

Mateusz Choiński

**Czasowe przetwarzanie informacji jako kluczowy aspekt
językowego i niejęzykowego funkcjonowania poznawczego
osób z afazją**

Praca doktorska
wykonana w Pracowni Neurofizjologii Umysłu
Instytutu Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN

PROMOTOR:
dr hab. Aneta Szymaszek

Warszawa, 2024



Badania przedstawione w niniejszej pracy prowadzone były w ramach projektu OPUS 11 UMO-2016/21/B/HS6/03775 „Neuronalne korelaty terapii opartej na czasowym przetwarzaniu informacji u osób z afazją” finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

Projekt, w ramach którego wykonano poniższe badania, został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję ds. Etyki Badań Uniwersytetu SWPS (wniosek nr 35/2017, opinia nr 26/2017).

Spis treści

Streszczenie	5
Abstract	7
Lista artykułów	9
1. Wstęp	11
1.1. Afazja	11
1.1.1. Definicje i epidemiologia	11
1.1.2. Modele afazji	12
1.1.3. Zaburzenia niejęzykowych funkcji poznawczych w afazji	17
1.2. Czasowe przetwarzanie informacji	20
1.2.1. Hierarchiczny model czasowego przetwarzania informacji	20
1.2.2. Zaburzenia czasowego przetwarzania informacji u osób z afazją	22
1.3. Zastosowanie treningów niejęzykowych funkcji poznawczych w terapii afazji .	24
2. Założenia i cele pracy	28
3. Opis badań własnych	31
3.1. Związki pomiędzy pamięcią, czasowym przetwarzaniem informacji i deficytami rozumienia mowy u osób z afazją	31
3.2. Potencjał P300 jako wskaźnik sprawności poznawczej osób z afazją	34
3.3. Skuteczność treningu poznawczego opartego o czasowe przetwarzanie informacji u osób z afazją	37
4. Dyskusja	45
5. Podsumowanie i wnioski	53
Bibliografia	54
Spis publikacji naukowych autora	64
Artykuł 1	66
Oświadczenie współautorów	66
Artykuł	70

Artykuł 2	84
<i>Oświadczenie współautorów</i>	84
<i>Artykuł</i>	88
Artykuł 3	102
<i>Oświadczenie współautorów</i>	102
<i>Artykuł</i>	105

Streszczenie

Dane epidemiologiczne wskazują na to, że z roku na rok coraz więcej osób doświadcza udaru mózgu. Jedną z najczęstszych konsekwencji udaru jest afazja, definiowana jako zaburzenie funkcji językowych. Obecnie coraz powszechniej zwraca się uwagę na występowanie u osób z afazją deficytów w zakresie niejęzykowych funkcji poznawczych, takich jak pamięć, uwaga, planowanie, czy czasowe przetwarzanie informacji (CzPI). Deficyty te wpływają na głębokość zaburzeń językowych i utrudniają proces terapii. Ze względu na czasową dynamikę produkcji i rozumienia mowy, a także innych operacji poznawczych wspierających procesy językowe, zaburzenia CzPI wydają się mieć szczególną znaczenie dla trudności obserwowanych w afazji.

Przedstawiony cykl badań składa się z trzech artykułów dotyczących powiązań niejęzykowych funkcji poznawczych, ze szczególnym naciskiem na sprawność CzPI, z funkcjami językowymi u osób z afazją.

Badanie pierwsze dotyczy zależności pomiędzy pamięcią krótkotrwałą i operacyjną, CzPI i rozumieniem mowy. Zaobserwowano, że osoby z afazją wykazują większą sprawność pamięci krótkotrwałej, zarówno werbalnej, jak i przestrzennej, niż operacyjnej. Ponadto wyższy poziom werbalnej i przestrzennej pamięci krótkotrwałej oraz werbalnej i przestrzennej pamięci operacyjnej korespondował z lepszym rozumieniem mowy. Dalsze analizy wykazały, że relacja pomiędzy sprawnością pamięci a CzPI zależy od modalności zapamiętywanego materiału. CzPI okazało się ściśle związane z przestrzenną pamięcią operacyjną. Jego znaczenie było jednak mniej istotne dla funkcjonowania pacjentów w zakresie werbalnej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej oraz przestrzennej pamięci krótkotrwałej. W przypadku tych rodzajów pamięci u osób z afazją kluczową rolę okazała się odgrywać głębokość deficytów rozumienia mowy.

Drugie badanie miało na celu określenie powiązań pomiędzy parametrami potencjału P300 a poziomem funkcji poznawczych u osób z afazją. Wykazano, że im krótsza latencja potencjału, tym wyższy poziom CzPI, szybkości psychoruchowej, przestrzennej pamięci krótkotrwałej, planowania, rozumienia słów, globalnego rozumienia mowy, a także fluencji słownej. Wyniki te świadczą o tym, że u osób z afazją latencja potencjału P300 może stanowić trafny wskaźnik poziomu funkcji

poznańczych, w szczególności tych dla sprawności których kluczowe jest tempo przetwarzania informacji.

Badanie trzecie miało na celu weryfikację skuteczności nowej ścieżki terapeutycznej bazującej na programie Dr Neuronowski® opracowanej w ramach niniejszego projektu dla osób z afazją. Trening ten opierał się na kompleksowym usprawnianiu wielu funkcji poznańczych, z głównym naciskiem na CzPI. Wykazano, że przyniósł on poprawę zarówno w zakresie trenowanych niejęzykowych funkcji poznańczych, jak i w zakresie niećwiczonych funkcji językowych. Po treningu z wykorzystaniem nowej ścieżki programu Dr Neuronowski® zaobserwowano poprawę w zakresie CzPI, werbalnej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej, a także słuchu fonemowego, globalnego rozumienia mowy, rozumienia gramatyki, nazywania i fluencji słownej. Z kolei trening kontrolny, oparty wyłącznie na ćwiczeniach językowych, przyniósł poprawę jedynie w zakresie trenowanych funkcji. Wyniki te wskazują na to, że ćwiczenia niejęzykowych funkcji poznańczych, w tym CzPI, przynoszą większe korzyści, niż samo trenowanie funkcji językowych.

Prezentowany cykl badań wskazuje na znaczenie niejęzykowych funkcji poznańczych w kompleksowym rozumieniu, diagnostyce i rehabilitacji afazji. Szczególne znaczenie ma tu CzPI, uważane przez niektórych badaczy za logistyczną podstawę funkcji poznańczych, w tym funkcjonowania językowego. Włączenie ćwiczeń CzPI i innych niejęzykowych funkcji poznańczych w zakres terapii afazji może przynieść znaczące benefity dla pacjentów.

Abstract

Epidemiological data indicates that the number of people suffering a stroke is increasing every year. One of the most common consequences of a stroke is aphasia, defined as an impairment of language functions. Growing attention is being paid to the occurrence of deficits in non-linguistic cognitive functions in individuals with aphasia, such as memory, attention, planning, and temporal information processing (TIP). These deficits intensify the severity of language impairments and hinder the therapy process. Given the temporal dynamics of speech production and comprehension, as well as other cognitive functions supporting language processes, TIP deficits appear to play a particularly significant role in the deficits observed in aphasia.

The present thesis consists of three articles focusing on the relationship between non-linguistic cognitive functions, with a special focus on TIP efficiency, and language functions in individuals with aphasia.

The first study examines the relationship between short-term and working memory, TIP, and speech comprehension. It was observed that individuals with aphasia exhibit greater short-term memory efficiency, both verbal and spatial, compared to working memory. Furthermore, higher levels of verbal and spatial short-term memory, as well as verbal and spatial working memory, were associated with better speech comprehension. Further analyses showed that the relationship between memory performance and TIP depends on the modality of the memorised material. TIP was found to be closely linked to spatial working memory. However, its significance was less pronounced for verbal short-term and working memory, as well as spatial short-term memory. In these types of memory in individuals with aphasia, the severity of speech comprehension deficits played a key role.

The second study aimed to determine the relationship between the parameters of the P300 potential and the efficiency of cognitive functions in individuals with aphasia. It was demonstrated that shorter latency of the potential was associated with better TIP, psychomotor speed, spatial short-term memory, planning, word comprehension, global speech comprehension, and verbal fluency. These results suggest that in individuals with aphasia, the latency of the P300 potential may serve as a reliable indicator of cognitive function efficiency, particularly those functions for which speed of information processing is critical.

The third study evaluated the effectiveness of a new training developed for individuals with aphasia, based on the Dr. Neuronowski® program. This training focused on the comprehensive improvement of various cognitive functions with an emphasis on TIP. It was shown to improve both trained non-linguistic cognitive functions and untrained language functions. After training, the improvement was observed in TIP, verbal short-term and working memory, phonemic hearing, global speech comprehension, grammar comprehension, naming, and verbal fluency. In contrast, the control training, which was based solely on language exercises, resulted in improvement only in the directly trained functions. These findings indicate that exercises that target non-linguistic cognitive functions, including TIP, provide greater benefits than training language functions alone.

This presented series of studies highlights the importance of non-linguistic cognitive functions in the comprehensive understanding, diagnosis, and rehabilitation of aphasia. In particular, TIP is considered by some researchers to be a logistical basis of cognitive functions, including language functioning. Incorporating TIP exercises and other non-linguistic cognitive function training into aphasia therapy may have significant benefits for patients.

Lista artykułów

Niniejsza praca doktorska składa się z trzech artykułów naukowych, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach:

Artykuł 1:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., Szymaszek, A. (2020). Working Memory in Aphasia: The Role of Temporal Information Processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802.

Artykuł 2:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., Szymaszek, A. (2023). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 58(2), 256–269.

Artykuł 3:

Choinski, M., Stanczyk, M., Szymaszek, A. (2023). Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia. *Scientific Reports*, 13(1), 14053.

1. Wstęp

Niniejsza praca doktorska dotyczy związków niejęzykowych funkcji poznawczych z poziomem deficytów językowych u osób z afazją, ze wskazaniem szczególnej roli czasowego przetwarzania informacji (CzPI). We Wstępie przybliżone zostanie zagadnienie afazji - jej definicje, epidemiologia i modele. Następnie scharakteryzowane zostaną deficyty niejęzykowych funkcji poznawczych występujących w tym zaburzeniu. Ze względu na temat pracy i opisanych w niej badań, szczegółowo omówiona zostanie problematyka CzPI i zaburzeń tej funkcji u osób z afazją. W ostatnim rozdziale Wstępu opisane zostaną badania nad skutecznością treningów niejęzykowych funkcji poznawczych, w tym CzPI, w terapii afazji.

1.1. Afazja

1.1.1. Definicje i epidemiologia

Nazwa „afazja” pochodzi od greckiego słowa *αφασία* oznaczającego „brak mowy”. Afazja definiowana jest jako „zaburzenia przetwarzania językowych informacji wynikające z nabytego, ogniskowego uszkodzenia mózgu” (Pachalska, 2007, s. 96). Podobną definicję zaproponowali Papathanasiou i Coppens (2011), według których afazja jest „nabytym, selektywnym zaburzeniem modalności językowej i funkcji językowych, powstały w wyniku uszkodzenia w obrębie dominującej językowo półkuli mózgu (przeważnie lewej - przyp. M. Ch.), wpływającym na możliwości komunikacji, funkcjonowanie społeczne, jakość życia pacjenta oraz jakość życia jego rodziny i opiekunów” (s. XX). Ze względu na temat pracy warto zwrócić uwagę na to, że definicje te ograniczają obraz deficytów występujących w afazji do zaburzeń funkcjonowania językowego.

Afazja jest najczęściej konsekwencją udaru mózgu. Liczba udarów mózgu rośnie z roku na rok. Według danych epidemiologicznych z roku 2021 udar mózgu jest trzecią, po chorobie niedokrwiennej serca i infekcji COVID-19, przyczyną zgonów na świecie (Feigin i in., 2024). Rocznie odnotowuje się około 12,2 miliona nowych przypadków udarów. Oznacza to, że co 3 sekundy ktoś na świecie doznaje udaru mózgu. Według szacunków Światowej Organizacji Udaru co czwarta osoba powyżej 25 roku życia dozna udaru (World Stroke Organization, 2022). Co wydaje się kluczowe, liczba nowych przypadków udaru podwoiła się w ciągu ostatnich 30 lat. Co więcej, szacuje się

że w latach 2015-2035 wzrośnie ona o kolejne 34% (Stevens i in., 2017). Przyczyną tego trendu jest z jednej strony rosnąca liczba osób starszych, stanowiących szczególną grupę ryzyka. Z drugiej strony coraz częściej odnotowywane są przypadki udaru wśród osób młodszych (w grupie wiekowej 30-40 lat; Ramirez i in., 2016). Jest to spowodowane coraz powszechniejszym występowaniem w tej grupie czynników ryzyka udaru, takich jak otyłość, nadciśnienie czy cukrzyca. W ostatnich latach wzrost liczby udarów niedokrwiennych wynikał także z powikłań związanych z infekcją COVID-19 (Beyrouti i in., 2020).

Afazja dotyka około jednej trzeciej pacjentów po udarach (Enderby i Sutton, 2020). W roku 2022 na świecie żyło około 15 milionów osób z afazją (Ivanova i Dronkers, 2022). Szacuje się, że 61% osób z afazją wciąż doświadcza jej objawów rok po udarze (Pedersen i in., 2004), zaś współczesne metody rehabilitacji pozwalają na pełną restytucję funkcji językowych w przypadku jedynie ok. 25% pacjentów (Flowers i in., 2016). Z tego powodu wielu badaczy próbuje lepiej zrozumieć to zaburzenie i opracować innowacyjne i skuteczne metody jego neurorehabilitacji.

1.1.2. Modele afazji

Historia współczesnej afazjologii sięga dziewiętnastego wieku. Pośmiertne badanie mózgów pacjentów wykazujących za życia deficyty językowe pozwoliło na scharakteryzowanie obszarów odpowiedzialnych za poszczególne funkcje. W ten sposób Paul Broca (1865, za: Tippet i Hillis, 2017) opisał pacjentów z uszkodzeniem w tylnej części lewego płata czołowego, za życia charakteryzujących się niepływną, wysiłkową mową. Obszar uszkodzenia został nazwany na jego cześć polem Broki, a jego lokalizację precyzyjniej określono jako tylną część dolnego zakrętu czołowego. W tym samym okresie Karl Wernicke (1881, za: Tippet i Hillis, 2017) badając mózgi pacjentów charakteryzujących się płynną, ale niezrozumiałą mową i trudnościami z rozumieniem mowy wskazał na uszkodzenia w obrębie tylnego obszaru lewego płata skroniowego, miejsca nazwanego później obszarem Wernickiego. Obserwacje mózgów pacjentów pozwoliły na opracowanie modelu mózgowej lokalizacji funkcji językowych, nazwanego Modelem Klasycznym (Tremblay i Dick, 2016) lub modelem Broki-Wernickiego-Lichtheima-Geschwinda (Poeppel i Hickok, 2004). Co prawda późniejsze odkrycia nie pozwalają ograniczać lokalizacji funkcji językowych jedynie do obszarów Broki i Wernickiego, model ten dał jednak początek klasycznej typologii afazji. Poniżej

krótko scharakteryzowane zostaną najczęściej spotykane rodzaje afazji opisane na podstawie Modelu Klasycznego.

Afazja Broki, zwana także ruchową, charakteryzuje się niepłynną, wysiłkową mową wynikającą z zaburzenia organizacji ruchów mięśni aparatu artykulacyjnego (Jodzio i Nyka, 2008). Pacjenci często posługują się stylem telegraficznym, lub komunikują się przy pomocy pojedynczych słów. W mowie występują agramatyzmy. Zazwyczaj rozumienie mowy jest zachowane, mogą jednak wystąpić trudności z rozumieniem złożonych struktur gramatycznych. Afazja Broki najczęściej występuje na skutek uszkodzeń w tylnej części lewego zakrętu czołowego dolnego, wyspy, wieczka czołowego i okolicy przedruchowej (Potagas i in., 2011a).

Drugim klasycznym rodzajem afazji jest afazja Wernickiego, zwana także sensoryczną. Charakteryzuje się ona płynną mową, zawierającą jednak liczne neologizmy, parafazje semantyczne i fonemowe i kontaminacje (zlepki kilku słów), co w przypadku znacznego nasilenia tych objawów określane jest mianem żargonu afatycznego. Ze względu na zaburzenia słuchowej kontroli mowy, pacjenci często nie mają świadomości, że ich mowa jest niezrozumiała. Pacjenci ci wykazują również deficyty w rozumieniu mowy spowodowane zaburzeniem słuchu fonemowego i różnicowania dźwięków mowy. Ten wariant afazji jest najczęściej spowodowany uszkodzeniami w tylnej części lewego zakrętu skroniowego górnego oraz przyległych obszarach potylicznych, ciemieniowych i skroniowych (Jodzio i Nyka, 2008).

Kolejnym rodzajem afazji jest afazja kondukcyjna (przewodzeniowa). Dominującą trudnością są w jej przypadku deficyty w powtarzaniu słyszanej mowy. Pacjenci często mają zachowane zdolności rozumienia mowy oraz cechują się płynną mową (Jodzio i Nyka, 2008). W mowie występują jednak parafazje fonemowe. Pacjenci mają również trudności z nazywaniem. Pierwotnie uważano, że afazja ta jest skutkiem uszkodzenia lewego pęczka łukowego łączącego okolice Broki i Wernickiego (Bernal i Ardila, 2009). Obecnie wskazuje się jednak na uszkodzenia w obrębie lewego styku skroniowo-ciemieniowego, wyspy, pierwotnej kory słuchowej i zakrętu nadbrzeżnego (Potagas i in., 2011a).

Afazja globalna charakteryzuje się głębokim zaburzeniem wszystkich funkcji językowych - pacjenci charakteryzują się zarówno niepłynną mową, jak i wykazują głębokie zaburzenia rozumienia, nazywania i powtarzania (Potagas i in., 2011a). Występuje ona na skutek rozległych uszkodzeń lewej półkuli obejmujących okolice Broki i Wernickiego (Mazzocchi i Vignolo, 1979).

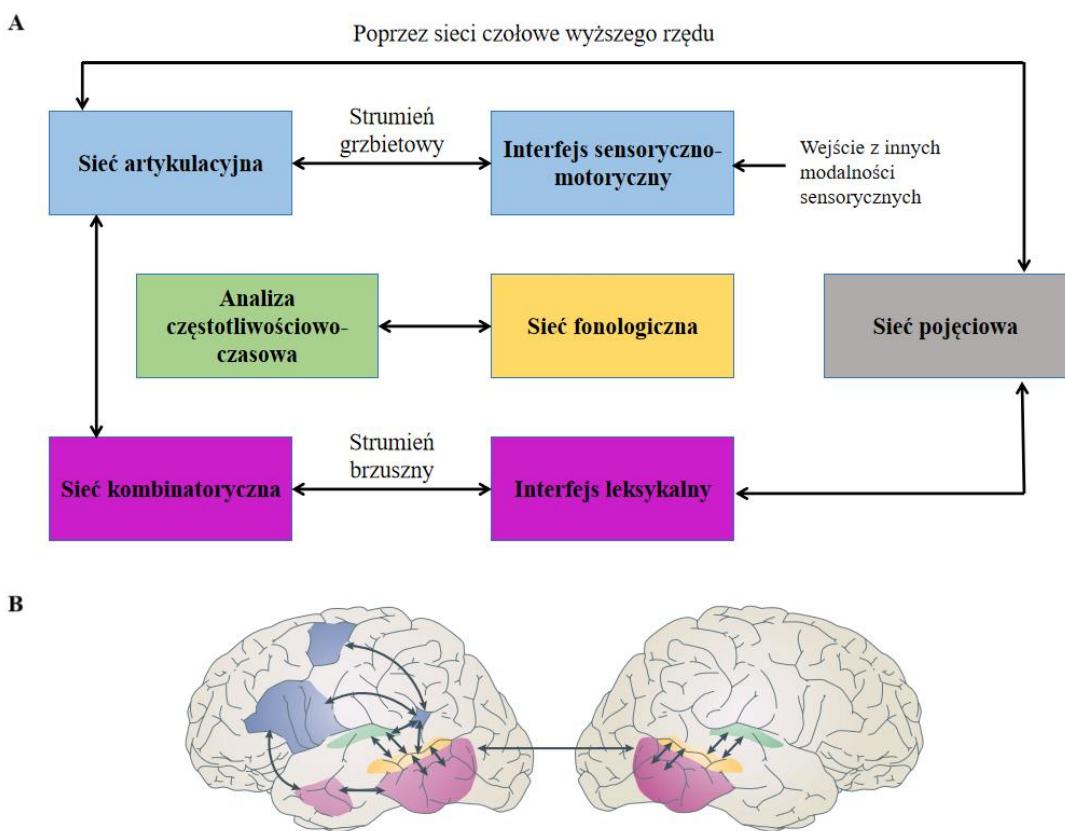
W afazji nominacyjnej dominującym objawem są trudności z nazywaniem. Pacjent mówi w sposób płynny, w jego mowie występuje niewiele parafazji, jednak często pojawiają się przerwy spowodowane trudnościami w wyszukiwaniu odpowiednich słów. Afazja ta może być spowodowana lezjami w różnych obszarach, często wskazuje się jednak na uszkodzenia w tylnej części lewej półkuli, w strukturach takich jak zakręt kątowy lub środkowy zakręt skroniowy (Potagas i in., 2011a).

Kolejnym rodzajem afazji są afazje transkorowe. Można wyróżnić wśród nich transkorową afazję ruchową, transkorową afazję czuciową i transkorową afazję mieszaną. Wszystkie te rodzaje afazji charakteryzują się występowaniem zaburzeń funkcji językowych przy zachowanej zdolności powtarzania. Pacjenci z transkorową afazją ruchową wykazują deficyty w produkcji mowy podobne do występujących w afazji Broki, potrafią jednak powtarzać usłyszane komunikaty w sposób płynny i poprawny gramatycznie, co wiąże się z uszkodzeniami w obszarach z przodu lub powyżej okolicy Broki (Tippet i Hillis, 2017) oraz włókien docierających do okolicy Broki (Jodzio i Nyka, 2008). Transkorowa afazja czuciowa z kolei charakteryzuje się zaburzeniami rozumienia mowy i ekspresji typowymi dla afazji Wernickego, przy zachowanym prawidłowym powtarzaniu. Wiąże się ona z uszkodzeniami w obszarach wokół okolicy Wernickego. Natomiast w transkorowej afazji mieszanej występują zarówno trudności z produkcją mowy, głęboko zaburzone rozumienie, ale zachowane powtarzanie, któremu towarzyszy echolalia. Uszkodzenie w tym przypadku obejmuje rozległe obszary lewej półkuli w okolicy perisylwiańskiej powodujące odizolowanie okolic Broki i Wernickego od innych obszarów mózgu (Tippet i Hillis, 2017).

O ile omówione powyżej rodzaje afazji wciąż są przytaczane w literaturze, w praktyce rzadko można spotkać pacjentów wykazujących profil objawów charakterystyczny dla konkretnego z tych typów. Współczesne badania wskazują bowiem, że lokalizacja funkcji językowych nie jest ograniczona do konkretnych pojedynczych obszarów mózgu, jak pierwotnie uważano, ale u ich podłożu leży działanie całych sieci obszarów i połączeń między nimi.

Obecnie jednym z najpopularniejszych modeli przetwarzania mowy jest model dwustrumieniowy zaproponowany przez Hickoka i Poeppela (2007). Zgodnie z nim, przetwarzanie informacji językowej odbywa się w dwóch strumieniach: grzbietowym i brzusznym. Schematyczny diagram modelu przedstawiono na Rycinie 1. Pierwszym etapem przetwarzania mowy jest analiza charakterystyki częstotliwościowej i czasowej fali dźwiękowej. Odbywa się ona obupółkulowo w pierwotnej korze słuchowej. Udział

obu półkul został potwierdzony wynikami badań z użyciem neuroobrazowania, wskazującymi na obustronne zwiększenie aktywności w zakręcie skroniowym górnym i bruździe skroniowej górnej podczas słuchania dźwięków mowy (Okada i in., 2010; Price, 2012). Uważa się jednak, że pomimo zaangażowania obu półkul w analizę dźwięków mowy, ich rola się różni. Zatorre i współpracownicy (2002) sugerują, że lewa półkula jest odpowiedzialna za analizę szybkich zmian akustycznych (rozdzielcość czasowa), z kolei prawa odpowiada za przetwarzanie częstotliwości dźwięków (rozdzielcość spektralna). Kwestia specjalizacji półkulowej w analizie dźwięków wciąż pozostaje jednak tematem badań. Następnie w bruździe skroniowej górnej obupółkulowo, choć z przewagą lewej półkuli, ma miejsce przetwarzanie fonologiczne (Hickok i Poeppel, 2007). W kolejnym etapie przetwarzanie rozdziela się na dwa systemy. Strumień brzuszny odpowiada za przetwarzanie dźwięków mowy na reprezentacje pojęciowe. Angażuje tylne płaty skroniowe, które przechowują informację na temat relacji między informacjami fonologicznymi a reprezentacjami pojęciowymi. Przetwarzanie składniowe ma z kolei miejsce w przednim płacie skroniowym. Drugi z systemów - strumień grzbietowy - ma już silną lewopółkulową dominację. W nim słuchowe reprezentacje mowy są przetwarzane w schematy artykulacyjne. Obejmuje on lewy styk skroniowo-ciemieniowy i tylną część lewego dolnego zakrętu czołowego, korę przedruchową i przednią część wyspy (Hickok i Poeppel, 2007).



Rycina 1. A: Schemat dwustrumieniowego modelu przetwarzania mowy Hickoka i Poeppela. B: Lokalizacja dwóch strumieni przetwarzania mowy w mózgu (opracowanie własne na podstawie: Hickok i Poeppel, 2007).

Fridriksson i współpracownicy (2016, 2018) wykazali użyteczność dwustrumieniowego modelu w diagnostyce afazji, przeprowadzając badania mające powiązać lokalizację lezji z demonstrowanymi przez pacjentów objawami. Zwrócili uwagę na to, że, pomimo że produkcja mowy jest zaburzona przeważnie w wyniku uszkodzenia strumienia grzbietowego, zaś rozumienie - brzusznego, to poszczególne funkcje językowe oceniane przy pomocy testów neuropsychologicznych angażują wiele procesów zachodzących dzięki zaangażowaniu obu strumieni. Pacjenci posiadający lezie w różnych obszarach mogą zatem demonstrować zbliżone objawy, jeśli obszary te były częścią tej samej sieci zaangażowanej w daną funkcję językową. Obecnie odchodzi się zatem od modeli klasyfikacyjnych, przypisujących dany rodzaj deficytu do konkretnej lokalizacji, na rzecz charakterystyki obrazu demonstrowanych przez pacjenta objawów.

1.1.3. Zaburzenia niejęzykowych funkcji poznawczych w afazji

Pomimo, że afazja początkowo rozumiana była jako zaburzenie obejmujące jedynie funkcje językowe, od kilku lat zwraca się uwagę na deficyty niejęzykowych funkcji poznawczych u osób z afazją. Występowanie deficytów w zakresie niejęzykowych funkcji poznawczych okazuje się być w przypadku tych pacjentów zjawiskiem dość powszechnym. Fonseca i współpracownicy (2016) na podstawie systematycznego przeglądu 47 badań uwzględniających w sumie wyniki aż 1710 osób z afazją podają, że w 61% badań osoby z afazją miały niższe wyniki w testach niejęzykowych funkcji poznawczych w porównaniu z osobami zdowymi. Dane literaturowe donoszą, że osoby z afazją wykazują deficyty w zakresie funkcji wykonawczych (Dutta i in., 2023; Fridriksson i in., 2006; Purdy, 2002), uwagi (Murray, 2012; Varkanitsa i in., 2023; Villard i Kiran, 2018) i pamięci operacyjnej, zarówno werbalnej jak i przestrzennej (Mayer i Murray, 2012; Potagas i in., 2011b; Salmons i in., 2022). Co istotne, wielu badaczy wskazuje, że trudności w niejęzykowych funkcjach poznawczych pogłębiają zaburzenia językowe i co więcej mogą też obniżać skuteczność terapii afazji (np. Fillingham i in., 2006; Fonseca i in., 2016). Tak na przykład, Seniów i współpracownicy (2009) przeprowadzili badanie mające na celu ocenę funkcji wzrokowo-przestrzennej i myślenia abstrakcyjnego i ich wpływu na skuteczność terapii afazji. Wykazali, że osoby z afazją w fazie podostrej (mniej niż 6 miesięcy od udaru) osiągnęły istotnie niższe wyniki w testach pamięci operacyjnej i myślenia abstrakcyjnego od osób zdrowych. Co więcej, okazało się, że poziom przestrzennej pamięci operacyjnej przewidywał wielkość poprawy w zakresie nazywania i rozumienia po trzytygodniowym okresie rehabilitacji logopedycznej.

W wielu badaniach przeprowadzano kompleksową ocenę funkcji poznawczych u osób z afazją. I tak Kalbe i współpracownicy (2005) dokonali oceny zaburzeń językowych i niejęzykowych osób z afazją. Wśród niejęzykowych funkcji poznawczych uwzględnili zadania oceniające poziom niewerbalnej pamięci krótkotrwałej i średnioterminowej, uwagi i rozumowania. Badacze wykazali, że 94% zbadanych przez nich pacjentów wykazywało zaburzenia w co najmniej jednej z domen niejęzykowych. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów wykazywało deficyty w zakresie pamięci krótkotrwałej, 60% - średnioterminowej, 77% w zakresie uwagi i 73% w zakresie rozumowania. Co więcej, poziom tych funkcji związany był z głębokością zaburzeń

językowych, szczególnie rozumieniem tekstu czytanego, rozumieniem słuchowym, rozumieniem złożonych komunikatów i fluencją semantyczną.

Podobnej próby określenia profili zaburzeń poznawczych u osób z afazją podjęli się Marinelli z zespołem (2017). Obok standardowej diagnozy funkcji językowych oceniano uwagę, funkcje wykonawcze, rozumowanie logiczne, pamięć, rozpoznawanie wzrokowo-słuchowe i zdolności wzrokowo-przestrzenne. Na podstawie analizy skupień autorzy wyodrębniли w grupie blisko dwustu osób z afazją trzy podgrupy pacjentów: 1) grupę bez zaburzeń poznawczych, ale w przypadku niektórych pacjentów z występowaniem deficytów w zakresie rozpoznawania wzrokowo-słuchowego (34% badanych), 2) grupę wykazującą średniej głębokości deficyty funkcji poznawczych (40% badanych) i 3) grupę o głębokich zaburzeniach we wszystkich domenach poznawczych (26% badanych). Grupy o niższym poziomie niejęzykowych funkcji poznawczych charakteryzowały się także niższym poziomem funkcji językowych, takich jak rozumienie mowy, czytanie i literowanie.

Schumacher i współpracownicy (2019) postanowili wyodrębnić domeny zaburzeń funkcji uwagowych i wykonawczych w badaniu z udziałem pacjentów z chroniczną afazją i powiązać je z lokalizacją lezji. Przy pomocy analizy głównych składowych przeprowadzonej na wynikach 10 testów funkcji niejęzykowych opisali trzy domeny zaburzeń: 1) przerzutność-aktualizacja (uwzględniające wyniki testów badających podzielność uwagi, uwagę wzrokowo-przestrzenną, planowanie i wykrywanie reguł), 2) hamowanie-generowanie (uwzględniające wyniki zadań badających hamowanie reakcji i tworzenie kategorii) oraz 3) szybkość (uwzględniająca czasy reakcji). Zaburzenia w obrębie domen poznawczych zostały następnie powiązane z lokalizacją lezji. Składowa ‘przerzutność-aktualizacja’ związana była z tylnymi obszarami skroniowo-potylicznymi lewej półkuli i obupółkulowymi przyśrodkowymi obszarami ciemieniowymi. Składowa ‘hamowanie-generowanie’ związana była z lewopółkulowymi obszarami czołowymi i obupółkulowymi przyśrodkowymi czołowymi. Z kolei składowa ‘szybkość’ wiązała się z prawopółkulowymi klastrami czołowo-ciemieniowo-potylicznymi.

Podsumowując, przytoczone badania wskazują na występowanie zaburzeń niejęzykowych w różnych domenach poznawczych u znacznej części osób z afazją. Profil tych zaburzeń jest związany z umiejscowieniem lezji. Omówione prace bazowały na diagnostyce neuropsychologicznej i neuroobrazowej. Warto jednak wspomnieć, że zaburzenia funkcji poznawczych u osób z afazją można monitorować także przy

pomocy metod elektrofizjologicznych. Ocena parametrów potencjałów skorelowanych ze zdarzeniem (ang. *event-related potentials*, ERP) pozwala na wnioskowanie o sprawności poznawczej nawet u osób z głęboką afazją. Najwcześniejszym całkowicie endogennym, a więc związanym z aktywnością poznawczą, potencjałem jest P300. Jest to pozytywny potencjał o wysokiej amplitudzie, związany ze zmianą reprezentacji kontekstu bodźca, pojawiający się w granicach 300-600 ms od prezentacji bodźca (Donchin, 1981; Polich, 2007). Jest on rejestrowany podczas prezentacji bodźców o różnej częstotliwości, w odpowiedzi na pojawienie się oczekiwanej (ze względu na instrukcję zadania) bodźca rzadkiego, na którym osoba badana skupia uwagę. Potencjał P300 najczęściej rejestruje się przy zastosowaniu procedur typu *oddball* polegających na reagowaniu na bodziec rzadki, bądź Go/No-Go - kiedy to należy nacisnąć przycisk w odpowiedzi na bodźce częste, a w odpowiedzi na bodziec rzadki wyhamować reakcję. Amplituda potencjału P300 jest interpretowana jako wskaźnik aktywacji układu nerwowego podczas przetwarzania informacji. Z kolei latencja świadczy o szybkości klasyfikowania bodźców (Polich, 2007). Ze względu na wysokie koreacje z różnymi zadaniami poznawczymi, wielu badaczy uważa latencję P300 za wskaźnik ogólnej wydolności poznawczej (Emmerson i in., 1989; Polich i Martin, 1992). Wydłużenie latencji i obniżenie amplitudy P300 obserwuje się w przypadku pogorszenia funkcji poznawczych np. w starzeniu (Fjell i Walhovd, 2001). Ponadto, nieprawidłowe parametry P300 obserwuje się również w chorobach układu nerwowego. Badania z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimera wykazały obniżenie amplitudy i wydłużenie latencji potencjału w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych (Lee i in., 2013; Polich i Corey-Bloom, 2005). Wydłużoną latencję i zmniejszoną amplitudę P300 wykazano również u pacjentów z chorobą Parkinsona (Xu i in., 2022). Co więcej, parametry te związane były z głębokością zaburzeń poznawczych w tych grupach.

Potencjał P300 jest wykorzystywany również do monitorowania w czasie zmian poziomu funkcji poznawczych u osób z afazją. Nolfe i współpracownicy (2006) dokonywali oceny P300 rejestrowanego podczas słuchowej procedury *oddball* w grupie pacjentów z afazją bezpośrednio po udarze, a także co miesiąc przez okres sześciu miesięcy. Wykazali oni, że o ile w pierwszym pomiarze, niedługo po wystąpieniu udaru, P300 udało się zarejestrować u mniej niż połowy pacjentów (41%), to w okresie półrocznym odsetek ten wzrósł do 66%. Co więcej, pacjenci u których w pierwszym pomiarze udało się zarejestrować potencjał P300 osiągali lepsze wyniki w testach mierzących rozumienie mowy w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Nastąpiła

u nich także największa poprawa w zakresie funkcji językowych w okresie sześciu miesięcy. Podobnej próby podjęli się Cocquyt z zespołem (2021) badając osoby z afazją w dwóch punktach czasowych: około tygodnia po udarze (faza podostra) i około 30 tygodni po udarze (faza chroniczna). Wykazali oni, że uczestnicy u których w pierwszym pomiarze zarejestrowano potencjał P300 o parametrach zbieżnych z normatywnymi wykazali większą poprawę w zakresie rozumienia mowy niż ci u których parametry P300 były zaburzone. Badania te wskazują zatem na zasadność tezy, że potencjał P300 może być wiarygodnym wskaźnikiem poziomu funkcjonowania poznawczego również u osób z afazją, co więcej ocena jego parametrów może mieć wartość progностyczną dla efektów poprawy funkcji językowych.

Kończąc rozdział o niejęzykowych funkcjach poznawczych zaburzonych u osób z afazją, należy wspomnieć, że kolejną taką funkcją jest CzPI. Jednak ze względu na istotną rolę CzPI w tematyce niniejszej pracy, funkcja ta zostanie szerzej omówiona w odrębnym podrozdziale. Wielu autorów wskazuje na kluczowe znaczenie CzPI dla trudności językowych po udarze, jak i szeroko rozumianego funkcjonowania poznawczego (Fink i in., 2006; Szelag i in., 2015, Szymaszek i in., 2009; von Steinbüchel i in., 1999).

1.2. Czasowe przetwarzanie informacji

1.2.1. Hierarchiczny model czasowego przetwarzania informacji

Jednym z pionierów badań nad czasowym przetwarzaniem informacji był Paul Fraisse (1963), który rozumiał to zjawisko jako umiejętność spostrzegania zmian we własnym organizmie i środowisku, w którym się funkcjonuje. Kompleksowy model CzPI, nazywany modelem hierarchicznym, zaproponował Ernst Pöppel (1989; 1997; 2009). Ze względu na jego kluczowe znaczenie dla opisanych w niniejszej pracy badań postaram się przybliżyć go w kolejnym paragrafie.

Zgodnie z teorią Pöppela można wyróżnić czas obiektywny - ujmowany w kategoriach fizycznych, płynący w sposób ciągły i czas subiektywny - odczuwany indywidualnie przez każdą osobę i płynący nierównomiernie. Subiektywne postrzeganie upływu czasu jest związane z działaniem mechanizmów mózgowych. W ramach swojego modelu Pöppel (1997) wyróżnił kilka poziomów przetwarzania czasu subiektywnego o uporządkowanej hierarchii, na których opiera się przetwarzanie bodźców.

Pierwszy, i najbardziej podstawowy poziom operuje w zakresie dziesiątek milisekund. Sprawne przetwarzanie informacji w tym zakresie pozwala na ocenę jednoczesności lub niejednoczesności bodźców, a także postrzegania ich kolejności. Bodźce muszą być oddzielone odpowiednio długą przerwą, żeby zostały odebrane jako niejednoczesne. Długość tej przerwy jest zależna od modalności, tak na przykład w celu odebrania bodźców słuchowych jako niejednoczesne musi je oddzielać przerwa o długości co najmniej 2-5 ms, zaś dla bodźców wzrokowych wynosi ona co najmniej 20-30 ms (Pöppel, 1989).

Z postrzeganiem kolejności wiąże się pojęcie rozdzielczości czasowej, czyli zdolności do postrzegania następstwa czasowego bodźców prezentowanych w szybkiej sekwencji. Wskaźnikiem rozdzielczości czasowej jest Próg Postrzegania Kolejności (PPK; ang. *temporal order threshold*). Oznacza on najkrótszy odstęp pomiędzy dwoma bodźcami potrzebny do podania ich kolejności z co najmniej 75%-ową poprawnością (Fink i in., 2005). Próg ten jest podobny dla bodźców różnych modalności. W przypadku młodych zdrowych osób wynosi około 30-80 ms (Szelag i in., 2022). Ocena PPK najczęściej odbywa się na podstawie rozróżniania kolejności bodźców słuchowych (Fostick i Babkoff, 2013; 2017; Ulbrich i in., 2009). Powszechnie stosowana jest procedura rozdzielnouszna polegająca na ocenie kolejności bodźców prezentowanych w szybkim następstwie - pierwszy z bodźców prezentowany jest do jednego z uszu osoby badanej, drugi - do drugiego. Zadaniem osoby badanej jest określenie, czy najpierw słyszała dźwięk w uchu prawym, potem - w lewym, czy odwrotnie. Z kolei procedura obuuszna, zwana częstotliwościową polega na prezentowaniu jednocześnie do obu uszu osoby badanej dźwięków o różnej częstotliwości - wysokiego i niskiego z różnicą przerwą między nimi. W tym przypadku zadanie osoby badanej polega na określeniu, czy najpierw słyszała dźwięk wysoki, potem niski, czy też odwrotnie (Fostick i Babkoff, 2017). Niższe PPK, a więc krótsza przerwa potrzebna do prawidłowej identyfikacji kolejności dźwięków, świadczą o lepszej rozdzielczości czasowej, czyli większej sprawności czasowego przetwarzania informacji na poziomie dziesiątek milisekund.

W późniejszych latach scharakteryzowano również poziom kilkuset milisekund (Wittmann i in., 2001). Jest on związany z funkcjami ruchowymi, takimi jak programowanie sekwencji motorycznych. Najczęściej stosowanym paradygmatem do oceny wydajności tego poziomu jest zadanie synchronizacji naciśnięć (ang. *finger tapping task*; Hubel i in., 2013; López i Laje, 2019). Osoby badane proszone są

o zsynchronizowanie tempa naciśnięć z tempem prezentowanych dźwięków (naciskanie synchroniczne), lub naciskanie w komfortowym tempie (naciskanie spontaniczne).

Kolejnym poziomem w hierarchicznym modelu czasowego przetwarzania informacji jest poziom kilku sekund. Według Pöppela (1997, 2009) odpowiada on za odczuwanie teraźniejszości. Opiera się na mechanizmie integracyjnym, który scalą następujące po sobie zdarzenia w większe około 3-sekundowe jednostki. Dowodów na istnienie tego mechanizmu dostarczyły badania nad reprodukcją interwałów czasowych (Kagerer i in., 2002; Kowalska, 2003), w których wykazano, że najbardziej precyzyjnie odtwarzane są odcinki czasu o długości około 3 s. Ponadto, badania wykorzystujące paradygmat subiektywnego akcentowania, w którym osoba badana słucha serii monotonnych dźwięków i ma za zadanie nadać im subiektywny rytm, również wskazują, że uderzenia te integrowane są w grupy, których długość nie przekracza trzech sekund (Szelag i in., 1996; Szelag i in., 2022). Ostatnim poziomem jest tzw. trwanie – poziom, który łączy około trzysekundowe odcinki w dostępne świadomości całości. Według autora, stanowią on podstawę poczucia ciągłości upływającego czasu.

CzPI pełni zdaniem wielu badaczy bardzo ważną rolę w funkcjonowaniu poznawczym człowieka. Zgodnie z klasyfikacją funkcji poznawczych zaproponowaną przez von Steinbüchel i Pöppela (1993) można wyróżnić funkcje kontekstowe (funkcje „co”) odnoszące się do konkretnych modalności i treści, odpowiadających za treść subiektywnego doświadczenia oraz funkcje logistyczne (funkcje „jak”), określające ogólne reguły formalne aktywności umysłowej podczas przetwarzania. Przykładami funkcji kontekstowych są planowanie, pamięć, czy język. Z kolei przykładem funkcji logistycznej jest CzPI. Stanowi on według tych autorów neuronalną matrycę, na której opiera się działanie funkcji kontekstowych, takich jak planowanie (Nowak i in., 2016, Jablonska i in., 2022), pamięć operacyjna (Jablonska i in., 2020), czy język (Szelag i in., 2015). Ta ostatnia domena - językowa - jest szczególnie ważna ze względu na temat niniejszej pracy.

