

Validesa diagnòstica de la bateria NEURONORMA en deteriorament cognitiu lleu i demència tipus Alzheimer lleu.

per

Marta Casals Coll

Llicenciatura en Psicologia, Blanquerna URLL, 1998

MSc Neuropsicologia i Neurologia de la Conducta, UAB 2010

MSc Investigació Clínica Aplicada en Ciències de la Salut, UAB 2011

Treball d'investigació que compleix els requisits per a optar al títol de

DOCTOR

En el Departament de Psiquiatria i Medicina Legal
Facultat de Medicina

2015



Dr. Jordi Peña-Casanova

Cap de la Secció de Neurologia de la Conducta. Servei de Neurologia del Parc de Salut Mar - Hospital del Mar de Barcelona.

Grup de Neurofuncionalitat i Llenguatge. Programa de Neurociències de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques.

Dr. Gonzalo Sánchez-Benavides

Grup de Neurofuncionalitat i Llenguatge. Programa de Neurociències de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques.

Agraïments

M'agradaria mencionar amb poques línies el meu agraïment a algunes persones per la seva implicació i contribució a aquest treball de tesi doctoral, un gran repte per a mi tant a nivell professional com personal.

En primer lloc, vull agrair als meus directors de tesi. Al Dr. Peña-Casanova, per l'oportunitat que m'ha brindat de participar en un projecte professional d'aquesta magnitud, la seva direcció en aquesta tesi, la seva disposició i la confiança que ha dipositat en mi per dur a terme tal empresa. Al Dr. Sánchez-Benavides que amb els seus coneixements, capacitat i enginy m'ha fet exprémer al màxim no només les dades d'aquest treball sinó també les meves pròpies capacitats.

No puc deixar de citar en segon lloc a tots els integrants del grup NEURONORMA, neuròlegs i neuropsicòlegs de tot l'estat espanyol, que han contribuït a la recollida de dades del projecte i, per tant, del meu treball de tesi doctoral. Així com també a la Sra. Neus Rivera pel seu treball tècnic en la conversió de les puntuacions brutes a escalars. I evidentment, a totes les persones que han participat de manera voluntària en l'estudi.

Vull agrair molt especialment a la neuropsicòloga Rosa Maria Manero, excel·lent professional, mestra, tutora i companya que amb el seu *savoir-faire* m'ha ensenyat molt més del que ella es pensa...

Vull expressar la meva gratitud a tots els companys i companyes de la secció de Neuropsicologia de l'IMIM que he anat trobant al llarg d'aquest camí, especialment a la Susana de Sola, pels seus consells pràctics més que eficients.

Gràcies també a algunes entitats. A la Fundació Pfizer i al Departament Mèdic de Pfizer pel seu recolzament econòmic al projecte global NEURONORMA. A la Fundació IMIM pel seu ajut en el finançament de les despeses de l'edició d'aquest treball. I a la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya pel seu suport a les tesis escrites en llengua catalana.

Vull agrair als meus pares perquè els dec gran part de tot plegat...

Finalment, i amb especial cura, vull agrair a la meua parella l'Àngel, i al meus fills, el Marcel i el que s'està gestant dins del meu ventre, un dia a dia amb grans dosis d'amor i de paciència...

En els últims anys l'exploració neuropsicològica ha contribuït a la descripció de les característiques cognitives i psicològiques de la malaltia d'Alzheimer (MA). La caracterització neuropsicològica s'ha convertit en un dels punts clau de la identificació de la simptomatologia i de la descripció dels estadis de la patologia, aportant informació de gran rellevància en el diagnòstic de la malaltia.

Els principals objectius d'aquest treball són: (i) analitzar la validesa diagnòstica de la bateria NEURONORMA (NN) per al deteriorament cognitiu lleu (DCLL) i la demència tipus Alzheimer probable (DTA) en fase lleu, mitjançant l'anàlisi ROC, el càlcul dels punts de tall òptims i dels valors predictius positius i negatius; (ii) analitzar la validesa diagnòstica incremental mitjançant l'anàlisi multiROC i el càlcul d'algoritmes que incloguin punts de tall consecutius amb els valors predictius positius i negatius resultants; (iii) comparar els valors resultants d'ambdues anàlisis de validesa per tal d'optimitzar la identificació dels subjectes amb DCLL i DTA lleu, (iv) observar l'eficàcia classificatòria per al DCLL d'un algoritme clínic NN seleccionat a partir dels criteris cognitius que s'inclouen en les recomanacions del National Institute on Aging i del grup de treball de la Alzheimer Association (NIA-AA).

A partir de la mostra NN global es va crear una mostra de validació amb un total de 298 subjectes (149 controls, 79 DCLL i 70 DTA lleu). Es van seleccionar els subjectes classificats com a GDS 4 del grup d'individus amb DTA de la mostra global NN i es van balancejar els subjectes control per edat i escolaritat amb els subjectes dels grups de pacients mitjançant la tècnica de l'aparellament. Es va administrar la bateria NN, composta de 13 proves neuropsicològiques de diferents àmbits cognitius (span de Dígits, Cubs de Corsi, Trail Making Test, test de Stroop, Boston Naming Test, Token Test, Figura de Rey, Free and Cued Selective Reminding Test, Judici d'Orientació de Línies, fluència verbal semàntica i fonològica, subtests del Visual Object and Space Perception Battery i la Torre de Londres) de les que es van analitzar 33 variables. Les puntuacions brutes dels subjectes es van convertir a escalars ajustant-les per edat i escolaritat d'acord amb la metodologia i les dades normatives publicades, obtingudes a partir de la mostra de controls NN global. Es van analitzar els principals índexs de validesa diagnòstica (l'especificitat, la sensibilitat, les corbes ROC, l'Índex de Youden i els valors predictius) de totes les variables estudiades. Es van calcular també paràmetres de validesa incremental mitjançant una anàlisi multiROC de la que es van obtenir una sèrie d'algoritmes psicomètrics. Finalment es va construir un algoritme clínic per tal de classificar els subjectes amb DCLL respecte als controls.

Les principals conclusions de l'estudi són les següents: els dos grups de subjectes patològics, tant els DCLL com els DTA lleu, presenten semblances en els punts forts i febles en les puntuacions obtingudes en la majoria de tests neuropsicològics

estudiats; els tests neuropsicològics que mesuren la memòria tant verbal com visual són els que discriminen més bé els dos grups patològics dels controls i entre ells; el component executiu podria entrar en joc a més de la memòria en el moment de separar el grup de subjectes amb DCLL respecte al de controls; l'algoritme psicomètric, que integra diverses tasques alhora, assoleix valors predictius superiors i augmenta la potència diagnòstica dels instruments utilitzats per al diagnòstic del DCLL i la DTA lleu; l'algoritme psicomètric que més bé separa el grup de subjectes amb DCLL del de controls se situa en puntuacions escalars dins de la normalitat segons barems NN, ampliant el poder diagnòstic de l'instrument a subjectes amb dèficits extremadament lleus o gairebé imperceptibles; l'algoritme clínic estudiat, tot i que obté valors d'exactitud diagnòstica força modestos, aconsegueix definir altres àmbits cognitius a part de la memòria en la classificació dels tres grups estudiats. El present treball doncs aporta aspectes metodològics de gran rellevància per a futurs treballs d'investigació en el camp de la neuropsicologia i les dades aquí resultants mostren valors de predicció de gran utilitat per a la detecció de fases clíniques incipients de la MA.

ÍNDEX

Prefaci

Introducció 21

Entitat d'estudi: la malaltia d'Alzheimer 23

Criteris diagnòstics de la MA

Deteriorament Cognitiu Lleu

De la neuropatologia a la caracterització clínica de la MA

Dèficits neuropsicològics en el DCLL i la MA 30

La memòria i l'exploració de la memòria

Altres dominis cognitius més enllà de la memòria

Llenguatge i coneixement semàntic

Funcions executives, memòria de treball i atenció

Habilitats visuoespacials

Estudi de validació diagnòstica 41

Ús de correccions demogràfiques en les proves diagnòstiques en neuropsicologia

Processos de validació diagnòstica d'instruments neuropsicològics

Objectius i Hipòtesis 47

Material i Mètodes 51

Subjectes 53

Mesures neuropsicològiques 60

Dígits

Test de Corsi

Trail Making Test

Token Test

Judici d'Orientació de Línies

Figura Complexa de Rey-Osterrieth

Free and Cued Selective Reminding Test

Fluència Verbal

Test de Stroop

Torre de Londres	
Visual Object and Space Perception	
Anàlisi estadística	67
Conversió de les puntuacions brutes a puntuacions escalars	
Anàlisi descriptiva	
Anàlisi de la validesa diagnòstica	
Resultats	71
Descripció dels diferents grups de la mostra	
Dades de l'estudi bàsic de validesa diagnòstica	
Dades de l'anàlisi multiROC	
Dades de l'anàlisi a partir de l'algoritme clínic	
Discussió	95
Alguns aspectes metodològics rellevants	
L'elecció de les entitats patològiques i de les proves neuropsicològiques	
L'anàlisi descriptiva	
L'anàlisi de validesa diagnòstica	
L'anàlisi de validesa incremental	
L'anàlisi de l'algoritme clínic per al grup de DCLL	
Avantatges i aportacions d'ambdós algoritmes per al diagnòstic clínic	
Limitacions del treball i suggeriments per a futures línies d'investigació	
Conclusions	121
Referències bibliogràfiques	125
Annexes	157
Corbes ROC per test	
Valors predictius per test	

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1	Criteris d'inclusió	44
Taula 2	Criteris d'exclusió	45
Taula 3	Criteris diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer	46
Taula 4	Dades sociodemogràfiques de la mostra de validació NN	49
Taula 5	Proves neuropsicològiques de la bateria NN	50
Taula 6	Algoritme clínic utilitzat per al diagnòstic del DCLL	58
Taula 7	Kruskal-Wallis + post-hoc de les PB de la mostra de validació NN	63
Taula 8	Kruskal-Wallis + post-hoc de les PE de la mostra de validació NN	65
Taula 9	Índexs de validesa diagnòstica de les PB de la mostra de validació NN per al grup de DCLL respecte al de C	67
Taula 10	Índexs de validesa diagnòstica de les PB de la mostra de validació NN per al grup de DTA respecte al de C	68
Taula 11	Índexs de validesa diagnòstica de les PB de la mostra de validació NN per al grup de DTA respecte al de DCLL	69
Taula 12	Índexs de validesa diagnòstica de les PE de la mostra de validació NN per al grup de DCLL respecte al de C	70
Taula 13	Índexs de validesa diagnòstica de les PE de la mostra de validació NN per al grup de DTA respecte al de C	71
Taula 14	Índexs de validesa diagnòstica de les PE de la mostra de validació NN per al grup de DTA respecte al de DCLL	72
Taula 15	Valors predictius de les PB de les variables que classifiquen millor les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques	75
Taula 16	Valors predictius de les PE de les variables que classifiquen millor les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques	75
Taula 17	Algoritme de punts de tall i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les PB per al grup de subjectes amb DCLL versus el de C	76

Taula 18	Algoritme de punts de tall i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les PB per al grup de subjectes amb DTA versus el de C	76
Taula 19	Algoritme de punts de tall i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les PB per al grup de subjectes amb DTA versus el de DCLL	76
Taula 20	Algoritme de punts de tall i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les PE per al grup de subjectes amb DCLL versus el de C	77
Taula 21	Algoritme de punts de tall i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les PE per al grup de subjectes amb DTA versus el de C	77
Taula 22	Algoritme de punts de tall i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les PE per al grup de subjectes amb DTA versus el de DCLL	77
Taula 23	Valors predictius dels algoritmes de punts de tall de les PB dels tests NN que millor classifiquen les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques	79
Taula 24	Valors predictius dels algoritmes de punts de tall de les PE dels tests NN que millor classifiquen les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques	79
Taula 25	Taula de contingències de l'algoritme clínic per a DCLL-C en PB.	80
Taula 26	Percentatge de subjectes dels grups de C i de DCLL per sota del punt de tall de -1DE en 2 o més variables en cadascun dels àmbits de l'algoritme clínic per a les PB	80
Taula 27	Taula de contingències de l'algoritme clínic per a DCLL-C en PE.	81
Taula 28	Percentatge de subjectes dels grups de C i de DCLL per sota del punt de tall de -1DE en 2 o més variables en cadascun dels àmbits de l'algoritme clínic per a les PE	81

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1	Diagrama de fluxe de la mostra	48
Figura 2	Corbes ROC de les PB per a la parella diagnòstica DCLL-C	73
Figura 3	Corbes ROC de les PB per a la parella diagnòstica DTA-C	73
Figura 4	Corbes ROC de les PB per a la parella diagnòstica DTA-DCLL	73
Figura 5	Corbes ROC de les PE per a la parella diagnòstica DCLL-C	74
Figura 6	Corbes ROC de les PE per a la parella diagnòstica DTA-C	74
Figura 7	Corbes ROC de les PE per a la parella diagnòstica DTA-DCLL	74
Figura 8	Corbes multiROC de les PB per a totes les parelles diagnòstiques	78
Figura 9	Corbes multiROC de les PE per a totes les parelles diagnòstiques	78

LLISTAT D'ABREVIATURES

ApoE4	Apolipoproteïna Epsilon 4
AUC	Area Under the Curve
BNT	Boston Naming Test
C	Controls
CDR	Clinical Dementia Rating
DCLL	Deteriorament Cognitiu Lleu
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTA	Demència Tipus Alzheimer
ROCF	Figura Complexa de Rey-Osterrieth
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
GDS	Global Deterioration Scale
IPA	International Psychogeriatric Association
JLO	Judgment of Line Orientation
LCR	Líquid Cefalorraquidi
MA	Malaltia d'Alzheimer
MIS	Memory Impairment Screen
MMSE	Mini Mental State Examination
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer Association
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders
NN	Neuronorma
OMS	Organització Mundial de la Salut
PB	Puntuacions Brutes
PE	Puntuacions Escalars
RM	Ressonància Magnètica
ROC	Receiver Operating Characteristic
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
TMT	Trail Making Test
TOL	Tower of London
VOSP	Visual Object and Space Perception Battery
VPN	Valor Predictiu Negatiu
VPP	Valor Predictiu Positiu
WAIS	Wachsler Adult Intelligence Scale
WMS	Wechsler Memory Scale
YI	Youden Index

Prefaci

Sobre el projecte NEURONORMA

El treball de tesi doctoral que aquí es presenta s'emmarca dins d'un projecte multicèntric espanyol de gran magnitud en el que es pretén dur a terme la normalització i la validació d'un conjunt d'instruments neuropsicològics d'utilització estesa. Aquest projecte, que porta per títol *Estudio Multicéntrico de Normalización y Validación de Instrumentos Neurocognitivos y Funcionales, Correlación Genética y Utilización de Técnicas de Neuroimagen para la Detección, Pronóstico y Seguimiento Evolutivo del Deterioro Cognitivo y su Relación con la Calidad de Vida en el Envejecimiento y la Demencia*, es va iniciar l'any 2001 gràcies, en part, a la financiació rebuda de la Fundació Pfizer. Seguint l'esquema del projecte MOANS realitzat a la Clínica Mayo (Ivnik et al., 1997; Machulda et al., 2007), el projecte NEURONORMA (NN) es va proposar com a objectiu proporcionar dades de referència de població adulta y anciana per a millorar el diagnòstic de malalties neurològiques que cursen amb afectació cognitiva. D'acord amb diferents serveis de Neurologia de diverses zones geogràfiques espanyoles, es van incloure centres de Barcelona, Bilbao, Madrid, Múrcia, Santiago de Compostela, Sevilla i Terrassa. Així, el caràcter multicèntric del projecte assegura la validesa i adequació de les dades normatives a tot el territori espanyol. Els instruments cognitius, funcionals i de qualitat de vida a estudi han estat els següents: Quality of life in Alzheimer Disease (Logsdon, Gibbons, McCurry i Teri, 1999), Euro-QOL (Badía, Salamero i Alonso, 1999), test de span verbal (Peña-Casanova, 1991), cubs de Corsi (Wechsler, 2004), Trail Making Test (Reitan i Wolfson, 1993), test de Stroop (Golden, 1978), Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass i Weintraub, 2001), Token Test (De Renzi i Faglioni, 1978), Figura de Rey-Osterrieth (Rey, 1941; Osterrieth, 1944), Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke, 1984), Judici d'Orientació de Línies (Benton, Hannay i Varney, 1975), subtests de la bateria Visual Object and Space Perception (VOSP; Warrington i James, 1991), test de fluència fonològica i semàntica (Peña-Casanova, 1991; Peña-Casanova et al., 2009), i test de la Torre de Londres (Cullbertson i Zillmer, 2001). I els tests de referència per al diagnòstic van ser els que segueixen a continuació: Mini-Mental Estate Examination (MMSE; Folstein, Folstein i McHugh, 1975), Test Barcelona (Peña-Casanova, 1991), Interview for Deterioration of Daily Living in Dementia (IDDD; Teunisse et al., 1991; Böhm et al., 1998), Global Deterioration Scale (GDS; Reisberg, Ferris, De Leon i Crook, 1982), i Clinical Dementia Rating (CDR; Morris, 1993). A més, es van sol·licitar mostres de sang per al genotipat d'ApoE i es va realitzar un estudi de RM a un subgrup de la mostra.

El mateix projecte NN engloba dos tipus d'estudis diferents. El primer d'ells inclou tots aquells treballs normatius que, centrats en les puntuacions dels tests, pretenen proporcionar dades comparatives per tal d'explorar el rang relatiu d'un subjecte

respecte a un grup d'individus similars. El segon grup d'estudis inclou els treballs de validesa diagnòstica, centrats en la probabilitat de patir un trastorn, i que, a partir de la discriminació d'individus en dos o més grups definits clínicament, pretenen proporcionar normes diagnòstiques vàlides per a la pràctica clínica.

Actualment dins del projecte NN s'ha publicat un total de 21 articles, la majoria dels quals pertanyen al grup d'estudis normatius: El primer dels treballs del projecte, l'estudi normatiu en subjectes majors de 49 anys, es va publicar en una sèrie d'articles, el primer dels quals inclou la mostra i els mètodes (Peña-Casaonva, Blesa et al., 2009) i la resta s'agrupen per tests (Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena et al., 2009; Peña-Casanova, Quintana-Aparicio et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Aguilar et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, Aguilar, Badenes et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, Aguilar, Molinuevo et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana-Aparicio et al., 2009; Quintana et al., 2011, Casals-Coll et al., 2014). També inclou tres articles a partir de les dades de neuroimatge (Sánchez-Benavides, Gómez-Ansón, Molinuevo et al., 2010; Sánchez-Benavides, Gómez-Ansón, Quintana et al., 2010; Sánchez-Benavides, Gómez-Ansón, Sainz et al., 2010) i un altre on es presenta el perfil cognitiu NN del DCLL i la DTA probable i es compara amb les dades de neuroimatge (Sánchez-Benavides et al., 2014). El segon treball del projecte trasllada l'estudi normatiu a subjectes menors de 50 anys i es recull en una altra sèrie d'articles, el primer d'ells inclou la mostra i els mètodes (Peña-Casanova, Casals-Coll et al., 2012) i la resta s'organitzen per tests (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012).

Pel que fa als treballs de validació s'ha publicat un estudi dins de l'àmbit funcional referent a l'escala de la vida diària ADFACS (Manero et al., 2014), mentre que part dels resultats dels estudis de validació dels tests cognitius es troben en fase de publicació. Entre aquests darrers s'inclou el present treball de tesi doctoral, que mostra, analitza i discuteix part de les dades obtingudes en el context del projecte NN. En concret, inclou informació sobre els principals índexs de validesa diagnòstica del DCLL i la DTA probable respecte a les dades normatives obtingudes en el projecte, amb la particularitat de presentar algorismes neuropsicològics amb capacitat per millorar el poder predictiu dels tests cognitius. Així doncs, aquesta tesi doctoral representa una peça consecutiva més, prevista dins del projecte NN, que enllaça amb el treball de tesi doctoral de Sánchez-Benavides (2012), i que porta per títol *Perfiles Cognitivos y de Neuroimagen en Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer*, en la que es descriuen els perfils cognitius i de neuroimatge d'aquestes entitats patològiques segons dades normatives.

Sobre la terminologia usada en aquest treball

Abans d'entrar en matèria, i dins mateix d'aquest prefaci, cal fer un incís sobre la terminologia usada en el present treball de tesi doctoral. Així, s'ha cregut convenient el comentari que ve a continuació. Durant el període en el que s'ha estat gestant, executant i finalment redactant aquest treball de tesi doctoral els criteris diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer (MA) han encetat un període de canvi irrevocable en què algunes antigues entitats nosològiques comencen a patir canvis per incorporar les noves troballes neuropatològiques de la malaltia. Així, el concepte de deteriorament cognitiu lleu (DCLL), universalment acceptat durant més de 25 anys, passa moments de gran incertesa i, tot i que encara vigent en la revisió dels nous criteris diagnòstics de la MA, incorpora canvis estructurals de gran rellevància que, a falta d'evidència i consens en els moments actuals, s'haurà d'esperar a veure com evolucionen en un futur no massa llunyà. En aquest treball s'ha decidit incorporar la nova terminologia, que inclou MA preclínica, MA prodròmica i demència tipus Alzheimer (DTA), a la ja existent, DCLL i DTA probable, a l'hora de revisar l'estat històric i actual de la MA. Així doncs, ambdues terminologies conviuen des d'un punt de vista teòric i s'utilitza el terme MA per denominar tot l'espectre de la malaltia. No obstant, degut al moment en què es van recollir les dades i als criteris que es van utilitzar, s'ha hagut d'emprar l'antiga terminologia en l'anàlisi i la descripció de les dades del treball. Així, s'ha fet servir la denominació DCLL com a entitat diagnòstica prèvia a la demència, amb tots els inconvenients que això comporta, i el terme DTA probable (a partir d'ara DTA) per a la demència en la MA.

Finalment, esmentar que aquest treball ha adoptat la forma clàssica de treball d'investigació (Introducció, Objectius, Mètodes, Resultats, Discussió i Conclusions) amb l'afegit d'un apartat d'annexes en el que s'hi inclou informació per facilitar la comprensió del treball. S'ha intentat mostrar de manera clara i concisa gran quantitat de dades i d'anàlisis complexes esperant no perdre mai de vista l'aplicabilitat dels resultats obtinguts a la pràctica clínica.

Introducció

ENTITAT D'ESTUDI: LA MALALTIA D'ALZHEIMER

La principal manifestació de la malaltia d'Alzheimer (MA) és la demència. La demència és una síndrome clínica que en el cas de la MA és causada per una malaltia neurodegenerativa que es caracteritza per un deteriorament progressiu inexorable de les funcions cognitives i de la capacitat per a dur a terme una vida independent (Prince et al., 2013). A partir d'un treball publicat a *The Lancet* el 2005, basat en un consens amb metodologia Delphi¹, L'Alzheimer's Disease International (ADI), estimava que 24,3 milions de persones patien demència l'any 2001 i s'esperava que cada 20 anys el número d'individus afectats doblés aquesta xifra, assumint la falta d'estratègies preventives o de tractaments curatius (Ferri et al., 2005). L'any 2009 i, a partir d'una revisió sistemàtica mitjançant un estudi de meta-anàlisi, la mateixa ADI estimava que la prevalença de la demència a nivell mundial seria de 35,6 milions de persones el 2010 i que aquesta xifra es doblaria cada 20 anys, és a dir, uns 65,7 milions el 2030 i 115,4 milions el 2050 (Alzheimer's Disease International, 2009). L'any 2013, el Global Observatory for Ageing and Dementia Care al King's College of London juntament amb l'ADI, publicaven una actualització de l'estimació de la demència amb un augment del 17% de les prevalences estimades l'any 2009, amb noves dades que mostraven un increment de 115 a 135 milions de persones amb demència per a l'any 2050 ja que incloïen noves evidències provinents de dades de la Xina i l'Àfrica sub-Sahariana (Alzheimer's Disease International, 2013).

La síndrome de demència va lligada a un gran nombre de patologies cerebrals, la MA, la patologia vascular, la demència per cossos de Lewy i la demència frontotemporal en són les etiologies més comunes. Els límits fenotípics de cadascuna d'elles són borrosos i les formes mixtes en són la norma. Actualment es reconeix la MA com la causa més prevalent de la demència amb un 60-70% dels casos i una de les principals preocupacions en la vellesa ja que a partir dels 65 anys d'edat la prevalença de la malaltia es dobla cada cinc anys (Reitz, Brayne, Mayeux, 2011).

Criteris diagnòstics de la MA

A pesar de que el diagnòstic definitiu de la malaltia es realitza post-mortem mitjançant l'anàlisi anatomopatològic de les lesions cerebrals (Khachaturian, 1985; Mirra et al., 1991), en la pràctica clínica s'utilitzen criteris consensuats per a realitzar un diagnòstic probabilístic de la MA. L'any 1984, el National Institute of Neurological

¹ El mètode Delphi proporciona un consens rigorós en el que es té en compte un número de variables, entre les quals s'inclou la metodologia, per tal d'estimar la prevalença.

and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) van establir els criteris diagnòstics de la MA (McKhann et al., 1984). El diagnòstic segons aquests criteris es basava principalment en la història del pacient, els resultats en proves cognitives i la desestimació d'altres patologies mitjançant neuroimatge. Aquests criteris, malgrat semblar simplistes, van ser universalment acceptats i han sobreviscut intactes sense cap modificació durant més de 25 anys per la seva utilitat en la recerca i en la clínica. De fet, les investigacions demostren altes correlacions entre els diagnòstics duts a terme amb aquests criteris i l'evidència neuropatològica en l'autòpsia en pacients que han estat seguits de manera correlacional (Knopman et al., 2001). Aquests criteris han influenciat la caracterització de la demència descrita per l'American Psychiatric Association al llarg de les diferents versions fins arribar al DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). No obstant, durant aquest temps, s'han produït avenços importants en la comprensió de la MA i en l'habilitat per detectar els processos neuropatològics de la malaltia. Aquest fet ha provocat un canvi en la conceptualització de la malaltia i com a conseqüència una revisió dels criteris originals (Dubois et al., 2007, 2010; Jack et al., 2011).

Els nous criteris diagnòstics incorporen un seguit de canvis fruit dels resultats dels nous avenços científics. Pel que fa al concepte de demència, s'inclouen els tipus de diagnòstic de MA segons el grau de certesa i les presentacions atípiques de la malaltia (McKhann et al., 2011). A més, s'incorpora el concepte de contínuum de la malaltia en incloure dos estadis previs a la demència; Un estadi de predemència simptomàtic, el deteriorament cognitiu lleu (DCLL) degut a MA segons estudi longitudinal, que precedeix la demència, també anomenat prodròmic quan inclou presència de marcadors biològics (Albert et al., 2011). I un altre, encara més primerenc, d'assimptomàtic, anomenat estadi preclínic de la MA (Sperling et al., 2011). En definitiva, els nous criteris diagnòstics es caracteritzen per la incorporació de marcadors biològics en les diferents fases de la MA (deposició d'amiloide al cervell detectat mitjançant Tomografia per Emissió de Positrons -PET- i el seu descens en el Líquid Cefaloraquídi (LCR) i la presència de TAU en el LCR). La presència d'aquests biomarcadors pot ser detectada in vivo en individus asimptomàtics anys abans de l'inici del deteriorament cognitiu (Perrin, Fagan i Holtzman, 2009; Sperling et al., 2009; Jack et al., 2013), també pot augmentar la probabilitat d'una progressió imminent cap a la MA quan encara no hi ha demència i, finalment, pot augmentar el grau de certesa de que la MA subjaugi darrere la demència quan ja s'ha desencadenat la major part de la simptomatologia clínica (Jack et al., 2011). Cal destacar que els nous criteris cobreixen tot l'espectre de la MA ja que inclou la demència deguda a MA, el DCLL degut a MA i la MA preclínica. Una de les característiques principals d'aquests nous criteris és la distinció entre les característiques clíniques i les neuropatològiques. Els biomarcadors formen part de

l'espectre neuropatològic i en absència d'aquests, els diagnòstics clínics de DCLL i de demència degut a MA són completament operatius. Abans de descriure en detall les característiques de la MA cal doncs fer un incís sobre el terme DCLL com a entitat nosològica.

Deteriorament Cognitiu Lleu (DCLL)

El DCLL és una entitat diagnòstica caracteritzada per canvis cognitius associats a diverses etiologies subjacents (Schneider, Aggarwal, Barnes, Boyle i Bennett, 2009). El terme de DCLL inclou alguns dels pacients de la fase prodròmica de la MA i no és equiparable a la definició de MA prodròmica en la seva totalitat (Dubois et al., 2010). Així, el DCLL o DCLL amnèsic, a falta d'algunes especificacions en el perfil de la memòria i de les referències pertinents als biomarcadors específics, es manté com a classificació sindròmica que no pot ser utilitzada per al diagnòstic de MA prodròmica. Tot i que actualment el terme DCLL s'utilitza per a aquells subjectes que no compleixen criteris per la MA prodròmica, continua sent una designació valuosa per a descriure aquells individus que presenten un dèficit de memòria característic de la MA prodròmica, és a dir síndrome amnèsica de tipus hipocàmica (Dubois et al., 2007), amb absència de biomarcadors de la malaltia.

Històricament, el terme DCLL (*mild cognitive impairment* en anglès) va ser proposat per Flicker, Ferris i Reisberg (1991) referint-se a un grup de pacients que presentaven deteriorament cognitiu sense demència amb una progressió significativa d'aquest deteriorament als dos anys de seguiment. Abans del naixement d'aquest concepte cal considerar els conceptes de pèrdua de memòria benigna/maligna associada a l'envelliment (*benign/malign senescent forgetfulness* en anglès) de Kral, Cahn i Mueller (1964) com a primer predecessor de l'actual concepte de DCLL. Segons Kral, les persones que presentaven la pèrdua benigna de memòria patien problemes de memòria amb absència de manca de judici i orientació i no eren considerades, en cap cas, patològiques. Per altra banda, les persones amb pèrdua maligna associada a l'envelliment presentaven una síndrome amnèsica clarament patològica que podia acompanyar-se, a més, de psicosi. Més endavant, Crook i col·laboradors (1986) van proposar el criteri psicomètric d'una desviació estàndar per sota de la mitja per tal de catalogar els subjectes amb problemes de memòria sota el nou concepte de deteriorament associat a l'edat (*age associated memory impairment* en anglès). El 1989, Blackford i La Rue afegeixen un salt qualitatiu en aquests criteris en considerar com a referència un grup normatiu amb subjectes d'edat comparable. El 1994, la International Psychogeriatric Association (IPA) i l'Organització Mundial de la Salut (OMS), van consensuar uns criteris per al DCLL en els que es contemplava la possibilitat d'alteració en qualsevol

àmbit cognitiu en absència de demència, i no necessàriament en memòria (Levy, 1994). El 1999, Petersen i col·laboradors van publicar els criteris més utilitzats actualment per a definir el DCLL, els de la Clínica Mayo. A diferència dels IPA-OMS, els criteris de la Clínica Mayo feien referència al trastorn específic de la memòria per a caracteritzar els subjectes amb DCLL, concepte que donarà peu a la denominació de DCLL de domini únic de tipus amnèsic. En els seus estudis, Petersen i col·laboradors van incloure el criteri psicomètric d'una i mitja desviació estàndar per sota de la mitja de la població normal per tal d'identificar els subjectes amb DCLL. Posteriorment, Petersen i Morris (2005) van proposar modificacions amb l'objectiu d'ampliar l'abast del terme de DCLL reconeixent el DCLL de domini únic no amnèsic i el DCLL multidomini. Els mateixos autors van associar el DCLL amnèsic i el no amnèsic a diferents etiologies subjacents. Actualment, la majoria d'estudis de recerca han adoptat el concepte de DCLL i els subtipus que se'n deriven (amnèsic - no amnèsic; domini únic - multi-domini). Els avenços científics, tecnològics i de coneixement clínic que s'han succeït en els últims anys han descrit les demències com a llargs processos neurobiològics amb canvis mesurables potser dècades abans de qualsevol manifestació clínic de la malaltia (Jack et al., 2013). Les noves perspectives longitudinals de la demència han portat a noves nosologies dels trastorns i a renovats criteris diagnòstics com les revisions del NIA-AA per a la MA, específicament pel DCLL (Albert et al., 2011). Cal esmentar que els nous criteris clínics són pràcticament idèntics a aquells descrits per Petersen (2004) i Petersen i col·laboradors (1999) i que han estat redactats per a la seva utilització en el context clínic. Per altra banda, els criteris que incorporen biomarcadors s'han el·laborat per a la seva utilització en el context de la recerca (Albert et al., 2011).

La definició actual de DCLL inclou les següents característiques (Albert et al., 2011): (i) evidència d'un canvi en la cognició en comparació amb el nivell previ del subjecte, a partir de les queixes del mateix subjecte, d'un informador fiable o de l'observació d'un clínic específicament entrenat; (ii) evidència de deteriorament en un o més dominis cognitius en relació al rendiment esperat segons l'edat i l'escolaritat del subjecte. El canvi es pot donar en els següents dominis cognitius: memòria, funcions executives, atenció, llenguatge i funcions visuoespacials, essent el dèficit en la memòria episòdica el més comú en els pacients amb DCLL que posteriorment progressaran al diagnòstic de MA; (iii) tot i que els individus amb DCLL poden presentar lleus dificultats, com necessitat de més temps, menys eficiència i major número d'errors en la realització per a dur a terme tasques complexes de la vida diària que acostumaven a realitzar en el passat, aquests subjectes presenten una preservació de la independència en les habilitats funcionals; i (iv) Absència de demència.

La prevalença del DCLL varia del 3% al 42% en població anciana segons la metodologia utilitzada (Ganguli et al., 2010; López et al., 2003; Ritchie, 2004).

Segons els càlculs realitzats a partir de la incidència anual del DCLL, la taxa anual de progressió a demència i la incidència i la prevalença de la demència, Smith i Bondi (2013) han proposat una prevalença estimada del DCLL d'entre el 9% i el 18%, molt semblant a la obtinguda per López i col·laboradors (2002) en el Cardiovascular Health Study, amb una cohort de subjectes majors de 65 anys diagnosticats amb DCLL amnèsic i DCLL multi-domini amb una ràtio de 2,5:1 per a la prevalença del multi-domini sobre l'amnèsic. En la mateixa línia, el Mayo Clinic Study of Aging va mostrar una prevalença del 16%, essent l'amnèsic el més observat amb un 11,1% (Petersen et al., 2010).

Dos dels estudis que han observat la neuropatologia del DCLL (Petersen et al., 2006; Schneider et al., 2009) han descrit que en l'anàlisi neuropatològica post-mortem, realitzada a subjectes amb un diagnòstic final ante-mortem de DCLL, només el 50% dels individus presentaven neuropatologia pròpia de la MA, amb la mateixa proporció d'amnèsics i no-amnèsics. Aquestes dades corroboren l'heterogeneïtat del DCLL com a trastorn patològic ja sigui en la forma amnèsica com en la no-amnèsica. Així, el DCLL podria reflexar un estat de transició neuropatològica en el qual alguns subjectes compleixen els criteris neuropatològics de la MA i d'altres no. Aquesta heterogeneïtat, juntament amb la diversitat de patrons cognitius que presenten els subjectes amb DCLL, es relaciona amb el fet que la presència del trastorn pot ser motivada per múltiples etiologies: degenerativa primària, vascular, metabòlica, traumàtica, psiquiàtrica o d'altres (Winblad et al., 2004). En aquest sentit cal citar dos dels criteris específics del concepte de MA prodròmica, proposat pel grup liderat per Dubois (Dubois, 2000; Dubois i Albert, 2004; Dubois et al., 2007, 2010) i similars als usats generalment pel DCLL: per una banda, l'afectació de la memòria ha de ser de tipus hipocàmpic, és a dir, una baixa evocació lliure de la informació que no millora mitjançant la facilitació amb pistes i, per altra banda, s'ha de tenir en compte dades de proves específiques de neuroimatge i biomarcadors. En referència a l'evolució cal destacar també que una part dels subjectes diagnosticats amb DCLL es mantenen estables en el temps (47% segons Manly et al., 2008) o, inclús, reverteixen la situació de DCLL a la normalitat en les exploracions de seguiment (30% segons el mateix estudi de Manly et al., 2008), són els casos dels subjectes amb DCLL reversible (Visser et al., 2000) i DCLL accidental (de Rotrou et al., 2005). Manca per saber si aquests subjectes que són falsos positius en les exploracions basals presenten major risc de desenvolupar demència posteriorment o si només es tracta d'una variant de la normalitat, posant en evidència les limitacions del concepte de DCLL.

En quant a les troballes de neuroimatge estructural, els subjectes amb DCLL mostren una atròfia cerebral principalment en àrees del lòbul temporal medial, específicament l'hipocamp, l'amígdala i el còrtex entorrinal (Hua et al., 2008; Seo et

al., 2007; Singh et al., 2006; Withwell et al., 2008), troballes totalment esperables degut a la rellevància d'aquestes estructures en el funcionament de la memòria i de la presència de canvis neuropatològics en aquestes àrees en etapes primerenques de la MA. No obstant, s'han observat també altres alteracions com ara la pèrdua global de volum cerebral amb afectació d'àrees prefrontals, cingulades i dels còrtex d'associació temporo-parietals (Bozzali et al., 2006; Chetelat et al., 2003; Duarte et al., 2006; Pennanen et al., 2004). Cal destacar que els subjectes amb DCLL que progressen posteriorment a MA presenten canvis similars als subjectes amb MA establerta (Chetelat et al., 2005; Withwell., 2008). Pel que fa a les diferències que presenten els subjectes amb DCLL amnèsic respecte a aquells amb DCLL multi-domini cal destacar l'afectació d'àrees temporals medials en els primers versus les alteracions més extenses en còrtexs anteriors i posteriors en els segons (Fennema-Notestine et al., 2009). Aquests resultats recolzarien la hipòtesi que proposa el DCLL de domini únic com una etapa més primerenca de la malaltia, mentre que el DCLL multi-domini seria ja un estadi posterior, més proper cognitiva i morfològicament a la MA.

Malgrat els avenços en l'estudi de la genètica, la neuroimatge i els biomarcadors en l'estudi de les formes lleus del deteriorament cognitiu, l'estudi del perfil cognitiu del DCLL ha estat obviat de manera general, ja sigui per manca de consens en els criteris diagnòstics o per l'amplitud del terme. Molts estudis s'han basat en el judici clínic o han utilitzat poques mesures per explorar-lo. Fins i tot, McKhann (2011) en un comentari sobre els criteris diagnòstics revisats de la MA esmentava que "here are not exact transition points that define when an individual has progressed from MCI phase to the dementia phase. It is a question of clinical judgement." (pàg. 2458). No obstant, existeixen mètodes més vàlids que el judici clínic, menys susceptibles de patir errors i biajos (per a una discussió exhaustiva veure Dawes, Faust i Meehl, 1989). Saxton i col·laboradors (2009), per exemple, han observat com un algoritme basat en la neuropsicologia per al diagnòstic del DCLL prediu millor la progressió a demència que una entrevista basada en el judici clínic, la CDR, que produïa més errors falsos positius. Un intent recent de descriure el perfil cognitiu del DCLL i de la DTA des d'un punt de vista normatiu ha estat el del grup NN que, amb una mostra espanyola d'adults majors i a partir d'una bateria neuropsicològica, descriuen dos perfils paral·lels que demostren el contínuum des de l'envelliment normal fins al DCLL i, finalment, la DTA (Sánchez-Benavides et al., 2014).

De la neuropatologia a la caracterització clínica de la MA

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia d'inici insidiós i curs progressiu que causa demència. La neuropatologia típica de la malaltia inclou principalment dipòsits

peptídics de Beta-amiloide (plaques senils) i cabdells neurofibril·lars (degeneració neurofibril·lar). Altres lesions característiques de la malaltia són les inclusions eosinòfiles en les dendrites (anomenades cossos de Hirano) i la degeneració granulovacuolar de les neurones, ambdós fenòmens restringits a la formació hipocàmica, i l'angiopatia congòfila o amiloide (Ferrer, 2006). Tots aquests processos s'acompanyen d'alteracions sinàptiques i de pèrdua neuronal, essent probablement aquest fenomen el responsable del deteriorament cognitiu propi de la MA (Wolf et al., 1999).

Les patologies neurodegeneratives provoquen la pèrdua de poblacions o sistemes específics de neurones. Cada patologia presenta un perfil de deteriorament específic que serà útil pel diagnòstic i el tractament (Salmon i Bondi, 2009). Les investigacions en la MA conclouen que la presentació dels primers símptomes clínics serien consistents amb el deteriorament de xarxes neuroanatòmiques específiques. Braak i Braak (1991, 1990) van descriure la progressió de les lesions cerebrals durant el curs de la MA. En primer lloc van establir un patró segons la cronologia de la localització de la degeneració neurofibril·lar, en sis estadis: I i II, còrtex entorrinal; III i IV, àrees límbiques; i V i VI, àmplies zones corticals. Més endavant van establir un patró per a la cronografia de la localització dels dipòsits d'amiloide, en tres estadis: A, còrtex de regions basals orbitals i temporals; B, còrtex d'associació; i C, inclou àrees primàries. La presentació clínica de la MA reflexa aquest patró de progressió anatòmica en els diferents estadis de la malaltia (Reisberg, 1988; Reisberg et al., 1982; Reisberg et al., 1989; Morris, 1993). Durant les últimes dècades, una gran quantitat de treballs d'investigació han descrit els canvis morfològics originats en la MA. Pel que fa als estudis de neuroimatge s'ha constatat majoritàriament una atròfia marcada en la porció medial del lòbul temporal, inclòs l'hipocamp, l'amígdala i les estructures adjacents ja en etapes inicials de la malaltia (per exemple, De Leon et al., 1997; Du et al., 2001; Pennanen et al., 2004; Wolf et al., 2004). A continuació s'afecten àrees corticals temporoparietals (Fennema-Notestine et al., 2009; Karas et al., 2004; Smith et al., 2002), i posteriorment àrees més extenses que impliquen tot el neocòrtex, amb preservació relativa del pol occipital i àrees sensibles i motores primàries. Alguns estudis han utilitzat la mesura del gruix cortical per a demostrar la capacitat de discriminar DTA de controls i de DCLL (Chetelat et al., 2005; Desikan et al., 2009; Du et al., 2007; Hutton, Draganski, Ashburner i Weiskopf, 2009; Singh et al., 2006).

L'expressió de la MA, com la majoria d'alteracions cerebrals degudes a patologia neurodegenerativa, es pot caracteritzar en tres dominis simptomàtics: el cognitiu, el neuropsiquiàtric (els també anomenats símptomes conductuals i psicològics) i el funcional. La pèrdua de les habilitats cognitives i l'aparició de símptomes neuropsiquiàtrics acaben comportant una pèrdua d'autonomia funcional a mesura

que avança la malaltia. De fet, el grau de deteriorament cognitiu esdevé el major condicionant de l'habilitat de la persona per a dur a terme les activitats de la vida diària (Reisberg et al., 1989). Així doncs, la valoració dels àmbits cognitiu i funcional són de gran rellevància per al diagnòstic de la demència (McKhann, Drachman et al., 1984; McKhann, Knopman et al., 2011). L'estudi neuropsicològic dels dominis cognitius esdevé de gran utilitat a mesura que la malaltia progressa cap a la demència. En estadis primerencs (MA prodròmica), es poden observar dèficits definits només psicomètricament (es fan palesos en les puntuacions dels tests neuropsicològics però aquests dèficits no afecten a la vida diària). Al contrari, quan la malaltia ja es troba en fases avançades, la síndrome cognitiva clàssica no necessita d'una exploració neuropsicològica per a ser detectada ja que es fa evident no només per al clínic expert sinó també per a un observador no avesat. En estadis intermitjos (demència lleu i moderada), l'exploració neuropsicològica esdevé de gran utilitat per tal de monitoritzar l'evolució dels diferents dominis i fer més fàcil el maneig del pacient amb demència. A continuació, es descriuen els dèficits cognitius característics de l'espectre de la MA, així com els instruments neuropsicològics per a explorar-los i les propietats diagnòstiques d'aquests tests.

DÈFICITS NEUROPSICOLÒGICS EN EL DCLL I LA DTA

En els últims 30 anys l'exploració neuropsicològica ha contribuït a la descripció de les característiques cognitives i psicològiques de la MA. La caracterització neuropsicològica, a partir de la documentació del perfil cognitiu i el grau de dèficit en els diversos àmbits cognitius, s'ha convertit en un dels punts clau de la identificació de la simptomatologia més rellevant i primerenca, i de la descripció dels estadis de la patologia (Salmon i Bondi, 2009). Tenint en compte que aquests àmbits presenten una relació directa amb estructures cerebrals específiques, l'exploració neuropsicològica permet doncs il·lustrar el patró i la distribució de la malaltia (Harvey, Fox i Rossor 1999).

Pel que fa a les alteracions cognitives en la MA de presentació típica, es troben afectades inicialment les regions límbiques clau per a la memòria episòdica. Així, els primers estadis de la malaltia es caracteritzen per un dèficit de memòria. A mesura que la malaltia progressa i s'estén a altres zones neocorticals, sorgeix simptomatologia cognitiva addicional i fa aparició el síndrome de demència (Backman, Jones, Berger, Laukka i Small, 2005; Weintraub, Wicklund i Salmon, 2012; Peña-Casanova, Sánchez-Benavides, de Sola, Manero-Borrás, Casals-Coll, 2012).

La memòria i l'exploració de la memòria

Els canvis anatòmics inicials que es produeixen en la MA i que tenen lloc en estructures del lòbul temporal medial, com són l'atròfia de l'hipocamp i de l'amígdala i l'afinament del còrtex entorrinal (Braak i Braak, 1996; Gómez-Isla et al., 1996), interrompen la xarxa neuronal crítica per a la funció de la memòria episòdica. Així, els símptomes amnèsics (capacitat d'aprendre i recordar informació nova) predominen en la presentació clínica inicial més comuna de la MA (Berg i Morris, 1994). No obstant aquesta presentació clínica de la malaltia, la neuropatologia d'amiloide que ja és present anys abans del quadre d'inici de la simptomatologia clínica (Morris et al., 1996; Reiman et al., 1996; Moonis et al., 2005; Mintun et al., 2006; Becker et al., 2011; De Meyer et al., 2010) no s'instal·la massivament en el lòbul temporal medial, sinó que la trobem en abundància en regions que formen part de la xarxa per defecte (Buckner et al., 2005; Sperling et al., 2009). Aquesta xarxa comprèn un conjunt d'àrees corticals interconnectades funcionalment (cingulat posterior, lòbul parietal inferior, neocòrtex temporal lateral, còrtex prefrontal dorsomedial i ventromedial) que projecten vies a estructures temporals medials (Buckner et al., 2008). Aquests canvis en la xarxa per defecte presagien uns anys abans la mort cel·lular a l'hipocamp.

