




Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

**ASSOCIACIÓ ENTRE LA BATERIA  
COGNITIVA NEURONORMA  
I ELS BIOMARCADORS DE  
LÍQUID CEFALORAQUIDI EN EL  
CONTÍNUUM DE LA MALALTIA  
D'ALZHEIMER**

**Greta García Escobar**

DIRECTORS

Dr. Jordi Peña-Casanova

Dr. Gonzalo Sánchez-Benavides

2020

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**

Facultat de Medicina

**UAB**

Universitat Autònoma  
de Barcelona

TESI DOCTORAL

**ASSOCIACIÓ ENTRE LA BATERIA  
COGNITIVA NEURONORMA  
I ELS BIOMARCADORS DE  
LÍQUID CEFALORAQUIDI EN EL  
CONTÍNUUM DE LA MALALTIA  
D'ALZHEIMER**

**Greta García Escobar**

DIRECTORS

**Dr. Jordi Peña-Casanova**

**Dr. Gonzalo Sánchez-Benavides**

2020

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**

Facultat de Medicina



Universitat Autònoma  
de Barcelona





***Un mai veu el que s'ha fet, sinó que veu el que queda per fer.***  
**Marie Curie, 1894**





## Agraïments

Mai seran suficients les paraules d'agraïment a aquelles persones que m'han acompanyat al llarg d'aquests anys els quals han suposat per mi una etapa d'evolució a diversos nivells. Sense totes elles, aquest treball no hauria estat possible.

En primer lloc, m'agradaria mencionar als directors d'aquesta tesi doctoral. Al Dr. Jordi Peña-Casanova per a proposar-me com a doctoranda, dipositar la seva confiança en mi per a dur a terme aquest projecte i per a tota la seva disposició i ajuda durant aquest procés. Al Dr. Gonzalo Sánchez-Benavides per la seva accessibilitat, amabilitat, capacitat de transmetre els seus coneixements i per poder tenir l'oportunitat d'aprendre al seu costat.

Vull expressar de manera especial la meva gratitud a tots els pacients, familiars i voluntaris que han participat en aquest estudi. El seu altruisme i disposició fan possible l'avenç en la recerca de les ciències de la salut.

Gràcies a totes aquelles persones que han contribuït i m'han ajudat en diferents aspectes al llarg d'aquest camí. Del grup de recerca de neurofuncionalitat i llenguatge de l'IMIM i del màster de neuropsicologia i neurologia de la conducta m'agradaria esmentar a la Neus Rivera per la seva ajuda en qualsevol gestió necessària i el suport rebut. Així com, a la meva companya del màster, Natalia Martín, per tota la seva ajuda sobretot en aquesta etapa final. Al Juanjo Hernández i equip del Laboratori de Referència de Catalunya, per fer possible tot el procés d'anàlisi de mostres biològiques i per la seva implicació en aquest projecte. Així com a tots als professionals del Centre Assistencial Dr. Emili Mira i de l'Hospital General de Granollers per a la seva col·laboració i fer possible avançar en aquest estudi. També agrair al Xavier Duran, del departament d'assessoria metodològica i bioestadística de l'IMIM, per tot l'aprenentatge rebut i la seva cura en el tractament de les dades. En darrer lloc, i no menys important, a la Mariana Castel per la seva professionalitat i compromís pel que fa al disseny gràfic i impressió d'aquesta tesi.

M'agradaria també mencionar a l'Albert Puig i al Víctor Puente de la Unitat de deteriorament cognitiu i trastorns del moviment de l'Hospital del Mar perquè amb ells es va iniciar aquest projecte i han estat sempre el seu pilar. Així com també als meus companys i amics del servei de neurologia de l'Hospital del Mar: el Mich Rubio, l'Aida



Fernández, la Núria Massuet i la Irene Navalpotro. Gràcies per la vostra participació activa, suport, dedicació i tot el que he pogut aprendre de vosaltres com a professionals i com a persones.

Em manquen paraules a l'hora d'agrair a l'equip de neuropsicòlogues de l'Hospital del Mar. A la meva amiga, i "Cor-R", la Carmen Pérez, per la seva constant ajuda i companyia tan necessària i fonamental. A la meva mentora tant professional com personal, la Rosa Maria Manero pel seu suport incondicional i el seu afecte tan especial. A vosaltres dues, per ser aquelles mans que mai deixen anar, i que quan rellisques, estrenyen més fort.