1.2.2. Zaburzenia czasowego przetwarzania informacji u osób z afazją

Mowa charakteryzuje się specyficzną organizacją czasową. Elementy komunikatu, aby zostać zrozumiane przez odbiorcę, muszą odznaczać się specyficzną dynamiką temporalną, zwykle nadawaną na poziomie nieświadomym (Abrams i in., 2010). Także zrozumienie wypowiedzi zależy od poprawnej identyfikacji wyrazów,

sylab i głosek, które opiera się na identyfikacji i uporządkowaniu szybko następujących po sobie dźwięków. Przetwarzanie informacji na poziomie kilkudziesięciu milisekund związane jest ze słuchem fonemowym, czyli zdolnością rozróżniania głosek. Spółgłoski zwarto-wybuchowe, takie jak b, p, g, k, d, t niezależnie od języka trwają około 30-40 ms, i w naturalnej mowie nie jesteśmy w stanie ich przedłużyć (Szeląg i Szymaszek, 2014). Zatem umiejętność analizy krótkich, trwających kilkadziesiąt milisekund, dźwięków pozwala na prawidłową identyfikację fonemów. Kolejnym przykładem na udział milisekundowego CzPI w rozumieniu mowy jest czas rozpoczęcia dźwięczności głoski (*Voice-Onset-Time*), definiowany jako czas pomiędzy końcem plozji (otwarcia w narządach artykulacyjnych drogi dla wydychanego powietrza), a początkiem vibracji fałdów głosowych (Szeląg i Szymaszek, 2014). Czas ten wynosi ok. 40 ms. Percepcja dźwięczności pozwala na rozróżnienie głosek dźwięcznych od bezdźwięcznych (jak d od t).

Kolejny poziom CzPI (poziom kilku sekund) zaangażowany jest w produkcję płynnej wypowiedzi, charakteryzującej się wypowiadaniem ok. 3-4 sylab lub dwóch słów w ciągu sekundy i segmentacją na fragmenty w kilkusekundowych przedziałach, pomiędzy którymi następuje krótka pauza. Ponadto, CzPI na poziomie kilku sekund bierze udział w aktualizacji słownictwa oraz produkcji i rozumieniu zdań (Szelag i in., 2015).

Jako pierwsi na zaburzenia CzPI u osób z afazją zwróciли uwagę Efron (1963) i Swisher i Hirsh (1972). W późniejszych latach wykazano, że rodzaj afazji jest związany z zaburzeniem CzPI w konkretnej domenie przetwarzania informacji w czasie. Szelag i współpracownicy (1997) wykazali, że osoby z afazją Broki wykazywali gorsze zdolności integracji bodźców w czasie na poziomie kilku sekund w porównaniu z osobami zdrowymi, pacjentami z afazją Wernickiego i pacjentami z uszkodzeniami prawej półkuli. Z kolei pacjenci z afazją Wernickiego demonstrowali podwyższony PPK (odnoszący się do poziomu kilkudziesięciu milisekund) w porównaniu z osobami zdrowymi, pacjentami z lezjami lewopółkulowymi nie wykazującymi objawów afazji oraz z lezjami prawopółkulowymi (von Steinbüchel i in., 1999). Umiejscowienie uszkodzenia mózgu jest więc związane ze specyficznym obrazem trudności w zakresie CzPI, co według niektórych autorów przekłada się na występowanie określonego rodzaju deficytów komunikacyjnych w afazji (Szelag i in., 2015). W ostatnich latach Oron i współpracowniczki (2015) wykazały, że pacjenci z afazją z dominacją zaburzeń rozumienia mowy charakteryzowali się ponad trzykrotnie wyższym PPK, niż osoby

zdrowe. U pacjentów średni odstęp między dźwiękami potrzebny do prawidłowej oceny ich kolejności wynosił 252 ms, podczas gdy u osób zdrowych był on równy 74 ms. Co więcej, analiza korelacji wykazała, że wysokość progu związana była z trudnościami językowymi. Im wyższy PPK (a więc im dłuższa przerwa potrzebna do prawidłowej oceny kolejności bodźców), tym niższa poprawność w testach mierzących rozumienie złożonych komunikatów, słuch fonemowy i różnicowanie dźwięczności. Badania te wskazują na występowanie zaburzeń w zakresie czasowego opracowywania informacji u osób z afazją, oraz ich związek z deficytami funkcji językowych.

Doniesienia te skłoniły do refleksji, czy poprawa w zakresie CzPI wiązać się może ze zwiększeniem sprawności w zakresie innych funkcji poznawczych (w tym językowych i niejęzykowych). Opierając się na modelu von Steinbüchel i Pöppela (1993) można podejrzewać, że poprawa logistycznej matrycy mózgu poprzez usprawnienie CzPI podniesie poziom funkcji kontekstowych. W kolejnym rozdziale omówione zostaną badania nad skutecznością treningów niejęzykowych funkcji poznawczych, w tym CzPI, w rehabilitacji afazji

1.3. Zastosowanie treningów niejęzykowych funkcji poznawczych w terapii afazji

Tradycyjna terapia afazji opiera się na ćwiczeniu zaburzonych funkcji językowych. Terapia ma charakter ćwiczeń logopedycznych dostosowanych do problemów językowych, z jakimi zmaga się pacjent. Ponadto, opracowany został szereg programów rehabilitacji opartych o ćwiczenia komunikacji werbalnej, których skuteczność w restytucji języka wykazano empirycznie (np. Doesborgh i in., 2004; Elman i Bernstein-Ellis, 1999; Sparks i in., 1974). Również na polskim rynku dostępny jest szereg multimedialnych narzędzi do ćwiczeń językowych dedykowanych pacjentom z afazją - Afasystem, Afast Powiedz to!, afazja.net. Mimo dostępności wspominanych wyżej możliwości, ich skuteczność w rehabilitacji afazji wydaje się być ograniczona, dlatego też badacze i klinicyci wciąż pracują nad nowymi metodami terapii. Ważnych wskazówek dostarczają tu omówione w poprzednim rozdziale doniesienia o występowaniu u osób z afazją zaburzeń niejęzykowych funkcji poznawczych i ich wpływie na poziom trudności językowych. Ćwiczenia tych funkcji mogą pomóc pacjentom w komunikacji i przyspieszyć poprawę zaburzonych zdolności językowych. Badacze opierają się tu na zjawisku transferu efektów treningu (Barnett i Ceci, 2002). Transfer bliski odnosi się do uogólnienia efektów treningu na domeny ściśle związane

z ćwiczoną funkcją. Z kolei transfer daleki ma miejsce, gdy poprawa następuje w zakresie domeny niezwiązanej, bądź w niewielkim stopniu związań z ćwiczoną (Karbach i Kray, 2009; Noack i in., 2009). Badacze oczekują więc, że ćwiczenia w zakresie funkcji niejęzykowych przyniosą poprawę także w zakresie niećwiczonych funkcji językowych.

W literaturze istnieją doniesienia, że ćwiczenie niejęzykowych funkcji poznawczych przez osoby z afazją przynosi poprawę w zakresie funkcji językowych. Tak na przykład Zakarias i współpracownicy (2018a) opracowali trening oparty na ćwiczeniu pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych z wykorzystaniem wzrokowej procedury n-wstecz z literowymi bodźcami. Autorzy chcieli zweryfikować czy nastąpi transfer na niećwiczone w treningu rozumienie zdań. Dwoje z trojga trenowanych pacjentów z afazją wykazało poprawę zarówno w zakresie ćwiczonej funkcji jak i rozumieniu zdań. Badacze wykazali zatem wystąpienie dalekiego transferu z domeny pamięci operacyjnej na zdolność rozumienia zdań. W kolejnym badaniu, Zakarias i współpracownicy (2018b) zastosowali trening w zadaniu n-wstecz: wersją wzrokową z obrazkami i słuchową z wyrazami. Badacze wykazali, że po treningu wszyscy pacjenci osiągnęli poprawę w co najmniej trzech z pięciu miar funkcjonowania językowego. 1, 2 i 3) zdolności rozumienia zdań, badaną trzema testami, 4) komunikacji funkcjonalnej, badanej testem polegającym na próbie wypowiedzenia komunikatu przez pacjenta w scenkach nawiązujących do codziennych sytuacji lub 5) zdolności komunikacji w życiu codziennym na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez opiekuna. Co więcej, diagnoza odroczona wykazała, że u dwojga pacjentów poprawa w zakresie rozumienia zdań utrzymała się również 6 tygodni po zakończeniu treningu. Badaczom udało się zatem zreplikować poprzednio uzyskany przez nich wynik wskazujący na użyteczność zadań ćwiczących pamięć operacyjną w rehabilitacji afazji. Oba badania były jednak przeprowadzone na małych próbach (po 3 pacjentów w każdym), co znaczco ogranicza możliwość wnioskowania.

Skuteczność treningu pamięci operacyjnej była również tematem zainteresowania Nikravesh i współpracowników (2021). W ich badaniu wzięło udział 25 pacjentów z afazją Broki w fazie chronicznej, z których trzynaścioro uczestniczyło w treningu eksperimentalnym, a dwanaścioro - kontrolnym. Trening eksperimentalny składał się z szeregu zadań ćwiczących pamięć operacyjną. Trening kontrolny miał z kolei charakter ćwiczeń językowych prowadzonych pod kierunkiem logopedy. Autorzy wykazali wystąpienie w grupie eksperimentalnej bliskiego transferu

przejawiającego się poprawą w zakresie pamięci operacyjnej. Ponadto, grupa ta osiągnęła poprawę w zakresie fluencji słownej, rozumienia słuchowego, nazywania i powtarzania, co świadczy o transferze dalekim. Co ciekawe, w grupie kontrolnej nie wykazano istotnej poprawy ani w zakresie niećwiczonej pamięci operacyjnej, ani w ćwiczonych funkcjach językowych.

Salis (2012) opisał skuteczność treningu pamięci krótkotrwałej na podstawie przypadku 73-letniej kobiety cierpiącej na transkorową afazję ruchową. Ćwiczone zadanie polegało na wskazywaniu, czy dwa ciągi słyszanych słów są identyczne, czy się różnią. Badacz wykazał poprawę w zakresie pamięci krótkotrwałej, a także w rozumieniu zdań. Jego zdaniem poprawa ta nastąpiła na skutek wolniejszego zaniku reprezentacji językowych (słów i fraz) w wyniku poprawy pamięci krótkotrwałej. Warto jednak dodać, że próba replikacji wyniku na większej grupie pacjentów zakończyła się niepowodzeniem (Salis, 2017).

W Instytucie Nenckiego przeprowadzono również badania weryfikujące skuteczność ćwiczeń CzPI w poprawie funkcji językowych u osób z afazją. Autorzy opracowali program treningowy w postaci pojedynczych gier komputerowych mających na celu usprawnianie zdolności rozpoznawania kolejności dwóch dźwięków. W badaniu pierwszym (Szelag i in., 2014) procedura treningu była adekwatna do paradygmatu rozdzielnośnego, a w drugim (Szymbaszek i in., 2017) do obuusznego opisywanych w podrozdziale 1.2.1. Grupa kontrolna ćwiczyła z kolei różnicowanie głośności dwóch dźwięków, co nie wymagało zaangażowania CzPI. Trening rozpisany był na osiem 45-minutowych sesji. W obu badaniach badacze zaobserwowali poprawę sprawności CzPI u pacjentów biorących udział w treningu eksperimentalnym. Co więcej, pacjenci ci wykazali poprawę w zakresie niećwiczonych funkcji językowych, takich jak rozumienie zdań, różnicowanie fonemów i różnicowanie dźwięczności (*Voice-Onset-Time*, Szelag i in., 2014; Szymbaszek i in., 2017). Grupa kontrolna nie osiągnęła poprawy w żadnej z badanych funkcji.

Opisane badania wskazują na przydatność uwzględnienia ćwiczeń niejęzykowych, w tym w zakresie CzPI, w terapii afazji. Poprawa niejęzykowych funkcji poznawczych może się bowiem przyczynić do złagodzenia deficytów językowych. Warto jednak zauważyć, że wiele z dotychczasowych badań przeprowadzono na niewielkich grupach pacjentów. Badania te nie uwzględniały także kompleksowej diagnostyki poziomu funkcji poznawczych językowych i niejęzykowych przed i po treningu, co utrudnia wnioskowanie o mechanizmach na których opiera się

obserwowana poprawa. W kolejnych częściach pracy zaprezentowałem założenia badań własnych wraz z otrzymanymi wynikami, szczegółowo opisanyimi w przedłożonym cyklu artykułów. Wyniki te zostaną poddane merytorycznej analizie w Dyskusji.

2. Założenia i cele pracy

Omówione we Wstępie badania wskazują na występowanie u osób z afazją zaburzeń w zakresie CzPI. Funkcja ta jest często pomijana w badaniach obejmujących kompleksową diagnostykę pacjentów z afazją. Niejasny jest też związek tej funkcji z innymi niejęzykowymi funkcjami poznawczymi zaburzonymi w tej populacji. Zgodnie z modelem von Steinbüchel i Pöppela (1993) oraz bazując na wynikach badań z udziałem osób zdrowych, możemy przypuszczać, że zaburzenia CzPI mogą wpływać na poziom trudności językowych u osób z afazją, ale i na deficyty w zakresie innych funkcji poznawczych, takich jak pamięć operacyjna (Jablonska i in., 2020), czy funkcje wykonawcze (Nowak i in., 2016). Ważne jest zatem przeprowadzanie badań ukazujących powiązanie CzPI z innymi funkcjami poznawczymi, zarówno językowymi jak i niejęzykowymi u osób z afazją.

Celem niniejszej pracy było zbadanie związków pomiędzy CzPI oraz językowymi i niejęzykowymi funkcjami poznawczymi u osób z afazją przy pomocy metod neuropsychologicznych i elektrofizjologicznych. Sprawdzono ponadto, czy usprawnienie CzPI przyniesie w tej populacji poprawę w zakresie innych funkcji poznawczych. Wyniki pilotażowych badań nad skutecznością ćwiczeń CzPI (Szeląg i in., 2014; Szymaszek i in., 2017) dały podstawy do twierdzenia, że jest to obiecujący kierunek prac. Wykazano, że u osób z afazją usprawnienie w zakresie milisekundowego CzPI przyczyniało się do poprawy w zakresie rozumienia mowy, słuchu fonemowego i różnicowania dźwięczności. W niniejszym projekcie podjęto się kontynuacji tych badań. Weryfikacji poddano skuteczność nowej ścieżki terapeutycznej programu treningowego uwzględniającego ćwiczenia różnych funkcji poznawczych, ze szczególnym naciskiem na usprawnianie CzPI.

Celem badania pierwszego (Choinski i in., 2020) było zbadanie związków pomiędzy pamięcią krótkotrwałą i operacyjną, CzPI, a poziomem rozumienia mowy u osób z afazją. Założono, że poziom pamięci krótkotrwałej i operacyjnej będzie w tej grupie powiązany zarówno ze sprawnością CzPI jak i zdolnością rozumienia mowy.

Celem badania drugiego (Choinski i in., 2023b) było zbadanie związków poziomu funkcji poznawczych u osób z afazją z parametrami potencjału P300. Jak omówiono w Wstępie, amplituda i latencja potencjału jest związana z poziomem funkcji poznawczych zarówno u osób zdrowych, jak i w grupach klinicznych. Nie ma jednak doniesień na temat związków parametrów P300 z poziomem funkcji poznawczych

u osób z afazją. Dlatego też w badaniu tym zweryfikowano zależności między parametrami P300 i poziomem funkcjonowania poznawczego, zarówno niejęzykowego i językowego, w tej grupie pacjentów.

Celem badania trzeciego (Choinski i in., 2023a) była weryfikacja skuteczności wieloaspektowego treningu poznawczego z naciskiem na usprawnianie CzPI u osób z afazją. Trening ten powstał w oparciu o nowatorskie multimedialne narzędzie Dr Neuronowski® (Szeląg i Szymaszek, 2016) opracowane w Pracowni Neuropsychologii Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN. Do celów niniejszego projektu opracowano nową ścieżkę terapeutyczną Dra Neuronowskiego®, przeznaczoną dla osób z afazją. Efekty treningu z użyciem tego oprogramowania porównano z efektami ćwiczeń językowych opartych o multimedialne programy logopedyczne stosowane obecnie w terapii afazji. Zakładano, że oba treningi przyczynią się do poprawy w zakresie ćwiczonych funkcji, tj. trening eksperymentalny przyniesie poprawę w zakresie funkcji niejęzykowych, takich jak CzPI, uwaga, czy pamięć operacyjna, zaś trening kontrolny - w zakresie funkcji językowych. Oczekiwano jednak, że po treningu eksperymentalnym poprawa nastąpi również w domenie językowej, co będzie świadczyło o dalekim transferze efektów treningu.

Przedstawione w przedłożonych artykułach badania przeprowadzone zostały ramach projektu dotyczącego weryfikacji skuteczności terapii afazji opartej o czasowe przetwarzanie informacji kierowanym przez dr hab. Anetę Szymaszek (Narodowe Centrum Nauki, OPUS 11; UMO-2016/21/B/HS6/03775). Przed przystąpieniem do badań każda osoba z afazją lub, w przypadku osób głębiej zaburzonych, jej opiekun prawny otrzymywali pisemną informację na temat celu i przebiegu badania, a następnie podpisywali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Osoby badane były rekrutowane przy wsparciu logopedów i neuropsychologów pracujących na oddziałach neurologicznych i rehabilitacji neurologicznej warszawskich i podwarszawskich klinik, w tym: Wojskowego Instytutu Medycznego, Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego, Centrum Kompleksowej Rehabilitacji w Konstancinie, Szpitala Czerniakowskiego i Szpitala Grochowskiego. Ponadto, badani zgłaszały się również w odpowiedzi na ogłoszenia zamieszczone na grupach internetowych zrzeszających osoby z afazją i ich opiekunów na portalu Facebook (AFATYCY.pl, AFAZJA Pomoc, Udar mózgu – nowe życie) oraz na stronie dedykowanej projektowi (<https://afazja.nencki.edu.pl/>). Rekrutacja miała miejsce od maja 2018 do maja 2021.

Pacjenci badani w ramach niniejszego projektu rekrutowani byli według następujących kryteriów włączenia:

- uszkodzenie mózgu spowodowane pierwszym w życiu lewopółkulowym udarem mózgu niedokrwiennym lub krwotocznym;
- czas od udaru do pierwszego spotkania diagnostycznego wynosił 5 tygodni do 24 miesięcy (ze względu na trudności w rekrutacji, zdecydowano się poszerzyć kryterium dotyczące maksymalnego czasu od wystąpienia udaru do 60 miesięcy);
- afazja;
- język polski - językiem ojczystym pacjenta;
- praworęczność;
- brak dyszartrii;
- prawidłowy słuch - weryfikowany za pomocą przesiewowego badania audiometrycznego (audiometr MAICO MA33) dla częstotliwości wybranych ze względu na bodźce zastosowane w procedurach diagnostycznych i treningowych: 250, 500, 1000, 2000, 3000 Hz;
- wzrok w granicach normy lub skorygowany okularami, brak zaburzeń widzenia związanych z udarem;
- brak innych (poza udarem) chorób neurologicznych lub psychiatrycznych;
- brak urazów głowy z utratą przytomności w ciągu 5 lat poprzedzających badanie.

3. Opis badań własnych

3.1. Związki pomiędzy pamięcią, czasowym przetwarzaniem informacji i deficytami rozumienia mowy u osób z afazją

Jednym z najczęściej badanych, u osób z afazją, obszarów zaburzeń poznawczych są deficyty pamięci, w tym pamięci krótkotrwałej (Harris i in., 2014; Martin i Ayala, 2004; Minkina i in., 2018) i operacyjnej (Kasselimis i in., 2018; Martin i in., 2012; Mayer i Murray, 2012; Wright i Fergadiotis, 2012). Deficyty te nie są ograniczone jedynie do pamięci werbalnej, jako że badania wskazują również na zaburzenia pamięci przestrzennej (Martin i Ayala, 2004). Potagas i współpracownicy (2011b) wykazali, że osoby z afazją osiągają niższe od osób zdrowych wyniki w zakresie zarówno werbalnej, jak i przestrzennej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej. Dodatkowo, głębokość afazji była w ich badaniu związana z miarami wszystkich czterech rodzajów pamięci. Jako, że współczynniki korelacji z głębokością afazji były podobne dla pamięci krótkotrwałej i operacyjnej, autorzy ci sugerują, że podstawowym deficytem u tych pacjentów jest trudność z utrzymywaniem materiału w pamięci, co w następstwie uniemożliwia także efektywne wykonywanie na nim operacji.

Celem prezentowanego badania (Choinski i in., 2020) było sprawdzenie, w jaki sposób werbalna i przestrzenna pamięć krótkotrwała i operacyjna wiąże się z CzPI i poziomem rozumienia mowy u osób z afazją. Jak opisano w podrozdziale 1.2.1, CzPI stanowi logistyczny fundament funkcjonowania umysłowego, umożliwiający sprawne działanie funkcjom kontekstowym, takim jak pamięć, czy język (von Steinbüchel i Pöppel, 1993). Można zatem oczekwać, że zaburzenia CzPI na poziomie milisekund, dobrze udokumentowane u osób z afazją, będą wiązać się z deficytami w zakresie pamięci i rozumienia mowy.

W pierwszej kolejności porównano u osób z afazją poziom wykonania zadań oceniających poziom pamięci krótkotrwałej z zadaniami mierzącymi pamięć operacyjną. Następnie analizie poddano związki pomiędzy werbalną i przestrzenną pamięcią krótkotrwałą i operacyjną, a poziomem rozumienia mowy. W ostatnim kroku sprawdzono, czy relacje pomiędzy pamięcią a CzPI są zależne od poziomu rozumienia mowy.

Ocena pamięci opierała się na zadaniach badających rozpiętość pamięciową (ang. *memory span*). Z kolei do pomiaru CzPI zastosowano rozdzielonoszną procedurę badania PPK (opisaną w podrozdziale 1.2.1). W celu oceny rozumienia mowy

posłużyono się zaś wskaźnikiem skonstruowanym z uśrednionych wyników testów badających globalne rozumienie mowy¹, rozumienie gramatyki, rozumienie słów i słuch fonemowy.

W ramach przeprowadzonych badań wykazano, że osoby z afazją wykazują istotnie wyższy poziom pamięci krótkotrwałej, niż operacyjnej niezależnie od modalności (verbalna vs przestrzenna).

Na podstawie analiz korelacyjnych zanotowano pozytywny związek verbalnej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej oraz przestrzennej pamięci operacyjnej z poziomem rozumienia mowy. Z kolei przestrzenna pamięć krótkotrwała wykazywała słaby związek z poziomem rozumienia mowy jedynie w zakresie jednego ze wskaźników – wyniku punktowego, nie zaś liczby zapamiętanych elementów, czyli rozpiętości (Tabela 1).

Ponadto, wyższy poziom verbalnej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej oraz przestrzennej pamięci krótkotrwałej (wynik punktowy) i operacyjnej towarzyszył niższemu PPK, zatem osoby o lepszej pamięci cechowały się bardziej sprawnym CzPI.

Analiza korelacji cząstkowych ujawniła jednak, że po uwzględnieniu poziomu rozumienia mowy związki verbalnej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej z CzPI stawały się nieistotne statystycznie. Podobny efekt zaobserwowano w przypadku przestrzennej pamięci krótkotrwałej. Z kolei związek przestrzennej pamięci operacyjnej i CzPI pozostawał istotny nawet po uwzględnieniu wpływu poziomu rozumienia mowy. Wyniki analiz korelacyjnych przedstawiono w Tabeli 1.

¹ W niniejszym opracowaniu „globalne rozumienie mowy” oznacza funkcję mierzoną przy pomocy Testu Żetonów z baterii Aachener Aphasia Test (Huber i in., 1983).

Tabela 1. Wyniki analiz korelacyjnych pomiędzy wskaźnikami testów verbalnej i przestrzennej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej (wynik punktowy i rozpiętość) i wskaźnikami rozumienia mowy, CzPI oraz CzPI z kontrolą poziomu rozumienia mowy.

Pamięć		Wskaźnik	Rozumienie mowy	CzPI	CzPI z kontrolą rozumienia
Werbalna	Krótkotrwała	Wynik pkt	0,702***	-0,462**	-0,128
		Rozpiętość	0,734***	-0,483**	-0,140
	Operacyjna	Wynik pkt	0,822***	-0,575***	-0,258
		Rozpiętość	0,764***	-0,492**	-0,134
Przestrzenna	Krótkotrwała	Wynik pkt	0,316***	-0,385*	-0,267
		Rozpiętość	0,154	-0,242	-0,191
	Operacyjna	Wynik pkt	0,638***	-0,661***	-0,483**
		Rozpiętość	0,644***	-0,689***	-0,524**

Istotne koreacje rho Spearmana oznaczono gwiazdkami: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;

*** $p < 0,001$

Otrzymane wyniki pozwalają lepiej zrozumieć mechanizm zaburzeń pamięci u osób z afazją. W przypadku pamięci verbalnej kluczowym czynnikiem wpływającym na jej poziom wydaje się być deficyt rozumienia mowy. Osoby badane wykazywały istotnie wyższy poziom verbalnej pamięci krótkotrwałej, niż operacyjnej, jednak współczynniki korelacji pomiędzy oboma rodzajami pamięci i poziomem rozumienia mowy nie różniły się istotnie. Sugeruje to, że przyczyną zaburzeń obu rodzajów pamięci może być deficyt w zakresie pętli fonologicznej, utrudniający utrzymanie materiału. Zaburzenia manipulowania nim w pamięci operacyjnej mogą mieć tu charakter wtórny względem deficytu pamięci krótkotrwałej. Również CzPI w przypadku pacjentów z zaburzeniami afatycznymi wydaje się mieć niewielki związek z pamięcią verbalną.

Odmienny obraz pokazują analizy dotyczące pamięci przestrzennej. Przechowywanie materiału w pamięci krótkotrwałej nie było jednoznacznie powiązane z poziomem rozumienia - istotny związek zanotowano jedynie w przypadku jednego wskaźnika. Z kolei korelacja pomiędzy przestrzenną pamięcią operacyjną a rozumieniem mowy była istotna statystycznie w przypadku obu zastosowanych wskaźników. Relacja ta nie wpływała jednak na związek przestrzennej pamięci

operacyjnej z CzPI, który pozostawał istotny nawet przy kontroli funkcji rozumienia mowy. Wydaje się zatem, że to sprawność CzPI ma kluczowe znaczenie w manipulacji materiałem wzrokowo-przestrzennym.

3.2. Potencjał P300 jako wskaźnik sprawności poznawczej osób z afazją

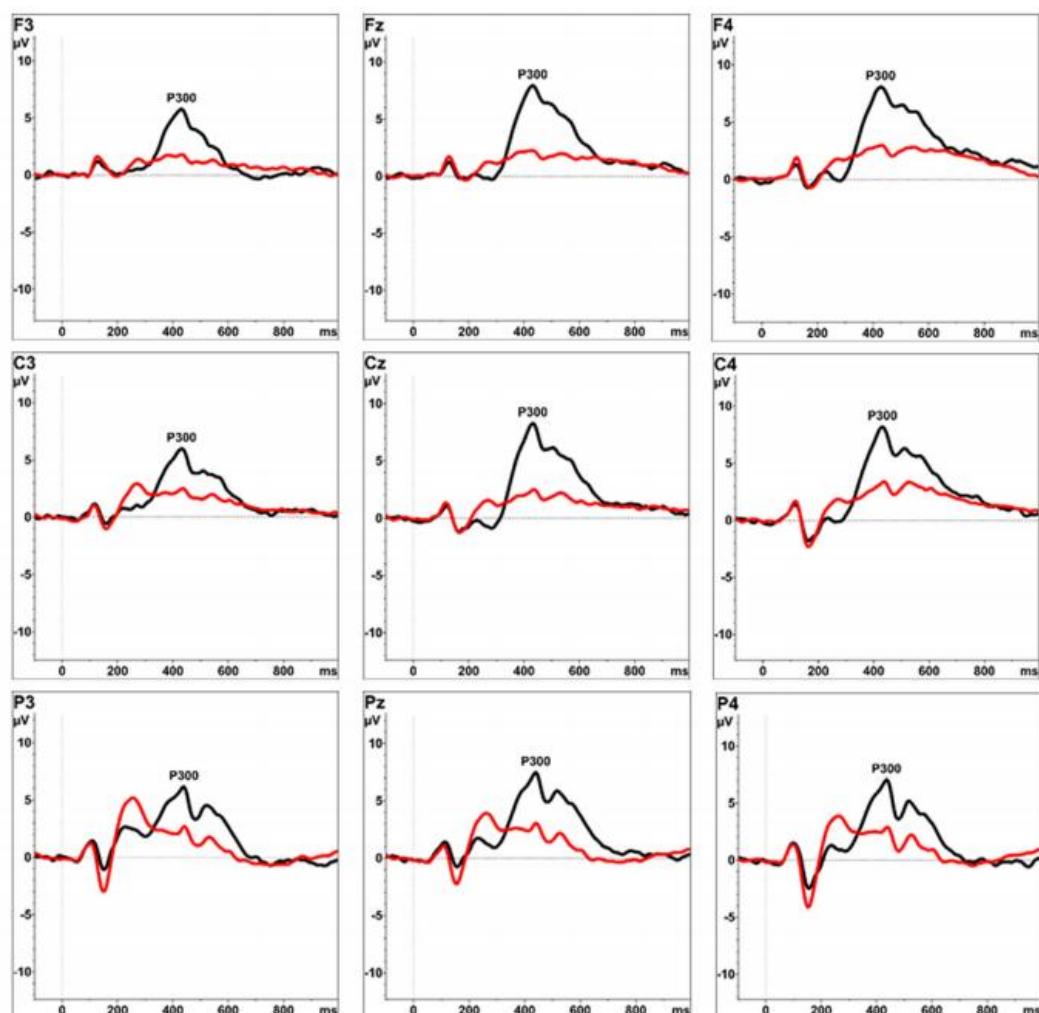
Opisane we Wstępie badania wskazują, że parametry potencjału P300 stanowią trafny wskaźnik zdolności poznawczych zarówno u osób zdrowych (Emmerson i in., 1989; Fjell i Walhovd, 2001), jak i w grupach klinicznych (Lee i in., 2013; Polich i Corey-Bloom, 2005, Xu i in., 2022). Ocena parametrów tego potencjału może również być pomocna w diagnostyce sprawności poznawczej osób z afazją. Przesiewowe testy do badania poziomu funkcjonowania umysłowego stosowane w klinikach często nie dają trafnych wyników w przypadku badania osób z afazją ze względu na konieczność kontaktu werbalnego. Ocena parametrów potencjału P300 stanowi szybką i obiektywną miarę, mogącą znaleźć zastosowanie nawet w przypadku osób z głębokim poziomem zaburzeń językowych. Brakuje jednak badań wykazujących związki parametrów tego potencjału z poziomem funkcji poznawczych w tej grupie pacjentów.

Celem niniejszego badania (Choinski i in., 2023b) była weryfikacja czy latencja P300, stanowiąca miarę szybkości przetwarzania bodźców, będzie związana z funkcjami poznawczymi, dla których kluczowe jest tempo wykonywania procesów umysłowych. Co więcej, podejrzewano, że latencja potencjału będzie wskaźnikiem poziomu funkcji językowych, szczególnie rozumienia mowy, jako że wiąże się z możliwością szybszej analizy napływających bodźców werbalnych. Z kolei literatura dotycząca związków amplitudy potencjału P300 a poziomem funkcji poznawczych nie wskazuje na spójny obraz zależności. Niektórzy badacze (Egan i in., 1994) donoszą, że większej sprawności poznawczej towarzyszy niższa amplituda, z kolei u innych (Lee i in., 2013) relacja ta jest pozytywna. W związku z tym opisane w niniejszej pracy analizy dotyczące amplitudy mają charakter eksploracyjny.

Rejestracji potencjału P300 dokonano podczas wykonywania przez pacjenta wzrokowego zadania Go/No-Go. Zastosowano w nim dwa rodzaje bodźców prezentowanych pojedynczo na środku ekranu - trójkąt (bodziec Go, w odpowiedzi na który należało naciągnąć przycisk) i koło (bodziec No-Go, w odpowiedzi na który należało powstrzymać się od naciśnięcia przycisku). Zadanie składało się z 75% bodźców Go i 25% bodźców No-Go. Czas wyświetlania bodźca wynosił 300 ms.

Kolejne bodźce oddzielone były interwałami o jednej z trzech długości (800, 1000 i 1200 ms).

Wartości amplitudy i latencji potencjału P300 identyfikowano w miejscu najwyższego dodatniego wychylenia sygnału w zakresie od 300 do 600 ms od początku ekspozycji bodźca rzadkiego (No-Go). Analizowano sygnał zarejestrowany na dziewięciu elektrodach - trzech z linii środkowej (Fz, Cz i Pz) najczęściej stosowanych w badaniach potencjału P300 ze względu na maksymalną amplitudę, oraz trzech elektrod nad półkulą lewą (F3, C3, P3) i nad półkulą lewą (F4, C4, P4), co umożliwiło sprawdzenie wpływu lewopółkulowej lezji na lateralizację potencjału. Przebieg potencjałów zilustrowano na Rycinie 2.



Rycina 2. Uśredniony zapis potencjałów w odpowiedzi na rzadkie bodźce No-Go (linie czarne) i częste bodźce Go (linie czerwone).

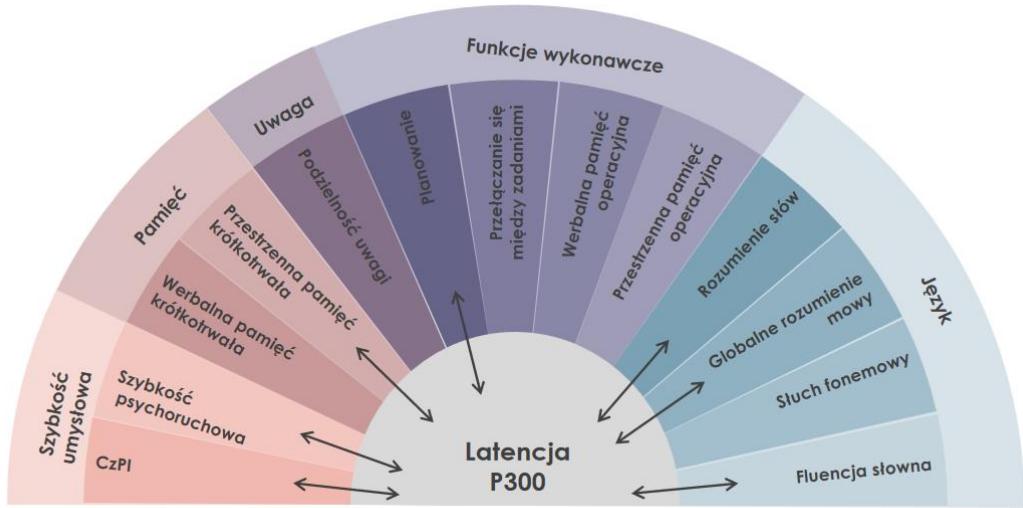
Obok elektrofizjologicznego zadania Go/No-Go pacjenci z afazją wykonywali szereg testów poznawczych oceniających ich: szybkość umysłową (CzPI i szybkość psychoruchową), pamięć (werbalną i przestrenną pamięć krótkotrwałą), uwagę (podzielność uwagi) i funkcje wykonawcze (planowanie, przełączanie się między zadaniami, werbalną i przestrenną pamięć operacyjną) oraz funkcje językowe (globalne rozumienie mowy, rozumienie słów, słuch fonemowy, fluencję słowną).

Pierwszy krok analiz stanowiło sprawdzenie lateralizacji potencjału P300. Porównano wskaźniki latencji i amplitudy pomiędzy trzema liniami elektrod - lewą, centralną i prawą. Wyniki wskazały, że latencja nie różni się istotnie pomiędzy trzema liniami. Z kolei amplituda zarejestrowana nad uszkodzoną lewą półkulą była istotnie niższa niż nad linią centralną i półkulą prawą (Rycina 2).

Analiza korelacji pomiędzy długością latencji potencjału P300 a poziomem funkcji poznawczych ujawniła następujące zależności:

- A) **Szybkość umysłowa:** Dłuższa latencja (wszystkie linie elektrod) związana była z niższą sprawnością CzPI oraz mniejszą szybkością psychoruchową.
- B) **Pamięć:** Dłuższa latencja potencjału (wszystkie linie elektrod) związana była z mniejszą rozpiętością przestrzennej pamięci krótkotrwałej. Nie wykazano istotnych związków pomiędzy latencją a krótkotrwałą pamięcią werbalną.
- C) **Uwaga:** Nie zanotowano istotnych statystycznie zależności pomiędzy długością latencji a poziomem podzielności uwagi.
- D) **Funkcje wykonawcze:** Dłuższa latencja (wszystkie linie elektrod) związana była z niższym poziomem planowania. Nie wykazano jednak związku długości latencji z poziomem przełączania się między zadaniami (ang. *task switching*) oraz z werbalną i przestrenną pamięcią operacyjną.
- E) **Język:** Dłuższa latencja (linia centralna) związana była z niższym poziomem globalnego rozumienia mowy, rozumienia słów i fluencji słownej. Nie wykazano związku pomiędzy długością latencji a słuchem fonemowym.

Istotne zależności pomiędzy długością latencji potencjału P300 a poziomem funkcji poznawczych zilustrowano na Rycinie 3.



Rycina 3. Schemat korelacji pomiędzy długością latencji potencjału P300 a poziomem funkcji poznawczych. Istotne koreacje oznaczono strzałkami.

Analiza powiązań amplitudy z funkcjami poznawczymi wykazała, że niższa amplituda rejestrowana na elektrodach nad prawą półkulą odpowiadała niższej sprawności CzPI. Z kolei wysokość amplitudy rejestrowanej na elektrodach nad półkulą lewą była negatywnie związana z poziomem podzielności uwagi.

Uzyskane wyniki potwierdzają na grupie pacjentów z afazją doniesienia o przydatności analizy parametrów potencjału P300 w ocenie funkcjonowania poznawczego. Dotychczasowe badania skupiały się na osobach zdrowych lub innych grupach klinicznych. W opisany badaniu po raz pierwszy wskazano, że potencjał P300, a w szczególności jego latencja, może stanowić wskaźnik poziomu funkcjonowania poznawczego również u osób z afazją. Długość latencji okazała się związana przede wszystkim z tymi funkcjami, których sprawność w dużej mierze zależy od szybkości przetwarzania.

3.3. Skuteczność treningu poznawczego opartego o czasowe przetwarzanie informacji u osób z afazją

Trzecie badanie (Choinski i in., 2023a) stanowiło kontynuację pilotażowych prac prowadzonych w Pracowni Neuropsychologii Instytutu Nenckiego dowodzących wpływu usprawnienia CzPI na językowe funkcje u osób z afazją (Szelag i in., 2014;

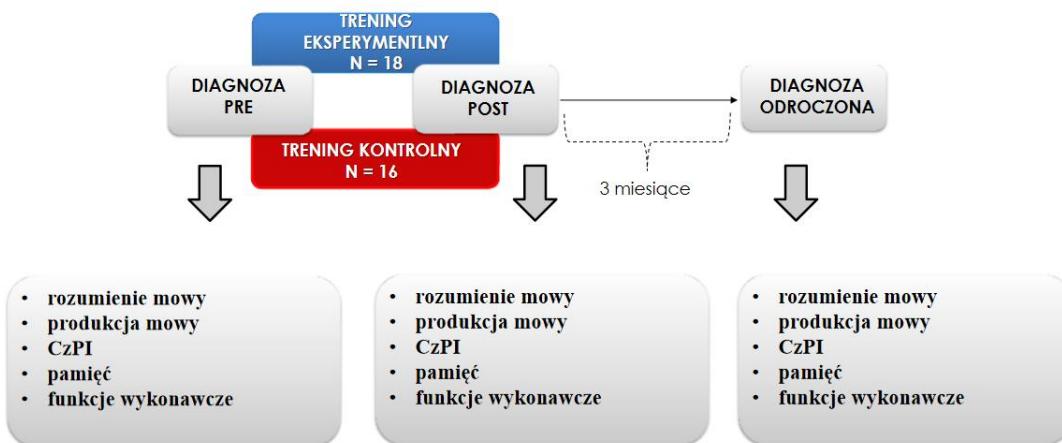
Szymbaszek i in., 2017). W cytowanych pracach wykorzystano prototypowy program treningowy, w postaci pojedynczej gry komputerowej koncentrującej się na ćwiczeniu CzPI na poziomie dziesiątek milisekund.

W kolejnych latach w Pracowni opracowano nowatorskie multimedialne narzędzie terapeutyczne Dr Neuronowski® (Szeląg i Szymbaszek, 2016; <http://www.neuronowski.com>). Opiera się ono na kompleksowej, wielomodalnej terapii poznawczej, ze szczególnym naciskiem na ćwiczenia CzPI. W obecnie dostępnej na rynku wersji narzędzie przeznaczone jest dla seniorów mających trudności poznawcze i dla dzieci ze specyficznymi zaburzeniami językowymi (ang. *specific language impairment*, SLI). Badania walidacyjne potwierdziły skuteczność oprogramowania u obu wspomnianych grup w zwiększeniu sprawności poznawczej (w tym językowej u dzieci z SLI; Baszuk, 2023; Dacewicz i in., 2018; Szymbaszek i in., 2018).

Wyniki pilotażowych badań nad zastosowaniem ćwiczeń CzPI w terapii afazji (Szelag i in., 2014; Szymbaszek i in., 2017) oraz dane literaturowe wskazujące na zaburzenia poznawcze w innych domenach (Fonseca i in., 2016; Marinelli i in., 2017; Schumacher i in., 2019) sugerują, że wieloaspektowa terapia poznawcza, w tym angażująca CzPI w różnych domenach czasowych, może przynieść znaczącą poprawę funkcji poznawczych u osób z afazją, a w dalszym kroku również przełożyć się na złagodzenie objawów afazji. W ramach niniejszego projektu badawczego opracowano nową ścieżkę treningową Dra Neuronowskiego® przeznaczoną dla osób z afazją. Charakteryzuje się ona między innymi dostosowaniem rodzaju zadań do trudności poznawczych pacjentów z afazją i parametrów ćwiczeń (długości dźwięków, tempa ekspozycji bodźców, liczby dyktatorów) do ich możliwości.