En molts casos, la primera expressió d'un decrement de la memòria episòdica són les queixes subjectives de memòria ja sigui per part del pacient com d'un informador fiable. A banda de l'alta freqüència (25-50%) d'aquest tipus de queixa entre la població normal major de 65 anys (Jonker, Geerlings i Schmand, 2000), aquest símptoma s'ha de tenir en compte per diverses raons. En primer lloc, s'ha descrit en la literatura que les persones amb queixes subjectives de memòria presenten un risc més elevat de desenvolupar DCLL (Jessen et al., 2010). En segon lloc, les queixes subjectives de memòria són predictores del futur diagnòstic patològic de MA en l'anàlisi postmortem (Jorm et al., 2004). Finalment, molts dels subjectes amb queixes subjectives de memòria no presenten dèficit objectiu de memòria quan se'ls sotmet a valoració neuropsicològica formal però estudis longitudinals descriuen un decrement cognitiu subtil, tot i que dins de la normalitat, abans de complir amb els criteris de DCLL (Storandt, Grant, Miller i Morris, 2006; Caselli et al., 2008).

Nombrosos estudis mostren com els pacients amb MA presenten puntuacions deficitàries en tests de memòria episòdica que utilitzen diferents procediments cognitius com per exemple el record lliure, el reconeixement o l'aprenentatge de parelles associades. Aquestes puntuacions es mantenen deficitàries en qualsevol modalitat sensorial utilitzada per la tasca ja sigui l'auditiva, la visual o l'olfactiva (Salmon, 2000). Entre les diferents tasques per avaluar la memòria episòdica (lístes de paraules, record de paràgrafs, memòria visual...), l'ús de tasques d'aprenentatge

de llistes de paraules en diferents assajos i el record diferit d'aquest material ha mostrat una altíssima sensibilitat per a detectar els canvis inicials en la memòria relacionats amb la MA (Zakzanis, Leach i Kaplan, 1999; Dubois et al., 2010). El Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, Rey, 1964), el California Verbal Learning Test (CVLT, Delis et al., 1987) o la llista de paraules del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD, Atkinson i Shiffrin, 1971; Welsh-Bohmer i Mohs, 1997) són exemples d'aquest tipus de tasques. Diferents investigacions han demostrat la utilitat d'aquests instruments, en concret de la memòria diferida, en la detecció dels dèficits de memòria propis de la MA. Així per exemple, Welsh, Butters, Hughes, Mohs, i Heyman (1991) van concloure que la quantitat d'informació recordada en el record als deu minuts de l'aprenentatge de la llista de paraules del CERAD diferenciava amb un 90% d'exactitud els pacients amb MA incipient dels controls majors sans. A més, aquesta mesura era superior a d'altres derivades de la mateixa tasca com la memòria immediata en cadascun dels tres assajos, el reconeixement o el número d'intrusions. Altres estudis van observar que el record diferit en aquest tipus de tests predeia amb una exactitud d'aproximadament el 80% els individus prodròmics (Knopman i Ryberg, 1989; Morris et al., 1989; Welsh et al., 1991; Tröster et al., 1993; Grober, Lipton, Hall i Crystal, 2000; Tierney, Yao, Kiss i McDowell, 2005; Masur, Sliwinski, Lipton, Blau i Crysral, 1994; Howieson, Dame, Camicioli, Sexton, Payami et al., 1997; Chen, Ratcliff, Belle, Cauley, DeKosky et al., 2000), així com també que era un predictor fiable de MA en individus amb DCLL (Devanand, Folz, Gorlyn, Moeller i Stern, 1997; Arnaiz, et al., 2004).

Alguns factors podrien contribuir a alterar les puntuacions dels tests neuropsicològics a l'hora de valorar el dèficit de memòria en pacients amb deteriorament cognitiu. Aquestes alteracions podrien donar peu a interpretacions confuses a l'hora de fer un diagnòstic de MA. Per una banda, més enllà de la dificultat per a recordar paraules s'han trobat altres mecanismes addicionals que contribueixen al dèficit de memòria episòdica dels pacients amb MA. Així, per exemple, un decrement en la capacitat d'inhibició amb el conseqüent augment de sensibilitat a la interferència donaria com a resultat un augment en la producció d'errors d'intrusió en les proves de memòria (Jacobs, Salmon, Tröster i Butters, 1990; Delis et al., 1991). Un altre aspecte que donaria peu a errors en les tasques de memòria seria l'ús defectuós de la informació semàntica per a reforçar la codificació (Martin et al., 1985; Dalla Barba i Goldblum 1996; Dalla Barba i Wong 1995). Per altra banda, l'afectació de la memòria de manera genèrica és un tret neuropsicològic compartit per una gran quantitat de malalties que cursen amb deteriorament cognitiu. Així, les puntuacions baixes en un test de memòria podrien ser l'expressió de dèficits de memòria genuïns de la MA però també podrien ser el resultat d'altres situacions com, per exemple, els problemes atencional propis dels pacients depressius (Fossati et al., 2004; McClintock, Hussain i Greer, 2010), les

dificultats d'evocació associades a l'envelliment normal (Craik, Anderson, Kerr i Li, 1995), o les dificultats característiques d'altres patologies com la demència frontotemporal (Pasquier, Grymonprez, Lebert i Van der Linden, 2001; Libon et al., 2007).

La literatura suggereix que el dèficit de memòria episòdica dels pacients amb MA és degut en gran part a la ineficàcia en la consolidació o en l'emmagatzematge de nova informació més que un dèficit en la recuperació de la mateixa (Delis et al., 1991). Aquest patró d'alteració mnèsica específic propi de la MA es revela de forma òptima en aplicar una exploració també específica. Segons aquest patró, en la MA existeix un dèficit en el record de la informació que no millora amb pistes ni en el reconeixement, tot al contrari, provoca un increment de la taxa de falsos positius, inclús havent assegurat la codificació amb una adquisició controlada (Dubois et al., 2007; 2010). Així, el record en els subjectes amb MA és deficitari no a causa d'un problema d'accés a la informació, un problema atencional o de processament en l'aprenentatge, sinó per un problema específic de consolidació. Per tot això, alguns autors han proposat l'ús de paradigmes concrets d'exploració de la memòria per tal d'identificar els dèficits genuïns de consolidació propis de la MA (Dubois et al., 2007). En aquest sentit, el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Buschke, 1984) és un instrument que posseeix unes característiques particularment útils per a detectar el dèficit de memòria propi de la MA, a partir de la utilització d'estratègies com el control de l'aprenentatge i de la facilitació explícita (Grober i Buschke, 1987). El FCSRT integra el concepte de codificació explícita (Tulving, 1968) durant l'aprenentatge i el record, aspecte que assegura que els subjectes parin atenció al material i, al mateix temps, en facilita la posterior evocació. Aquesta tècnica, que millora l'aprenentatge i la memòria en individus normals (Ivnik et al., 1997), resulta totalment ineficaç en pacients amb MA ja que aquests, degut al dèficit de codificació i emmagatzematge que presenten, no semblen beneficiar-se de les pistes semàntiques (Buschke, 1973, 1974, 1984). Els tests de memòria que inclouen la codificació de paraules mitjançant pistes semàntiques poden diferenciar de manera significativa pacients amb MA dels controls sans quan encara aquests pacients presenten puntuacions normals en el Mini-Mental State Examination o quan la gravetat de la malaltia encara és molt lleu (Buschke, Sliwinski, Kuslansky i Lipton, 1997; Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen i Tangalos, 1994; Tounsi et al., 1999; Grober i Kawas, 1997; Klages, Fisk i Rockwood, 2005). Recentment, en un estudi longitudinal, Grober, Sanders, Hall i Lipton (2010) han posat de manifest la capacitat del FCSRT per a detectar i predir la demència en un entorn d'assistència primària. Entre els resultats destaquen que el record lliure és el millor índex per a detectar demència de manera genèrica, mentre que el record total, incloent la facilitació, és el millor per a detectar MA en front a demències no-MA. En un altre estudi recent, també longitudinal, dut a terme a França amb més de 1000 subjectes ancians

seleccionats d'entre la població general, s'ha detectat una alta sensibilitat i una especificitat acceptable del FCSRT per a detectar demència (Auriacombe et al., 2010). En aquest estudi es van observar uns valors predictius negatius a 5 anys força alts, encara que els valors predictius positius observats van ser inesperadament baixos comparats amb els que s'obtenen de mostres clíniques, que els autors atribuïren a la diferència de risc de desenvolupar demència que existeix entre la població general i els individus que acudeixen a una consulta de problemes de memòria. Buschke i col·laboradors (1997) aplicaren un test de memòria basat en aquest paradigma neuropsicològic i obtingueren una sensibilitat del 93% i una especificitat del 99% per a discriminar pacients amb MA molt lleu dels controls sans. També s'ha observat una reducció del benefici amb les pistes semàntiques en aquest tipus de pacients (Tounsi et al., 1999) i que aquesta reducció identificava correctament als pacients amb MA prodròmics (Ivanoiu et al., 2005). El FCSRT i l'ús de la tècnica de la codificació explícita per a l'exploració de la memòria hipocàmpica s'inclou en les revisions dels criteris de la MA (Dubois, 2007 i 2010; Albert et al., 2011) ja que augmenta l'especificitat del diagnòstic (Tounsi et al., 1999).

En la MA la memòria visual es veu afectada de manera similar a la memòria verbal (Greene, Baddeley i Hodges, 1996). El subtest de memòria de la Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF; Rey, 1941; Osterrieth, 1944) ha demostrat ser sensible a aquest dèficit en diferents estudis, tant en MA (Bigler, Rosa, Schultz, Hall, i Harris, 1989; Cherrier, Mendez, Dave i Perryman, 1999) com en DCLL (Kasai et al., 2006). En subjectes normals s'ha observat escassa diferència entre les puntuacions del record immediat als 3 minuts i del diferit a la mitja hora, pel que una pèrdua d'informació marcada entre un i altre assaig pot ser considerada com a suggestiva de compromís de la memòria (Chiulli, Haaland, La Rue i Garry, 1995; Loring, Martin, Meador i Lee, 1990; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena et al., 2009).

Altres dominis cognitius més enllà de la memòria

Tot i que el dèficit de memòria és el símptoma cognitiu inicial més prevalent de la MA, sovint es pot trobar associat a altres canvis cognitius fins i tot en estadis primerencs de la malaltia. A més, malgrat que la presentació amnèsica és la més freqüent, també s'han descrit altres formes d'inici no amnèsiques. Les últimes recomanacions diagnòstiques reconeixen tres formes d'inici atípiques (McKhann et al., 2011) que són la presentació amb trastorns de llenguatge (dificultats per trobar la paraula), la presentació visuoespacial (agnòsia de l'objecte, dèficit en el reconeixement de cares, simultagnòsia i alèxia), i la presentació disexecutiva (dificultats en el raonament, la capacitat de judici i de resolució de problemes). Aquests patrons d'inici diversos anirien relacionats amb els diferents subtipus de

DCLL descrits d'acord amb el perfil de dèficits observats, els amnèsics versus no-amnèsics i els de domini únic versus multi-domini (Yaffe, Petersen, Lindquist, Kramer i Miller, 2006).

Una vegada més, les diferents presentacions de la mateixa malaltia confirmen la rellevància de la topografia de la lesió per sobre de la neuropatologia subjacent. Així, la progressió dels dèficits cognitius concorre amb l'extensió a les àrees corticals compromeses en el curs de la malaltia. En la MA típica, les alteracions inicials al lòbul temporal van seguides per l'atròfia als lòbuls parietal bilateral i frontal i, finalment, l'atròfia del lòbul temporal esdevé més prominent (Fennema-Notestine et al., 2009; Desikan et al., 2009).

Llenguatge i coneixement semàntic

Els pacients amb MA en fase de demència lleu presenten sovint dèficits relacionats amb la denominació d'objectes (Bayles i Tomoeda, 1983; Martin i Fedio, 1983; Bowles, Obler i Albert, 1987; Hodges, Salmon i Butters, 1991), la fluència verbal (Martin i Fedio, 1983; Butters, Granholm, Salmon, Grant i Wolfe, 1987; Monsch et al., 1992) i la categorització semàntica (Aronoff et al., 2006). Tot i que actualment continua sent tema de debat, la naturalesa d'aquests dèficits sembla reflectir un deteriorament de les estructures relacionades amb la memòria semàntica que suporten el llenguatge (coneixement general dels fets, conceptes i significat de les paraules). A mesura que la neuropatologia de la malaltia envaeix els còrtexs d'associació temporal, frontal i parietal, el coneixement de temes particulars o de conceptes, i l'associació entre ells, es veuen afectats (Hodges i Patterson, 1995). Numerosos estudis de la literatura conclouen evidència de deteriorament de la memòria semàntica en la MA. Aquests estudis es basen en l'anàlisi del coneixement d'un concepte en particular a partir de diversos sistemes d'entrada i de sortida (fluència, denominació per confrontació, classificació, aparellament paraula-imatge i generació de definicions) i en la suposició de que la pèrdua de coneixement, en contraposició a l'evocació deficitària del coneixement intacte, és consistent a través dels diversos ítems (Chertkow i Bub, 1990; Hodges, Salmon i Butters, 1992). És a dir, si un subjecte ha perdut un concepte en particular serà incapaç d'utilitzar-lo sigui quin sigui el sistema d'entrada o el de sortida. Aquests estudis van mostrar com els resultats dels pacients amb MA eren consistents en totes les mesures de memòria semàntica avaluades i que quan cometien un error en un estímul aquest persistia en altres tasques en les que s'accedia a la mateixa informació a través d'una modalitat diferent.

La pèrdua de coneixement de les característiques i de les associacions necessàries que defineixen una categoria semàntica en particular, contribueix a la reducció de l'habilitat per a generar paraules de manera eficaç durant la tasca de fluència verbal dels pacients amb MA. Com a conseqüència, aquests pacients tenen més dificultats en la fluència categorial (per exemple, en la generació de llistes d'animals) que en la fluència fonològica (generar paraules que comencen amb una lletra determinada) (Butters et al., 1987; Monsch et al., 1997; Henry, Crawford i Phillips, 2004 i 2005). Aquesta major dificultat en l'evocació categorial que reclama la integritat de la memòria semàntica és consistent amb el deteriorament en els mecanismes estructurals i organitzatius de la memòria semàntica que pateixen els pacients amb MA en detriment d'un problema amb la recuperació o l'accés al coneixement semàntic (Rohrer, Salmon, Wixted i Paulsen, 1999; Rohrer, Wixted, Salmon i Butters, 1995). La dissociació entre el major deteriorament en la fluència semàntica respecte a la fonològica ha servit per a diferenciar la MA d'altres demències, com per exemple la demència fronto-temporal (Rascovsky, Salmon, Hansen, Thal i Galasko, 2007), o d'individus ancians normals (Gomez i White, 2006).

Les proves de fluència verbal han demostrat sensibilitat per a detectar deteriorament cognitiu tant en DTA com en DCLL (Henry et al., 2004). Alguns estudis han observat l'afectació de la fluència semàntica i de la fluència fonològica en subjectes presintomàtics (Chen et al., 2001 i Adlam, Bozeat, Arnold, Watson i Hodges, 2006, respectivament) i en pacients amb DTA lleu i DCLL (Adlam et al., 2006; Sánchez-Benavides et al., 2014). Recentment, Adlam i col·laboradors (2006) han descrit la fluència semàntica com a l'únic test de funció semàntica que diferenciava de manera significativa subjectes amb DCLL de controls sans (veure també Murphy, Rich i Troyer 2006; Joubert et al., 2008). Un estudi de meta-anàlisi recent (Laws, Duncan i Gale, 2010) ha suggerit, per una banda, que la fluència semàntica estaria més afectada que la fluència fonològica i la denominació a l'inici del procés de la malaltia i que es mantindria relativament estable a mesura que aquesta avançava i, per altra banda, que la fluència fonològica i la denominació visuoverbal estarien inicialment menys afectades, però que aquesta afectació s'aniria agreujant a mida que augmentés la severitat de la demència (estadis lleu a moderat de la demència).

Estudis duts a terme amb el Boston Naming Test en pacients amb MA suggereixen aquest mateix patró d'afectació de la denominació visuoverbal que augmenta en el curs de la malaltia (Almor et al., 2009; Barbarotto, Capitani, Jori, Laiacona i Molinari, 1998; Testa et al., 2004). Alguns treballs han observat les diferències entre subjectes ancians normals i pacients amb DTA i conclouen que aquestes són bàsicament de tipus quantitatiu i no pas qualitatiu (Gale, Irvine, Laws i Ferrissey, 2009). Per altra banda els subjectes amb DCLL rendeixen millor que els pacients amb DTA en el BNT però pitjor que els subjectes controls (Ahmed, Arnold, Thomson, Graham i

Hodges, 2008; Balthazar et al., 2010; McDonald et al., 2012; Sánchez-Benavides et al., 2014). A més, sembla ser que el rendiment és independent del número de dominis considerats per al diagnòstic de DCLL (Libon et al., 2010).

Funcions executives, memòria de treball i atenció

L'alteració de les funcions executives ha estat àmpliament descrita en la DTA (Amieva et al., 1998; Amieva et al., 2002; Amieva, Phillips i Della Sala, 2003; Rainville et al., 2002; Stokholm, Vogel, Gade i Waldemar, 2006) i en el DCLL (Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent i Foster, 2001; Brandt et al., 2009; Espinosa et al., 2009; Kramer et al., 2006). Els dèficits en les funcions executives tals com la manipulació de la informació, la formació de conceptes, la resolució de problemes o la regulació de la conducta apareixen de manera clara a l'inici de la DTA i sovint són ja evidents en subjectes amb DCLL (Perry i Hodges, 1999; Chen et al., 2001). A més, els dèficits en les funcions executives juntament amb les dificultats en el record de la memòria diferida prediuen la progressió a DTA dels subjectes amb DCLL (Albert, 1996). Lefleche i Albert (1995) van demostrar que pacients amb DTA molt incipient mostraven més problemes que els controls en tasques que requerien flexibilitat mental, capacitat d'autoinstrucció o de seqüenciació.

Altres estudis han demostrat com els subjectes amb DTA presenten puntuacions deficitàries en tests que exploren la resolució de problemes complexos tals com la Torre de Londres (Lange, Sahakian, Quinn, Marsden i Robbins, 1995), la modified Wisconsin Card Sorting Task (Bondi, Monsch, Butters, Salmon i Paulsen, 1993), els tests d'integració relacional (Waltz et al., 2004), i d'altres tests de funcions executives com la Porteus Maze Task, la part B del Trail Making Test o les Matrius Progressives de Raven (Grady et al., 1988). Rainville i col·laboradors (2002) han descrit que les violacions de les regles en l'execució de la TOL és el tret més característic dels pacients amb DTA. Un treball recent establí una bona capacitat discriminant de la tasca de la TOL per a separar pacients amb DTA dels subjectes controls, amb una àrea sota la corba ROC de 0,79 (Franceschi et al., 2007). Pel que fa als pacients amb DCLL, alguns estudis publicats recentment que utilitzen la mateixa mostra d'aquesta tesi van concloure un pitjor rendiment d'aquests subjectes respecte als controls ja que en concret requerien més temps per a executar la tasca, realitzaven més moviments i cometien més errors que els controls (Sánchez-Benavides, Gómez-Ansón, Quintana et al., 2010; Sánchez-Benavides et al., 2014).

Per altra banda, els subjectes que patien DTA presentaven pitjors rendiments en el TMT que els controls (Ashendorf et al., 2008; Borkowska, Ziolkowska-Kochan i Rybakowski, 2005; Pa et al., 2010; Sánchez-Benavides et al., 2014). Aquestes

troballes es mostren ja en fases prèvies a la DTA com és el DCLL (Ashendorf et al., 2008). A més, alguns estudis han descrit els problemes en la part B del TMT com a predictors de conversió de DCLL a demència (Chen et al., 2000; Ewers et al., 2012).

Tots aquests dèficits podrien reflectir la neuropatologia de la MA, específicament els cabdells neurofibrilars presents en el còrtex prefrontal. Aquest tipus de neuropatologia seria especialment pronunciat en aquell grup de pacients amb DTA que presenten disfunció executiva prominent en fases inicials de la demència (Johnson, Head, Kim, Starr, i Cotman, 1999; Waltz et al., 2004).

El dèficit en la manipulació de la informació dels pacients amb MA sovint s'expressa també en tasques de memòria de treball. Aquest tipus de tasques requereixen retenir momentàniament la informació en un *buffer* de memòria immediata mentre és manipulada per un "executiu central" (Baddeley, 2003). La literatura existent refereix que el dèficit de memòria de treball dels subjectes amb MA és inicialment lleu i que compromet primer l'executiu central amb afectació relativa de la memòria a curt termini. No serà fins més endavant, en estadis més avançats de la malaltia, quan tots els aspectes del sistema de memòria de treball es veuran afectats (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie i Spinnler, 1991; Collette, Van der Linden, Bechet i Salmon, 1999). En concordança amb aquest model, els pacients amb DTA lleu presenten sovint dèficit en tasques d'atenció complexa que depenen de l'efectivitat de la distribució dels recursos atencionals (com per exemple, en tasques de processament dual) o que requereixen d'una desvinculació i flexibilitat eficient de l'atenció (Parasuraman i Haxby, 1993; Perry i Hodges, 1999). Per altra banda, l'atenció focalitzada i sostinguda s'afecta només en estadis avançats de la malaltia. De la mateixa manera, els pacients amb DTA lleu realitzen execucions normals en tests de memòria a curt termini que es dissocien dels resultats que obtenen en tests de supraspan (Cherry, Buckwalter i Henderson, 2002).

Històricament, es descriu en la literatura sobre la demència un major efecte de la interferència degut a la disrupció dels mecanismes inhibitoris (Bondi et al., 2002; Nathan, Wilkinson, Stammers i Low, 2001; Spieler, Balota i Faust, 1996). Alguns estudis han descrit un augment de l'efecte Stroop d'interferència en paral·lel a la progressió de la MA com a conseqüència d'un dèficit en l'atenció selectiva, després de corregir per la variable de velocitat de processament (Bondi et al., 2002; Koss, Ober, Delis i Friedland, 1984; Amieva, Lafont, et al., 2004). En un treball de revisió exhaustiu s'ha constatat la presència de l'efecte Stroop ja en estadis inicials de la DTA (Amieva, Philips, Della Sala i Henry, 2004). Per contra, en un estudi de meta-anàlisi recent (Ben-David, Tewari, Shakuf, Van Lieshout, 2014) es va concloure que d'altres factors alternatius al dèficit d'atenció selectiva podrien tenir a veure amb

l'augment de l'efecte Stroop en la DTA. Aquests serien un deteriorament de la velocitat de processament i la degradació sensorial de la visió del color.

Habilitats visuoespacials

Els pacients amb MA sovint presenten dèficits de les capacitats visuoespacials en algun moment de la malaltia (Cronin-Golomb i Amick, 2001). Alguns autors han suggerit que els dèficits visuoespacials es poden donar ja als inicis de la malaltia, en l'estadi preclínic (Johnson, Storandt, Morris i Galvin, 2009). Els canvis en les capacitats visuoespacials que es produeixen en la MA es fan evidents en tasques que valoren habilitats visuoconstructives, visuoperceptives i d'orientació visual. Darrere de les dificultats en aquest tipus de tasques podria subjauere un dèficit en la capacitat de binding és a dir, la dificultat per unir en un sol objectiu la informació cortical provinent de diferents sistemes (Morrison, Hof i Bouras, 1991). El temps de resposta dels pacients amb DTA en aquest tipus de tasques és molt més elevat que el dels subjectes controls (Treisman, 1996; Foster, Behrmann i Stuss, 1999). Festa i col·laboradors (2005) van trobar un dèficit similar en una tasca que requeria d'integració corticocortical de la informació sobre el moviment i el color, processada en vies diferents, la dorsal i la ventral, respectivament. Els dèficits en el processament de la informació visual i en l'atenció tant selectiva com dividida, tot i que s'observen també en el procés d'envelliment normal, s'intensifica en pacients amb DTA (Parasuraman, Greenwood i Alexander, 1995 i 2000; Greenwood i Parasuraman, 1997; Greenwood, Parasuraman i Alexander, 1997; Parasuraman i Greenwood 1998). A més, el deteriorament de la detecció visual del moviment s'ha observat en pacients amb DCLL i amb més intensitat en pacients amb DTA, fet que suggereix aquest símptoma com a marcador independent dels subjectes que pateixen la MA (Mapstone, Steffenella i Duffy, 2003). Una altra de les dificultats visuals presents en la MA es basa en el paradigma del camp visual útil (*Useful Field of View*, Ball et al., 1998), en el que els subjectes amb DTA mostren molts problemes en el temps de reacció a estímuls perifèrics (Ball i Owsley, 2003).

En alguns casos rars, la MA es pot iniciar amb una inusual atròfia cortical posterior (ACP) que cursa amb una demència dominada per dèficits visuals (Caine, 2004). Els individus que presenten aquesta forma atípica de la MA es caracteritzen per tenir la memòria, el llenguatge, el raonament i la capacitat d'insight relativament preservats. Freqüentment presenten una agnòsia visual prominent, apràxia constructiva i algunes característiques de la síndrome de Balint tals com l'atàxia òptica, l'apràxia de la mirada i la simultagnòsia, o de la síndrome de Gerstmann caracteritzada per l'agnòsia digital, la desorientació dreta-esquerre, l'acalcúlia i l'agràfia. Poden mostrar també defectes del camp visual, decrement de l'atenció visual, dèficits en la

percepció del color o dificultats en la sensibilitat al contrast (Della Sala, Spinnler i Trivelli, 1996). En el cas de l'ACP deguda a MA la neuropatologia és qualitativament idèntica a aquella de la MA típica però ubicada en regions corticals posteriors (Hof, Vogt, Bouras i Morrison 1997).

Proves com la Visual Object and Space Perception Battery de Warrington i James (1991) han demostrat certa eficàcia a l'hora de detectar els dèficits visuals propis de l'ACP (Videaud, Torny, Prado-Jean i Couratier, 2008). En la MA s'ha trobat també alteració en l'execució d'aquestes tasques però amb resultats heterogenis en els diferents subtests de la bateria degut a l'heterogeneïtat en la simptomatologia visuoespacial de la pròpia malaltia (Binetti, Cappa, Magni, Padovani, Bianchetti i Trabucchi, 1996; Quental, Brucki i Bueno, 2009; Thompson, Stopford, Snowden i Neary, 2005). Pel que fa al test de Benton, Hannay i Varney (1975), el Judici d'Orientació de Línies, s'ha observat alteració dels pacients amb DTA (Flinton, Lucas, Graff-Radford i Uitti, 1998; Uc, Rizzo, Anderson, Shi i Dawson, 2004), i dels subjectes amb DCLL (Alegret et al., 2009; Mapstone, Steffenella i Duffy, 2003; Nordlund et al., 2005).

Una de les proves més utilitzades per a valorar la praxi visuoconstructiva és la còpia de la ROCF. En pacients amb DTA i DCLL s'ha constatat una clara alteració en aquest tipus de tasques (Ardila et al., 2000; Berry, Allen i Schmitt, 1991; Bigler, Rosa, Schultz, Hall i Harris, 1989; Borson et al., 1999; Parsey i Schmitter-Edgecombe, 2011; Pinto i Peters, 2009). Cal remarcar, però, que aquest test, a banda de la praxi i de la memòria, requereix de varies funcions cognitives per a la seva correcta realització tals com la planificació, l'organització perceptiva i l'execució motora (Meyers i Meyers, 1995) que podrien influir en els resultats d'aquests pacients.

ESTUDI DE VALIDACIÓ DIAGNÒSTICA

Una vegada constatada la importància de la valoració neuropsicològica en l'estudi de la MA, és cabdal descriure alguns dels conceptes psicomètrics clau en l'exploració neuropsicològica per tal d'entendre els procediments utilitzats en el procés de validació diagnòstica dels tests NN duts a terme en el present treball.

Ús de correccions demogràfiques en les proves diagnòstiques en neuropsicologia

La selecció de dades normatives apropiades és un requisit per a la pràctica neuropsicològica efectiva i competent. L'elecció de normes adequades és tan important com la selecció del test (Lezak, Howieson i Loring, 2004; Mitrushina, Boone, Razani i D'Elia, 2005). A més, el neuropsicòleg necessita tenir en compte les característiques específiques de les normes que utilitza ja que les puntuacions en un test poden tenir conseqüències tals com un diagnòstic. Fins no fa massa, els neuropsicòlegs es basaven exclusivament en les puntuacions brutes i els punts de tall que se'n derivaven per tal de determinar el nivell d'execució d'un individu, i les mostres de referència consistien únicament en individus "normals" i "patològics". Amb el temps, la neuropsicologia ha optat per fer el canvi a la noció de mostra normativa, concepte que comprèn un nombre considerable d'individus amb característiques demogràfiques específiques (Strauss, Sherman i Spreen, 2006). Aquest canvi ha tingut lloc arrel del descobriment per part de clínics i investigadors de la correlació que existeix entre els factors demogràfics i les puntuacions en els tests neuropsicològics. Actualment, existeixen dues línies de pensament al voltant de la proximitat que han de tenir les normes amb les característiques demogràfiques de l'individu que és avaluat. La primera d'elles postula que les normes han de ser el màxim de representatives de la població general i, de manera diametralment oposada, la segona defensa que les normes s'haurien d'aproximar el màxim possible al subgrup al qual pertany l'individu en qüestió. Tot i que la majoria de neuropsicòlegs defensen la segona línia com a preferible, aquesta no té perquè ser necessàriament sempre la millor opció. Tenint en compte que la sensibilitat, l'especificitat i els punts de tall que marquen el dèficit en un test depenen, per extensió, de les normes seleccionades, el fet d'escollir unes normes necessita d'una compensació entre el risc de produir falsos negatius i el de produir falsos positius. Així, l'ús de normes àmpliament representatives versus l'ús de normes demogràficament específiques dependrà de la finalitat de l'avaluació, ja sigui diagnòstica, de tractament o de definició de necessitats. Així i tot, en moltes situacions clíniques l'avaluació neuropsicològica implicarà ambdues aproximacions. La demència és un dels casos en què les correccions demogràfiques podria ser

qüestionat ja que l'edat i l'escolaritat en són factors de risc. Per tant, el fet d'evitar els efectes d'aquestes variables demogràfiques podria fer disminuir el poder predictiu d'algunes mesures de deteriorament cognitiu (Sliwinski et al., 1997, 2003). O'Connell i col·laboradors (2004) van descriure que l'ús de dades normatives corregides per edat i escolaritat feien fracassar el 3MS, una versió del MMSE, a l'hora de millorar l'exactitud diagnòstica per al cribratge de la demència o del deteriorament cognitiu. Aquests estudis argumenten que, una vegada aplicades les correccions normatives per unes variables determinades, aquestes poden incloure correccions d'altres variables demogràfiques i que, per tant, pot succeir una sobrecorrecció, amb el risc que això suposa d'augmentar els falsos negatius (Fastenau, 1998). Aquests arguments però han estat àmpliament rebutats (per a una revisió exhaustiva veure Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006). Les puntuacions ajustades per factors demogràfics han estat utilitzades àmpliament en l'exploració neuropsicològica per tal de minimitzar l'impacte de variables confusores en el diagnòstic de deteriorament cognitiu (Strauss et al., 2006). The Psychological Corporation (2002) postula que aquestes s'haurien d'utilitzar per inferir punts forts i punts febles relatius a un presumpte nivell pre-morbid estàndar. No obstant, és necessari balancejar els riscos i els beneficis d'utilitzar normes específiques i en qualsevol cas s'haurien de fer servir amb ple coneixement de les implicacions i de les situacions en les que és adequat utilitzar-les. En qualsevol cas, la decisió d'utilitzar punts de tall ajustats hauria d'estar basat en el coneixement i la comprensió del context en el qual s'aplicaran, això inclou el coneixement de la línia base de la patologia en particular dins del subgrup, la sensibilitat i l'especificitat de les mesures en qüestió i el cost dels errors de falsos positius i falsos negatius (Strauss et al., 2006).

Processos de validació diagnòstica d'instruments neuropsicològics

La validesa d'un test es podria definir com el grau en què un test mesura realment el que pretén mesurar (Strauss et al., 2006) o segons Nunnally i Bernstein (1994): "the term validity denotes the scientific utility of a measuring instrument, broadly statable in terms of how well it measures what it purports to measure" (p. 112). En la literatura trobem diferents categories o tipus d'evidència de la validesa (Strauss et al., 2006). Un dels usos més comuns de l'exploració neuropsicològica és el d'obtenir una impressió diagnòstica. La validesa relacionada amb el diagnòstic clínic pretén classificar o distingir entre dos grups de la manera el més exacte possible. Quan la finalitat del test és diagnòstica, el que es pretén és determinar la presència d'atributs, condicions o dèficits específics en un individu que és examinat, i que presenta una simptomatologia determinada que suggereix el diagnòstic en qüestió, per tal de valorar la presència o absència d'una malaltia. Per tant, s'intenta

relacionar les puntuacions en un test amb un diagnòstic de tipus binari. Per norma general, l'exactitud diagnòstica s'obté a partir de l'administració d'un o més tests a una mostra que ja ha estat classificada respecte a una malaltia d'interès mitjançant un *gold standard*. Aquest vol ser reemplaçat pels tests que s'estan valorant per qüestions ja sigui econòmiques, de temps, tècniques, o d'altres. Es poden distingir dos aspectes de la validesa de diagnòstic, per una banda, la identificació amb exactitud d'un diagnòstic en un individu determinat a partir d'un test i per l'altra, la identificació amb exactitud d'un diagnòstic en un individu a partir de la combinació de tests.

La manera més senzilla de relacionar els resultats en un test amb diagnòstics binaris és mitjançant la utilització de punts de tall. Aquests, classifiquen els subjectes examinats segons si la seva puntuació se situa per sobre o per sota del mateix punt de tall i els classifica en el grup de "positius" o "negatius". Les coincidències amb el *gold standard* serien els casos veritables positius i negatius (VP i VN), mentre que les desavinences serien els casos falsos positius i negatius (FP i FN). La proporció de subjectes diagnosticats de positius segons el *gold standard* i ben classificats pel test seria la sensibilitat. Per altra banda, la proporció de subjectes diagnosticats com a negatius segons el *gold standard* i ben classificats pel test seria l'especificitat. La sensibilitat i l'especificitat es poden combinar en un sol índex, la raó de probabilitat positiva (*positive likelihood ratio*, LR+), per tal de calcular la probabilitat de que un resultat positiu en un test provingui d'un subjecte positiu segons el *gold standard*, i la raó de probabilitat negativa (*negative likelihood ratio*, LR-) que s'interpreta a l'inversa. A mesura que la LR s'apropa a 1, la classificació duta a terme pel test s'aproxima a l'assignació de subjectes per atzar. La sensibilitat, l'especificitat i la LR +/- són propietats fixes d'un test en la mesura que els valors s'hagin extret d'una mostra normativa adequada i que el test s'apliqui dins de la població normativa. Tot i que un test pot tenir una alta sensibilitat i especificitat, cal també valorar el seu valor clínic. Així, un test pot tenir un alt valor en termes d'exactitud classificatòria a nivell grupal, però a l'hora de prendre decisions diagnòstiques, a nivell individual en un context clínic, cal considerar altres índexs. Aquests són el valor predictiu positiu i el valor predictiu negatiu (VPP i VPN respectivament), és a dir la probabilitat que un subjecte amb un resultat positiu en el test tingui realment la malaltia i, a l'inversa, que un subjecte amb un resultat negatiu en el test no la pateixi realment. Quan el valor predictiu s'apropa a 0.50, els subjectes tenen la mateixa probabilitat de patir la malaltia que de no patir-la, independentment del resultat obtingut en la prova. Quan el valor predictiu és per sota de 0.50, les classificacions o el diagnòstic basats en el test tenen més possibilitats de ser incorrectes que correctes. Els valors predictius d'un test són índexs variables d'un test ja que depenen de la prevalença de la malaltia en qüestió en un context determinat.

Existeixen diferents mètodes per tal de determinar quin és el punt de tall òptim d'un test per a diagnosticar una malaltia determinada. Un dels més utilitzats per la seva rigurositat i utilitat és la corba ROC (de l'anglès *Receiver Operating Characteristics*) o proporció de mostra correctament classificada. En les últimes dècades, nombrosos estudis en el camp de la biomedicina han utilitzat les corbes ROC per a distingir entre individus patològics i sans (Strike, 1995; Shapiro, 1999). La corba ROC sorgeix de la representació gràfica de la proporció dels VP o sensibilitat (eix de les Y) per la proporció dels FP o 1-especificitat (eix de les X) associats amb cadascuna de les puntuacions del test. Un altre dels criteris que s'utilitzen per a determinar el punt de tall òptim per a una determinada malaltia és el càlcul de l'índex de Youden (YI, de l'anglès *Youden Index*; Everitt, 2002; Perkins i Schisterman, 2005) que representa la màxima distància de la vertical entre la corba ROC i la diagonal o línia de canvi. Un valor del YI igual a 1 representa el 100% de subjectes ben classificats per la prova, mentre que quan és igual a 0 significa que les puntuacions dels subjectes se solapen completament. Una de les avantatges del YI per sobre de la corba ROC és que proporciona un criteri per escollir el punt de tall òptim en el que el YI és maximitzat. Existeixen altres mètodes per a obtenir el punt de tall òptim però, en aquest treball, es va considerar el YI ja que és un dels més senzills d'aplicar i no requereix d'informació addicional per a calcular-lo.

Un altre concepte a tenir en compte dins de l'àmbit de la validesa diagnòstica és la validesa incremental, dimensió de la validesa de gran importància per a la neuropsicologia clínica (Mitrushina, 2005). El principal objectiu de la validesa incremental és el de determinar si l'addició de variables potencialment rellevants a nivell clínic, com serien les puntuacions en un test, contribueix a millorar la classificació o predicció més enllà de les realitzades mitjançant els tests ja coneguts o utilitzats per a un diagnòstic en concret (Maroof, 2012; Haynes i Lench, 2003). Un pas més enllà, la validesa incremental discriminant seria el grau en què una mesura identifica persones ja emplaçades dins d'un grup segons una altra mesura (Haynes i Lench, 2003). Aquesta addició de noves mesures que augmenten la potència diagnòstica milloraria, en definitiva, el poder predictiu i la presa de decisions clíniques, no només optimitzant l'eficiència sinó també millorant l'eficàcia de l'avaluació (Garb, 2003; Hunsley, 2003; Hunsley i Mash, 2005). Existeix una manca important de literatura sobre la metodologia adequada per a avaluar la validesa incremental i la majoria d'estudis existents respon més a qüestions teòriques que a qüestions relacionades amb la pràctica clínica (Carrasco, Holgado, Del Barrio i Barbero, 2008). El mètode més utilitzat per a examinar la validesa incremental és l'anàlisi de regressió jeràrquica que proporciona un índex que es calcula a partir del coeficient de determinació. Una vegada es té la certesa de que l'addició de diferents tests poden augmentar el poder predictiu alhora de diagnosticar una patologia en concret, serà interessant observar com actuen conjuntament a nivell clínic. Una

Introducció

manera d'analitzar aquest comportament pot ser a través de l'anàlisi multiROC, un sistema capaç de presentar un mètode gràfic que combina diversos tests i proposa punts de tall que combinats poden ajudar a millorar les decisions diagnòstiques quan indiquen un guany incremental en sensibilitat i/o especificitat i, per tant, que hi afegeix validesa diagnòstica (Schultz, 1987).

Objectius i Hipòtesis

OBJECTIUS

1. Analitzar la validesa diagnòstica de la bateria NN per al DCLL i la DTA probable mitjançant l'anàlisi ROC, el càlcul dels punts de tall òptims i dels valors predictius positius i negatius.
2. Analitzar la validesa diagnòstica incremental mitjançant l'anàlisi multiROC i el càlcul d'algoritmes que incloguin punts de tall consecutius amb els valors predictius positius i negatius resultants.
3. Comparar els valors resultants d'ambdues anàlisis de validesa per tal d'optimitzar la identificació dels subjectes amb DCLL i DTA probable.
4. Observar l'eficàcia classificatòria per al DCLL d'un algoritme clínic NN seleccionat a partir dels criteris cognitius que s'inclouen en les recomanacions del National Institute on Aging i del grup de treball de la Alzheimer Association.

HIPÒTESIS

Respecte als objectius 1 i 2. Es preveu que les proves de memòria seran les que millor separaran els grups patològics respecte dels controls i que per tant presentaran millors valors predictius de la patologia, tant pel que fa a les anàlisis de validesa dels tests per separat com d'un conjunt de tests.

Respecte a l'objectiu 3. S'espera observar un increment de la potència diagnòstica així com del poder predictiu a partir de la combinació de punts de tall consecutius resultat de l'agrupament de diferents proves cognitives diagnòstiques.

Respecte a l'objectiu 4. S'espera trobar un percentatge molt alt de ben classificats per al grup de DCLL respecte al de Controls amb el conjunt de variables NN de diferents àmbits cognitius seleccionades segons criteris clínics.

Material i mètodes

SUBJECTES

Aquest treball inclou subjectes majors de 49 anys del projecte NN. La mostra global NN principal incloïa 535 subjectes (356 controls, 79 pacients amb DCLL, i 100 pacients amb DTA probable). Els subjectes es van classificar segons la Global Deterioration Scale (GDS; Reisberg et al., 1982), instrument àmpliament utilitzat per a graduar la gravetat de la demència. La GDS descriu 7 estadis des de la normalitat fins a la demència greu. La mostra de controls NN es va classificar com a GDS 1 i 2, estadis que descriuen gent sana sense deteriorament cognitiu objectiu, amb o sense queixes de memòria, menors i majors de 65 anys, respectivament. Els subjectes amb DCLL de la mostra NN es van considerar com a GDS 3 i els subjectes amb DTA es van classificar com a GDS 4 i GDS 5, és a dir amb demència lleu i moderada respectivament. El projecte NN no va incloure subjectes dels estadis 6 i 7 de l'escala GDS, amb demència de severa a molt greu.

El reclutament de la mostra es va realitzar de manera incidental. Els subjectes dels grups de pacients amb DCLL i DTA es va dur a terme de manera consecutiva d'entre aquells pacients que acudien a les consultes de Neurologia de diversos hospitals espanyols i que acceptaven participar. Els subjectes control es van reclutar a partir de la difusió del projecte entre els acompanyants de pacients de les consultes de Neurologia, de cartells informatius en centres d'adults i de la recomanació de persones involucrades en el projecte. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de l'actual Parc de Salut Mar i pels comitès dels altres centres participants, i es va dur a terme d'acord amb la Declaració de Hèlsinki (World Medical Association, 1997) i les seves subsegüents esmenes, així com les regulacions de la Unió Europea per a la recerca en salut.

Tots els participants eren d'ètnia caucàsica, residents a Espanya i amb un nivell mínim de lectura i escriptura que els permetés de realitzar les proves. La llengua d'escolarització depenia del lloc de procedència (castellà, català, gallec o eusquera), però tots eren castellanoparlants independentment de la seva llengua materna. Es va requerir que tots els subjectes acudissin acompanyats d'un informador fiable que pogués aportar informació sobre la cognició, la funcionalitat i la salut del participant. Cap dels participants va rebre remuneració de cap tipus per la seva participació en l'estudi. Els subjectes van ser seleccionats segons els criteris d'inclusió i exclusió que es detallen en les taules 1 i 2.

El diagnòstic, inclosa la selecció dels subjectes control, es va dur a terme mitjançant una entrevista clínica amb el participant i l'informador i una exploració física i neurològica completa, segons el model de l'estudi multicèntric de demències de la Sociedad Española de Neurología. Es va realitzar una valoració neuropsicològica de

cribratge duta a terme per neuropsicòlegs experts. En el procés de selecció i classificació dels participants es van utilitzar els següents instruments: (i) la versió espanyola validada (Blesa et al., 2001) del Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein, Folstein, McHugh, 1975), (ii) la versió espanyola validada (Böhm et al., 1998) de la Interview for Deterioration of Daily Living in Dementia (IDDD; Teunisse, Derix i Crever, 1991), (iii) la versió espanyola de 17 ítems de la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton, 1960), i (iv) la Modified Ischemia Score (Rosen, Terry, Fuld, Katzman i Peck, 1980).

Com a part del diagnòstic general i dels procediments de classificació es va recollir la següent informació: (i) sociodemogràfica (per ex. edat, escolaritat, gènere), (ii) antecedents familiars (per ex. malaltia d'Alzheimer), (iii) hàbits de salut (per ex. consumició de cafè), (iv) queixes de memòria, (v) dades antropomètriques (per ex. lateralitat, pes), (vi) Portadors de l'al·lel ApoE 14 (en una submostra), (vii)

TAULA 1. Criteris d'inclusió

1. Full de consentiment informat aprovat pel Comitè Ètic, signat pel subjecte, el cuidador (si cal) i l'investigador.
2. Classificació en un dels següents grups diagnòstics:
 - a. Control
 - b. Deteriorament Cognitiu Lleu segons els criteris de estudi
 - c. Malaltia d'Alzheimer Probable lleu a moderadament greu, segons els criteris DSM-IV i els criteris NINCDS-ADRDA
3. Edat igual o superior a 50 anys.
4. Audició, visió i condicions físiques adequades per a realitzar les avaluacions (s'ha d'utilitzar les mesures protèctives correctores).
5. Capacitat suficient per a llegir i escriure.
6. Disponibilitat d'un cuidador per a assistir a totes les visites clíniques d'avaluació (en el cas de MA).
7. Neuroimatge en els 18 mesos anteriors a la selecció compatible amb un diagnòstic de DCLL o de MA probable en els subjectes diagnosticats com a tals.
8. Valor en l'escala d'isquèmia de Rosen menor o igual a 4.
9. Valors MMSE (aplicar criteris de correcció NORMACODEM, Blesa et al., 2001) en el moment de la selecció:
 - ≥ 24 en el cas dels subjectes control
 - > 21 en el cas de DCLL
 - de 14 a 27 (ambdós valors inclosos) en el cas de MA
10. Estat mèdic i farmacològic estable durant 3 mesos consecutius immediatament abans del començament de l'estudi.
11. Absència d'anomalies clínicament significatives en l'exploració física, història clínica o resultats clínics de laboratori durant la selecció.

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; MA, malaltia d'Alzheimer; MMSE, Mini-Mental State Examination

antecedents mèdics (per ex. cardiovasculars, metabòlics/endocrins), i (viii) tractaments farmacològics actuals segons la American Hospital Formulary Service Pharmacologic-therapeutic classification.

Els pacients van ser diagnosticats de DCLL segons els següents criteris: (i) cap restricció d'edat (en el projecte NN majors els subjectes havien de tenir almenys 50 anys d'edat), (ii) deteriorament de la capacitat cognitiva referit pel pacient i/o confirmat per l'informant, (iii) deteriorament gradual de com a mínim 6 mesos de duració, (iv) puntuació ajustada per edat i escolaritat en la memòria de textos diferida i/o en l'evocació categorial del Test Barcelona (Peña-Casanova, 1991) per

TAULA 2. Criteris d'exclusió

1. Falta de voluntat o incapacitat del pacient, cuidador o ambdós, èr a col·laborar adequadament amb l'estudi.
2. Estar rebent cures especialitzades en una residència (per al grup MA).
3. Qualsevol patologia del sistema nerviós central diferent a la malaltia d'Alzheimer, que pugui afectar la cognició (malaltia de Parkinson, malaltia de Huntington, tumor cerebral, hidrocefàlia, Paràlisi Supranuclear Progressiva, epilèpsia, hematoma subdural, esclerosi múltiple, història d'infart cerebral, etc.).
4. Causa alternativa de la demència, que no sigui la malaltia d'Alzheimer, com es determina mitjançant neuroimatge en els 18 mesos previs a la selecció.
5. Episodi depressiu major o trastorn distímic, segons els criteris DSM-IV.
6. Hipotiroïdisme clínicament significatiu, determinat per l'avaluació de la funció tiroide en la selecció (previ o actual).
7. Deficiència de vitamina B12 clínicament significativa en els 12 mesos anteriors a l'inici (previ o actual).
8. Malaltia cardiovascular inestable o clínicament significativa en els 6 mesos anteriors i que, a judici del clínic, pugui tenir impacte en les capacitats mentals.
9. Diabetis insulíndependent.
10. Sífilis terciària.
11. Malaltia renal clínicament significativa o insuficiència renal, definida per una creatinina de >170 µmol/l o >1,9 mg/dl.
12. Malaltia o insuficiència hepàtica clínicament significativa, incloent valors de la funció hepàtica majors de tres vegades el límit superior normal.
13. Infecció per VIH coneguda.
14. Història o presència d'abús d'alcohol o d'altres drogues en els 24 mesos anteriors a l'inici.
15. Presència d'hipoacúsia greu, ambliopia important o ceguesa.
16. Existència de qualsevol situació que pogués fer al pacient o cuidador, segons l'opinió de l'investigador principal, inadequats per a l'estudi.

MA, malaltia d'Alzheimer; VIH, virus de la immunodeficiència humana.

sota del percentil 16 (1 DE), (v) puntuació ajustada per edat i escolaritat en la versió espanyola del MMSE superior a 21 i igual a 3 en la Global Deterioration Scale (GDS), (vi) el trastorn no té la suficient intensitat per a establir el diagnòstic de demència, ni existeix presència de delirium, (vii) no existeix cap procés vascular, sistèmic o psiquiàtric que pugui explicar la simptomatologia.

TAULA 3. Criteris diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer.

Criteris DSM-IV per a la malaltia d'Alzheimer (APA, 1994)

A. Desenvolupament de múltiples dèficits cognoscitius que es manifesten per ambdós:

1. Deteriorament de la memòria (deteriorament de la capacitat per aprendre nova informació o recordar informació apresada prèviament)
2. Una (o més) de les següents alteracions cognoscitives:
 - a. Afàsia (alteració del llenguatge)
 - b. Apràxia (deteriorament de la capacitat per a realitzar activitats motrius, estant intacta la funció motriu)
 - c. Agnòsia (fallida en el reconeixement o identificació d'objectes, estant intacta la funció sensorial)
 - d. Alteració de l'execució (per ex., planificació, organització, seqüenciació i abstracció)

B. Els dèficits cognoscitius en cadascun dels criteris A1 i A2:

1. Provoquen un deteriorament significatiu de l'activitat laboral i social
2. Representen una decadència important del nivell previ d'activitat

C. El curs es caracteritza per un inici gradual i un deteriorament cognoscitiu continu

D. Els dèficits cognoscitius dels criteris A1 i A2 no es deuen a cap dels següents factors:

1. Altres malalties del sistema nerviós central que provoquen dèficit de memòria cognoscitiu (p. ex., malaltia cardiovascular, malaltia de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefàlia normotensiva, tumor cerebral)
2. Malalties sistèmiques que poden provocar demència (p. ex., hipotiroidisme, deficiència d'àcid fòlic, vitamina B12 i niacina, hipercalcèmia, neurosífilis, infecció per VIH)
3. Malalties induïdes per substància

E. Els dèficits no apareixen exclusivament en el transcurs d'un deliri

F. L'alteració no s'explica per la presència d'una altre trastorn de l'Eix I del DSM-IV (p. ex. trastorn depressiu major, esquizofrènia, etc.).

Criteris NINCDS-ADRDA per a la malaltia d'Alzheimer (McKhann et al., 1984)

I. Criteris per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable

1. Demència establerta per examen clínic i documentada pel MMSE, l'escala de Blessed o alguna prova similar i confirmada per tests neuropsicològics
2. Dèficit en dos o més àrees de la cognició
3. Empitjorament progressiu de la memòria o d'altres funcions cognitives

-
4. Absència d'alteracions de la consciència
 5. Inici entre els 40 i 90 anys, més freqüentment després dels 65 anys d'edat
 6. Absència d'alteracions sistèmiques o d'altres malalties cerebrals que per elles mateixes poguessin donar compte dels trastorns progressius en la memòria i la cognició
-
- II. El diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable està recolzat per:**
1. Deteriorament cognitiu de funcions cognitives específiques com el llenguatge (afàsia), les habilitats motrius (apràxia) i la percepció (agnòsia)
 2. Alteració de les activitats de la vida diària i patrons de conducta alterats
 3. Història familiar de trastorns similars, particularment si estan confirmats neuropatològicament
 4. Exploracions de laboratori que mostren: punció lumbar avaluada mitjançant tècniques estàndar normal, patró normal o increment d'activitat lenta en el ECG, evidència d'atròfia cerebral en la TAC o la RM i progressió documentada mitjançant observacions seriadades
-
- III. Altres trets clínics consistents amb el diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer probable, després de l'exclusió d'altres causes de demència diferents de la malaltia d'Alzheimer**
1. Períodes de calma en el curs de progressió de la malaltia
 2. Síntomes associats de depressió, insomni, incontinència, deliris, al·lucinacions, reaccions catastròfiques verbals, emocionals o físiques, alteracions sexuals i pèrdua de pes
 3. Altres alteracions neurològiques en certs pacients, especialment en les fases més avançades de la malaltia, incloent signes motors (increment del to muscular, mioclonies o trastorns de la marxa)
-
- IV. Trets que fan incert el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable**
1. Inici brusc, apoplèctic
 2. Troballes neurològiques focals com hemiparèsia, trastorns sensorials, defectes de camps visuals i incoordinació en fases primerenques del curs de la malaltia
 3. Crisis o trastorns de la marxa a l'inici o molt al principi del curs de la malaltia
-
- V. Diagnòstic de malaltia d'Alzheimer possible**
1. Es pot realitzar en base de la síndrome de demència, en absència d'altres alteracions neurològiques, psiquiàtriques o sistèmiques suficients per causar demència, i en presència de variacions a l'inici, la presentació i el curs clínic
 2. Es poden realitzar en presència d'una segona malaltia sistèmica o malaltia cerebral suficient per produir demència, que no es considera ser la causa de la demència
 3. S'hauria d'utilitzar en estudis d'investigació quant s'identifica un únic trastorn cognitiu greu en absència d'una altra causa identificable
-

El grup de pacient amb DTA es va determinar seguint els criteris NINCDS/ADRDA (McKhann et al., 1984) i DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) per a la malaltia d'Alzheimer possible (veure taula 3). Els subjectes es trobaven en fase de demència lleu o moderada, és a dir en els estadis 4 i 5 de l'escala GDS.

En aquest treball es va crear una mostra de validació. A partir de la mostra NN global es va seleccionar un total de 298 subjectes. En primer lloc, es van descartar els subjectes GDS 5 del grup d'individus amb DTA amb l'objectiu de delimitar el màxim cadascun dels grups patològics. En segon lloc, i mitjançant la tècnica de l'aparellament, es van balancejar els subjectes control per edat i escolaritat amb els subjectes dels grups de pacients. Així, es van incloure un total de 149 subjectes control (GDS 1 i 2), 79 subjectes amb DCLL (GDS 3) i 70 subjectes amb DTA (GDS 4). La figura 1 il·lustra el diagrama de fluxe de la mostra de validació i en la taula 4 es presenten les dades sociodemogràfiques més importants de la mostra de validació NN utilitzada.

TAULA 4. Dades sociodemogràfiques de la mostra de validació NEURONORMA.

	C (149)	DCLL (79)	DTA (70)	ANOVA	
Edat	72,60 (6,94)	72,82 (6,53)	73,59 (7,69)	No sign.	-
Escolaritat	8,62 (5,31)	8,03 (4,76)	7,70 (4,77)	No sign.	-
Gènere (% dones)	54,4	57	65,7	-	DTA*
MMSE brut	28,30 (1,74)	25,77 (2,22)	21,07 (4,10)	Sign.	-
MMSE ajustat	29,16 (1,63)	26,81 (2,28)	22,17 (3,76)	Sign.	-

C, Controls; DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; DTA, Demència Tipus Alzheimer, MMSE, Mini Mental State Examination

FIGURA 1. Diagrama de fluxe de la mostra

RECLUTAMENT

MOSTRA NEURONORMA GLOBAL MAJORS n=535

MOSTRA NORMATIVA	MOSTRA CLÍNICA n=179
CONTROLS n=356	DCLL n=79
	DTA n=100
	GDS 4 n=70
	GDS 5 N=30

INCLOSOS (aparellament)

MOSTRA DE VALIDACIÓ n=298

NO INCLOSOS n=207

CONTROLS n=149	DCLL n=79	DTA/GDS 4 n=70
----------------	-----------	----------------

TEST COMPLETAT I ANALITZAT

DÍGITS	149	79	70	perduts=0
CUBS CORSI	145	74	70	perduts=9
TMT A	146	76	69	perduts=7
TMT B	130	60	39	perduts=69
SDMT	142	76	64	perduts=16
BNT	139	76	70	perduts=13
TOKEN TEST	142	75	68	perduts=13
JLO	140	72	50	perduts=36
ROCF	136	70	62	perduts=30
FCSRT	140	73	55	perduts=30
FV	144	75	70	perduts=9
STROOP	144	72	67	perduts=15
TOL	144	69	37	perduts=48
VOSP	141	73	64	perduts=20

DCLL, deteriorament cognitiu lleu; DTA, demència tipus Alzheimer; GDS, Global Deterioration Scale; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; JLO, Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura complexa de Rey; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, fluència verbal; TOL Torre de Londres; VOSP, Visual Object and Subject Perception.

MESURES NEUROPSICOLÒGIQUES

Aquest treball pretén analitzar la validesa diagnòstica d'una sèrie de tests neuropsicològics per tal de diferenciar entre ells individus amb DCLL, DTA i subjectes control. Els instruments inclosos en aquest estudi van ser seleccionats prèviament en els objectius i els mètodes del projecte NN. Del total de variables recollides en el projecte, han estat seleccionades 33 variables cognitives provinents de 13 proves neuropsicològiques. S'ha descartat els resultats de la prova Letter-Number Sequencing i de nou mesures de fluència verbal obtingudes per considerar-les redundants amb altres proves incloses. A continuació es presenta una descripció de cadascun d'aquests tests, les variables que s'han analitzat i els àmbits neuropsicològics que pretenen mesurar. Seguidament i a la taula 5 es mostra un resum de les mesures neuropsicològiques emprades i els àmbits cognitius que exploren.

TAULA 5. Proves neuropsicològiques incloses en aquest estudi i que componen la bateria del projecte NEURONORMA.*

Prova	Referència	Principals funcions cognitives
Dígits	Peña-Casanova, 1991	Atenció, Memòria de treball verbal
Test de Corsi	Kaplan et al., 1991; Wechsler, 2004	Atenció, Memòria de treball visual
Trail Making Test (TMT)	Reitan i Wolfson, 1993	Atenció, Execució
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Smith, 1991	Atenció, Execució
Boston Naming Test (BNT)	Kaplan, Goodglass i Weintraub, 2001	Llenguatge, Denominació
Token Test	De Renzi i Faglioni, 1978	Llenguatge, Comprensió
Judici d'Orientació de Línies (JLO)	Benton, Hannay i Varney, 1975	Funció Visuoespacial
Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF)	Meyers i Meyers, 1995	Praxi constructiva, Memòria visual
Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)	Buschke, 1984	Memòria verbal
Fluència verbal	Peña-Casanova, 1991	Funció executiva, Llenguatge
Test d'Interferència Color-Paraula de Stroop	Golden, 1978	Funció executiva, Inhibició
Torre de Londres - versió Drexel (TOL ^{DX})	Cullbertson i Zilmer, 2001	Funció executiva, Planificació
Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)	Warrington i James, 1991	Funció visuoperceptiva i visuoespacial

*S'inclouen els noms dels tests abreviats directament de l'anglès en tots els casos, les referències de les versions utilitzades i les principals funcions cognitives valorades pels tests.

Dígits

El *span* verbal és una tasca d'atenció i memòria de treball verbal que consisteix en repetir seqüències de dígits que s'allarguen de manera progressiva. Es compon de dos subtests, un de repetició en sentit directe i un altre en sentit invers. En el projecte NN es va utilitzar la versió inclosa en el test Barcelona (Peña-Casanova, 1991). Es van analitzar dues variables, una per el *span* directe amb un rang del 0 al 9, i l'altre per a l'invers amb un rang del 0 al 8.

Test de Corsi

El *span* visual és un test d'atenció i memòria visual que prové de la Wechsler Memory Scale-III (WMS, Wechsler, 2004). Consisteix en la repetició d'una seqüència de moviments realitzats per un examinador en un taulell amb nou cubs distribuïts aleatòriament. L'examinador toca els cubs en un ordre determinat i el subjecte ha de repetir els mateixos cubs en el mateix ordre. Es compon de dos subtests, un de *span* directe i l'altre d'invers. Les variables recollides corresponen a l'últim ítem realitzat correctament. Cal mencionar que en aquest estudi el *span* no coincideix amb aquesta variable sinó que seria l'equivalent al número d'elements repetits (*span*) menys 1. El rang de puntuacions per a ambdós subtests és del 0 al 8.

Trail Making Test (TMT)

El TMT és una tasca de rastreig visual, atenció alternant, flexibilitat mental i funció motora (Crowe, 1998). Aquest test va ser creat originàriament per Partington i Leiter (1949) i adaptat posteriorment per Reitan i Wolfson per afegir-lo a la bateria Halstead-Reitan (1985). La tasca consta de dues parts, A i B. En la part A, es presenta un full amb números distribuïts a l'atzar que el pacient ha d'unir amb una línia en la seva seqüència natural. En la part B, s'incorporen lletres i el subjecte ha d'unir en una línia alternant els números i les lletres de manera que segueixin la seqüència numèrica i alfabètica respectivament. La prova es va administrar segons les normes d'administració descrites per Reitan i Wolfson (1993). No es va establir límit de temps per a la realització de la tasca. La puntuació recollida va ser el temps per a complertar cadascuna de les parts del test en segons.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

El SDMT és una tasca d'atenció, búsqueda visual i velocitat psicomotora (Shum, McFarland, Bain i Humphreys, 1990), en la que la memòria també hi té un paper important ja que en facilita l'execució (Laux i Lane, 1985). La versió actual va ser creada com a instrument de cribratge d'alteració cerebral en infants i adults (Smith, 1991). La tasca consisteix en la presentació d'una clau en la que apareixen aparellats una sèrie d'elements geomètrics senzills amb números de l'u al nou. A continuació es presenta de manera aleatòria una sèrie d'aquests símbols i el subjecte ha d'escriure el número que li correspon a cadascun d'ells en una casella adjacent. Es realitza una part d'entrenament amb deu elements. Seguidament es concedeixen 90 segons per a que el subjecte escrigui tants números com pugui. L'administració de la prova es va dur a terme segons els procediments estàndar indicats en el manual del test (Smith, 1991). La puntuació màxima és de 110.

Boston Naming Test (BNT)

El BNT forma part d'una àmplia bateria per a explorar els diferents components del llenguatge en l'afàsia, la Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE; Goodglass i Kaplan, 1983). L'ús del BNT com a test independent per a valorar la denominació visuo-verbal és molt habitual en l'exploració neuropsicològica. En el projecte NN es va utilitzar una adaptació espanyola experimental (Quiñones-Úbeda et al., 2004) de l'última versió del BNT original (Kaplan, Goodglass i Weintraub, 2001), que va ser modificada per tal d'adaptar-la al context espanyol. El procés d'adaptació ha estat descrit en articles previs a aquest treball (Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Aguilar et al., 2009; Quiñones-Úbeda et al., 2004). A continuació es descriu breument el procediment d'adaptació que es va desenvolupar en tres fases. En primer lloc, tres investigadors van preparar de manera independent tres traduccions a l'espanyol. En segon lloc, les tres traduccions es van conciliar en una de sola i es va comprovar les paraules en el diccionari oficial de la Real Academia Española (2001). Finalment, aquesta versió es va verificar empíricament en quatre individus espanyols nadius. A més, per tal d'adaptar el vocabulari al context espanyol es va substituir l'ítem "pretzel", paraula molt poc freqüent en llengua espanyola, pel de "magdalena". El BNT consisteix a presentar visualment 60 làmines que contenen dibuixos d'objectes ordenats en funció del seu grau de familiaritat i freqüència. El subjecte ha de produir el nom de l'objecte que se li mostra. En cas de percepció errònia es facilita una pista semàntica i si el subjecte continua sense recuperar el nom adequat per a aquell objecte se li ofereix una pista fonològica. La variable principal s'obté del sumatori d'ítems denominats sense ajuda i d'aquells correctes amb la pista semàntica, amb un rang de 0 a 60.

Token Test

Instrument per a mesurar la comprensió verbal en el que a mesura que augmenta la dificultat de la tasca hi intervé la memòria de treball de manera important. El test consta de 36 ordres distribuïdes en sis parts de dificultat creixent i 20 fitxes en cinc colors (blanc, groc, verd, blau, i negre), dues formes (quadrat i rodona) i dos tamanys (gran i petit) diferents (De Renzi i Faglioni, 1978). La tasca consisteix a donar unes ordres que el subjecte ha d'executar amb les fitxes presentades de manera preestablerta. En les cinc primeres parts l'examinador pot repetir l'ordre si el subjecte no ha executat bé l'acció. En la sisena part no es permet la repetició. El rang de puntuació va de 0 a 36, un punt per les respostes a la primera, mig punt per les respostes en cas de repetició.

Judici d'Orientació de Línies (JLO)

Test dissenyat per Benton, Hannay i Varney (1975) que explora la percepció espacial. Es tracta de presentar al subjecte una sèrie de làmines en les que apareix un segment amb una inclinació determinada, acompanyat d'un ventall de segments en diferents angles que serveixen de referència. La tasca consisteix a aparellar 30 segments amb el model en base a la seva inclinació. Prèviament es presenten cinc ítems de pràctica. La puntuació té un rang de 0 a 30.

Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF)

La figura va ser dissenyada per Rey el 1941 i sistematitzada per Osterrieth el 1944. Es troba entre els deu tests neuropsicològics més utilitzats (Rabin, Barr i Burton, 2005). A banda de valorar la capacitat pràctica constructiva gràfica i la memòria visual, aquest test requereix d'altres processos cognitius com ara la planificació, l'organització perceptiva i l'execució motora (Meyers i Meyers, 1995). El procediment d'execució d'aquest test és el següent: es presenta una làmina amb la figura impresa i el subjecte ha de copiar-la amb la màxima precisió possible sense advertir-lo que més tard se li demanarà que la reproduïxi de memòria. Es realitzen dos assajos de memòria, un als tres minuts i l'altre als 30 minuts. Es va recollir el temps invertit i l'exactitud en la còpia així com també l'exactitud en les dues reproduccions de memòria. Es va seguir el procediment de correcció proposat per Meyers i Meyers (1995). El rang de puntuacions de l'exactitud de la còpia i de les memòries va de 0 a 36.

Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)

El FCSRT (Buschke, 1984) és un test de memòria verbal que consisteix a recordar una llista de 16 paraules presentada de manera escrita. El subjecte ha de llegir-les en veu alta i les ha d'identificar quan se li presenta la seva categoria semàntica. Aquesta mateixa pista semàntica es proporciona en els assajos de record facilitat posteriors com a ajuda per a recuperar les paraules que no han estat recordades lliurement. Amb aquesta tècnica s'assegura tant el processament semàntic profund com l'atenció durant l'aprenentatge, aspecte imprescindible per a un bon funcionament de la memòria (Lezak et al., 2004). Es realitzen tres assajos d'aprenentatge i un últim assaig de record diferit als 30 minuts. Cada assaig consta d'una fase de record lliure i d'una altra de record facilitat. En l'anàlisi posterior es van recollir cinc variables: el record lliure en el primer assaig (rang de puntuació de 0 a 16), el record lliure total en els tres assajos d'aprenentatge (rang de puntuació de 0 a 48), el record total en els tres assajos, és a dir la suma del lliure més el facilitat (rang de puntuació de 0 a 48), i les dues variables del record diferit, el diferit lliure i el diferit lliure més el facilitat (rang de puntuació de 0 a 16 en ambdues variables).

Fluència verbal

Aquesta tasca consisteix a generar el màxim de paraules com sigui possible atenent a una clau o categoria. Aporta informació sobre l'estat de l'atenció auditiva, la memòria a curt plaç, l'habilitat per iniciar i mantenir la producció de paraules, la flexibilitat mental, la capacitat d'inhibició de resposta, la velocitat de processament mental, la memòria semàntica i l'accés a la mateixa i el lèxic (Ruff, Light, Parker i Levin, 1997). Així doncs, a banda de ser una prova eminentment verbal, presenta un alt nivell de demanda de les capacitats executives. La primera versió d'aquest test va ser desenvolupada per Benton (Borkowski, Benton i Spreen, 1967) i actualment existeix una gran varietat de versions de tests de fluència verbal (veure Lezak et al., 2004 i Strauss et al., 2006 per a una revisió exhaustiva). El procediment estàndar en la majoria de versions consisteix a proporcionar al subjecte una categoria determinada i recollir el número de paraules correctes produïdes en un minut. Les categories més utilitzades són les de tipus semàntic i fonològic i, sense cap dubte la categoria semàntica més estudiada ha estat la d'animals (Tombaugh, Kozak i Rees, 1999). En el protocol NN es van realitzar tres tasques de fluència semàntica (animals, fruites i verdures, i utensilis de cuina), tres de fonològiques de lletra inicial (P, M i R) i tres de fonològiques de lletra exclosa (A, E i S). En tots els casos la consigna al pacient era que tenia 60 segons per a generar tantes paraules com pogués d'acord amb la categoria o lletra corresponent. En aquest estudi s'han inclòs dades de la fluència semàntica d'animals i de la fluència fonològica de paraules

iniciades per la lletra P. Es va contabilitzar el número total de paraules correctes, sense tenir en compte ni intrusions ni repeticions.

Test de Stroop

Instrument basat en el paradigma de la resistència a la interferència que va ser ideat per l'autor que va donar nom a la tasca l'any 1935. El paradigma Stroop consisteix a nombrar el color de la tinta en el que estan escrits una sèrie de noms de colors que són incongruents amb els colors de la tinta utilitzada. Aquesta tasca, a banda de la resistència a la interferència, implica flexibilitat, atenció selectiva, inhibició de respostes predominants i velocitat de processament (Bryan i Luszcz, 2000; Rosselli et al., 2002; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen i Jolles, 2006). La versió del test utilitzada en el projecte NN és la de Golden (1978), que consta de tres parts. En la primera, es mostra una llista amb el nom de tres colors escrits en tinta negra repetits a l'atzar que el subjecte ha de llegir. En la segona, es mostra una llista amb lletres ics en tinta dels tres colors i el subjecte ha d'identificar i nombrar el colors de les ics. En la última part, es mostra una llista en la que apareixen els noms dels colors escrits en tinta de color incongruent amb el nom i el subjecte ha de dir el color de la tinta inhibint la lectura, és a dir el paradigma Stroop. En aquest estudi es van analitzar tres variables que són el número d'ítems realitzats en els 45 segons que dura cadascuna de les parts.

Torre de Londres (TOL^{DX})

La tasca de la TOL va ser dissenyada originàriament per Shallice (1982). En el projecte NN s'ha utilitzat la versió de la Universitat de Drexel, que difereix de l'original en alguns aspectes d'administració i correcció (Cullbertson i Zillmer, 2001). Segons els autors, es pot considerar una prova principalment de planificació ja que consisteix en resoldre una sèrie de problemes a partir de la planificació d'una estratègia per trobar la sol·lució de la manera més eficaç possible i tenint en compte certes normes que no es poden violar. Es penalitzen per tant les estratègies basades en l'assaig-error i es puntua la capacitat per a establir la millor estratègia així com la seva execució posterior. Consta de dues plataformes de fusta amb tres barres de tamany decreixent col·locades verticalment i sis esferes de colors diferents (tres per a cada plataforma). En una de les plataformes, l'avaluador situa tres esferes de diferent color en una configuració determinada. A l'altra plataforma el subjecte ha d'ordenar les seves tres esferes per arribar a la configuració proposada per l'avaluador, partint sempre de la mateixa configuració estàndar. A més, ha de respectar dues normes, només es pot moure una esfera cada vegada i el número

d'esferes per a cada barra ve limitat per la seva longitud i no es pot excedir. El temps màxim per a cada problema és de 120 segons i si se sobrepassa aquest límit, es puntua amb 20 moviments (número de moviments màxim permès). Es van recollir cinc variables: número de problemes resolts en el mínim de moviments possibles amb un rang de 0 a 10, número de moviments totals amb un rang de 0 a 200 i tres variables de temps amb un rang de 0 a 1200 segons (temps d'inici total, temps total d'execució i temps total resolució).

Visual Object and Space Perception (VOSP)

Bateria dissenyada l'any 1991 per Warrington i James que es basa en el model de processament dual de la informació visual descrit inicialment per Mishkin, Ungerleider i Macko (1983): es descriuen dues vies, una per al reconeixement d'objectes o *WHAT* (occipitotemporal), i l'altra per a la localització d'objectes en l'espai o *WHERE* (occipitoparietal). Així, teòricament, els subtests de percepció d'objectes del VOSP mesuren el component temporal, mentre que els de percepció espacial mesuren el component parietal. En el projecte NN es van administrar cinc dels nou subtests que componen la bateria sencera: el test de cribratge, dos subtests de percepció d'objectes i dos de percepció espacial. En el test de cribratge o de detecció de la forma es presenten 20 làmines en la meitat de les quals hi apareix una ics ("x") degradada i el subjecte ha de determinar si la ics hi és o no hi és present. En el test de decisió d'objecte es presenten 20 estímuls amb quatre siluetes (un d'ells és un objecte real, la resta són distractors) i el subjecte ha d'identificar quin és l'objecte real. En el test de les siluetes progressives el subjecte ha d'identificar dos objectes que apareixen rotats en angle decreixent en una sèrie de deu làmines per a cadascun dels objectes. Es tracta de detectar l'objecte tan aviat com sigui possible. En el test de discriminació de la posició es mostren 20 làmines amb dos quadrats adjacents i un punt dins de cada quadrat, un d'ells en el punt central i l'altre una mica desviat. Es tracta de discriminar quin és el quadrat que té el punt centrat. El test de localització del número consta de 10 làmines on hi apareixen dos quadres, un de superior que conté els números de l'u al nou distribuïts aleatòriament, i un altre d'inferior que presenta un punt. El subjecte ha d'identificar quin és el número que es correspon amb el punt. Es van analitzar quatre variables. No es van analitzar les puntuacions del test de cribratge ja que va servir per descartar anomalies visuals que impedissin l'execució del test. El rang de puntuacions va del 0 al 20, excepte per la darrera prova que va del 0 al 10.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Conversió de les puntuacions brutes (PB) a puntuacions escalars (PE)

Per a aquest estudi es van recollir les variables demogràfiques més rellevants (edat, escolaritat i gènere) i les PB de les 33 variables cognitives ja descrites. Es van aplicar els ajusts per edat, escolaritat i/o gènere en els casos pertinents, en funció dels barems publicats en el context del mateix projecte NN (Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena et al., 2009; Peña-Casanova, Quintana-Aparicio et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Aguilar et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, Aguilar, Badenes et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, Aguilar, Molinuevo et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana-Aparicio et al., 2009), convertint les PB en PE. L'adquisició de dades normatives de referència es va dur a terme en una mostra de 355 subjectes control. El procediment normatiu va ser el següent: (i) aplicació de la tècnica del *midpoint* per tal de maximitzar el número de subjectes de la mostra a la vegada que minimitza els salts en les puntuacions entre grups d'edat. Aquest procediment consistia en incloure subjectes d'un rang d'edat més ampli, en aquest cas de deu anys, per a calcular dades normatives aplicables a un rang d'edat menor, en aquest cas de tres anys; (ii) determinació dels efectes de les variables sociodemogràfiques de l'edat, l'escolaritat i el gènere, mitjançant els coeficients de correlació i de determinació; (iii) conversió de les PB a PE en cada un dels grups d'edat creats a partir del procediment següent: es va generar una taula de les freqüències acumulades de les PB a les que s'assignà una puntuació escalar de 2 a 18 en funció dels rangs de percentils. Aquesta transformació va aproximar la distribució a la normalitat amb una mitjana de 10 i una desviació estàndard de 3; (iv) creació de deu taules normatives a partir d'aquestes dades per a cada variable i grup d'edat. Aquesta transformació a escalars va produir una distribució aproximadament normal, amb una mitjana de deu i una desviació estàndard de tres, sobre la qual es va aplicar regressions lineals; (v) aplicació de regressions lineals per obtenir l'efecte de l'escolaritat, i eventualment del gènere, en cadascuna de les variables ja ajustades per edat; i finalment, (vi) creació de les taules d'ajust de les PE per escolaritat i, en cas necessari, per gènere. Aquest procediment normatiu es descriu amb detall a Peña-Casanova, Blesa et al., 2009. Les conversions de les PB a escalars dels grups de subjectes de la mostra de patològics es va realitzar automàticament mitjançant una macro programada per la Sra. Neus Rivera i executada en el programa Microsoft Excel.

Anàlisi descriptiva

Es va dur a terme una anàlisi descriptiva bàsica de les variables sociodemogràfiques i cognitives per a tots els grups de la mostra (controls, DCLL, DTA), tant per a les PB com per a les PE, que va consistir en mitjanes i desviacions estàndard. Per tal d'examinar les diferències de les variables sociodemogràfiques, així com del MMSE, entre els diferents grups de la mostra, es va calcular una ANOVA i una prova d'anàlisi post-hoc (Scheffé). Les diferències entre els grups pel que fa a la variable gènere es van analitzar a partir de la prova del chi quadrat. Degut a que les PB dels diferents tests cognitius no seguien una distribució normal, es va decidir aplicar una prova no paramètrica (Kruskal-Wallis) per tal d'explorar les diferències entre els tres grups estudiats, controls, DCLL i DTA. A continuació, es van comparar els grups dos a dos mitjançant la prova U de Mann-Whitney amb l'aplicació d'una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples, per ajustar per l'increment de l'error alfa, amb el següent procediment: el llindar inicial de significació es va fixar en un valor de $p=0,05$; aquest valor es va dividir pel número de comparacions $0,05/3$ donant un nou valor de $p=0,016$. Per a la resta d'anàlisis estadístiques el valor de significació es va fixar en $p=0,05$. Es va dur a terme el mateix procediment amb proves no paramètriques per a les PE per tal de mantenir l'homogeneïtat de l'anàlisi en tot l'estudi.

Anàlisi de la validesa diagnòstica

Amb la finalitat de determinar la validesa diagnòstica de la bateria NN es van dur a terme dues aproximacions metodològiques, la primera d'elles, de tipus psicomètric ja que es fonamenta únicament en càlculs matemàtics, i la segona, amb un enfoc més clínic ja que, basant-se en els criteris diagnòstics clínics, té en compte les característiques cognitives de la patologia. El mètode psicomètric es va dur a terme per a classificar tots els grups de la mostra però el criteri clínic es va aplicar exclusivament en la classificació de la parella DCLL-C.

Així doncs, i per a l'anàlisi psicomètrica, es van calcular en primer lloc els següents paràmetres: sensibilitat, especificitat, valors predictius positius i negatius (a partir de diverses prevalences, 5%, 10%, 15%, 30%, 40% i 50%), l'anàlisi de les corbes ROC (Receiver Operating Characteristic curves, en anglès) amb les corresponents AUC (Area Under the Curve, en anglès), i el YI, que es van utilitzar per a decidir els punts de tall òptims entre les parelles de grups DCLL-Controls, DTA-Controls i DTA-DCLL. Un YI o una AUC propers a 1 indiquen major efectivitat diagnòstica. En segon lloc, es va dur a terme una anàlisi multiROC que va consistir en l'acumulació de tests de manera consecutiva per tal de donar com a resultat una única corba ROC per a un

conjunt de tests i un algoritme de punts de tall consecutius i depenents entre ells (Schultz, 1987). El procediment va ser el següent: una vegada seleccionada la variable que va separar més bé cadascuna de les parelles de grups i determinat un punt de tall en concret, es va excloure de la mostra de patològics aquells subjectes que no eren classificats correctament per la variable, en aquest cas, que puntuaven per sobre del punt de tall. Seguidament, es va refer l'anàlisi de la sensibilitat i l'especificitat per a averiguar un nou punt de tall, que s'acumulava a l'anterior, i donava com a resultat una nova sensibilitat i especificitat i, per tant, un nou YI. Donat el cas que aquest fos superior a l'anterior i el YI millorés, s'acceptava com a vàlid el nou conjunt de punts de tall. A continuació, es va repetir el procediment tantes vegades com calgués fins a saturar el YI, és a dir, fins que el YI del conjunt de tests en qüestió no es va incrementar més. Una vegada obtingut l'algoritme de punts de tall, es van calcular els valors predictius positius i negatius per als paràmetres obtinguts d'aquestes sensibilitat i especificitat acumulades. Tot aquest procediment va donar lloc a una sola corba ROC i a un algoritme de punts de tall per a un conjunt de tests, que en combinar-los produïen un increment en la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius i, com a conseqüència, en la potència diagnòstica i la capacitat predictiva de l'instrument.

Pel que fa a l'anàlisi clínica, es van seleccionar un conjunt de variables basades en els criteris de la síndrome clínica i cognitiva per al diagnòstic del DCLL que recomana el grup de treball per al diagnòstic de la MA del NIA-AA (Albert et al., 2011), i en l'esquema per al diagnòstic del DCLL que proposen alguns estudis de la literatura (Jak et al., 2009; Loewenstein et al., 2009) per classificar els subjectes com a DCLL. Així doncs, per tal de crear un algoritme diagnòstic (per a una revisió més exhaustiva veure Smith i Bondi, 2013), en el present estudi es va seleccionar un conjunt de com a mínim tres variables neuropsicològiques per a cadascun dels cinc àmbits cognitius seleccionats. En la taula 6 s'especifiquen les variables incloses en l'algoritme clínic així com els tests i els àmbits als quals pertanyen: memòria, funcions executives, atenció, llenguatge i habilitats visuoespacials. Per a la memòria, el Record Lliure Total i el Record Diferit Total del FCSRT i les Memòries Immediata i Diferida de la ROCF; per a les funcions executives, la part B del TMT, els Moviments Totals de la TOL^{DX}, la part C del Stroop i la Fluència Fonològica lletra P; per a l'atenció, els Dígits Directes, la part A del TMT i els Cubs de Corsi Directes; per al llenguatge, la puntuació total del BNT i del Token Test i la Fluència Verbal d'Animals; i per a les habilitats visuoespacials, el JOL, la Localització del Número i la Discriminació de la Posició totes dues variables de la bateria VOSP. Amb l'objectiu de balancejar el màxim entre la fiabilitat i la sensibilitat per tal de detectar el DCLL, aquest estudi va determinar un punt de tall de 1DE per sota de la mitjana de les dades normatives, tenint en compte que es requeria el dèficit en dues o més variables dins d'un mateix domini cognitiu per a la classificació d'un subjecte com a

TAULA 6. Algoritme clínic utilitzat per al diagnòstic del DCLL.

Memòria	Atenció	Llenguatge	Habilitats Visupespacials	Funcions Executives
Record Immediat Total (FCSRT)	Dígits Directes	BNT	Judici d'Orientació de Línies	TMT B
Record Diferit Total (FCSRT)	TMT A	Token Test	Localització del Número (VOSP)	Moviments Totals (TOL)
Memòria Immediata (ROCF)	Corsi Directes	Evocació d'Animals	Discriminació de la Posició (VOSP)	Stroop C
Memòria Diferida (ROCF)				Evocació de la lletra P

FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; BNT, Boston Naming Test; TMT, Trail Making Test; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; VOSP, Visual and Object Space Perception.

DCLL, tal i com exposen Smith i Bondi en la seva proposta (2013). Al contrari, es van considerar com a normals els individus que com a màxim tenien una puntuació per sota d'aquest criteri psicomètric en una variable per àmbit cognitiu. El criteri de 1DE com a punt de tall per al DCLL es va adoptar per diderents motius: en primer lloc, es va mantenir el criteri psicomètric utilitzat en el reclutament dels subjectes amb DCLL del projecte NN (Peña-Casanova, Blesa et al., 2009), en segon lloc, es va recórrer a la proposta duta a terme per Smith i Bondi (2013) i que es recull en la literatura com a criteri que proporciona un major balanceig entre la sensibilitat i l'especificitat per al diagnòstic de DCLL (Busse et al., 2006, Heaton, Miller, Taylor i Grant, 2004) i en el que s'obtenen menys falsos positius entre els controls (Palmer, Boone, Lesser i Wohl, 1998) i, en tercer lloc, es van seguir les recomanacions dels criteris diagnòstics més recents (Albert et al., 2011).

L'anàlisi de les dades es va dur a terme mitjançant l'ús dels paquets estadístics SPSS 21.0, R 3.0.2, MedCalc 13.2.2 i Numbers 3.2.

Resultats

Resultats

RESULTATS

A continuació es presenten els principals resultats d'aquest estudi mitjançant l'ús de taules i figures. En primer lloc, es mostren les taules amb els resultats dels tests cognitius així com la comparació de les puntuacions obtingudes pels tres grups estudiats, controls, DCLL i DTA, tant en PB com en escalars. En segon lloc es mostren les taules amb els principals índexs de validesa diagnòstica per parelles de grups diagnòstics (C-DCLL, C-DTA, DCLL-DTA), amb els tests NN classificats segons el YI obtingut per ordre de major a menor, tant per a les PB com per a les PE. A continuació, es presenten les figures amb les corbes ROC que classifiquen millor els grups i les taules amb els valors predictius positius i negatius. En tercer lloc, es presenten les taules amb els algorismes de punts de tall per als conjunts de tests que aporten més informació respecte a la classificació dels grups. I, finalment, es mostren les figures amb les corbes ROC múltiples i les taules amb els valors predictius positius i negatius corresponents per a cada parella de grups.

Descripció dels diferents grups de la mostra

Les PB de la mostra de validació (n=298) es mostren a la taula 7. S'inclouen mitjanes i desviacions estàndar de les PB en les 33 variables cognitives estudiades, així com la comparació de medianes mitjançant la prova Kruskal-Wallis. Les puntuacions segueixen en tots els casos el sentit esperat, és a dir Control > DCLL > DTA. Totes les diferències són significatives en l'anàlisi comparatiu i quan s'aplica l'anàlisi post-hoc dos a dos, amb la correcció de Bonferroni pertinent, la majoria de comparacions són significatives excepte en els següents casos: DCLL versus Control en tres variables (Dígits directes, Dígits inversos i Corsi directes), i DTA versus DCLL en sis variables (JLO, temps de còpia de la ROCF, total correctes, moviments totals i temps d'execució de la TOL^{DX} i localització del número de la VOSP). La taula 8 mostra les mitjanes, les desviacions estàndar i les comparacions de les medianes mitjançant la prova Kruskal-Wallis de les puntuacions convertides a escalars, és a dir, ajustades per edat i escolaritat després de l'aplicació de la metodologia descrita en els articles NN. En aquest cas totes les diferències segueixen sent significatives, però en les comparacions post-hoc, correccions de Bonferroni incloses, la majoria de comparacions són significatives excepte per als següents casos: DCLL versus Control en vuit variables (JLO, temps de còpia de la ROCF, Stroop Color-Paraula, total correctes, moviments totals, temps d'execució i de resolució de la TOL^{DX}, localització del número de la VOSP), DTA versus DCLL en quatre variables (Dígits directes, Dígits inversos i Corsi directes), i DTA versus Control en totes aquestes 13 variables esmentades.

TAULA 7. Anàlisi descriptiva i prova de Kruskal-Wallis amb comparacions post-hoc de les puntuacions brutes de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA.

	Control	DCLL	DTA	H(2); valor p	Post-hoc*
Dígit directes	5,29 (1,07)	5,06 (0,94)	4,67 (1,05)	19,61; <0,001	DTA-C; DTA-DCLL
Dígit inversos	3,62 (1,07)	3,35 (1,00)	2,84 (1,03)	21,88; <0,001	DTA-C; DTA-DCLL
Corsi directes	3,81 (0,94)	3,59 (0,95)	3,04 (0,87)	26,85; <0,001	DTA-C; DTA-DCLL
Corsi inversos	3,12 (1,07)	2,69 (1,19)	2,00 (0,95)	45,70; <0,001	Totes les parelles
TMT A	68,08 (33,39)	89,78 (43,65)	180,70 (142,71)	82,03; <0,001	Totes les parelles
TMT B	174,09 (102,12)	248,27 (105,90)	421,77 (199,14)	68,24; <0,001	Totes les parelles
SDMT	27,06 (11,86)	17,39 (9,86)	11,00 (9,52)	87,07; <0,001	Totes les parelles
BNT	45,94 (7,14)	38,71 (9,48)	31,86 (9,37)	91,54; <0,001	Totes les parelles
Token Test	31,94 (2,59)	29,67 (3,97)	25,97 (5,52)	68,22; <0,001	Totes les parelles
JLO	21,67 (4,92)	18,06 (5,95)	15,70 (7,43)	30,72; <0,001	DTA-C; DCLL-C
ROCF còpia precisió	251,61(112,01)	357,89 (160,91)	438,89 (201,05)	50,63; <0,001	Totes les parelles
ROCF còpia temps	29,23 (6,31)	25,78 (6,70)	18,07 (10,88)	53,53; <0,001	DTA-C; DCLL-C
ROCF Record 3'	13,30 (6,08)	5,88 (5,10)	1,69 (3,01)	141,66; <0,001	Totes les parelles
ROCF Record 30'	13,58 (6,50)	7,11 (6,10)	2,13 (2,63)	129,35; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Record Assaig 1	5,14 (2,36)	3,40 (2,20)	1,58 (1,55)	86,66; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Rec Immediat Lliure	19,61 (7,11)	10,82 (7,57)	4,62 (5,43)	121,11; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Rec Immediat Total	37,00 (6,74)	23,71 (11,66)	11,25 (9,47)	137,88; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Rec Diferit Lliure	7,18 (3,38)	3,07 (3,83)	0,95 (1,90)	113,19; <0,001	Totes les parelles

TAULA 7. Anàlisi descriptiva i prova de Kruskal-Wallis amb comparacions post-hoc de les puntuacions brutes de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA (Continuació).

	Control	DCLL	DTA	H(2); valor p	Post-hoc*
FCSRT Rec Diferit Total	12,67 (2,59)	7,41 (4,75)	2,89 (3,53)	135,15; <0,001	Totes les parelles
Fluència Verbal Animals	17,35 (4,80)	13,85 (4,77)	10,43 (3,90)	89,36; <0,001	Totes les parelles
Fluència Verbal "P"	11,84 (4,61)	9,71 (4,01)	7,43 (4,40)	41,27; <0,001	Totes les parelles
Stroop Paraula	82,49 (21,52)	71,81 (18,24)	59,19 (21,15)	49,36; <0,001	Totes les parelles
Stroop Color	51,84 (12,84)	42,74 (10,71)	34,72 (13,95)	71,61; <0,001	Totes les parelles
Stroop Color-Paraula	26,08 (9,81)	19,22 (9,25)	15,43 (8,44)	61,69; <0,001	Totes les parelles
TOL ^{DX}	3,58 (1,99)	2,62 (1,90)	2,65 (2,00)	14,48; =0,001	DTA-C; DCLL-C
TOL ^{DX}	37,33 (18,57)	55,28 (29,45)	66,59 (32,85)	39,76; <0,001	DTA-C; DCLL-C
TOL ^{DX}	64,99 (39,40)	69,45 (36,87)	86,97 (46,32)	9,07; =0,011	DTA-C
TOL ^{DX}	344,43 (151,44)	514,59 (239,68)	630,70 (248,19)	57,28; <0,001	DTA-C; DCLL-C
TOL ^{DX}	409,42 (164,85)	584,04 (252,38)	717,68 (256,64)	55,35; <0,001	Totes les parelles
VOSP Decisió Objecte	15,91 (2,73)	15,01 (2,68)	12,98 (3,22)	37,90; <0,001	Totes les parelles
VOSP Siluetes progressives	19,41 (1,28)	19,19 (1,16)	18,06 (2,16)	30,06; <0,001	Totes les parelles
VOSP Discriminació posició	12,38 (2,61)	13,44 (2,34)	14,45 (2,75)	27,70; <0,001	Totes les parelles
VOSP Localització número	8,63 (1,65)	7,55 (2,29)	6,17 (3,48)	26,10; <0,001	DTA-C; DCLL-C

DCLL, Deteriorament cognitiu lleu; DTA, Demència Tipus Alzheimer; C, Control; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; JLO, Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; TOL VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

TAULA 8. Anàlisi descriptiva i prova de Kruskal-Wallis amb comparacions post-hoc de les puntuacions escalars de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA.