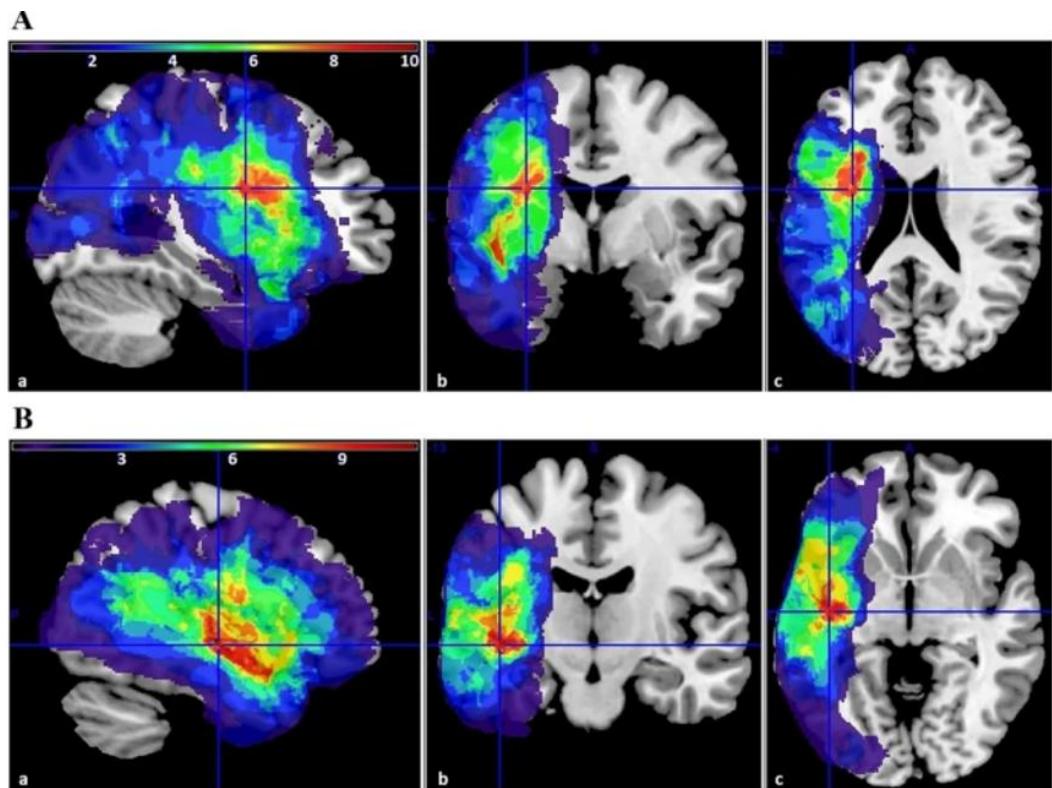
Celem niniejszego badania (Choinski i in., 2023a) była weryfikacja skuteczności nowej ścieżki terapeutycznej (trening eksperymentalny), w porównaniu do treningu językowego bazującego na ćwiczeniach rozumienia i produkcji mowy (trening kontrolny). Badanie miało charakter podłużny i składało się z kilku etapów (Rycina 4), tj. trzykrotnej diagnozy: przed treningiem (diagnoza PRE), bezpośrednio po zakończonym treningu (diagnoza POST) i 3 miesiące po zakończeniu treningów (diagnoza odroczena mająca dostarczyć informacji o stabilności efektów zastosowanych oddziaływań). Wszystkie trzy diagnozy były analogiczne i obejmowały kompleksową ocenę funkcji poznawczych, w tym: a) językowych: rozumienie mowy (globalne rozumienie mowy, rozumienie gramatyki, rozumienie słów, słuch fonemowy) i produkcję mowy (nazywanie i fluencja słowna), oraz b) nie językowych: CzPI

(mierzone wskaźnikiem PPK), pamięć (werbalna i przestrzenna pamięć krótkotrwała) i funkcje wykonawcze (planowanie oraz werbalna i przestrzenna pamięć operacyjna).



Rycina 4. Schemat badania.

Po diagnozie PRE pacjenci przydzielani byli losowo do jednej z grup treningowych: eksperymentalnej (ćwiczącej za pomocą nowo stworzonej ścieżki Dra Neuronowskiego®) lub kontrolnej (ćwiczącej z grami językowymi). Nie informowano ich do której grupy zostali zakwalifikowani, aby zniwelować wpływ oczekiwania pacjenta na efekty treningu (zgodnie z metodą ślepej próby). Grupy nie różniły się pod kątem czynników kluczowych dla procesu zdrowienia z afazji i mogących wpływać na efekt treningu, takich jak wiek, płeć, czas od udaru, rozległość lezji. Także umiejscowienie lezji było porównywalne w obu grupach (Rycina 5).



Rycina 5. Graficzne zestawienie zbiorcze umiejscowienia lezji mózgu u uczestników z grupy eksperymentalnej (A) i grupy kontrolnej (B). Kolory jaśniejsze (żółty, pomarańczowy i zielony) odpowiadają regionom uszkodzonym u większej liczby osób (zgodnie ze skalą koloru). Kolorami ciemniejszymi (niebieskim i granatowym) oznaczono regiony, w których lezę miało mniej osób. Mapy zaprezentowano w trzech przekrojach: a) strzałkowym, b) czołowym i c) poprzecznym.

Jak wspomniano wyżej, w ramach badania zastosowano dwa rodzaje treningów: trening poznawczy z wykorzystaniem nowo stworzonej ścieżki Dra Neuronowskiego® (trening eksperymentalny) i trening językowy (trening kontrolny).

Trening eksperymentalny obejmował intensywną, stymulację wielu funkcji poznawczych. Składał się z 10 modułów, z których każdy zawierał inny rodzaj gier. Moduł 0 miał na celu zapoznanie pacjenta z obsługą programu oraz bodźcami stosowanymi w kolejnych ćwiczeniach. Następne moduły zawierały gry ćwiczące różne funkcje: pamięć i uwagę słuchową w oparciu o bodźce niewerbalne (Moduł 1), CzPI w zakresie milisekund (Moduł 2), werbalną i niewerbalną pamięć słuchową krótkotrwałą i CzPI w zakresie milisekund (Moduł 3), planowanie i przełączanie się między zadaniami (Moduł 4), uwagę słuchową, porównywanie szybko zmieniających się bodźców werbalnych i CzPI w zakresie milisekund (Moduł 5), werbalną pamięć

słuchową krótkotrwałą (Moduł 6), CzPI w zakresie milisekund i sekund, szacowanie długości interwałów czasowych (Moduł 7), CzPI w zakresie milisekund i sekund, porównywanie długości dźwięków (Moduł 8), słuch fonemowy, różnicowanie głosek dźwięcznych i bezdźwięcznych, CzPI w zakresie milisekund (Moduł 9). Na podkreślenie zasługuje fakt, że większość modułów skoncentrowana była na ćwiczeniu funkcji CzPI.

Trening kontrolny natomiast bazował na multimedialnych oprogramowaniach używanych obecnie w terapii logopedycznej, takich jak: AfaSystem (Harpo), Logopedyczne Zabawy cz. VII – słuch fonemowy (Komlogo) i Trening słuchu – naucz się rozróżniać głoski (PWN). W ramach treningu kontrolnego ćwiczone były następujące funkcje językowe: rozumienie mowy, produkcja mowy, słuch fonetyczny, czytanie i układanie słów z liter.

Oba treningi opracowano tak, aby zagwarantować jak największe formalne podobieństwo, co umożliwiło rzetelne porównanie ich efektów. Zarówno trening eksperymentalny, jak i trening kontrolny składał się z 24 spotkań po 45 minut, 3 razy w tygodniu. Spotkania prowadzone były indywidualnie przez autora niniejszej pracy, wyszkolonych psychologów, logopedów, bądź studentów ostatnich lat studiów psychologicznych, specjalizujących się w rehabilitacji neuropsychologicznej. Zróżnicowanie osób prowadzących treningi miało na celu zagwarantowanie jak największej obiektywizacji badań. Oba treningi uruchamiane były na tabletach. Ćwiczenia w obu treningach były w podobnym stopniu angażujące poznawczo i oprawione atrakcyjną szatą graficzną. Jednocześnie zadbane o to, żeby nie sprawiały wrażenia infantylnych. Pacjent wykonywał ćwiczenia samodzielnie pod stałym nadzorem, dostając od osoby prowadzącej jedynie wskazówki i informacje zwrotne. Oba treningi złożone były z określonego zestawu ćwiczeń o adaptacyjnym poziomie trudności, dostosowywanym do głębokości zaburzeń pacjenta.

Porównanie wyników uzyskanych przez pacjentów po treningu (diagnoza POST) z wynikami uzyskanymi przed treningiem (diagnoza PRE) ujawniło następujące zmiany:
Rozumienie mowy:

A) Globalne rozumienie mowy: Osoby z grupy eksperymentalnej uzyskały istotnie wyższą poprawność po treningu niż przed treningiem. W grupie kontrolnej różnica była nieistotna statystycznie.

B) Rozumienie gramatyki: Zanotowano istotną statystycznie poprawę w obu grupach treningowych.

C) Rozumienie słów: Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w żadnej z grup.

D) Słuch fonemowy: Zanotowano istotną statystycznie poprawę u osób z grupy eksperymentalnej. W grupie kontrolnej różnica była nieistotna.

Produkcja mowy:

A) Nazywanie: Zanotowano istotną statystycznie poprawę w obu grupach treningowych.

B) Fluencja słowna: Zanotowano istotną statystycznie poprawę u osób z grupy eksperymentalnej. W grupie kontrolnej różnica była nieistotna.

CzPI:

A) Postrzeganie kolejności dźwięków: Zanotowano istotną statystycznie poprawę u osób z grupy eksperymentalnej. W grupie kontrolnej różnica była nieistotna.

Pamięć:

A) Werbalna pamięć krótkotrwała: Zanotowano istotną statystycznie poprawę u osób z grupy eksperymentalnej. W grupie kontrolnej różnica była nieistotna.

B) Przestrzenna pamięć krótkotrwała: Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w żadnej z grup treningowych.

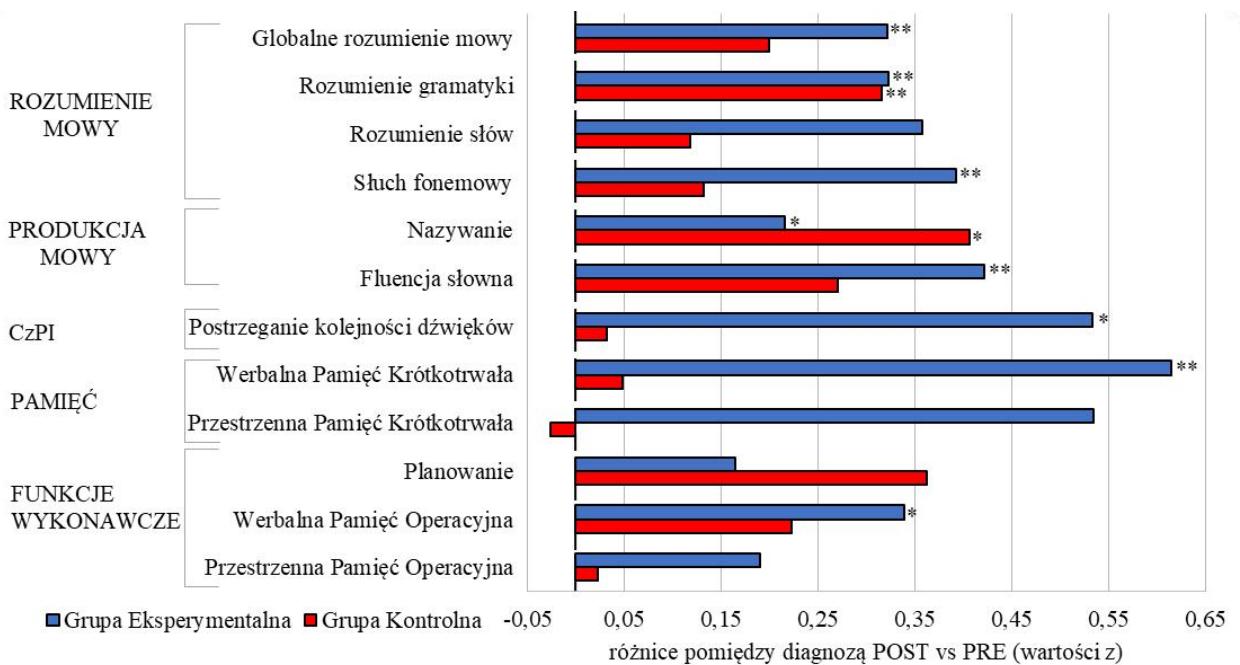
Funkcje wykonawcze:

A) Planowanie: Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w żadnej z grup treningowych

B) Werbalna pamięć operacyjna: Zanotowano istotną statystycznie poprawę u osób z grupy eksperymentalnej. W grupie kontrolnej różnica była nieistotna.

C) Przestrzenna pamięć operacyjna: Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w żadnej z grup treningowych.

Zmiany w zakresie funkcji poznawczych osiągnięte na skutek treningów zwizualizowano na Rycinie 6.



Rycina 6. Zmiana poziomu poszczególnych funkcji wyrażona w wartościach standardowych z (wynik w diagnozie po treningu [POST] - w diagnozie przed treningiem [PRE]) dla grupy eksperymentalnej (niebieskie słupki) i kontrolnej (czerwone słupki). Wartości dodatnie (na prawo od przerywanej linii) wskazują na poprawę; wartości ujemne (na lewo od przerywanej linii) - pogorszenie wykonania. Istotne statystycznie różnice oznaczono gwiazdkami: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Porównanie wyników uzyskanych w diagnozie odroczonej i diagnozie po treningu (diagnoza POST) w grupie eksperymentalnej nie wykazało istotnych statystycznie różnic w obrębie żadnej z badanych funkcji poznawczych, co wskazuje na stabilność w czasie efektów treningu. Z kolei w grupie kontrolnej zanotowano poprawę w zakresie słuchu fonemowego i przestrzennej pamięci krótkotrwałej.

Otrzymane wyniki wskazują na poprawę funkcjonowania poznawczego osób z afazją na skutek obu treningów (Rycina 6). W przypadku treningu eksperymentalnego, angażującego ćwiczenie CzPI, poprawa nastąpiła zarówno w zakresie ćwiczonych funkcji niejęzykowych, takich jak CzPI, werbalna pamięć krótkotrwała i operacyjna, jak i w funkcjach językowych tj. globalnym rozumieniu mowy, rozumieniu gramatyki, fluencji słownej, nazywaniu i słuchu fonemowego. Trening kontrolny bazujący na ćwiczeniach językowych przyniósł natomiast poprawę jedynie w zakresie ćwiczonych funkcji - rozumienia gramatyki i nazywania. Trening z wykorzystaniem nowej ścieżki terapeutycznej Dra Neuronowskiego® (Rycina 6, niebieskie słupki) przyniósł zatem

zdecydowanie większe benefity, zarówno dla funkcjonowania poznawczego, jak i stricte językowego, w porównaniu do metod obecnie stosowanych w praktyce klinicznej (trening kontrolny, czerwone słupki).

4. Dyskusja

Celem prezentowanego cyklu badań było ukazanie powiązań zaburzeń niejęzykowych funkcji poznawczych z deficytami językowymi u osób z afazją ze wskazaniem szczególnej roli CzPI. Wyniki dotychczasowych prac (Fonseca i in., 2016; Seniów i in., 2009) i omówionych badań własnych pokazują, że deficyty te wchodzą we wzajemną interakcję pogłębiając trudności językowe i utrudniając proces terapii. Określenie związku zaburzeń niejęzykowych funkcji poznawczych, w tym CzPI, z funkcjami językowymi i uwzględnienie w terapii ćwiczeń usprawniających ich poziom pozwala adekwatnie poprawiać rozumienie i produkcję mowy.

Jednymi z funkcji, których deficyty najczęściej wskazuje się u osób z afazją są pamięć krótkotrwała i operacyjna (Murray, 2012; Murray i in. 2018; Potagas i in., 2011b). Pierwsze omówione badanie (Choinski i in. 2020) dotyczyło związków werbalnej i przestrzennej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej z poziomem rozumienia mowy i CzPI. Otrzymane wyniki wskazują na to, że osoby z afazją mają istotnie większe trudności w zakresie pamięci operacyjnej niż krótkotrwałej. Co więcej, związek poziomu pamięci ze zdolnością rozumienia mowy jest zależny od modalności zapamiętywanego materiału. Werbalna pamięć zarówno krótkotrwała, jak i operacyjna wykazują silny związek z poziomem rozumienia mowy, co jest spójne z wcześniejszymi doniesieniami (Kassellimis i in., 2018; Murray, 2012; Potagas i in., 2011b; Salis i in., 2015). W niniejszym badaniu wykazano również związek przestrzennej pamięci operacyjnej z rozumieniem mowy. Z kolei związek przestrzennej pamięci krótkotrwałej z rozumieniem okazał się znacznie słabszy (istotność statystyczną zaobserwowano tylko w przypadku jednego wskaźnika testu pamięciowego, przy czym współczynnik korelacji był znacznie niższy niż w przypadku innych rodzajów pamięci). Również w poprzednich badaniach (DeDe i in., 2014; Kassellimis i in., 2018; Martin i Ayala, 2004) wskazywano na występowanie deficytów w zakresie pamięci przestrzennej u osób z afazją i ich związki z głębokością zaburzeń funkcji językowych (Potagas i in., 2011b). Może to budzić zdziwienie, jako że zdolności wzrokowo-przestrzenne są tradycyjnie przypisywane prawej półkuli (De Renzi i in., 1977). Wyniki badań (Paulraj i in., 2018) wskazują jednak na udział także lewej półkuli w przetwarzaniu bodźców wzrokowo-przestrzennych, co wyjaśnia występowanie deficytów w tym zakresie u pacjentów z afazją. Na poziomie przetwarzania informacji, związek deficytów rozumienia z poziomem pamięci przestrzennej tłumaczyć można stosowaniem strategii

werbalnych podczas dokonywania operacji pamięciowych (Martin i Ayala, 2004). Szczególnie zadania wymagające manipulacji materiałem w przestrzennej pamięci operacyjnej mogą wymagać posiłkowania się takimi strategiami. Zgodne z tą argumentacją są wyniki badania z udziałem osób zdrowych, dokumentujące pogorszenie wykonania zadania klocków Corsiego w warunku wstecz podczas tłumienia strategii werbalnej (Vandierendonck i in., 2004). Badania wskazują jednak, że mowa wewnętrzna u osób z afazją może być zachowana (Fama i Turkeltaub, 2020), co powinno im umożliwiać stosowanie strategii werbalnych. Innego wyjaśnienia dostarczyli Kasselimis i współpracownicy (2018). Rozważają oni, że zdolności wzrokowo-przestrzenne pojawiły się w filogenezie człowieka znacznie wcześniej niż zdolności językowe, zatem mogły być kontrolowane mechanizmami mózgowymi obecnie odpowiedzialnymi za język. Dopiero reorganizacja mózgu na skutek językowej specjalizacji obszarów lewopólkulowych spowodowała przejęcie funkcji wzrokowo-przestrzennych w dużej mierze przez półkulę prawą. Obszary lewopólkulowe wciąż są jednak zaangażowane we wspieranie półkuli prawej w bardziej zaawansowanych operacjach wzrokowo-przestrzennych, takich jak manipulacja materiałem w pamięci operacyjnej. Uszkodzenie lewej półkuli, jak w przypadku uczestników niniejszego projektu, uniemożliwia pełnienie tej funkcji tym obszarom, przyczyniając się jednocześnie do afazji.

Kolejną ważną obserwacją zanotowaną w prezentowanym badaniu (Choinski i in., 2020) są związki pamięci krótkotrwałej i operacyjnej z CzPI. Zgodnie z teorią von Steinbüchel i Pöppela (1993) i wynikami wcześniejszych badań (Jablonska i in., 2020; Üstün i in., 2017), CzPI może stanowić logistyczną bazę do wykonywania operacji pamięciowych. Opisane w niniejszym badaniu analizy wskazują, zgodnie z powyższym założeniem, na istnienie związku pomiędzy werbalną pamięcią krótkotrwałą i operacyjną i przestrenną pamięcią operacyjną a CzPI. W przypadku przestrzennej pamięci krótkotrwałej związek ten ponownie osiągnął poziom istotności statystycznej tylko dla jednego wskaźnika (Tabela 1). Związki werbalnej pamięci z CzPI mogą być wyjaśnione rolą rozdzielczości czasowej w dekodowaniu odbieranej informacji werbalnej (Fink i in., 2006; Oron i in., 2015), która następnie musi zostać utrzymana w pamięci. Od sprawności CzPI zależy również uszeregowanie w kolejności przechowywanych elementów. Również manipulacja na tym materiale w pamięci operacyjnej, polegająca na odwróceniu kolejności elementów, odbywa się zgodnie z określona dynamiką czasową. Na każdym z tych etapów zaburzenie CzPI może

przyczynić się do zakłócenia pracy pamięci. Uwzględnienie poziomu rozumienia mowy spowodowało, że ukazane relacje stały się nieistotne statystycznie. Wskazuje to na pośredniczącą rolę deficytu językowego w relacji CzPI-pamięć verbalna. Co prawda prawidłowe rozumienie prezentowanych słów było w badaniu kontrolowane poprzez umożliwienie wykonania testu jedynie pacjentom, którzy pomyślnie wykonali zadanie wstępne (poprawne rozumienie pojedynczych słów), jednak deficit rozumienia okazał się zakłacać pracę pętli fonologicznej, utrudniając utrzymywanie materiału. W dalszej kolejności uniemożliwiło to efektywną manipulację na verbalnym materiale w pamięci operacyjnej.

Również w przypadku przestrzennej pamięci operacyjnej CzPI okazało się mieć ważne znaczenie. Relacja pomiędzy tymi funkcjami okazała się w tym przypadku niezależna od głębokości deficytów rozumienia. Związek CzPI z przestrenną pamięcią krótkotrwałą był jednak znacznie słabszy. Jest to zgodne z wynikami badania Jabłonskiej i współpracowników (2020), które wskazują, na przykładzie wykonywania zadania n-wstecz przez osoby starsze, że CzPI ma znaczenie dla manipulacji materiałem pamięciowym, nie zaś dla przechowywania materiału w pamięci krótkotrwałej.

W badaniu drugim (Choinski i in., 2023b) analizie poddano związek parametrów potencjału P300 z poziomem funkcji poznawczych u osób z afazją. Dotychczasowe badania przeprowadzone na małolicznych grupach (Cocquyt i in., 2021; Nolfe i in., 2006) wskazują na możliwość przewidywania efektów terapii afazji na podstawie obecności i parametrów potencjału P300 bezpośrednio po udarze. Brakowało jednak danych na temat związków parametrów owego potencjału z poziomem poszczególnych funkcji, zarówno językowych, jak i niejęzykowych. W zaprezentowanym badaniu wykazano związek latencji potencjału z funkcjami takimi jak: CzPI, szybkość psychoruchowa, przestrzenna pamięć krótkotrwała, planowanie, rozumienie słów, globalne rozumienie mowy i fluencja słowna (Rycina 3). Krótsza latencja odpowiadała wyższemu poziomowi tych funkcji. Latencja P300 może być zatem interpretowana jako wskaźnik szybkości procesów mózgowych leżących u podłożu tych funkcji.

CzPI i szybkość psychoruchowa są w sposób ścisły związane z tempem przetwarzania bodźców. Związek szybkości przetwarzania z poziomem przestrzennej pamięci krótkotrwałej i planowania jest mniej jasny. Zapamiętywanie serii elementów prezentowanych z określoną dynamiką czasową wymaga odpowiednio szybkiego przetwarzania. We wcześniejszych pracach (Boucher i in., 2010) wykazano u dzieci związek latencji potencjału P300 z rozpiętością werbalnej pamięci krótkotrwałej.

W obecnym badaniu analogicznej relacji nie zanotowano, co może być spowodowane specyfiką grupy - pacjentów z afazją. Jak wykazano w badaniu pierwszym (Choinski i in., 2020) verbalna pamięć krótkotrwała jest w ich przypadku w dużej mierze uzależniona od głębokości deficytów rozumienia mowy, co modyfikuje prostą relację szybkości przetwarzania z rozpiętością pamięci obserwowaną u osób zdrowych. W obecnym badaniu wykazano jednak, że poziom przestrzennej pamięci krótkotrwałej, w mniejszym stopniu związanego z głębokością afazji, wykazuje zależność z długością latencji P300.

Z kolei zdolność planowania była w opisywanym badaniu mierzona za pomocą testu Wieży Londyńskiej (Schuhfried, 2013) wymagającego rozwiązywania problemów w ograniczonym czasie (jedna minuta na każdy przykład). Ostateczny wynik zależał zatem od szybkości przetwarzania, warunkującej tempo planowania i wykonania kolejnych ruchów prowadzących do poprawnego rozwiązania problemu.

W przypadku osób z afazją szybkość przetwarzania ma szczególne znaczenie dla poziomu rozumienia słów i globalnego rozumienia mowy. Większa szybkość przetwarzania umożliwia bowiem bardziej skuteczną analizę jednostek językowych w danym czasie, co przekłada się na wyższy poziom rozumienia mowy. Tempo przetwarzania ma znaczenie także dla poziomu fluencji słownej, która mierzona była przy pomocy zadania polegającego na podaniu w ciągu minuty jak największej liczby słów z określonej kategorii semantycznej. Wynik, tj. liczba poprawnie podanych słów, uzależniony był zatem od dynamiki przeszukiwania zasobów leksykalno-semantycznych.

Latencja potencjału P300 okazała się nie wykazywać związku z funkcjami takimi jak podzielność uwagi, przełączanie się między zadaniami, czy pamięć operacyjna. Funkcje te oparte są na szeregu złożonych operacji, takich jak manipulacja materiałem (pamięć operacyjna), czy wykonywanie dwóch zadań jednocześnie (podzielność uwagi). Można przypuszczać, że szybkość przetwarzania jest wskaźnikiem zbyt podstawowych procesów umysłowych, nie będącym w prostej relacji z poziomem tak złożonych funkcji. Zgodnie z tą argumentacją interpretować można również wspomniany brak zależności latencji P300 i verbalnej pamięci krótkotrwałej, których związek wykazywany u osób zdrowych w przypadku z osób z afazją może być modyfikowany przez głębokość deficytów językowych.

Przeprowadzone eksploracyjne analizy dotyczące związków amplitudy potencjału P300 z poziomem funkcji poznawczych nie dostarczyły jasnych wyników.

Jedyne zaobserwowane istotne korelacje dotyczyły pojedynczych funkcji z pojedynczymi liniami elektrod. Wynik ten powiela dotychczasowe doniesienia o niejednoznacznym związku wysokości amplitudy z poziomem funkcji poznawczych (Egan i in., 1994; Lee i in., 2013).

Podsumowując, otrzymane wyniki sugerują, że latencja potencjału P300 może stanowić trafny wskaźnik funkcjonowania poznawczego osób z afazją. Na jego podstawie można wnioskować o poziomie podstawowych funkcji, zależnych od tempa przetwarzania informacji. Warto również podkreślić, że rejestrację potencjału P300 przeprowadzono przy pomocy procedury wzrokowej. Zanotowane związki pomiędzy latencją a poziomem funkcji poznawczych, także językowych, wskazują na kluczową rolę podstawowych procesów neuronalnych (niezależnych od domeny językowej) w operacjach poznawczych, nawet takich jak rozumienie, czy produkcja mowy. Ocena latencji potencjału P300 może zatem stanowić szybką i obiektywną miarę funkcjonowania poznawczego osób z afazją. Ze względu na możliwość zastosowania procedury wzrokowej, badanie takie przeprowadzić można nawet przy diagnostyce pacjentów z głęboką afazją.

Wyniki trzeciego z prezentowanych badań (Choinski i in., 2023a) wykazały skuteczność w rehabilitacji afazji poznawczego treningu z zastosowaniem nowo stworzonej ścieżki terapeutycznej bazującej na programie Dr Neuronowski®. Trening ten składał się z gier ćwiczących różne funkcje, ze szczególnym naciiskiem na usprawnianie CzPI na różnych poziomach czasowych (milisekundowym i sekundowym). U uczestników treningu zanotowano poprawę w zakresie szeregu funkcji poznawczych: CzPI, werbalnej pamięci krótkotrwałej i operacyjnej, globalnego rozumienia mowy, rozumienia gramatyki, słuchu fonemowego, nazywania i fluencji słownej (Rycina 6). Część z nich tj., CzPI, werbalna pamięć krótkotrwała oraz słuch fonemowy ćwiczone były bezpośrednio. Poprawie uległy jednak również funkcje niećwiczone podczas treningu, takie jak werbalna pamięć operacyjna oraz szereg funkcji językowych, co świadczy o wystąpieniu dalekiego transferu (Karbach i Kray, 2009). Poprawa werbalnej pamięci operacyjnej może być skutkiem usprawnienia pamięci krótkotrwałej. Jak wykazano w badaniu pierwszym (Choinski i in., 2020) zaburzona pętla fonologiczna i zdolność utrzymywania materiału werbalnego w pamięci może bowiem być przyczyną deficytów werbalnej pamięci operacyjnej u osób z afazją.

Najważniejszą obserwacją jest jednak poprawa w zakresie funkcji językowych, która miała miejsce na skutek treningu z użyciem nowej ścieżki terapeutycznej

programu Dr Neuronowski®, co potwierdza wyniki badań pilotażowych (Szelag i in., 2014, Szymaszek i in., 2017). Poprawie uległa zdolność rozumienia mowy, zarówno globalnego, jak i struktur gramatycznych. Jako że rozumienie złożonych jednostek językowych, jakimi są zdania, wymaga sprawnego dekodowania odbieranych w szybkim tempie bodźców verbalnych i utrzymywania ich w pamięci, poprawa ta może być skutkiem większej sprawności w zakresie CzPI i verbalnej pamięci operacyjnej. Ponadto, omawiane badanie jest pierwszym demonstrującym poprawę w zakresie produkcji mowy (nazywanie i fluencja słowna) na skutek usprawnienia CzPI. W tym wypadku poprawa mogła wynikać z również z usprawnienia (obok CzPI) także pamięci operacyjnej, co skutkowało lepszym dostępem do reprezentacji semantyczno-leksykalnych. Uzasadnienie tej hipotezy wymaga jednak dalszych badań.

Uwzględnione w nowej ścieżce terapeutycznej Dra Neuronowskiego® gry ćwiczyły różne funkcje poznawcze, jednak w większości modułów zawarte były elementy ćwiczące CzPI. Zaobserwowaną poprawę można zatem w dużej mierze przypisać usprawnieniu CzPI. Stanowiłoby to potwierdzenie teorii von Steinbüchel i Pöppela (1993), wedle której poprawa logistycznej matrycy neuronalnej (CzPI) przyczynia się do usprawnienia funkcji kontekstowych.

Trening kontrolny, złożony z gier językowych, przyniósł poprawę jedynie w zakresie niektórych ćwiczonych funkcji - rozumienia gramatyki i nazywania (Rycina 6). Nie zaobserwowano poprawy w ramach żadnej niećwiczonej funkcji poznawczej. Warto jednak tu zaznaczyć, że trening ten został tak zaprojektowany, by stanowić jak najlepszy odpowiednik treningu eksperymentalnego. Podobnie jak w przypadku treningu eksperymentalnego, udział osoby prowadzącej był minimalny. Ważnym elementem terapii językowej jest z kolei relacja pacjenta z terapeutą i swobodna komunikacja między nimi. Zatem, o ile omawiany trening kontrolny stanowi dobre odniesienie dla ćwiczeń zawartych w treningu eksperymentalnym, jest on procedurą zaprojektowaną dla potrzeb badania i jego skuteczność nie oddaje rzeczywistej skuteczności terapii neuropsychologicznej i logopedycznej.

Warto również zaznaczyć, że badanie to wykazało stabilność efektów obu treningów w okresie trzech miesięcy, co stanowi niewątpliwy wyznacznik jakości oddziaływań (Jaeggi i in. 2011).

Trening poznawczy uwzględniający ćwiczenia CzPI stanowi obiecujący kierunek w rehabilitacji afazji. Testowana nowa ścieżka programu Dr Neuronowski® pozwala na skuteczne ćwiczenie szeregu funkcji poznawczych, ale i usprawnienie

niećwiczych funkcji językowych. Jako, że poprawa dotyczy innego zakresu funkcji, niż kontrolny trening językowy, ćwiczenia CzPI mogą stanowić uzupełnienie dla terapii logopedycznej. Warto również wspomnieć, że niewątpliwą zaletą tego typu ćwiczeń jest ich niejęzykowy charakter. Wykazano bowiem, że konieczność stosowania zaburzonego języka często wiąże się u osób z afazją z silnym stresem (Cahana-Amitay i in., 2011), co dodatkowo utrudnia proces rehabilitacji. Uwzględnienie ćwiczeń niejęzykowych pozwala zredukować ten problem, jednocześnie potencjalnie przyczyniając się do pośredniej poprawy funkcji językowych.

Podsumowując, wyniki uzyskane w opisany cyklu badań nie tylko pogłębiają wiedzę na temat afazji, ale dostarczają również wskazówek dla postępowania z tym zaburzeniem w praktyce klinicznej. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że w diagnostice trudności poznawczych osób z afazją warto uwzględnić ocenę takich funkcji jak CzPI i pamięć krótkotrwała i operacyjna, które mogą być ściśle związane z deficytami językowymi. Poza miarami neuropsychologicznymi obiektywnej informacji o ogólnym poziomie funkcjonowania poznawczego przynieść może ponadto ocena latencji potencjału P300. Największym atutem prezentowanego cyklu badań jest jednak stworzenie i walidacja nowej ścieżki terapeutycznej programu Dr Neuronowski® przeznaczonej dla osób z afazją. Wykazano, że jej stosowanie przynosi bowiem większe korzyści dla funkcjonowania poznawczego, w tym językowego, niż metody obecnie wykorzystywane w klinikach.

Opisane badania nie są jednak wolne od ograniczeń. W prezentowanym cyklu badań zastosowano bardzo restrykcyjne kryteria włączenia do projektu, co powodowane było dbałością o możliwie najwyższą homogeniczność próby badawczej, ale skutkowało jednocześnie jej stosunkowo niewielką liczebnością. Analiza literatury wskazuje jednak, że jest to dość powszechny problem w badaniach z udziałem pacjentów z afazją poudarową. Co więcej, grupa badawcza w zaprezentowanym badaniu treningowym (Choinski i in., 2023a) jest znacznie wyższa niż w wielu omówionych w podrozdziale 1.3. dotychczasowych pracach dotyczących skuteczności treningów poznawczych u osób z afazją.

Pomimo zastosowania rygorystycznych kryteriów włączenia i ograniczenia obszaru udaru do lewej półkuli, pacjenci różnili się umiejscowieniem uszkodzenia mózgu. Co więcej, różny był czas jaki upłynął od wystąpienia udaru. Ma to znaczenie szczególnie w przypadku badania treningowego, jako że dynamika i zakres poprawy oraz regeneracji mózgu różni w zależności od fazy rekonwalescencji (Kiran, 2012;

Rogala i in., 2024). W badaniu nad skutecznością treningu z użyciem nowej ścieżki Dra Neuronowskiego® zadbano jednak, żeby nie było istotnych różnic w lokalizacji uszkodzenia mózgu (Rycina 5) i czasie od udaru pomiędzy grupami treningowymi, w związku z czym wpływ tych czynników zakłócających powinien być minimalny.

Jako, że badanie trzecie (Choinski i in., 2023a) miało charakter podłużny, kolejnym problemem okazało się utrzymanie osób z afazją w projekcie przez cały czas jego trwania. Czas prowadzenia badań pokrył się częściowo z wybuchem pandemii COVID-19. Z obawy przed zakażeniem, niektórzy pacjenci, stanowiący grupę podwyższzonego ryzyka w przebiegu infekcji, zdecydowali się na rezygnację z udziału w projekcie przed przystąpieniem do kolejnych jego etapów (diagnoza POST lub diagnoza odroczona). Z tego powodu, dane z badania elektrofizjologicznego po treningu, okazały się zbyt mało liczne, by przeprowadzić analizy zmian w zakresie parametrów P300 na skutek treningów. Analiza taka dostarczyłaby informacji na temat mózgowego podłożu efektów treningu i stanowiłaby obiektywną miarę uzyskanej poprawy. Jest to z całym przekonaniem temat warty dalszych dociekań w przyszłych badaniach.

Prezentowany cykl badań ukazuje złożoność problemu zaburzeń językowych i niejęzykowych funkcji poznawczych u osób z afazją. Funkcje językowe, deficyty których pierwotnie uważano za podstawowy problem w afazji, okazują się być ściśle związane ze wspierającymi je funkcjami niejęzykowymi, takimi jak pamięć krótkotrwała, operacyjna, czy tempo przetwarzania informacji. Sprawność systemu poznawczego osoby z afazją może zależeć od logistycznego fundamentu przetwarzania, jakim jest CzPI. Optymizmem napawa jednak fakt, że praca nad owym fundamentem może przynieść znaczące korzyści dla osoby z afazją, poprawiając jej możliwości komunikowania się.

5. Podsumowanie i wnioski

Opisane wyniki wskazują na potrzebę oceny niejęzykowych funkcji poznawczych u osób z afazją. Funkcje takie jak CzPI, pamięć krótkotrwała i operacyjna, czy szybkość przetwarzania informacji biorą udział w procesach językowych. Ich zaburzenia u osób z afazją mają ścisły związek z poziomem deficytów językowych. Szczególne znaczenie ma CzPI, które zgodnie z teorią von Steinbüchel i Pöppela (1993), nadaje odpowiednią dynamikę przebiegowi wielu procesów poznawczych, pozwalając na ich prawidłowe działanie. W przypadku osób z afazją deficyty w zakresie CzPI mogą stanowić podłożę występujących u nich trudności poznawczych, w tym językowych.

W niniejszej rozprawie wykazano także, że usprawnienie CzPI pozwala na poprawę wielu aspektów funkcjonowania poznawczego. Trening wykorzystujący nową ścieżkę programu Dr Neuronowski®, której skuteczność udokumentowano w ramach niniejszych badań, może mieć duże zastosowanie w praktyce klinicznej. Uwzględnienie w rehabilitacji afazji ćwiczeń niejęzykowych funkcji poznawczych, w tym CzPI, obok standardowych ćwiczeń językowych, może przyczynić się do przywrócenia pacjentom optymalnego funkcjonowania poznawczego, w tym możliwości komunikowania się. Prezentowane badania wpisują się w aktualnie dominujący w afazjologii trend, wskazujący na konieczność diagnozy i usprawniania w afazji zarówno funkcji językowych, jak i niejęzykowych funkcji poznawczych.

Podsumowując, u osób z afazją:

- sprawność CzPI jest ścisłe związana z przestrenną pamięcią operacyjną. Kluczowe znaczenie dla poziomu pamięci werbalnej oraz przestrzennej pamięci krótkotrwałej ma natomiast głębokość deficytów rozumienia mowy;
- latencja potencjału P300 jest trafnym wskaźnikiem poziomu funkcji poznawczych, dla których istotne jest tempo przetwarzania informacji;
- trening w zakresie niejęzykowych funkcji poznawczych, w tym CzPI, przynosi poprawę w zakresie niećwiczonych funkcji językowych.

Bibliografia

1. Abrams, D. A., Bhatara, A., Ryali, S., Balaban, E., Levitin, D. J., Menon, V. (2011). Decoding Temporal Structure in Music and Speech Relies on Shared Brain Resources but Elicits Different Fine-Scale Spatial Patterns. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1507–1518.
2. Baszuk, M. (2023). *Rola treningu poznawczego w usprawnianiu umysłu seniora : badania neuropsychologiczne i elektrofizjologiczne* [niepublikowana rozprawa doktorska]. Instytut Biologii Doświadczelnej PAN.
3. Barnett, S. M., Ceci, S. J. (2002). When and where do we apply what we learn?: A taxonomy for far transfer. *Psychological Bulletin*, 128(4), 612–637.
4. Bernal, B., Ardila, A. (2009). The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*, 132(9), 2309–2316.
5. Beyrouti, R., Adams, M. E., Benjamin, L., Cohen, H., Farmer, S. F., Goh, Y. Y., Humphries, F., Jäger, H. R., Losseff, N. A., Perry, R. J., Shah, S., Simister, R. J., Turner, D., Chandratheva, A., Werring, D. J. (2020). Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(8), 889–891.
6. Boucher, O., Bastien, C.H., Muckle, G., Saint-Amour, D., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L. (2010) Behavioural correlates of the P3b event-related potential in school-age children. *International Journal of Psychophysiology*, 76(3), 148–157.
7. Cahana-Amitay, D., Albert, M. L., Pyun, S. B., Westwood, A., Jenkins, T., Wolford, S., Finley, M. (2011). Language as a stressor in aphasia. *Aphasiology*, 25(5), 593–614.
8. Choinski, M., Stanczyk, M., Szymaszek, A. (2023a). Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia. *Scientific Reports*, 13(1), 14053.
9. Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., Szymaszek, A. (2020). Working Memory in Aphasia: The Role of Temporal Information Processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802.
10. Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., Szymaszek, A. (2023b). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 58(2), 256–269.

11. Cocquyt, E. M., Knockaert, N., Van Mierlo, P., Szmalec, A., Duyck, W., Santens, P., De Letter, M. (2021). The phonological Mismatch Negativity and P300 as diagnostic tools in stroke-related aphasia recovery: A longitudinal multiple case study. *Aphasiology*, 35(10), 1263–1280.
12. Dacewicz, A., Szymaszek, A., Nowak, K., Szelag, E. (2018). Training-Induced Changes in Rapid Auditory Processing in Children With Specific Language Impairment: Electrophysiological Indicators. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 310.
13. De Renzi, E., Faglioni, P., Previdi, P. (1977). Spatial Memory and Hemispheric Locus of Lesion. *Cortex*, 13(4), 424–433.
14. DeDe, G., Ricca, M., Knilans, J., Trubl, B. (2014). Construct validity and reliability of working memory tasks for people with aphasia. *Aphasiology*, 28(6), 692–712.
15. Doesborgh, S. J. C., Van De Sandt-Koenderman, M. W. E., Dippel, D. W. J., Van Harskamp, F., Koudstaal, P. J., Visch-Brink, E. G. (2004). Effects of Semantic Treatment on Verbal Communication and Linguistic Processing in Aphasia After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 35(1), 141–146.
16. Donchin, E. (1981). Surprise!... Surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493–513.
17. Dutta, M., Murray, L. L., Stark, B. C. (2023). Assessing the integrity of executive functioning in chronic aphasia. *Aphasiology*, 37(6), 869-906.
18. Efron R. (1963). Temporal perception, aphasia and déjà vu. *Brain*, 86(3), 403–424.
19. Egan, V., Chiswick, A., Santosh, C., Naidu, K., Rimmington, J. E., Best, J. J. K. (1994). Size isn't everything: A study of brain volume, intelligence and auditory evoked potentials. *Personality and Individual Differences*, 17(3), 357–367.
20. Elman, R. J., Bernstein-Ellis, E. (1999). The Efficacy of Group Communication Treatment in Adults With Chronic Aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42(2), 411–419.
21. Emmerson, R. Y., Dustman, R. E., Shearer, D. E., Turner, C. W. (1989). P3 latency and symbol digit performance correlations in aging. *Experimental Aging Research*, 15(3), 151–159.
22. Enderby, P., Sutton, L. (2020). Where are we now with aphasia after stroke? *Annals of Indian Academy of Neurology*, 23(8), 57.
23. Fama, M. E., Turkeltaub, P. E. (2020). Inner speech in aphasia: Current evidence, clinical implications, and future directions. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 29(1S), 560-573.