	Control	DCLL	DTA	H(2); valor p	Post-hoc*
Dígit directes	11,02 (2,68)	10,57 (2,70)	9,40 (2,62)	17,14; <0,001	DCLL-C
Dígit inversos	11,10 (2,45)	10,54 (2,67)	9,20 (2,59)	19,07; <0,001	DCLL-C
Corsi directes	10,98 (2,80)	10,32 (3,06)	8,53 (2,73)	27,75; <0,001	DCLL-C
Corsi inversos	11,14 (2,64)	9,84 (3,42)	8,33 (2,80)	37,91; <0,001	Totes les parelles
TMT A	9,84 (2,61)	8,21 (2,82)	5,30 (2,78)	85,85; <0,001	Totes les parelles
TMT B	10,03 (2,35)	7,88 (2,25)	5,31 (2,23)	80,00; <0,001	Totes les parelles
SDMT	10,15 (2,10)	7,75 (2,67)	5,44 (2,65)	104,85; <0,001	Totes les parelles
BNT	10,28 (2,47)	8,07 (2,92)	5,57 (2,71)	93,54; <0,001	Totes les parelles
Token Test	10,67 (2,59)	8,97 (3,27)	6,87 (3,18)	66,96; <0,001	Totes les parelles
JLO	11,01 (2,93)	8,94 (2,78)	7,72 (3,53)	37,11; <0,001	DTA-DCLL
ROCF còpia precisió	10,65 (3,68)	8,84 (3,24)	6,23 (3,32)	52,94; <0,001	Totes les parelles
ROCF còpia temps	9,79 (2,64)	7,66 (3,17)	6,60 (3,27)	51,02; <0,001	DTA-DCLL
ROCF Record 3'	9,80 (2,62)	6,86 (3,31)	3,77 (2,00)	142,15; <0,001	Totes les parelles
ROCF Record 30'	9,73 (2,46)	6,01 (3,37)	3,23 (1,76)	127,83; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Record Assaig 1	10,48 (2,77)	8,05 (3,17)	4,87 (2,79)	92,44; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Rec Immediat Lliure	10,03 (2,82)	6,37 (9,91)	3,74 (2,05)	128,17; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Rec Immediat Total	10,11 (2,63)	5,79 (3,23)	3,22 (1,58)	113,98; <0,001	Totes les parelles
FCSRT Rec Diferit Lliure	9,99 (3,15)	5,77 (3,90)	3,45 (2,31)	130,15; <0,001	Totes les parelles

TAULA 8. Anàlisi descriptiva i prova de Kruskal-Wallis amb comparacions post-hoc de les puntuacions escalars de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA (Continuació).

	Control	DCLL	DTA	H(2); valor p	Post-hoc*
FCSTRT Rec Diferit Total	11.08 (3.35)	6.53 (3.74)	3.65 (1.92)	141.52; <0,001	Totes les parelles
Fluència Verbal Animals	10.06 (2.62)	8.12 (2.88)	5.83 (2.60)	88.61; <0,001	Totes les parelles
Fluència Verbal "P"	9.99 (2.44)	8.91 (2.65)	7.26 (3.25)	34.34; <0,001	Totes les parelles
Stroop Paraula	10.33 (2.49)	9.04 (2.46)	7.72 (2.71)	39.43; <0,001	Totes les parelles
Stroop Color	9.92 (2.47)	8.06 (2.29)	6.66 (3.07)	64.98; <0,001	Totes les parelles
Stroop Color-Paraula	9.96 (2.39)	7.97 (2.84)	6.94 (2.49)	66.47; <0,001	DTA-DCLL
TOL ^{DX}	10.33 (2.77)	8.81 (3.47)	8.54 (3.32)	15.50; <0,001	DTA-DCLL
TOL ^{DX}	9.67 (2.62)	7.68 (3.36)	6.22 (2.85)	41.95; <0,001	DTA-DCLL
TOL ^{DX}	9.92 (2.77)	9.51 (2.58)	8.40 (3.09)	7.64; =0,022	DTA-DCLL; DCLL-C
TOL ^{DX}	9.80 (2.66)	8.33 (2.99)	6.97 (2.89)	30.61; <0,001	DTA-DCLL
TOL ^{DX}	9.89 (2.78)	8.23 (3.06)	6.84 (2.92)	33.60; <0,001	DTA-DCLL
VOSP Decisió Objecte	10.50 (3.33)	9.33 (3.09)	7.44 (3.21)	35.75; <0,001	Totes les parelles
VOSP Siluetes progressives	9.23 (2.86)	8.03 (2.88)	6.75 (3.22)	28.38; <0,001	Totes les parelles
VOSP Discriminació posició	14082 (4.67)	12.86 (5.34)	10.31 (5.96)	26.26; <0,001	DCLL-C
VOSP Localització número	12.52 (4.30)	10.53 (4.51)	9.19 (5.47)	23.16; <0,001	DTA-DCLL

DCLL, Deteriorament cognitiu lleu; DTA, Demència Tipus Alzheimer; C, Control; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; JLO, Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; TOL VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

Dades de l'estudi bàsic de validesa diagnòstica

Els resultats de l'estudi de validesa es mostren en les taules 9, 10 i 11 per a les PB i 12, 13 i 14 per a les PE, per a les parelles de grups DCLL-Control, DTA-Control i DTA-DCLL, respectivament. Es presenten els índexs de validesa principals per al càlcul dels punts de tall. Així, els tests es mostren ordenats segons el YI de major a menor, calculat a partir de la sensibilitat i l'especificitat, amb el punt de tall i l'AUC corresponents. Per a totes les parelles i tipus de puntuacions, els instruments que classifiquen més bé cadascun dels grups són els tests que mesuren memòria en qualsevol de les seves presentacions, tant visual com verbal. Així, els diferents subtests de memòria de la ROCF i del FCSRT encapçalen les llistes de millor classificadors per a totes les parelles de grups explorades. Els resultats d'ambdós tipus de puntuacions, tant brutes com escalars, són semblants ja que presenten un YI i una AUC similars per a les mateixes parelles de grups.

Pel que fa a la parella DCLL-Control, el subtest de memòria als 30 minuts de la ROCF és el que separa més bé ambdós grups, amb un punt de tall de 7,5 sobre 36 per a les PB i de 8 per a les PE, amb YI gairebé idèntics i molt modestos, de 0,5455 i 0,5452, respectivament. El segueixen d'aprop els diferents subtests del FCSRT i la memòria als 3 minuts de la ROCF amb YI per sobre de 0,50 per a les PB i de 0,45 per a les PE. Tots els subtests de memòria de la ROCF i del FCSRT mostren una AUC d'entre 0,78 i 0,83 per ambdós tipus de puntuacions.

L'instrument que millor classifica la parella DTA-Control és el subtest del record immediat total del FCSRT amb un punt de tall de 25 sobre 48 per a les PB i de 6 per a les PE, amb YI realment bons, de 0,87 i 0,88, i AUC excel·lents, de 0,97 i 0,98, respectivament. El segueixen la resta de subtests del FCSRT i els subtests de memòria de la ROCF amb una AUC que va des de 0,93 a 0,97 per a les PB i fins a 0,98 per a les PE.

En referència a la parella DTA-DCLL, els tests NN mostren poca capacitat discriminatòria entre els grups ja que els instruments que millor els separen, els subtests de memòria als 30 minuts de la ROCF amb un punt de tall de 2,5 sobre 36 per a les PB i de memòria immediata lliure amb una PE de 4, obtenen YI molt modestos (0,51 i gairebé 0,50, respectivament) i AUC igualment petites, de 0,79 i 0,76, respectivament.

A continuació es mostren les corbes ROC resultants per als punts de tall escollits segons els YI. Aquesta anàlisi ha generat gran quantitat de gràfiques degut a que les variables que s'han analitzat eren moltes. És per això que s'ha decidit presentar

TAULA 9. Principals índexs de validesa diagnòstica de les puntuacions brutes de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA, ordenades de major a menor segons el YI, per al grup de DCLL respecte al de Controls.

	P de Tall	Sensibilitat	Especificitat	J	AUC
ROCF Record 30'	7,5	0,8456	0,7000	0,5456	0,8311
FCSRT Rec Diferit LLIure	4	0,8849	0,6575	0,5424	0,7978
FCSRT Rec Diferit Total	11	0,8129	0,7260	0,5390	0,8179
FCSRT Rec Immediat Total	29	0,8714	0,6575	0,5290	0,8227
ROCF Record 3'	7,5	0,8309	0,6714	0,5023	0,7835
FCSRT Rec Immediat LLIure	13	0,8714	0,6301	0,5016	0,8005
TMT B	146	0,9000	0,5000	0,4000	0,7299
SDMT	23	0,6056	0,7895	0,3951	0,7528
Stroop Color	48	0,6736	0,7083	0,3819	0,7160
TOL-DX Total Execució	357	0,7391	0,6319	0,3711	0,7288
Fluència Verbal Animals	15	0,7153	0,6533	0,3686	0,7186
Stroop Color-Paraula	22	0,6597	0,7083	0,3681	0,7142
BNT	43	0,7338	0,6053	0,3391	0,7244
ROCF Còpia Temps	328	0,5571	0,7794	0,3366	0,7088
TOL-DX Total Resolució	396	0,7681	0,5556	0,3237	0,7165
Token Test	32	0,6549	0,6667	0,3216	0,6840
FCSRT Record Assaig 1	4	0,7286	0,5890	0,3176	0,7057
ROCF còpia precisió	30	0,6029	0,7000	0,3029	0,6589
TOL-DX Moviments Totals	41	0,6667	0,6319	0,2986	0,6936
TOL-DX Total Correctes	4	0,5139	0,7826	0,2965	0,6416
Dígits directes	4	0,5139	0,7826	0,2965	0,6416
TMT A	85	0,4868	0,7945	0,2814	0,6670
Stroop Paraula	70	0,8056	0,4722	0,2778	0,6613
JLO	23	0,4714	0,7917	0,2631	0,6678
VOSP Localització número	9	0,6525	0,6027	0,2552	0,6405
Fluència Verbal "P"	14	0,3681	0,8533	0,2214	0,6321
VOSP Decisió Objecte	17	0,4752	0,7397	0,2149	0,6025
Corsi inversos	3	0,7655	0,4459	0,2115	0,6091
VOSP Discriminació Posició	20	0,7305	0,4658	0,1962	0,5902
VOSP Siluetes Progressives	13	0,7123	0,4468	0,1591	0,6111
Corsi directes	5	0,2690	0,8514	0,1203	0,5612
TOL-DX Total Inici	35	0,9130	0,1944	0,1075	0,5494
Dígits inversos	3	0,9128	0,1519	0,0647	0,5541

DCLL, Deteriorament cognitiu lleu; J, Índex de Youden; BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; JLO; Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

TAULA 10. Principals índexs de validesa diagnòstica de les puntuacions brutes de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA, ordenades de major a menor segons el YI, per al grup de DTA respecte al de Controls.

	P de tall	Sensibilitat	Especificitat	J	AUC
FCSRT Rec Immediat Total	25	0,9643	0,9091	0,8734	0,9721
FCSRT Rec Diferit Total	7	0,9928	0,8545	0,8474	0,9707
FCSRT Rec Immediat Lliure	9	0,9357	0,8727	0,8084	0,9457
ROCF Record 30'	6,5	0,9044	0,9032	0,8076	0,9618
FCSRT Rec Diferit Lliure	4	0,8849	0,9091	0,7940	0,9363
ROCF Record 3'	5	0,9191	0,8548	0,7740	0,9568
TMT B	217	0,8974	0,7615	0,6590	0,8844
FCSRT Record Assaig 1	3	0,8714	0,7636	0,6351	0,9002
BNT	40	0,8129	0,8143	0,6272	0,8789
Fluència Verbal Animals	12	0,9097	0,7000	0,6097	0,8707
SDMT	14	0,8803	0,7031	0,5834	0,8610
TMT A	100	0,7101	0,8699	0,5800	0,8650
Token Test	30	0,8380	0,7353	0,5733	0,8310
Stroop Paraula	44	0,7639	0,8060	0,5699	0,8277
Stroop Color-Paraula	18	0,8194	0,7313	0,5508	0,8056
TOL-DX Total resolució	542	0,7568	0,7917	0,5484	0,8450
TOL-DX Total execució	533	0,6486	0,8958	0,5445	0,8445
ROCF còpia precisió	21,5	0,8971	0,6129	0,5100	0,8044
ROCF còpia temps	360	0,6290	0,8603	0,4893	0,7811
Stroop Color	73	0,7153	0,7612	0,4765	0,7813
Corsi inversos	3	0,7655	0,6714	0,4369	0,7725
TOL-DX Moviments totals	48	0,6757	0,7569	0,4326	0,7850
VOSP Decisió Objecte	16	0,5957	0,7969	0,3926	0,7582
VOSP Localització número	6	0,9433	0,4219	0,3651	0,6938
Fluència Verbal "P"	11	0,5556	0,8000	0,3556	0,7577
VOSP Discriminació posició	20	0,7305	0,6250	0,3555	0,7026
VOSP Siluetes progressives	15	0,5156	0,8085	0,3241	0,7183
JLO	18	0,7929	0,5200	0,3129	0,7279
TOL-DX Temps inici	69	0,5946	0,6806	0,2752	0,6565
Corsi directes	4	0,5931	0,6714	0,2645	0,7066
Dígits directes	6	0,3893	0,8714	0,2607	0,6731
Dígits inversos	3	0,9128	0,3429	0,2556	0,6829
TOL-DX Total correctes	4	0,5139	0,6757	0,1896	0,6350

DTA, Demència Tipus Alzheimer; J, Índex de Youden; BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; JLO; Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

Resultats

TAULA 11. Principals índexs de validesa diagnòstica de les puntuacions brutes de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA, ordenades de major a menor segons el YI, per al grup de DTA respecte al de DCLL.

	P de Tall	Sensibilitat	Especificitat	J	AUC
ROCF Record 30'	2,5	0,7581	0,7571	0,5152	0,7932
ROCF Record 3'	4	0,8065	0,7000	0,5065	0,8070
FCSRT Rec Diferit Total	5	0,7455	0,7397	0,4852	0,7804
FCSRT Rec Immediat Total	17	0,7636	0,6986	0,4623	0,7965
FCSRT Rec Immediat Lliure	8	0,8364	0,6164	0,4528	0,7690
TMT B	311	0,6667	0,7667	0,4333	0,7632
TMT A	106	0,6812	0,7368	0,4180	0,7598
BNT	37	0,7286	0,6842	0,4128	0,7221
FCSRT Record Assaig 1	2	0,6000	0,8082	0,4082	0,7532
ROCF còpia precisió	21,5	0,6129	0,7857	0,3986	0,7054
SDMT	10	0,5625	0,8289	0,3914	0,7018
Fluència Verbal Animals	12	0,7000	0,6667	0,3667	0,7246
Stroop Color	37	0,5821	0,7500	0,3321	0,6998
Token Test	25	0,4118	0,9200	0,3318	0,7021
Stroop Paraula	60	0,5373	0,7639	0,3012	0,6711
VOSP Decisió Objecte	15	0,6563	0,6438	0,3001	0,6876
FCSRT Rec Diferit Lliure	3	0,8727	0,4247	0,2974	0,6667
TOL-DX Total resolució	542	0,7568	0,5362	0,2930	0,6516
VOSP Discriminació posició	18	0,3594	0,9178	0,2772	0,6413
ROCF còpia temps	457	0,5000	0,7571	0,2571	0,6156
Fluència Verbal "P"	6	0,3714	0,8800	0,2514	0,6614
Stroop Color-Paraula	18	0,7313	0,5139	0,2452	0,6336
TOL-DX Total execució	551	0,6216	0,6232	0,2448	0,6344
VOSP Siluetes progressives	15	0,5156	0,7260	0,2417	0,6284
TOLDX Temps inici	63	0,6757	0,5652	0,2409	0,6171
Corsi inversos	3	0,6714	0,5541	0,2255	0,6632
Dígits directes	5	0,4857	0,7342	0,2199	0,6294
VOSP Localització número	4	0,2813	0,9315	0,2128	0,5927
Corsi directes	4	0,6714	0,5405	0,2120	0,6520
TOL-DX Moviments totals	44	0,7568	0,4348	0,1915	0,6013
Dígits inversos	3	0,3429	0,8481	0,1910	0,6326
JLO	9	0,2600	0,9167	0,1767	0,5829
TOL-DX Total correctes	2	0,3514	0,7536	0,1050	0,4980

DTA, Demència Tipus Alzheimer; DCLL, Deteriorament cognitiu lleu; J, Índex de Youden; BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; JLO; Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

TAULA 12. Principals índexs de validesa diagnòstica de les puntuacions escalars de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA, ordenades de major a menor segons el YI, per al grup de DCLL respecte al de Controls.

	P de Tall	Sensibilitat	Especificitat	J	AUC
ROCF Record 30'	8	0,7143	0,8309	0,5452	0,8239
FCSRT Rec Immediat Total	8	0,6986	0,8357	0,5343	0,8360
FCSRT Rec Diferit Lliure	8	0,7123	0,8129	0,5253	0,7990
FCSRT Rec Immediat Lliure	8	0,6986	0,8214	0,5201	0,8115
FCSRT Rec Diferit Total	7	0,5342	0,9496	0,4839	0,8109
ROCF Record 3'	8	0,6571	0,8015	0,4586	0,7811
SDMT	9	0,6184	0,7887	0,4072	0,7637
Stroop Color-Paraula	9	0,6389	0,7500	0,3889	0,7299
TMT B	8	0,5333	0,8538	0,3872	0,7402
FCSRT Record Assaig 1	9	0,5616	0,7857	0,3474	0,7111
ROCF còpia temps	9	0,6286	0,7059	0,3345	0,7096
Fluència Verbal Animals	10	0,7600	0,5625	0,3225	0,6975
Stroop Color	10	0,7500	0,5556	0,3056	0,7089
TOL-DX Moviments totals	7	0,4058	0,8958	0,3016	0,6800
Token Test	10	0,6000	0,6761	0,2761	0,6743
BNT	9	0,5132	0,7626	0,2757	0,7011
ROCF còpia precisió	10	0,6857	0,5735	0,2592	0,6425
JLO	11	0,6944	0,5643	0,2587	0,6868
TMT A	8	0,4211	0,8356	0,2567	0,6652
TOL-DX Total correctes	11	0,7246	0,5208	0,2455	0,6384
TOL-DX Total resolució	9	0,5217	0,7083	0,2301	0,6586
TOL-DX Total execució	9	0,5072	0,7222	0,2295	0,6504
Stroop Paraula	9	0,4583	0,7708	0,2292	0,6431
VOSP Localització número	11	0,6027	0,6170	0,2198	0,6281
Fluència Verbal "P"	8	0,3467	0,8681	0,2147	0,6145
Corsi inversos	9	0,3784	0,8345	0,2129	0,6118
VOSP Decisió Objecte	11	0,7260	0,4752	0,2012	0,6033
VOSP Discriminació posició	16	0,4658	0,7305	0,1962	0,5859
VOSP Siluetes progressives	8	0,4247	0,7660	0,1906	0,6146
Dígits inversos	8	0,1772	0,9329	0,1101	0,5259
Corsi directes	14	0,8784	0,2276	0,1060	0,5589
Dígits directes	12	0,7342	0,3691	0,1033	0,5404
TOL-DX Temps inici	12	0,7971	0,2917	0,0888	0,5298

DCLL, Deteriorament cognitiu lleu; J, Índex de Youden; BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; JLO; Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

TAULA 13. Principals índexs de validesa diagnòstica de les puntuacions escalars de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA, ordenades de major a menor segons el YI, per al grup de DTA respecte al de Controls.

	P de Tall	Sensibilitat	Especificitat	J	AUC
FCSRT Rec Immediat Total	6	0,9714	0,9091	0,8805	0,9821
FCSRT Rec Diferit Total	6	0,9712	0,9091	0,8803	0,9700
ROCF Record 30'	6	0,9412	0,8871	0,8283	0,9744
ROCF Record 3'	7	0,9191	0,8871	0,8062	0,9574
FCSRT Rec Immediat Lliure	7	0,9000	0,8727	0,7727	0,9579
FCSRT Rec Diferit Lliure	8	0,8129	0,9273	0,7402	0,9394
TMT B	9	0,7692	0,9231	0,6923	0,9194
SDMT	8	0,8944	0,7656	0,6600	0,9019
BNT	9	0,7626	0,8714	0,6340	0,8916
FCSRT Record Assaig 1	9	0,7857	0,8364	0,6221	0,9155
Fluència Verbal Animals	8	0,8333	0,7857	0,6190	0,8772
TMT A	8	0,8356	0,7536	0,5892	0,8740
Token Test	8	0,9225	0,6176	0,5402	0,8322
Stroop Color-Paraula	9	0,7500	0,7612	0,5112	0,8152
Stroop Color	8	0,8681	0,6269	0,4949	0,8149
ROCF còpia precisió	8	0,8529	0,6290	0,4820	0,8014
ROCF còpia temps	7	0,8824	0,5806	0,4630	0,7897
TOL-DX Moviments totals	9	0,6944	0,7568	0,4512	0,8099
Corsi inversos	9	0,8345	0,6143	0,4488	0,7604
TOL-DX Total resolució	8	0,8333	0,5946	0,4279	0,7753
TOL-DX Total execució	9	0,7222	0,7027	0,4249	0,7628
VOSP Siluetes progressives	8	0,7660	0,6250	0,3910	0,7234
JLO	9	0,8357	0,5400	0,3757	0,7454
VOSP Decisió Objecte	9	0,7305	0,6406	0,3711	0,7525
Fluència Verbal "P"	8	0,8681	0,5000	0,3681	0,7387
Stroop Paraula	11	0,4931	0,8657	0,3587	0,7553
VOSP Localització número	7	0,9362	0,4219	0,3580	0,6887
VOSP Discriminació posició	16	0,7305	0,6250	0,3555	0,7091
Corsi directes	12	0,4207	0,9000	0,3207	0,7188
Dígit directes	10	0,7248	0,5429	0,2677	0,6672
Dígit inversos	9	0,8859	0,3714	0,2573	0,6805
TOL-DX Temps inici	9	0,7083	0,5405	0,2489	0,6450
TOL-DX Total correctes	9	0,7569	0,4865	0,2434	0,6550

DTA, Demència Tipus Alzheimer; J, Índex de Youden; BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; JLO; Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

Resultats

TAULA 14. Principals índexs de validesa diagnòstica de les puntuacions escalars de les variables cognitives en la mostra de validació NEURONORMA, ordenades de major a menor segons el YI, per al grup de DTA respecte al de DCLL.

	P de Tall	Sensibilitat	Especificitat	J	AUC
FCSRT Rec Immediat Lliure	4	0,6909	0,8082	0,4991	0,7604
ROCF Record 3'	5	0,6613	0,8143	0,4756	0,7828
FCSRT Rec Immediat Total	5	0,8727	0,5890	0,4618	0,7342
ROCF Record 30'	5	0,7742	0,6714	0,4456	0,7520
FCSRT Rec Diferit Total	5	0,8545	0,5890	0,4436	0,7379
SDMT	6	0,6094	0,8289	0,4383	0,7251
TMT B	6	0,5641	0,8667	0,4308	0,7835
FCSRT Record Assaig 1	6	0,6000	0,8082	0,4082	0,7630
TMT A	6	0,5507	0,8553	0,4060	0,7626
BNT	8	0,7286	0,6579	0,3865	0,7349
Fluència Verbal Animals	8	0,7857	0,6000	0,3857	0,7273
ROCF còpia precisió	7	0,5645	0,8143	0,3788	0,7021
Token Test	8	0,6176	0,7467	0,3643	0,6950
VOSP Decisió Objecte	8	0,5313	0,7671	0,2984	0,6726
FCSRT Rec Diferit Lliure	5	0,7636	0,5342	0,2979	0,6782
Corsi inversos	10	0,7143	0,5676	0,2819	0,6258
Corsi directes	10	0,6714	0,5811	0,2525	0,6606
Dígits directes	6	0,3594	0,8904	0,2498	0,5967
VOSP Localització número	6	0,3594	0,8904	0,2498	0,5967
Fluència Verbal "P"	6	0,3143	0,9333	0,2476	0,6407
Stroop Color	5	0,2836	0,9583	0,2419	0,6539
JLO	5	0,3200	0,9028	0,2228	0,5979
VOSP Discriminació posició	6	0,2500	0,9726	0,2226	0,6344
TOL-DX Temps inici	9	0,5405	0,6812	0,2217	0,6199
Dígits inversos	10	0,4286	0,7848	0,2134	0,6453
TOLDX Total resolució	7	0,4865	0,7246	0,2111	0,6265
ROCF còpia temps	7	0,5806	0,6286	0,2092	0,6086
VOSP Siluetes progressives	8	0,6250	0,5753	0,2003	0,6202
Stroop Paraula	6	0,2239	0,9722	0,1961	0,6302
TOL-DX Total execució	9	0,7027	0,4928	0,1955	0,6255
TOL-DX Moviments totals	9	0,7568	0,4348	0,1915	0,6175
Stroop Color-Paraula	8	0,6269	0,5278	0,1546	0,5992
TOL-DX Total correctes	8	0,3514	0,7536	0,1050	0,5259

DTA, Demència Tipus Alzheimer; DCLL, Deteriorament cognitiu lleu; J, Índex de Youden; BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; JLO, Judici d'Orientació de Línies; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Spatial Perception Battery.

Resultats

només les tres corbes més bones per a cadascuna de les parelles de grups tant per a les PB com per a les escalars i que es poden veure en les figures 2, 3 i 4 per a les PB i 5, 6 i 7 per a les PE. La resta de corbes ROC es poden consultar a l'annex 1.

Figura 2. Corbes ROC de les PB per a la parella diagnòstica DCLL-C

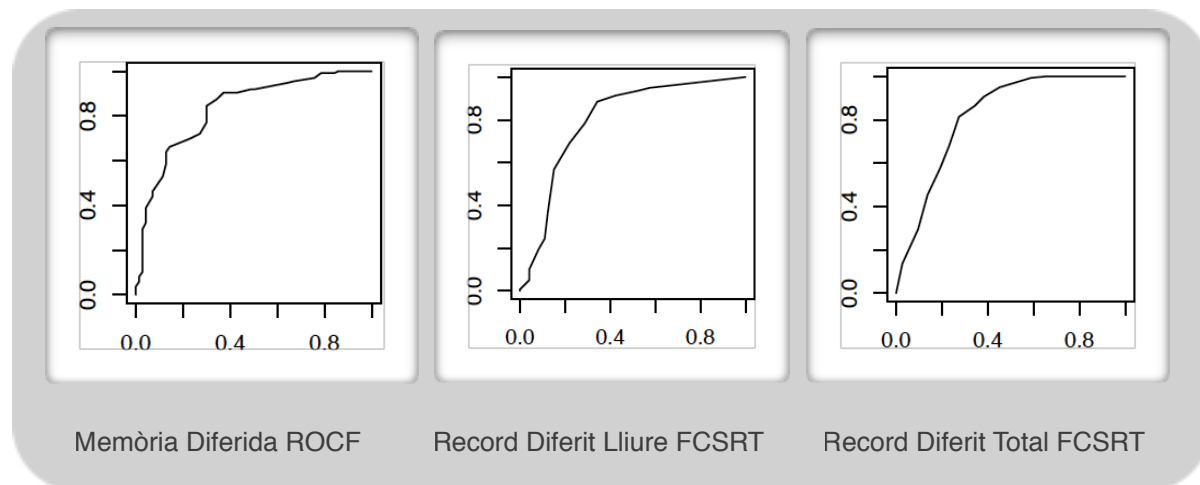


Figura 3. Corbes ROC de les PB per a la parella diagnòstica DTA-C

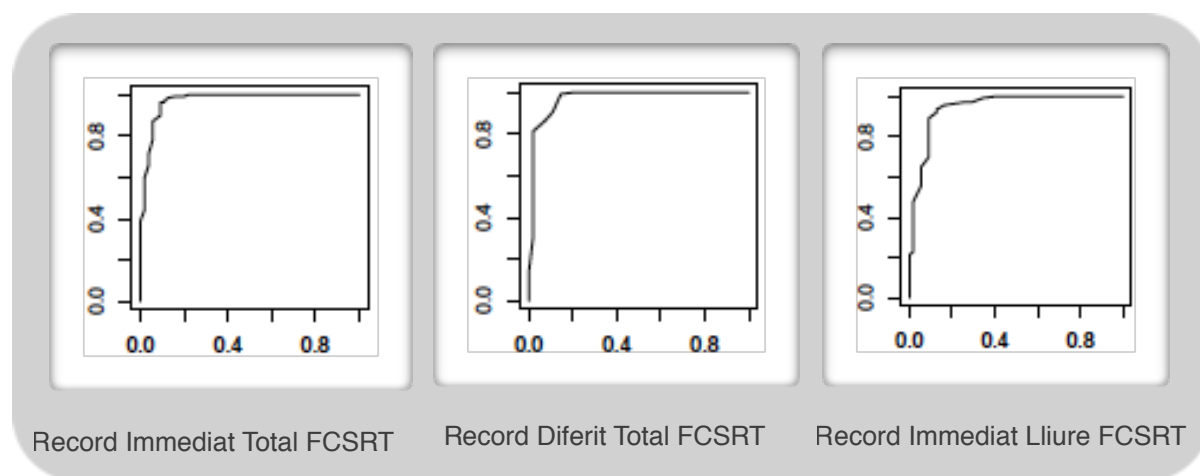


Figura 4. Corbes ROC de les PB per a la parella diagnòstica DTA-DCLL

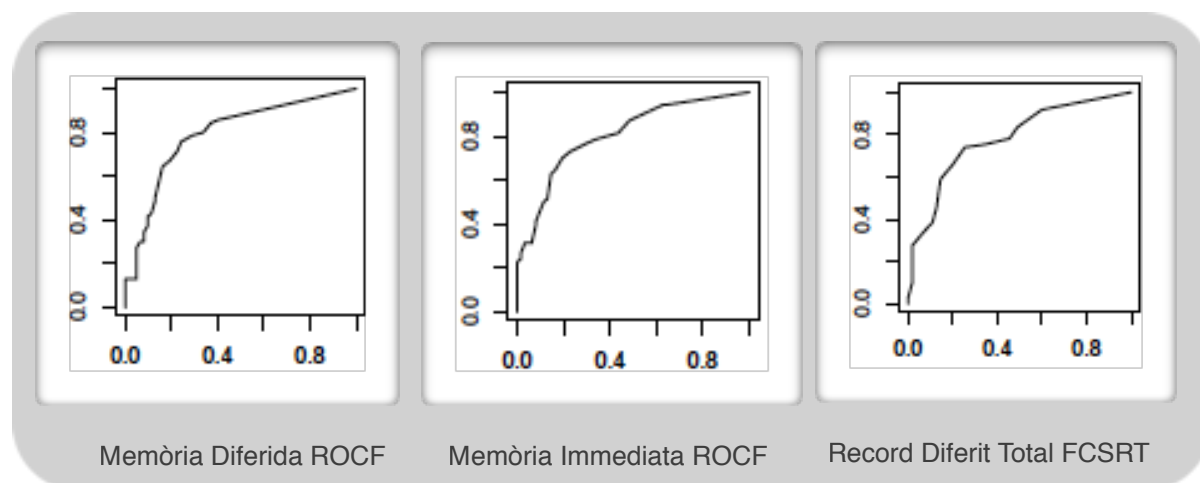


Figura 5. Corbes ROC de les PE per a la parella diagnòstica DCLL-C

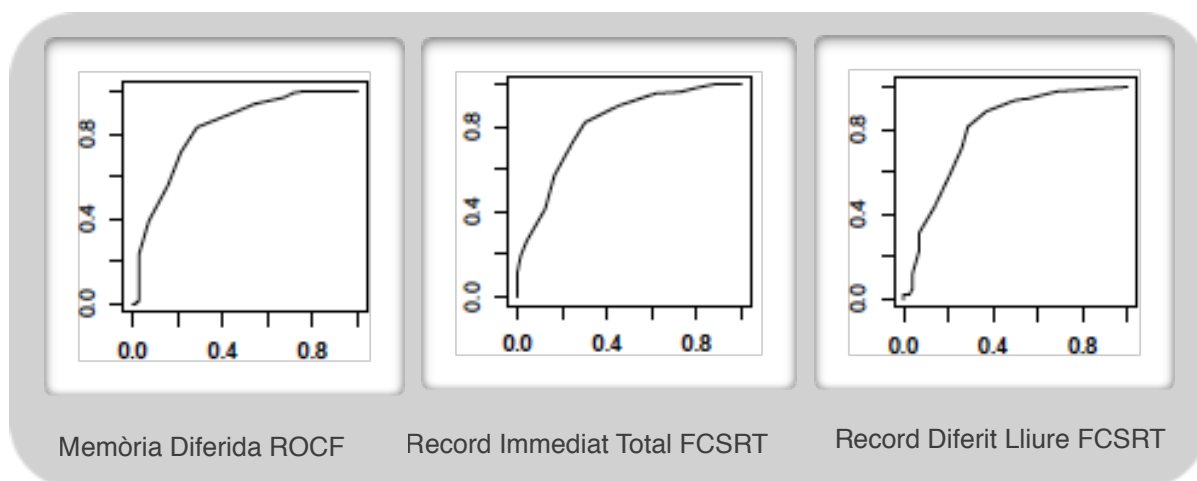


Figura 6. Corbes ROC de les PE per a la parella diagnòstica DTA-C

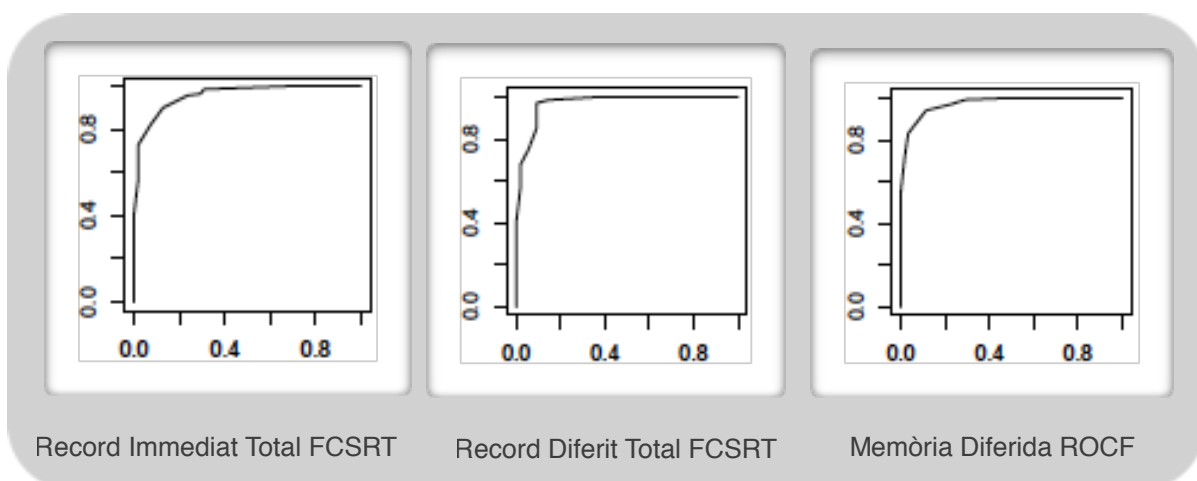
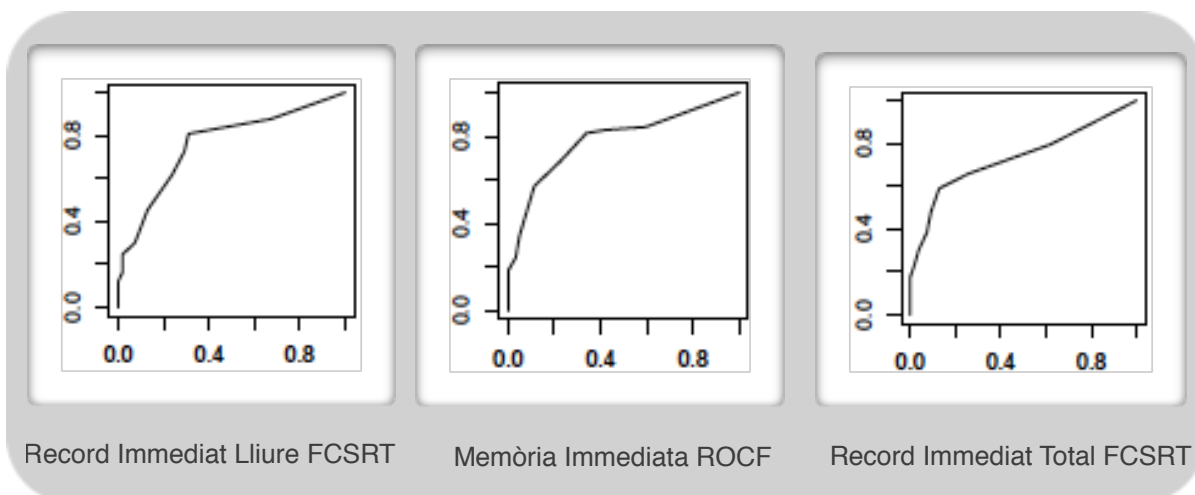


Figura 7. Corbes ROC de les PE per a la parella diagnòstica DTA-DCLL



Resultats

Finalment, es presenten les taules 15 i 16 amb els VPP i els VPN per al test que millor classifica cadascun dels grups de parelles tant per a les PB com per a les escalars. Els VP es calculen a partir de les prevalences teòriques del 5%, 10%, 15%, 30%, 40% i 50%. Els VPP i els VPN per a la resta de tests es mostren en un document adjunt a l'annex per motius d'espai i de rellevància (veure annex 2).

TAULA 15. Valors Predictius de les puntuacions brutes de les variables que classifiquen millor les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques.

punt de tall			5%	10%	15%	30%	40%	50%
DCLL-C	7,5	VPP	0,13	0,24	0,33	0,55	0,65	0,74
ROCF 30'		VPN	0,99	0,98	0,96	0,91	0,87	0,82
DTA-C	25	VPP	0,36	0,54	0,65	0,82	0,88	0,91
FCSRT RIT		VPN	1,00	1,00	0,99	0,98	0,97	0,96
DTA-DCLL	2,5	VPP	0,08	0,15	0,22	0,40	0,27	0,61
ROCF 30'		VPN	0,97	0,94	0,91	0,80	0,72	0,64

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; C, Control; DTA, Demència Tipus Alzheimer; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; VPP, Valor Predictiu Positiu; VPN, Valor Predictiu Negatiu.

TAULA 16. Valors Predictius de les puntuacions escalars de les variables que classifiquen millor les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques.

punt de tall			5%	10%	15%	30%	40%	50%
DCLL-C	8	VPP	0,18	0,32	0,43	0,64	0,74	0,81
ROCF 30'		VPN	0,98	0,96	0,94	0,87	0,81	0,74
DTA-C	6	VPP	0,36	0,54	0,65	0,82	0,88	0,91
FCSRT RIT		VPN	1,00	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97
DTA-DCLL	4	VPP	0,16	0,29	0,39	0,61	0,71	0,78
FCSRT RLT		VPN	0,98	0,96	0,94	0,86	0,80	0,72

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; C, Control; DTA, Demència Tipus Alzheimer; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; VPP, Valor Predictiu Positiu; VPN, Valor Predictiu Negatiu.

Dades de l'anàlisi multiROC

Els principals resultats per a l'anàlisi multiROC es presenten en les taules 17, 18 i 19 per a les PB i 20, 21 i 22 pel que fa a les PE, per a les parelles de grups DCLL-Control, DTA-Control i DTA-DCLL, respectivament. Cadascuna de les taules mostra l'ordre en que s'han anat afegint les variables al conjunt d'instruments a mesura que anava augmentant el YI. Es marca en negreta el moment en què aquest índex se satura, ja no augmenta més la potència diagnòstica del conjunt d'instruments. Es mostra l'algoritme de punts de tall resultant, que pren sentit en el conjunt ja que aquests punts de tall són consecutius i interdependents. Els resultats de les

Resultats

multiROC mostren uns YI i unes AUC molt superiors a aquells obtinguts amb un sol test per a totes les parelles de grups tant per a les PB com per a les PE.

Pel que fa als resultats de l'anàlisi de les PB de la parella DCLL-Controls, l'algoritme de punts de tall 7,5 sobre 36 en memòria als 30 minuts de la ROCF + 7,5 sobre 36 en memòria als 3 minuts de la ROCF, aconsegueix pujar el YI fins a 0,70 i l'AUC a 0,87, pel fet d'augmentar la sensibilitat en ajuntar les dues proves. En quant a les PE, s'assoleixen resultats superiors amb l'algoritme de punts de tall següent, 8 en memòria als 30 minuts de la ROCF + 7 en el record diferit lliure del FCSRT + 7 en el record diferit total del FCSRT+ 8 en el record immediat total en el FCSRT, augmentant el YI i l'AUC fins a valors molt bons de 0,83 i 0,97, respectivament.

Els subtests del record immediat total i el record diferit total del FCSRT formen l'algoritme que més bé separa el grup de DTA respecte al de Controls amb uns punts de tall de 7,5 sobre 36 + 7,5 sobre 36 per a les PB i de 6 + 6 pel que fa a les

TAULA 17. Algoritme de punts de tall resultant i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les puntuacions brutes per al grup de subjectes amb DCLL versus el de Controls.

	Algoritme	Sens.	Espec.	J	AUC
ROCF 30'	7,5	0,7000	0,8455	0,5455	0,8310
ROCF 30' + ROCF 3'	7,5 + 7,5	0,8775	0,8308	0,7084	0,8731
ROCF 30' + ROCF 3' + FCSRT RDL	7,5 + 7,5 + 4	0,8205	0,8848	0,7054	0,8610

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; RDL, Record Diferit Lliure; J, Índex de Youden; AUC, Area Under the Curve.

TAULA 18. Algoritme de punts de tall resultant i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les puntuacions brutes per al grup de subjectes amb DTA versus el de Controls.

	Algoritme	Sens.	Espec.	J	AUC
FCSRT RIT	25	0,9090	0,9642	0,8733	0,9721
FCSRT RIT + FCSRT RDT	25 + 7	0,9400	0,9928	0,9328	0,9945
FCSRT RIT + FCSRT RDT + FCSRT RIL	25 + 7 + 8	0,9375	0,9571	0,8946	0,9895

DTA, Demència Tipus Alzheimer; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; RIT, Record Immediat Total; RDT, Record Diferit Total; RIL, Record Immediat Lliure; J, Índex de Youden; AUC, Area Under the Curve.

TAULA 19. Algoritme de punts de tall resultant i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les puntuacions brutes per al grup de subjectes amb DTA versus el de DCLL.

	Algoritme	Sens.	Espec.	J	AUC
ROCF 30'	2,5	0,7580	0,7571	0,5152	0,7932
ROCF 30' + ROCF 3'	2,5 + 3	0,8958	0,7714	0,6672	0,8863
ROCF 30' + ROCF 3' + FCSRT RDT	2,5 + 3 + 5	0,8484	0,7397	0,5882	0,8161

DTA, Demència Tipus Alzheimer; DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; RDT, Record Diferit Total; J, Índex de Youden; AUC, Area Under the Curve.

Resultats

PE, assolint valors excel·lents del YI, 0,99 i 0,98, per a PB i PE, respectivament, i d'AUC, 0,93 i 0,91, respectivament.

Respecte a la parella DTA-DCLL, en utilitzar vàries proves conjuntament s'aconsegueix augmentar també els valors del YI i de la AUC tot i que obtenen increments força modestos. Així, pel que fa a les PB, l'algoritme que més bé separa aquests dos grups és el d'un punt de tall de 2,5 sobre 36 en la memòria als 30 minuts de la ROCF + 3 sobre 36 en la memòria als 3 minuts de la mateixa prova. En quant a les PE, l'algoritme resultant és el següent, 4 en el record lliure total del FCSRT + 6 en el record del primer assaig del FCSRT. Tots dos algoritmes obtenen valors moderats del YI, 0,66 i 0,62 per a PB i PE, respectivament, i d'AUC, 0,88 tant en PB com en PE.

TAULA 20. Algoritme de punts de tall resultant i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les puntuacions escalars per al grup de subjectes amb DCLL versus el de Controls.

	Algoritme	Sens.	Espec.	J	AUC
ROCF 30'	8	0,7142	0,8308	0,5451	0,8238
ROCF 30' + FCSRT RDL	8 + 7	0,7450	0,8848	0,6299	0,8369
ROCF 30' + RDL + RDT	8 + 7 + 7	0,7804	0,9496	0,7301	0,9361
ROCF 30' + RDL + RDT + RIT	8 + 7 + 7 + 8	1	0,8357	0,8357	0,9756
ROCF 30' + RDL + RDT + RIT + RIL	8 + 7 + 7 + 8 + 8	0,9705	0,8214	0,7920	0,9466

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; RDL, Record Diferit Lliure; RDT, Record Diferit Total; RIT, Record Immediat Total; RIL, Record Immediat Lliure; J, Índex de Youden; AUC, *Area Under the Curve*.

TAULA 21. Algoritme de punts de tall resultant i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les puntuacions escalars per al grup de subjectes amb DTA versus el de Controls.

	Algoritme	Sens.	Espec.	J	AUC
FCSRT RIT	6	0,9714	0,9090	0,8805	0,9820
FCSRT RIT + FCSRT RDT	6 + 6	0,9433	0,9712	0,9146	0,9824
FCSRT RIT + FCSRT RDT + ROCF 3'	6 + 6 + 7	0,9090	0,9191	0,8282	0,9578

DTA, Demència Tipus Alzheimer; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; RIT, Record Immediat Total; RDT, Record Diferit Total; J, Índex de Youden; AUC, *Area Under the Curve*.

TAULA 22. Algoritme de punts de tall resultant i principals índexs de l'anàlisi multiROC de les puntuacions escalars per al grup de subjectes amb DTA versus el de DCLL.

	Algoritme	Sens.	Espec.	J	AUC
FCSRT RIL	4	0,6909	0,8082	0,4991	0,7603
FCSRT RIL + FCSRT RA1	4 + 6	0,8205	0,8082	0,6287	0,8888
FCSRT RIL + FCSRT RA1 + FCSRT RIT	4 + 6 + 4	0,9487	0,6575	0,6062	0,7969

DTA, Demència Tipus Alzheimer; DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; RIL, Record Immediat Lliure; RA1, Record Assaig 1; RIT, Record Immediat Total; J, Índex de Youden; AUC, *Area Under the Curve*.

Resultats

A continuació es mostren les corbes multiROC comparades amb les ROC simples per a cadascuna de les parelles de grups. En la figura 8 es presenten les corbes multiROC per a les PB. El mateix per a les PE en la figura 9. Totes les corbes multiROC superen a les ROC simples en totes les parelles de grups.

Figura 8. Corbes multiROC de les PB per a totes les parelles diagnòstiques.

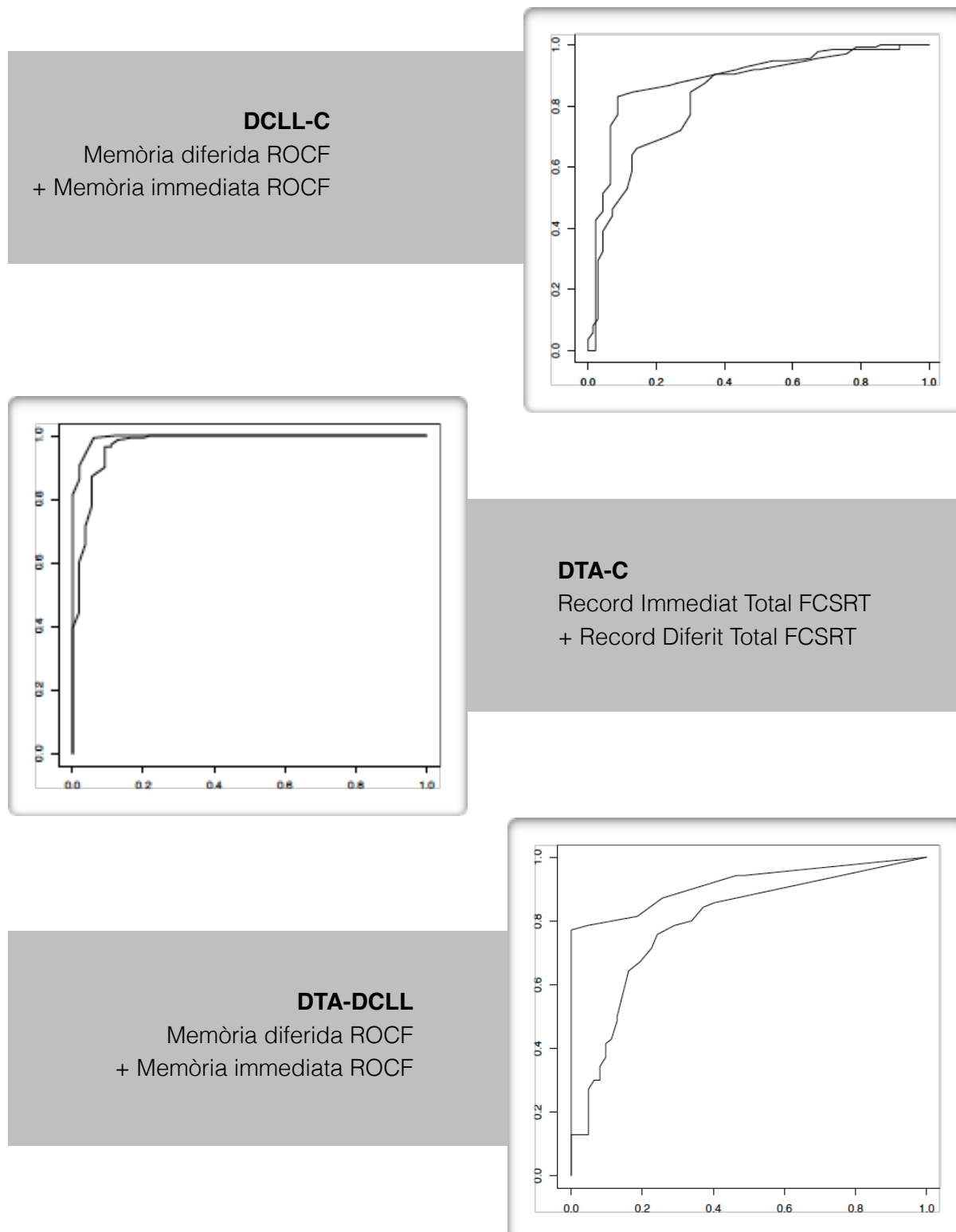
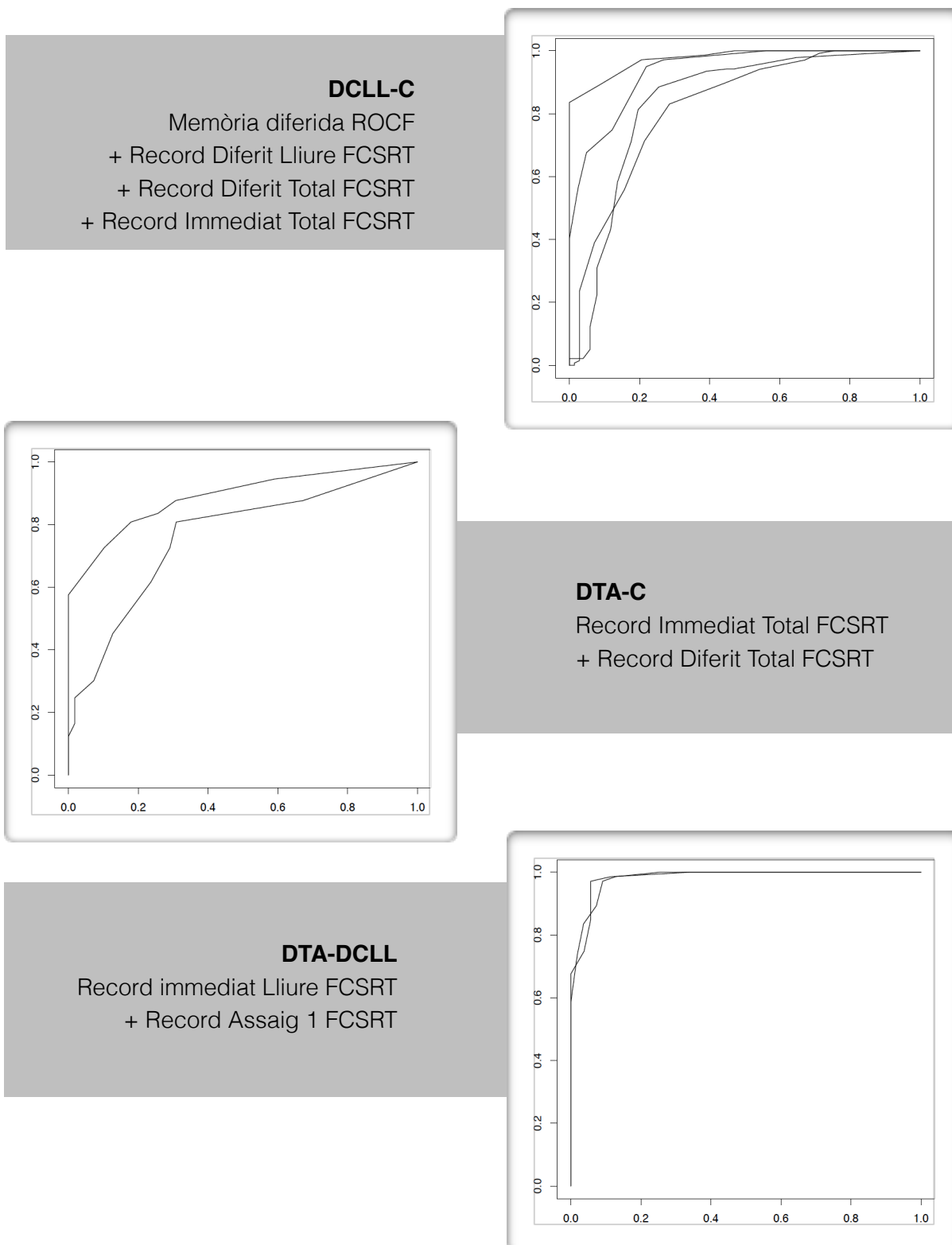


Figura 9. Corbes multiROC de les PE per a totes les parelles diagnòstiques.



Resultats

Finalment es presenten els VPP i els VPN per a cadascun dels algorismes de punts de tall resultants de l'anàlisi multiROC en les taules 23 i 24 per a les PB i les PE, respectivament. Valors, tots ells, clarament superiors als obtinguts amb els tests NN de manera aïllada.

TAULA 23. Valors Predictius dels algorismes de punts de tall de les puntuacions brutes dels tests NEURONORMA que millor classifiquen de les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques.

Algoritme			5%	10%	15%	30%	40%	50%
DCLL-C	1	VPP	0,21	0,37	0,48	0,69	0,78	0,84
		VPN	0,99	0,98	0,98	0,94	0,91	0,87
DTA-C	2	VPP	0,83	0,91	0,94	0,98	0,98	0,99
		VPN	1,00	0,99	0,99	0,97	0,96	0,94
DTA-DCLL	3	VPP	0,17	0,30	0,41	0,63	0,34	0,80
		VPN	0,99	0,99	0,98	0,95	0,92	0,89

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; C, Control; DTA, Demència Tipus Alzheimer; VPP, Valor Predictiu Positiu; VPN, Valor Predictiu Negatiu; Algorismes: 1. Memòria diferida ROCF+Memòria immediata ROCF, 2. Record immediat total FCSRT+ Record diferit total FCSRT, 3. Memòria diferida ROCF+Memòria immediata ROCF.

TAULA 24. Valors Predictius dels algorismes de punts de tall de les puntuacions escalars dels tests NEURONORMA que millor classifiquen de les diferents parelles de grups, per a prevalences teòriques.

Algoritme			5%	10%	15%	30%	40%	50%
DCLL-C	1	VPP	0,24	0,40	0,51	0,72	0,80	0,85
		VPN	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
DTA-C	2	VPP	0,62	0,78	0,85	0,93	0,95	0,97
		VPN	1,00	0,99	0,99	0,97	0,96	0,94
DTA-DCLL	3	VPP	0,19	0,32	0,43	0,65	0,74	0,81
		VPN	0,99	0,98	0,96	0,91	0,87	0,82

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; C, Control; DTA, Demència Tipus Alzheimer; VPP, Valor Predictiu Positiu; VPN, Valor Predictiu Negatiu; Algorismes: 1. Memòria diferida ROCF+Record diferit lliure FCSRT+Record diferit total FCSRT+Record immediat total FCSRT, 2. Record immediat total FCSRT+Record diferit total, 3. Record immediat lliure FCSRT+Record assaig 1 FCSRT.

Dades de l'anàlisi a partir de l'algoritme clínic

Les dades referents als resultats dels càlculs duts a terme a partir de l'algoritme clínic seleccionat es mostren a continuació. En la taula 25 s'il·lustra una taula de contingències per a les PB, on es mostren els percentatges de subjectes amb DCLL diagnosticats com a DCLL per l'algoritme clínic seleccionat (89,2%), és a dir, que van puntuar per sota de 1 DE del grup de controls en dos o més variables en almenys un dels àmbits seleccionats (memòria, funcions executives, atenció, llenguatge o habilitats visuoespacials). Només un 56,7% de subjectes del grup de Controls eren considerats com a no DCLL per a aquest algoritme clínic. Per tant,

Resultats

l'algoritme clínic en les PE tindria una sensibilitat de 0,89 i una especificitat de 0,58 per al diagnòstic del DCLL en la mostra de l'estudi. En la taula 26 es presenten el total de subjectes amb DCLL segons el *Gold Standard* que puntuaven per sota 1DE de la mitjana en almenys 2 variables en cadascun dels àmbits que formaven l'algoritme clínic. Així, el 77,9% complien els criteris clínics per al dèficit en l'àmbit de la memòria, seguits del 37,3% en el del llenguatge, del 22,9% en el de les funcions executives, del 21,7% en el de les habilitats visuoespacials i finalment del 3,8% en el de l'atenció.

TAULA 25. Taula de contingències de l'algoritme clínic per a DCLL-C en PB.

		Patologia	
		Present	Absent
Algoritme clínic	Positiu	66	58
	Negatiu	8	76
		Se=66/74=0,89	Sp=76/134=0,58

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; PB, Puntuacions Brutes; Se, Sensibilitat; Sp, Especificitat.

TAULA 26. Percentatge de subjectes dels grups de Controls i de DCLL per sota del punt de tall de -1DE en 2 o més variables en cadascun dels àmbits de l'algoritme clínic per a les PB.

Grups diagnòstics	Memòria	Atenció	Llenguatge	Habilitats Visuoespacials	Funcions Executives
	Record Immediat Total (FCSRT)	Dígits Directes	BNT	Judici d'Orientació de Línies	TMT B
	Record Diferit Total (FCSRT)	TMT A	Token Test	Localització del Número (VOSP)	Moviments Totals (TOL)
	Memòria Immediata (ROCF)	Corsi Directes	Evocació d'Animals	Discriminació de la Posició (VOSP)	Stroop C
	Memòria Diferida (ROCF)				Evocació de la lletra P
Controls	22,1%	2,7%	13,8%	6,4%	11,2%
DCLL	77,9%	3,8%	37,3%	22,9%	21,7%

DE, Desviació Estàndar; PB, Puntuacions Brutes; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; BNT, Boston Naming Test; TMT, Trail Making Test; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; VOSP, Visual and Object Space Perception.

Resultats

En referència a les dades de les PE que es mostren en les taules 27 i 28, dels subjectes diagnosticats com a DCLL segons el *Gold Standard*, el 91,4% van ser diagnosticats com a DCLL per l'algoritme clínic seleccionat. El 59,9% de subjectes del grup de Controls eren considerats com a no DCLL per a aquest algoritme clínic. En l'anàlisi d'aquestes dades, l'algoritme clínic tindria una sensibilitat de 0,91 i una especificitat de 0,60 per al diagnòstic del DCLL en aquesta mostra en concret. En referència a l'anàlisi per àmbits (taula 28), del total de subjectes amb DCLL segons el *Gold Standard*, el 71,2% complien els criteris clínics per al dèficit en l'àmbit de la memòria, seguits del 49,1% en el de les funcions executives, del 29,3% en el del llenguatge, del 18,3% en el de les habilitats visuoespacials i finalment del 13,5% en el de l'atenció.

TAULA 27. Taula de contingències de l'algoritme clínic per a DCLL-C en PE.

Algoritme clínic		Patologia	
		Present	Absent
	Positiu	64	76
	Negatiu	6	52
		Se=64/70=0,91	Sp=76/128=0,60

DCLL, Deteriorament Cognitiu Lleu; PE, Puntuacions Escalars; Se, Sensibilitat; Sp, Especificitat.

TAULA 28. Percentatge de subjectes dels grups de Controls i de DCLL per sota del punt de tall de -1DE en 2 o més variables en cadascun dels àmbits de l'algoritme clínic per a les PE.

Grups diagnòstics	Memòria	Atenció	Llenguatge	Habilitats Visuoespacials	Funcions Executives
	Record Immediat Total (FCSRT)	Dígits Directes	BNT	Judici d'Orientació de Línies	TMT B
	Record Diferit Total (FCSRT)	TMT A	Token Test	Localització del Número (VOSP)	Moviments Totals (TOL)
	Memòria Immediata (ROCF)	Corsi Directes	Evocació d'Animals	Discriminació de la Posició (VOSP)	Stroop C
	Memòria Diferida (ROCF)				Evocació de la lletra P
Controls	17,8%	8,2%	8,1%	5,8%	15,6%
DCLL	71,2%	13,5%	29,3%	18,3%	49,1%

DE, Desviació Estàndar; PE, Puntuacions Escalars; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; BNT, Boston Naming Test; TMT, Trail Making Test; ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; VOSP, Visual and Object Space Perception.

Discussió

En el present treball s'han presentat dades sobre la validesa diagnòstica del conjunt de tests que componen la bateria NN per a les entitats nosològiques del DCLL i la DTA lleu en població espanyola major de 49 anys. A partir de les PB i de les PE i per a cadascun dels tests NN s'han descrit els principals índexs de validesa en quant a l'exactitud classificatòria tals com la sensibilitat, l'especificitat, el YI, i se n'han extret els punts de tall i les corbes ROC resultants. S'han calculat també els valors predictius positius i negatius per tal de descriure l'eficàcia diagnòstica real dels diferents tests, és a dir, les probabilitats dels subjectes de patir realment el trastorn a partir dels resultats en els tests. Un pas més enllà, s'han descrit els mateixos paràmetres de validesa per a un conjunt de tests mitjançant una anàlisi multiROC, a partir de l'acumulació de les sensibilitats i les especificitats, que ha donat com a resultat una sèrie d'algoritmes de punts de tall amb un YI i una AUC únics i una sola corba ROC per a un conjunt de tests. S'han calculat també els valors predictius per a aquests algoritmes. Aquest procediment ha optimitzat la capacitat diagnòstica de la bateria NN tant per al DCLL com per a la DTA lleu en la població estudiada. Finalment, s'ha observat l'eficiència classificatòria per al DCLL d'un algoritme clínic NN seleccionat en base als criteris cognitius que s'inclouen en les recomanacions del grup de treball del NIA-AA publicades recentment (Albert et al., 2011).

Alguns aspectes metodològics rellevants

Abans d'entrar a fons en l'anàlisi dels resultats obtinguts en el present treball s'ha considerat oportú realitzar una sèrie de consideracions sobre alguns aspectes metodològics del mateix. Així doncs, cal discutir algunes característiques de la mostra de l'estudi, així com del procediment de selecció dels subjectes que s'ha dut a terme per a confeccionar la mostra de validació. Cal també justificar la presència dels dos tipus de resultats presentats en aquest treball, un amb PB i l'altre amb PE i esmentar algunes característiques de les PE utilitzades en el projecte NN.

Pel que fa al procés de recollida de la mostra cal explicar el següent: en una primera fase, es van reclutar els subjectes de les dues mostres que componen el projecte NN, una de normativa, amb 356 controls, i l'altra de clínica, amb 79 pacients amb DCLL i 100 pacients amb DTA. Ambdues mostres es van sotmetre a una sèrie de criteris d'inclusió i exclusió, que van excloure de l'estudi aquells subjectes que poguessin patir una patologia amb conseqüències per a la cognició i van incloure els individus que complien amb uns valors determinats en una sèrie de tests de cribatge; en una segona fase, es va seleccionar una mostra de validació a partir d'un procediment caracteritzat per dos aspectes que cal esmentar, l'eliminació de la mostra d'aquells subjectes classificats en la fase de cribatge com a GDS-5 i el

balanceig per edat i escolaritat dels subjectes control amb els subjectes de la mostra clínica.

Per una banda, la decisió de descartar els subjectes que es trobaven en un estadi moderat de la DTA va sorgir de l'objectiu del treball que descrivia la necessitat de trobar punts de tall per separar estadis de la malaltia, és a dir, de cercar l'estatus cognitiu d'aquells subjectes que evolucionaven de la normalitat a la patologia i d'un estadi de predemència a un de demència lleu. Com a conseqüència, es va intentar delimitar la submostra clínica a dos grups, el de DCLL i el de la demència lleu o GDS 4.

Per altra banda, el balanceig de la mostra per edat i escolaritat es va realitzar mitjançant la tècnica de l'aparellament i es va dur a terme per tal d'eliminar al màxim la variança deguda a aquests factors demogràfics en les puntuacions brutes. Pel mateix motiu es va decidir replicar l'anàlisi sencera amb puntuacions escalars NN, puntuacions ajustades per edat i escolaritat després de patir el procediment normatiu tal i com s'explica en el primer article de caire metodològic de la sèrie d'estudis normatius per a subjectes majors de 49 anys del projecte NN (Peña-Casanova, Blesa et al., 2009). Alguns autors alerten del perill de perdre sensibilitat dels tests estudiats en els estudis de validació diagnòstica quan s'opta per eliminar la variança relacionada amb factors de risc de la pròpia patologia (Sliwinski et al., 2003; O'Connell et al., 2004). En el cas del DCLL i la DTA, l'edat i l'escolaritat en serien factors de risc. En el present estudi es van utilitzar dades ajustades i una mostra aparellada per edat i escolaritat ja que es va decidir prioritzar el valor predictiu positiu (VPP) per sobre de la sensibilitat. El VPP és la probabilitat de que una persona amb una puntuació deficitària en una prova diagnòstica pateixi realment la patologia, en aquest cas el DCLL o la DTA lleu. En una situació de diagnòstic en neuropsicologia, com la que preteníem valorar, el VPP és un paràmetre estadísticament més rellevant que no pas la sensibilitat (Smith i Bondi, 2013). Tenint en compte que el VPP es pot expressar com a *sensibilitat dividida per u menys especificitat*, diversos autors descriuen que la millora en l'especificitat és més important que la millora en la sensibilitat per tal d'optimitzar els VPP (Sackett, Haynes, Guyatt i Tugwell, 1991; Sackett, Strauss, Richardson, Rosenberg i Haynes, 2000). Alguns estudis de la literatura afirmen la utilitat d'ajustar per factors demogràfics per tal de controlar aquest tipus de variança estranya i millorar d'aquesta manera la utilitat de l'exploració neuropsicològica. Els estudis normatius de la clínica Mayo amb població afroamericana (MOAANS; Lucas et al., 2005a, 2005b), per exemple, han mostrat com l'ús d'aquestes normes específiques mostrava una millora significativa dels VPP per al diagnòstic del deteriorament cognitiu en comparació als VPP resultants d'aplicar les normes confeccionades per a població americana caucàsica. De la mateixa manera, aquesta necessitat de

controlar la variança deguda a variables estranyes ha estat reconeguda pel grup de treball del DSM-V en les seves descripcions més recents dels trastorns neurocognitius major i menor (American Psychiatric Association, 2010).

Els resultats obtinguts en el present treball tant pel que fa a les PB com en les convertides a escalars ajustades per edat i escolaritat han estat similars. Així, en l'anàlisi descriptiva s'han observat diferències significatives entre els tres grups estudiats en gairebé totes les variables analitzades i, en l'anàlisi de validesa diagnòstica s'han trobat valors semblants en els paràmetres que mesuren tant exactitud classificatòria com capacitat de predicció de la malaltia alhora de separar els tres grups.

Tot i que la mostra ha estat aparellada per edat i escolaritat per intentar minimitzar al màxim l'efecte d'aquestes variables en l'anàlisi estadístic de les PB, s'han obtingut també resultats en PE ja que aquest tipus de puntuacions presenten una sèrie d'avantatges respecte a les PB. Així, l'avaluació amb PE aporta una visió més global de l'exploració cognitiva ja que, tal i com descriu el grup NN a Sánchez-Benavides i cols. (2014), proporciona una comparativa entre tests més directa i, a banda de conèixer els punts de tall de la patologia, permet saber directament si aquests són considerats "patològics" en comparació amb un grup normatiu. Així, per exemple, es pot obtenir un punt de tall per a un grup patològic en comparació a un grup control dins dels paràmetres considerats de normalitat en l'estudi normatiu, però significativament inferior al que obtindria el grup control. En el present estudi, precisament, aquest fenomen succeeix en alguns dels resultats obtinguts pel grup de DCLL respecte al de Controls. Així, en la majoria de variables, el grup de DCLL ha obtingut puntuacions dins dels paràmetres de la normalitat amb mitjanes al voltant de les escalars set, vuit, nou i fins i tot un deu, però que s'allunyarien de manera significativa de les mitjanes obtingudes pel grup control al voltant de les escalars nou, deu, onze i fins i tot un dotze en les diferents variables estudiades. Per tal d'entendre la numeració escalar NN cal clarificar que les PE per sota de cinc impliquen que el rendiment se situa en percentils inferiors a cinc (inferiors a -1,64 desviacions estàndar) i s'ha de considerar per tant deficitari. La PE de sis inclou subjectes amb un rendiment inferior a -1,5 desviacions estàndar, és a dir entre els percentils 6 i 10, i per tant es podria considerar com a puntuació límit entre normalitat i patologia (Sánchez-Benavides et al., 2014). La PE de 7 inclouria aquelles puntuacions inferiors a -1 desviació estàndar, és a dir, a percentils inferiors a 16 i que coincidirien amb rendiments considerats sospitosos de possible deteriorament cognitiu en entitats patològiques com el DCLL (Busse et al., 2006, Heaton et al., 2004; Palmer et al., 1998, Smith i Bondi, 2013).

L'elecció de les entitats patològiques i de les proves neuropsicològiques

Un altre aspecte a considerar en aquesta primera part de la discussió és la decisió de validar la bateria NN en les entitats nosològiques del DCLL i la DTA lleu. Cal doncs justificar el rol de la valoració neuropsicològica en l'exploració d'aquestes entitats i la necessitat d'exploracions neuropsicològiques globals tals com les dutes a terme a partir d'una sèrie de tests específics com és la bateria NN.

Així, a pesar de la gran quantitat de treballs dedicats recentment a les troballes patofisiològiques de la malaltia que descriuen com en els pacients amb MA ocorren canvis en el cervell dècades abans dels canvis cognitius detectables (Jack et al., 2010) i que suggereixen que aquests canvis cognitius són fenòmens que arriben tard en el curs de la malaltia i que per tant cal revisar la nosologia per tal de diagnosticar aquestes patologies molt abans de qualsevol manifestació cognitiva (Jack et al., 2011), tot i les revisions recents dels criteris per al diagnòstic de la DTA (McKhann et al., 2011), del DCLL (Albert et al., 2011) i de la malaltia d'Alzheimer preclínica (Sperling et al., 2011) dels grups de treball del National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) basats en el rol dels biomarcadors en la detecció, el diagnòstic i el pronòstic de la malaltia d'Alzheimer, malgrat tot això, la valoració neuropsicològica continua exercint diversos rols importants en l'avaluació i el tractament preclínic i clínic de la demència. Un primer rol seria el de funció de marcador entès com a mesura objectiva (Busch, Chelune i Suchy, 2006; Lezak et al., 2004) del procés patogènic (Hedden i Gabrieli, 2004; Powell et al., 2006), que en forma de perfil neuropsicològic ajuda a distingir les diferents patologies que hi subjauen a causa de les afinitats dels dèficits cognitius amb les regions cerebrals implicades (Ferman et al., 2006; Jack et al., 2010; Sánchez-Benavides et al., 2014; Whitwell et al., 2009), i capaç de detectar resposta terapèutica i per això àmpliament utilitzada com a mesura d'*outcome* en intervenció terapèutica en assajos clínics de demència (Leber, 1990). Un segon rol seria el d'exercir de mesura predictora per al desenvolupament de la MA i altres demències (Bäckman, Jones, Berger, Laukka i Small, 2005), i no només per a identificar el risc de patir la malaltia sinó també el risc mitigat de no patir-la (Locke et al., 2009; Stern, 2009). Un tercer rol seria el de captar períodes de compensació cognitius que podrien confondre l'efecte d'un tractament o la no progressió a MA de subjectes preclínic o amb DCLL (Twamley, Ropacki i Bondi, 2005; Smith et al., 2007), i el de captar els efectes de la reserva cognitiva en la malaltia (Vemuri et al 2011). Més enllà del diagnòstic, la valoració neuropsicològica afegiria dues funcions importants a les ja assenyalades, la de *proxy* dels dèficits funcionals, preocupació principal de les famílies dels malalts (Fields et al., 2010; Lemsky, Smith, Malec i Ivnik, 1996), i la de proporcionar informació sobre els recursos cognitius residuals utilitzats en els models de prevenció en la demència dirigits a intervenir per a compensar els dèficits.

Així doncs, tot i el paper essencial de la valoració neuropsicològica en els processos neurodegeneratius, la presentació cognitiva concomitant resta en els inicis del seu descobriment amb manca de sofisticació en el perfil cognitiu, degut a problemes de consens que descriguin un marc uniforme en els criteris cognitius i en l'amplitud de descripcions de l'entitat del DCLL com a síndrome clínica. Partint d'aquest panorama, Smith i Bondi (2013) recomanen anar més enllà d'una exploració neuropsicològica basada en un sol test de cribratge poc sensible a les formes lleus del deteriorament cognitiu, o de la utilització d'una sola variable per a valorar cada àmbit cognitiu, com ocorre en la majoria de bateries neuropsicològiques convencionals, ja que redueix la fiabilitat i l'estabilitat dels perfils de deteriorament cognitiu (Jak et al., 2009; Loewenstein et al., 2009). Així, i entenent que les variables cognitives romanen comparables al llarg de la progressió de la malaltia i que la utilització d'exploracions comprensives esdevé millor predictor de progressió que altres biomarcadors (Devanand et al., 2008; Gomar et al., 2011; Heister, Brewer, Magda, Blennow i McEvoy, 2011, Landau et al., 2010), els mateixos autors proposen l'ús d'aquest tipus d'exploracions neuropsicològiques i l'anàlisi de patrons i perfils de la disfunció cognitiva per patologies com a necessitat crítica per seguir avançant en el camp del diagnòstic en el deteriorament cognitiu i la demència (Smith i Bondi, 2013).

L'anàlisi descriptiva

Tot i que de manera global els resultats de l'anàlisi descriptiva tant pel que fa a les PB com a les PE dels tests neuropsicològics estudiats en aquest treball apunten a l'existència de diferències entre els tres grups estudiats, el de Controls, el de DCLL i el de DTA, i que les diferències són estadísticament significatives, aquestes són majoritàriament petites i, per tant, fan augurar que les classificacions dels tres grups dutes a terme a partir dels tests de la bateria poden ser borroses en els seus límits i poden compartir individus segons el test utilitzat. Així, cal doncs optimitzar el mètode per a realitzar aquestes classificacions per tal d'aconseguir el màxim de coincidències entre el *gold standard* utilitzat i els tests que es proposen com a alternativa en el treball. D'aquesta manera es duen a terme dues propostes posteriors, l'anàlisi multiROC i la descripció del DCLL a partir d'un l'algoritme clínic, discutits més endavant en aquest apartat.

En l'anàlisi descriptiva d'aquest treball s'han utilitzat les mitjanes i les desviacions estàndar per la seva utilització estesa tant en la majoria de treballs de la literatura com en la pràctica clínica diària. D'aquesta manera els resultats obtinguts esdevenen comparables i se'n facilita el seu ús al clínic. Aquests resultats mostren els punts forts i els punts febles en quant a l'aspecte cognitiu de cadascuna de les

entitats patològiques estudiades i se'ls compara amb els resultats del grup control mitjançant estadístics no paramètrics degut al comportament de les puntuacions brutes en algunes de les proves estudiades. S'observen diferències mínimes entre els resultats obtinguts a partir de les PB respecte al de les PE. Aquestes diferències es podrien explicar perquè en corregir pels factors de l'edat i l'escolaritat, les puntuacions tendeixen a acostar o a separar els grups depenent de la influència que aquestes variables sociodemogràfiques exerceixen sobre aquestes mateixes puntuacions. Així, per exemple, en el cas concret del present estudi trobaríem aquestes divergències entre PB i PE en les variables que tindrien poc pes psicomètric als inicis de la malaltia i, per tant, el volum de la variança recauria presumiblement sobre els factors sociodemogràfics que en aquest cas actuarien com a confusors i no tant en la variable en sí mateixa. Aquestes variables cognitives són els Dígits tant directes com inversos, els Cubs de Corsi directes, el Judici per Orientació de Línies, el temps de la còpia de la Figura de Rey, totes les variables de la Torre de Londres i les siluetes progressives de la bateria VOSP. La resta de variables cognitives presenten diferències significatives en la mateixa mesura quan es comparen tots els grups analitzats tant per a les PB com per a les PE.

A continuació s'analitzen els resultats obtinguts en les PE de l'anàlisi descriptiva. S'ha decidit discutir els resultats obtinguts en PE després de justificar-ne el seu ús per a l'anàlisi d'exactitud diagnòstica, que és cap a on s'enfoca aquest treball de tesi doctoral. En l'anàlisi detallat per a cadascun dels grups patològics de les puntuacions obtingudes en PE doncs, s'obtenen els següents resultats:

Pel que fa a les puntuacions del grup de DCLL en comparació al grup Control, s'observen tres tipus diferenciats de resultats. En primer lloc, aquells tests en els que s'observen mitjanes de les puntuacions dins de la normalitat segons els barems NN i que no presenten diferències significatives amb el grup Control. Es preveu, per tant, que no aportaran informació rellevant en l'anàlisi d'exactitud diagnòstica posterior. Aquests són els Dígits directes i inversos, els Cubs de Corsi directes, el temps d'inici de la TOL i les siluetes progressives de la bateria VOSP. En segon lloc, aquelles variables en les que els subjectes amb DCLL obtenen una mitjana dins de la normalitat també segons els barems normatius NN, però que es diferencien significativament de les obtingudes pel grup control. Aquestes són la majoria de variables estudiades. Dins d'aquest grup, però, cal destacar-ne algunes que mostren puntuacions en una franja sensible de sospita pel que fa a possible inici de deteriorament cognitiu ja que obtindrien com a mitjana una PE de 7, és a dir en un percentil inferior a 16 o a -1 desviació estàndar (Busse et al., 2006, Heaton et al., 2004; Palmer et al., 1998, Smith i Bondi, 2013). Aquestes són el TMT B, el SDMT, el temps de la còpia de la Figura de Rey, el Stroop C i els moviments totals de la TOL. Aquestes variables serien totes elles susceptibles de formar part d'un conjunt de

tests predictors del DCLL en un possible algoritme clínic en l'anàlisi de validesa diagnòstica posterior. Finalment, en tercer lloc, es troben aquelles tasques amb mitjanes de les puntuacions dins dels paràmetres de dèficit segons els barems NN, és a dir en PE de 5 i 6, i que a més resulten ser significativament diferents a les obtingudes en el grup control. Aquestes són la majoria de variables del FCSRT i les dues variables de memòria de la ROCF, amb especial èmfasi en el record immediat total i el record diferit lliure del FCSRT i en el record diferit de la ROCF. Aquests resultats serien gairebé idèntics als obtinguts per Sánchez-Benavides i cols. en el seu treball recent sobre els perfils cognitius en el DCLL i la DTA també dins del mateix projecte NN (2014), tot i que l'esmentat estudi va incloure subjectes més afectats (GDS 4 i GDS 5) dins del grup de DTA i els seus resultats van ser analitzats mitjançant altres estadístics. Aquestes tasques de memòria, tot i tenir gran variabilitat ja que existeix una minoria important de subjectes que puntua dins de la normalitat i una altra que ho fa dins d'una franja clarament deficitària, serien variables imprescindibles a incloure en totes les anàlisis posteriors de validesa diagnòstica per al DCLL.

En quant als resultats del grup de DTA lleu, s'obtenen també diversos grups diferenciats de variables segons les puntuacions. En algunes tasques aquest grup obté una mitjana dins de la normalitat segons els barems NN i per tant no tot el perfil de DTA resultant és deficitari. Si es comparen els resultats del grup de DTA lleu amb els del grup Control s'observen diferències significatives en totes les variables estudiades. Pel que fa a la comparativa entre el grup de DTA lleu i el de DCLL, s'observen diversos tipus de puntuacions resultants. En primer lloc cal distingir aquelles variables que en el grup de DTA lleu presenten mitjanes dins de la normalitat segons els criteris NN i, per tant, es podria dir que representen àmbits cognitius encara preservats en aquest estadi de la malaltia, com són els Dígits directes i inversos, els Cubs de Corsi directes i inversos, el Judici per Orientació de Línies, la Fluència Verbal fonològica (lletra P), el número d'ítems correctes i el temps d'inici de la TOL i els subtests de Decisió d'Objecte, Discriminació de la Posició i Localització del Número de la bateria VOSP. Cal destacar però que la majoria d'aquestes variables tot i restar preservades mostren diferències significatives respecte al grup de DCLL. De les variables que presenten una mitjana deficitària en el grup de DTA lleu cal destacar aquelles que cauen en PE per sota de 5, és a dir clarament deficitàries o, el que és el mateix, per sota del percentil 3 o més enllà de 2 desviacions estàndar per sota de la mitjana dels controls. Aquestes són totes les variables del FCSRT i les memòries de la ROCF, però també aquelles les mitjanes de les quals es troben entre les PE de 5 i 6, o el que és el mateix entre els percentils 3 i 10, i que ja es venien anunciant com a probables dèficits amb PE de 7 en analitzar els resultats del grup de DCLL. Aquestes són el TMT B, el SDMT, el Temps de la Còpia de la ROCF, el Stroop C i els moviments totals de la Torre de Londres. A

aquestes variables s'hi s'afegeixen altres tasques amb PE mitjanes de 5 i 6 que no van resultar sospitoses de deteriorament en el grup de DCLL com són el TMT A, el BNT, el Token Test, còpia de la ROCF, la Fluència Verbal Semàntica (Animals), la resta de subtests de la Torre de Londres i les Siluetes Progressives de la bateria VOSP. Tot i així, es podria suggerir un decrement de les puntuacions en paral·lel quan s'observen els resultats de manera transversal passant per les diferents entitats estudiades. A aquesta mateixa conclusió es va arribar en el treball esmentat anteriorment del mateix grup NN (Sánchez-Benavides et al., 2014). Així, ambdós anàlisis descriptius obtenen resultats gairebé idèntics i dibuixen perfils molt semblants per a les entitats de DCLL i DTA, amb la diferència que en el present treball es descriu únicament la fase lleu de la DTA. Estudis previs que han utilitzat una bateria neuropsicològica diferent (Test Barcelona Abreviat) han obtingut resultats similars emprant perfils gràfics per al DCLL i la DTA (Quintana et al., 2010).

Els resultats descriptius obtinguts en aquest treball de tesi doctoral són esperables i corroboren els estudis d'investigació anteriors sobre el perfil cognitiu del DCLL i la DTA lleu. Així, coincidirien en descriure una afectació predominant de memòria tant en el grup de DCLL com en el de DTA, tal i com consta en la literatura existent (Pasquier, 1999; Welsh et al., 1991; Wicklund, Johnson, Rademaker, Weitner i Weintraub, 2006; Peña-Casanova, Sánchez-Benavides, et al., 2012; Weintraub et al., 2012) i com descriuen els criteris diagnòstics clínics més rellevants de les últimes dècades (Petersen et al., 1999; Albert et al., 2011; McKhann et al., 1984; 2011), recalcant els dèficits genuïns de codificació descrits per a la MA (Dubois et al., 2007). Corroborarien també les descripcions de la literatura sobre els dèficits de memòria visual (Ardila et al., 2000; Bigler et al., 1989; Kasai et al., 2006, Peña-Casanova, Sánchez-Benavides et al., 2012; Weintraub et al., 2012) i les diferències pràcticament inexistent entre el record immediat i el diferit d'aquest tipus de memòria en subjectes amb les patologies estudiades (Lezak et al., 2004). A més, els resultats observats insinuarien en el DCLL i farien notar en la DTA lleu els problemes en les funcions executives, la memòria de treball i l'atenció (Peña-Casanova, Sánchez-Benavides et al., 2012; Weintraub et al., 2012) tals com els trobats en la tasca del TMT B (Ashendorf et al., 2008; Cahn et al., 1995; Chen et al., 2000; Lonie et al., 2009), el SDMT (Christensen, Maltby, Jorm, Creasey i Broe, 1992, Marshall et al., 2011, Pfeffer et al., 1981) i en la resistència a la interferència del Stroop C (Amieva et al., 2004; Bondi et al., 2002, Koss et al., 1984; Spieler et al., 1996). Per altra banda, es corroborarien els problemes semàntics en la MA descrits àmpliament en alguns treballs d'investigació tal i com presenta un estudi de metanàlisi dut a terme per Henry i cols. (2004). Una altra troballa ja descrita en alguns estudis que quedaria palesa en els resultats del present treball seria la sensibilitat del Token Test per a la DTA ja sigui degut a la demanda de comprensió (Rapp i Wild, 2011) com de memòria de treball (Rochon, Waters i Caplan, 2000) requerides. Els problemes

observats en el grup de DTA lleu en la tasca visuoconstructiva de la Figura de Rey han estat també descrits en la literatura com a altament sensibles i específics per a diferenciar l'envelliment normal de la demència però no per discriminar entre els subjectes normals i aquells amb DCLL (Borson et al., 1999; Pinto i Peters, 2009). S'ha de tenir en compte però que el component de planificació i d'organització present en aquesta tasca (Mack i Patterson, 1995; Passini, Rainville, Marchand i Joannette, 1995) en podrien afectar l'execució ja en la DTA lleu, per tant caldria resoldre si la causa és el problema visuoconstructiu o executiu, o ambdós de manera conjunta. Pel que fa a les troballes relacionades amb les habilitats visuoespacials, els resultats del present estudi mostren mitjanes en el grup de DTA lleu en franges límit de la normalitat, PE de 7, en el subtest de Decisió d'Objecte i en una PE de 6, és a dir deficitàries, en el subtest de Siluetes Progressives, ambdós de la bateria VOSP i relacionats amb processos perceptius dels objectes més que no pas amb mecanismes purament espacials. Aquestes troballes concordarien amb altres estudis de la literatura on s'han obtingut resultats similars amb major alteració de les tasques perceptives més que no pas en les espacials (Quental et al., 2009; Thompson et al., 2005). Cal dir que en el cas concret del subtest de les Siluetes Progressives, el dèficit en la DTA lleu podria estar més relacionat amb components lèxics o semàntics tal i com argumenten alguns estudis (Binetti et al., 1996) o amb components executius de la tasca que caldria contrastar empíricament.

L'anàlisi de validesa diagnòstica

Dins d'aquest apartat i una vegada duta a terme la comparativa entre els grups estudiats es discuteix la capacitat diagnòstica de les diferents proves que componen el conjunt de tests NN en el DCLL i la DTA lleu. S'ha resolt realitzar una primera anàlisi de validesa simple, és a dir, test per test, per determinar quines serien les tasques que separarien millor de manera individual els tres grups valorats, el de Controls, el de DCLL i el de DTA lleu. Els resultats en ambdós tipus de puntuacions, tant brutes com escalars, han estat similars i, després de justificar en la primera part d'aquesta discussió la utilitat de les puntuacions ajustades per variables sociodemogràfiques en l'exploració neuropsicològica, a continuació es procedirà a discutir les dades d'aquest apartat a partir de les dades obtingudes en PE.

A grans trets, els punts de tall de les tasques que diferencien millor els diversos grups han estat els següents: pel que fa a la classificació del grup de DCLL respecte al grup Control, els punts de tall es troben al voltant de la PE de 8 o, el que és el mateix, en un rang de percentils d'entre 19 i 28, és a dir dins de la normalitat segons els barems NN. Pel que fa a la separació entre DTA lleu i grup Control, els punts de tall de les variables millor classificadores es troben al voltant de la PE de 6, és a dir

entre els percentils 6 i 10 i per tant en zona deficitària o per sota de 1,5 desviacions estàndar respecte a la mitjana dels subjectes control. En referència al grup de DTA lleu respecte al de DCLL, els punts de tall es mouen al voltant del 5 en aquelles proves més ben posicionades, i fins i tot amb un punt de tall de 4. Així doncs, amb aquestes dades s'observa clarament el sentit del deteriorament a través de les PE 8-6-4 per als diferents punts de tall entre els grups Controls-DCLL-DTA lleu. Abans de procedir a una anàlisi més detallada dels resultats, cal fer un incís per comentar les dades obtingudes de la parella DCLL-Controls. De manera sorprenent, en les proves de memòria més bones per classificar els grups s'observen punts de tall situats en la PE de 8, és a dir dins de la normalitat segons barems NN. Aquest fenomen es pot entendre si tenim en compte que les mitjanes en aquestes tasques dels subjectes control de la mostra estudiada són d'una PE de 10 (percentils 41-59) amb una desviació estàndar de 2. Per tant, tot i que l'anàlisi descriptiva de les dades mostra PE de 6 per al grup de subjectes amb DCLL per a aquestes tasques de memòria, el punt de tall d'una PE de 8 per a separar aquests dos grups és el que controlaria millor els falsos positius. És doncs una qüestió psicomètrica que s'explicaria pel fet d'obtenir una mitjana elevada en el grup dels subjectes control. Aquesta característica implica que el punt de tall s'elevi. S'ha de tenir en compte però que, en una suposada exploració clínica, dades com aquesta (PE de 8) serien un resultat normal i podrien desencadenar en una decisió clínica no adequada davant d'un subjecte amb DCLL donant com a resultat un fals negatiu. Aquests resultats demostren una vegada més, i tal i com s'ha remarcat anteriorment en aquest mateix text, que l'aplicació d'una sola tasca per explorar el deteriorament cognitiu en qualsevol entitat patològica, encara que sigui de memòria per a la MA, pot portar a conclusions errònies (Smith i Bondi, 2013).