24. Feigin, V. L., Abate, M. D., Abate, Y. H., Abd ElHafeez, S., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdelkader, A., Abdelmasseh, M., Abd-Elsalam, S., Abdi, P., Abdollahi, A., Abdoun, M., Abd-Rabu, R., Abdulah, D. M., Abdullahi, A., Abebe, M., Abeldaño Zuñiga, R. A., Abhilash, E. S., Abiodun, O. O., ... Murray, C. J. L. (2024). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, 23(10), 973–1003.
25. Fillingham, J. K., Sage, K., Lambon Ralph, M. A. (2006). The treatment of anomia using errorless learning. *Neuropsychological Rehabilitation*, 16(2), 129–154.
26. Fink, M., Churan, J., Wittmann, M. (2005). Assessment of auditory temporal-order thresholds – A comparison of different measurement procedures and the influences of age and gender. *Restorative neurology and neuroscience*, 23(5-6), 281-296
27. Fink, M., Churan, J., Wittmann, M. (2006). Temporal processing and context dependency of phoneme discrimination in patients with aphasia. *Brain and Language*, 98(1), 1–11.
28. Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2001). P300 and Neuropsychological Tests as Measures of Aging: Scalp Topography and Cognitive Changes. *Brain Topography*, 14(1), 25–40.
29. Flowers, H. L., Skoretz, S. A., Silver, F. L., Rochon, E., Fang, J., Flamand-Roze, C., Martino, R. (2016). Poststroke Aphasia Frequency, Recovery, and Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(12), 2188-2201.e8.
30. Fonseca, J., Ferreira, J. J., Pavão Martins, I. (2017). Cognitive performance in aphasia due to stroke: A systematic review. *International Journal on Disability and Human Development*, 16(2).
31. Fostick, L., Babkoff, H. (2013). Different Response Patterns Between Auditory Spectral and Spatial Temporal Order Judgment (TOJ). *Experimental Psychology*, 60(6), 432–443.
32. Fostick, L., Babkoff, H. (2017). Auditory spectral versus spatial temporal order judgment: Threshold distribution analysis. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 43(5), 1002–1012.
33. Fraisse, P. (1963). *The psychology of time*. Harper & Row.

34. Fridriksson, J., Den Ouden, D.-B., Hillis, A. E., Hickok, G., Rorden, C., Basilakos, A., Yourganov, G., Bonilha, L. (2018). Anatomy of aphasia revisited. *Brain*, 141(3), 848–862.
35. Fridriksson, J., Nettles, C., Davis, M., Morrow, L., Montgomery, A. (2006). Functional communication and executive function in aphasia. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 20(6), 401–410.
36. Fridriksson, J., Yourganov, G., Bonilha, L., Basilakos, A., Den Ouden, D.-B., Rorden, C. (2016). Revealing the dual streams of speech processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(52), 15108–15113.
37. Harris, L., Olson, A., Humphreys, G. (2014). The link between STM and sentence comprehension: A neuropsychological rehabilitation study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(5), 678–720.
38. Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393–402.
39. Hubel, K. A., Yund, E. W., Herron, T. J., Woods, D. L. (2013). Computerized measures of finger tapping: Reliability, malingering and traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(7), 745–758.
40. Huber, W., Poeck, K., Weniger, D., Willmes, K. (1983). *Aachener aphasia test*. Hogrefe.
41. Ivanova, M. V., Dronkers, N. F. (2022). Aphasia: How Our Language System Can “Break”. *Frontiers for Young Minds*, 10, 626477.
42. Jablonska, K., Piotrowska, M., Bednarek, H., Szymaszek, A., Marchewka, A., Wypych, M., Szelag, E. (2020). Maintenance vs. Manipulation in Auditory Verbal Working Memory in the Elderly: New Insights Based on Temporal Dynamics of Information Processing in the Millisecond Time Range. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 194.
43. Jablonska, K., Stanczyk, M., Piotrowska, M., Szymaszek, A., Lukomska, B., Bednarek, H., Szelag, E. (2022). Age as a moderator of the relationship between planning and temporal information processing. *Scientific Reports*, 12(1), 1548.
44. Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., Shah, P. (2011). Short-and long-term benefits of cognitive training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(25), 10081-10086.
45. Jodzio, K., Nyka, W. M. (2008). Zaburzenia językowe oraz mowy w praktyce ogólnolekarskiej. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2(1), 14-22.

46. Kagerer, F. A., Wittmann, M., Szelag, E., von Steinbüchel, N. (2002). Cortical involvement in temporal reproduction: Evidence for differential roles of the hemispheres. *Neuropsychologia*, 40(3), 357–366.
47. Kalbe, E., Reinhold, N., Brand, M., Markowitsch, H. J., Kessler, J. (2005). A New Test Battery to Assess Aphasic Disturbances and Associated Cognitive Dysfunctions—German Normative Data on the Aphasia Check List. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(7), 779–794.
48. Karbach, J., Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Developmental Science*, 12(6), 978–990.
49. Kasselimis, D., Angelopoulou, G., Simos, P., Petrides, M., Peppas, C., Velonakis, G., Tavernarakis, A., Evdokimidis, I., Potagas, C. (2018). Working memory impairment in aphasia: The issue of stimulus modality. *Journal of Neurolinguistics*, 48, 104–116.
50. Kiran, S. (2012). What is the nature of poststroke language recovery and reorganization? *International Scholarly Research Notices*, 2012(1), 786872.
51. Kowalska, J. (2003). *Percepcja czasu u osób głuchych i u słyszących* [niepublikowana rozprawa doktorska]. Instytut Biologii Doświadczelnej PAN.
52. Lee, M.-S., Lee, S.-H., Moon, E.-O., Moon, Y.-J., Kim, S., Kim, S.-H., Jung, I.-K. (2013). Neuropsychological correlates of the P300 in patients with Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 62–69.
53. López, S. L., Laje, R. (2019). Spatiotemporal perturbations in paced finger tapping suggest a common mechanism for the processing of time errors. *Scientific Reports*, 9(1), 17814.
54. Marinelli, C. V., Spaccavento, S., Craca, A., Marangolo, P., Angelelli, P. (2017). Different Cognitive Profiles of Patients with Severe Aphasia. *Behavioural Neurology*, 2017, 1–15.
55. Martin, N., Ayala, J. (2004). Measurements of auditory-verbal STM span in aphasia: Effects of item, task, and lexical impairment. *Brain and Language*, 89(3), 464–483.
56. Martin, N., Kohen, F., Kalinyak-Fliszar, M., Soveri, A., Laine, M. (2012). Effects of working memory load on processing of sounds and meanings of words in aphasia. *Aphasiology*, 26(3–4), 462–493.

57. Mayer, J. F., Murray, L. L. (2012). Measuring working memory deficits in aphasia. *Journal of Communication Disorders*, 45(5), 325–339.
58. Mazzocchi, F., Vignolo, L. A. (1979). Localisation of Lesions in Aphasia: Clinical-CT Scan Correlations in Stroke Patients. *Cortex*, 15(4), 627–653.
59. Minkina, I., Martin, N., Spencer, K. A., Kendall, D. L. (2018). Links Between Short-Term Memory and Word Retrieval in Aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 27(1S), 379–391.
60. Murray, L. L. (2012). Attention and Other Cognitive Deficits in Aphasia: Presence and Relation to Language and Communication Measures. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 21(2).
61. Murray, L., Salis, C., Martin, N., Dralle, J. (2018). The use of standardised short-term and working memory tests in aphasia research: a systematic review. *Neuropsychological rehabilitation*, 28(3), 309-351.
62. Nikravesh, M., Aghajanzadeh, M., Maroufizadeh, S., Saffarian, A., Jafari, Z. (2021). Working memory training in post-stroke aphasia: Near and far transfer effects. *Journal of Communication Disorders*, 89, 106077.
63. Noack, H., Lövdén, M., Schmiedek, F., Lindenberger, U. (2009). Cognitive plasticity in adulthood and old age: Gauging the generality of cognitive intervention effects. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27(5), 435–453.
64. Nolfe, G., Cobianchi, A., Mossuto-Agatiello, L., & Giaquinto, S. (2006). The role of P300 in the recovery of post-stroke global aphasia. *European journal of neurology*, 13(4), 377-384.
65. Nowak, K., Dacewicz, A., Broczek, K., Kupisz-Urbanska, M., Galkowski, T., Szelag, E. (2016). Temporal Information Processing and its Relation to Executive Functions in Elderly Individuals. *Frontiers in Psychology*, 7, 216977.
66. Okada, K., Rong, F., Venezia, J., Matchin, W., Hsieh, I.-H., Saberi, K., Serences, J. T., Hickok, G. (2010). Hierarchical Organization of Human Auditory Cortex: Evidence from Acoustic Invariance in the Response to Intelligible Speech. *Cerebral Cortex*, 20(10), 2486–2495.
67. Oron, A., Szymaszek, A., Szelag, E. (2015). Temporal information processing as a basis for auditory comprehension: Clinical evidence from aphasic patients: Temporal information processing and auditory comprehension in aphasic patients. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 50(5), 604–615.

68. Papathanasiou, I., Coppens, P. (2011). Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders: Basic Concepts and Operational Definitions. W: I. Papathanasiou, P. Coppens i Potagas (red.). *Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders* (ss. XIX-XXIII). Jones & Bartlett Learning.
69. Paulraj, S. R., Schendel, K., Curran, B., Dronkers, N. F., Baldo, J. V. (2018). Role of the left hemisphere in visuospatial working memory. *Journal of Neurolinguistics*, 48, 133–141.
70. Pąchalska, M. (2007). *Neuropsychologia kliniczna. Urazy mózgu*. Wydawnictwo Naukowe PWN.
71. Pedersen, P. M., Vinter, K., Olsen, T. S. (2004). Aphasia after Stroke: Type, Severity and Prognosis. *Cerebrovascular Diseases*, 17(1), 35–43.
72. Poeppel, D., & Hickok, G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1–2), 1–12.
73. Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148.
74. Polich, J., Corey-Bloom, J. (2005). Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Current Alzheimer Research*, 2(5), 515–525.
75. Polich, J., Martin, S. (1992). P300, cognitive capability, and personality: A correlational study of university undergraduates. *Personality and Individual Differences*, 13(5), 533–543.
76. Pöppel, E. (1989). *Granice świadomości*. Państwowy Instytut Wydawcza.
77. Pöppel, E. (1997). A hierarchical model of temporal perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 1(2), 56–61.
78. Pöppel, E. (2009). Pre-semantically defined temporal windows for cognitive processing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1887–1896.
79. Potagas, C., Kasselimis, D. S., Evdokimidis, I. (2011a). Elements of Neurology Essential for Understanding the Aphasias. W: I. Papathanasiou, P. Coppens i Potagas (red.). *Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders*. Jones & Bartlett Learning (ss. 23-47).
80. Potagas, C., Kasselimis, D., Evdokimidis, I. (2011b). Short-term and working memory impairments in aphasia. *Neuropsychologia*, 49(10), 2874–2878.
81. Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, 62(2), 816–847.

82. Purdy, M. (2002). Executive function ability in persons with aphasia. *Aphasiology*, 16(4–6), 549–557.
83. Ramirez, L., Kim-Tenser, M. A., Sanossian, N., Cen, S., Wen, G., He, S., Mack, W. J., Towfighi, A. (2016). Trends in Acute Ischemic Stroke Hospitalizations in the United States. *Journal of the American Heart Association*, 5(5), e003233.
84. Rogala, J., Choinski, M., Szymaszek, A. (2024). EEG synchronization patterns during a Go/No-Go task in individuals with aphasia in subacute and chronic phases of stroke. *Scientific Reports*, 14(1), 23774.
85. Salis, C. (2012). Short-term memory treatment: Patterns of learning and generalisation to sentence comprehension in a person with aphasia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(3), 428–448.
86. Salis, C., Hwang, F., Howard, D., & Lallini, N. (2017). Short-Term and Working Memory Treatments for Improving Sentence Comprehension in Aphasia: A Review and a Replication Study. *Seminars in Speech and Language*, 38(01), 029–039.
87. Salmons, I., Muntané-Sánchez, H., Gavarró, A. (2022). Short-term memory and sentence comprehension in Catalan aphasia. *Frontiers in Psychology*, 13, 880398.
88. Schuhfried, G. (2013). *Vienna test system: psychological assessment*. Schuhfried.
89. Schumacher, R., Halai, A. D., Lambon Ralph, M. A. (2019). Assessing and mapping language, attention and executive multidimensional deficits in stroke aphasia. *Brain*, 142(10), 3202–3216.
90. Seniów, J., Litwin, M., Leśniak, M. (2009). The relationship between non-linguistic cognitive deficits and language recovery in patients with aphasia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1–2), 91–94.
91. Sparks, R., Helm, N., Albert, M. (1974). Aphasia Rehabilitation Resulting from Melodic Intonation Therapy. *Cortex*, 10(4), 303–316.
92. Stevens, E., Emmett, E., Wang, Y., McKevitt, C., Wolfe, C. (2017). *The Burden of Stroke in Europe: The challenge for policy makers*. https://kclpure.kcl.ac.uk/ws/portalfiles/portal/86248389/The_Burden_of_Stroke_in_Europe_Challenges_for_policy_makers.pdf
93. Swisher, L., Hirsh, I. J. (1972). Brain damage and the ordering of two temporally successive stimuli. *Neuropsychologia*, 10(2), 137–152.
94. Szelag, E., Lewandowska, M., Wolak, T., Seniow, J., Poniatowska, R., Pöppel, E., Szymaszek, A. (2014). Training in rapid auditory processing ameliorates auditory

- comprehension in aphasic patients: A randomized controlled pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*, 338(1–2), 77–86.
95. Szelag, E., Reiser, M., Langen, E., & Pöppel, E. (1996). Temporal constraints in processing of nonverbal rhythmic patterns. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 56(1), 215-225.
 96. Szelag, E., Stanczyk, M., Szymaszek, A. (2022). Sub- and Supra-Second Timing in Auditory Perception: Evidence for Cross-Domain Relationships. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 812533.
 97. Szelag E., Szymaszek A. (2014). *Test do badania rozumienia mowy u dzieci i dorosłych. Nowe spojrzenie na zegar mózgowy*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne.
 98. Szelag E., Szymaszek A. (2016). *Dr Neuronowski – pomysł na bystry umysł i płynną mowę. Usprawnianie zegara neuronalnego wspomaga moc naszego umysłu*. Harpo.
 99. Szelag, E., Szymaszek, A., Oron, A. (2015). Aphasia as a Temporal Information Processing Disorder. W: A. Vatakis, M. Allman (red.), *Time Distortions in Mind* (s. 328–355). Brill.
 100. Szelag, E., von Steinbüchel, N., & Pöppel, E. (1997). Temporal processing disorders in patients with Broca's aphasia. *Neuroscience Letters*, 235(1–2), 33–36.
 101. Szymaszek, A., Dacewicz, A., Urban, P., Szelag, E. (2018). Training in Temporal Information Processing Ameliorates Phonetic Identification. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 213.
 102. Szymaszek, A., Sereda, M., Pöppel, E., Szelag, E. (2009). Individual differences in the perception of temporal order: The effect of age and cognition. *Cognitive Neuropsychology*, 26(2), 135–147.
 103. Szymaszek, A., Wolak, T., Szelag, E. (2017). The Treatment Based on Temporal Information Processing Reduces Speech Comprehension Deficits in Aphasic Subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9.
 104. Tippet, D. C., Hillis, A. E. (2017). Vascular Aphasia Syndromes. W: G. Hickok, S. L, Small (red.). *Neurobiology of Language* (s. 913-922). Academic Press.
 105. Tremblay, P., Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and Language*, 162, 60–71.
 106. Ulbrich, P., Churan, J., Fink, M., Wittmann, M. (2009). Perception of Temporal Order: The Effects of Age, Sex, and Cognitive Factors. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 16(2), 183–202.

107. Vandierendonck, A., Kemps, E., Fastame, M. C., Szmalec, A. (2004). Working memory components of the Corsi blocks task. *British Journal of Psychology*, 95(1), 57–79.
108. Varkanitsa, M., Godecke, E., Kiran, S. (2023). How Much Attention Do We Pay to Attention Deficits in Poststroke Aphasia? *Stroke*, 54(1), 55–66.
109. Villard, S., Kiran, S. (2018). Between-session and within-session intra-individual variability in attention in aphasia. *Neuropsychologia*, 109, 95–106.
110. von Steinbüchel, N., Pöppel, E. (1993). Domains of rehabilitation: A theoretical perspective. *Behavioural Brain Research*, 56(1), 1–10.
111. von Steinbüchel, N., Wittmann, M., Strasburger, H., Szelag, E. (1999). Auditory temporal-order judgement is impaired in patients with cortical lesions in posterior regions of the left hemisphere. *Neuroscience Letters*, 264(1–3), 168–171.
112. Wittmann, M. (2011). Moments in Time. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 66.
113. Wittmann, M., von Steinbüchel, N., Szelag, E. (2001). Hemispheric specialisation for self-paced motor sequences. *Cognitive Brain Research*, 10(3), 341–344.
114. World Stroke Organization. (2022). *Global Stroke Fact Sheet 2022*.
https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf
115. Wright, H. H., Fergadiotis, G. (2012). Conceptualising and measuring working memory and its relationship to aphasia. *Aphasiology*, 26(3–4), 258–278.
116. Xu, H., Gu, L., Zhang, S., Wu, Y., Wei, X., Wang, C., Xu, Y., Guo, Y. (2022). N200 and P300 component changes in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurological Sciences*, 43(12), 6719–6730.
117. Zakariás, L., Keresztes, A., Marton, K., Wartenburger, I. (2018a). Positive effects of a computerised working memory and executive function training on sentence comprehension in aphasia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(3), 369–386.
118. Zakariás, L., Salis, C., Wartenburger, I. (2018b). Transfer effects on spoken sentence comprehension and functional communication after working memory training in stroke aphasia. *Journal of Neurolinguistics*, 48, 47–63.
119. Zatorre, R. J., Belin, P., Penhune, V. B. (2002). Structure and function of auditory cortex: Music and speech. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(1), 37–46.

Spis publikacji naukowych autora

1. **Choiński, M.**, Łojek, E. (2018). Zdolności węchowe - nowy obszar badań klinicznych w infekcji HIV. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat i A. Horban (red.). *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne*. Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, 263-278.
2. Gawron, N., **Choiński, M.**, Szymańska-Kotwica, B., Pluta, A., Sobańska, M., Egbert, AR., Desowska, A., Wolak, T., Horban, A., Firląg-Burkacka, E., Bieńkowski, P., Sienkiewicz-Jarosz, H., Ścińska-Bieńkowska, A., Biswal, B., Rao, S.M., Bornstein, R., Łojek, E. (2019). Effects of age, HIV, and HIV-associated clinical factors on neuropsychological functioning and brain regional volume in HIV+ patients on effective treatment. *Journal of Neurovirology*, 25, 9–21.
3. **Choiński, M.**, Gawron, N., Pluta, A., Sobańska, M., Egbert, A.R., Bieńkowski, P., Sienkiewicz-Jarosz, H., Ścińska-Bieńkowska, A., Szymańska, B., Horban, A., Firląg-Burkacka, E., Wolak, T., Rusiniak, M., Bornstein, R., Zhao, K., Łojek, E. (2020). On the relationship between olfactory sensitivity and personality in HIV-seropositive and healthy men. *Current Psychology*, 39, 1063–1071. Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., Szymaszek, A. (2020). Working Memory in Aphasia: The Role of Temporal Information Processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802.
4. **Choiński, M.**, Łojek, E. (2021). Zdolności węchowe a stan mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych. W: E. Łojek (red.) *Funkcje neuropsychologiczne oraz stan mózgu osób zakażonych HIV w dobie wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej. Doniesienia z badań projektu Harmonia*. Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, 181-196.
5. Maciantowicz, O., **Choiński, M.** (2022). Postawy wobec pandemii COVID-19 w Polsce: powiązania z klarownością Ja, poczuciem sensu życia oraz religijnością. W: M. Gambin, B. Zawadzki, (red.). *Pandemia COVID-19 w Polsce i na świecie. Perspektywa psychologiczna*. Wydawnictwo Liberi Libri, 183-205.
6. **Choinski, M.**, Szelag, E., Wolak, T., Szymaszek, A. (2023). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 58(2), 256–269.

7. **Choinski, M.**, Stanczyk, M., Szymaszek, A. (2023). Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia. *Scientific Reports*, 13(1), 14053.
8. Rogala, J., **Choinski, M.**, Szymaszek, A. (2024). EEG synchronization patterns during a Go/No-Go task in post-stroke aphasia: comparison between subacute and chronic stroke phases. *Scientific Reports*, 14, 23774.
9. Krystecka, K., Stanczyk, M, **Choinski, M.**, Szeląg, E., Szymaszek, A. (artykuł zaakceptowany do druku 18.12.2024). Time to Inhibit: P300 amplitude differences in individuals with high and low temporal efficiency. *Cerebral Cortex*.

Warszawa, 16.09.2024

Mgr Mateusz Choiński
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

OŚWIADCZENIE

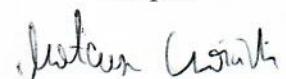
Jako pierwszy autor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2020). Working memory in aphasia: the role of temporal information processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- opracowaniu przeglądu literatury
- współudziale w wyborze narzędzi diagnostycznych
- rekrutacji pacjentów z afazją
- prowadzeniu badań diagnostycznych pacjentów
- analizie statystycznej zebranych danych
- interpretacji wyników
- przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu
- współudziale w korekcie i uzupełnianiu końcowej wersji manuskryptu

Podpis:



Prof. dr hab. Elżbieta Szelag
emerytowany kierownik Pracowni Neuropsychologii
Instytutu Biologii Doświadczalnej
Im. M. Nenckiego PAN

Data: 18 września 2024.

OŚWIADCZENIE

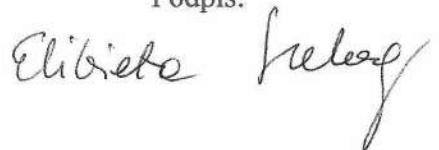
Jako współautor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2020). Working memory in aphasia: the role of temporal information processing. *Frontiers in Human Neuroscience, 14*, 589802.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- współudziale w interpretacji uzyskanych wyników
- współtworzeniu manuskryptu

Podpis:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Elżbieta Szelag".

Kajetany, 18.09.2024

Dr hab. n. o zdr. inż. Tomasz Wolak, prof. IFPS
Naukowe Centrum Obrazowania Biomedycznego
Światowe Centrum Słuchu

OŚWIADCZENIE

Jako współautor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2020). Working memory in aphasia: the role of temporal information processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- obróbce danych neuroanatomicznych
- opracowaniu graficznym masek lezji mózgu pacjentów po udarowych

Podpis:



Warszawa, 16 września 2024

Dr hab. Aneta Szymaszek
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
ul. Pasteura 3, Warszawa

Jako promotor mgr. Mateusza Choińskiego i współautor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2020). Working memory in aphasia: the role of temporal information processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.589802>

oświadczam, że mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- przygotowaniu koncepcji badania i zdobyciu finansowania grant NCN OPUS (nr 2016/21/B/HS6/03775)
- przygotowanie behawioralnej procedury do oceny czasowego opracowywania informacji
- współprzygotowaniu verbalnego testu do oceny pamięci
- wyborze narzędzi diagnostycznych
- współpracy z klinicystami zaangażowanymi w proces rekrutacji pacjentów
- rekrutacji pacjentów
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu
- sprawowaniu nadzoru merytorycznego nad całym procesem badawczo-publikacyjnym



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Aneta Szymaszek".



Working Memory in Aphasia: The Role of Temporal Information Processing

Mateusz Choinski¹, Elzbieta Szelag¹, Tomasz Wolak² and Aneta Szymaszek^{1*}

¹ Laboratory of Neuropsychology, Nencki Institute of Experimental Biology of Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

² Bioimaging Research Center, World Hearing Center, Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Kajetany, Poland

OPEN ACCESS

Edited by:

Nadia Bolognini,
University of Milano-Bicocca, Italy

Reviewed by:

Panagiotis G. Simos,
University of Crete, Greece
Ajay Devshi Halai,
University of Cambridge,
United Kingdom

*Correspondence:

Aneta Szymaszek
a.szymaszek@nencki.edu.pl

Specialty section:

This article was submitted to
Cognitive Neuroscience,
a section of the journal
Frontiers in Human Neuroscience

Received: 31 July 2020

Accepted: 30 November 2020

Published: 23 December 2020

Citation:

Choinski M, Szelag E, Wolak T and
Szymaszek A (2020) Working Memory
in Aphasia: The Role of Temporal
Information Processing.
Front. Hum. Neurosci. 14:589802.
doi: 10.3389/fnhum.2020.589802

Aphasia is an acquired impairment of language functions resulting from a brain lesion. It is usually accompanied by deficits in non-linguistic cognitive processes. This study aimed to investigate in patients with aphasia the complex interrelationships between selected cognitive functions: auditory speech comprehension, working memory (WM), and temporal information processing (TIP) in the millisecond time range. Thirty right-handed subjects (20 males) aged from 27 to 82 years suffering from post-stroke aphasia participated in the study. Verbal working memory (VWM) and spatial working memory (SWM) were assessed with: (1) a receptive verbal test and (2) the Corsi Block-Tapping Test, respectively. Both these WM tests used the forward tasks (mainly engaging maintenance processes, i.e., storing, monitoring, and matching information) and backward tasks (engaging both maintenance and manipulation processes, i.e., reordering and updating information). Auditory comprehension was assessed by receptive language tests, and TIP efficiency was assessed by auditory perception of temporal order in the millisecond time range. We observed better performance of forward WM tasks than backward ones, independently of the type of material used. Furthermore, the severity of auditory comprehension impairment correlated with the efficiency on both forward and backward VWM tasks and the backward SWM task. Further analysis revealed that TIP plays a crucial role only in the latter task. These results indicate the divergent pattern of interactions between WM and TIP depending on the type of WM tasks. Level of verbal competency appeared to play an important role in both VWM tasks, whereas TIP (which is associated with manipulation processes) appeared to be important for SWM, but only on the backward task.

Keywords: aphasia, working memory, auditory speech comprehension, temporal information processing, time perception

INTRODUCTION

Over the years, researchers focused on the distortion of verbal communication as the core symptom of post-stroke aphasia. However, it has become evident that people with aphasia (PWA) also display impairments in cognitive domains other than language functions, such as: executive functions (Purdy, 2002; Fridriksson et al., 2006), attention

Murray, 2002, 2012; Hula and McNeil, 2008; Villard and Kiran, 2017), learning and memory (including working memory; Wright and Shisler, 2005; Mayer and Murray, 2012), as well as temporal information processing (TIP) considered to be a neural frame for many cognitive functions (Szelag et al., 2015). These non-language deficits may intensify communication difficulties and hinder the rehabilitation process (El Hachioui et al., 2014; Simic et al., 2019).

Despite the widespread awareness of deficiencies in language and other cognitive functions in PWA, the interactions of these functions have rarely been studied (Sung et al., 2009; Laures-Gore et al., 2011; Oron et al., 2015). Such relationships seem important as these functions interact in our working brain. The current study concerns complex interactions in PWA between selected cognitive functions; i.e., auditory speech comprehension, working memory (WM), and TIP (on the millisecond level). We expected that the deficient TIP observed in PWA would play a crucial role in both language and WM deficits.

Multicomponent Model of WM

Working memory (WM) has been conceptualized as a limited capacity system, designed to maintain, process, and manipulate information over short periods of time (Baddeley, 2000, 2003). In an influential model developed by Baddeley and Hitch (Baddeley and Hitch, 1974; Baddeley, 2000), a system named central executive supervises three components: (1) the phonological loop which directs the rehearsal and maintenance of verbal information; (2) the visuo-spatial sketchpad which stores visual and spatial information; and (3) the episodic buffer which integrates information from these two subsystems and refers it to long-term memory.

Measuring memory span is one method commonly used to assess WM capacity. This paradigm includes a series of items presented to a subject, whose task is to reproduce the sequence either in the same order (forward task) or in the reverse one (backward task). While the forward task requires the storage and maintenance of information, the backward one, in addition to maintenance, requires active manipulation of memory traces.

In verbal working memory (VWM) tests, backward tasks are usually more difficult than forward ones, both in healthy and clinical populations (Kessels et al., 2008; Laures-Gore et al., 2011). While forward tasks depend mainly on the phonological loop, the manipulation necessary to reverse the order in backward tasks requires the engagement of the central executive. On the other hand, in spatial working memory (SWM) tests, like the Corsi Block-Tapping Test, the difference in performance between forward and backward tasks is less pronounced. For example, Kessels et al. (2008) reported that both tasks are equally difficult for healthy elderly people. Thus, it is hypothesized that both forward and backward SWM tasks rely mostly on the visuo-spatial sketchpad, as the spans need to be maintained as visual patterns, with no need for serial ordering (Smyth and Scholey, 1992). On the other hand, Vandierendonck et al. (2004) argued that both SWM tasks involve the central executive, especially for longer sequences, which may lead to similar difficulty levels on both tasks.

Working Memory in PWA

For many years, WM has been extensively studied in PWA (De Renzi and Nichelli, 1975; Caspari et al., 1998). Researchers suspected that language impairments may result in deficient VWM because of language problems. But WM deficits have been observed not only in verbal, but also in visuo-spatial tests (Potagas et al., 2011), which suggests more general WM impairment in PWA (see above the multicomponent model of WM).

Potagas et al. (2011) showed significant correlations between WM performance and severity of aphasia. While associations between verbal spans and aphasia severity are well-documented, studies concerning visuo-spatial span give inconsistent results. While in the aforementioned study by Potagas et al. (2011), significant correlations were observed between aphasia severity and forward and backward SWM (Corsi Block-Tapping Test), their magnitudes were rather low (0.36 and 0.33 for these two tasks, respectively). On the other hand, Paulraj et al. (2018) did not observe any significant correlations between either forward or backward spatial spans and language functions (comprehension, repetition, fluency, or overall language score).

Neuroanatomical Evidence for the Co-existence of WM and Language Deficits

Further support for the co-existence of WM and language deficits in PWA comes from neuroanatomical data. Using voxel-based morphometry, Leff et al. (2009) reported that the density of the posterior region of the left superior temporal gyrus predicted the efficiency of both auditory VWM capacity and comprehension of spoken sentences.

Moreover, most lesion studies reported that PWA displayed deficient WM, assessed by behavioral tests. For example, some studies (Baldo and Dronkers, 2006; Kassellimis et al., 2018) reported that PWA with lesions in the left inferior parietal cortex presented significant impairment in VWM (forward task). Moreover, Kassellimis et al. (2018) found decreased VWM performance (forward Digit Span) in PWA with lesions in the inferior frontal gyrus. Nevertheless, the authors did not identify the regions specifically associated with performance on either backward VWM tasks or SWM (both tasks).

Although, the execution of visuo-spatial tasks is traditionally associated with the right hemisphere (De Renzi et al., 1977), the deficient SWM in PWA suggests that the left hemisphere contributes to the processing of visuo-spatial stimuli (Martin and Ayala, 2004; Potagas et al., 2011). This has been confirmed by Paulraj et al. (2018) who showed that performance of backward SWM was poorer in patients with lesions in the left fronto-parietal network, including the somatosensory cortex, supramarginal gyrus, lateral prefrontal cortex, and frontal eye fields.

Based on results observed on both VWM and SWM tasks, Baldo and Dronkers (2006) concluded that the left parietal cortex is specialized for processing successive stimuli, regardless of the material presented.

To summarize, the neuroanatomical data cited above indicates that the left hemisphere also plays a role in the co-existence of deficits in language and WM (both verbal or spatial material).

Temporal Information Processing in PWA

A number of studies have demonstrated a link between TIP and language. Human speech is constrained by temporal organization on different time levels. Millisecond TIP is related to phonological encoding/decoding and syllabification, while multisecond TIP is involved in lexical selection, sentence production, and perception (Szelag et al., 2015). The current study concerned associations between millisecond TIP, auditory speech comprehension, and WM.

Numerous studies have reported that millisecond TIP is involved in phonemic hearing, i.e., the ability to analyse and synthesize speech sounds. For example, information about the formant transition related to the place of articulation in stop-consonants is constrained on a time range of about 20–40 ms intervals (Szelag et al., 2014). Thus, the differentiation between stop consonants requires highly precise millisecond TIP. Accordingly, the phoneme identification impairment observed in PWA may be accompanied by deficient processing of rapid auditory stimuli. Deficient TIP is evidenced in PWA with lesions in left temporo-parietal cortices (von Steinbüchel, 1998; Wittmann et al., 2004). This corresponds to difficulties identifying phonemes, resulting in an inability to decode verbal auditory input. The severity of TIP deficits in the millisecond range is associated with deficient comprehension in PWA (Swisher and Hirsh, 1972; Tallal and Newcombe, 1978; Fink et al., 2006; Oron et al., 2015). Some recent studies have also confirmed significant correlations between TIP and phoneme discrimination on the level of words and sentences (Fink et al., 2006; Oron et al., 2015).

According to previous studies, TIP may be considered as a neural frame for many cognitive functions, including WM (von Steinbüchel and Pöppel, 1993; Szelag et al., 2011; Bao et al., 2013). As WM is characterized by temporal dynamics in the millisecond range, the distortion of the internal clock may severely impair the proper execution of mental functions (Nowak et al., 2016). It might be expected that both VWM and SWM tests require effective TIP — the verbal task due to linguistic processing and the SWM task due to the manipulation of processed material (which seems to be engaged mostly in the backward task). Such manipulation requires dynamic mental processes in which the temporal frame seems crucial.

On this basis, one may expect that TIP distortions caused by brain injury will be strongly associated with impairment of both auditory speech comprehension and WM. Thus, in the present study we explore the complex associations between WM, speech comprehension, and TIP.

Experimental Aim

In the current study we compared the performance of PWA on VWM and SWM tests, considering forward vs. backward tasks. Furthermore, we explored the relationship between performance on these two WM tasks and auditory speech comprehension. Finally, we examined the complex relationships between WM

and TIP to verify whether they are modified by deficient auditory comprehension in PWA.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Thirty patients (20 male and 10 female) aged from 27 to 82 years ($\bar{x} \pm SD = 59 \pm 14$ years) participated in the study. They suffered from aphasia after their first stroke (hemorrhage or infarction; lesion age $\bar{x} \pm SD = 51 \pm 55$ weeks). PWA were classified into two subgroups according to time post stroke with a cutoff point at 6 months post onset (Bernhardt et al., 2017): (1) the subacute subgroup ($n = 14$) and (2) the chronic one ($n = 16$). They were recruited in cooperation with neurological and neurorehabilitation clinics located in the area of Warsaw. PWA were right-handed, Polish native speakers with normal or corrected to normal vision. Patients suffered predominantly from disordered auditory comprehension; however, they were able to follow experimental instructions. The hearing level was screened using pure-tone audiometry (Audiometer MA33, MAICO; American National Standard Institute, 2004). The tested frequencies were selected to encompass the frequency spectrum of the presented auditory stimuli, which included 250, 500, 750, 1,000, 1,500, 2,000, and 3,000 Hz.

A description of the patient sample is given in **Table 1**.

The location of the lesion was identified by CT or MRI¹ in 20 (10 subacute/10 chronic PWA) out of the 30 subjects and is visualized in **Figure 1**.

Neuroanatomical analyses confirmed that subgroups differed in the lesion volume ($U = 18.0$; $p = 0.02$, Mann–Whitney U test) with significantly greater lesion volume in the chronic subgroup. However, in both subgroups lesions were localized only in the left hemisphere and comprised mainly the following structures: *frontal orbital cortex, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus - pars opercularis and pars triangularis, precentral gyrus, central and frontal operculum, temporal pole, superior and middle temporal gyrus, planum polare, Heschl's gyrus, planum temporale, insular cortex, putamen* with a higher overlap in the chronic subgroup.

The exclusion criteria were: recurrent stroke, global aphasia with poor verbal contact or severe comprehension deficits (which may make the understanding of experimental instructions

¹All images were acquired on a 3T MRI scanner (Magnetom Trio TIM VB17) using a 12-channel head matrix coil. Parameters of MRI sequences: T1 MPR isotropic sequence – TR=2530 ms, TE=3.32 ms, TI=1100 ms, FA=7 deg, voxel size=1x1x1 mm, 176 sagittal slices, IPAT=2, TA=6:03 min. T2 SPC isotropic sequence – TR=3200 ms, TE=402 ms, voxel size=1x1x1 mm, 176 sagittal slices, IPAT=2, TA=4:43 min. DTI isotropic sequence – TR=8300 ms, TE=87 ms, voxel size 2x2x2 mm, 64 axial slices, IPAT=2, TA= 2 x 9:26 min (AP and PA phase encoding direction), b-value1 = 0 s/mm², b-value2 = 1000 s/mm².

Patients' MRI images were spatially normalized with appropriate templates (T1 and T2 standard MNI templates) using the SPM12 toolbox. Patients' CT images were first filtered to remove bone structures from the image. The images prepared in this way normalized very well to the Proton-density template from the SPM12 toolbox. Lesion areas were pre-segmented by the image intensity thresholding (watershed algorithm in the lesion region) and then manually corrected based on MRI T1, T2 and diffusion weighted images or CT images using the MRICroN software.

TABLE 1 | Characteristics of the patient sample (I, infarction; H, hemorrhage stroke).

Patients	Age range (years)	Type of stroke	Lesion age (weeks)
1	26–30	H	84
2	26–30	H	19
3	36–40	I	73
4	41–45	H	28
5	41–45	I	25
6	46–50	I	9
7	46–50	I	20
8	46–50	I	191
9	51–55	H	37
10	51–55	I	12
11	51–55	I	194
12	56–60	I	72
13	56–60	I	169
14	56–60	I	15
15	56–60	I	67
16	56–60	I	8
17	56–60	I	81
18	56–60	I	12
19	61–65	I	31
20	66–70	I	19
21	66–70	I	57
22	66–70	I	21
23	71–75	I	44
24	71–75	I	145
25	71–75	I	6
26	71–75	I	6
27	71–75	I	47
28	76–80	I	8
29	76–80	I	24
30	81–85	I	13

Chronic patients are marked in bold. Both subgroups did not differ significantly in subjects' age and education.

difficult), visual deficits after stroke, other neurological disorders beside stroke, psychiatric disorders, reported history of head injuries, poor general health, or signs of dementia. These criteria were verified during an interview with the patient's carer or with the clinicians who recruited the patients.

Ethical Approval

The study was approved by the Ethical Commission at the University of Social Sciences and Humanities (permission no 26/2017, registered as 35/2017) and was in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration. All patients provided written informed consent to participate in the study prior to testing.

Experimental Material and Procedures

The assessment was conducted in a quiet experimental room in the Laboratory of Neuropsychology, Nencki Institute over the

course of two or three sessions, depending on each patient's fatigue and health status.

Assessment of Auditory Comprehension

Auditory comprehension deficits were assessed on the basis of four language tests: (1) the Token Test, which is a part of the Aachener Aphasia Test (Huber et al., 1983); (2) Comprehension of Syntactic Structures (Smoczyńska et al., 2015); (3) Comprehension of Words (Kertesz, 1982); and (4) Phoneme Discrimination for Pseudowords (Krasowicz-Kupis et al., 2015). In all these tests, the experimenter presented the material verbally to the subjects. Below we summarize briefly the tests used.

- (1) The **Token Test** examines auditory comprehension deficits on the sentence level. It is remarkably sensitive to disrupted linguistic processes, e.g., semantic, syntactic, and/or post-interpretative processes. Aphasic patients responded gesturally to verbal commands given by the experimenter. The materials consisted of tokens which differ in color, shape (squares and circles), and size (large and small). The subject followed 50 verbal instructions given in five sections of increasing complexity, e.g., "Touch the little red circle and the big yellow square."

Outcome measure: percent of correct responses on the entire test (**Table 2**).

- (2) **Comprehension of Syntactic Structures:** participants listened to 16 sentences. During each sentence (e.g., "The duck is flying above the tree") the subject was presented with a set of 4 pictures on a response card indicating 4 different syntactic situations (e.g., above, next to, behind, or under) and was asked to point to the picture corresponding to the situation in the sentence heard.

Outcome measure: percent of correct responses on the entire test (**Table 2**).

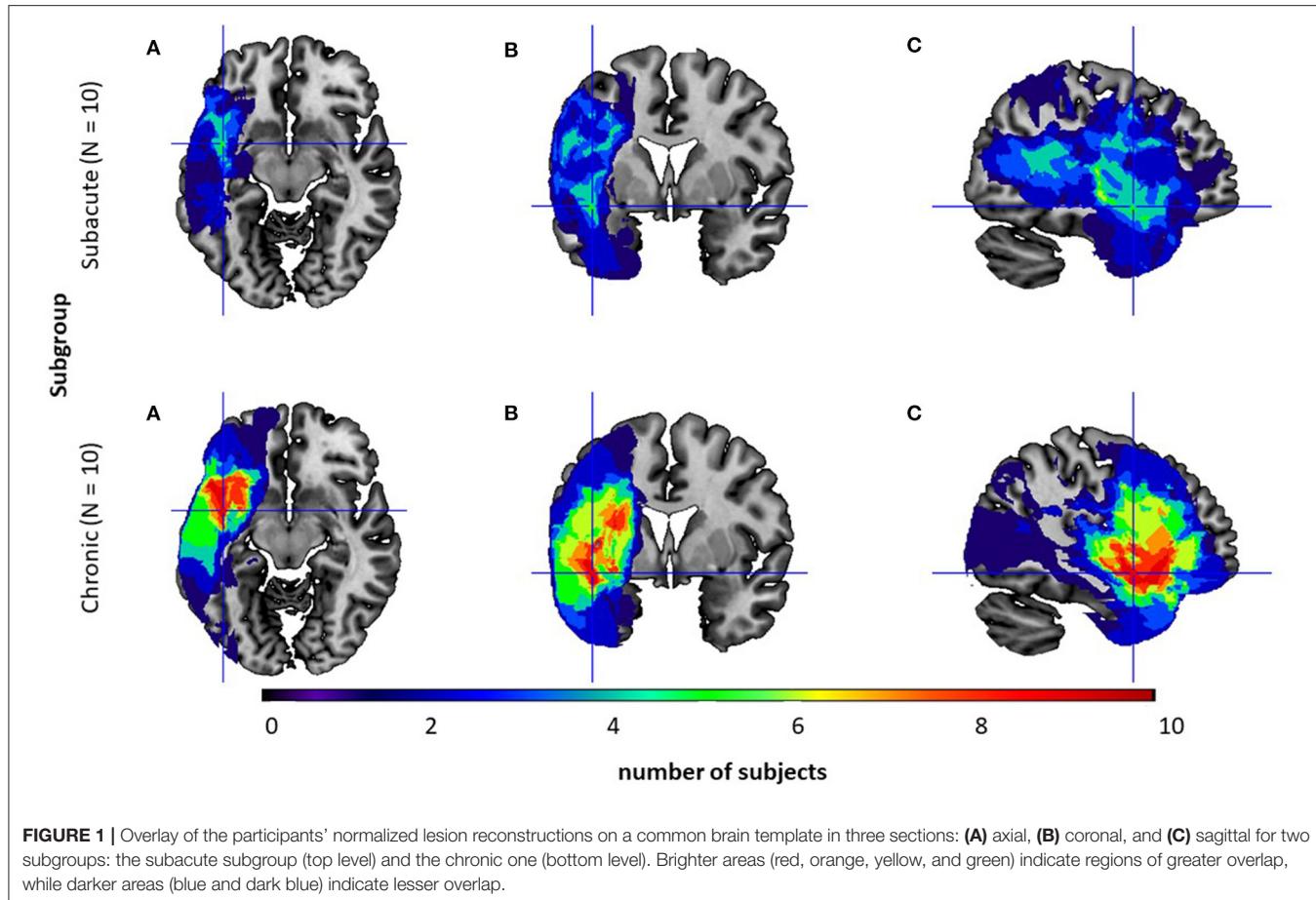
- (3) **Comprehension of Words** consists of 14 trials. In each trial the subject was presented with a set of four different pictures on a single response card. All pictures in each set belonged to the same semantic category, e.g., vegetables. The task was to point to the picture corresponding to the word heard. The first seven test trials consisted of verbs (describing actions; e.g., to crawl) and the next seven trials consisted of nouns (object names; e.g., hole punch).

Outcome measure: percent of correct responses on the entire test (**Table 2**).

- (4) **Phoneme Discrimination for Pseudowords** consists of 25 pairs of pseudowords in which 18 pairs were different and 7 were the same. The task was to decide whether the pair of pseudowords heard are the same or different and to respond by pointing to one of two response cards (Yes/No). The pseudowords differed in consonants in terms of place of articulation, fricatives, voicing, and nasality.

Outcome measure: percent of correct responses on the entire test (**Table 2**).

The **Auditory Comprehension Index (ACI; Table 2)** was used as a measure of aphasia severity and defined as the mean percent of correct responses on these four tests.



The **comparison between subacute vs. chronic subgroups** indicated a lack of difference in ACI ($t_{(28)} = 0.41$; $p = 0.68$; Independent Samples t Test).

Working Memory (WM)

The efficiency of WM was assessed on the basis of two tests differing in terms of the type of applied material: (1) verbal WM test (VWM developed in our Laboratory) and (2) spatial WM test (SWM; using the Corsi Block-Tapping Test, Vienna Test System; Schuhfried, 2013). In both these tests, sequences of elements (words or squares, respectively) were presented and the subject had to reproduce the order of the presented elements. Each test was conducted in two tasks. In the forward task, the elements were to be reproduced in the same order as they were presented, whereas in the backward task the elements were to be reproduced in the opposite order. Each task becomes more difficult as the number of elements presented in each sequence increases. In both tests, the forward task was conducted first, followed by the backward one.

Verbal Working Memory Test (VWM)

Consists of nine concrete unrelated monosyllabic words (in Polish: "kot, smok, sok, plot, mlot, koc, nos, noc, blok," in English:

"cat, dragon, juice, fence, hammer, blanket, nose, night, building") and a set of nine pictures corresponding to these words.

Before the administration of the test proper, two practice trials were done to ensure that the patient was able to match correctly each of these nine words with the appropriate picture. In each of these two trials, the subject was presented with the nine words separately in a random order and it was verified whether the proper picture had been identified. Performing at least one of these two practice trials correctly was required to proceed with the test proper. Participants who could not manage the practice session were excluded from further testing. The majority of tested subjects were able to correctly match the words with pictures during the first trial.

After successful practice trials, the forward VWM was administered. The experimenter reads a sequence of unrelated words and, after listening to the whole sequence, the subject was asked to reproduce the order of the words by pointing to appropriate pictures. The test starts with a sequence consisting of two words. In subsequent steps, the difficulty was increased by adding one word up to the maximum nine words in the last sequence. In the backward task, the subject was asked to reproduce the words in the opposite order to which they were presented. The backward task proceeded from a sequence of two words to the maximum length of eight words.

TABLE 2 | Performance on particular language tests (percent of correct responses).

Patients	Token test	Comprehension of syntactic structures	Comprehension of words	Phoneme discrimination for pseudowords	Auditory comprehension index (ACI)
1	88	94	100	96	94
2	–	75	50	64	63
3	22	44	93	68	57
4	72	75	93	76	79
5	20	50	71	76	54
6	92	100	100	100	98
7	98	94	93	92	94
8	62	81	100	76	80
9	84	100	100	96	95
10	90	94	100	96	95
11	70	75	100	100	86
12	40	38	86	92	64
13	52	38	100	100	72
14	70	69	100	96	84
15	–	50	79	100	76
16	82	56	100	72	78
17	54	81	86	84	76
18	96	94	93	100	96
19	54	81	86	64	71
20	–	25	50	48	41
21	66	88	100	96	87
22	16	56	79	92	61
23	18	56	86	52	53
24	–	31	79	52	54
25	94	100	100	88	96
26	68	69	100	72	77
27	62	81	100	96	85
28	–	19	64	44	42
29	82	75	93	100	87
30	42	69	50	84	61

It was impossible to carry out the Token Test for five patients, as they were not able to follow the introductory session for this test due to specific problems in color differentiation. For these subjects, the auditory comprehension index (ACI) was calculated on the basis of the three remaining tests, which were successfully completed.

There were two trials at each sequence length. The test was terminated when a patient fails to correctly reproduce two sequences of the same length.

Outcome measure: the VWM score² and VWM span for each task of the test.

The VWM score was defined as the total number of correctly reproduced sequences in each task. For each sequence reproduced correctly, one point was awarded; the maximum possible scores were 16 (on the forward task) and 14 (on the backward one).

The VWM span was defined as the longest sequence length reproduced correctly (at least once); the maximum possible spans were 9 (on the forward task) and 8 (on the backward one).

The comparison between subacute vs. chronic subgroups indicated a lack of difference in VWM performance either for scores or spans in the forward and backward tasks (forward score:

$U = 105 p = 0.79$; forward span: $U = 103.5 p = 0.73$; backward score: $U = 107.5 p = 0.85$; backward span: $U = 109 p = 0.92$, Mann-Whitney U test).

Spatial Working Memory Test (SWM)

The computerized version of the Corsi Block-Tapping Test was used. The subject was shown a constant matrix of nine identical squares located in the same position on the screen in all trials. Two practice trials were initially performed. In each trial, a cursor pointed to two squares on the matrix in a random sequence. After a tone signal, the subject was asked to touch these two squares on the screen in the same order as the cursor. If the response was correct, the subject proceeds to the next practice trial. After correct performance of both practice trials, the proper forward SWM task started with a three-square sequence. The number of squares in the next sequences increased from 3 up to 8. There were three trials for each number of squares. Next, analogous practice trials were performed for the backward task and the subject was asked to recall the sequence of two squares in the opposite of the order that it was presented. After successful backward practice trials, the proper backward task began.

The task was terminated when the subject failed to correctly reproduce the sequence in three consecutive trials.

Outcome measures: the SWM score and SWM span for each task of the test.

The SWM score was defined as the total number of correctly reproduced sequences in each task. For each sequence reproduced correctly, one point was awarded; the maximum possible score was 18 (in both forward and backward tasks).

The SWM span was defined as the longest sequence length successfully recalled (at least twice); the maximum possible span was 8 (in both forward and backward tasks).

The comparison between subacute vs. chronic subgroups indicated a lack of difference in SWM performance either for scores or spans in the forward and backward tasks (forward score: $U = 94.5 p = 0.47$; forward span: $U = 105 p = 0.79$; backward score: $U = 110.5 p = 0.95$; backward span: $U = 101 p = 0.67$, Mann-Whitney U test).

Temporal Order Threshold (TOT)

The procedure for measurement of TOT was used in our previous studies and is described in Szymaszek et al. (2009), Szymaszek et al. (2017) and Szlag et al. (2014).

Stimuli were pairs of 1 ms rectangular clicks presented in rapid succession with varied inter-stimulus-intervals (ISI). The paired clicks were presented monaurally, i.e., one click is presented to one ear, followed by a second click to the other ear. The stimuli were delivered at a comfortable listening level through Sennheiser HD 201 headphones. The subject's task was to report the temporal order of clicks within each presented pair—either right-left or left-right.

The ISIs varied from 1 to 600 ms according to the adaptive maximum-likelihood-based algorithm (Treutwein, 1997). For each trial, ISI was calculated on the basis of correctness achieved in previous responses. This tracking procedure estimated individual TOTs as the minimum ISI between two clicks at which a subject reports their order at 75% correctness. TOT

²As scores are usually more sensitive to a subject's performance, we concentrated mainly on this indicator.

TABLE 3 | Individual data for VWM and SWM in the backward and forward tasks (scores and spans for each participant), along with temporal order threshold (TOT).

Patient ID	VWM				SWM				TOT (in ms)	
	Score		Span		Score		Span			
	Forward	Backward	Forward	Backward	Forward	Backward	Forward	Backward		
1	0	0	1	1	8	5	5	3	259	
2	5	1	4	2	9	3	5	3	206	
3	1	0	2	1	8	4	5	3	202	
4	1	2	2	3	9	8	5	5	129	
5	1	1	2	2	7	9	4	5	75	
6	5	2	4	2	9	8	5	5	136	
7	1	0	2	1	5	2	4	3	230	
8	2	0	2	1	5	1	4	2	168	
9	5	4	4	4	7	7	4	4	113	
10	2	2	2	2	5	3	4	3	104	
11	5	5	5	4	3	4	3	3	120	
12	8	6	6	4	8	10	4	6	97	
13	8	6	6	5	9	10	5	5	90	
14	2	1	2	2	3	2	3	3	395	
15	1	0	2	1	4	3	3	3	134	
16	6	3	4	3	5	4	4	3	207	
17	5	7	4	5	10	10	5	6	90	
18	4	2	4	3	4	5	4	4	257	
19	5	6	4	5	5	6	4	4	97	
20	2	1	2	2	4	1	4	2	214	
21	6	2	5	2	10	10	5	5	76	
22	5	5	4	4	5	3	4	3	99	
23	4	3	3	3	3	6	3	4	76	
24	4	2	3	2	8	7	5	5	67	
25	2	1	3	2	4	4	4	4	85	
26	10	6	6	4	11	9	6	6	60	
27	2	1	2	2	7	6	4	4	100	
28	2	1	2	2	9	8	5	4	114	
29	8	8	6	6	10	10	5	5	55	
30	4	2	3	2	7	4	4	3	101	

A score of 0 reflects situations where subjects did not score any points on the test, even though they successfully passed the practice trials.

TABLE 4 | Descriptive statistics for VWM and SWM on forward and backward tasks: medians (Me) and ranges of obtained scores and spans.

Test	Task	Me	Range
VWM	Score	Forward 4 I***	0–10
		Backward 2	0–8
	Span	Forward 3 I**	1–6
		Backward 2	1–6
SWM	Score	Forward 7 I*	3–11
		Backward 5.5	1–10
	Span	Forward 4	3–6
		Backward 4	2–6

Asterisks indicate significant differences in medians between forward and backward tasks for VWM and SWM: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

values were assessed using “Yet Another Adaptive Procedure” (Mates et al., 2001) on the basis of maximum likelihood parameter estimation. Measurement continued until the TOT value was located with a probability of 95% inside a +5-ms interval around the currently estimated threshold (Treutwein, 1995).

Prior to the task proper, the experimenter familiarized the participants with the TOT task and performed a few practice trials, in which the participants reported the order of two clicks separated by a long interval selected on the basis of our previous studies (e.g., from 600 to 300 ms; see Szelag et al., 2014; Szymaszek et al., 2017). After each response, feedback on correctness achieved was given. During the proper task no feedback on correctness was given.

Outcome measure: TOT value (in milliseconds).
The comparison between subacute vs. chronic subgroups indicated a lack of difference in TOT ($U = 107$ $p = 0.854$; Mann-Whitney U test).

Statistical Analyses

To verify the distribution of the resultant data, the Shapiro-Wilk Test was used. Apart from ACI, all variables deviated from the Gaussian distribution: TIP, VWM, and SWM data were skewed positively, with the exception of the backward SWM score, which had a platykurtic distribution.

Therefore, in further analyses, non-parametric statistics were used to investigate:

(1) the differences in performance between the forward and backward tasks of each WM test (VWM/SWM) using the Wilcoxon Signed-Rank Test;

(2) the relationships between the two types of WM (VWM/SWM) and auditory comprehension (indexed by ACI) using Spearman's Rank Correlations, controlling for subjects' Age, Time Post Stroke, and Lesion Volume.

Moreover, Williams-Hotelling test (Williams, 1959) was used to compare coefficients obtained for correlations "VWM-ACI" and "SWM-ACI" for forward and backward tasks.

(3) the relationships between the two types of WM (VWM/SWM) and TIP (indexed by TOT) with Spearman's Rank Correlations, controlling for Age, Time Post Stroke, Lesion Volume, and ACI. Moreover, Williams-Hotelling test (Williams, 1959) was used to compare coefficients obtained for correlations "VWM-TOT" and "SWM-TOT" for forward and backward tasks.

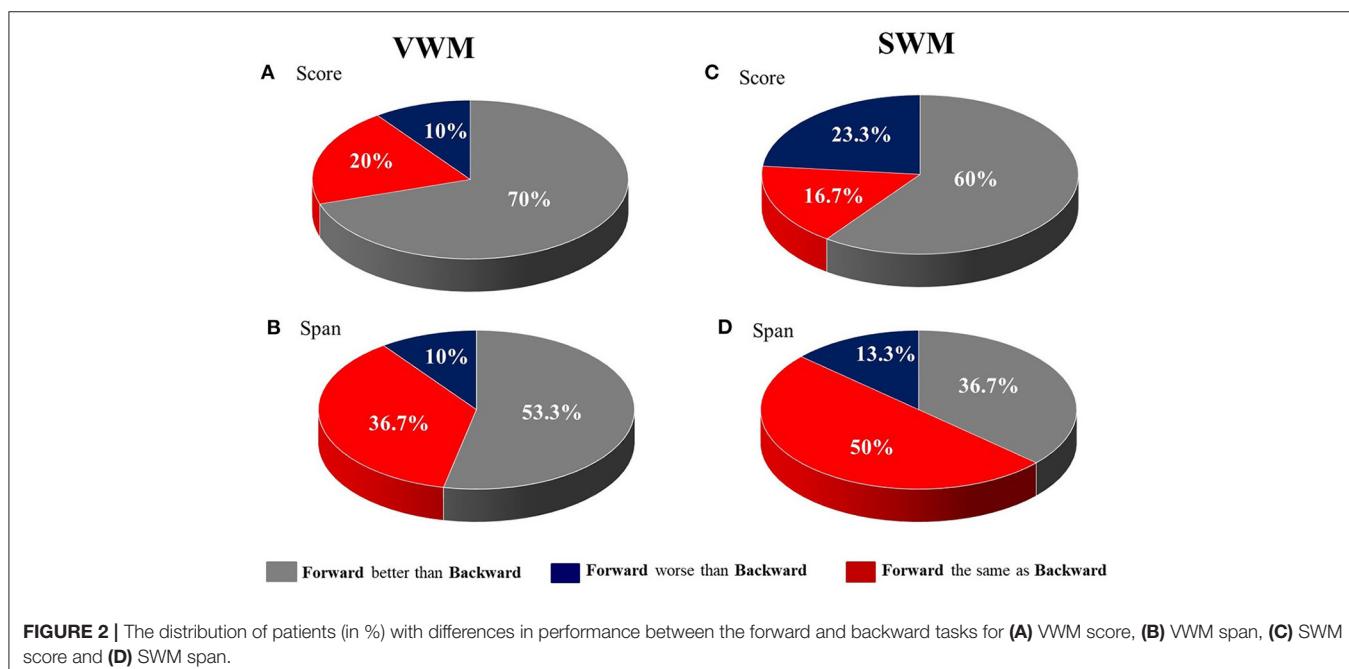


FIGURE 2 | The distribution of patients (in %) with differences in performance between the forward and backward tasks for (A) VWM score, (B) VWM span, (C) SWM score and (D) SWM span.

TABLE 5 | Spearman's rho correlation coefficients and significance levels between particular VWM and SWM outcome measures on the forward and backward tasks (scores and spans) and auditory comprehension index (ACI).

Test		ACI	ACI controlling for Age	ACI controlling for Time Post Stroke	ACI controlling for Lesion Volume
VWM	Score	Forward	0.702***	0.684***	0.626** (0.664***)
		Backward	0.822***	0.813***	0.759*** (0.774***)
	Span	Forward	0.734***	0.719***	0.645** (0.679***)
		Backward	0.764***	0.750***	0.739*** (0.767***)
SWM	Score	Forward	0.316***	0.254	0.333 (0.343)
		Backward	0.638***	0.620***	0.741*** (0.701***)
	Span	Forward	0.154	0.090	0.139 (0.129)
		Backward	0.644***	0.623***	0.786*** (0.729***)

Asterisks indicate significant correlations: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Square brackets indicate significant differences between coefficients obtained for correlations "VWM-ACI" and "SWM-ACI" for forward and backward tasks (Williams-Hotelling test). The partial correlations were performed controlling for Age, Time Post Stroke, Lesion Volume ($N = 20$ PWA, the raw correlation coefficients are given in brackets).

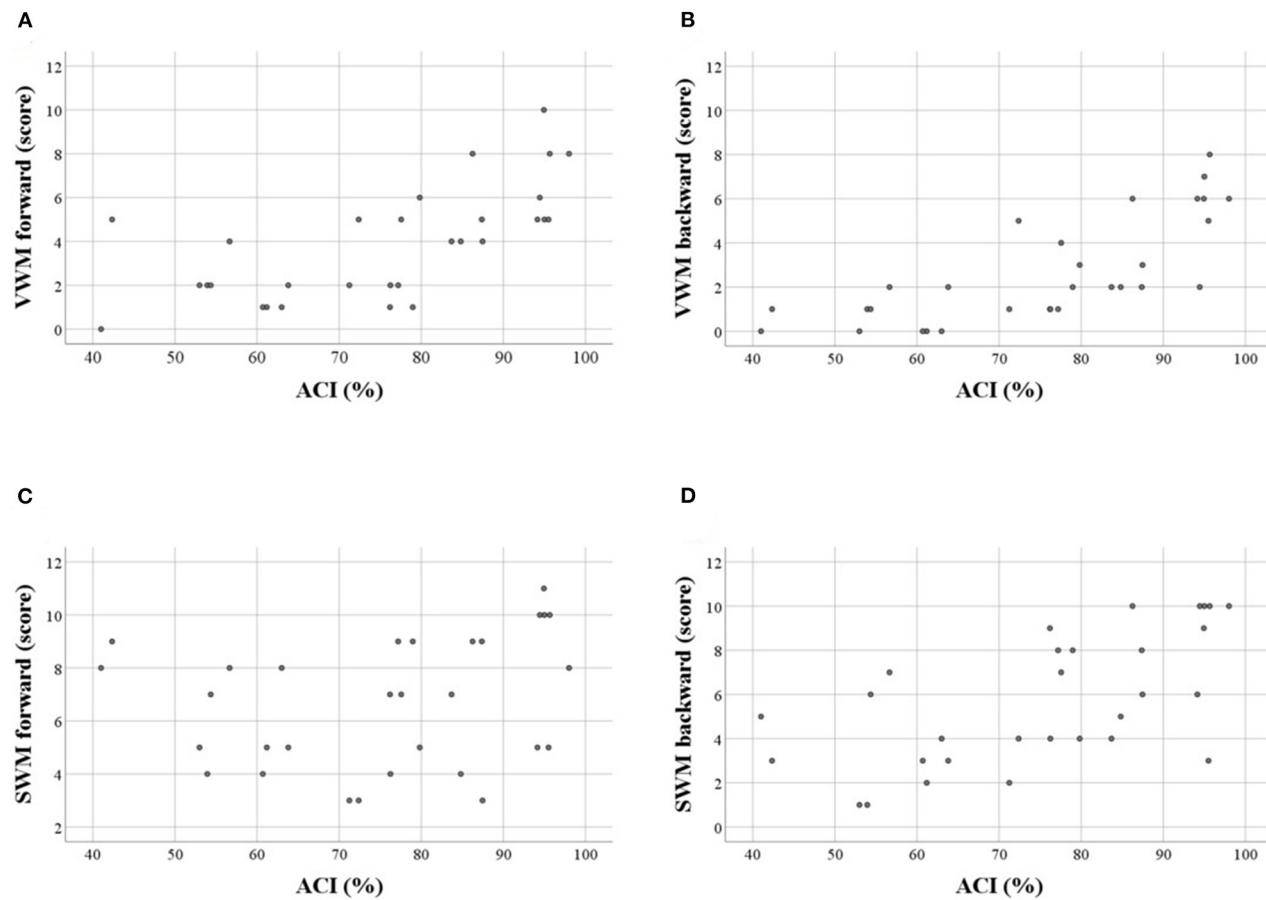


FIGURE 3 | Scatter plots illustrating correlations between WM scores and auditory comprehension index (ACI, in %) in particular tasks: **(A)** VWM forward, **(B)** VWM backward, **(C)** SWM forward, **(D)** SWM backward. Significant correlations were observed for **A,B,D** (see also **Table 5**). Similar relationships were observed for WM spans.

TABLE 6 | Spearman's rho correlation coefficients (and significance levels) between particular outcome measures of VWM and SWM on the forward and backward tasks (scores and spans) and temporal order threshold (TOT) values.

Test		TOT	TOT controlling for Age	TOT controlling for Time Post Stroke	TOT controlling for Lesion Volume	TOT controlling for ACI
VWM	Score	Forward	-0.462**	-0.410*	-0.462*	-0.474* (-0.498*)
		Backward	-0.575***	-0.510**	-0.575**	-0.644** (-0.658**)
	Span	Forward	-0.483**	-0.436*	-0.483**	-0.502* (-0.524*)
		Backward	-0.492**	-0.444*	-0.493**	-0.626** (-0.641**)
SWM	Score	Forward	-0.385*	-0.269	-0.402*	-0.282 (-0.295)
		Backward	-0.661***	-0.580***	-0.661***	-0.681*** (-0.683***)
	Span	Forward	-0.242	-0.135	-0.247	-0.211 (-0.209)
		Backward	-0.689***	-0.619***	-0.689***	-0.746*** (-0.743***)

Asterisks indicate significant correlations: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Square brackets indicate significant differences between coefficients obtained for correlations "VWM-TOT" and "SWM-TOT" for forward and backward tasks (Williams-Hotelling test). The partial correlations were performed controlling for Age, Time Post Stroke, ACI, and Lesion Volume ($N = 20$ PWA, the raw correlation coefficients are given in brackets).

RESULTS

Relationships Observed Between VWM and SWM

Individual data for VWM and SWM (scores and spans) on the backward and forward tasks are presented in **Table 3** and descriptive statistics are given in **Table 4**.

For VWM, both the median score and span were significantly higher on the forward than the backward task ($Z = -3.520; p < 0.001$ and $Z = -3.065; p = 0.002$ for score and span, respectively) indicating better performance on the forward than the backward task. For SWM, the median score on the forward task was also significantly higher than on the backward task ($Z = -2.363; p = 0.018$), but the difference in span was nonsignificant ($Z = -1.906; p = 0.057$).

These results are displayed in **Figure 2**, which shows the percent of patients with a difference in performance between tasks (forward vs. backward) on VWM and SWM. In particular, for scores on both VWM and SWM, as well as for span on VWM, the majority of patients performed better on the forward than on the backward task (**Figures 2A–C** for VWM and SWM, respectively). In contrast, for SWM span, 50% of subjects had similar performance on the two SWM tasks (**Figure 2D**).

“WM – Auditory Comprehension” Relationships

The results of correlational analyses between WM (for both VWM and SWM indexed by scores and spans) and auditory comprehension (reflected in ACI) indicated divergent results for these two types of WM tests (**Table 5**).

For VWM, both scores and spans on the forward and backward tasks were strongly positively correlated with ACI. Thus, better VWM performance was accompanied by better comprehension skills. On the other hand, for SWM only the indices of the backward task were correlated positively with ACI, whereas, these correlations on the forward task were nonsignificant (**Table 5, Figure 3**).

The aforementioned “WM – auditory comprehension” relationships remained relatively stable when the subject’s Age was controlled for, indicating a weak influence of Age on the obtained correlations. These “WM – auditory comprehension” relationships were unchanged when controlling for Time Post Stroke and Lesion Volume (**Table 5**).

“WM – TIP” Relationships

The pattern of “WM – TIP” correlations differed between the two WM tests, depending on the type of material used (**Table 6**). In VWM, correlations were mediated significantly by ACI; in SWM, a similar mediation effect was observed on the forward task only.

In particular, in VWM forward and backward tasks both score and span values correlated negatively with TOT, i.e., better VWM performance corresponded to lower TOT values (more precise TIP). These correlations were relatively stable when the subject’s Age was controlled for (indicating a weak contribution of Age to the relationship between VWM and

TIP) and became nonsignificant when controlling for ACI. This suggests the relevance of auditory comprehension to the “WM – TIP” relationship in VWM (**Table 6**).

Different relationships were observed on the backward SWM task, where the significant correlations between score and span values with TOT were independent of auditory comprehension (controlling for ACI, see **Table 6**). It should be stressed that the mediatory effect of ACI was observed only on the forward SWM task, but not on the SWM backward task, suggesting the crucial role of TIP (but not of ACI) on the backward SWM.

Furthermore, “WM – TIP” relationships remained stable controlling for Time Post Stroke and Lesion Volume indicating a lack of influence of these variables on the obtained correlations (**Table 6**).

Summary of Results

1. Performance on forward WM tasks was usually better than on backward ones, with the exception of the SWM spans. The discrepancies between the forward and backward tasks were more pronounced for VWM than SWM (**Table 4, Figure 2**).
2. The severity of auditory comprehension impairment correlated with performance on VWM (on both tasks), as well as with performance on SWM (but only on the backward task). Thus, better comprehension corresponded to better VWM and better backward SWM performance (**Table 5, Figure 3**).
3. The “WM – TIP” relationship depended strongly on the type of material used in the WM test. For VWM, significant correlations with TIP were observed on both tasks (forward and backward), while for SWM, significant correlations were found for the backward task. The weak correlation between forward SWM and TIP was noted only for score. Moreover, partial correlation analysis controlling for ACI revealed that correlations between TIP and SWM backward indices remained significant, while those for VWM (both forward and backward) and forward SWM score became nonsignificant. This indicates that TIP alone plays the central role in backward SWM. In contrast, VWM performance is strongly affected by auditory comprehension deficits (**Table 6**).

DISCUSSION

The Relationships Between Forward vs. Backward WM Tasks

In both the verbal and spatial WM tests studied here, the forward tasks were significantly easier, i.e., subjects scored better than on the backward tasks, independently of the type of material used (verbal in VWM or visuo-spatial in SWM, **Figure 2**). The better performance on the forward VWM task is in-line with previous literature reports regarding PWA (Potagas et al., 2011), as well as healthy elderly people (Kessels et al., 2008). The neural mechanisms underlying this relationship will be discussed subsequently.

It should be stressed that for SWM we observed a smaller discrepancy between the number of subjects who performed better on the forward than the backward task (**Figures 2C,D**). Although for most participants (60%) the forward task was still easier than the backward one, a substantial number of patients (23.3%) scored better on the backward SWM. This reduced disproportion was more pronounced for span, as 50% of participants performed equally on the forward and backward SWM tasks.

A similar pattern of results for SWM was noticed by Potagas et al. (2011), where PWA performed significantly better on the forward than the backward task (Corsi Block-Tapping Task). On the other hand, in healthy elderly, Kessels et al. (2008) reported different results, i.e., the forward and backward SWM tasks (Corsi Block-Tapping Task) were equally difficult. Such differences in performance between patients and the normal sample may suggest that different processes contribute to the backward SWM in these two subject populations. In the normal sample, both forward and backward tasks rely only on the visuo-spatial sketchpad. In contrast, for PWA (especially backward task) seems more demanding and may engage additional compensatory processes besides those typical for healthy subjects which might be disrupted. Our results indicated that these processes were related to complex interrelations between WM, auditory comprehension, and TIP. These interrelations are discussed in detail below.

“WM – Auditory Comprehension” Relationships

Our results indicate that, in PWA, comprehension deficits correlate strongly with VWM performance on both forward and backward tasks independently of Age, Time Post Stroke and Lesion Volume. This is in-line with the results of several other studies indicating that VWM requires the storage (maintenance) of memory traces coded verbally in the phonological loop subsystem. In backward VWM, in addition to the maintenance process, there is also a process of manipulation of verbal traces (Baddeley, 2001). The similar magnitude of correlation coefficients (Williams-Hotelling test nonsignificant, **Table 5**) between ACI and both VWM tasks may suggest that PWA display basic deficits in the maintenance of verbal material in the phonological loop regardless of manipulation of verbal material in the backward task. These basic maintenance deficits (involved in both forward and backward tasks) seem crucial for VWM performance in PWA and reflect the major language problems caused by the brain lesion.

As mentioned in the Introduction, our results regarding associations between VWM performance and language competency are supported by several previous studies. For example, Potagas et al. (2011) tested both subacute and chronic patients within one group or Laures-Gore et al. (2011) examining only subacute patients showed that performance on both forward and backward VWM tasks (Digit Span) is associated with the severity of aphasia (assessed by the Boston Diagnostic Aphasia Examination – Short Form; BDAE-SF; Tsapkini et al., 2010 and the Western Aphasia Battery WAB; Kertesz, 1982). In both these studies, the severity of the language deficits in PWA

correlated with the performance on both forward and backward VWM with comparable correlation coefficients. It seems that the phonological loop may be engaged in both VWM tasks and plays a crucial role in the performance thereof. In PWA, distortion to the phonological loop due to the brain lesion impairs the ability to encode incoming auditory verbal input (maintenance), resulting in manipulation being performed on disordered traces during backward VWM.

This supports the thesis that PWA display not only receptive language deficits measured with standard language tests, but also deficient processing of verbal material in inner speech on both forward and backward WM tasks.

In our study, on the other hand, backward SWM performance was also associated with auditory comprehension, while that of the forward SWM task was not (**Table 5**). These results seemed independent of subject's Age, Time Post Stroke and Lesion Volume. This may suggest that, in the forward task, the presented material was processed using visuo-spatial (non-verbal) cues, regardless of the severity of the patient's comprehension deficits. This is in accordance with the classic view of the Corsi Block-Tapping Task as a nonverbal, visuo-spatial analog of the verbal span tasks. Such visuo-spatial operations seemed to be relatively preserved in PWA, indicating lesions to the left but not right hemisphere (see **Figure 1**).

The correlation between the performance on the backward SWM task and ACI in our study indicated a contribution of some verbal strategies to SWM, which may be applied during the coding, rehearsing, or recalling of spatial stimuli. However, the present study cannot clarify at which stage such processes are involved and further studies are needed. Other evidence for the engagement of verbal strategies during performance of the backward Corsi Block-Tapping Task was provided by Vandierendonck et al. (2004), who documented worsened performance in a healthy population when verbal strategies were suppressed by an extra articulatory task.

Literature studies did not provide any clear insight into relationships between the forward or backward SWM task and auditory comprehension. For example, Potagas et al. (2011), using the Corsi Block-Tapping Task, reported that performance of both forward and backward SWM correlated at a similar magnitude with language deficits measured using BDAE-SF. On the other hand, in a study by Paulraj et al. (2018), neither forward nor backward spatial span correlated with language abilities measured with the WAB. This disagreement may result from *inter alia* different patient pool tested and indicates that future studies are needed to explain the contribution of language processes to SWM.

Regarding neuroanatomical issues, in our study all patients indicated left-hemispheric lesions, while the right hemisphere was intact (**Figure 1**). Traditionally, visuo-spatial abilities are associated with right hemispheric processing (De Renzi et al., 1977; Ratcliff, 1979). Nevertheless, some literature studies (Paulraj et al., 2018) have suggested that visuo-spatial deficits can also be observed in patients with lesions in the left hemisphere. This may be explained by the evolutionary hypothesis of Kassellimis et al. (2018), which suggests that cortical areas of the left hemisphere, initially dedicated to visuo-spatial processing,

subsequently evolved to support language functions. Therefore, in some cases, left hemispheric areas might still engage in their initial visuo-spatial processes supporting right hemispheric areas. Hence, lesions to the left hemisphere might hinder the processing of visuo-spatial information, especially in more demanding tasks. This hypothesis may help to explain the results observed in our study.

Further support for the involvement of verbal processes in visuo-spatial operations was found by Kassellimis et al. (2013). They reported that patients with left-hemispheric lesions without aphasia performed significantly better on the SWM task than PWA. This may suggest that impairment of the left hemispheric areas dedicated to language selectively worsens SWM performance.

“WM – TIP” Relationships

To explain the “WM – TIP” relationships, we refer to the functional taxonomy of mental activity proposed by von Steinbüchel and Pöppel (1993; see also Szelag et al., 2011; Nowak et al., 2016) which distinguish two types of cognitive functions: content-related (“what”) functions and logistic (“how”) ones. Content-related functions correspond to the content of our subjective experience, e.g., language, perception (auditory, visual), and memory. On the other hand, the logistic functions constitute the neural base for content-related functions. Accordingly, TIP may be considered to be a logistic function and play a crucial role in WM, as well as in other content-related functions (Szelag et al., 2015, 2018; Jablonska et al., 2020).

Previous reports indicated the co-existence of TIP and language deficits in PWA (von Steinbüchel et al., 1999; Wittmann et al., 2004; Oron et al., 2015; Szelag et al., 2015). On this basis, one may anticipate that VWM is also associated with the efficiency of TIP because of verbal material processing. This may be supported by our results discussed above (**Table 6**), indicating that, in VWM, the maintenance processes are mainly related to disordered comprehension.

Many previous studies have suggested that TIP creates the neural frame for processing verbal material, including auditory comprehension. Accordingly, our results showed the dominating role of auditory comprehension in VWM, as the “TIP – VWM” correlations became nonsignificant when controlling for ACI (**Table 6**). Due to massive language impairment, distortion on the level of the phonological loop plays the major role in overall WM performance for verbal material. In such situations, the role of TIP is masked by the language impairment caused by the brain lesion.

In contrast, in the backward SWM, TIP (but not ACI) played the crucial role, as the “backward SWM – TIP” correlation still remained significant when controlling for ACI (**Table 6**). As discussed above, in PWA the backward SWM may engage some verbal strategies, in addition to the visuo-spatial sketchpad. However, more advanced processes seemed the most important here, i.e., manipulation (which requires the central executive component of WM). Millisecond TIP provides a defined temporal frame for such executive processes.

Support for TIP contributing to manipulation WM processes, but not to maintenance ones, can be found in a study

by Jablonska et al. (2020) on healthy elderly people who performed the auditory verbal n-back task. The authors argued that the manipulation in the n-back task involves continuous reorganization and online updating of information. For these dynamic resources, efficient TIP in the millisecond range is crucial.

It seems evident that impaired auditory comprehension may interfere with the performance of verbal tests. However, some authors (Schumacher et al., 2019) based on a detailed behavioral assessment of both verbal and non-verbal performance combined with structural imaging have demonstrated that in PWA the separable behavioral- brain components for attention, executive functions and language features may be identified.

To summarize, we expected that the backward tasks for both VWM and SWM would require manipulation, which is a dynamic process related to precise TIP. But because of the brain lesion causing language impairment, this hypothesis was confirmed only for SWM. In the backward VWM task, due to the massive language impairment, disordered comprehension plays a primary role in PWA, in contrast to the backward SWM task, in which TIP was the crucial factor.

Limitations of the Current Study and Directions for Future Research

The current study has some limitations. Firstly, due to the correlational design we cannot speculate on causal relationships between WM, auditory comprehension, and TIP. Future experiments involving suppression of particular cognitive functions may be helpful in elucidating causality between the elements of the proposed model.

Some discrepancies between our results and previously published studies involving PWA may be caused by the relatively small samples in these studies, various inclusion criteria, as well as different impairment profiles of PWA. In our study, 30 PWA were included, with relatively high variability of Age (ranging from 27 to 82 years). Nevertheless, the confounding factors were identified and controlled in data analyses.

In our study ACI was considered as the index of aphasia severity, being aware of that it is related selectively to auditory comprehension abilities. However, due to lack of Polish version of any validated and normalized language battery (e.g., the BDAE or AAT) we are not able to provide a global aphasia severity index.

Moreover, the studied sample included PWA in both subacute and chronic phase. Such approach was previously applied by other authors (Potagas et al., 2011; Kassellimis et al., 2018) investigating “language-WM” interrelations. As no group difference in behavioral performance was noted (probably because of a greater lesion volume in the chronic group, **Figure 1**), correlational analyses were conducted on the whole sample. However, Time Post Stroke ($N = 30$ PWA) and Lesion Volume ($N = 20$ PWA) were controlled for and did not modify the results. It is however possible, that the dynamics of cognitive restitution in both language and memory domains progress differently in the subacute and chronic phase. Therefore, it would be more conclusive, in the further studies, to test PWA in the same stroke phase with comparable prognostic factors including neuroanatomical characteristics.

To elucidate the relationships between WM and TIP in the general population, healthy controls should be also tested. This could indicate whether the obtained results are ubiquitous or typical for PWA who display impaired TIP, WM, and language comprehension.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethical Commission at the University of Social Sciences and Humanities (permission no 26/2017, registered as 35/2017). Written informed consent to participate in this study was provided by all patients.

REFERENCES

- American National Standard Institute (2004). *ANSI s3.6-2004. American National Standard Specification for Audiometers*. New York, NY: American National Standard Institute.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 4, 417–423. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. (2001). Is working memory still working? *Am. Psychol.* 56, 851–864. doi: 10.1037/0003-066X.56.11.851
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 829–839. doi: 10.1038/nrn1201
- Baddeley, A., and Hitch, G. (1974). “Working memory,” in *Psychology of Learning and Motivation*, (Vol. 8). ed G. H. Bower (New York, NY: Academic Press), 47–89.
- Baldo, J. V., and Dronkers, N. F. (2006). The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology* 20, 529–538. doi: 10.1037/0898-4105.20.5.529
- Bao, Y., Szymaszek, A., Wang, X., Oron, A., Pöppel, E., and Szelag, E. (2013). Temporal order perception of auditory stimuli is selectively modified by tonal and non-tonal language environments. *Cognition* 129, 579–585. doi: 10.1016/j.cognition.2013.08.019
- Bernhardt, J., Hayward, K. S., Kwakkel, G., Ward, N. S., Wolf, S. L., Borschmann, K., et al. (2017). Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *Int. J. Stroke* 12, 444–450. doi: 10.1177/1747493017711816
- Caspari, I., Parkinson, S. R., LaPointe, L. L., and Katz, R. C. (1998). Working memory and aphasia. *Brain Cogn.* 37, 205–223. doi: 10.1006/brcg.1997.0970
- De Renzi, E., Faglioni, P., and Previdi, P. (1977). Spatial memory and hemispheric locus of lesion. *Cortex* 13, 424–433. doi: 10.1016/S0010-9452(77)80022-1
- De Renzi, E., and Nichelli, P. (1975). Verbal and non-verbal short-term memory impairment following hemispheric damage. *Cortex* 11, 341–354. doi: 10.1016/S0010-9452(75)80026-8
- El Hachioui, H., Visch-Brink, E. G., Lingsma, H. F., van de Sandt-Koenderman, M. W., Dippel, D. W., Koudstaal, P. J., et al. (2014). Nonlinguistic cognitive impairment in poststroke aphasia: a prospective study. *Neurorehabil. Neural Repair* 28, 273–281. doi: 10.1177/1545968313508467
- Fink, M., Churan, J., and Wittmann, M. (2006). Temporal processing and context dependency of phoneme discrimination in patients with aphasia. *Brain Lang.* 98, 1–11. doi: 10.1016/j.bandl.2005.12.005
- Fridriksson, J., Nettles, C., Davis, M., Morrow, L., and Montgomery, A. (2006). Functional communication and executive function in aphasia. *Clin. Linguist. Phon.* 20, 401–410. doi: 10.1080/02699200500075781
- Huber, W., Poeck, K., Weniger, D., and Willmes, K. (1983). *Aachener Aphasiestest*. Toronto, Zürich: Velag für Psychologie Dr. C.J. Hogrefe Göttingen.
- Hula, W., and McNeil, M. (2008). Models of attention and dual-task performance as explanatory constructs in aphasia. *Semin. Speech Lang.* 29, 169–187. doi: 10.1055/s-0028-1082882
- Jablonska, K., Piotrowska, M., Bednarek, H., Szymaszek, A., Marchewka, A., Wypych, M., et al. (2020). Maintenance vs. manipulation in auditory verbal working memory in the elderly: new insights based on temporal dynamics of information processing in the millisecond time range. *Front. Aging Neurosci.* 12:194. doi: 10.3389/fnagi.2020.00194
- Kasselimis, D., Angelopoulou, G., Simos, P., Petrides, M., Peppas, C., Velonakis, G., et al. (2018). Working memory impairment in aphasia: the issue of stimulus modality. *J. Neurolinguistics* 48, 104–116. doi: 10.1016/j.jneuroling.2018.05.002
- Kasselimis, D. S., Simos, P. G., Economou, A., Peppas, C., Evdokimidis, I., and Potagas, C. (2013). Are memory deficits dependent on the presence of aphasia in left brain damaged patients? *Neuropsychologia* 51, 1773–1776. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.003
- Kertesz, A. (1982). *Western Aphasia Battery*. New York, NY: Grune and Stratton.
- Kessels, R. P. C., van den Berg, E., Ruis, C., and Brands, A. M. A. (2008). The backward span of the Corsi Block-tapping task and its association with the WAIS-III digit span. *Assessment* 15, 426–434. doi: 10.1177/1073191108315611
- Krasowicz-Kupis, G., Wiejak, K., and Bogdanowicz, K. (2015). *Bateria Testów Fonologicznych IBE*. Warszawa: Pracownia Testów IBE.
- Laures-Gore, J., Marshall, R. S., and Verner, E. (2011). Performance of individuals with left hemisphere stroke and aphasia and individuals with right brain damage on forward and backward digit span tasks. *Aphasiology* 25, 43–56. doi: 10.1080/02687031003714426
- Leff, A. P., Schofield, T. M., Crinion, J. T., Seghier, M. L., Grogan, A., Green, D. W., et al. (2009). The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke. *Brain* 132, 3401–3410. doi: 10.1093/brain/awp273
- Martin, N., and Ayala, J. (2004). Measurements of auditory-verbal STM span in aphasia: effects of item, task, and lexical impairment. *Brain Lang.* 89, 464–483. doi: 10.1016/j.bandl.2003.12.004
- Mates, J., von Steinbüchel, N., Wittmann, M., and Treutwein, B. (2001). A system for the assessment and training of temporal-order discrimination. *Comput. Methods Programs Biomed.* 64, 125–131. doi: 10.1016/S0169-2607(00)00096-1

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MC: subject recruitment, acquisition, analysis and interpretation of data, and manuscript writing. ES: interpretation of data and manuscript writing. TW: analysis and graphical presentation of neuroanatomical data. AS: conceptualization and study design, subject recruitment, acquisition, analysis and interpretation of data, and manuscript writing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This research was supported by the National Science Centre (Narodowe Centrum Nauki, NCN), Poland, Grant Number 2016/21/B/HS6/03775.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Anna Bombinska for her technical assistance during the data collection phase.