En l'anàlisi més exhaustiu dels resultats obtinguts en els càlculs de validesa diagnòstica cal destacar que les tres llistes de variables amb el rànquing de millor classificadores per a totes les anàlisis realitzades (DCLL versus Controls, DTA versus Controls, i DTA versus DCLL) són semblants ja que les diferents variables mantenen posicions similars per a totes tres tal i com es venia augurant ja en l'anàlisi descriptiva dels resultats. Si s'analitzen detingudament les dades obtingudes es pot concloure que han estat en part esperables ja que s'ha observat que les proves que separen més bé els grups estudiats han estat, una vegada més, les de memòria. Aquestes troballes són consistents amb les investigacions que descriuen la utilitat de les tasques d'aprenentatge per a detectar les etapes lleus de la MA (De Jager, Hogervorst, Combrinck i Budge, 2003; Dubois et al., 2010) però concretament els tests de memòria que inclouen la codificació de paraules mitjançant pistes semàntiques per a diferenciar pacients amb MA de controls sans (Auriacombe, 2010; Buschke et al., 1997; Grober et al., 1997; 2010; Ivanoiu et al., 2005; Klages et al., 2005; Petersen et al., 1994; Tounsi et al., 1999). Diem en part només perquè la

primera plaça com a millor classificadora no se l'emporta amb exclusivitat la memòria verbal sinó que la comparteix amb la memòria visual, a excepció de l'anàlisi entre el grup de DTA lleu respecte al de Controls. Entre aquests grups en què la separació clínica és major, la memòria verbal marca de manera esperable la diferència més important amb àrees sota la corba excel·lents (0,98) i punts de tall en PE de 6 pràcticament nets de falsos positius i negatius. En canvi, quan es tracta de classificar entitats més properes clínicament com el grup de DCLL respecte al de Controls, o el grup de DTA lleu respecte al de DCLL, i de manera sorprenent, ambdues modalitats de memòria competeixen pel primer lloc com a classificadores. S'incorporen doncs altres tasques competitives alhora de detectar subjectes amb DCLL. Així, les variables record immediat total del FCSRT i memòria diferida i immediata de la Figura de Rey, amb punts de tall en PE de 8, s'alternen en les primeres posicions obtenint diferències pràcticament inexistent tant en el YI com en les AUC calculades. Aquestes xifres són molt modestes i es troben lluny de les observades per Rabin i cols. (2009) que van mostrar com una altra tasca d'aprenentatge, la variable aprenentatge total dels assajos 1-5 del CVLT-II (Delis, Kramer, Kaplan i Ober, 2000), va resultar ser la mesura individual més sensible i específica per distingir DCLL de Controls amb un 90,2% de sensibilitat i un 84,2% d'especificitat. S'ha de tenir en compte però que la mostra de subjectes de l'esmentat estudi era formada de subjectes amb DCLL amnèsic i era una tercera part més petita que la del present treball (38 subjectes amb DCLL i 51 Controls). Amb aquests resultats i, tot i que alguns estudis de la literatura descriuen dèficits visuals semblants als verbals tant per a la DTA com pel DCLL amnèsic (Greene et al., 1996) així com la alta sensibilitat del subtest de memòria de la ROCF tant en la DTA (Bigler et al., 1989; Cherrier et al., 1999) com en el DCLL (Kasai et al., 2006), caldria valorar més exhaustivament els components de planificació i organització requerits i la influència que exercirien alhora d'executar la còpia de la figura i per tant el moment de codificar-la en la tasca de memòria. Seria rellevant doncs, analitzar si els dèficits observats en subjectes amb DCLL i DTA lleu tindrien a veure amb altres àmbits cognitius diferents a la memòria com serien les funcions executives i que sumen el seu efecte alhora de valorar la tasca. És interessant ressaltar que, a diferència de les parelles diagnòstiques DCLL-Controls i DTA-Controls, les variables de memòria que es troben més ben posicionades en quant a la separació dels grups de DTA versus DCLL són tasques de memòria immediata, tant pel que fa a la modalitat verbal com a la visual. Tot i que amb valors d'exactitud diagnòstica molt moderats i poc diferenciats amb els que els segueixen a continuació, aquests resultats podrien suggerir la pèrdua ràpida d'informació que esdevé cada vegada més notable amb la progressió del deteriorament cognitiu i el curs de la malaltia.

A continuació, i ja amb valors diagnòstics francament inferiors, se situarien la resta de variables relacionades amb la memòria verbal que són el record diferit tant lliure

com total i el record immediat lliure del FCSRT. Seguidament, es trobarien posicionades un parell de variables que ja en la descriptiva se suggerien com a sospitoses de deteriorament amb mitjanes escalars de 7 en el grup de DCLL, el TMT B i el SDMT que, amb valors predictors molt moderats per a les parelles DCLL-Controls i DTA-DCLL, obtenen valors realment bons quan es tracta de la parella DTA-Controls (AUC = 0,92 i 0,90, respectivament). A partir d'aquí, és interessant separar les llistes per a les diferents parelles diagnòstiques ja que les tasques que es posicionen a continuació vénen marcades pel deteriorament en la cognició segons l'evolució de la malaltia. Així, pel que fa a la parella DCLL-Controls, les tasques relacionades amb àmbits com les funcions executives primer, el SDMT, el Stroop C, el TMT B, el temps de la còpia de la ROCF o els moviments totals de la Torre de Londres, i amb el llenguatge després, la fluència d'animals i el BNT, es trobarien a continuació. Pel que fa a les parelles DTA-Controls i DTA-DCLL, les tasques de llenguatge, la fluència d'animals i el BNT vindrien a continuació del TMT B i el SDMT i abans de la resta de variables relacionades amb les funcions executives. Una vegada més, aquests resultats són consistents amb la literatura existent que ha demostrat la capacitat diagnòstica de les proves esmentades però amb valors inferiors als obtinguts en proves de memòria. Així, per exemple, diversos estudis han demostrat la sensibilitat de la fluència verbal per a detectar el deteriorament cognitiu tant en la DTA com en el DCLL (Adlam et al., 2006; Henry et al., 2004; Laws et al., 2010; Murphy et al., 2006; Joubert et al., 2008), així com del BNT per a captar l'afectació de la denominació visuoverbal en la MA (Almor et al., 2009; Barbarotto et al., 1998; Testa et al., 2004) i detectar diferències entre individus normals, pacients amb DCLL i DTA (Ahmed et al., 2008; Balthazar et al., 2010; McDonald et al., 2012). D'altres estudis han descrit la capacitat diagnòstica de diverses proves per a detectar els dèficits en les funcions executives en el DCLL i la DTA (Bondi et al., 1993; Grady et al., 1988; Lange et al., 1995; Waltz et al., 2004). Concretament, Franceschi i cols. (2007) van descriure una capacitat discriminant moderada de la Torre de Londres per a separar pacients amb DTA de subjectes controls amb una AUC de 0,79, pràcticament idèntica a la obtinguda en el present estudi (0,81) pels mateixos grups diagnòstics. Per altra banda, la capacitat diagnòstica del TMT per a la DTA i el DCLL també es fan paleses en la literatura existent (Ashendorf et al., 2008; Borkowska et al., 2005; Pa et al., 2010), així com de l'efecte Stroop d'interferència ja en estadis inicials de la DTA (Amieva et al., 2004).

Finalment, en les últimes posicions de les llistes de variables que discriminen les tres parelles diagnòstiques valorades i amb valors diagnòstics francament pobres, se situen aquelles tasques que es mantenen preservades fins a estadis més avançats de la MA i per tant, en les dues fases més lleus com són el DCLL i la DTA lleu no obtindrien pràcticament cap valor predictiu. Per a la parella diagnòstica DCLL-Controls, aquestes són els Dígits i els Cubs de Corsi tant directes com

inversos, els subtests de la bateria VOSP, les parts de lectura i color del Stroop, el TMT A. Per a la discriminació del grup de DTA versus els Controls en canvi, la tasca de memòria de treball visual, els Cubs de Corsi inversos, i el TMT A guanyarien posicions, i per a la diferenciació del grup de DTA versus el de DCLL, aquestes proves encara pendrien més importància a més d'afegir-se la tasca de memòria de treball verbal, els Dígits inversos. Els subtests de la bateria VOSP continuarien en les últimes posicions en ambdues llistes. Tal i com descriuen alguns treballs d'investigació, la memòria de treball i l'atenció focalitzada i sostinguda no s'afectaria en la seva totalitat fins a estadis avançats de la malaltia (Baddeley et al., 1991; Collette et al., 1999), així com tampoc el processament de la informació visual (Parasuraman et al., 1995 i 2000; Greenwood i Parasuraman, 1997; Greenwood et al., 1997; Parasuraman i Greenwood 1998). Finalment, cal dir que tots aquests resultats caldria tenir-los en compte en el moment de dissenyar bateries o conjunts de tests neuropsicològics amb finalitats clíniques.

Els valors predictius positius i negatius resultants de les PE ens indiquen que amb el punt de tall que es va obtenir per a la parella diagnòstica DTA-Controls per a la variable que separa millor (record immediat total del FCSRT), i una prevalença de la DTA del 15%, existiria una probabilitat molt modesta de que el pacient presentés la malaltia si el resultat a la prova fos positiu, i molt alta de que no la presentés si el valor fos negatiu (VPP de 0,65 i VPN de 0,99). Pel que fa a la parella diagnòstica DCLL-Controls i amb una prevalença del DCLL del 15%, la probabilitat de que el pacient presentés la malaltia en el cas que el valor en la prova més ben posicionada (Record als 30' de la ROCF) fos positiu seria més aviat moderada (VPP de 0,43) tot i que la probabilitat de no patir-la en cas que el valor fos negatiu seria alta (VPN de 0,94). Aquests valors predictius positius tan modestos podrien tenir a veure amb dos aspectes diferents. El primer d'ells, i en el cas de la parella diagnòstica DCLL-Controls, el fet de que el punt de tall sigui bastant elevat i, a més, es trobi dins de la normalitat psicomètrica segons els barems NN, podria provocar un augment dels falsos positius. El segon aspecte, tant per al grup diagnòstic DTA-Controls com pel DCLL-Controls, vindria provocat pel fet que s'hagin dut a terme els càlculs dels valors predictius a partir de la prevalença de la malaltia en població general i no pas de l'àmbit clínic.

L'anàlisi de validesa incremental

A continuació i després de comparar i d'analitzar l'habilitat de les proves que componen la bateria NN per a classificar individus amb DCLL i DTA lleu, es procedirà a discutir l'objectiu que es proposava determinar si un grup de variables, en aquest cas tasques totes elles neuropsicològiques, tenien la capacitat

d'augmentar la potència diagnòstica per a les entitats patològiques estudiades en combinar-les de manera conjunta. Tal i com s'ha explicat anteriorment en aquest mateix text, aquesta empresa es va dur a terme mitjançant una anàlisi multiROC. D'aquesta manera, es va obtenir un algoritme diagnòstic compost per una combinació de punts de tall, amb una AUC única per a un conjunt de tests, que de manera esperada va optimitzar el valor predictiu de la bateria NN tant per al DCLL com per la DTA lleu.

De manera global i en una primera anàlisi, només les variables considerades de memòria van aconseguir augmentar els valors predictius en afegir-les al conjunt ja que aquest quedava saturat psicomètricament (el YI o la AUC ja no augmentaven més) abans que hi entrés cap altre variable de qualsevol àmbit cognitiu diferent. Cal però discutir aquests resultats amb més deteniment.

Pel que fa a la parella diagnòstica de DCLL-Controls, en van resultar dos possibles algoritmes que són els que s'expliquen a continuació i que s'expressen de la següent manera: variable, punt de tall en PE. El primer d'ells, en el que es va donar prioritat a l'especificitat per sobre de la sensibilitat, era el següent: memòria diferida de la ROCF, 8 + record diferit lliure del FCSRT, 7 + record diferit total, 7. Amb una sensibilitat de 0,78 i una especificitat de 0,94, aconseguia una AUC molt bona de 0,93. El segon d'ells, en el que la sensibilitat prenia el protagonisme, afegia a l'algoritme anterior el record immediat total del FCSRT amb una PE de 8 i arribava a valors excel·lents amb una sensibilitat de 1, una especificitat de 0,83 i una AUC de 0,97, aconseguint augmentar sobradament el valor predictiu de la bateria NN per al diagnòstic del DCLL. D'aquesta manera es lograven valors lluny dels fins ara aconseguits per als individus prodròmics amb proves de memòria aïllades (Ivanoiu et al., 2005; Knopman i Ryberg 1989; Morris et al., 1991; Welsh et al., 1991; Tröster et al., 1993; Grober et al., 2000; Tierney et al., 2005; Masur et al., 1994; Howieson et al., 1997; Chen et al., 2000) i que són propis en el diagnòstic d'estadis més avançats de la malaltia quan ja ha fet aparició la demència (Auriacombe et al., 2010; Buschke et al., 1997; Grober et al., 2010; Welsh et al., 1991). Cal remarcar també l'aparició sobtada de la memòria visual, en aquest cas diferida, dins d'aquesta combinació de tasques escollides psicomètricament. Com ja s'ha comentat en la secció que discutia la validesa simple, aquesta presència podria ser deguda a diversos motius. El primer d'ells és que els dèficits de memòria visual també apareixen en fases tempranes de la MA tal i com descriu la literatura (Ivanoiu et al., 2005) i, el segon, és la presència de components executius en la tasca escollida en aquest estudi per valorar la memòria visual, la ROCF. Per tant, en aquest algoritme resultant, s'entén que podria entrar en joc la valoració de diversos àmbits sumats, com serien la memòria verbal (amb un test amb corba d'aprenentatge i codificació mitjançant

pistes semàntiques), la memòria visual i les funcions executives. En definitiva una molt bona combinació per tal d'avaluar els dèficits propis del DCLL.

De les dues opcions presentades, el segon algoritme lograva augmentar el YI respecte al primer i, a més, si es té en compte un context clínic d'aplicació, aquest segon algoritme seria força interessant pel següent: sovint arriben a les consultes subjectes amb les primeres queixes de memòria que podrien ser tan subtils que passarien per alt en molts dels tests de memòria utilitzats actualment. Així, com a clínics, podria interessar una eina altament sensible que, com a mínim, mantingués al pacient sota sospita i, per tant en un seguiment posterior. De la mateixa manera, els valors predictius positius i negatius per al segon algoritme també augmentaven tot i que, el VPP per a una prevalença del 15% continuava sent moderat degut als elevats punts de tall i al càlcul realitzat a partir de la prevalença del DCLL en població general i no pas en un context clínic.

En referència a la parella diagnòstica DTA-Controls, cal dir que intentar millorar els valors diagnòstics aconseguits amb el record immediat total del FCSRT (AUC de 0,98) afegint altres variables, i per tant més recursos en la valoració, era una tasca clarament poc eficient de cara a l'exploració clínic. D'entrada però es va decidir realitzar els mateixos càlculs per a totes les entitats diagnòstiques. Així, i després de tot el procediment de l'anàlisi multiROC per a la DTA respecte als controls, l'algoritme resultant d'aquest càlcul és totalment esperable, amb absolut domini de les variables del test de memòria verbal FCSRT, però amb un matís a tenir en compte que s'explica a continuació. Com s'ha dit, la primera posició com a millor prova per a classificar els subjectes amb DTA respecte al grup de controls se l'emportava la memòria immediata total, corroborant la idea de que les tasques que comporten l'aprenentatge d'una llista de paraules són les més sensibles per a detectar DTA tal i com està escrit en la literatura (Zakzanis et al., 1999; Dubois et al., 2010). A aquesta la seguia la memòria diferida total del FCSRT amb una aportació rellevant i és que el fet d'afegir aquesta tasca provocava un augment de l'especificitat amb un descens mínim de la sensibilitat i, tot i que la AUC es mantenia pràcticament idèntica, el YI augmentava lleugerament. Aquesta dada concordaria amb la idea de que els dèficits en la memòria diferida serien, després dels problemes de codificació, altament sensibles per a detectar i discriminar la DTA (Bondi et al., 1994; Ivnik et al., 2000; Tierney et al., 1996) ja que la pèrdua ràpida d'informació amb el temps és una de les característiques del dèficit de memòria propi de la MA juntament amb els problemes de codificació (Salmon i Bondi, 2009). En un context de valoració clínic, el fet de fer prevaldre l'especificitat per sobre de la sensibilitat ajudaria a fer un diagnòstic diferencial de la MA respecte a d'altres entitats patològiques en un moment en què la demència ja està establerta. Els valors predictius tant positius com negatius per a aquest algoritme augmentarien fins

a xifres excel·lents i, amb una prevalença del 15%, la probabilitat de patir el trastorn en el cas de donar positiu en el conjunt de tasques seria del 85%, i de no patir-lo en el cas de donar negatiu del 99%.

En quant a la parella diagnòstica DTA-DCLL, el model algorítmic aporta informació interessant ja que, tenint en compte que els valors de partida són bastant modestos, una AUC de 0,76 per a la variable record immediat lliure que és la que més bé separa ambdós grups, millora notablement la potència diagnòstica de l'eina de valoració augmentant la sensibilitat fins a paràmetres força bons. Això ho fa afegint el record de l'assaig 1 del FCSRT a la primera variable ja esmentada. Aquests resultats són de gran utilitat per a l'exploració clínica que es nodreix d'un instrument més capaç per a la detecció de l'etapa on s'inicia la demència en la MA. En aquest darrer algoritme, els valors predictius també augmentarien tot i que amb una prevalença del 15% els VPP es mantindrien força baixos.

L'anàlisi de l'algoritme clínic per al grup de DCLL

Una vegada analitzada la capacitat d'exactitud diagnòstica del conjunt de tests neuropsicològics que componen la bateria NN i de cercar d'augmentar la seva potència predictiva mitjançant la confecció d'algoritmes de punts de tall a partir d'una sèrie de càlculs psicomètrics, es va plantejar l'objectiu de millorar l'aplicabilitat clínica de l'instrument utilitzat per tal de classificar els subjectes amb DCLL. Aquesta tasca es va dur a terme mitjançant el desenvolupament d'un algoritme clínic seguint les directrius marcades en els últims criteris diagnòstics per al DCLL (Albert et al., 2011) i d'esquemes neuropsicològics de diagnòstic per a aquesta entitat patològica basats en estudis recents de la literatura (Jak et al., 2009; Loewenstein et al., 2009).

Seguint les directrius esmentades doncs, en primer lloc, es va escollir un conjunt d'entre 3 i 4 variables per a cadascun dels àmbits cognitius inclosos en les recomanacions del NIA-AA (Albert et al., 2011), que proposa que la síndrome cognitiva pròpia del DCLL inclou evidència d'un rendiment inferior a l'esperat per edat i escolaritat en un o més dominis cognitius d'entre la memòria, les funcions executives, l'atenció, el llenguatge i les habilitats visuoespacials. Pel que fa a les últimes investigacions sobre el DCLL, s'han anat modificat els antics criteris que podien ser avaluats mitjançant el MMSE i el punt de tall igual o menor a 23 per demostrar la presència de demència, proposat per Folstein i cols. (1975). Així, Salmon i cols. (2002) van mostrar com subjectes amb més de 24 punts al MMSE es podien diagnosticar amb exactitud com a MA basant-se en proves més sensibles com el record diferit o la fluència verbal. De la mateixa manera, alguns estudis actuals inclouen tests neuropsicològics específics, més enllà dels ítems del MMSE

per al diagnòstic de DCLL (Brooks i Iverson, 2010; Jak et al., 2009; Loewenstein et al., 2009; Schretlen, Testa, Winicki, Pearlson i Gordon, 2008). En el present estudi a més, es va tenir en compte més d'una variable per domini ja que la literatura ha demostrat que a mesura que s'augmenta el número de dominis així com el número de mesures per domini disminueix la probabilitat de que es doni una puntuació per sota d'un punt de tall determinat senzillament per atzar (Schretlen et al., 2008). En aquest sentit, algunes investigacions han descrit com alguns subjectes amb DCLL amnèsic no han estat degudament diagnosticats degut a l'absència de proves per a valorar la memòria visual en els processos d'exploració neuropsicològica utilitzats (Alladi, Arnold, Mitchell, Nestor i Hodges, 2006) o per a valorar la capacitat d'aprenentatge (Chang et al., 2010). Loewenstein i cols. (2009) en concret, van presentar una compilació de dades sobre diferents algorismes diagnòstics basats en 2 o més tests per al diagnòstic del DCLL i van demostrar la seva superioritat en quant a capacitat diagnòstica respecte als basats en un sol test. De fet, els resultats de l'esmentat treball mostraven com cap dels subjectes diagnosticats amb DCLL amnèsic a partir del requeriment de puntuacions deficitàries en 2 o més tests revertien a normal en un seguiment als 2-3 anys, la meitat es mantenien estables en el seu deteriorament mentre que a l'altra meitat els empitjorava el deteriorament. Pel que fa als subjectes amb DCLL diagnosticats amb una sola prova de memòria, la meitat revertia a la normalitat al cap d'un temps.

En segon lloc, es va decidir utilitzar el punt de tall de -1 desviació estàndar per sota de la normalitat seguint les recomanacions dels criteris diagnòstics del NIA-AA que descriuen com les puntuacions dels subjectes amb DCLL en els tests cognitius esmentats se situen típicament entre 1 i 1,5 desviacions estàndar per sota de la mitjana corresponent en dades normatives apropiades culturalment i ajustades per edat i escolaritat, és a dir entre els percentils 6-16 (Albert et al., 2011). A més, es va tenir en compte que aquest és el punt de tall que presenta un major equilibri entre la sensibilitat i l'especificitat per al diagnòstic del DCLL segons demostren les darreres investigacions (Busse et al., 2006; Heaton et al., 2004). En un treball de Palmer i cols. (1998) amb una bateria de tests semblant a la del projecte NN, només el 5% de controls puntuaven per sota o igual al punt de tall de 1,3 DE respecte al mateix grup de controls en 2 o més variables en un mateix domini cognitiu.

Respecte al diagnòstic de DCLL multidomini, el fet que hi pugui haver més d'un domini afectat implica dos aspectes fonamentals de la neuropsicologia per a poder diferenciar-lo de la demència que han de quedar clars. El primer d'ells és el fet que quan una puntuació se situa per sota d'un punt de tall determinat no significa que hi hagi deteriorament necessàriament (Heaton et al., 2004; Palmer et al., 1998). En un treball de Heaton et al., (2004) per exemple, el punt de tall de -1 desviació estàndar va resultar ser el punt que separava millor la patologia de la normalitat malgrat que

el 16% de la població normal puntuava per sota d'aquest punt de tall. El segon d'ells és que els criteris de demència requereixen el deteriorament en la funció social i ocupacional a més del deteriorament de la funció cognitiva (McKhann et al., 2011).

En tercer lloc, es va incloure de manera preferent algunes de les variables dels tests de memòria tant verbal com visual del conjunt de tests de la bateria NN. D'aquesta manera van formar part de l'algoritme, dues variables del FCSRT i les tasques de memòria de la ROCF. Es van seguir doncs les directrius dels criteris esmentats que recomanen utilitzar tests de memòria útils per tal d'identificar aquells subjectes amb DCLL que tenen una alta probabilitat de progressar a DTA, tals com el FCSRT, que incorporen l'exploració de la memòria tan immediata com diferida i que estan compostes per una llista de paraules amb diferents assajos (Albert et al., 2011). Aquestes variables també es van tenir en compte per un altre motiu en la inclusió en el conjunt de tests de l'algoritme clínic, i és el fet que presentessin valors excel·lents en els resultats de les anàlisis d'exactitud diagnòstica realitzats amb anterioritat en el present treball i discutits més amunt en aquest mateix apartat. Per tal de tenir en compte les presentacions atípiques de la MA tals com les variants visual (ACP) o de llenguatge (afàsia logopènica), es van incloure també altres variables de tests recomanats pels mateixos criteris esmentats tals com el TMT, el BNT i les fluències tant categorial com fonològica i que van mostrar valors moderats en les anàlisis de validesa diagnòstica. Es van descartar, però, algunes de les proves proposades en els criteris del NIA-AA degut a l'escàs valor diagnòstic que presentaven en els càlculs realitzats prèviament en quant a exactitud classificatòria.

Els resultats obtinguts per l'algoritme clínic no mostren gairebé diferències entre les PB i les PE. En analitzar els valors resultants dels càlculs en PE per a valorar la capacitat d'exactitud diagnòstica de l'algoritme clínic estudiat, es van observar uns valors globals molt moderats, amb una sensibilitat excel·lent (0,91) però una especificitat més que modesta (0,60) i clarament superats per l'algoritme diagnòstic obtingut psicomètricament. Per explicar aquests valors tan modestos cal considerar que en l'algoritme clínic s'han fixat els punts de tall en una PE de 7 (que inclou -1 DE) que ve donat per càlculs realitzats en estudis de la literatura (Lowenstein et al., 2009; Jak et al., 2009) o en recomanacions externes (Albert et al., 2011) i per tant aliens a la mostra a la qual s'aplica. A diferència d'aquests punts de tall, els obtinguts per a separar el subjectes amb DCLL dels controls segons els càlculs psicomètrics de la mostra d'aquest treball resultaven al voltant de la PE de 8, degut a que la mitjana de les puntuacions obtingudes pels subjectes normals, en la majoria de variables, es trobaven a l'entorn de la PE de 10. Aquesta diferència matemàtica entre ambdós algoritmes ha fet disminuir més dràsticament l'especificitat del conjunt de proves de l'algoritme clínic en incloure presumiblement bastants falsos positius. La sensibilitat, per altra banda, també disminuiria, fenomen que es podria explicar

Discussió

per dos motius. El primer d'ells, seria el fet de no incloure totes les variables del test de memòria verbal, el FCSRT, que combinades donaven valors extraordinàriament alts per al diagnòstic del DCLL respecte al grup de controls en una mostra de subjectes amb DCLL principalment amnèsics. I, el segon dels motius, el criteri en qualsevol cas més estricte d'augmentar el número de variables per sota del punt de tall a considerar en el diagnòstic del DCLL i que per tant no complirien tants subjectes com els esperats.

Avantatges i aportacions d'ambdós algoritmes per al diagnòstic clínic

Les diferents anàlisis realitzades en aquest treball de tesi doctoral presenten un aspecte destacable des del punt de vista metodològic de gran utilitat per a futurs treballs d'investigació en el camp de la neuropsicologia i de la medicina. El fet de poder combinar diferents proves d'avaluació permet ampliar l'horitzó en l'àmbit del diagnòstic psicològic i mèdic en general. Així, el que el clínic ve realitzant des de fa dècades en els seus diagnòstics aproximats, és a dir combinant diferents paràmetres de manera intuïtiva, es podria unir en forma d'algoritme matemàtic per tal de, no només unificar criteris, sinó també de sistematitzar les seves aproximacions diagnòstiques. De la mateixa manera que aquí es combinen diverses tasques neuropsicològiques, l'anàlisi multiROC és aplicable a una gran diversitat de proves diagnòstiques per a detectar els marcadors biològics d'una malaltia. En l'aplicació concreta a la MA, es podrien arribar a combinar variables provinents de molts camps diferents per a detectar els diferents marcadors biològics en cada moment de la malaltia. Seguint el darrer esquema de progressió de la MA segons Jack i cols. (2013) vindrien a ser, per ordre de detecció, el decrement del beta-amiloide 42 en el LCR, el dipòsit d'aquest amiloide en el cervell, l'atròfia cerebral, el decrement de la concentració de la proteïna TAU en el cervell, el decrement del metabolisme cerebral i els dèficits de memòria. Aquí, es podrien afegir les posteriors dificultats en la vida diària i els canvis en l'estat d'ànim. Així, en cada fase de la malaltia s'obtidria un algoritme de punts de tall combinats que aniria acumulant marcadors, augmentant la potència diagnòstica del conjunt. Si ens limitem al camp de la neuropsicologia i en el cas concret de la MA, caldria buscar instruments cognitius encara més sensibles per a fases preclíniques de la malaltia. La majoria d'estudis dedicats a descriure els dèficits cognitius en aquesta fase conclouen que la memòria episòdica és la que mostra major associació amb el marcador de beta-amiloide (Sperling, Mormino i Johnson, 2014). Rodríguez i cols. (2012) però, també han inclòs la memòria de treball i les funcions executives en aquesta associació. Actualment, s'estan desenvolupant mesures neuropsicològiques més sensibles en estudis longitudinals de cohorts (Rentz et al., 2011; 2013). Seria interessant doncs, construir un algoritme que combinés totes aquestes tasques neuropsicològiques.

Un altre aspecte a valorar és l'aplicació clínica dels resultats d'aquest treball d'investigació. Pel que fa a l'algoritme psicomètric, les dades resultants mostren valors de predicció clínics molt bons que poden ser útils en les fases clíniques incipients de la malaltia. Així, la separació més clara entre el grup de subjectes amb DCLL i el de controls vindria donada per un algoritme de punts de tall que seria una combinació de tasques de memòria verbal i visual (amb un possible component executiu, com ja s'ha comentat més amunt) i que se situaria en una franja de normalitat psicomètrica segons els barems NN amb PE de 7 i 8. Com descriu la

literatura existent (Busse et al., 2006; Heaton et al., 2004; Palmer et al., 1998; Smith i Bondi, 2013) aquestes són puntuacions limítrofes que mostren susceptibilitat al posterior deteriorament. A més, les dades d'aquest treball mostren com les tasques que es troben en aquestes franges d'escalars en el grup de DCLL són les més deficitàries en el grup de DTA, dibuixant un decrement a través de les diferents entitats patològiques de manera paral·lela en les variables estudiades. Aquests valors doncs es podrien aplicar en la consulta clínica per tal de detectar aquells subjectes vulnerables de deteriorament tot i obtenir en les proves cognitives puntuacions dins de la normalitat psicomètrica i, per tant, ser considerats normals. D'aquesta manera, l'algoritme psicomètric obtingut en aquest treball podria aportar informació útil al clínic en la decisió de mantenir en seguiment a un subjecte aparentment normal. De fet, els criteris diagnòstics de la NIA-AA per a estadis preclínics de la MA (Sperling et al., 2011) apunten canvis presimptomàtics caracteritzats per decrements en la cognició que començarien anys abans de l'inici del quadre del DCLL. En concret, Howieson i cols. (2008) suggereixen un lent decrement en la memòria previ al període de decrement accelerat del DCLL. Altres estudis han descrit subjectes amb queixes subjectives subtils que no es transformarien en un deteriorament objectiu en els tests cognitius però que posteriorment desenvoluparien DCLL (Wilson, Leurgans, Boyle i Bennett, 2011).

Tot i que s'observa una limitació evident en aquesta afirmació, i és que les dades aquí resultants no s'han obtingut d'una manera longitudinal i els decrements en les puntuacions no s'observen dins d'una mateixa mostra de subjectes, aquests resultats apunten a suggerir anàlisis posteriors amb els valors aquí obtinguts seguint una mostra de manera longitudinal amb l'objectiu d'identificar trajectòries d'inici de pèrdua de memòria i d'altres àmbits cognitius en subjectes que desenvoluparan DCLL i DTA posteriorment.

En referència a l'algoritme clínic obtingut en aquest estudi, i que ja s'ha comentat que classifica de manera més aviat modesta el grup de subjectes amb DCLL d'aquesta mostra en concret, podria ser de gran utilitat en la pràctica clínica per a detectar aquells individus amb formes atípiques de la MA. El fet d'introduir variables més enllà de la memòria provocaria que el conjunt de tests fos menys específic als dèficits de la MA típica, però ajudaria a diferenciar els diversos tipus de DCLL que més endavant podrien progressar a les diferents formes atípiques de la malaltia.

Limitacions del treball i suggeriments per a futures línies d'investigació

A continuació s'expliquen les principals limitacions d'aquest estudi. La primera d'elles i la més important és el seu caràcter transversal o la manca de recollida de biomarcadors en els pacients amb DCLL. Aquesta característica limita el grau de certesa dels criteris utilitzats per a seleccionar principalment aquests subjectes si es pretén que aquest sigui un estadi de la MA. Tot i així, s'ha de tenir en compte que el 90% de subjectes d'aquesta submostra presentava el criteri de dèficit de memòria (segons els criteris diagnòstics de la selecció de la mostra), característica que augmenta la probabilitat de progressió a DTA en els subjectes amb DCLL segons la literatura (Albert et la., 2011). Una altra de les limitacions d'aquest treball vindria donada pels criteris de selecció de la mostra dels subjectes controls, i és que degut a la manca de recollida de dades sobre biomarcadors en el seu moment, la mostra comprèn subjectes control que podrien donar positiu en algun dels biomarcadors de la malaltia i, per tant, produir un biaix important en els resultats de l'estudi, provocant canvis en la variabilitat normativa. Una tercera limitació, i que està relacionada amb el tractament estadístic, és que el fet de treballar amb PE en algunes variables en les que s'ha forçat una distribució normal ha provocat mitjanes extranyament altes en els càlculs descriptius. S'ha de tenir en compte però que en la majoria de variables s'obté la variabilitat suficient per permetre matisos i rangs de puntuacions en la població estudiada. Tot i així l'anàlisi estadística descriptiva s'ha realitzat a partir de proves no paramètriques. Finalment, seria interessant suggerir com a limitació el fet que l'instrument valorat en aquest treball, els tests que componen la bateria NN, superaria de manera conjunta els criteris cognitius d'inclusió utilitzats en quant a validesa diagnòstica per a les patologies estudiades. Aquest fet, tot i ser una limitació alhora de calcular els paràmetres aquí estudiats, implica a la vegada un futur prometedor per a alguns dels instruments analitzats en aquest estudi en quant al diagnòstic de la MA.

Pel que fa a les futures línies d'investigació, cal tenir present que aquest treball de tesi doctoral forma part d'un projecte de gran envergadura, el projecte NN, amb unes perspectives ben definides i amb una gran quantitat d'estudis en marxa. Actualment, s'està duent a terme l'estudi de normalització multicèntric de la bateria NN en subjectes de 18 a 49 anys i un treball sobre validació d'escala de la vida diària en la MA. Resta pendent de publicació l'estudi de validesa diagnòstica aquí exposat, l'estudi de la influència de les variables sociodemogràfiques en la mostra NN, el treball sobre l'heterogeneïtat cognitiva en subjectes amb DTA típica lleu, l'estudi sobre els índexs de canvi fiables en els tests NN i l'estudi NN plus, treball preliminar de normalització en subjectes entre 18 i 85 anys d'un conjunt de tests neuropsicològics que s'han afegit als tests NN previs. A part de les directrius ja marcades dins del projecte, i tal i com s'ha comentat més amunt, seria interessant

Discussió

l'aplicació de la metodologia de l'anàlisi multiROC utilitzada en aquest treball de tesi doctoral a proves cognitives més sensibles en subjectes preclínics. De manera més general, i com també s'ha dit, seria de gran interès un estudi que integrés totes les proves diagnòstiques possibles en un algoritme matemàtic per tal de lograr un diagnòstic integrat rigorós.

Conclusions

Conclusions

Conclusions

A continuació es presenten de manera breu les principals conclusions d'aquest estudi:

1. Els dos grups de subjectes patològics observats, tant el de DCLL com el de DTA lleu, presenten semblances en els punts forts i febles en les puntuacions obtingudes en la majoria de tests neuropsicològics estudiats.
2. Els tests neuropsicològics que mesuren la memòria tant verbal com visual són els que discriminen més bé els dos grups patològics dels controls i entre ells.
3. El component executiu podria entrar en joc a més de la memòria en el moment de separar el grup de subjectes amb DCLL respecte al de controls.
4. L'algoritme psicomètric, que integra diverses tasques alhora, assoleix valors predictius superiors i augmenta la potència diagnòstica dels instruments utilitzats per al diagnòstic del DCLL i la DTA lleu.
5. L'algoritme psicomètric que més bé separa el grup de subjectes amb DCLL del de controls se situa en puntuacions escalars dins de la normalitat segons barems NN, ampliant el poder diagnòstic de l'instrument a subjectes amb dèficits extremadament lleus o gairebé imperceptibles.
6. L'algoritme clínic estudiat, tot i que obté valors d'exactitud diagnòstica força modestos, aconsegueix definir altres àmbits cognitius a part de la memòria en la classificació dels tres grups estudiats.

Referències bibliogràfiques

Referències bibliogràfiques

Referències bibliogràfiques

- Adlam, A. L., Bozeat, S., Arnold, R. Watson, P. i Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 42(5), 675-684.
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S. A., Graham, K. S. i Hodges, J. R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in Mild Cognitive Impairment. *Cortex*, 44(6), 746-752.
- Albert, M. S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of Natural Academy of Sciences*, 93, 13547-13551.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., ... Tárraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 860-867. doi: 10.1080/13803390802595568.
- Alladi, S., Arnold, R., Mitchell, J., Nestor, P. J. i Hodges, J. R. (2006). Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. *Psychological Medicine*, 36(4), 507-515.
- Almor, A., Aronoff, J. M., MacDonald, M. C., Gonnerman, L. M., Kempler, D., Hintiryan, H., ... Andersen, E. S. (2009). A common mechanism in verb and noun naming deficits in Alzheimer's patients. *Brain and Language*, 111(1), 8-19.
- Alzheimer's Disease International. (2009). *World Alzheimer Report: The Global Prevalence of Dementia*. London: Alzheimer's Disease International.
- Alzheimer's Disease International. (2013). *The Global Impact of Dementia 2013-2050*. London: Alzheimer's Disease International. Disponible: <http://www.alz.co.uk/research/statistics>.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition, Text revision: DSM-IV TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2010). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition: DSM-V*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M. i Colette, F. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: A general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(4), 503-516.

Referències bibliogràfiques

- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F. i Fabrigoule, C. (1998). Analysis of error types in the Trail Making Test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 280-285.
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M. i Fabrigoule, C. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 791–803.
- Amieva, H., Phillips, L. i Della Sala, S. (2003). Behavioral dysexecutive symptoms in normal aging. *Brain and Cognition*, 53(2), 129-132.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S. i Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127, 949–64.
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para el Boston Naming Test y el Token Test. *Neurología*, 27, 394-9.
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., ... Kosik, K. S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515-528.
- Arnaiz, E., Almkvist, O., Ivnik, R., Tangalos, E., Wahlund, L., Winblad, B., i Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(9), 1275–1280. doi:10.1136/jnnp.2003.015032.
- Aronoff, J. M., Gonnerman, L. M., Almor, A., Arunachalam, S., Kempler, D., i Andersen, E. S. (2006). Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44, 21–35.
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C. i Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, Mild Cognitive Impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 129-137.
- Atkinson, R.C. i Shiffrin, R.M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225, 82–90.
- Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B. i Dartigues, J. F. (2010). Validity of the Free and Cued Selective Reminding Test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology*, 74(22), 1760-1767.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J. i Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A metaanalysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520-531.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Review of Neuroscience*, 4, 829-839.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. i Spinnler, H. (1991). The

- decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521–2542.
- Badia, X., Salamero, M. i Alonso, J. (1999). *La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español* (Segona edició). Barcelona: Edimac.
- Ball, K. i Owsley, C. (2003). Driving competence: It's not a matter of age. *Journal of American Geriatric Society*, 51, 1499-1501.
- Ball, K. K., Beard, B. L., Roenker, D. L., Miller, R. L. i Griggs, D. S. (1988). Age and visual search: Expanding the useful field of view. *Journal of the Optical Society of America*, 5, 2210–2219.
- Balthazar, M. L., Yasuda, C. L., Pereira, F. R., Bergo, F. P., Cendes, F. i Damasceno, B. P. (2010). Coordinated and circumlocutory semantic naming errors are related to anterolateral temporal lobes in mild AD, amnesic Mild Cognitive Impairment, and normal aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1099-1107.
- Barbarotto, R., Capitani, E., Jori, T., Laiacona, M. i Molinari, S. (1998). Picture naming and progression of Alzheimer's disease: An analysis of error types. *Neuropsychologia*, 36(5), 397-405.
- Bayles, K. A. i Tomoeda, C. K. (1983). Confrontation naming impairment in dementia. *Brain Language*, 19, 98–114.
- Becker, J. A., Hedden, T., Carmasin, J., Maye, J., Rentz, D. M., Putcha, D., ... Johnson, K. A. (2011). Amyloid- β Associated Cortical Thinning in Clinically Normal Elderly. *Annals of Neurology*, 69(6), 1032–1042. doi: 10.1002/ana.22333.
- Ben-David, B. M., Tewari, A., Shakuf, V. i Van Lieshout, P. H. (2014). Stroop effects in Alzheimer's disease: Selective attention speed of processing, or color-naming? A meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(4),923–938. doi:10.1016/j.jfludis.2014.02.003.
- Benton, A., Hannay, H. J. i Varney, N. R. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*, 25(10), 907-910.
- Berg, L. i Morris, J.C. (1994). Diagnosis. In R. D. Terry, R. Katzman i L. Bick (Eds.) *Alzheimer Disease* (pp. 9-25). New York: Raven Press.
- Berry, D., Allen, R. i Schmitt, F. (1991). Rey-Osterrieth figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 143-153.
- Bigler, E. D., Rosa, L., Schultz, F., Hall, S. i Harris, J. (1989). Rey-auditory verbal learning and Rey-Osterrieth complex figure design performance in Alzheimer's disease and closed head injury. *Journal of Clinical Psychology*, 45(2), 277-280.
- Binetti, G., Cappa, S. F., Magni, E., Padovani, A., Bianchetti, A. i Trabucchi, M. (1996). Disorders of visual and spatial perception in the early stage of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 777, 221-225.
- Blackford, R. C. i la Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements

Referències bibliogràfiques

- from the field. *Developmental Neuropsychology*, 5(4), 295-306.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G. ... Peña-Casanova, J. (2001). Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish Speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150-1157.
- Böhm, P., Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Hernandez, G., Sol, J. M. i Blesa, R. (1998). Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for spanish-speaking communities NORMACODEM group. *International Psychogeriatrics*, 10(3), 261-270.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Butters, N., Salmon, D. P. i Paulsen, J. S. (1993). Utility of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Clinical Neuropsychology*, 7, 161-170.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D. i Delis, D. C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8(3), 374-384. doi.org/10.1037/0894-4105.8.3.374.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A. i Salmon, D. P. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop color-word test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(3), 335-343.
- Borkowska, A., Ziolkowska-Kochan, M. i Rybakowski, K. (2005). One-year treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: Improvement on ADAS-cog and TMT A, no change or worsening on other tests. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 20(6), 409-414.
- Borkowski, J. G., Benton, A. L. i Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5(2), 135-140.
- Borson, S., Brush, M., Gil, E., Scanlan, J., Vitaliano, P., Chen, J., ... Roques, J. (1999). The clock drawing test: Utility for dementia detection in multiethnic elders. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(11), 534-540.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S. i Foster, N. L. (2001). Mild Cognitive Impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58(3), 411-416.
- Bozzali, M., Filippi, M., Magnani, G., Cercignani, M., Franceschi, M., Schiatti, E., ... Falini, A. (2006). The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with Mild Cognitive Impairment. *Neurology*, 67(3), 453-460.
- Braak, H., i Braak, E. (1990). Alzheimer's disease: Striatal amyloid deposits and neurofibrillary changes. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 49(3), 215-224.
- Braak, H., i Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Braak, H., i Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 165, 3-13.

Referències bibliogràfiques

- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S. i Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607-618.
- Brooks, B. L. i Iverson, G. L. (2010). Comparing actual to estimated base rates of “abnormal” scores on neuropsychological test batteries: implications for interpretation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1), 14–21.
- Bryan, J., i Luszcz, M. A. (2000). Measurement of executive function: Consideration for detecting adult age differences. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 40-55.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., i Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Science*, 1124, 1–38.
- Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F., ... Mintun, M. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 25, 7709–7717.
- Busch, R. M., Chelune, G. J. i Suchy, Y. (2006). Using norms in neuropsychological assessment of the elderly. In D. K. Attix, K. A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric neuropsychology: Assessment and intervention* (pp. 133–157). New York, NY: Guilford Press.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, 12(5), 543-550.
- Buschke, H. (1974). Spontaneous remembering after recall failure. *Science*, 184(4136), 579-81.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433-440.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., i Lipton, R. B. (1997) Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989–997.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C. i Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67, 2176–2185.
- Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I. i Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: A comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 479–497.
- Cahn, D. A., Salmon, D. P., Butters, N., Wiederholt, W. C., Corey-Bloom, J., Edelstein, S. L. i Barrett-Connor, E. (1995). Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: Neuropsychological test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 252–260.
- Caine, D. (2004). Posterior cortical atrophy: A review of the literature. *Neurocase*, 10, 382–385.

Referències bibliogràfiques

- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Visual Object and Space Perception Battery y Judgment of Line Orientation. *Neurología*, 28, 153-9.
- Carrasco, M. A., Holgado, F. P., Del Barrio, M. V., i Barbero, I. (2008). Validez incremental: un estudio aplicado con diversas fuentes informantes y medidas. *Acción psicológica*, 2(5), 65-76.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Meza-Cavazos, S., Manero, R.M., Aguilar, M., Badenes, ... Peña-Casanova, J., for the NEURONORMA Study Team. (2014). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Normative data and equivalence of four BNT short-form versions. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(1), 60-74.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de Fluencia Verbal. *Neurología*, 28, 33-40.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. i Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261-276.
- Caselli, R.J., Chen, K., Lee, W., Alexander, G. E. i Reiman, E. M. (2008). Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnesic pre-mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 65, 1231-1236.
- Chang, Y.-L., Bondi, M. W., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Jacobson, M. W., i Dale, A. M., the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(5), 1237-1247. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.024.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., i Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55(12), 1847-1853.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T. i Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 853-858.
- Cherrier, M. M., Mendez, M. F., Dave, M., i Perryman, K. M. (1999). Performance on the Rey-Osterrieth complex figure test in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12(2), 95-101.
- Cherry, B. J., Buckwalter, J. G. i Henderson, V. W. (2002). Better

Referències bibliogràfiques

- preservation of memory span relative to supraspan immediate recall in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40, 846–852.
- Chertkow, H. i Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, 113, 397–417.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B., ... Eustache, F. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in Mild Cognitive Impairment. *Brain*, 126(9), 1955-1967.
- Chetelat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mezenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., ... Baron, J. C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study. *NeuroImage*, 27(4), 934-946.
- Chiulli, S. J., Haaland, K. Y., La Rue, A., i Garry, P. J. (1995). Impact of age on drawing the Rey-Osterrieth figure. *Clinical Neuropsychologist*, 9(3), 219-224.
- Christensen, H., Maltby, N., Jorm, A. F., Creasey, H., i Broe, G. A. (1992). *Cholinergic blockade as a model of the cognitive deficits in Alzheimer's disease*. *Brain*, 115(6), 1681-1699.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S. i Salmon, E. (1999). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 37, 905–918.
- Craik F.I.M., Anderson N.D., Kerr S.A. i Li K.Z.H. (1995). Memory changes in normal ageing. In A.D. Baddeley, B.A. Wilson i F. Watts (Eds.), *Handbook of Memory Disorders* (pp. 211-241). Chichester, England: Wiley.
- Cronin-Golomb, A. i Amick, M. (2001). Spatial abilities in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. In F. Boller i J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 6, pp. 119–143) (2nd ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 54(5), 585-591.
- Cullbertson, W. C., i Zillmer, E. A. (2001). *Tower of London Drexel University (TOLDX). Technical manual*. Toronto: Multi-Health Systems Inc.
- Dalla Barba, G. i Goldblum, M. C. (1996). The influence of semantic encoding on recognition memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 34, 1181–1186.
- Dalla Barba, G. i Wong, C. (1995). Encoding specificity and intrusion in Alzheimer's disease and amnesia. *Brain Cognition*, 27, 1–16.
- Dawes, R. M., Faust, D., i Meehl, P. E. (1989). Clinical versus actuarial judgment. *Science*, 243, 1668-1674.
- De Jager, C. A., Hogervorst, E., Combrinck, M. i Budge, M. M. (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 33, 1039–1050.
- De Leon, M. J., George, A. E., Golomb, J., Tarshish, C., Convit, A., Kluger, A., ...