- Mayer, J. F., and Murray, L. L. (2012). Measuring working memory deficits in aphasia. *J. Commun. Disord.* 45, 325–339. doi: 10.1016/j.jcomdis.2012.06.002
- Murray, L. L. (2002). Attention deficit in aphasia: presence, nature, assessment, and treatment. *Semin. Speech Lang.* 23, 107–116. doi: 10.1055/s-2002-24987
- Murray, L. L. (2012). Attention and other cognitive deficits in aphasia: presence and relation to language and communication measures. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 21:S51. doi: 10.1044/1058-0360(2012/11-0067)
- Nowak, K., Dacewicz, A., Broczek, K., Kupisz-Urbanska, M., Galkowski, T., and Szelag, E. (2016). Temporal information processing and its relation to executive functions in elderly individuals. *Front. Psychol.* 7:1599. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01599
- Oron, A., Szymaszek, A., and Szelag, E. (2015). Temporal information processing as a basis for auditory comprehension: clinical evidence from aphasic patients: temporal information processing and auditory comprehension in aphasic patients. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 50, 604–615. doi: 10.1111/1460-6984.12160
- Paulraj, S. R., Schendel, K., Curran, B., Dronkers, N. F., and Baldo, J. V. (2018). Role of the left hemisphere in visuospatial working memory. *J. Neurolinguistics* 48, 133–141. doi: 10.1016/j.jneuroling.2018.04.006
- Potagas, C., Kassellimis, D., and Evdokimidis, I. (2011). Short-term and working memory impairments in aphasia. *Neuropsychologia* 49, 2874–2878. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.013
- Purdy, M. (2002). Executive function ability in persons with aphasia. *Aphasiology* 16, 549–557. doi: 10.1080/02687030244000176
- Ratcliff, G. (1979). Spatial thought, mental rotation and the right cerebral hemisphere. *Neuropsychologia* 17, 49–54. doi: 10.1016/0028-3932(79)90021-6
- Schuhfried, G. (2013). *Vienna Test System: Psychological Assessment*. Moedling: Schuhfried.
- Schumacher, R., Halai, A. D., and Lambon Ralph, M. A. (2019). Assessing and mapping language, attention and executive multidimensional deficits in stroke aphasia. *Brain* 142, 3202–3216. doi: 10.1093/brain/awz258
- Simic, T., Rochon, E., Greco, E., and Martino, R. (2019). Baseline executive control ability and its relationship to language therapy improvements in post-stroke aphasia: a systematic review. *Neuropsychol. Rehabil.* 29, 395–439. doi: 10.1080/09602011.2017.1307768
- Smoczyńska, M., Haman, E., Maryniak, A., Czaplewska, E., Krajewski, G., Banasik, N., et al. (2015). *Test Rozwoju Językowego*. Warszawa: Pracownia Testów IBE.
- Smyth, M. M., and Scholey, K. A. (1992). Determining spatial span: the role of movement time and articulation rate. *Q. J. Exp. Psychol. Section A* 45, 479–501. doi: 10.1080/02724989208250624
- Sung, J. E., McNeil, M. R., Pratt, S. R., Dickey, M. W., Hula, W. D., Szuminsky, N. J., et al. (2009). Verbal working memory and its relationship to sentence-level reading and listening comprehension in persons with aphasia. *Aphasiology* 23, 1040–1052. doi: 10.1080/02687030802592884
- Swisher, L., and Hirsh, I. J. (1972). Brain damage and the ordering of two temporally successive stimuli. *Neuropsychologia* 10, 137–152. doi: 10.1016/0028-3932(72)90053-X
- Szelag, E., Dacewicz, A., Szymaszek, A., Wolak, T., Senderski, A., Domitrz, I., et al. (2015). The application of timing in therapy of children and adults with language disorders. *Front. Psychol.* 6:1714. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01714
- Szelag, E., Jabłonska, K., Piotrowska, M., Szymaszek, A., and Bednarek, H. (2018). Spatial and spectral auditory temporal-order judgment (TOJ) tasks in elderly people are performed using different perceptual strategies. *Front. Psychol.* 9:2557. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02557
- Szelag, E., Lewandowska, M., Wolak, T., Seniow, J., Poniatowska, R., Pöppel, E., et al. (2014). Training in rapid auditory processing ameliorates auditory comprehension in aphasic patients: a randomized controlled pilot study. *J. Neurol. Sci.* 338, 77–86. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.020
- Szelag, E., Szymaszek, A., Aksamit-Ramotowska, A., Fink, M., Ulbrich, P., Wittmann, M., et al. (2011). Temporal processing as a base for language universals: cross-linguistic comparisons on sequencing abilities with some implications for language therapy. *Restor. Neurol. Neurosci.* 29, 35–45. doi: 10.3233/RNN-2011-0574
- Szymaszek, A., Sereda, M., Pöppel, E., and Szelag, E. (2009). Individual differences in the perception of temporal order: the effect of age and cognition. *Cogn. Neuropsychol.* 26, 135–147. doi: 10.1080/02643290802504742
- Szymaszek, A., Wolak, T., and Szelag, E. (2017). The treatment based on temporal information processing reduces speech comprehension deficits in aphasic subjects. *Front. Aging Neurosci.* 9:98. doi: 10.3389/fnagi.2017.00098
- Tallal, P., and Newcombe, F. (1978). Impairment of auditory perception and language comprehension in dysphasia. *Brain Lang.* 5, 13–24. doi: 10.1016/0093-934X(78)90003-2
- Treutwein, B. (1995). Adaptive psychophysical procedures. *Vis. Res.* 35, 2503–2522. doi: 10.1016/0042-6989(95)00016-X
- Treutwein, B. (1997). YAAP: yet another adaptive procedure. *Spat. Vis.* 11, 129–134.
- Tsapkini, K., Vlahou, C. H., and Potagas, C. (2010). Adaptation and validation of standardized aphasia tests in different languages: lessons from the boston diagnostic aphasia examination-short form in Greek. *Behav. Neurol.* 22, 111–119. doi: 10.1155/2010/423841
- Vandierendonck, A., Kemps, E., Fastame, M. C., and Szmałec, A. (2004). Working memory components of the Corsi blocks task. *Br. J. Psychol.* 95, 57–79. doi: 10.1348/000712604322779460
- Villard, S., and Kiran, S. (2017). To what extent does attention underlie language in aphasia? *Aphasiology* 31, 1226–1245. doi: 10.1080/02687038.2016.1242711
- von Steinbüchel, N. (1998). Temporal ranges of central nervous processing: clinical evidence. *Exp. Brain Res.* 123, 220–233. doi: 10.1007/s002210050564
- von Steinbüchel, N., and Pöppel, E. (1993). Domains of rehabilitation: a theoretical perspective. *Behav. Brain Res.* 56, 1–10. doi: 10.1016/0166-4328(93)90017-K
- von Steinbüchel, N., Wittmann, M., Strasburger, H., and Szelag, E. (1999). Auditory temporal-order judgement is impaired in patients with cortical lesions in posterior regions of the left hemisphere. *Neurosci. Lett.* 264, 168–171. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00204-9
- Williams, E. J. (1959). The comparison of regression variables. *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* 21, 396–399. doi: 10.1111/j.2517-6161.1959.tb00346.x
- Wittmann, M., Burtscher, A., Fries, W., and von Steinbüchel, N. (2004). Effects of brain-lesion size and location on temporal-order judgment. *Neuroreport* 15, 2401–2405. doi: 10.1097/00001756-200410250-00020
- Wright, H. H., and Shisler, R. J. (2005). Working memory in aphasia: theory, measures, and clinical implications. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 14, 107–118. doi: 10.1044/1058-0360(2005/012)

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Choinski, Szelag, Wolak and Szymaszek. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Warszawa, 16.09.2024

Mgr Mateusz Choiński
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

OŚWIADCZENIE

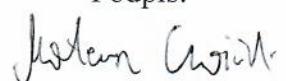
Jako pierwszy autor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymborska, A. (2023). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. International Journal of Language & Communication Disorders, 58(2), 256-269.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- opracowaniu przeglądu literatury
- współudziale w wyborze narzędzi diagnostycznych
- przygotowaniu sprzętu do rejestracji sygnału EEG oraz pokoju eksperymentalnego
- napisaniu protokołu eksperymentalnego w programie PRESENTATION do badań elektrofizjologicznych
- przeprowadzeniu badań pilotażowych procedury EEG
- rekrutacji pacjentów z afazją
- prowadzeniu behawioralnych badań diagnostycznych pacjentów
- prowadzeniu badań elektrofizjologicznych
- wstępnej obróbce danych EEG do dalszych analiz
- analizie statystycznej danych behawioralnych i elektrofizjologicznych
- interpretacji wyników
- wizualizacji wyników
- przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu
- współudziale w korekcie i uzupełnianiu końcowej wersji manuskryptu

Podpis:



Prof. dr hab. Elżbieta Szelag
emerytowany kierownik Pracowni Neuropsychologii
Instytutu Biologii Doświadczalnej
Im. M. Nenckiego PAN

Data: 18 września 2024.

OŚWIADCZENIE

Jako współautor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2023). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 58(2), 256-269.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- współudziale w interpretacji uzyskanych wyników
- współtworzeniu manuskryptu

Podpis:



Kajetany, 18.09.2024

Dr hab. n. o zdr. inż. Tomasz Wolak, prof. IFPS
Naukowe Centrum Obrazowania Biomedycznego
Światowe Centrum Słuchu

OŚWIADCZENIE

Jako współautor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2023). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. International Journal of Language & Communication Disorders, 58(2), 256-269.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- obróbce danych neuroanatomicznych
- opracowaniu graficznym masek lezji mózgu pacjentów po udarowych

Podpis:



Warszawa, 16 września 2024

Dr hab. Aneta Szymaszek
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
ul. Pasteura 3, Warszawa

Jako promotor mgr. Mateusza Choińskiego i współautor artykułu:

Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T., & Szymaszek, A. (2023). Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 58(2), 256-269.
<https://doi.org/10.1111/1460-6984.12781>

oświadczam, że mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

przygotowaniu koncepcji badania i zdobyciu finansowania grant NCN OPUS (nr 2016/21/B/HS6/03775)
- przygotowanie behawioralnej procedury do oceny czasowego opracowywania informacji
- wyborze narzędzi diagnostycznych
- współpracy z klinicystami zaangażowanymi w proces rekrutacji pacjentów
- rekrutacji pacjentów
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu
- sprawowaniu nadzoru merytorycznego nad całym procesem badawczo-publikacyjnym



Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia

Mateusz Choinski¹ | Elzbieta Szelag¹ | Tomasz Wolak² | Aneta Szymbaszek¹

¹Laboratory of Neuropsychology, Nencki

Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

²Bioimaging Research Center, World Hearing Center, Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Kajetany, Poland

Correspondence

Aneta Szymbaszek, Laboratory of Neuropsychology, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, 02-093 Warsaw, Poland.

Email: a.szymbaszek@nencki.edu.pl

Funding information

This research was supported by the National Science Centre (Narodowe Centrum Nauki, NCN), Poland [grant number 2016/21/B/HS6/03775].

Mateusz Choinski and Aneta Szymbaszek contributed equally to this study.

Abstract

Background: Aphasia is often accompanied by impairment of non-language cognitive functions. Assessment of cognitive capacity in people with aphasia (PWA) with standard neuropsychological methods may be problematic due to their language difficulties. Numerous experimental studies indicate that P300 may be considered as an index of cognitive capacity in both healthy and clinical samples. Accordingly, the measurement of event-related potentials enables the investigation of behaviourally non-observable mental processes underlying the cognitive functions that are assessed with neuropsychological tests.

Aims: To investigate in PWA the relationship between P300 parameters and cognitive function efficiency measured with neuropsychological methods.

Methods & Procedures: A total of 25 PWA after left-hemispheric stroke participated in the study. Electrophysiological (EEG) signals were recorded during the performance of a visual Go-No Go task. P300 was identified on nine electrodes, which were then pooled in three lines: left (F3, C3, P3), central (Fz, Cz, Pz) and right (F4, C4, P4). The neuropsychological assessment of cognitive functions included mental speed, short-term memory, divided attention, executive functions, auditory language comprehension and expression.

Outcomes & Results: P300 latency correlated with indices of several cognitive functions: temporal resolution, psychomotor speed, spatial short-term memory, planning, word and sentence comprehension, as well as verbal fluency. Shorter P300 latencies were accompanied by greater efficiency of the abovementioned functions. In contrast, significant correlations between P300 amplitudes and cognitive measures were fragmentary.

Conclusions & Implications: In PWA, P300 latency might be related to cognitive functioning, especially to measures that rely heavily on the speed of information processing. However, P300 seems to be unrelated to more complex cognitive functions. P300 latency may be used as a neurophysiological correlate of cognitive efficiency in PWA and might have potential applications in monitoring the effects of therapeutic interventions in this patient group.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *International Journal of Language & Communication Disorders* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Royal College of Speech and Language Therapists.

KEY WORDS

aphasia, cognition, evoked-related potentials, mental status, P300

What this paper adds*What is already known on the subject*

- P300 parameters have been reported to be associated with cognitive performance in both healthy individuals and clinical groups (e.g., patients with Alzheimer's disease). Previous studies show that the presence of P300 at the early post-stroke stage may be a predictor of better recovery of comprehension in PWA.

What this paper adds to existing knowledge

- Our results show for the first time that P300 may be used as a neurophysiological correlate of cognitive efficiency in PWA. In our study, P300 latency was associated with several languages and non-language cognitive functions, especially with those whose effectiveness depends mainly on processing speed. In PWA, shorter latency corresponded to more efficient cognitive functioning.

What are the potential or actual clinical implications of this work?

- P300 measurement may be potentially useful in assessing the efficiency of certain cognitive functions in PWA. It may be also used to monitor the recovery process of PWA and to verify the effects of therapeutic interventions.

INTRODUCTION

Cognitive deficits in aphasia

The core symptom of post-stroke aphasia is disruption of communication skills—impairment of speech production and/or comprehension accompanied by deficient writing and reading. However, people with aphasia (PWA) often display parallel deficits in non-language cognitive functions. Among the functions often reported to be impaired in PWA are executive functions (Choinski et al., 2020; Fridriksson et al., 2006; Mayer & Murray, 2012), attention (Murray, 2012) and temporal processing, which are considered to be the neural basis of a wide range of cognitive functions. Moreover, due to the impaired communication skills of PWA, the efficiency of such non-language functions is often difficult to assess. The majority of cognitive tests that assess mental capacity in PWA require verbal skills and therefore results may be biased by language difficulties. Moreover, neuropsychological methods are unable to investigate the behaviourally non-observable mental processes underlying cognitive functions. Therefore, it would be advantageous to be able to investigate

the neural correlates of cognitive functioning in PWA using non-verbal event-related potentials (ERPs). This paper is focused on the relationship between ERP parameters (P300, in particular) and the efficiency of cognitive functions in PWA.

P300 as a neurophysiological correlate of cognitive functioning

P300 is a large positive ERP component elicited by changes in the neural representation of a stimulus's context (Donchin, 1981; Polich, 2007). It is commonly registered in oddball tasks in which stimuli of two or more types are presented in random order and the task is to respond or inhibit reaction to one of them. The P300 is elicited in response to rare stimuli occurring over a background of frequent ones and is observed approximately from 300 to 600 ms after stimulus onset. The P300 usually consists of two sub-components: P3a and P3b. In our study, we refer to the P3b subcomponent, as our procedure required voluntary reaction (inhibition) to infrequent stimuli. While the neural generators of P300 are yet to be elucidated, studies on

healthy subjects suggested that P3b may be produced during memory storage operations that activate temporoparietal areas (Polich, 2003). The topography of P300 depends on the task used to evoke it. In Go/No-Go tasks, P300 has a fronto-central distribution, which is interpreted as being due to frontal inhibitory processes (Pfefferbaum et al., 1985). The P300 amplitude can be viewed as a measure of central nervous system activity that reflects the processing of incoming information when memory updating is engaged. P300 latency is considered to be an index of stimulus classification speed, as well as a sensitive temporal measure of neural activity underlying attention allocation and immediate memory (Polich, 2007). Many studies have shown that P300 latency may also be a sensitive index of the efficiency of many cognitive functions. In healthy subjects, shorter P300 latencies usually correspond to better cognitive performance (Emmerson et al., 1989; Polich & Martin, 1992). Moreover, P300 latency gets longer with aging, in parallel with age-related cognitive declines (Fjell & Walhovd, 2001).

Abnormal P300 parameters are observed in many pathological states. For example, patients suffering from Alzheimer's disease display significantly reduced amplitudes and delayed latencies of P300 compared to healthy controls. These abnormalities correlate with cognitive decline in patients (Lee et al., 2013; Polich & Corey-Bloom, 2005; Polich et al., 1990) and have been observed in both auditory and visual oddball tasks (Polich & Corey-Bloom, 2005). P300 abnormalities are also observed in patients with Parkinson's disease, in whom the absence of auditory P300 corresponds to deficient executive functions (Nojszewska et al., 2009).

There is sparse knowledge about the nature of P300 in PWA. Few studies have examined the P300 component during the process of recovery from aphasia. Nolfe et al. (2006) examined P300 in PWA in acute and subacute stroke phases using a passive auditory oddball task; they found that the percentage of patients who displayed P300 increased significantly in the 6 months after the stroke. The most significant progress in speech comprehension during this half-year period was observed in PWA who displayed P300 at baseline. The authors concluded that the P300 component is a good prognostic tool for aphasia recovery.

The utility of P300 in aphasia recovery was also examined by Cocquyt et al. (2020). They performed electrophysiological and neuropsychological assessments at two time points: first in the acute/subacute stroke phase and later in the chronic phase. PWA who displayed P300 within the normative range at the first assessment had better recovery of language comprehension over time than those with P300 abnormalities. Moreover, even PWA who achieved ceiling effects on language tests displayed abnormal P300

parameters (reduced amplitudes and longer latencies). The authors suggested, therefore, that some existing subtle language deficits may not be properly detected using standard neuropsychological tests. Thus, electrophysiological assessment may be a more sensitive method for evaluating even subtle language impairments in aphasia.

The aforementioned studies (Cocquyt et al., 2020; Nolfe et al., 2006) suggest that auditory P300 parameters are a sensitive index of language functions (especially receptive ones). The presence of P300 at the early stages of stroke recovery is a predictor of better recovery of comprehension. Due to previous reports suggesting that P300 (especially the latency) corresponds with numerous cognitive domains, it seemed worth investigating which cognitive functions are associated with P300 in PWA.

Experimental aim

The purpose of this study was to investigate in PWA the relationships of P300 parameters with language and non-language cognitive efficiency measured with neuropsychological tests.

We hypothesized that P300 latency, as a neurophysiological marker of stimulus processing speed, will be associated with some cognitive functions (e.g., mental speed) for which efficient temporal processing seems pivotal. Furthermore, we hypothesized that P300 latency will be associated with language functions. Faster processing of the incoming language units enables a greater number of them to be processed in a given time, which results in more effective language performance (Salthouse, 1996). Slower processing limits the number of language units one may analyse, which might intensify language difficulties in PWA.

Based on previous literature studies (Boucher et al., 2010) we also expected to find a relationship between P300 latency and short-term memory retention capacity in PWA.

However, in accordance with the theories by Polich (2007), we expected that P300 latency would not be related to more complex cognitive functions.

Due to the literature suggesting that there is a more congruent relationship between P300 latency and cognitive functioning, we consider the latency to be a more reliable parameter than the amplitude. Most studies concerning P300 amplitude have failed to demonstrate a consistent relation between P300 amplitude and cognitive functioning. They have reported that more efficient cognitive abilities are associated with either decreased (Egan et al., 1994) or increased (Lee et al., 2013) amplitude. In this context, our investigation of relationships between P300 amplitude and cognitive functioning was more exploratory.

METHOD

Participants

A total of 25 patients (16 male) suffering from aphasia after their first left-hemispheric stroke (haemorrhage or ischaemic; lesion age $\bar{x} \pm SD = 53 \pm 50$ weeks) participated in the study. The characteristics of the patients are presented in Table 1. They were recruited from neurological and neurorehabilitation clinics and via the Internet. Participants varied in age from 40 to 78 years ($\bar{x} \pm SD = 60 \pm 12$ years). They were right-handed native speakers of Polish who were able to cooperate while performing the experimental procedures. Patients had normal hearing levels verified by pure-tone audiometry (Audiometer MA33, MAICO) and had normal or corrected to normal vision.

The exclusion criteria were recurrent stroke, global aphasia, severe comprehension impairment, post-stroke visual deficits, prior neurological or psychiatric diseases, substance abuse, history of head injuries, and signs of dementia. The above-mentioned criteria were verified during an interview with the caregivers of the patients.

The location of the lesion was verified by computed tomographic (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) in 20 out of 25 individuals (Figure 1). Neuroanatomical analyses using MRICroN and SPM12 confirmed that lesions were localized only in the left hemisphere and mainly comprised the following areas: *frontal pole, frontal orbital cortex, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus—pars opercularis and pars triangularis, precentral gyrus, postcentral gyrus, central and parietal operculum, temporal pole, superior and middle temporal gyrus, planum polare, Heschl's gyrus, planum temporale, supramarginal gyrus, angular gyrus, lateral occipital cortex, insular cortex, caudate, putamen, pallidum and amygdala*.

Experimental procedure

The experimental procedure consisted of an electrophysiological Go/No-Go assessment and neuropsychological assessment of cognitive functions (see below). The assessments took place in a quiet laboratory room over the course of two or three sessions, depending on the participant's stamina.

TABLE 1 Characteristics of the patient sample

No.	Age (years)	Sex	Type of stroke	Lesion age (weeks)
1	60	Male	Ischaemic	12
2	58	Male	Ischaemic	173
3	48	Male	Ischaemic	13
4	69	Male	Ischaemic	25
5	74	Male	Ischaemic	14
6	78	Male	Ischaemic	30
7	40	Male	Ischaemic	77
8	60	Male	Ischaemic	85
9	78	Male	Ischaemic	9
10	51	Male	Ischaemic	15
11	74	Male	Ischaemic	10
12	59	Male	Ischaemic	20
13	67	Male	Ischaemic	74
14	43	Male	Ischaemic	51
15	71	Male	Ischaemic	22
16	64	Male	Ischaemic	14
17	58	Female	Ischaemic	75
18	54	Female	Ischaemic	197
19	62	Female	Ischaemic	34
20	51	Female	Haemorrhagic stroke	44
21	75	Female	Ischaemic	50
22	48	Female	Ischaemic	25
23	44	Female	Ischaemic	29
24	49	Female	Ischaemic	98
25	72	Female	Ischaemic	118

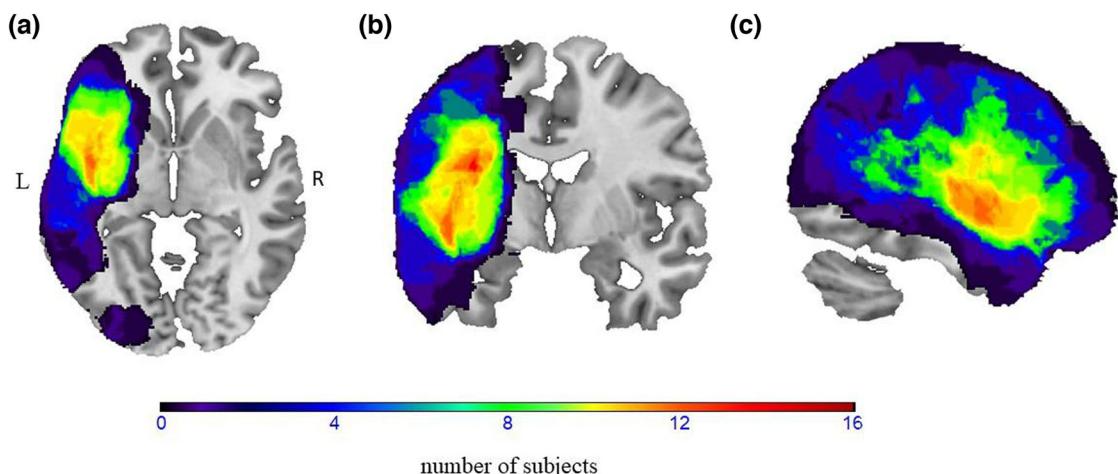


FIGURE 1 Overlay of the participants' normalized lesion reconstructions on a common brain template in three sections: (a) axial, (b) coronal and (c) sagittal. Brighter areas (red, orange, yellow and green) indicate regions of greater overlap, while darker areas (blue and dark blue) indicate lesser overlap [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Electrophysiological assessment

The experimental visual Go/No-Go task was designed using Presentation software, version 14.9 (Neurobehavioural Systems Inc.). The participant was seated in a comfortable chair in front of a monitor located at a distance of approx. 85 cm in front of the participant. Stimuli were displayed on a 22-inch screen.

Experimental stimuli were two black shapes—a triangle (Go stimulus) and a circle (No-Go stimulus)—presented on a grey background in the centre of the screen. Participants were instructed to press a key on a response box (Cedrus RB-834, Cedrus Corporation, San Pedro, USA) while the Go stimulus was presented on the screen (the triangle) and to inhibit reaction while the No-Go stimulus (the circle) was shown.

The task consisted of five blocks of 60 trials each (75% Go trials and 25% No-Go trials). The order of stimuli was pseudo-randomized such that two No-Go trials could not appear in a row. The stimuli were presented for 300 ms and three interstimulus intervals (800, 1000 and 1200 ms) were applied. Before the task proper, an introductory session was administered to familiarize the participant with a task and ensure that they could follow the instructions.

Data acquisition

Electrophysiological (EEG) signals were collected from 32 scalp electrodes with Ag/AgCl active electrodes (ActiCAP, Brain Products, Germany) placed according to the 10–20 international system (Jasper, 1958). An impedance-reducing gel, NuPrep, was used to maintain the electrode impedance below 10 kΩ. The signal was recorded with BrainVision Recorder v.1.10 software (Brain Products.). Data were referenced online to an electrode placed on the

nose. The ground electrode was placed at AFz. A bandpass filter of 0.1–1000 Hz and sampling rate of 1000 Hz were used.

Data analysis

The signal was processed offline with Brain Vision Analyzer v.2.0 (Brain Products). The data were filtered with a passband of 0.5–20 Hz (zero-phase Butterworth with 24 dB/octave). Eye blinks, horizontal eye movements and cardiac artifacts were removed from the continuous signal using Independent Component Analysis (ICA). Single-trial EEG data epochs (0–1000 ms post-stimulus onset) were corrected using a 100 ms pre-stimulus baseline. Trials including amplitude exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ were excluded from further analysis. Epochs were classified into Go and No-Go conditions and then averaged. The ERP waveforms were only averaged for the correct trials. The number of included No-Go trials, in response to which P300 was identified, ranged from 43 to 74 (on maximum 75 trials, $\bar{x} \pm \text{SD} = 64.08 \pm 8.28$).

The P300 peak amplitudes and latencies were measured from the most positive peak between 300 and 600 ms for the No-Go stimuli and were visually inspected by two researchers independently. EEG data were taken from nine electrodes: three midline electrodes (Fz, Cz and Pz)—commonly used in P300 studies, as they show maximum amplitude at central-parietal scalp sites (Polich, 2007)—and three left-hemispheric (F3, C3, P3) and right-hemispheric (F4, C4, P4) electrodes, to evaluate the effect of post-stroke lesions on the P300 signal. P300 was identified in nearly all patients for all electrodes, with the exceptions being F3, P3 and P4, for which identification was impossible in one, three and one participants, respectively. Due to artifacts, the F3 and F4 electrodes were

excluded from analysis for one patient. Furthermore, the analysed electrodes were pooled in three lines: left (F3, C3, P3), central (Fz, Cz, Pz) and right (F4, C4, P4).

Neuropsychological assessment

Mental speed

Mental speed was assessed in terms of temporal resolution and psychomotor speed.

Temporal resolution. Participants were presented with pairs of 1 ms rectangular clicks in rapid succession with varied interstimulus intervals (ISI). The clicks were presented monaurally: one click was presented to one ear followed by a second click to the other ear. The stimuli were delivered through Sennheiser HD 201 headphones. The participant's task was to report the order of clicks within each presented pair by pointing to the ears in the order that the clicks occurred.

The ISIs between clicks in a pair varied from 1 to 600 ms, according to the adaptive maximum-likelihood-based algorithm (Treutwein, 1997). Each ISI was calculated on the basis of correctness achieved in previous trials. ISI values were adjusted using 'Yet Another Adaptive Procedure' (Mates et al., 2001) on the basis of maximum likelihood parameter estimation. Individual temporal order thresholds (TOTs) were estimated as the minimum ISI at which a participant reported the order of the clicks at 75% correctness. Measurement continued until the TOT value was located with a probability of 95% inside a ± 5 ms interval around the currently estimated threshold.

Prior to the test proper, the participants completed a practice session in which a few trials consisting of two clicks separated by a long ISI (from 600 to 300 ms) (Choinski et al., 2020; Szymaszek et al., 2017) were presented. After each response in the practice phase, participants received feedback on the correctness achieved. If the experimenter was sure that the participant understood the task, the test proper was started without any feedback.

The outcome measure was TOT value in milliseconds

Psychomotor speed. The first part of the Color Trail Test (CTT-1; Stanczak & Lojek, 2012) was administered to measure psychomotor speed. This consisted of pink and yellow circles with numbers from 1 to 25, which the participant had to connect in order using straight lines. The examination part was terminated after 240 s.

The outcome measure was performance time in seconds.

Memory. Two memory tests were applied (1) Verbal Memory test (developed in our Laboratory) and (2) Spatial Memory test (using the Corsi Block-Tapping Test, Vienna

Test System; Schuhfried, 2013). A detailed description of both tests is presented in Choinski et al. (2020).

Verbal short-term memory. This test was a part of the Verbal Memory test. It consists of nine concrete unrelated monosyllabic words (in Polish: *kot, smok, sok, plot, mlot, koc, nos, noc, blok*, in English: cat, dragon, juice, fence, hammer, blanket, nose, night, building) and a set of nine pictures corresponding to these words. First, it was verified that the participant was able to identify these nine words presented separately in a random order. All participants were able to correctly match the words with the appropriate pictures.

Next, the experimenter read a sequence of unrelated words and after listening to the whole sequence, the participant was asked to reproduce the words in the same order by pointing to the appropriate picture. The test started with a sequence consisting of two words. In subsequent steps, the difficulty was increased by adding one word up to the maximum nine words in the last sequence.

The outcome measure was the score (i.e., the total number of correctly reproduced sequences of words).

Spatial short-term memory. This test was a part of the Spatial Memory test. A matrix of nine identical blocks was shown to the participant. In each trial, a cursor pointed to a sequence of blocks in the matrix. After a signal, the participant was instructed to tap the blocks in the same order as indicated by the cursor. Prior to the task proper, the participants had to complete two practice trials correctly. In the task proper, the number of blocks increased from three to eight. The task consisted of three trials for each number of blocks. The task was terminated when the participant failed to reproduce the sequence in three consecutive trials.

The outcome measure was the span (i.e., the longest sequence length reproduced correctly at least twice in a row).

Attention

Divided attention. This test was a part of the Test for Attentional Performance battery (Zimmermann & Fimm, 2007). The procedure consisted of two simultaneous tasks: visual and auditory ones. In the visual task, a 4×4 matrix (consisting of 16 fields) was presented with six to seven crosses appearing in a random configuration. The task was to press the response key when four crosses formed a square. In the auditory task, two tones—high and low—were presented in turns. The participant was instructed to press a key each time the same two tones were presented in a row.

The outcome measure was the number of omissions in the whole test (i.e., when the participant failed to identify a square or the repetition of tones).

Executive functions. Planning ability, task switching and working memory (verbal and spatial) were assessed as measures of executive functions (Diamond, 2013).

Planning ability. The computerized Tower of London—Freiburg Version task (short form, Vienna Test System; Schuhfried, 2013) was administered to assess planning ability. The participant was presented with two boards displayed on the screen. Each board contained three rods of different heights (low, medium and high) and a set of three balls of different colours (red, blue and yellow). The task was to replicate on the lower board the configuration of ball placement presented on the upper board in the minimum number of moves. Only one ball could be moved at a time. The highest rod could hold all three balls, the medium—two balls, and the lowest—only one ball. For each trial, the time limit was 1 min. The test consisted of 14 trials. It was terminated when the participant failed to achieve the goal state in three consecutive trials, independently of the number of moves used. The trials were presented with an increasing minimum number of moves, varying from three to six.

The outcome measure was the number of trials solved in the minimum number of moves.

Task switching. The second part of the CTT (CTT-2) was administered. It contained circles with numbers from 1 to 25 presented twice, once in pink and once in yellow. The participant connected circles numbered from 1 to 25 in sequence using straight lines, alternating between pink and yellow colours (i.e., start at pink 1, select yellow 2 avoiding pink 2, etc.). The examination was terminated after 240 s.

The outcome measure was performance time in seconds.

Verbal working memory. This test is the second part of the Verbal Memory test described above. The participant was asked to reproduce the words in the order opposite to that presented by the experimenter, by pointing to the appropriate picture. The test started with a sequence consisting of two words. In subsequent steps, the difficulty was increased by adding one word up to the maximum eight words.

The outcome measure was the score (i.e., total number of correctly reproduced sequences of words).

Spatial working memory. This test is the second part of the Spatial Memory test described above. The only difference in this test was that the participant was instructed to tap the blocks in the order opposite to that indicated by the cursor.

The outcome measure was the span (i.e., the longest sequence length reproduced correctly at least twice in a row).

Language

Word comprehension. This test is part of the Language Test battery (Smoczyńska et al., 2015). The test materials consisted of response cards with four different pictures of objects or actions belonging to the same semantic category. During the presentation of each card, the patient was asked to point to the picture of a given object or action. Of 14 test trials, seven consisted of action verbs (e.g., to crawl) and the next seven of object names (e.g., cauliflower).

The outcome measure was the number of correct responses.

Sentence comprehension. Sentence comprehension was measured with the Token Test, which is part of the Aachener Aphasia Test battery (Huber et al., 1983). The participant's task was to carry out 50 verbal commands classified into five sections of increasing length and complexity. The commands required manipulation of 20 tokens of two sizes (large and small), two shapes (rectangular and round), and five colours. The test was terminated when the participant failed to score a single point in a section. Before the test proper, the ability to correctly recognize colours and shapes was assessed. Only participants who completed this session participated in the test proper.

The outcome measure was the number of correct responses.

Phoneme discrimination in pseudowords. This test is part of the Battery of Phonological tests (Krasowicz-Kupis et al., 2015). Participants listened to 25 paired pseudowords. In 18 pairs, the pseudowords differed in terms of place of articulation, manner of articulation or voicing, whereas in seven pairs the pseudowords were the same. The participant was asked to decide whether the presented pair included the same or different pseudowords by pointing to one of two response cards (same/different).

The outcome measure was the number of correct responses.

Verbal fluency. The task was to produce, in one minute, as many words as possible from the categories of animals (first part) and fruits (second part) (Lezak, 1995).

The outcome measure was the total number of correctly produced nouns.

Statistical analyses

A repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to investigate differences in latency and amplitude across the three electrode lines (left, central and right). Due to missing data from single electrodes in a few patients (see the Method section), statistical analyses for

the left, central and right lines were calculated for 20, 25 and 23 patients, respectively. Any significant differences were further explored with post-hoc tests using Bonferroni correction for multiple comparisons. Due to the majority of analysed neuropsychological variables violating the assumption of normality, non-parametric Spearman's rank correlations (controlled for the participant's age) were used to investigate the associations between P300 parameters and the outcome measures of the applied neuropsychological tests.

RESULTS

Comparison of P300 latencies and amplitudes across particular electrode lines

The behavioural data indicated that the number of correct inhibitions on No-Go stimuli ranged from 45 to 75 (with a maximum of 75, $\bar{x} \pm SD = 65.6 \pm 8.03$).

The values of latencies and amplitudes for particular pooled electrode lines are shown in Table 2.

Using repeated-measures ANOVA, we investigated differences between electrode lines in P300 latencies and amplitudes. For latencies, no significant difference between electrode lines was found ($F(2,38) = 0.092$, $p < 0.913$; $\eta^2 = 0.005$) (Table 2).

For amplitudes, a significant difference between electrode lines was found ($F(2,38) = 14.18$, $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.427$). Post-hoc analyses revealed significant differences between amplitudes of the left and central electrode line ($p < 0.001$) and between the left and right line ($p = 0.011$). Amplitude on the left line was significantly lower than on the central and on the right line (Table 2). It is important to stress that electrodes of the left line were located on the scalp above the lesioned area. The grand averages for particular electrodes are visualized in Figure 2.

Relationship between P300 parameters and cognitive functions

The results of particular cognitive tests are summarized in Table 3.

TABLE 2 Mean (SD) P300 peak amplitudes and latencies on pooled electrodes lines

P300	Pooled electrode lines		
	Left	Central	Right
Latency (ms)	437 (36)	437 (36)	437 (36)
Amplitude (μ V)	7.2 (3.5)	9.7 (4.6)	9.4 (4.5)

The Spearman's rank correlations controlled for participants' ages revealed numerous significant correlations of P300 latencies with the efficiencies of particular cognitive functions, whereas correlations of P300 amplitudes with the outcomes of cognitive tests were only fragmentary.

Latency

The correlations between P300 latency and outcomes of particular cognitive tests are summarized in Table 4 and displayed in Figure 3.

Mental speed. On the Temporal Resolution test, TOT value was correlated positively with latencies measured on the left, central and right lines ($\rho = 0.500$, $p = 0.029$; $\rho = 0.475$, $p = 0.019$; $\rho = 0.593$, $p = 0.004$, respectively) (Table 4). Better temporal resolution (reflected by lower TOT) corresponded to shorter P300 latencies.

On the Psychomotor Speed test (CTT-1), performance time correlated positively with P300 latency on the left, central and right lines ($\rho = 0.574$, $p = 0.016$; $\rho = 0.458$, $p = 0.042$; $\rho = 0.559$, $p = 0.016$, respectively) (Table 4). Faster completion of the CTT-1 (reflecting psychomotor speed) was accompanied by shorter latency.

Memory. On the Spatial Short-term Memory test, memory span correlated negatively with P300 latencies on the left, central and right lines ($\rho = -0.554$, $p = 0.014$; $\rho = -0.497$, $p = 0.014$; $\rho = -0.495$, $p = 0.019$, respectively) (Table 4). Greater span corresponded to shorter latencies. No significant correlations were found between Verbal Short-term Memory score and latency on any analysed lines.

Attention. On the Divided Attention test, correlations between the number of omissions and P300 latency were non-significant for all analysed electrode lines.

Executive functions. On the Tower of London test, the number of trials solved in the minimum number of moves (reflecting the efficacy of planning ability) was negatively correlated with P300 latencies on the left, central and right lines ($\rho = -0.478$, $p = 0.045$; $\rho = -0.493$, $p = 0.020$; $\rho = -0.452$, $p = 0.046$, respectively) (Table 4). Better planning efficiency was accompanied by shorter latencies.

None of the outcomes of the Task Switching test or Spatial and Verbal Working Memory correlated significantly with P300 latencies on any of the analysed electrode lines.

Language. On both Word Comprehension and Sentence Comprehension tests, the number of correct responses was negatively correlated with P300 latencies on the central electrode line ($\rho = -0.467$, $p = 0.021$; $\rho = -0.472$,

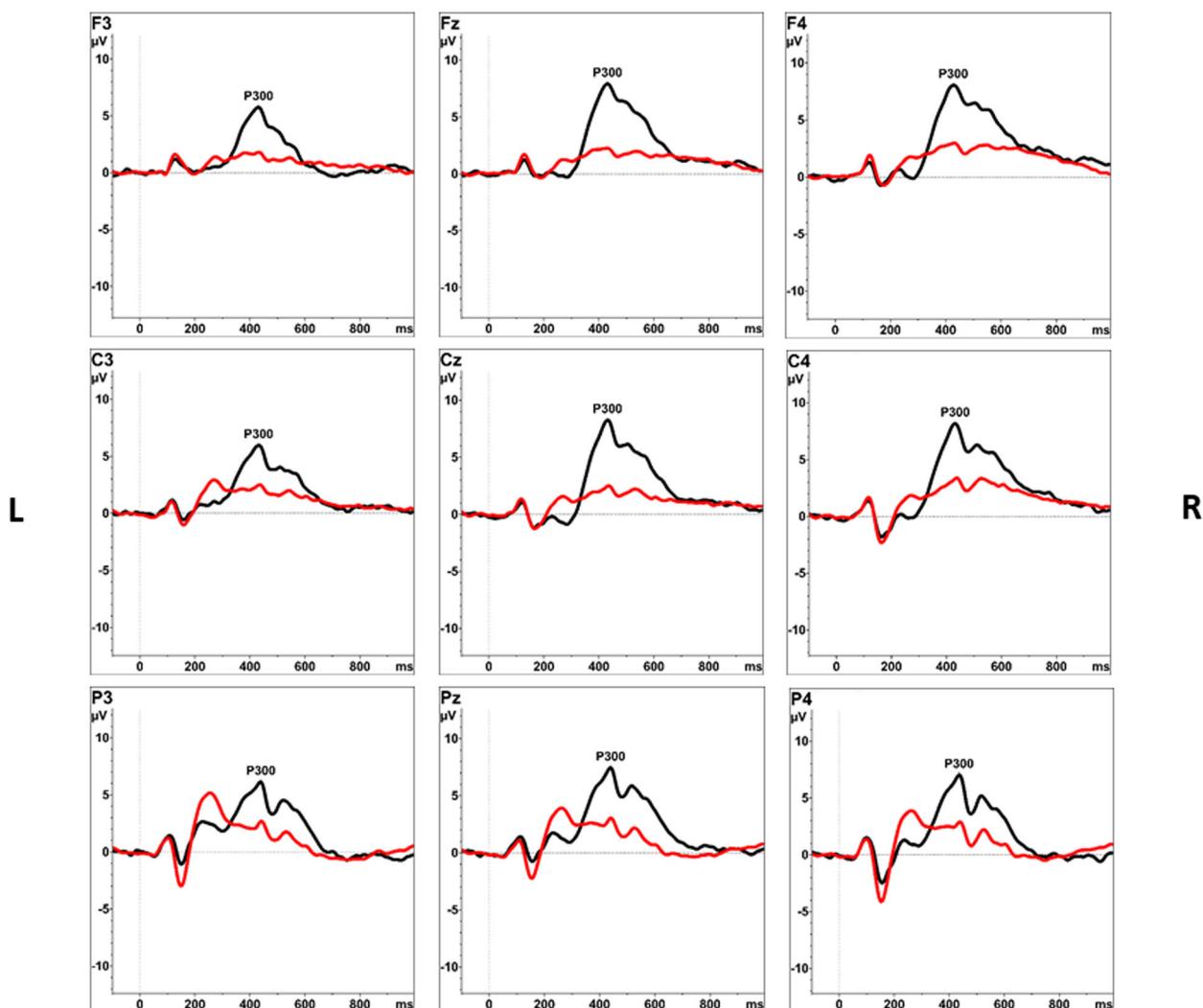


FIGURE 2 Grand averages of event-related potentials in response to infrequent No-Go stimuli (black lines) and frequent Go stimuli (red lines) [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

$p = 0.031$, respectively) (Table 4). Better comprehension was accompanied by shorter P300 latencies.