Referències bibliogràfiques

- Wisniewski, H. M. (1997). Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 18(1), 1-11.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. i Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test: Adult version. Manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. i Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test. Adult version. Manual* (2nd ed.). San Antonio: Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S. i Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California verbal learning test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment*, 3, 19-26.
- Della Sala, S., Spinnler, H. i Trivelli, C. (1996). Slowly progressive impairment of spatial exploration and visual perception. *Neurocase*, 2, 299-323.
- De Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Diagnosis-Independent Alzheimer Disease Biomarker Signature in Cognitively Normal Elderly People. *Archives of Neurology*, 67(8), 949-956. doi:10.1001/archneurol.2010.179.
- De Renzi, E., i Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the token test. *Cortex*, 14(1), 41-49.
- De Rotrou, J., Wenisch, E., Chausson, C., Dray, F., Fauconau, V., i Rigaud, A. S. (2005). Accidental MCI in healthy subjects: A prospective longitudinal study. *European Journal of Neurology*, 12(11), 879-885.
- Desikan, R. S., Cabral, H. J., Hess, C. P., Dillon, W. P., Glastonbury, C. M., Weiner, M. W., ... Fischl, B., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 132(8), 2048-2057. doi:10.1093/brain/awp123.
- Devanand, D. P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller J. R. i Stern, Y. (1997). Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(3), 321-328.
- Devanand, D. P., Liu, X., Tabert, M. H., Pradhaban, G., Cuasay, K., Bell, K., ... Pelton, G. H. (2008). Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 64(10), 871-879. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.020.
- Du, A. T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M. P., Hsu, Y. Y., Jagust, W. J., ... Weiner, M. W. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71(4), 441-447.
- Du, A.-T., Schuff, N., Kramer, J. H., Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K., ... Weiner, M. W. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, 130(4), 1159-1166. doi:10.1093/brain/awm016.

Referències bibliogràfiques

- Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., Schuff, N., Jahng, G.-H., Kramer, J., ... Weiner, M. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 406(1-2), 60–65. doi:10.1016/j.neulet.2006.07.029.
- Dubois, B. (2000). 'Prodromal Alzheimer's disease': A more useful concept than Mild Cognitive Impairment? *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 367-369.
- Dubois, B., i Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246-248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Espinosa, A., Alegret, M., Boada, M., Vinyes, G., Valero, S., Martínez-Lage, P., ... Tárraga, L. (2009). Ecological assessment of executive functions in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(5), 751–757. doi: 10.1017/S135561770999035X.
- Everitt, B. S. (2002). *The Cambridge Dictionary of Statistics*. Cambridge: Cambridge University Press ISBN 052181099X.
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., ... Hampel, H., in collaboration with the North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1203–1214. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019.
- Fastenau, P. S. (1998). Validity of regression-based norms: An empirical test of the comprehensive norms with older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 906–916. doi:10.1076/jcen.20.6.906.1104.
- Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., McEvoy, L. K., Fleisher, A. S., Wu, E. H., Karow, D. S., i Dale, A. M., The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). Structural MRI Biomarkers for Preclinical and Mild Alzheimer's Disease. *Human Brain Mapping*, 30(10), 3238–3253. doi: 10.1002/hbm.20744.
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., ... Dickson, D. V. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clinical Neuropsychology*, 20, 623–636.
- Ferrer, I. (2006). Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En R. Alberca y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (3ª ed.) (pp. 203-209). Madrid: Panamericana.

Referències bibliogràfiques

- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Sczufca, M. (2005). Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112–2117.
- Festa, E. K., Insler, R. Z., Salmon, D. P., Paxton, J., Hamilton, J. M. i Heindel, W. C. (2005). Neocortical disconnectivity disrupts sensory integration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 19, 728–738.
- Fields, J. A., Machulda, M., Aakre, J., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., ... Smith, G. E. (2010). Utility of the DRS for predicting problems in day-to-day functioning. *Clinical Neuropsychology*, 24, 1167–1180. doi: / 10.1080/13854046.2010.514865.
- Flicker, C., Ferris, S. H., i Reisberg, B. (1991). Mild Cognitive Impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.
- Flinton, M. J., Lucas, J. A., Graff-Radford, N., i Uitti, R. J. (1998). Analysis of visuospatial errors in patients with Alzheimer's disease or Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 186-193.
- Franceschi, M., Caffarra, P., De Vreese, L., Pelati, O., Pradelli, S., Savarè, R., ... Grossi, E. (2007). Visuospatial planning and problem solving in Alzheimer's disease patients: A study with the Tower of London test. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 424-428.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., i McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R. i Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode, and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 137–144. doi:10.1016/j.jpsychires.2003.08.002.
- Foster, J. K., Behrmann, M. i Stuss, D. T. (1999). Visual attention deficits in Alzheimer's disease: Simple versus conjoined feature search. *Neuropsychology*, 13, 223–245.
- Gale, T. M., Irvine, K., Laws, K. R., i Ferrissey, S. (2009). The naming profile in Alzheimer patients parallels that of elderly controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(5), 565-574.
- Ganguli, M., Chang, C. C., Snitz, B. E., Saxton, J. A., Vanderbilt, J., i Lee, C. W. (2010). Prevalence of Mild Cognitive Impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny healthy aging team (MYHAT) project. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(8), 674-683.
- Garb, H.N. (2003). Incremental Validity and the assessment of psychopathology in adults. *Psychological Assessment*, 15, 508-520.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop color and word test. A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, IL: Stoelting Company.
- Gomar, J. J., Bobes-Bascaran, M. T., Conejero-Goldberg, C., Davies, P. i

Referències bibliogràfiques

- Goldberg, T. E. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68, 961–969.
- Gómez-Isla, T., Price, J. L., McKeel, D. W., Jr, Morris, J. C., Growdon, J. H., i Hyman, B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 16(14), 4491-4500.
- Gomez, R. i White, D.A. (2006). Strategies used in fluency tasks in normal aging and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 771-775.
- Goodglass, H., i Kaplan, E. (1983). *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., ... Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576–596.
- Greene, J. D. W., Baddeley, A. D., i Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34(6), 537-551.
- Greenwood, P. M. i Parasuraman, R. (1997). Attention in aging and Alzheimer's disease: Behavior and neural systems. In J. A. Burback i J. T. Enns (Eds.), *Attention, development, and psychopathology* (pp. 288–317). New York: Guildford Press.
- Greenwood, P. M., Parasuraman, R., i Alexander, G. E. (1997). Controlling the focus of spatial attention during visual search: Effects of advanced aging and Alzheimer disease. *Neuropsychology*, 11, 3–12.
- Grober, E., i Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13-36.
- Grober, E., i Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 12(1), 183-188.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., i Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54(4), 827-832.
- Grober, E., Sanders, A. E., Hall, C., i Lipton, R. B. (2010). Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(3), 284-290.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56–62.
- Harvey, R.J., Fox, N. i Rossor, M.N. (1999). *Dementia Handbook*. London: Martin Dunitz.
- Haynes, S. i Lench, H (2003). Incremental validity of new clinical assessment measures. *Psychological Assessment*, 15, 456-466.
- Heaton, R. K., Miller, S. W., Taylor, M. J. i Grant, I. (2004). *Revised*

Referències bibliogràfiques

- Comprehensive Norms for an Expanded Halstead Reitan Battery: Demographically Adjusted Neuropsychological Norms for African American and Caucasian Adults*. Lutz: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Hedden, T. i Gabrieli, J. D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews Neuroscience*, 5, 87–96. doi: 10.1038/nrn132314735112.
- Heister, D., Brewer, J. B., Magda, S., Blennow, K., i McEvoy, L. K., For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology*, 77(17), 1619–1628. doi:10.1212/WNL.0b013e3182343314.
- Henry, J. D., Crawford, J. R. i Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212–1222.
- Henry, J. D., Crawford, J. R. i Phillips, L. H. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 19, 243–252.
- Hodges, J. R. i Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33, 441-459.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P. i Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30, 301–314.
- Hof, P. R., Vogt, B. A., Bouras, C. i Morrison, J. H. (1997). Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: A review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision Research*, 37, 3609–3625.
- Howieson, D. B., Carlson, N. E., Moore, M., Wasserman, D., Abendroth, C.D., Payne-Murphy, J. i Kaye, J. A. (2008). Trajectory of mild cognitive impairment onset. *Journal of International Neuropsychology Society*, 14, 192–198.
- Howieson, D.B., Dame, A., Camicioli, R., Sexton, G., Payami, H. i Kaye, J. A. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 584–589.
- Hua, X., Leow, A. D., Lee, S., Klunder, A. D., Toga, A. W., Lepore, N., ... Thompson, P. M., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2008). 3D characterization of brain atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using tensor-based morphometry. *NeuroImage*, 41(1), 19–34. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.02.010.
- Hunsley, J. (2003). Introduction to the special section on incremental validity and utility in clinical assessment. *Psychological Assessment*, 15, 443-445.
- Hunsley, J. i Mash, E.J. (2005). Introduction to the special section on developing guidelines for the evidence based assessment (EBA) of adult disorders. *Psychological Assessment*, 17, 251-255.

Referències bibliogràfiques

- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., i Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, 48(2), 371-380.
- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R., ... Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 252(1), 47-55.
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Lucas, J. A., Tangalos, E. G., Kokmen, E., i Petersen, R. C. (1997). Free and Cued Selective Reminding Test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(5), 676-691.
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Kokmen, E. i Tangalos, E. G. (2000). Diagnostic accuracy of four approaches to interpreting neuropsychological test data. *Neuropsychology*, 14, 163-177.
- Jack, C.R. Jr., Albert, M.S., Knopman, D.S., McKhann, G.M., Sperling, R.A., Carrillo, M.C., ... Phelps, C.H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257-262. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004.
- Jack, C. R., Bernstein, M. A., Borowski, B. J., Gunter, J. L., Fox, N. C., Thompson, P. M., ... Weiner, M. W., the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Update on the MRI Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, 6(3), 212-220. doi:10.1016/j.jalz.2010.03.004.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurology*, 12(2), 207-216. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- Jacobs, D., Salmon, D. P., Tröster, A. I., i Butters, N. (1990). Intrusion errors in the figural memory of patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 5, 49-57.
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., i Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-375. doi: 10.1097/JGP.0b013e31819431d5.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... Bickel, H. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67, 414-422.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A. i Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 1233-1239.

Referències bibliogràfiques

- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C. i Galvin, J. E. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 66, 1254–1259.
- Jonker, C., Geerlings, M. I. i Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 983–991.
- Jorm, A. F., Butterworth, P., Anstey, K. J., Christensen, H., Easteal, S., Maller, J., ... Sachdev, P. (2004). Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: Associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychological Medicine*, 34(8), 1495-1506.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M. i Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioral Neurology*, 19, 35–40. doi:10.1155/2008/859657.
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., y Delis, D. (1991). *WAIS-R NI as a neuropsychological instrument*. San Antonio: The psychological Corporation.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., i Weintraub, S. (2001). *The Boston naming test* (ed. 2). Philadelphia: Lea y Febiger.
- Karas, G. B., Scheltens, P., Rombouts, S. A., Visser, P. J., van Schijndel, R. A., Fox, N. C. i Barkhof, F. (2004). Global and local gray matter loss in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 23(2), 708-716.
- Kasai, M., Meguro, K., Hashimoto, R., Ishizaki, J., Yamadori, A., i Mori, E. (2006). Non-verbal learning is impaired in very mild Alzheimer's disease (CDR 0.5): Normative data from the learning version of the Rey-Osterrieth complex figure test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(2), 139-146.
- Khachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 42(11), 1097-1105.
- Klages, J. D., Fisk, J. D., i Rockwood, K. (2005). APOE genotype, vascular risk factors, memory test performance and the five-year risk of vascular cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(5), 292-297.
- Knopman, D.S., DeKosky, S.T., Cummings, J.L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., ... Stevens, J.C. (2001). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
- Knopman, D.S. i Ryberg, S. (1989). A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 46, 141–145.
- Koss, E., Ober, B. A., Delis, D. C., i Friedland, R. P. (1984). The Stroop color-word test: Indicator of dementia severity. *The International Journal of Neuroscience*, 24(1), 53-61.
- Kral, V. A., Cahn, C., i Mueller, H. (1964). Senescent memory impairment and its relation to the general health of the aging individual. *Journal of the American Geriatrics Society*, 12, 101-113.

Referències bibliogràfiques

- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J. i Miller, B. L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., ... Jagust, W. J., On behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230–238. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8.
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D. i Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58, 598-606.
- Laux, L. F., i Lane, D. M. (1985). Information processing components of substitution test performance. *Intelligence*, 9(2), 111-136.
- Laws K. R., Duncan A. i Gale T. M. (2010). 'Normal' semantic-phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? a meta-analytic study. *Cortex*, 46, 595–601. doi: 10.1016/j.cortex.2009.04.009.
- Leber, P. (1990). *Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs*. First draft. Rockville, MD: US Food and Drug Administration.
- Lefleche, G. i Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9, 313–320.
- Lemsky, C. M., Smith, G., Malec, J. i Ivnik, R. J. (1996). Identifying risk for functional impairment using cognitive measures: An application of CART modeling. *Neuropsychology*, 10(3), 368 - 375. doi: 10.1037/0894-4105.10.3.368.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. working party of the internacional psychogeriatric association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63-68.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., i Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4.ed.). New York: Oxford University Press.
- Libon, D. J., Xie, S. X., Eppig, J., Wicas, G., Lamar, M., Lipka, C. i Wambach, D. M. (2010). The heterogeneity of Mild Cognitive Impairment: A neuropsychological analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(1), 84-93.
- Libon, D. J., Xie, S. X., Moore, P., Farmer, J., Antani, S., ... Grossman, M. (1997). Patterns of neuropsychological impairment in frontotemporal dementia. *Neurology*, 68, 369-375.
- Locke, D. E. C., Ivnik, R. J., Cha, R. H., Knopman, D. S., Tangalos, E. G., Boeve, B. F., ... Smith, G. E. (2009). Age, family history, and memory and future risk for cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 111–116. doi: 10.1080/13803390802020443.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Small, B. J., Agron, J., Crocco, E., i Duara, R. (2009). Stability of Different Subtypes of Mild Cognitive Impairment among

Referències bibliogràfiques

- the Elderly over a 2- to 3-Year Follow-Up Period. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(5), 418–423. doi:10.1159/000211803.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., i Teri, L. (1999). Quality of life in Alzheimer's disease: Patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health and Aging*, 5(1), 21-32.
- Lonie, J. A., Tierney, K. M., Herrmann, L. L., Donaghey, C., O'Carroll, R. E., Lee, A. i Ebmeier, K. P. (2009). Dual task performance in early Alzheimer's disease, amnesic Mild Cognitive Impairment and depression. *Psychological Medicine*, 39(1), 23-31.
- López, O., Kuller, L., DeKosky, S., Becker, J., Jagust, W., Dulberg, C. i Fitzpatrick, A. (2002). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in a population study. *Neurobiology of Aging*, 23, S138.
- López, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., ... Kuller, L.H. (2003). Prevalence and classification of Mild Cognitive Impairment in the cardiovascular health study cognition study: Part 1. *Archives of Neurology*, 60(10), 1385-1389.
- Loring, D. W., Martin, R. C., Meador, K. J., i Lee, G. P. (1990). Psychometric construction of the Rey-Osterrieth complex figure: Methodological considerations and interrater reliability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 5(1), 1-14.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Willis, F. B., Petersen, R. C. i Graff-Radford, N. R. (2005a). Mayo's Older African Americans Normative Studies: Norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *Clinical Neuropsychology*, 19, 243–269.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Willis, F. B., Petersen, R. C. i Graff-Radford, N. R. (2005b). Mayo's Older African Americans Normative Studies: WMS-R norms for African American elders. *Clinical Neuropsychologist*, 19, 189–213.
- Machulda, M. M., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Knopman, D., ... Tangalos, E. G. (2007). Mayo's older americans normative studies: Visual form discrimination and copy trial of the Rey-Osterrieth complex figure. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 377-384.
- Mack, J. L., i Patterson, M. B. (1995). Executive dysfunction and Alzheimer's disease: Performance on a test of planning ability, the porteus maze test. *Neuropsychology*, 9(4), 556-564.
- Manero, R.M., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Rodríguez-de los Reyes, O.N., Aguilar, M., Badenes, D., ... Peña-Casanova, J., for the NEURONORMA Study Team. (2014). Diagnostic Validity of the Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale in Mild Cognitive Impairment and Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Dementia of Geriatric Cognitive Disorders*, 37(5-6), 366-375.
- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P., i Mayeux, R. (2008). Frequency and course of Mild Cognitive Impairment in a multiethnic

Referències bibliogràfiques

- community. *Annals of Neurology*, 63(4), 494-506.
- Mapstone, M., Steffenella, T. M. i Duffy, C. J. (2003). A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology*, 60, 802-808.
- Maroof, D.A. (2012). *Statistical Methods in Neuropsychology: Common Procedures Made Comprehensible*. Springer. doi: 10.1007/978-1-4614-3417-7_2.
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., i Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in MCI and AD. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 300-308. doi:10.1016/j.jalz.2010.04.005.
- Martin, A., Brouwers, P., Cox, C. i Fedio, P. (1985). On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain Language*, 25, 323-341.
- Martin, A. i Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain Language*, 19, 124-141.
- Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D. i Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44(8), 1427-1432.
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L. i Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology*, 24, 9-34.
- McDonald, C. R., Gharapetian, L., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Holland, D., i Dale, A. M., The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 242-253. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.015
- McKhann, G. M. (2011). Changing Concepts of Alzheimer Disease. *JAMA*, 305(23), 2458-2459. doi:10.1001/jama.2011.810.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., i Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., ... Phelps, H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.
- Meyers, J., i Meyers, K. (1995). *Rey complex figure and recognition trial: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Mintun, M.A., Larossa, G.N., Sheline, Y.I., Dence, C.S., Lee, S.Y., Mach, R.H., ... Morris, J.C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: Potential

Referències bibliogràfiques

- antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 446–452.
- Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M., ... Berg, L. (1991). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41(4), 479-486.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., i Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6(10), 414-417.
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B., Razani, J., i D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R. i Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49, 1253–1258.
- Monsch, A. U., Seifritz, E., Taylor, K. I., Ermini-Fünfschilling, D., Stähelin, H. B. i Spiegel, R. (1997). Category fluency is also predominantly affected in swiss Alzheimer's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 95(2), 81-84.
- Moonis, M., Swearer, J.M., Dayaw, M.P., St George-Hyslop, P., Rogaeva, E., Kawarai, T. i Pollen, D.A. (2005). Familial Alzheimer disease: Decreases in CSF Ab42 levels precede cognitive decline. *Neurology*, 65, 323–325.
- Morris, J. C. (1993). The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-2414.
- Morris, J. C., McKeel, D. W., Storandt, M., Rubin, E. H., Price, J. L., Grant, E. A., Berg, L. (1991). Very mild Alzheimer's disease Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*, 41(4), 469–478.
- Morris, J. C., Storandt, M., McKeel, D. W., Jr, Rubin, E. H., Price, J. L., Grant, E. A. i Berg, L. (1996). Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 707–719.
- Morrison, J. H., Hof, P. R. i Bouras, C. (1991). An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640, 36–43.
- Murphy, K. J., Rich, J. B. i Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristics of Alzheimer's type dementia. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12, 570–574. doi: 10.1017/S1355617706060590.
- Nathan, J., Wilkinson, D., Stammers, S., i Low, J. L. (2001). The role of tests of frontal executive function in the detection of mild dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(1), 18-26.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Hellström, P., Sjögren, M., Hansen, S., i Wallin, A. (2005). The goteborg MCI study: Mild Cognitive Impairment is a heterogeneous condition. *Journal of*

Referències bibliogràfiques

- Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 76(11), 1485-1490.
- Nunnally, J. C. i Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory* (3^a ed.). New York: McGraw-Hill, Inc.
- O'Connell, M. E., Tuokko, H., Graves, R. E. i Kadlec, H. (2004). Correcting the 3MS for bias does not improve accuracy when screening for cognitive impairment or dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 970–980. doi: 10.1080/113803390490510998.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives of Psychology*, 30, 286-356.
- Pa, J., Possin, K. L., Wilson, S. M., Quitania, L. C., Kramer, J. H., Boxer, A. L. i Johnson, J. K. (2010). Gray matter correlates of set-shifting among neurodegenerative disease, Mild Cognitive Impairment, and healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(4), 640-650.
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (Copia y Memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28, 226-35.
- Palmer, B. W., Boone, K. B., Lesser, I. M. i Wohl, M. A. (1998). Base rates of "impaired" neuropsychological test performance among healthy older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(6), 503-511.
- Parasuraman, R. i Greenwood, P. M. (1998). Selective attention in aging and dementia. In R. Parasuraman (Ed.), *The attentive brain* (pp. 461–487). Cambridge, MA: MIT Press.
- Parasuraman, R. i Haxby, J. V. (1993). Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology*, 7, 242–272.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., i Alexander, G. E. (1995). Selective impairment of spatial attention during visual search in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 6, 1861–1864.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M. i Alexander, G. E. (2000). Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search. *Neuropsychologia*, 38, 1126–1135.
- Parsey, C. M., i Schmitter-Edgecombe, M. (2011). Quantitative and qualitative analyses of the clock drawing test in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer disease: Evaluation of a modified scoring system. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(2), 108-118.
- Partington, J., i Leiter, R. (1949). Partington's pathways test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1, 9-20.
- Pasquier, F. (1999). Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *Journal of Neurology*, 246(1), 6-15.
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F. i Van Der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease.

Referències bibliogràfiques

- Neurocase*, 7, 161–171. doi: 10.1093/neucas/7.2.161
- Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., i Joannette, Y. (1995). Wayfinding in dementia of the Alzheimer type: Planning abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(6), 820-832.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hanninen, T., Laakso, M. P., ... Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in Mild Cognitive Impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 303-310.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona*. Barcelona: Masson S.A.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Anson, B., Oliva, R., ... Sol, J. M. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 307-319.
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., ... Manero, R.M. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Métodos y características de la muestra. *Neurología*, 27, 253-60.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Úbeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 371-393.
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Úbeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 355-370.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 343-354.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 413-429.

Referències bibliogràfiques

- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, Trail Making Test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321-341.
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., i Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 686-693. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.08.015
- Perkins, N. J. i Schisterman, E. F. (2005). The Youden Index and the Optimal Cut-Point Corrected for Measurement Error. *Biometrics Journal*, 47, 428-441. doi: 10.1002/bimj.200410133.
- Perrin, R.J., Fagan, A.M. i Holtzman, D.M. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 461, 916-922.
- Perry, R. J. i Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Petersen, R. C. (2004). Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C. i Morris, J. C. (2005). Mild Cognitive Impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160-1163.
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., ... Kokmen, E. (2006). Neuropathologic Features of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 63(5), 665-672. doi: 10.1001/archneur.63.5.665.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E. i Tangalos, E. G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44(5), 867-872.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., ... Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging(CME). *Neurology*, 75(10), 889-897. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11d85.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., i Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., Bates, D., Detels, R., ... Butzke, C. (1981). A survey diagnostic tool for senile dementia. *American Journal of Epidemiology*, 114(4), 515-527.
- Pinto, E., i Peters, R. (2009). Literature review of the clock drawing test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(3), 201-213.
- Powell, M. R., Smith, G. E., Knopman, D. S., Parisi, J. E., Boeve, B. F., Petersen, R. C. i Ivnik, R. J. (2006). Cognitive measures predict pathologic Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 63, 865-868.

Referències bibliogràfiques

- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., i Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63–75.
- The Psychological Corporation. (2002). *WAIS-III/WMS-III Updated Technical Manual*. San Antonio, TX: Author.
- Quental, N., Brucki, S., i Bueno, O. (2009). Visuospatial function in early Alzheimer's disease: Preliminary study. *Dementia & Neuropsychologia*, 3, 234-240.
- Quintana, M. (2010). *Test Barcelona abreviado: Datos normativos. Aproximación desde la teoría de respuesta a los ítems y redes neuronales artificiales en el deterioro cognitivo*. Tesi doctoral. (TESEO). <https://www.educacion.es/teseo/mostrarRef.do?ref=852141>.
- Quintana, M., Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., Langohr, K., Manero, R. M., Aguilar, M., ... Blesa, R. (2011). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the abbreviated Barcelona test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(2), 144-157.
- Quiñones-Úbeda, S., Peña-Casanova, J., Böhm, P., Gramunt-Fombuena, N. i Comas, L. (2004). Preliminary normative data for the second edition of the Boston Naming Test for young Spanish adults. *Neurología*, 19, 248-253.
- Rabin, L. A., Barr, W. B., i Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the united states and canada: A survey of INS, NAN, and APA division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(1), 33-65.
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., i Santulli, R. B. (2009). Differential Memory Test Sensitivity for Diagnosing Amnesic Mild Cognitive Impairment and Predicting Conversion to Alzheimer's Disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 16(3), 357–376. doi: 10.1080/13825580902825220.
- Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., i Fabrigoule, C. (2002). Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: A study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(6), 513-530.
- Rapp, A.M. i Wild, B. (2011). Nonliteral language in Alzheimer dementia: a review. *Journal of International Neuropsychology Society*, 17, 207-218.
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Thal, L. J. i Galasko, D. (2007). Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21, 20–30.
- Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22.a ed.). Madrid, España: Espasa Calpe.
- Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., ... Osborne, D. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in

Referències bibliogràfiques

- persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E [see comments]. *New England Journal Medicine*, 334, 752–758.
- Reisberg, B. (1988). Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 653-659.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., De Leon, M. J., i Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, H., Kluger, A., Franssen, E., Mittelman, M., ... Alba, R. (1989). Symptomatic changes in CNS aging and dementia of the Alzheimer type: cross-sectional, temporal and remediable concomitants. In: M. Bergener i B. Reisberg (Eds.), *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia* (pp. 193-223). Berlin, Springer Verlag.
- Reitan, R. M., i Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*. Tucson, Ariz.: Neuropsychology Press.
- Reitan, R. M., i Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. theory and clinical interpretation* (2. ed.). Tucson, Arizona: Neuropsychology press.
- Reitz, C., Brayne, C. i Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer's disease. Nature reviews. *Neurology*, 7(3), 137-52.
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., ... Johnson, K. A. (2010). Cognition, Reserve, and Amyloid Deposition in Normal Aging. *Annals of Neurology*, 67(3), 353–364. doi:10.1002/ana.21904.
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., ... Sperling, R. A. (2011). Face-name Associative Memory Performance is Related To Amyloid Burden in Normal Elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776–2783. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 215-285.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ritchie, K. (2004). Mild Cognitive Impairment: An epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(4), 401-408.
- Rochon, E., Waters, G. S. i Caplan, D. (2000). The relationship between measures of working memory and sentence comprehension in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43, 395-413.
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Devous, M. D., Rieck, J. R., Hebrank, A. C., Diaz-Arrastia, R., ... Park, D. C. (2012). β -Amyloid burden in healthy aging: Regional distribution and cognitive consequences. *Neurology*, 78(6), 387–395. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245d295.
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Calvo, L., ... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles

Referències bibliogràfiques

- en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Stroop Color-Word Interference Test y Tower of London-Drexel University version. *Neurología*, 28, 73-80.
- Rohrer, D., Salmon, D. P., Wixted, J. T. i Paulsen, J. S. (1999). The disparate effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on semantic memory. *Neuropsychology*, 13, 381-388.
- Rohrer, D., Wixted, J. T., Salmon, D. P. i Butters, N. (1995). Retrieval from semantic memory and its implications for Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 21, 1127-1139.
- Rosen, W. G., Terry, R. D., Fuld, P., Katzman, R. i Peck, A. (1980). Pathological verification of Ischemia Score in differentiation of dementias. *Annals of Neurology*, 7, 486-488.
- Rosselli, M., Ardila, A., Santisi, M. N., Arecco Mdel, R., Salvatierra, J., Conde, A. i Lenis, B. (2002). Stroop effect in Spanish-English bilinguals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(6), 819-827.
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., i Levin, H. S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57(3), 394-405.
- Sackett, D. L., Haynes, R. B, Guyatt, G. H. i Tugwell, P. (1991). *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine* (2ª ed.). New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sackett, D. L., Straus, S. E., Richardson, W. S., Rosenberg, W. i Haynes, R. B. (2000). *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM* (2ª ed.). Edinburgh i New York: Churchill Livingstone.
- Salmon, D.P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In F. Boller i J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 2, pp. 155-195) (2nd ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Salmon, D.P. i Bondi, M.W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual Review of Psychology*, 60, 257-282.
- Salmon, D. P., Thomas, R. G., Pay, M. M., Booth, A., Hofstetter, C. R., Thal, L. J., i Katzman, R. (2002). Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, 59, 1022-1028. doi: 10.1212/wnl.59.7.1022.
- Sánchez-Benavides, G. (2012). *Perfiles cognitivos y de neuroimagen en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer* (Tesi doctoral). TESEO. <https://www.educacion.es/teseo/mostrarRef.do?ref=969525>.
- Sánchez-Benavides, G., Gómez-Anson, B., Molinuevo, J. L., Blesa, R., Monte, G. C., Buschke, H. i Peña-Casanova, J. (2010). Medial temporal lobe correlates of memory screening measures in normal ageing, MCI, and AD. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(2), 100-108. doi: 10.1177/0891988709355271.
- Sánchez-Benavides, G., Gómez-Anson, B., Quintana, M., Vives, Y., Manero, R. M., Sainz, A., ... Peña-Casanova, J. (2010). Problem-solving abilities and frontal lobe cortical thickness in healthy aging and Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5),

Referències bibliogràfiques

- 836-845. doi: 10.1017/S135561771000069X.
- Sánchez-Benavides, G., Gómez-Anson, B., Sainz, A., Vives, Y., Delfino, M., i Peña-Casanova, J. (2010). Manual validation of FreeSurfer's automated hippocampal segmentation in normal aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer disease subjects. *Psychiatry Research*, 181(3), 219-225. doi: 10.1016/j.psychres.2009.10.011.
- Sánchez-Benavides, G., Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Gramunt-Fombuena, N., Molinuevo, J.L., Gómez-Ansón, B., ... Blesa, R., for the Neuronorma Study Team. (2014). Cognitive and neuroimaging profiles in MCI and AD. Data from the NEURONORMA Project. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(3), 887-901. doi: 10.3233/JAD-132186.
- Saxton, J., Snitz, B. E., Lopez, O. L., Ives, D. G., Dunn, L. O., Fitzpatrick, A., ... DeKosky, S. T., the GEM Study Investigators. (2009). Functional and cognitive criteria produce different rates of MCI and conversion to dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(7), 737-743. doi:10.1136/jnnp.2008.160705.
- Schneider, J. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L., Boyle, P., i Bennett, D. A. (2009). The Neuropathology of Older Persons with and Without Dementia from Community versus Clinic Cohorts. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 18(3), 691-701. doi:10.3233/JAD-2009-1227.
- Schretlen, D. J., Testa, S. M., Winicki, J. M., Pearlson, G. D. i Gordon B (2008) Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of International Neuropsychological Society*, 14, 436-445.
- Seo, S. W., Im, K., Lee, J. M., Kim, Y. H., Kim, S. T., Kim, S. Y., ... Na, D. L. (2007). Cortical thickness in single-versus multiple-domain amnesic Mild Cognitive Impairment. *NeuroImage*, 36(2), 289-297.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 289, 199-209.
- Shapiro, D. E. (1999). The interpretation of diagnostic tests. *Statistical Methods in Medical Research*, 8,113-134.
- Shultz, E. K. (1987). An Extension to ROC Curve Analysis: MultiROC. *Proceedings of the Annual Symposium on Computer Application in Medical Care*, 199-203.
- Shum, D. H., McFarland, K., Bain, J. D., i Humphreys, M. S. (1990). Effects of closed-head injury on attentional processes: An information-processing stage analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(2), 247-264.
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., i Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(11), 2885-2893.
- Sliwinski, M., Buschke, H., Stewart, W. F., Masur, D. i Lipton, R. B. (1997). The effect of dementia risk factors on comparative and diagnostic selective reminding norms. *Journal of International Neuropsychological Society*, 3, 317-326

Referències bibliogràfiques

- Sliwinski, M., Lipton, R., Buschke, H. i Wasylyshyn, C. (2003). Optimizing cognitive test norms for detection. In R. C. Petersen (Ed.). *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease* (pp. 89–104). New York: Oxford University Press.
- Smith, A. (1991). *Symbol digit modalities test. Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, G. E. i Bondi, M. W. (2013). *Mild Cognitive Impairment and Dementia. Definitions, Diagnosis, and Treatment*. New York: Oxford University Press.
- Smith, G. E., Pankratz, V. S., Negash, S., Machulda, M. M., Petersen, R. C., Boeve, B. F., ... Ivnik, R. J. (2007). A plateau in pre-Alzheimer memory decline: evidence for compensatory mechanisms? *Neurology*, *69*, 133–139. doi: 10.1212/01.wnl.0000265594.23511.16.
- Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., ... De Stefano, N. (2002). Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*, *17*(1), 479-489. doi: 10.1006/nimg.2002.1040.
- Sperling, R.A., Laviolette, P.S., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D.M., Pihlajamaki, M., ... Johnson, K.A. (2009). Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, *63*, 178–188.
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., ... Phelps, C.H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, *7*, 280–292.
- Sperling, R., Mormino, E., i Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimer's disease: Implications for prevention trials. *Neuron*, *84*(3), 608–622. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.038.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., i Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology*, *22*(2), 461-479.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015-2028.
- Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A., i Waldemar, G. (2006). Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(1), 54-59.
- Storandt, M., Grant, E.A., Miller, J.P. i Morris, J. C. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, *67*, 467-473.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., i Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3. ed.) USA: Oxford University Press.
- Strike, P. W. (1995). *Measurement in laboratory medicine: a primer on control and interpretation*. Oxford: Butterworth-Heinemann.

Referències bibliogràfiques

- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Span Verbal, Span Visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, 27, 319-29.
- Testa, J. A., Ivnik, R. J., Boeve, B., Petersen, R. C., Pankratz, V. S., Knopman, D., ... Smith, G. E. (2004). Confrontation naming does not add incremental diagnostic utility in MCI and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 504-512.
- Teunisse, S., Derix, M. i Crever, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology*, 48, 274—7.
- Thompson, J. C., Stopford, C. L., Snowden, J. S., i Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(7), 920-927.
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G., ... St. George-Hyslop, P. H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661—665.
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64(11), 1853-1859.
- Treisman, A. (1996). The binding problem. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 171—178.
- Tröster, A.I., Butters, N., Salmon, D.P., Cullum, C.M., Jacobs, D., Brandt i J., White, R.F. (1993). The diagnostic utility of savings scores: Differentiating Alzheimer's and Huntington's diseases with the logical memory and visual reproduction tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 773—788.
- Tilving, E. (1968). Theoretical issues in free recall. In T. R. Dixon i D. L. Horton (Eds.), *Verbal behavior and general behavior theory* (pp. 2-36). Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., i Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(2), 167-177.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., ... Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: An index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(1), 38-46.
- Twamley, E. W., Ropacki, S. A. L., i Bondi, M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(5), 707—735. doi: 10.1017/S1355617706060863.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Shi, Q., i Dawson, J. D. (2004). Driver route-following and safety errors in early Alzheimer disease. *Neurology*, 63(5), 832-837.

Referències bibliogràfiques

- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P., Van Breukelen, G. J., i Jolles, J. (2006). The Stroop colorword test: Influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment, 13*(1), 62-79.
- Vemuri, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., ... Petersen, R. C., on behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain, 134*(5), 1479–1492. doi:10.1093/brain/awr049.
- Videaud, H., Torny, F., Prado-Jean, A., i Couratier, P. (2008). Use of the visual object and space perception (VOSP) test battery in two cases of posterior cortical atrophy. *Neurocase, 15*(1), 32-36.
- Visser, P. J., Verhey, F. R., Ponds, R. W., Cruts, M., Van Broeckhoven, C. L., i Jolles, J. (2000). Course of objective memory impairment in non-demented subjects attending a memory clinic and predictors of outcome. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 15*(4), 363-372.
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Back-Madruga, C., McPherson, S., ... Miller, B.L. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 18*, 296–305.
- Warrington, E. K., i James, M. (1991). *The visual object and space perception battery*. Bury St. Edmunds, Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2*(4), a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación*. Madrid: Tea ediciones.
- Welsh-Bohmer, K. i Mohs, R. (1997). Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology, 49*(suppl 3), S11–S13.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R. i Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology, 48*, 278–281.
- Wicklund, A. H., Johnson, N., Rademaker, A., Weitner, B. B., i Weintraub, S. (2006). Word list versus story memory in Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 20*(2), 86-92.
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., i Bennett, D. A. (2011). Cognitive Decline in Prodromal Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology, 68*(3), 351–356. doi:10.1001/archneurol.2011.31.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine, 256*, 240–246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.

Referències bibliogràfiques

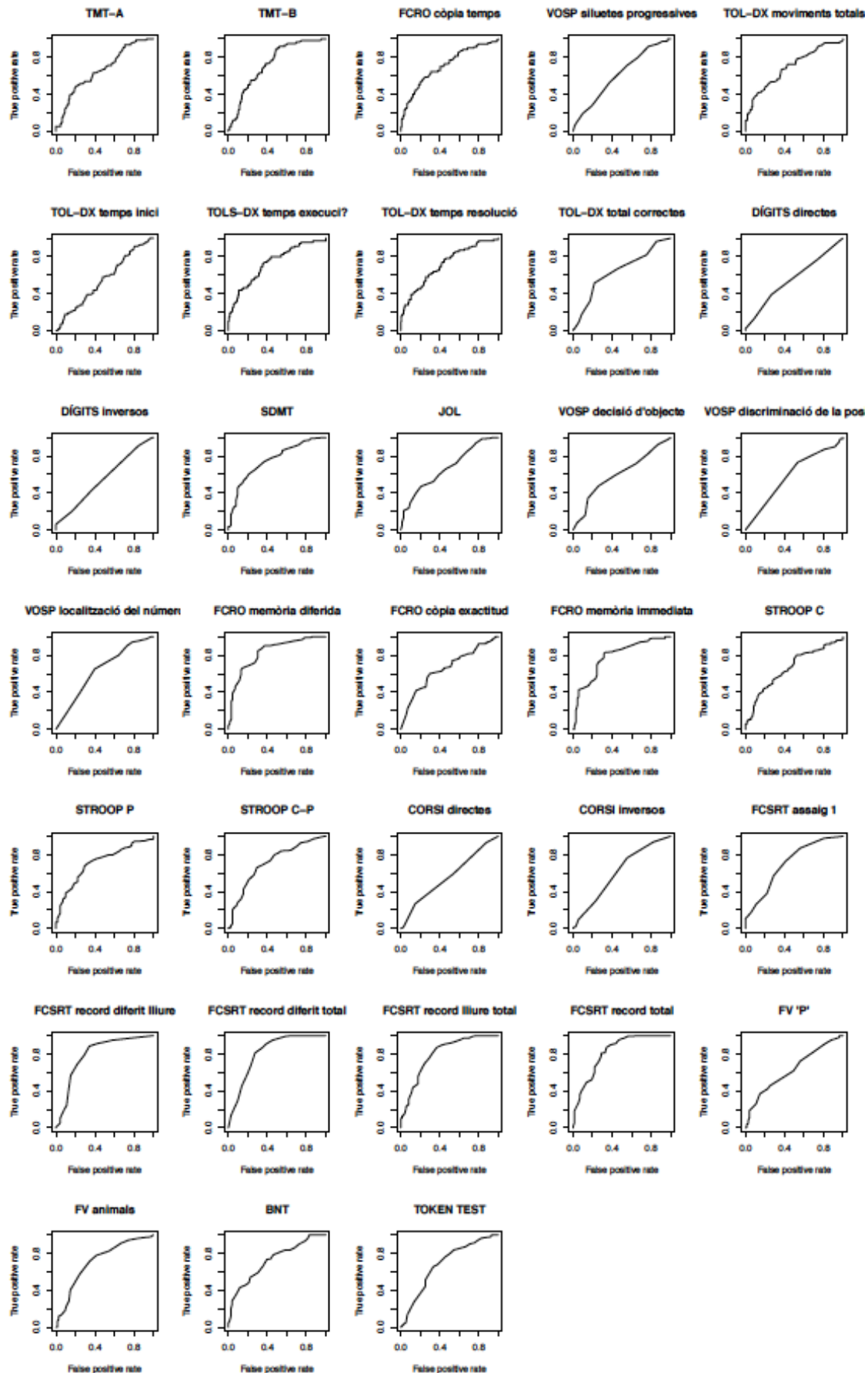
- Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., ... Jack, C. R. (2008). MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neurology*, 70(7), 512–520. doi: 10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2.
- Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Ivnik, R. J., Vemuri, P., Gunter, J. L., ... Josephs, K. A. (2009). Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*, 132(11), 2932–2946. doi: 10.1093/brain/awp232.
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., i Bennett, D. A. (2011). Cognitive Decline in Prodromal Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 68(3), 351–356. doi: 10.1001/archneurol.2011.31.
- Wolf, D. S., Gearing, M., Snowdon, D. A., Mori, H., Markesbery, W. R., i Mirra, S. S. (1999). Progression of regional neuropathology in Alzheimer disease and normal elderly: Findings from the nun study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(4), 226-231.
- Wolf, H., Hensel, A., Kruggel, F., Riedel-Heller, S. G., Arendt, T., Wahlund, L. O. i Gertz, H. J. (2004). Structural correlates of Mild Cognitive Impairment. *Neurobiology of Aging*, 25(7), 913-924.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. (1997). *The Journal of the American Medical Association*, 277(11), 925-926.
- Yaffe, K., Petersen, R. C., Lindquist, K., Kramer, J., i Miller, B. (2006). Subtype of Mild Cognitive Impairment and progression to dementia and death. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 312-319.
- Zakzanis, K. K., Leach, L., i Kaplan, E. (1999). *Neuropsychological differential diagnosis*. Lisse, Netherlands: Swets & Zeitlinger Publishers.