In contrast, for Phoneme Discrimination in the Pseudowords test, the number of correct responses did not correlate significantly with P300 latencies on any of the analysed electrode lines.

Moreover, on the Verbal Fluency test, the total number of correctly produced names correlated negatively with P300 latencies on the central electrode line ($\rho = -0.445$, $p = 0.038$) (Table 4). Better fluency corresponded to shorter P300 latencies.

Amplitude

Fragmentary significant correlations between P300 amplitudes and cognitive measures are reported below.

Mental speed. On the Temporal Resolution test, TOT value was correlated positively with amplitudes measured on the

right electrode line ($\rho = 0.424$; $p = 0.049$). Better temporal resolution (reflected by lower TOT) corresponded to lower amplitude.

Attention. On the Divided Attention test, number of omissions correlated positively with P300 amplitude on the left line ($\rho = 0.542$; $p = 0.025$). Poorer performance was accompanied by higher amplitude.

DISCUSSION

The results of the current study are congruent with previous knowledge about associations between P300 parameters and cognitive capacity measured with neuropsychological tests. The role of P300 as a neurophysiological correlate of cognitive functions has been previously reported in both normal samples (Houlihan et al., 1998;

TABLE 3 Outcomes of neuropsychological tests

	N	Mean/median	SD/IQR	Minimum	Maximum
<i>Mental speed</i>					
Temporal resolution (ms)	25	111.3	72.83	60.02	395.06
Psychomotor speed (ms)	20	89.98	32.34	41.63	154.42
<i>Memory</i>					
Verbal short-term memory (score)	23	4.17	2.62	0	10
Spatial short-term memory (span)	25	4	1	3	6
<i>Attention</i>					
Divided attention (number of omissions)	21	2	5	0	14
<i>Executive functions</i>					
Planning ability (/14)	23	3	3	1	10
Task switching (ms)	17	160.30	36.50	106.83	221.97
Verbal working memory (score)	23	2	5	0	7
Spatial working memory (span)	24	4	2	3	6
<i>Language</i>					
Word comprehension (/14)	25	13	3	5	14
Sentence comprehension (/50)	22	37	24.75	10	50
Phoneme discrimination (/25)	25	23	6	14	25
Verbal fluency (number of words)	23	10.61	7.82	0	28

Note: N, number of subjects who performed the test, mean (SD) or median (with IQR: interquartile range): test scores.

Polich & Martin, 1992) and clinical groups (Lee et al., 2013). In the current study, it was confirmed in PWA as well. In particular, P300 latency was found to correspond with performance on selected cognitive measures in this group of patients.

P300 parameters as correlates of cognitive functioning

Latency

Correlation analyses between P300 parameters and outcome measures from neuropsychological tests revealed that the latency measured on all analysed electrode lines correlated with the efficiency of numerous cognitive functions. In general, shorter latency was accompanied by more efficient functioning. For non-language functions (Figure 3), this was reflected in lower TOT (better performance) on the Temporal Resolution test, as well as in shorter performance time on the Psychomotor Speed test. Furthermore, shorter latencies corresponded to better spatial short-term memory (i.e., greater span) on the Corsi Block-Tapping test, as well as to better planning (i.e., greater number of trials solved) on the Tower of London test.

In parallel, in the language domain, shorter P300 latencies were also associated with higher correctness on the

Word and Sentence Comprehension tests, as well as with higher numbers of correctly produced nouns on the Verbal Fluency test. These relationships are in line with the previous studies on stroke patients (Cocquyt et al., 2020; Nolfe et al., 2006) that reported amelioration of P300 parameters along with the recovery of language comprehension.

According to the literature, P300 latency is considered a measure of stimulus classification speed, independent of the response selection processes (Polich, 2007). Thus, P300 latency may be considered an index of the speed of cognitive processes underlying many mental functions. In our study, P300 latency was associated with neuropsychological measures of mental speed, namely: psychomotor speed and temporal resolution. Both these functions are based on the speed at which information is processed. As a consequence, performance on these tests depends on basic processes reflected by P300 latency.

Since, previous studies (Boucher et al., 2010) reported a relationship between P300 latency and memory span, we expected that such a relationship may also be observed in PWA. It appeared, however, that only spatial short-term memory performance correlated significantly with P300 latency. In contrast, due to language deficits, performance on the verbal short-term memory task in PWA may be affected to a greater extent by disturbed language processes, rather than the basic role of processing speed in this task.

TABLE 4 Spearman's rho correlation coefficients and significance levels between the P300 latencies and outcome measures of particular cognitive tests (controlled for the participant's age)

Pooled electrode lines	Mental speed		Memory		Attention		Executive functions		Language				
	Temporal resolution	Psycho-motor speed	Verbal short-term memory	Spatial short-term memory	Divided attention	Planning ability	Task switching	Working memory	Spatial working memory	Word comprehension	Sentence comprehension	Phoneme discrimination	Verbal fluency
Left (F3, C3, P3)	0.500 <i>p = 0.029</i>	0.574 <i>p = 0.016</i>	-0.085	-0.554 <i>p = 0.014</i>	0.295	-0.478 <i>p = 0.045</i>	0.260	-0.290	-0.350	-0.326	-0.415	-0.209	-0.320
Central (Fz, Cz, Pz)	0.475 <i>p = 0.019</i>	0.458 <i>p = 0.042</i>	-0.158	-0.497 <i>p = 0.014</i>	0.436	-0.493 <i>p = 0.054</i>	0.283	-0.419	-0.363	-0.467 <i>p = 0.020</i>	-0.472 <i>p = 0.021</i>	-0.288	-0.445 <i>p = 0.038</i>
Right (F4, C4, P4)	0.593 <i>p = 0.004</i>	0.559 <i>p = 0.016</i>	-0.085	-0.495 <i>p = 0.019</i>	0.323	-0.452 <i>p = 0.177</i>	0.288	-0.340	-0.425	-0.420	-0.428	-0.282	-0.426

Note: *p* < 0.05 are shown in bold.

Evidence indicates that language is characterized by the specific temporal dynamics and that the efficiency of language functions is rooted in the speed of processing of segmented language units. In the current study, this was evidenced by associations between P300 latency and word and sentence comprehension as well as verbal fluency. Greater processing speed of incoming language input enables faster implicit rehearsal and more effective analysis of language units in a given time, which results in more efficient performance in comprehension tasks. On the other hand, the verbal fluency test, as a time-restricted task, requires dynamic lexico-semantic searching to successfully produce many appropriate items. The lack of significant correlation observed here between phoneme discrimination and P300 latency could result from matching of elements based on echoic memory traces, without any need for in-depth processing of consecutive phonemes. Furthermore, this task also appeared to be relatively easy for the majority of participants, resulting in relatively correct performance and low dispersion of results.

We also observed a significant correlation between P300 latency and planning ability. As suggested by other authors (Jablonska et al., 2022; Nowak et al., 2016), the temporal dynamics facilitate the ability to organize and coordinate the sequences of actions required to perform mental planning. Thus, processing speed underlies the rate at which planning operations are executed.

To summarize, reduced processing speed reflected in prolonged latencies affects cognitive functions in which temporal dynamics are crucial.

In contrast, the other functions studied here (divided attention, task switching, and spatial and verbal working memory) were not associated with P300 latency (Figure 3). We assume that the performance on these tests required engagement of numerous mental processes—for example, mental manipulation of processed material, reordering of incoming elements (verbal or spatial working memory, task switching), and performing two tasks simultaneously (divided attention). The complexity of operations required to perform these tasks resulted in there being no straightforward relationship with neurophysiological measures of processing speed.

We conclude that P300 latency seems to be associated with performance on tasks for which processing speed is the major aspect, as opposed to demanding more complex mental processes, in which it does not appear to have such associations.

Amplitude

For the P300 amplitude, only fragmentary significant correlations with cognitive functions were observed; for

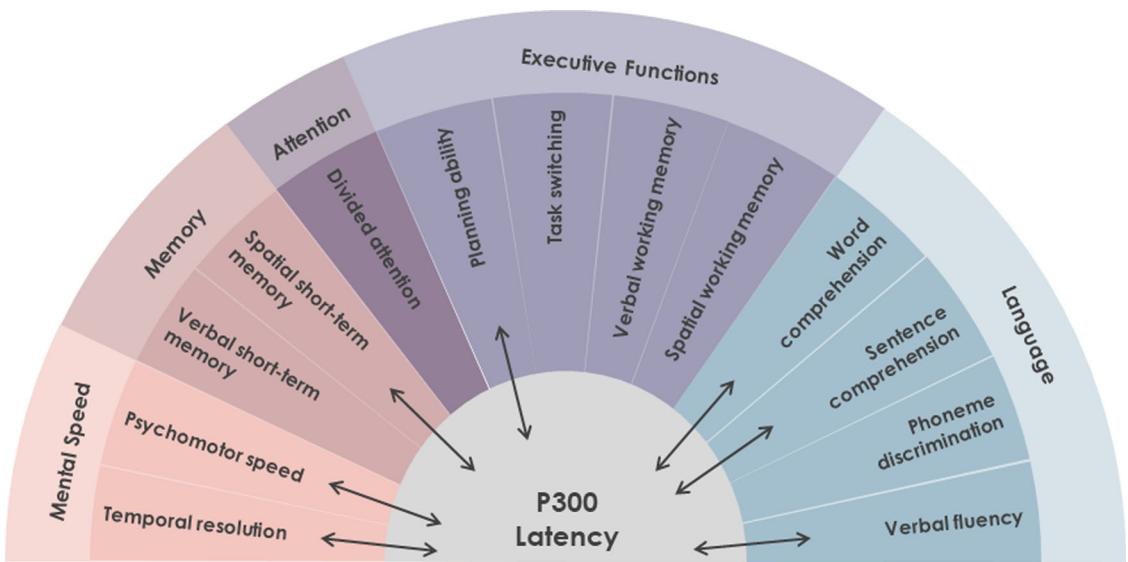


FIGURE 3 Summary of correlations between P300 latency and particular cognitive tests. Significant correlations are indicated by arrows [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

example, higher amplitude in the right electrode line corresponded with poorer performance on the temporal resolution test, while higher amplitude in the left line corresponded with poorer performance on the divided attention test.

Previous studies do not paint a clear picture of the associations between P300 amplitude and cognitive functions. Egan et al. (1994) and Houlihan et al. (1998) showed a negative association between P300 amplitude and intelligence in healthy individuals. Similarly, in our study higher amplitude was accompanied by poorer cognitive performance indicated by attention and temporal resolution in PWA. In contrast, Fabiani et al. (1990) and Lee et al. (2013) suggested the opposite finding that higher P300 amplitude was associated with superior cognitive performance (i.e., better working memory) in healthy subjects and AD patients, respectively. Future studies are needed to clarify these relationships.

The effect of electrode lines

Our study analysed the signal from central (Fz, Cz and Pz), left (F3, C3 and P3), and right (F4, C4 and P4) electrode lines. The Fz, Cz and Pz are the electrodes most commonly used when assessing P300 (Duncan et al., 2009). Additionally, left-hemispheric and right-hemispheric lines were used to evaluate the effect of post-stroke lesions on P300 signal. Accordingly, the left line was placed on the scalp above the lesioned area (Figure 1), whereas the right one was placed above the undamaged area. Regardless of the location of the analysed electrodes, the latencies did

not differ significantly over all analysed lines. In contrast, the lowest amplitude was observed on the left-hemispheric line, which significantly differed from that of the central and right-hemispheric lines. The weaker signal from the lesioned area may suggest possible neural reorganization after stroke. Further studies using high-density EEG and source localization techniques involving healthy subjects would help explore possible right-hemispheric compensation in information processing in PWA.

Strengths and limitations of the study

The novel value of this study was the identification of relationships between P300 in the visual paradigm and some cognitive outcomes. Most existing studies on PWA have used auditory electrophysiological procedures (Cocquyt et al., 2020; Näätänen & Escera, 2000) to measure correlates of receptive language processing. As our study used the visual P300 paradigm, we suggest that the P300 latency (independently of the modality of electrophysiological paradigms: auditory versus visual) can be viewed as a correlate of cognitive status in PWA. This is especially interesting given the theories that suggest language deficits in aphasia are accompanied by more general cognitive impairments (Potagas et al., 2011). This study provides evidence that basic neural processes (studied in the visual modality) are associated with cognitive functioning in PWA, in both language and non-language domains. As far as we are aware, this is the first study on PWA to explore P300 using a visual task in the context of language impairment. However, more studies are needed, engaging tasks of different modalities, to extend our knowledge

of the relationship between electrophysiological parameters and post-stroke cognitive dysfunctions measured with neuropsychological tests in PWA.

The major limitation of the current study was the absence of a healthy control group. The inclusion of such participants would allow us to compare P300 parameters between PWA and demographically matched healthy participants. It is known that P300 latency is associated with cognitive capacity in healthy individuals (Polich & Martin, 1992), but it should be further investigated whether this relationship is more pronounced in post-stroke patients. The establishment of a normal range of P300 parameters in the experimental task would also allow future studies to compare the cognitive functioning of PWA with abnormal P300 parameters to those with parameters within the normal range. Although the current study was conducted on PWA who were native speakers of Polish, we believe that the observed relationship can be generalized to speakers of other languages.

In our study peak amplitude and latency were used as crucial parameters, because the majority of reports concerning relationships between P300 and behavioural measures also in clinical populations applied these parameters (e.g., Boucher et al., 2010; Cocquyt et al., 2020; Lee et al., 2013). However, we recommend using in future studies more sophisticated ERP measures (e.g., mean amplitude, fractional area latency, etc.; Luck, 2014).

Final conclusions

To conclude, the current study provides evidence that P300 latency (in non-verbal visual task), as a neurophysiological index of processing speed, is associated with several cognitive functions in PWA. P300 measurement is a relatively brief and objective method that requires minimal verbal interaction with the patient and may provide information about behaviourally non-observable mental processes underlying cognitive functioning.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that this research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

ETHICS APPROVAL STATEMENT

The study was approved by the Ethical Commission at the University of Social Sciences and Humanities (permission

no 26/2017, registered as 35/2017) and was in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration.

PATIENT CONSENT STATEMENT

All patients or their caregivers provided written informed consent to participate in the study prior to testing.

ORCID

Aneta Szymaszek  <https://orcid.org/0000-0001-9786-1277>

REFERENCES

- Boucher, O., Bastien, C.H., Muckle, G., Saint-Amour, D., Jacobson, S.W. & Jacobson, J.L. (2010) Behavioural correlates of the P3b event-related potential in school-age children. *International Journal of Psychophysiology*, 76(3), 148–157.
- Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T. & Szymaszek, A. (2020) Working Memory in Aphasia: the role of temporal information processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 589802. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.589802>
- Cocquyt, E.M., Knockaert, N., van Mierlo, P., Szmałec, A., Duyck, W., Santens, P. & De Letter, M. (2020) The phonological Mismatch Negativity and P300 as diagnostic tools in stroke-related aphasia recovery: a longitudinal multiple case study. *Aphasiology*, 35(10), 1263–1280. <https://doi.org/10.1080/02687038.2020.1787946>
- Diamond, A. (2013) Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Donchin, E. (1981) Surprise!? Surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493–513. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb01815.x>
- Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I. & Van Petten, C. (2009) Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883–1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
- Egan, V., Chiswick, A., Santosh, C., Naidu, K., Rimmington, J.E. & Best, J.J.K. (1994) Size isn't everything: a study of brain volume, intelligence and auditory evoked potentials. *Personality and Individual Differences*, 17(3), 357–367. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(94\)90283-6](https://doi.org/10.1016/0191-8869(94)90283-6)
- Emmerson, R.Y., Dustman, R.E., Shearer, D.E. & Turner, C.W. (1989) P3 latency and symbol digit performance correlations in aging. *Experimental Aging Research*, 15(3), 151–159. <https://doi.org/10.1080/03610738908259769>
- Fabiani, M., Karis, D. & Donchin, E. (1990) Effects of mnemonic strategy manipulation in a Von Restorff paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(1–2), 22–35. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90149-E](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90149-E)
- Fjell, A.M. & Walhovd, K.B. (2001) P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain topography*, 14(1), 25–40. <https://doi.org/10.1023/A:1012563605837>
- Fridriksson, J., Nettles, C., Davis, M., Morrow, L. & Montgomery, A. (2006) Functional communication and executive function in aphasia. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 20(6), 401–410. <https://doi.org/10.1080/02699200500075781>

- Houlihan, M., Stelmack, R. & Campbell, K. (1998) Intelligence and the effects of perceptual processing demands, task difficulty and processing speed on P300, reaction time and movement time. *Intelligence*, 26(1), 9–25. [https://doi.org/10.1016/S0160-2896\(99\)80049-X](https://doi.org/10.1016/S0160-2896(99)80049-X)
- Huber, W., Poeck, K., Weniger, D. & Willmes, K. (1983) *Aachener aphasia test*. In: Hogrefe, C.J. (Ed.) Verlag für Psychologie, Göttingen.
- Jasper, H. (1958) The 10–20 electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371–375.
- Jablonska, K., Stanczyk, M., Piotrowska, M., Szymaszek, A., Bednarek, H. & Szelag, E. (2022) Age as a moderator of the relationship between planning and temporal information processing. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05316-6>
- Krasowicz-Kupis, G., Wiejak, K. & Bogdanowicz, K. (2015) *Bateria Testów Fonologicznych IBE*. Warszawa: Pracownia Testów IBE.
- Lee, M.-S., Lee, S.-H., Moon, E.-O., Moon, Y.-J., Kim, S., Kim, S.-H. & Jung, I.-K. (2013) Neuropsychological correlates of the P300 in patients with Alzheimer's disease. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.08.009>
- Lezak, M.D. (1995) *Neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford University Press.
- Luck, S.J. (2014) *An introduction to the event-related potential technique*, 2nd edition, Cambridge: MIT Press.
- Mates, J., von Steinbüchel, N., Wittmann, M. & Treutwein, B. (2001) A system for the assessment and training of temporal-order discrimination. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 64(2), 125–131. [https://doi.org/10.1016/S0169-2607\(00\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S0169-2607(00)00096-1)
- Mayer, J.F. & Murray, L.L. (2012) Measuring working memory deficits in aphasia. *Journal of Communication Disorders*, 45(5), 325–339. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2012.06.002>
- Murray, L.L. (2012) Attention and other cognitive deficits in aphasia: presence and relation to language and communication measures. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 21(2), S51. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0067\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0067)
- Näätänen, R. & Escera, C. (2000) Mismatch negativity: clinical and Other Applications. *Audiology and Neurotology*, 5(3–4), 105–110. <https://doi.org/10.1159/000013874>
- Nojszewska, M., Pilczuk, B., Zakrzewska-Pniewska, B. & Rowińska-Marcinska, K. (2009) The auditory system involvement in Parkinson Disease: electrophysiological and Neuropsychological Correlations. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 26(6), 430–437. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181c2bcc8>
- Nolfe, G., Cobianchi, A., Mossuto-Agatiello, L. & Giaquinto, S. (2006) The role of P300 in the recovery of post-stroke global aphasia. *European Journal of Neurology*, 13(4), 377–384. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01237.x>
- Nowak, K., Dacewicz, A., Broczek, K., Kupisz-Urbanska, M., Galkowski, T. & Szelag, E. (2016) Temporal information processing and its relation to executive functions in elderly individuals. *Frontiers in Psychology*, 7, 1599. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01599>
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., Weller, B.J. & Kopell, B.S. (1985) ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(5), 423–434. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91017-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91017-x)
- Polich, J. (2003) Theoretical overview of P3a and P3b. In: Polich, J. (Ed.) *Detection of change*. Boston, MA: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0294-4_5
- Polich, J. (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Polich, J. & Corey-Bloom, J. (2005) Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Current Alzheimer Research*, 2(5), 515–525. <https://doi.org/10.2174/156720505774932214>
- Polich, J., Ladish, C. & Bloom, F.E. (1990) P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 77(3), 179–189. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(90\)90036-D](https://doi.org/10.1016/0168-5597(90)90036-D)
- Polich, J. & Martin, S. (1992) P300, cognitive capability, and personality: a correlational study of university undergraduates. *Personality and Individual Differences*, 13(5), 533–543. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(92\)90194-T](https://doi.org/10.1016/0191-8869(92)90194-T)
- Potagas, C., Kassellimis, D. & Evdokimidis, I. (2011) Short-term and working memory impairments in aphasia. *Neuropsychologia*, 49(10), 2874–2878. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.013>
- Salthouse, T.A. (1996) The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403>
- Schuhfried, G. (2013) *Vienna test system: psychological assessment*. Schuhfried, Vienna.
- Smoczyńska, M., Haman, E., Maryniak, A., Czaplewska, E., Krajewski, G., Banasik, N., Kochańska, M. & Łuniewska, M. (2015) *Test Rozwoju Językowego*. Warszawa: Pracownia Testów IBE.
- Stanczak, J. & Lojek, E. (2012) Clinical utility of the Colour Trails Test in Polish validation studies. *International Journal of Psychology*, 47, 571–571.
- Szymaszek, A., Wolak, T. & Szelag, E. (2017) The treatment based on temporal information processing reduces speech comprehension deficits in aphasic subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 98. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00098>
- Treutwein, B. (1997) YAAP: yet another adaptive procedure. *Spatial Vision*, 11(1), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.11.009>
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2007) *Test for Attentional Performance (TAP), Version 2.1, Operating Manual*. Herzogenrath: PsyTest.

How to cite this article: Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T. & Szymaszek, A. (2023) Neuropsychological correlates of P300 parameters in individuals with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 58, 256–269. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12781>

Warszawa, 16.09.2024

Mgr Mateusz Choiński
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

OŚWIADCZENIE

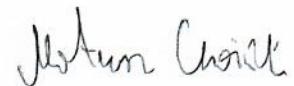
Jako pierwszy autor artykułu:

Choinski, M., Stanczyk, M., & Szymaszek, A. (2023). Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia. Scientific Reports, 13(1), 14053.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- opracowaniu przeglądu literatury
- współudziale w wyborze narzędzi diagnostycznych
- przeglądzie dostępnych na rynku polskim narzędzi terapeutycznych dla pacjentów z afazją pod kątem możliwości włączenia ich do treningu kontrolnego
- opracowaniu protokołów treningu eksperymentalnego i kontrolnego
- rekrutacji pacjentów
- prowadzeniu badań diagnostycznych
- prowadzeniu indywidualnych treningów pacjentów
- analizie statystycznej zebranych danych
- interpretacji uzyskanych wyników
- przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu
- współudziale w korekcie i uzupełnianiu końcowej wersji manuskryptu

Podpis:



Warszawa, 13.09.2024

Mgr Magdalena Stańczyk
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

OŚWIADCZENIE

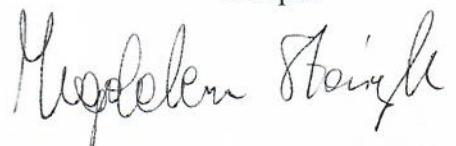
Jako współautor artykułu:

Choinski, M., Stanczyk, M., & Szymborska, A. (2023). Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia. Scientific Reports, 13(1), 14053.

oświadczam, że mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na:

- współtworzeniu manuskryptu

Podpis:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Magdalena Stańczyk".

Warszawa, 16 września 2024

Dr hab. Aneta Szymaszek
Pracownia Neurofizjologii Umysłu
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
ul. Pasteura 3, Warszawa

Jako promotor mgr. Mateusza Choińskiego i współautor artykułu:

Choinski, M., Stanczyk, M., & Szymaszek, A. (2023). Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia. *Scientific Reports*, 13(1), 14053.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-41045-0>

oświadczam, że mój wkład w przygotowanie publikacji polegał na:

- przygotowaniu koncepcji badania i zdobyciu finansowania grant NCN OPUS (nr 2016/21/B/HS6/03775)
- przygotowanie behawioralnej procedury do oceny czasowego opracowywania informacji
- opracowaniu narzędzia terapeutycznego Dr Neuronowski
- wyborze metod diagnostycznych i narzędzi do treningu kontrolnego
- współpracy z klinicystami zaangażowanymi w proces rekrutacji pacjentów
- rekrutacji pacjentów
- interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu
- sprawowaniu nadzoru merytorycznego nad całym procesem badawczo-publikacyjnym





OPEN

Cognitive training incorporating temporal information processing improves linguistic and non-linguistic functions in people with aphasia

Mateusz Choinski^{1,2}, Magdalena Stanczyk¹ & Aneta Szymaszek¹✉

People with aphasia (PWA) often present deficits in non-linguistic cognitive functions, such as executive functions, working memory, and temporal information processing (TIP), which intensify the associated speech difficulties and hinder the rehabilitation process. Therefore, training targeting non-linguistic cognitive function deficiencies may be useful in the treatment of aphasia. The present study compared the effects of the novel Dr. Neuronowski® training method (experimental training), which particularly emphasizes TIP, with the linguistic training commonly applied in clinical practice (control training). Thirty four PWA underwent linguistic and non-linguistic assessments before and after the training as well as a follow-up assessment. Patients were randomly assigned to either experimental ($n=18$) or control groups ($n=16$). The experimental training improved both non-linguistic functions (TIP and verbal short-term and working memory) and linguistic functions: phoneme discrimination, sentence comprehension, grammar comprehension, verbal fluency, and naming. In contrast, the control training improved only grammar comprehension and naming. The follow-up assessment confirmed the stability of the effects of both trainings over time. Thus, in PWA, Dr. Neuronowski® training appears to have broader benefits for linguistic and non-linguistic functions than does linguistic training. This provides evidence that Dr. Neuronowski® may be considered a novel tool with potential clinical applications.

Abbreviations

PWA	People with aphasia
ExpG	Experimental group
ConG	Control group
TIP	Temporal information processing
TOT	Temporal-order threshold
TOJ	Temporal-order judgement

Stroke is the second leading cause of death and disability in the world¹. One of the most common consequences of stroke is aphasia, which affects at least one third of stroke survivors². Aphasia is a communication disability due to acquired impairment of language modalities resulting from a brain lesion in the language-dominant hemisphere^{3,4}. Depending on the region of the brain in which the lesion occurs, people with aphasia (PWA) present difficulties with speech production and/or comprehension accompanied by deficient writing and reading. In addition to linguistic impairments (the most salient symptoms of aphasia), PWA often exhibit difficulties with non-linguistic cognitive functions, such as attention^{5,6}, executive functions^{7,8}, and memory^{9,10}. These cognitive deficits are often reported to occur independently of the verbal stimuli used to assess them (e.g.,^{11–14}). However, as communication skills are dependent on the abovementioned functions, such impairments may

¹Laboratory of Neurophysiology of Mind, BRAINCITY-Center of Excellence for Neural Plasticity and Brain Disorders, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland. ²Faculty of Psychology, University of Warsaw, Warsaw, Poland. ✉email: a.szymaszek@nencki.edu.pl

potentially intensify language deficits in PWA and impede the process of aphasia rehabilitation and language function restoration¹⁵.

PWA also have difficulties with temporal information processing (TIP). Some studies have demonstrated a link between TIP and language. Human speech is constrained by temporal organization in the millisecond and multisecond time domains. Millisecond TIP is related to phonological encoding/decoding and syllabification, while multisecond TIP is involved in lexical selection, sentence production, and perception^{16,17}. In the multisecond domain, the spontaneous flow of speech is temporally segmented and chunked into phrases limited in time up to a few seconds separable by pauses. This segmentation plays a crucial role by allowing the speaker to prepare the next phrase and the listener to process the incoming information¹⁸. Several authors have indicated that PWA demonstrate deficits on different TIP levels depending on their aphasic symptoms¹⁷. Thus, patients with left hemispheric lesions and Broca's aphasia, who present remarkable difficulties with speech production, have TIP deficits on the multisecond level compared to patients with right-hemisphere lesions, healthy controls, or people with Wernicke's aphasia^{19,20}. Authors conclude that impairment in fluent speech and sentence construction may derive from deficient temporal integration on the level of a few seconds¹⁶.

The present study focused mainly on millisecond TIP which seems essential for speech perception, especially for the processing of basic units of language—phonemes (e.g., stop-consonants limited in time up to ca. 40 ms²¹). Specifically, the differentiation of voiced and unvoiced stop-consonants in syllables (like Do and To) is dependent on the Voice-Onset-Time, i.e., the time between the burst of air and the start of laryngeal pulsing. The Voice-Onset-Time phenomenon is further evidence for the millisecond range being fundamental for speech perception^{16,22}. Thus, efficient TIP in the millisecond range may be crucial for correctly encoding and decoding phonological forms.

The efficiency of millisecond TIP is determined by patients' ability to accurately identify and process the order of stimuli that occur in rapid succession. It is often measured with the auditory Temporal-Order Judgment (TOJ) paradigm^{23–25}. This paradigm can be used to assess temporal-order threshold (TOT), which is defined as the shortest time gap between two sounds (in the auditory TOJ paradigm) at which the participant is able to report the before–after relation of those sounds. Lower threshold values reflect more efficient millisecond TIP. Several studies have indicated that, for normal healthy volunteers, this gap usually ranges from ca. 30 ms up to 80 ms^{26–29}. Elevated thresholds in the detection of temporal order compared to control participants have been identified in people with Wernicke-like deficits (i.e., in phonemic hearing and auditory comprehension). Wittmann et al.²⁰ reported that participants with left-hemispheric lesions that overlap in the supramarginal gyrus, angular gyrus, middle temporal gyrus, and superior temporal gyrus are characterised by elevated auditory TOTs. These regions are known to participate in phoneme processing and speech comprehension^{30–33}.

According to previous studies, TIP may be also considered as a neural frame for many non-linguistic cognitive functions that are characterised by specific temporal dynamics in the millisecond range³⁴. This is in line with the taxonomy of cognitive functions proposed by von Steinbüchel and Pöppel³⁵, who suggested that cognitive functions may be divided into content-related functions ("what" functions) and logistic functions ("how" functions). Content-related functions include perception, memory, and language. On the other hand, TIP is considered a logistic function, which constitutes the neuronal template of our abovementioned content-related functions. Numerous studies have shown that TIP is positively associated with planning³⁶, short-term and working memory^{37,38} as well as motor behaviours³⁹, which provides evidence for von Steinbüchel and Pöppel's model.

Many speech and language trainings that directly train impaired linguistic functions are recognized as standard elements of rehabilitation⁴⁰. However, as mentioned above, linguistic functions in PWA are frequently associated with parallel impaired non-linguistic ones. In this context, some researchers have investigated whether cognitive trainings improve language competency in PWA^{41–44}. For example, Zakarias et al.^{41,42} applied training based on the n-back task using verbal and non-verbal stimuli and reported improved sentence comprehension. Nikravesh et al.⁴⁴ noticed significant improvements of PWA in language performance, i.e., speech fluency, naming, repetition and auditory comprehension following working memory training. Furthermore, Salis⁴⁵ reported the effectiveness of a short-term memory treatment using a serial word recognition task in improving sentence comprehension in a patient with severe aphasia. This effect was, however, not replicated in the further study of Salis et al.⁴³ involving five PWA. The generalisation of memory training outcomes to various aspects of language processing could be interpreted as indicating far-transfer effects—that is to say, the transfer of training benefits to a different domain that shares underlying mental processes with the trained domain^{46,47}.

Some pilot studies investigating the effects of millisecond TIP trainings in PWA have been conducted. Szymaszek et al.⁴⁸ compared the effects of an experimental training based solely on the perception of the temporal order of two sounds presented in rapid succession with a nontemporal control training based on differentiating the loudness of two sounds. After eight sessions of the experimental training, improved TIP was observed. Moreover, a transfer of improvement was noticed in untrained linguistic functions (sentence comprehension and voice/unvoiced contrast detection), while the control training did not result in any changes in either TIP or in linguistic functions. Similar results were obtained in another study²¹, which provided evidence that several functions improved following TIP training: the directly-trained millisecond TIP, language functions such as sentence comprehension and phoneme discrimination, as well as some cognitive functions (working memory and attention). The control group improved only in phoneme discrimination. The abovementioned studies on the effectiveness of TIP training in aphasia demonstrate well-replicated far-transfer effects on untrained linguistic functions. This complements the previously-described role of TIP in language functioning, as well as the coexistence of TIP and linguistic deficits in PWA.

Dr. Neuronowski® is a novel multimodal computer software treatment method for PWA that focuses on a variety of cognitive functions, with a particular emphasis on TIP. The current study investigated the effectiveness of the Dr. Neuronowski® treatment method, comparing it with a computer-based linguistic therapy software as a control. This enabled us to directly compare the effects of Dr. Neuronowski® training with exercises more

traditionally used in aphasia rehabilitation. Moreover, the benefits of training were assessed with extended diagnostic procedures that focused on TIP and language as well as other cognitive functions that are also temporally segmented in the millisecond domain and are strongly related to language skill.

Methods

Participants. Thirty four post-stroke patients (22 male) suffering from aphasia after their first left-hemispheric stroke (lesion age: $Me = 32$ weeks; min–max: 5–195 weeks) participated in the study. Participants' ages ranged from 30 to 82 years ($M \pm SD: 59 \pm 13$ years). They were right-handed native speakers of Polish. Participants displayed normal hearing verified by pure-tone screening audiometry (Audiometer MA33, MAICO). The following exclusion criteria, verified during an interview with the caregivers of the patients, were applied: recurrent stroke, global aphasia, severe comprehension impairment, post-stroke visual deficits, prior neurological or psychiatric diseases, substance abuse, history of head injuries, and signs of dementia. Detailed characteristics for the patients are presented in Table 1.

This study was controlled, randomised, and single-blinded. The patients were classified into two groups: the experimental group (ExpG), who used the experimental training program, and the control group (ConG), who used the control training. For a detailed description of both trainings, see below. As PWA usually display huge inter-individual variability, ExpG and ConG were matched as closely as possible for age, lesion age and volume, gender, as well as pre-training levels of tested functions (i.e., speech difficulties, TIP, memory, and executive functions). It is worth noting that even though some of the abovementioned cognitive variables tended to be higher and lesion age tended to be shorter in ExpG, the statistical differences were nonsignificant. Descriptions

Number	Age (years)	Sex	Lesion age (weeks)	Lesion volume (mm ³)	Type of stroke	Group	Follow-up assessment
1	82	F	13	69,227	I	Experimental group (ExpG)	Yes
2	75	F	47	n.a	I		Yes
3	62	F	31	56,184	I		No
4	48	F	20	n.a	I		No
5	44	F	25	98,472	I		No
6	72	F	114	111,584	I		No
7	67	M	19	165,650	I		Yes
8	60	M	67	131,755	I		Yes
9	60	M	8	n.a	I		Yes
10	48	M	9	45,655	I		Yes
11	69	M	21	56,011	I		Yes
12	64	M	10	84,121	I		Yes
13	58	M	169	53,182	I		No
14	78	M	5	n.a	I		No
15	43	M	49	121,210	I		No
16	51	F	37	44,781	H		Yes
17	42	M	28	n.a	H		Yes
18	62	M	33	76,228	H		No
19	58	F	72	93,033	I	Control group (ConG)	Yes
20	54	F	194	103,136	I		Yes
21	49	F	96	71,275	I		No
22	50	F	195	168,693	I		No
23	68	M	73	n.a	I		Yes
24	67	M	57	157,949	I		Yes
25	49	M	191	n.a	I		Yes
26	60	M	81	73,481	I		Yes
27	46	M	18	17,216	I		Yes
28	78	M	8	55,118	I		No
29	40	M	73	95,664	I		No
30	51	M	12	42,429	I		No
31	74	M	6	37,303	I		No
32	71	M	20	140,928	I		No
33	62	F	67	69,760	H		Yes
34	30	M	19	33,579	H		Yes

Table 1. Characteristics of the patient sample (M male, F female, n.a. not available, I ischemic stroke, H haemorrhagic stroke).

of particular assessment procedures can be found in the Procedure section and a statistical comparison of the groups before training can be found in Table 2.

The location of the lesion was verified by CT or MRI in 27 out of 34 individuals (13 from ExpG, 14 from ConG; Fig. 1). Neuroanatomical analyses using MRIcroN and SPM12 confirmed that lesions in both groups were localised only in the left hemisphere. In ExpG, the lesion mainly affected the insula, central operculum, precentral gyrus, and planum temporale. In ConG, the lesion mainly affected the central operculum, planum polare, insula, postcentral gyrus, Heschl's gyrus, and planum temporale.

Procedure. The study was comprised of both assessment and training procedures. The assessment procedures consisted of several neuropsychological measurements evaluating speech comprehension and production, TIP, memory, and executive functions (Fig. 2; see below for description of particular procedures). The assessment procedures were conducted three times: before training (pre-training assessment), after training (post-training assessment), and at a follow-up ca. 3 months after the training. Only 19 patients (10 from the experimental group and 9 from the control group; Table 1) took part in the follow-up assessment. During the 3 months between the training and follow-up, the remaining 15 patients either suffered from additional medical incidents that may affect long-term language recovery (i.e., recurrent stroke, epileptic seizures), and therefore could not be considered in the follow-up assessment, or it was not possible to perform the scheduled follow-up at 3 months due to COVID lockdowns. The schema of the study design is displayed in Fig. 2.

	ExpG (n = 18) M (SD)	ConG (n = 16) M (SD)	Comparison
Demographic variables			
Age (years)	60.28 (12.30)	56.69 (13.02)	t(32) = -0.827 p = .415
Lesion age (weeks)	39.17 (41.67)	73.88 (66.09)	U = 100.0 p = .129
Lesion volume (mm ³)	85,697 (37,704)	82,826 (46,959)	t(25) = -.174 p = .863
Gender (male/female)	11/7	11/5	$\chi^2(1) = 0.216$ p = 0.642
Pre-training assessment results			
Speech comprehension			
Sentence comprehension (/50)	33.69 (12.19)	26.58 (13.17)	U = 55.5 p = 0.220
Grammar comprehension (/16)	10.56 (3.7)	9.56 (4.29)	t(32) = -0.725 p = 0.474
Word comprehension (/14)	11.44 (2.83)	11.94 (2.46)	U = 131.0 p = 0.645
Phoneme discrimination (/25)	20.78 (4.05)	19.38 (4.47)	U = 116.5 p = 0.340
Speech production			
Naming (/13)	5.56 (4.21)	3.79 (3.77)	U = 87.5 p = 0.303
Verbal fluency (number of words)	10.56 (7.29)	9.31 (7.09)	U = 88.0 p = 0.482
TIP			
TOJ (ms)	166.24 (87.23)	122.58 (50.39)	U = 91.0 p = 0.105
Memory			
Verbal short-term memory (score)	3 (2.56)	4.2 (2.88)	U = 89.0 p = 0.215
Spatial short-term memory (score)	6.0 (2.32)	6.75 (2.54)	t(31) = 0.89 p = 0.382
Executive functions			
Planning ability (/14)	3.47 (1.92)	3.93 (2.15)	U = 99.5 p = 0.584
Verbal working memory (score)	2.75 (2.49)	2.73 (2.37)	U = 115.5 p = 0.856
Spatial working memory (score)	5.47 (2.90)	5.31 (2.75)	t(31) = -0.161 p = 0.873

Table 2. Characteristics of the two training groups in the pre-training assessment: mean and standard deviation values of demographic variables and scores of tests.

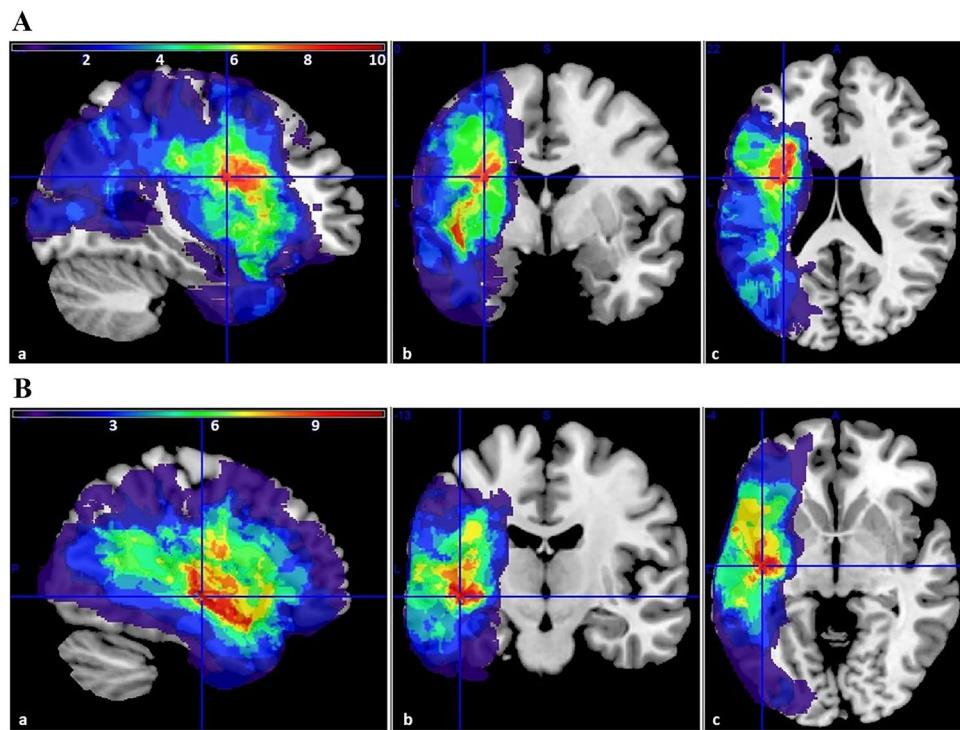


Figure 1. Lesion overlap maps of participants from (A) ExpG and (B) ConG. Brighter colours (yellow, orange, and green) indicate a greater number of participants with lesions in particular regions. Darker colours (blue and green) indicate regions of less overlap. The overlays are presented in three sections: (a) sagittal, (b) coronal, and (c) axial.

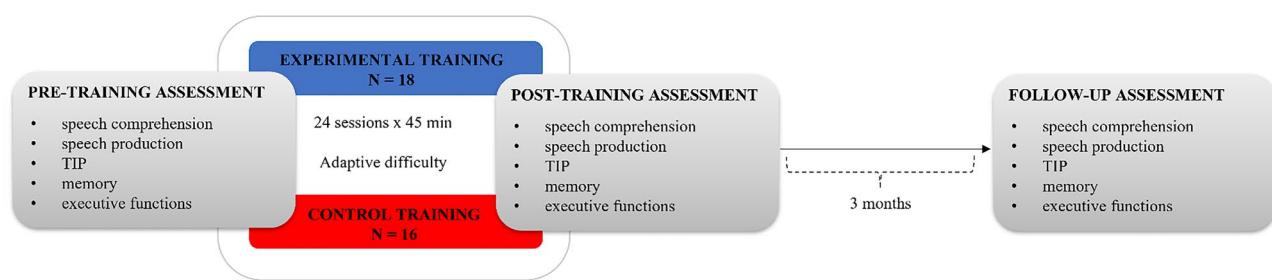


Figure 2. Schema of the study.

Assessment procedures. *Speech comprehension* was assessed with sentence comprehension, grammar comprehension, word comprehension, and phoneme discrimination.

- Sentence comprehension was assessed with a Token Test (Aachener Aphasia Test battery⁴⁹), consisting of 50 spoken commands classified into five sections of increasing length and complexity. The task was to follow the commands (e.g., “*Touch the white circle after taking away the yellow square*”) either by pointing to or manipulating plastic tokens (coloured squares and circles of two sizes: big / small).
Outcome measure: number of correct responses.
- Grammar comprehension was assessed with the Grammar-Sentence Comprehension Test⁵⁰. Participants listened to 16 sentences. During each sentence (e.g., “*The duck is flying above the tree*”) the participant was presented with a set of four pictures on a response card indicating four different syntactic situations (e.g., above, next to, behind, or under). The task was to indicate the picture corresponding to the situation in the sentence heard.
Outcome measure: number of correct responses.
- Word comprehension was assessed with the Vocabulary-Word Comprehension Test⁵⁰, consisting of cards with four different pictures each from the same semantic category. The task was to point to the picture of a given object or action. Of 14 test trials, seven consisted of action verbs (e.g., to crawl) and the next seven of object names (e.g., cauliflower).

- Outcome measure: number of correct responses.
- Phoneme discrimination was assessed with the Phoneme Hearing Test (Battery of Phonological tests⁵¹). This test consists of 25 paired pseudowords (18 pairs differing in terms of the place/manner of articulation or voicing; seven pairs were the same). The task was to indicate by pointing to response cards (Yes/No) whether the heard pair included the same or different pseudowords.

Outcome measure: number of correct responses.

Speech production was assessed with naming and verbal fluency.

- Naming was assessed with the Vocabulary-Word Production Test⁵⁰, which consists of 13 pictures of objects (e.g., koala) or actions (e.g., jump). The task was to name the object or action using a single word.
- Outcome measure: the number of correct responses.
- Verbal fluency was measured with the Semantic Verbal Fluency Test in two categories (animals or fruits)⁵². The task was to produce, in one minute, as many words as possible from each category.

Outcome measure: number of correctly produced nouns.

Temporal information processing was assessed with a Temporal Order Judgement (TOJ) task²³. Participants were presented with pairs of two rectangular pulses (clicks) of 1 ms duration each with varied inter-stimulus intervals. The clicks were presented monaurally—one click was presented to one ear, followed by a second click to the other ear. The stimuli were delivered through Sennheiser HD 201 headphones. The participant's task was to report the order of the paired clicks by pointing to their ears in the order that the clicks appeared. Two alternative responses were possible: left–right or right–left. The intervals between clicks in a pair varied from 1 to 600 ms, according to an adaptive maximum-likelihood-based algorithm⁵³. Each interval was calculated on the basis of correctness achieved in previous trials and adjusted with 'Yet Another Adaptive Procedure'⁵⁴ on the basis of maximum likelihood parameter estimation. Individual TOT was estimated as the minimum interval at which a participant reported the order of the clicks with 75% correctness. Measurement continued until the TOT value was located with a probability of 95% inside a ± 5 ms interval around the currently estimated threshold.

Outcome measure: TOT value in milliseconds.

Memory was assessed in verbal short-term memory and spatial short-term memory.

- Verbal short-term memory was assessed with the Verbal Memory Test Forwards (Verbal Memory Test⁵⁵), which consists of nine concrete unrelated monosyllabic words (in Polish: "kot, smok, sok, plot, mlot, koc, nos, noc, blok", in English: "cat, dragon, juice, fence, hammer, blanket, nose, night, building") and a set of nine pictures corresponding to these words. After verifying that participants were able to correctly match the words with the appropriate pictures, the task was to reproduce (by pointing to the appropriate pictures) the sequence of words in the same order as read by the experimenter. The test difficulty in subsequent steps was increased from two words in the first sequence up to a maximum of nine words in the last sequence.
- Outcome measure: score—the number of correctly reproduced sequences of words.
- Spatial short-term memory was assessed with the Corsi Block Tapping Test Forwards (Vienna Test System⁵⁶). The participant was presented with a matrix of nine identical blocks. The task was to tap the blocks in the same order as previously indicated by the cursor. The test difficulty in subsequent steps was increased from three blocks in the first sequence up to the maximum eight blocks in the last sequence.

Outcome measure: score—the number of correctly reproduced sequences.

Executive functions were assessed in terms of planning ability and verbal working memory and spatial working memory.

- Planning ability was assessed with the short form of the Tower of London—Freiburg Version task (Vienna Test System⁵⁶). The task consisted of two boards, each containing three balls of different colours placed on three rods of different height. The task was to replicate on the lower board the configuration of ball placement presented on the upper board in the minimum number of moves. The test difficulty increased in consecutive trials with an increasing minimum number of moves, varying from three to six.
- Outcome measure: total number of problems solved in the minimum number of moves.
- Verbal working memory was assessed with a Verbal Memory Test Backwards⁵⁵. This test is the second part of the Verbal Memory Test described above. The task was to reproduce the words in the order opposite to that presented by the experimenter by pointing to the appropriate picture. The test difficulty increased from two words in the first sequence up to a maximum of eight words in the last sequence.
- Outcome measure: score—the number of correctly reproduced sequences of words.
- Spatial working memory was assessed with Corsi Block-Tapping Test Backwards (Vienna Test System⁵⁶). This test is the second part of the Spatial Memory Test described above. The task was to tap the blocks in the order opposite to that indicated by the cursor. The test difficulty increased from three blocks in the first sequence up to a maximum of eight blocks in the last sequence.

The outcome measure: score—the number of correctly reproduced sequences.

Training procedure. The *experimental training* used Dr. Neuronowski^{®57}—a novel multimedia therapeutic software designed at the Nencki Institute and tailored to PWA. The software consists of 31 therapeutic games

that simultaneously train several cognitive domains, with a strong emphasis on TIP. The therapeutic games are divided into nine modules. The majority of games involve TIP in the millisecond range, sequencing abilities, and duration judgement. Moreover, Dr. Neuronowski® is extended by exercises training other cognitive functions, i.e., working memory, attention, executive functions, and voice onset time (for detailed description of modules see Table 3).

The task difficulty in particular games was modified by: number, length, and presentation rate of verbal and nonverbal stimuli, the rate of modified speech, various inter-stimulus intervals in sequentially presented stimuli, application of distractors, and time limits for the patient's responses.

The *control training* focused on exercises for improving impaired language functions. It was based on multi-media speech-therapy software available on the Polish market: AFASystem⁵⁸ Logopedic Games (Logopedyczne Zabawy⁵⁹), and Phonation—Training of Correct Speech (Dźwięczność—trening poprawnej wymowy⁶⁰). The games involved picture naming (nouns, verbs, adjectives) and speech comprehension (of words, sentences, and longer sections). The task difficulty in following games was determined by word length and frequency, length of linguistic units (words vs sentences vs longer sections), and the presence or absence of cues (initial letter of the word). In contrast to the experimental training, these tasks did not involve any TIP.

The protocols of both the experimental and control trainings involved 24 individual sessions of 45 min each, 3 times a week. All exercises were performed on a tablet. The training sessions were conducted with the assistance of a therapist, whose role was to monitor the patient's performance and to provide technical assistance in handling the tablet. In both experimental and control trainings, the task difficulty in particular games changed adaptively on the basis of the actual level of the patient's performance.

Statistical analyses. To verify the distributions of the resultant data, the Shapiro–Wilk Test was used and further statistical analyses were adjusted accordingly.

To verify the effects of each training type on particular cognitive functions (*post-* vs *pre-training* performance), either the Wilcoxon Signed-Rank Test for two dependent samples (if any variables deviated significantly from the Gaussian distribution) or a mixed-design ANOVA (if all variables were normally distributed) was performed.

To examine the stability of training effects (*follow-up* vs *post-training*), a Wilcoxon Signed-Rank Test for two dependent samples (within-group comparisons) was performed due to the small number of participants in the follow-up assessment and the fact that most variables deviated from the normal distribution.

Results

Pre- vs post-training comparison of cognitive functions. The effect of experimental and control training was evaluated for particular tasks. The profile of changes in *pre-* vs *post-training* performance is given in Fig. 3.

Module	Trained functions
Module 0	Introductory games to familiarise patients with the training, types of games, and sounds used Auditory perception Reaction speed Response inhibition Alertness
Module 1	Auditory perception of nonverbal stimuli Short-term nonverbal auditory memory Selective attention Sustained attention
Module 2	Millisecond TIP—perception of the order of two sounds presented either monaurally or binaurally with various inter-stimulus intervals
Module 3	Millisecond TIP—processing of short sounds presenting in rapid succession Nonverbal and verbal auditory short-term memory—memorising sequences of various length
Module 4	Executive functions—planning, switching, inhibitory control
Module 5	Millisecond TIP—processing of rapidly changing sounds Phonemic hearing based on phoneme change detection in syllables or in words differing in single consonant sounds Verbal auditory short-term memory based on artificially slowed verbal stimuli
Module 6	Verbal auditory short-term memory based on listening to stories with an artificially slow speech rate
Module 7	Millisecond and multisecond TIP—judgement of the duration of short sounds
Module 8	Millisecond and multisecond TIP—estimation of time intervals Delay of responses Response inhibition
Module 9	Phonemic hearing based on artificially modified voice onset time Millisecond TIP—voice onset time perception

Table 3. Overview of Dr. Neuronowski® modules.

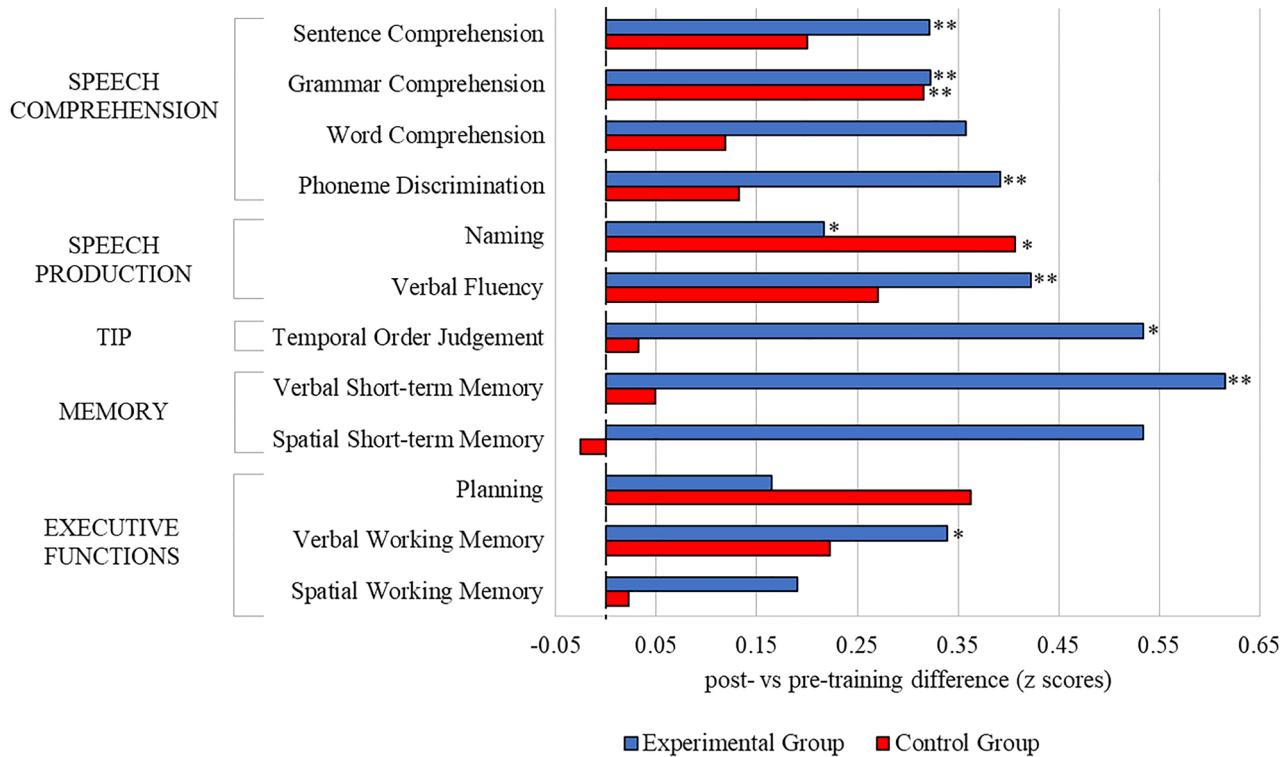


Figure 3. Difference in z scores (post-training minus pre-training) for participants in the two training groups. The z scores for both post-training and pre-training were referred to pre-training performance of all participants (across both groups). The following formula was implemented: difference in z scores = $\frac{[(X_2 - M_1)/SD_1] - [(X_1 - M_1)/SD_1]}{(X_2 - X_1)}$, where X_1 and X_2 refer to an individual score for particular test in pre-training and post-training assessment respectively, M_1 and SD_1 refer to mean and standard deviation for all participants in this test in pre-training assessment. Positive values (right side from the 0 point) correspond to improved performance. Negative values correspond to worsened performance (left side from the 0 point). The significant differences between *post-training* and *pre-training* scores are indicated by asterisks: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Mean z score values (and standardised deviation) for ExpG and ConG for each test respectively: sentence comprehension: 0.32 (0.29) and 0.20 (0.58); grammar comprehension: 0.32 (0.61) and 0.32 (0.67); word comprehension: 0.36 (0.73) and 0.12 (0.61); phoneme discrimination: 0.39 (0.5) and 0.13 (0.67); naming: 0.22 (0.31) and 0.41 (0.70); verbal fluency: 0.42 (0.54) and 0.27 (0.71); TOJ: 0.53 (0.93) and 0.03 (0.5); verbal short-term memory: 0.62 (0.94) and 0.05 (0.81); spatial short-term memory: 0.53 (0.62) and -0.03 (0.95); planning: 0.17 (0.97) and 0.36 (1); verbal working memory: 0.34 (0.58) and 0.22 (0.47); spatial working memory: 0.19 (0.58) and 0.02 (0.66).

Speech comprehension.

- Sentence comprehension: the number of correct responses *post-training* ($M = 37.85$) was significantly higher ($Z = -3.068$; $p = 0.002$) compared to *pre-training* ($M = 33.69$) in ExpG. The corresponding difference in ConG was nonsignificant ($Z = -1.072$; $p = 0.284$; $M = 29.17$ vs $M = 26.58$ in *post-* and *pre-training*, respectively).
- Grammar comprehension: the number of correct responses *post-training* was significantly higher than *pre-training* ($F(1;32) = 8.465$; $p = 0.007$; $\eta^2 = 0.209$). The interaction between the group and measurement was nonsignificant ($F(1;32) = 0.001$; $p = 0.975$; $\eta^2 < 0.001$).
- Word comprehension: the difference in the number of correct responses was nonsignificant between *post-training* ($M = 12.39$) and *pre-training* ($M = 11.44$) in ExpG ($Z = -1.87$; $p = 0.062$). This difference was also nonsignificant in ConG ($Z = -0.66$; $p = 0.509$; $M = 12.25$ and $M = 11.94$ for *post-* and *pre-training*, respectively).
- Phoneme discrimination: the number of correct responses *post-training* ($M = 22.44$) was significantly higher ($Z = -2.885$; $p = 0.004$) than *pre-training* ($M = 20.78$) in ExpG. The corresponding difference in ConG was nonsignificant ($Z = -0.537$; $p = 0.591$, $M = 19.94$ vs $M = 19.38$ in *post-* and *pre-training*, respectively).

Speech production.

- Naming: the number of correct responses *post-training* ($M = 6.44$) was significantly higher ($Z = -2.003$; $p = 0.045$) than *pre-training* ($M = 5.56$) in ExpG as well as in ConG ($Z = -2.458$; $p = 0.014$; $M = 5.43$ vs $M = 3.79$ for *post-* and *pre-training* respectively).
- Verbal fluency: the number of produced words was significantly higher ($Z = -2.626$; $p = 0.009$) *post-training* ($M = 13.56$) than *pre-training* ($M = 10.56$) in ExpG. The corresponding difference in ConG was nonsignificant ($Z = -1.160$; $p = 0.246$; $M = 11.23$ vs $M = 9.31$ in *post-* and *pre-training*, respectively).

Temporal information processing.

- Temporal order judgement: TOT values in ExpG were significantly lower ($Z = -2.154$; $p = 0.031$) *post-training* ($M = 126.68$) than *pre-training* ($M = 166.24$). The corresponding difference in ConG was nonsignificant ($Z = -0.517$; $p = 0.605$; $M = 120.17$ vs $M = 122.58$ in *post-* and *pre-training*, respectively).

Memory.

- Verbal short-term memory: the number of correctly reproduced sequences in ExpG was significantly higher ($Z = -2.599$; $p = 0.009$) *post-training* ($M = 4.69$) than *pre-training* ($M = 3$). The corresponding difference in ConG was nonsignificant ($Z = -0.205$; $p = 0.837$; $M = 4.33$ and $M = 4.20$ for *post-* and *pre-training*, respectively).
- Spatial short-term memory: the number of correctly reproduced sequences in *post-training* and *pre-training* did not differ significantly ($F(1;31) = 3.39$; $p = 0.075$; $\eta^2 = 0.098$). The interaction between measurement and group was nonsignificant ($F(1;31) = 4.11$; $p = 0.051$; $\eta^2 = 0.117$).

Executive functions.

- Planning ability: the difference between the number of correctly solved trials was nonsignificant ($Z = -0.595$; $p = 0.552$) between *post-training* ($M = 3.80$) and *pre-training* ($M = 3.47$) in ExpG. The corresponding difference was also nonsignificant in ConG ($Z = -1.35$; $p = 0.177$; $M = 4.67$ and $M = 3.93$ for *post-* and *pre-training*, respectively).
- Verbal working memory: the number of correctly reproduced sequences in ExpG was significantly higher ($Z = -2.132$; $p = 0.033$) *post-training* ($M = 3.56$) than *pre-training* ($M = 2.75$). The corresponding difference in ConG was nonsignificant ($Z = -1.705$; $p = 0.088$; $M = 3.27$ and $M = 2.73$ for *post-* and *pre-training*, respectively).
- Spatial working memory: the number of correctly reproduced sequences *post-training* and *pre-training* did not differ ($F(1;31) = 0.961$; $p = 0.335$; $\eta^2 = 0.030$). The interaction between measurement and group was nonsignificant ($F(1;31) = 0.598$; $p = 0.445$; $\eta^2 = 0.019$).

Stability of changes. The stability of changes was assessed in ExpG and ConG on the basis of comparisons between *follow-up* vs *post-training*. The results of these comparisons are given in Table 4. In ExpG, the differences

	ExpG (n=10)	ConG (n=9)
Speech comprehension		
Sentence comprehension	$Z = -0.141$ $p = 0.888$	$Z = -1.289$ $p = 0.197$
Grammar comprehension	$Z = -0.259$ $p = 0.796$	$Z = -0.781$ $p = 0.435$
Word comprehension	$Z = -0.857$ $p = 0.391$	$Z = -0.544$ $p = 0.586$
Phoneme discrimination	$Z = -0.962$ $p = 0.336$	$Z = -2.032$ $p = 0.042$
Speech production		
Naming	$Z = -1.802$ $p = 0.072$	$Z = -0.276$ $p = 0.783$
Verbal fluency	$Z = -1.131$ $p = 0.258$	$Z = -0.405$ $p = 0.686$
TIP		
TOJ	$Z = -0.533$ $p = 0.594$	$Z = -0.415$ $p = 0.678$
Memory		
Verbal short-term memory	$Z = -0.844$ $p = 0.399$	$Z = -1.066$ $p = 0.286$
Spatial short-term memory	$Z = -0.214$ $p = 0.831$	$Z = -2.251$ $p = 0.024$
Executive functions		
Planning	$Z = 0.0$ $p = 1.0$	$Z = -1.200$ $p = 0.230$
Verbal working memory	$Z = -1.179$ $p = 0.238$	$Z = -0.108$ $p = 0.914$
Spatial working memory	$Z = -0.359$ $p = 0.719$	$Z = -1.845$ $p = 0.065$

Table 4. The stability of training effects over a 3-month period in ExpG and ConG (*follow-up* vs *post-training* assessment comparisons). The significant results are bolded.

between *follow-up* and *post-training* assessments for all measured cognitive functions were nonsignificant. This suggests that the effects of experimental training were stable over a 3-month period. In ConG, most cognitive measures remained unchanged; however, the number of correct responses on the Phoneme Discrimination Test and Spatial Short-term Memory Test were higher at *follow-up* compared to *post-training*.

Summary of results. The application of the experimental training in PWA improved all assessed functions, apart from word comprehension, spatial short-term and working memory and planning ability. On the other hand, following the control training, significant improvement was observed only in grammar comprehension and naming. All reported improvements were relatively stable for 3 months after the experimental and control trainings, apart from the significant improvement in ConG in phoneme discrimination and spatial short-term memory.

Discussion

The present study measured the effects of the Dr. Neuronowski® training software (experimental training) and linguistic training (control training) on Temporal Information Processing (TIP), language skills, and other cognitive functions in people with aphasia (PWA). The results indicated that, after the experimental training, improvements could be observed in several non-linguistic functions (TIP, verbal short-term and working memory) as well as in several linguistic functions: sentence comprehension, grammar comprehension, fluency, naming, and phoneme discrimination (Fig. 3). In contrast, the control training resulted in significant improvement only in grammar comprehension and naming (Fig. 3). As the level of pre-training performance might be considered to be comparable between both groups (nonsignificant statistical between-group differences, despite some discrepancies between means of some variables in favour of ExpG (see Table 2), the differences in the effects of the trainings indicates divergent clinical effects.

Several cognitive functions were exercised in the experimental training, with a particular emphasis on TIP, which resulted in the lowering of participants' temporal order thresholds (TOT), enhancement of phoneme discrimination (i.e., increased number of correct responses on the Phoneme Hearing Test), as well as improved maintenance of verbal stimuli in short-term memory (i.e., higher score on the Verbal Memory Test Forwards) in the post-training assessment. This improvement of the directly-trained functions may be considered as near transfer—improvement in tasks structurally similar to those trained⁴⁶.

However, as phoneme hearing is also heavily rooted in millisecond TIP²², we cannot exclude the possibility that the enhancement of phoneme discrimination may be also a result of TIP–phoneme discrimination domain transfer. Moreover, we speculate that improvement of verbal short-term memory—that is to say, the increase of the number of verbal elements maintained in memory—further facilitated manipulation of those elements, resulting in amelioration of verbal working memory following experimental training.

Of particular interest is the improvement of the following linguistic functions in ExpG: sentence comprehension, grammar comprehension, fluency, and naming. Experimental training did not provide practice for those functions, which may suggest more complex mechanisms of transfer. PWA improved in the comprehension of longer language units, as evidenced in better performance on sentence comprehension and grammar comprehension in post-training vs pre-training assessment. Similar effects were reported by Szeląg et al.²¹ and Szymaszek et al.⁴⁸ following the trainings based solely on TIP exercises. Additionally, Oron et al.⁶¹ documented a link between millisecond TIP and sentence comprehension. They emphasised that decoding the meaning of complex sentences requires high working memory load^{40,62,63}. This is also in line with studies showing the amelioration of sentence comprehension following working memory training in PWA^{41,42,44}. It has also been shown that working memory is associated with TIP^{38,55}. Thus, the observed increased number of correct responses on the Token Test (sentence comprehension) and Grammar–Sentence Comprehension Test (grammar comprehension) in ExpG may be caused by improvement of verbal working memory capacity as well as TIP ability (far-transfer effect).

It is an important and novel finding of this study that the Dr. Neuronowski® training method has significant clinical benefits for the amelioration of speech production functions—in particular, for naming and verbal fluency. Both naming and verbal fluency require the engagement of working memory and, furthermore, verbal fluency is additionally based on processing speed and auditory attention^{64–66}. The experimental training might have enhanced these functions, which in turn resulted in improvement of speech production.

This improvement of untrained functions following the experimental training may indicate a far-transfer effect—that is, the transfer of training benefits to a different domain that shares underlying mental processes with the trained one^{46,47}. On the basis of von Steinbüchel and Pöppel's model³⁵ (see Introduction), we suspect that the enhancement of TIP may result in the improvement of other, not directly trained functions, such as language. We postulate that this effect may be mediated by improvements in working memory. However, further studies are needed to elucidate this hypothesis.

After the Dr. Neuronowski® training, no significant improvement was observed in word comprehension, spatial short-term and working memory, or planning ability. This may be due to different factors. We postulate that a ceiling effect was observed in the pre-training assessment of word comprehension, which resulted in little room for improvement by the post-training assessment. The factors which likely contributed to improvements in verbal short-term and working memory—TIP exercises, phonological hearing, and maintenance of verbal stimuli in memory—did not, by their nature, provide any transferable benefits for the visuo-spatial domain. Finally, referring to a previous study with a healthy group⁶⁷, we expected that improved TIP would enhance the organisation and coordination of sequences of events, resulting in better performance on the planning task. However, we did not observe any significant improvement here. As planning is a very complex function, performance of the Tower of London task greatly engages one's spatial working memory⁶⁸, which is impaired in PWA and did not improve here, potentially contributing to the lack of significant improvement.

It is, however, worth noting that, despite the emphasis on TIP, particular modules of Dr. Neuronowski® engaged other cognitive functions, such as short-term memory or executive functions. It is difficult to disentangle the influence of each trained function on the final improvement following experimental training. However, the inclusion of TIP in the majority of modules, as well as the findings of previous studies^{21,48} in which the training of TIP alone improved linguistic functions, suggest that the observed effects may be attributable to the improvement of TIP.

In contrast, the control training resulted in improvement of only grammar comprehension and naming, which were directly practised. No significant improvement was observed in several linguistic measures: sentence comprehension, verbal fluency, and phoneme discrimination. As previously noted, sentence comprehension (measured with the Token Test) requires non-linguistic functions (e.g., working memory, which was not trained in this group), and therefore simple practice in sentence comprehension may have been insufficient to improve performance in this test. Similarly, tasks that assess verbal fluency, involving spontaneous generation of words from specific semantic categories, engage verbal working memory and semantic control as well as auditory attention and processing speed, which were not trained in the control group⁶⁶. Phoneme discrimination also did not improve. While the experimental training involved exercises dedicated to practicing phoneme discrimination, the control exercise was more focused on the word and sentence level. We also did not observe any improvement in non-linguistic functions, such as TIP, verbal short-term and verbal working memory, and planning, which were not trained in this group.

According to Abikoff and Ramsey⁶⁹, in addition to the transferability of the effects, the value of a training should be assessed based on the stability of the improvement. The performance in the follow-up assessment indicated the stability of the effects of both trainings. Most functions remained on a relatively stable level over the 3-month period in both groups—with the exception of phoneme discrimination and spatial short-term memory which further improved in the control group. Although PWA did not participate in any therapy during this period, this may be due to further restoration of brain functions following the stroke or as a consequence of spontaneous daily activities⁷⁰.

It is worth mentioning that we expected more widespread linguistic improvement in the control group. However, we speculate that the standardising and adjusting of experimental settings for both trainings resulted in a reduction of patient–therapist communication that occurred, which is typically associated with traditional speech training. This may have also hindered the effectiveness of this training⁷¹.

It is important to note that unequal number of patients participated in the following assessments (pre- and post- vs follow-up) was the limitation of the current study. Consequently, the main analyses were conducted only on the post- vs pre-training assessments as the follow up assessment was completed by a smaller number of patients (see “Methods”), which did not allow us to include all three measurements in the single statistical model. Another limitation is that, due to relatively small sample sizes and the large heterogeneity typically observed in studies involving clinical populations, correction for multiple comparisons was not applied. This decision was made to avoid potential non-detection of existing effects.

In summary, the current results are in line with previous studies regarding the use of training of TIP alone in PWA^{16,21,48}. The use of the comprehensive Dr. Neuronowski® cognitive training, which addressed a variety of cognitive functions with major emphasise on TIP, proved to be effective for restoring impaired linguistic and non-linguistic functions in PWA. Clinically, the results demonstrate that Dr. Neuronowski® may be considered as a new tool for ameliorating linguistic and non-linguistic processing in PWA, and may therefore find use in the future clinical practice.

Data availability

The datasets generated and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on request.

Received: 6 April 2023; Accepted: 21 August 2023

Published online: 28 August 2023

References

- Saini, V., Guada, L. & Yavagal, D. R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* **97**, S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781> (2021).
- Brady, M. C. Predictors of poststroke aphasia recovery: a systematic review-informed individual participant data meta-analysis. *Stroke* **52**(5), 1778–1787. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031162> (2021).
- Berg, K. *et al.* Establishing consensus on a definition of aphasia: An e-Delphi study of international aphasia researchers. *Aphasiology* **36**(4), 385–400. <https://doi.org/10.1080/02687038.2020.1852003> (2022).
- Papathanasiou, I., Coppens, P. & Davidson, B. Aphasia and related neurogenic communication disorders: Basic concepts, management, and efficacy. In *Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders* Vol. 2 (eds Papathanasiou, P. C. & Potagas, C.) 3–12 (Jones & Bartlett Learning, 2017).
- Murray, L. L. Attention and other cognitive deficits in aphasia: Presence and relation to language and communication measures. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* **21**(2), S51. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0067](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0067)) (2012).
- Villard, S. & Kiran, S. Between-session and within-session intra-individual variability in attention in aphasia. *Neuropsychologia* **109**, 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.12.005> (2018).
- Meier, E. L., Kelly, C. R., Goldberg, E. B. & Hillis, A. E. Executive control deficits and lesion correlates in acute left hemisphere stroke survivors with and without aphasia. *Brain Imaging Behav.* **16**(2), 868–877. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00580-y> (2022).
- Murray, L. L. Design fluency subsequent to onset of aphasia: A distinct pattern of executive function difficulties?. *Aphasiology* **31**(7), 793–818. <https://doi.org/10.1080/02687038.2016.1261248> (2017).
- Minkina, I., Rosenberg, S., Kalinyak-Fliszar, M. & Martin, N. Short-term memory and aphasia: From theory to treatment. *Semin. Speech Lang.* **38**(01), 017–028. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597261> (2017).

10. Varkanitsa, M. & Caplan, D. On the association between memory capacity and sentence comprehension: Insights from a systematic review and meta-analysis of the aphasia literature. *J. Neurolinguist.* **48**, 4–25. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2018.03.003> (2018).
11. DeDe, G., Ricca, M., Knilans, J. & Trubl, B. Construct validity and reliability of working memory tasks for people with aphasia. *Aphasiology* **28**(6), 692–712. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.895973> (2014).
12. Fridriksson, J., Nettles, C., Davis, M., Morrow, L. & Montgomery, A. Functional communication and executive function in aphasia. *Clin. Linguist. Phon.* **20**(6), 401–410. <https://doi.org/10.1080/02699200500075781> (2006).
13. Martin, N. & Ayala, J. Measurements of auditory-verbal STM span in aphasia: Effects of item, task, and lexical impairment. *Brain Lang.* **89**(3), 464–483. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2003.12.004> (2004).
14. Kuzmina, E. & Weekes, B. S. Cognitive deficits revealed with the Rus-BCoS and their relationships with language comprehension in fluent and nonfluent aphasia. *Front. Hum. Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/conf.fnhum.2017.223.00078> (2017).
15. El Hachoui, H. *et al.* Nonlinguistic cognitive impairment in poststroke aphasia: A prospective study. *Neurorehabil. Neural Repair* **28**(3), 273–281. <https://doi.org/10.1177/154968313508467> (2014).
16. Szelag, E., Szymaszek, A. & Oron, A. Aphasia as a temporal information processing disorder. In *Time Distortions in Mind* 328–355 (Brill, 2015).
17. Fink, M., Churan, J. & Wittmann, M. Temporal processing and context dependency of phoneme discrimination in patients with aphasia. *Brain Lang.* **98**(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2005.12.005> (2006).
18. Vollrath, M., Kazenwadel, J. & Krüger, H. P. A universal constant in temporal segmentation of human speech: A reply to Schleidt and Feldhütter (1989). *Naturwissenschaften* **79**, 479–480 (1992).
19. Szelag, E., von Steinbüchel, N. & Pöppel, E. Temporal processing disorders in patients with Broca's aphasia. *Neurosci. Lett.* **235**(1–2), 33–36. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00703-9) (1997).
20. Wittmann, M., Burtscher, A., Fries, W. & von Steinbüchel, N. Effects of brain-lesion size and location on temporal-order judgment. *NeuroReport* **15**(15), 2401–2405. <https://doi.org/10.1097/00001756-200410250-00020> (2004).
21. Szelag, E. *et al.* Training in rapid auditory processing ameliorates auditory comprehension in aphasic patients: A randomized controlled pilot study. *J. Neurol. Sci.* **338**(1–2), 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.020> (2014).
22. Szymaszek, A., Dacewicz, A., Urban, P. & Szelag, E. Training in temporal information processing ameliorates phonetic identification. *Front. Hum. Neurosci.* **12**, 213. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00213> (2018).
23. Fostick, L. & Babkoff, H. Different response patterns between auditory spectral and spatial temporal order judgment (TOJ). *Exp. Psychol.* <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a00216> (2013).
24. Fostick, L. & Babkoff, H. The effects of psychophysical methods on spectral and spatial TOJ thresholds. *Sensors* **22**(13), 4830. <https://doi.org/10.3390/s22134830> (2022).
25. von Steinbüchel, N., Wittmann, M., Strasburger, H. & Szelag, E. Auditory temporal-order judgement is impaired in patients with cortical lesions in posterior regions of the left hemisphere. *Neurosci. Lett.* **264**(1–3), 168–171. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00204-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00204-9) (1999).
26. Fink, M., Churan, J. & Wittmann, M. Assessment of auditory temporal-order thresholds—a comparison of different measurement procedures and the influences of age and gender. *Restor. Neurol. Neurosci.* **23**(5–6), 281–296 (2005).
27. Swisher, L. & Hirsh, I. J. Brain damage and the ordering of two temporally successive stimuli. *Neuropsychologia* **10**(2), 137–152 (1972).
28. Szelag, E. *et al.* Temporal processing as a base for language universals: Cross-linguistic comparisons on sequencing abilities with some implications for language therapy. *Restor. Neurol. Neurosci.* **29**(1), 35–45. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0574> (2011).
29. Szymaszek, A., Sereda, M., Pöppel, E. & Szelag, E. Individual differences in the perception of temporal order: The effect of age and cognition. *Cogn. Neuropsychol.* **26**(2), 135–147. <https://doi.org/10.1080/02643290802504742> (2009).
30. Oberhuber, M. *et al.* Four functionally distinct regions in the left supramarginal gyrus support word processing. *Cereb. Cortex* **26**(11), 4212–4226. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw251> (2016).
31. Seghier, M. L. The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* **19**(1), 43–61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596> (2013).
32. Turken, A. U. & Dronkers, N. F. The neural architecture of the language comprehension network: Converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front. Syst. Neurosci.* **5**, 1. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00001> (2011).
33. Yi, H. G., Leonard, M. K. & Chang, E. F. The encoding of speech sounds in the superior temporal gyrus. *Neuron* **102**(6), 1096–1110. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.023> (2019).
34. Buhusi, C. V. & Meck, W. H. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**(10), 755–765. <https://doi.org/10.1038/nrn1764> (2005).
35. von Steinbüchel, N. & Pöppel, E. Domains of rehabilitation: A theoretical perspective. *Behav. Brain Res.* **56**(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90017K](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90017K) (1993).
36. Nowak, K. *et al.* Temporal information processing and its relation to executive functions in elderly individuals. *Front. Psychol.* **7**, 1599. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01599> (2016).
37. Ulbrich, P., Churan, J., Fink, M. & Wittmann, M. Perception of temporal order: The effects of age, sex, and cognitive factors. *Aging Neuropsychol. Cogn.* **16**(2), 183–202. <https://doi.org/10.1080/13825580802411758> (2009).
38. Jablonska, K. *et al.* Maintenance vs manipulation in auditory verbal working memory in the elderly: New insights based on temporal dynamics of information processing in the millisecond time range. *Front. Aging Neurosci.* **12**, 194. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00194> (2020).
39. Aso, K., Hanakawa, T., Aso, T. & Fukuyama, H. Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. *J. Cognit. Neurosci.* **22**(12), 2913–2925. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21429> (2010).
40. Cahana-Amitay, D. & Albert, M. *Redefining Recovery from Aphasia* (Oxford University Press, 2015).
41. Zakariás, L., Keresztes, A., Marton, K. & Wartenburger, I. Positive effects of a computerised working memory and executive function training on sentence comprehension in aphasia. *Neuropsychol. Rehabil.* **28**(3), 369–386. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1159579> (2018).
42. Zakariás, L., Salis, C. & Wartenburger, I. Transfer effects on spoken sentence comprehension and functional communication after working memory training in stroke aphasia. *J. Neurolinguist.* **48**, 47–63. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2017.12.002> (2018).
43. Salis, C., Hwang, F., Howard, D. & Lallini, N. Short-term and working memory treatments for improving sentence comprehension in aphasia: A review and a replication study. *Semin. Speech Lang.* **38**(01), 029–039. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597262> (2017).
44. Nikravesh, M., Aghajanzadeh, M., Maroufizadeh, S., Saffarian, A. & Jafari, Z. Working memory training in post-stroke aphasia: Near and far transfer effects. *J. Commun. Disord.* **89**, 106077. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2020.106077> (2021).
45. Salis, C. Short-term memory treatment: Patterns of learning and generalisation to sentence comprehension in a person with aphasia. *Neuropsychol. Rehabil.* **22**(3), 428–448. <https://doi.org/10.1080/09602011.2012.656460> (2012).
46. Karbach, J. & Kray, J. How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev. Sci.* **12**(6), 978–990. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00846.x> (2009).
47. Noack, H., Lövdén, M., Schmidkau, F. & Lindnerberger, U. Cognitive plasticity in adulthood and old age: Gauging the generality of cognitive intervention effects. *Restor. Neurol. Neurosci.* **27**(5), 435–453. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0496> (2009).
48. Szymaszek, A., Wolak, T. & Szelag, E. The treatment based on temporal information processing reduces speech comprehension deficits in aphasic subjects. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 98. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00098> (2017).

49. Huber, W. *et al.* *Aachener Aphasia Test* (Hogrefe, Verlag für Psychologie, 1983).
50. Smoczyńska, M. *et al.* *Test Rozwoju Językowego* (Pracownia Testów IBE, 2015).
51. Krasowicz-Kupis, G., Wiejak, K. & Bogdanowicz, K. *Bateria Testów Fonologicznych IBE* (Pracownia Testów IBE, 2015).
52. Lezak, M. D. *Neuropsychological Assessment* (Oxford University Press, 1995).
53. Treutwein, B. YAAP: Yet another adaptive procedure. *Spat. Vis.* **11**(1), 129–134 (1997).
54. Mates, J., von Steinbüchel, N., Wittmann, M. & Treutwein, B. A system for the assessment and training of temporal-order discrimination. *Comput. Methods Programs Biomed.* **64**(2), 125–131. [https://doi.org/10.1016/S0169-2607\(00\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S0169-2607(00)00096-1) (2001).
55. Choinski, M., Szelag, E., Wolak, T. & Szymaszek, A. Working memory in aphasia: The role of temporal information processing. *Front. Hum. Neurosci.* **14**, 589802. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.589802> (2020).
56. Schuhfried, G. *Vienna Test System: Psychological Assessment* (Schuhfried, 2013).
57. Szelag, E. & Szymaszek, A. *Dr Neuronowski®-Pomysł na Bystry Umysł i Plynny Mówę. Usprawnianie zegara Neuronowego Wspomaga Moc Naszego Umysłu* (Harpo, 2016).
58. Paprot, E., Polanowska, K. & Seniow, J. *AFASystem Instrukcja Obslugi* (Harpo, 2016).
59. Gruba, P. *Logopedyczne Zabawy* (Komlogo, 2011).
60. *Dźwięczność—Trening Poprawnej Wymowy* (PWN, 2011).
61. Oron, A., Szymaszek, A. & Szelag, E. Temporal information processing as a basis for auditory comprehension: Clinical evidence from aphasic patients. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* **50**(5), 604–615. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12160> (2015).
62. Caplan, D. & Waters, G. S. Verbal working memory and sentence comprehension. *Behav. Brain Sci.* **22**(1), 77–94. <https://doi.org/10.1017/S0140525X99001788> (1999).
63. Basagni, B. *et al.* Extra-linguistic cognitive functions involved in the token test: Results from a cohort of non-aphasic stroke patients with right hemisphere lesion. *Behav. Sci.* **12**(12), 494. <https://doi.org/10.3390/bs12120494> (2022).
64. Kambara, T., Brown, E. C., Silverstein, B. H., Nakai, Y. & Asano, E. Neural dynamics of verbal working memory in auditory description naming. *Sci. Rep.* **8**(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33776-2> (2018).
65. Daneman, M. Working memory as a predictor of verbal fluency. *J. Psycholinguist. Res.* **20**(6), 445–464. <https://doi.org/10.1007/BF01067637> (1991).
66. Hughes, D. L. & Bryan, J. Adult age differences in strategy use during verbal fluency performance. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **24**(5), 642–654. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.5.642.1002> (2002).
67. Jablonska, K. *et al.* Age as a moderator of the relationship between planning and temporal information processing. *Sci. Rep.* **12**, 1548. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05316-6> (2022).
68. Phillips, L. H. The role of memory in the Tower of London task. *Memory* **7**(2), 209–231. <https://doi.org/10.1080/741944066> (1999).
69. Abikoff, H. & Ramsey, P. P. A critical comment on Kendall and Finch's cognitive-behavioral group comparison study. *J. Consult. Clin. Psychol.* **47**(6), 1104–1106. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.47.6.1104> (1979).
70. Kiran, S. & Thompson, C. K. Neuroplasticity of language networks in aphasia: Advances, updates, and future challenges. *Front. Neurol.* **10**, 295. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00295> (2019).
71. Łojek, E. & Bolewski, A. The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation in brain-damaged patients. *Pol. Psychol. Bull.* **44**(1), 31–39. <https://doi.org/10.2478/ppb-2013-0004> (2013).

Acknowledgements

We thank Tomasz Wolak for analysis and graphical presentation of neuroanatomical data as well as Anna Bombinska for her technical assistance during the data collection phase.

Author contributions

M.C. designed the study, recruited the participants, acquired, analysed, and interpreted the data, and wrote the manuscript. M.S. wrote the manuscript. A.S. conceptualised and designed the study, recruited the participants, acquired, analysed, and interpreted the data, wrote the manuscript, and is responsible for the final version of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding

Supported by the National Science Centre (Narodowe Centrum Nauki, NCN), Poland, Grant no 2016/21/B/HS6/03775.

Competing interests

AS is the co-creator of the Dr. Neuronowski® software package, realized as part of a project at the Nencki Institute with funding from the National Centre for Research and Development in Poland. The rights to the software lie with the Nencki Institute, which has an agreement with Harpo Ltd., the company commercializing this software. AS is not the owner of this technology nor does she have a direct financial arrangement with Harpo Ltd. AS states that this does not affect the scientific validity of the results. AS declares that she does not have any nonfinancial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial, financial and nonfinancial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.S.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023