Annexes

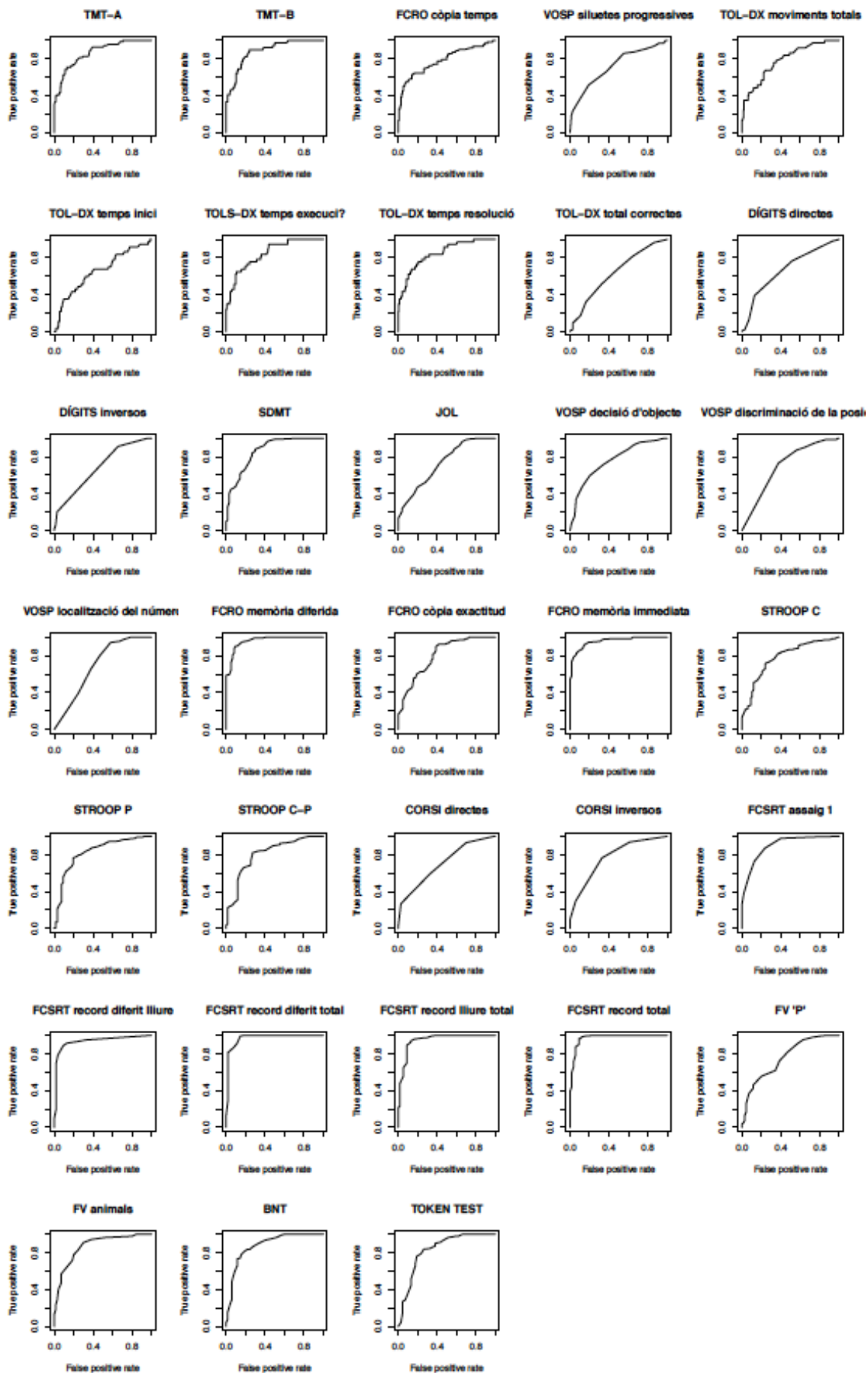
LLISTAT D'ABREVIATURES DELS ANNEXES

BNT	Boston Naming Test
DCLL	Deteriorament cognitiu lleu
DO	Denominació d'objecte
DP	Discriminació de la posició
DTA	Demència tipus Alzheimer
ESP	Especificitat
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
FV	Fluència verbal
JOL	Judici d'orientació de línies
LN	Localització del número
PB	Puntuacions brutes
PE	Puntuacions escalars
RA1	Record assaig 1
RILL	Record immediat lliure
RIT	Record immediat total
RDLL	Record diferit lliure
RDT	Record diferit total
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROCF	Rey-Osterrieth complex figure
SDMT	Symbol digit modalities test
SEN	Sensibilitat
SP	Siluetes progressives
TMT	Trail making test
TOL	Torre de Londres
VP	Valor predictiu
VPN	Valor predictiu negatiu
VPP	Valor predictiu positiu

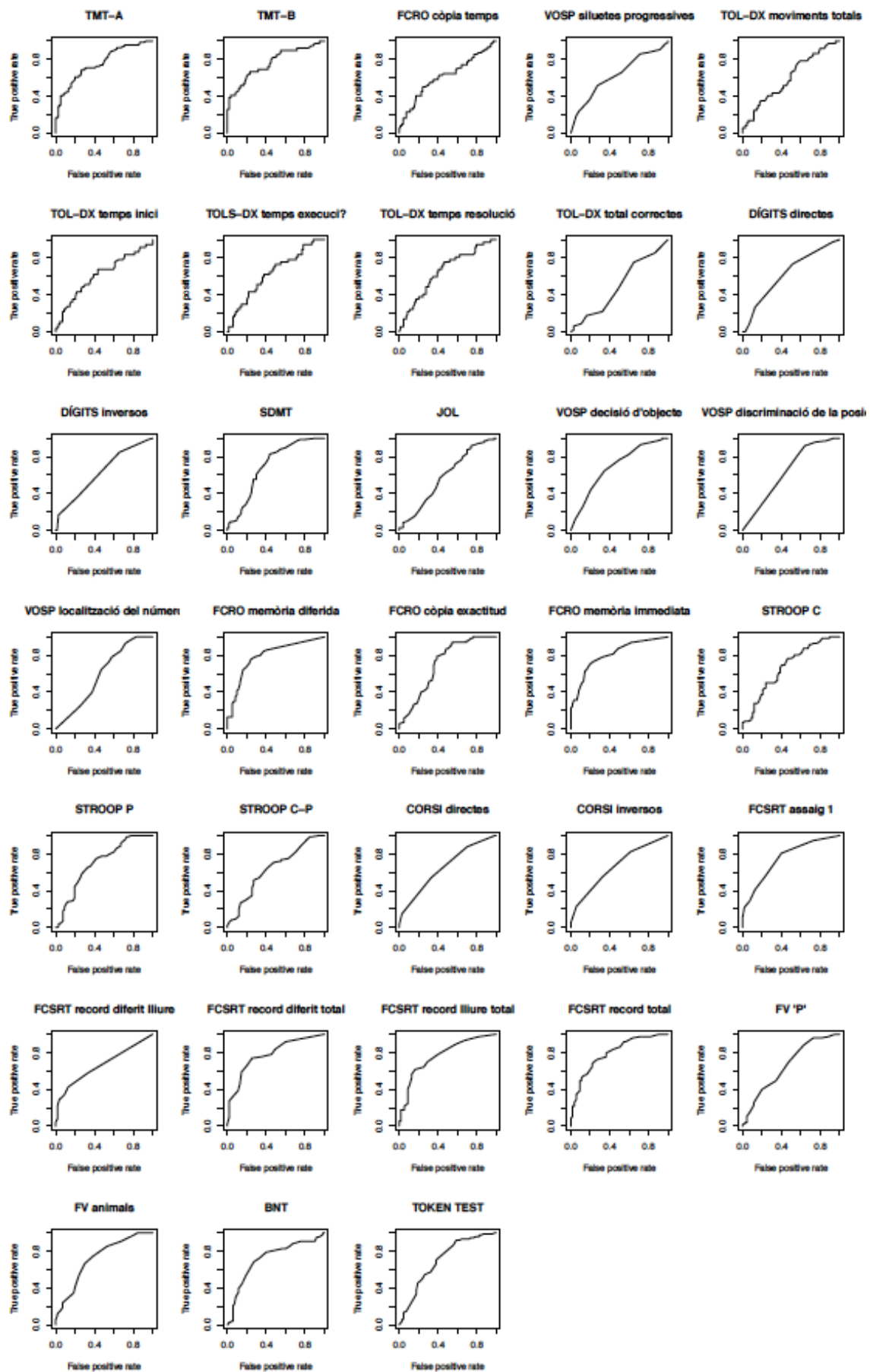
CORBES ROC SIMPLES PER A LA PARELLA DCLL-C DE LES PB



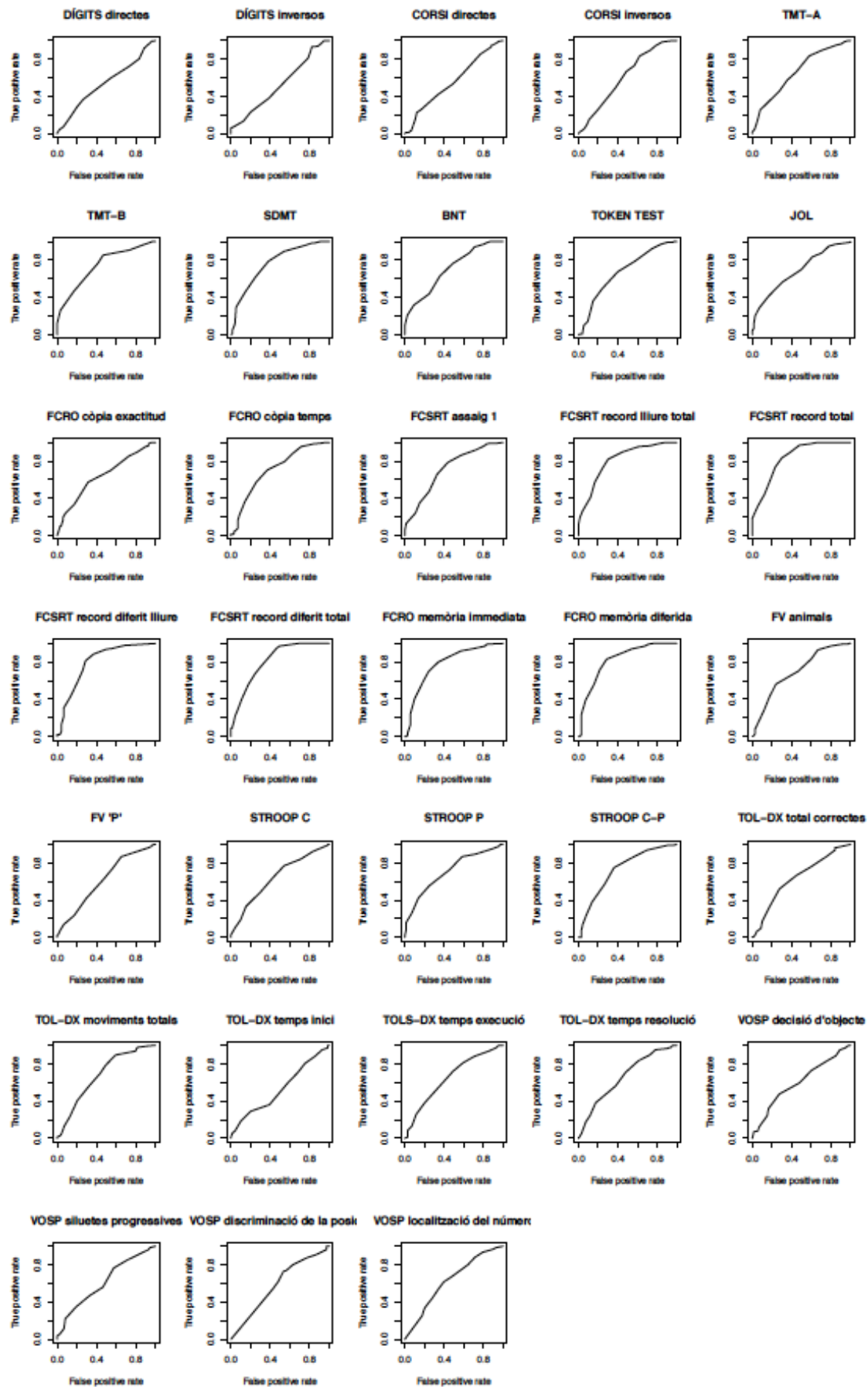
CORBES ROC SIMPLES PER A LA PARELLA DTA-C DE LES PB



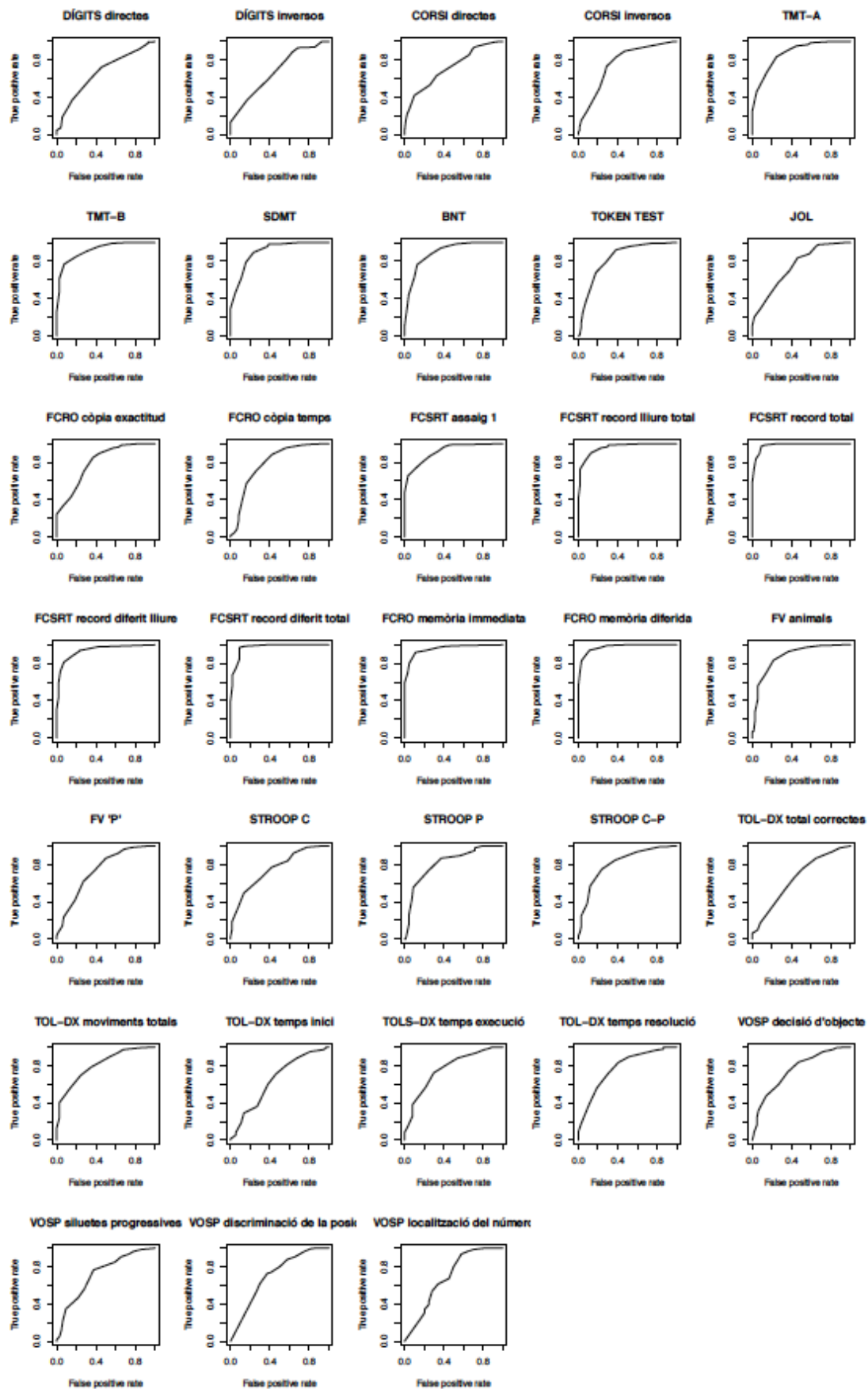
CORBES ROC SIMPLES PER A LA PARELLA DTA-DCLL DE LES PB



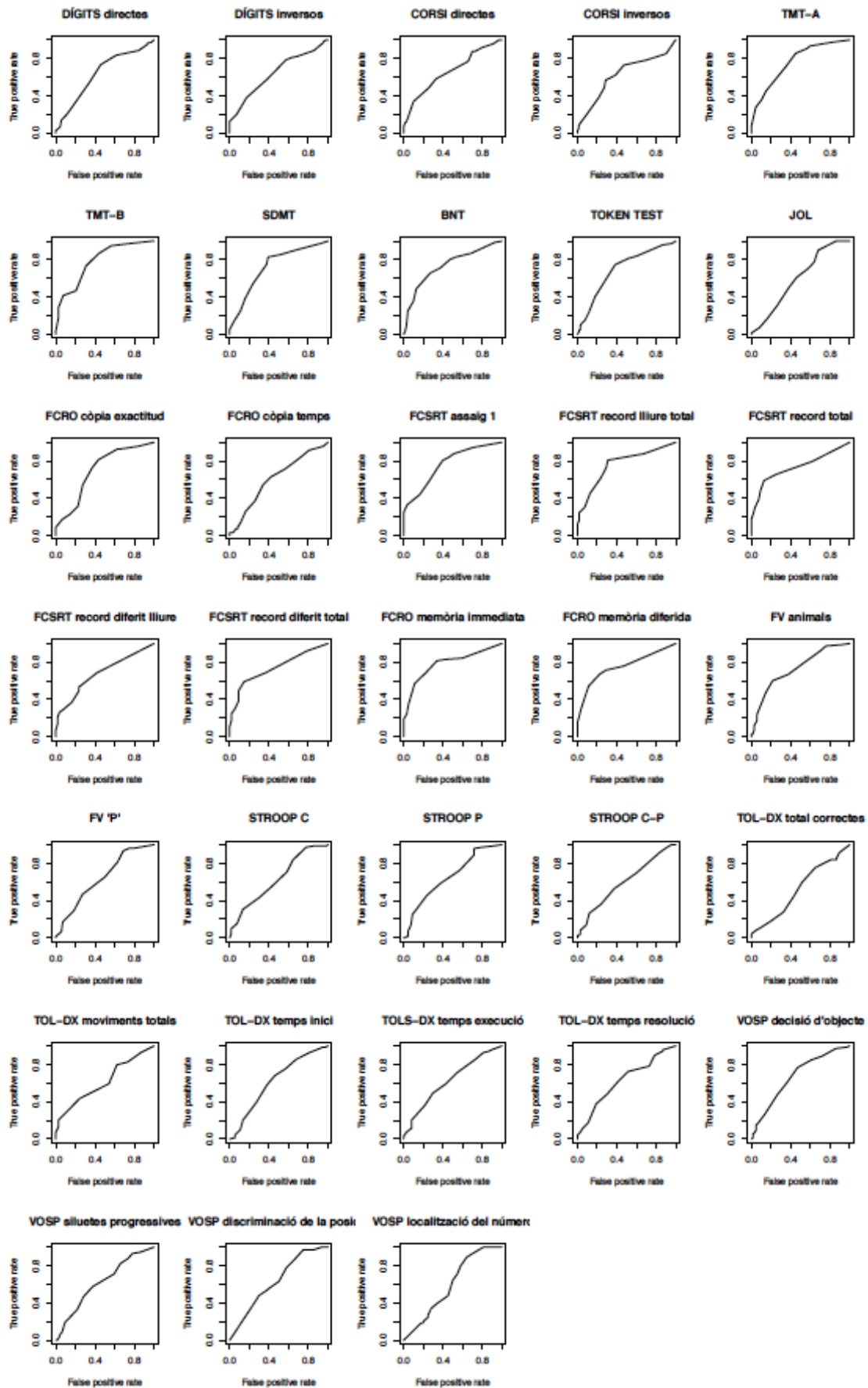
CORBES ROC SIMPLES PER A LA PARELLA DCLL-C DE LES PE



CORBES ROC SIMPLES PER A LA PARELLA DTA-C DE LES PE



CORBES ROC SIMPLS PER A LA PARELLA DTA-DCLL DE LES PE



Taula A 1. VP per variable de les PB per a la parella DCLL-C.

Variable	Sen	Esp	Prevalença							
			0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,40	0,50	
ROCF Rec 30'	0,85	0,70	0,13	0,24	0,33	0,48	0,55	0,65	0,74	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,91	0,87	0,82	VPN
FCSRT RDLL	0,88	0,66	0,12	0,22	0,31	0,46	0,53	0,63	0,72	VPP
			0,00	0,98	0,97	0,94	0,93	0,90	0,85	VPN
FCSRT RDT	0,81	0,73	0,14	0,25	0,34	0,50	0,56	0,66	0,75	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,85	0,80	VPN
FCSRT RIT	0,87	0,66	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,94	0,92	0,88	0,84	VPN
ROCF Rec 3'	0,83	0,67	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,86	0,80	VPN
FCSRT RILL	0,87	0,63	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,94	0,92	0,88	0,83	VPN
TMT B	0,90	0,50	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,64	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,94	0,92	0,88	0,83	VPN
SDMT	0,61	0,79	0,13	0,24	0,34	0,49	0,55	0,66	0,74	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,82	0,75	0,67	VPN
Stroop Color	0,67	0,71	0,11	0,20	0,29	0,43	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,98	0,95	0,92	0,87	0,84	0,77	0,68	VPN
TOL	0,74	0,63	0,10	0,18	0,26	0,40	0,46	0,57	0,67	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,78	0,71	VPN
Fluència Animals	0,72	0,65	0,10	0,19	0,27	0,41	0,47	0,58	0,67	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,70	VPN
Stroop C-P	0,66	0,71	0,11	0,20	0,29	0,43	0,49	0,60	0,69	VPP
			0,98	0,95	0,92	0,86	0,83	0,76	0,68	VPN
BNT	0,73	0,61	0,09	0,17	0,25	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,69	VPN
ROCF C temps	0,56	0,78	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,73	0,64	VPN
TOL	0,77	0,56	0,08	0,16	0,23	0,37	0,43	0,54	0,63	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,78	0,71	VPN
Token Test	0,65	0,67	0,09	0,18	0,26	0,40	0,46	0,57	0,66	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,85	0,82	0,74	0,66	VPN
FCSRT RA1	0,73	0,59	0,09	0,16	0,24	0,37	0,43	0,54	0,64	VPP

Taula A 1. VP per variable de les PB per a la parella DCLL-C (continuació).

			0,98	0,95	0,92	0,87	0,84	0,76	0,68	VPN
ROCF C precisió	0,60	0,70	0,10	0,18	0,26	0,40	0,46	0,57	0,67	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,73	0,64	VPN
TOL	0,67	0,63	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,64	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,82	0,74	0,65	VPN
TOL	0,51	0,78	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
Dígits directes	0,51	0,78	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
TMT A	0,49	0,79	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,70	0,61	VPN
Stroop Paraula	0,81	0,47	0,07	0,15	0,21	0,34	0,40	0,50	0,60	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,78	0,71	VPN
JLO	0,47	0,79	0,11	0,20	0,29	0,43	0,49	0,60	0,69	VPP
			0,97	0,93	0,89	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
VOSP LN	0,65	0,60	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,63	VPN
Fluència Verbal	0,37	0,85	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,76	0,67	0,57	VPN
VOSP DO	0,48	0,74	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,58	VPN
Corsi inversos	0,77	0,45	0,07	0,13	0,20	0,32	0,37	0,48	0,58	VPP
			0,97	0,94	0,92	0,85	0,82	0,74	0,66	VPN
VOSP DP	0,73	0,47	0,07	0,13	0,19	0,31	0,37	0,48	0,58	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,63	VPN
VOSP SP	0,71	0,45	0,06	0,13	0,19	0,30	0,36	0,46	0,56	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,70	0,61	VPN
Corsi directes	0,27	0,85	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,64	VPP
			0,96	0,91	0,87	0,78	0,73	0,64	0,54	VPN
TOL	0,91	0,19	0,06	0,11	0,17	0,27	0,33	0,43	0,53	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,69	VPN
Dígits inversos	0,91	0,15	0,05	0,11	0,16	0,26	0,32	0,42	0,52	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,64	VPN

Taula A 2. VP per variable de les PB per a la parella DTA-C.

Variable	Sen	Esp	Prevalença							
			0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,40	0,50	
FCSRT RIT	0,96	0,91	0,36	0,54	0,65	0,78	0,82	0,88	0,91	VPP
			1,00	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97	0,96	VPN
FCSRT RDT	0,99	0,85	0,26	0,43	0,55	0,69	0,75	0,82	0,87	VPP
			0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,99	0,99	VPN
FCSRT RILL	0,94	0,87	0,28	0,45	0,56	0,71	0,76	0,83	0,88	VPP
			1,00	0,99	0,99	0,98	0,97	0,95	0,93	VPN
ROCF Rec 30'	0,90	0,90	0,33	0,51	0,62	0,76	0,80	0,86	0,90	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,97	0,96	0,93	0,90	VPN
FCSRT RDLL	0,88	0,91	0,34	0,52	0,63	0,76	0,81	0,87	0,91	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,96	0,95	0,92	0,89	VPN
ROCF Rec 3'	0,92	0,85	0,25	0,41	0,53	0,68	0,73	0,81	0,86	VPP
			1,00	0,99	0,98	0,97	0,96	0,94	0,91	VPN
TMT B	0,90	0,76	0,17	0,29	0,40	0,56	0,62	0,72	0,79	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,96	0,95	0,92	0,88	VPN
FCSRT RA1	0,87	0,76	0,16	0,29	0,39	0,55	0,61	0,71	0,79	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,95	0,93	0,90	0,86	VPN
BNT	0,81	0,81	0,19	0,33	0,44	0,59	0,65	0,74	0,81	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,91	0,87	0,81	VPN
Fluència Verbal	0,91	0,70	0,14	0,25	0,35	0,50	0,57	0,67	0,75	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,96	0,95	0,92	0,89	VPN
SDMT	0,88	0,70	0,13	0,25	0,34	0,50	0,56	0,66	0,75	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,95	0,93	0,90	0,85	VPN
TMT A	0,71	0,87	0,22	0,38	0,49	0,65	0,70	0,78	0,85	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,90	0,88	0,82	0,75	VPN
Token Test	0,84	0,74	0,14	0,26	0,36	0,51	0,58	0,68	0,76	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,91	0,87	0,82	VPN
Stroop P	0,76	0,81	0,17	0,30	0,41	0,57	0,63	0,72	0,80	VPP
			0,98	0,97	0,95	0,91	0,89	0,84	0,77	VPN
Stroop C-P	0,82	0,73	0,14	0,25	0,35	0,50	0,57	0,67	0,75	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,86	0,80	VPN
TOL	0,76	0,79	0,16	0,29	0,39	0,55	0,61	0,71	0,78	VPP
			0,98	0,97	0,95	0,91	0,88	0,83	0,76	VPN
TOL	0,65	0,90	0,25	0,41	0,52	0,67	0,73	0,81	0,86	VPP

Taula A 2. VP per variable de les PB per a la parella DTA-C (continuació).

			0,98	0,96	0,94	0,88	0,86	0,79	0,72	VPN
ROCF C precisió	0,90	0,61	0,11	0,20	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,95	0,93	0,90	0,86	VPN
ROCF C temps	0,63	0,86	0,19	0,33	0,44	0,60	0,66	0,75	0,82	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,78	0,70	VPN
Stroop C	0,72	0,76	0,14	0,25	0,35	0,50	0,56	0,67	0,75	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,89	0,86	0,80	0,73	VPN
Corsi inversos	0,77	0,67	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,90	0,87	0,81	0,74	VPN
TOL	0,68	0,76	0,13	0,24	0,33	0,48	0,54	0,65	0,74	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,88	0,84	0,78	0,70	VPN
VOSP DO	0,60	0,80	0,13	0,25	0,34	0,49	0,56	0,66	0,75	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,82	0,75	0,66	VPN
VOSP LN	0,94	0,42	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,96	0,95	0,92	0,88	VPN
Fluència Verbal "P"	0,56	0,80	0,13	0,24	0,33	0,48	0,54	0,65	0,74	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,81	0,73	0,64	VPN
VOSP DP	0,73	0,63	0,09	0,18	0,26	0,39	0,45	0,56	0,66	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,78	0,70	VPN
VOSP SP	0,52	0,81	0,12	0,23	0,32	0,47	0,54	0,64	0,73	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,80	0,71	0,63	VPN
JLO	0,79	0,52	0,08	0,16	0,23	0,36	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,79	0,72	VPN
TOL	0,59	0,68	0,09	0,17	0,25	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,80	0,72	0,63	VPN
Corsi directes	0,59	0,67	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,64	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
Dígits directes	0,39	0,87	0,14	0,25	0,35	0,50	0,56	0,67	0,75	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
Dígits inversos	0,91	0,34	0,07	0,13	0,20	0,32	0,37	0,48	0,58	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,85	0,80	VPN
TOL	0,51	0,68	0,08	0,15	0,22	0,35	0,40	0,51	0,61	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,76	0,68	0,58	VPN

Taula A 3. VP per variable de les PB per a la parella DTA-DCLL.

Variable	Sen	Esp	Prevalença							
			0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,40	0,50	
ROCF Rec 30'	0,76	0,76	0,14	0,26	0,36	0,51	0,57	0,68	0,76	VPP
			0,98	0,97	0,95	0,90	0,88	0,82	0,76	VPN
ROCF Rec 3'	0,81	0,70	0,12	0,23	0,32	0,47	0,54	0,64	0,73	VPP
			0,00	0,97	0,95	0,92	0,89	0,84	0,78	VPN
FCSRT RDT	0,75	0,74	0,13	0,24	0,34	0,49	0,55	0,66	0,74	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,90	0,87	0,81	0,74	VPN
FCSRT RIT	0,76	0,70	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,90	0,87	0,82	0,75	VPN
FCSRT RILL	0,84	0,62	0,10	0,20	0,28	0,42	0,48	0,59	0,69	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,85	0,79	VPN
TMT B	0,67	0,77	0,13	0,24	0,34	0,49	0,55	0,66	0,74	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,78	0,70	VPN
TMT A	0,68	0,74	0,12	0,22	0,31	0,46	0,53	0,63	0,72	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,78	0,70	VPN
BNT	0,73	0,68	0,11	0,20	0,29	0,43	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,79	0,72	VPN
FCSRT RA1	0,60	0,81	0,14	0,26	0,36	0,51	0,57	0,68	0,76	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,83	0,75	0,67	VPN
ROCF C precisió	0,61	0,79	0,13	0,24	0,34	0,49	0,55	0,66	0,74	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,83	0,75	0,67	VPN
SDMT	0,56	0,83	0,15	0,27	0,37	0,52	0,58	0,69	0,77	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,82	0,74	0,65	VPN
Fluència Animals	0,70	0,67	0,10	0,19	0,27	0,41	0,47	0,58	0,68	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,69	VPN
Stroop C	0,58	0,75	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,81	0,73	0,64	VPN
Token Test	0,41	0,92	0,21	0,36	0,48	0,63	0,69	0,77	0,84	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,70	0,61	VPN
Stroop P	0,54	0,76	0,11	0,20	0,29	0,43	0,49	0,60	0,69	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
VOSP DO	0,66	0,64	0,09	0,17	0,25	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,74	0,65	VPN
FCSRT RDLL	0,87	0,42	0,07	0,14	0,21	0,34	0,39	0,50	0,60	VPP

Taula A 3. VP per variable de les PB per a la parella DTA-DCLL (continuació).

			0,98	0,97	0,95	0,91	0,89	0,83	0,77	VPN
TOL	0,76	0,54	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,69	VPN
VOSP DP	0,36	0,92	0,19	0,33	0,44	0,59	0,65	0,74	0,81	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
ROCF C temps	0,50	0,76	0,10	0,19	0,27	0,41	0,47	0,58	0,67	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
Fluència Verbal "P"	0,37	0,88	0,14	0,26	0,35	0,51	0,57	0,67	0,76	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,58	VPN
Stroop C-P	0,73	0,51	0,07	0,14	0,21	0,33	0,39	0,50	0,60	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,85	0,82	0,74	0,66	VPN
TOL	0,62	0,62	0,08	0,15	0,23	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
VOSP SP	0,52	0,73	0,09	0,17	0,25	0,39	0,45	0,56	0,65	VPP
			0,97	0,93	0,89	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
TOL	0,68	0,57	0,08	0,15	0,22	0,34	0,40	0,51	0,61	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,64	VPN
Corsi inversos	0,67	0,55	0,07	0,14	0,21	0,33	0,39	0,50	0,60	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,83	0,80	0,72	0,63	VPN
Dígits directes	0,49	0,73	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
VOSP LN	0,28	0,93	0,18	0,31	0,42	0,58	0,64	0,73	0,80	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,75	0,66	0,56	VPN
Corsi directes	0,67	0,54	0,07	0,14	0,21	0,33	0,39	0,49	0,59	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
TOL	0,76	0,43	0,07	0,13	0,19	0,31	0,36	0,47	0,57	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,81	0,73	0,64	VPN
Dígits inversos	0,34	0,85	0,11	0,20	0,28	0,43	0,49	0,60	0,69	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,79	0,75	0,66	0,56	VPN
JLO	0,26	0,92	0,14	0,26	0,36	0,51	0,57	0,68	0,76	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,79	0,74	0,65	0,55	VPN
TOL	0,35	0,75	0,07	0,14	0,20	0,32	0,38	0,49	0,59	VPP
			0,96	0,91	0,87	0,78	0,73	0,64	0,54	VPN

Taula A 4. VP per variable de les PE per a la parella DCLL-C.

Variable	Sen	Esp	Prevalença							
			0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,40	0,50	
ROCF Rec 30'	0,71	0,83	0,18	0,32	0,43	0,58	0,64	0,74	0,81	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,90	0,87	0,81	0,74	VPN
FCSRT RIT	0,70	0,84	0,18	0,32	0,43	0,59	0,65	0,74	0,81	VPP
			0,00	0,96	0,94	0,89	0,87	0,81	0,73	VPN
FCSRT RDLL	0,71	0,81	0,17	0,30	0,40	0,56	0,62	0,72	0,79	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,89	0,87	0,81	0,74	VPN
FCSRT RILL	0,70	0,82	0,17	0,30	0,41	0,57	0,63	0,72	0,80	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,89	0,86	0,80	0,73	VPN
FCSRT RDT	0,53	0,95	0,36	0,54	0,65	0,78	0,82	0,88	0,91	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,83	0,75	0,67	VPN
ROCF Rec 3'	0,66	0,80	0,15	0,27	0,37	0,52	0,59	0,69	0,77	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,88	0,85	0,78	0,70	VPN
SDMT	0,62	0,79	0,13	0,25	0,34	0,49	0,56	0,66	0,75	VPP
			0,98	0,95	0,92	0,86	0,83	0,76	0,67	VPN
Stroop C-P	0,64	0,75	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,98	0,95	0,92	0,86	0,83	0,76	0,68	VPN
TMT B	0,53	0,85	0,16	0,29	0,39	0,55	0,61	0,71	0,78	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,73	0,65	VPN
FCSRT RA1	0,56	0,79	0,12	0,23	0,32	0,47	0,53	0,64	0,72	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,81	0,73	0,64	VPN
ROCF C temps	0,63	0,71	0,10	0,19	0,27	0,42	0,48	0,59	0,68	VPP
			0,97	0,94	0,92	0,85	0,82	0,74	0,66	VPN
Fluència Animals	0,76	0,56	0,08	0,16	0,23	0,37	0,43	0,54	0,63	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,88	0,85	0,78	0,70	VPN
Stroop C	0,75	0,56	0,08	0,16	0,23	0,36	0,42	0,53	0,63	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,69	VPN
TOL	0,41	0,90	0,17	0,30	0,41	0,56	0,63	0,72	0,80	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
Token Test	0,60	0,68	0,09	0,17	0,25	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,63	VPN
BNT	0,51	0,76	0,10	0,19	0,28	0,42	0,48	0,59	0,68	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,79	0,70	0,61	VPN
ROCF C precisió	0,69	0,57	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP

Taula A 4. VP per variable de les PE per a la parella DCLL-C (continuació).

			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,73	0,65	VPN
JLO	0,69	0,56	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,61	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,73	0,65	VPN
TMT A	0,42	0,84	0,12	0,22	0,31	0,46	0,52	0,63	0,72	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
TOL	0,72	0,52	0,07	0,14	0,21	0,34	0,39	0,50	0,60	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,82	0,74	0,65	VPN
TOL	0,52	0,71	0,09	0,17	0,24	0,37	0,43	0,54	0,64	VPP
			0,97	0,93	0,89	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
TOL	0,51	0,72	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,65	VPP
			0,97	0,93	0,89	0,81	0,77	0,69	0,59	VPN
Stroop P	0,46	0,77	0,10	0,18	0,26	0,40	0,46	0,57	0,67	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
VOSP LN	0,60	0,62	0,08	0,15	0,22	0,34	0,40	0,51	0,61	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,70	0,61	VPN
Fluència Verbal "P"	0,35	0,87	0,12	0,23	0,32	0,47	0,53	0,64	0,72	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,76	0,67	0,57	VPN
Corsi inversos	0,38	0,83	0,11	0,20	0,29	0,43	0,49	0,60	0,70	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,76	0,67	0,57	VPN
VOSP DO	0,73	0,48	0,07	0,13	0,20	0,32	0,37	0,48	0,58	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,63	VPN
VOSP DP	0,47	0,73	0,08	0,16	0,23	0,37	0,43	0,54	0,63	VPP
			0,96	0,92	0,89	0,80	0,76	0,67	0,58	VPN
VOSP SP	0,42	0,77	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,64	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,76	0,67	0,57	VPN
Dígits inversos	0,18	0,93	0,12	0,23	0,32	0,47	0,53	0,64	0,73	VPP
			0,96	0,91	0,87	0,77	0,73	0,63	0,53	VPN
Corsi directes	0,88	0,23	0,06	0,11	0,17	0,27	0,33	0,43	0,53	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,74	0,65	VPN
Dígits directes	0,73	0,37	0,06	0,11	0,17	0,28	0,33	0,44	0,54	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,76	0,68	0,58	VPN
TOL	0,80	0,29	0,06	0,11	0,17	0,27	0,33	0,43	0,53	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN

Taula A 5. VP per variable de les PE per a la parella DTA-C.

Variable	Sen	Esp	Prevalença							
			0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,40	0,50	
FCSRT RIT	0,97	0,91	0,36	0,54	0,65	0,78	0,82	0,88	0,91	VPP
			1,00	1,00	0,99	0,99	0,99	0,98	0,97	VPN
FCSRT RDT	0,97	0,91	0,36	0,54	0,65	0,78	0,82	0,88	0,91	VPP
			1,00	1,00	0,99	0,99	0,99	0,98	0,97	VPN
ROCF Rec 30'	0,94	0,89	0,30	0,48	0,60	0,74	0,78	0,85	0,89	VPP
			1,00	0,99	0,99	0,98	0,97	0,96	0,94	VPN
ROCF Rec 3'	0,92	0,89	0,30	0,47	0,59	0,73	0,78	0,84	0,89	VPP
			1,00	0,99	0,98	0,97	0,96	0,94	0,92	VPN
FCSRT RILL	0,90	0,87	0,27	0,44	0,56	0,70	0,75	0,83	0,88	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,96	0,95	0,93	0,90	VPN
FCSRT RDLL	0,81	0,93	0,37	0,55	0,66	0,79	0,83	0,88	0,92	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,94	0,92	0,88	0,83	VPN
TMT B	0,77	0,92	0,34	0,53	0,64	0,77	0,81	0,87	0,91	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,86	0,80	VPN
SDMT	0,89	0,77	0,17	0,30	0,40	0,56	0,62	0,72	0,79	VPP
			0,99	0,98	0,98	0,96	0,94	0,92	0,88	VPN
BNT	0,76	0,87	0,24	0,40	0,51	0,66	0,72	0,80	0,86	VPP
			0,99	0,97	0,95	0,92	0,90	0,85	0,79	VPN
FCSRT RA1	0,79	0,84	0,20	0,35	0,46	0,62	0,67	0,76	0,83	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,85	0,80	VPN
Fluència Animals	0,83	0,79	0,17	0,30	0,41	0,56	0,63	0,72	0,80	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,92	0,88	0,83	VPN
TMT A	0,84	0,75	0,15	0,27	0,37	0,53	0,59	0,69	0,77	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,91	0,87	0,82	VPN
Token Test	0,92	0,62	0,11	0,21	0,30	0,45	0,51	0,62	0,71	VPP
			0,99	0,99	0,98	0,96	0,95	0,92	0,89	VPN
Stroop C-P	0,75	0,76	0,14	0,26	0,36	0,51	0,57	0,68	0,76	VPP
			0,98	0,96	0,95	0,90	0,88	0,82	0,75	VPN
Stroop C-P	0,87	0,63	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,92	0,88	0,83	VPN
ROCF C precisió	0,85	0,63	0,11	0,20	0,29	0,43	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,93	0,91	0,87	0,81	VPN
ROCF C temps	0,88	0,58	0,10	0,19	0,27	0,41	0,47	0,58	0,68	VPP

Taula A 5. VP per variable de les PE per a la parella DTA-C (continuació).

			0,99	0,98	0,97	0,94	0,92	0,88	0,83	VPN
TOL	0,69	0,76	0,13	0,24	0,34	0,49	0,55	0,66	0,74	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,79	0,71	VPN
Corsi inversos	0,83	0,61	0,10	0,19	0,28	0,42	0,48	0,59	0,68	VPP
			0,99	0,97	0,95	0,92	0,90	0,85	0,79	VPN
TOL	0,83	0,59	0,10	0,19	0,27	0,41	0,47	0,58	0,67	VPP
			0,99	0,97	0,95	0,91	0,89	0,84	0,78	VPN
TOL	0,72	0,70	0,11	0,21	0,30	0,45	0,51	0,62	0,71	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,86	0,79	0,72	VPN
VOSP SP	0,77	0,63	0,10	0,18	0,26	0,41	0,47	0,58	0,67	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,89	0,86	0,80	0,73	VPN
JLO	0,84	0,54	0,09	0,17	0,24	0,38	0,44	0,55	0,64	VPP
			0,98	0,97	0,95	0,91	0,88	0,83	0,77	VPN
VOSP DO	0,73	0,64	0,10	0,18	0,26	0,40	0,47	0,58	0,67	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,78	0,70	VPN
Fluència Verbal "P"	0,87	0,50	0,08	0,16	0,23	0,37	0,43	0,54	0,63	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,85	0,79	VPN
Stroop P	0,49	0,87	0,16	0,29	0,39	0,55	0,61	0,71	0,79	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,72	0,63	VPN
VOSP LN	0,94	0,42	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,99	0,98	0,97	0,95	0,94	0,91	0,87	VPN
VOSP DP	0,73	0,63	0,09	0,18	0,26	0,39	0,45	0,56	0,66	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,78	0,70	VPN
Corsi directes	0,42	0,90	0,18	0,32	0,43	0,58	0,64	0,74	0,81	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,70	0,61	VPN
Dígits directes	0,72	0,54	0,08	0,15	0,22	0,35	0,40	0,51	0,61	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,82	0,75	0,66	VPN
Dígits inversos	0,89	0,37	0,07	0,14	0,20	0,32	0,38	0,48	0,58	VPP
			0,98	0,97	0,95	0,91	0,88	0,83	0,77	VPN
TOL	0,71	0,54	0,08	0,15	0,21	0,34	0,40	0,51	0,61	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,74	0,65	VPN
TOL	0,76	0,49	0,07	0,14	0,21	0,33	0,39	0,50	0,60	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,82	0,75	0,67	VPN

Taula A 6. VP per variable de les PE per a la parella DTA-DCLL.

Variable	Sen	Esp	Prevalença							
			0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,40	0,50	
FCSRT RILL	0,69	0,81	0,16	0,29	0,39	0,55	0,61	0,71	0,78	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,89	0,86	0,80	0,72	VPN
ROCF Rec 3'	0,66	0,81	0,16	0,28	0,39	0,54	0,60	0,70	0,78	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,78	0,71	VPN
FCSRT RIT	0,87	0,59	0,10	0,19	0,27	0,41	0,48	0,59	0,68	VPP
			0,99	0,98	0,96	0,93	0,92	0,87	0,82	VPN
ROCF Rec 30'	0,77	0,67	0,11	0,21	0,29	0,44	0,50	0,61	0,70	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,90	0,87	0,82	0,75	VPN
FCSRT RDT	0,85	0,59	0,10	0,19	0,27	0,41	0,47	0,58	0,68	VPP
			0,99	0,97	0,96	0,92	0,90	0,86	0,80	VPN
SDMT	0,61	0,83	0,16	0,28	0,39	0,54	0,60	0,70	0,78	VPP
			0,98	0,95	0,92	0,86	0,83	0,76	0,68	VPN
TMT B	0,56	0,87	0,18	0,32	0,43	0,59	0,64	0,74	0,81	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,82	0,75	0,67	VPN
FCSRT RA1	0,60	0,81	0,14	0,26	0,36	0,51	0,57	0,68	0,76	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,83	0,75	0,67	VPN
TMT A	0,55	0,86	0,17	0,30	0,40	0,56	0,62	0,72	0,79	VPP
			0,97	0,94	0,92	0,85	0,82	0,74	0,66	VPN
BNT	0,73	0,66	0,10	0,19	0,27	0,42	0,48	0,59	0,68	VPP
			0,98	0,96	0,93	0,88	0,85	0,78	0,71	VPN
Fluència Animals	0,79	0,60	0,09	0,18	0,26	0,40	0,46	0,57	0,66	VPP
			0,98	0,96	0,94	0,89	0,87	0,81	0,74	VPN
ROCF C precisió	0,56	0,81	0,14	0,25	0,35	0,50	0,57	0,67	0,75	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,85	0,81	0,74	0,65	VPN
Token Test	0,62	0,75	0,11	0,21	0,30	0,45	0,51	0,62	0,71	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,85	0,82	0,75	0,66	VPN
VOSP DO	0,53	0,77	0,11	0,20	0,29	0,43	0,49	0,60	0,70	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
FCSRT RDLL	0,76	0,53	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,98	0,95	0,93	0,87	0,84	0,77	0,69	VPN
Corsi inversos	0,71	0,57	0,08	0,16	0,23	0,36	0,41	0,52	0,62	VPP
			0,97	0,95	0,92	0,86	0,82	0,75	0,67	VPN
Corsi directes	0,67	0,58	0,08	0,15	0,22	0,35	0,41	0,52	0,62	VPP

Taula A 6. VP per variable de les PE per a la parella DTA-DCLL (continuació).

			0,97	0,94	0,91	0,84	0,80	0,73	0,64	VPN
Dígits directes	0,36	0,89	0,15	0,27	0,37	0,52	0,58	0,69	0,77	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,76	0,68	0,58	VPN
VOSP LN	0,36	0,89	0,15	0,27	0,37	0,52	0,58	0,69	0,77	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,76	0,68	0,58	VPN
Fluència Verbal "P"	0,31	0,93	0,20	0,34	0,45	0,61	0,67	0,76	0,83	VPP
			0,96	0,92	0,89	0,80	0,76	0,67	0,58	VPN
Stroop Color	0,28	0,96	0,26	0,43	0,55	0,69	0,74	0,82	0,87	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,76	0,67	0,57	VPN
JLO	0,32	0,90	0,15	0,27	0,37	0,52	0,59	0,69	0,77	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,76	0,67	0,57	VPN
VOSP DP	0,25	0,97	0,32	0,50	0,62	0,75	0,80	0,86	0,90	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,80	0,75	0,66	0,56	VPN
TOL	0,54	0,68	0,08	0,16	0,23	0,36	0,42	0,53	0,63	VPP
			0,97	0,93	0,89	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
Dígits inversos	0,43	0,78	0,09	0,18	0,26	0,40	0,46	0,57	0,67	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,80	0,76	0,67	0,58	VPN
TOL	0,49	0,72	0,09	0,16	0,24	0,37	0,43	0,54	0,64	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
ROCF C temps	0,58	0,63	0,08	0,15	0,22	0,34	0,40	0,51	0,61	VPP
			0,97	0,93	0,89	0,82	0,78	0,69	0,60	VPN
VOSP SP	0,63	0,58	0,07	0,14	0,21	0,33	0,39	0,50	0,60	VPP
			0,97	0,93	0,90	0,82	0,78	0,70	0,61	VPN
Stroop P	0,22	0,97	0,30	0,47	0,59	0,73	0,78	0,84	0,89	VPP
			0,96	0,92	0,88	0,79	0,75	0,65	0,56	VPN
TOL	0,70	0,49	0,07	0,13	0,20	0,32	0,37	0,48	0,58	VPP
			0,97	0,94	0,90	0,83	0,79	0,71	0,62	VPN
TOL	0,76	0,43	0,07	0,13	0,19	0,31	0,36	0,47	0,57	VPP
			0,97	0,94	0,91	0,84	0,81	0,73	0,64	VPN
Stroop C-P	0,63	0,53	0,07	0,13	0,19	0,31	0,36	0,47	0,57	VPP
			0,96	0,93	0,89	0,81	0,77	0,68	0,59	VPN
TOL	0,35	0,75	0,07	0,14	0,20	0,32	0,38	0,49	0,59	VPP
			0,96	0,91	0,87	0,78	0,73	0,64	0,54	VPN