Agraeixo al meus amics i amigues per totes i cadascuna de les vostres paraules d'ànim i suport.

I finalment, a la meva família especialment als meus pares. Gràcies per la paciència infinita. Gràcies pel vostre esforç incalculable i fer possible cada passa al llarg de la meva vida. A vosaltres, gràcies per ensenyar-me que és la lluita constant i el valor de la humilitat.

***“Una primavera demasiado agria para tejer tus alas.  
Abuela, esta tesis es para ti, allí donde estás”.***





## Resum

La malaltia d'Alzheimer (MA) es caracteritza per un deteriorament cognitiu de tipus progressiu. Les valoracions neuropsicològiques són fonamentals per a definir el perfil d'afectació i contribuir al diagnòstic. D'altra banda, en les últimes dècades l'avenç en el coneixement sobre el procés fisiopatològic de la malaltia i el progrés en noves tècniques diagnòstiques han permès definir uns biomarcadors els quals han contribuït a conceptualitzar la MA com un contínuum biològic el qual abasta diferents fases clíniques (des de la cognició normal fins a la demència).

Els objectius d'aquesta tesi són, per un costat, mostrar l'associació entre les diferents variables cognitives d'una bateria estandarditzada, la bateria Neuronorma, amb les diferents mesures de líquid cefalorraquidi (LCR) considerades com a biomarcadors de la MA en subjectes cognitivament sans (CS), amb deteriorament cognitiu lleu (DCLL) i amb demència tipus Alzheimer (DTA) en fase lleu. A més a més, s'estudien les distàncies relatives tant de les variables cognitives com biològiques per a determinar la seva capacitat de discriminació entre aquests grups clínics. Per altre costat, en aquest treball també es comparen els perfils cognitius entre diferents grups de subjectes classificats segons les variants A/T/N proposades actualment per la *National Institute on Aging and Alzheimer's disease Association* (NIA-AA) com a esquema de classificació en l'àmbit de recerca.

La mostra es compon per un total de 112 subjectes (42 CS, 35 DCLL i 35 DTA lleu) els quals van ser explorats cognitivament amb la bateria Neuronorma que integra un conjunt de tests neuropsicològics que evaluen diferents dominis cognitius. Es van obtenir mostres de LCR de cadascun dels subjectes mitjançant una punció lumbar (PL) i es van analitzar les següents mesures: la proteïna beta-amiloide ( $\beta A$ ), específicament la  $\beta A_{1-42}$ , i la proteïna Tau total (t-tau) i tau fosforilada (p-tau). Es van calcular coeficients de correlació per a analitzar l'associació entre les diferents variables cognitives i les mesures de LCR en la mostra global. Es va realitzar una anàlisi multivariant i un posterior estudi de magnitud de l'efecte per a la comparació i discriminació entre els grups de subjectes. En darrer lloc, es van transformar les puntuacions brutes dels tests a puntuacions escalars (corregides per edat i escolaritat segons els barems Neuronorma) i posteriorment es va calcular la mediana d'aquestes últimes per a construir els perfils cognitius.



A mode general, les conclusions d'aquest estudi són: en primer lloc, existeix una associació entre les variables cognitives estudiades i les diferents mesures de biomarcadors de LCR de la MA. A més a més, s'evidencia una major alteració cognitiva i en les mesures biològiques com més greu sigui el diagnòstic clínic (en aquesta ocasió, es comparen els grups diagnòstics de CS, DCLL i DTA lleu). D'altra banda, es mostra que les variables de l'àmbit cognitiu de memòria i algunes de funcions executives (FFEE) són les que millor discriminen entre CS i els grups que presenten deteriorament. I, per últim, s'observa que els subjectes que presenten positivitat en aquests biomarcadors tendeixen a obtenir rendiments cognitius més baixos respecte a aquells subjectes que presenten biomarcadors normals.



# Índex

## Resum

## **Introducció..... 15**

### **1. La valoració neuropsicològica i l'estudi de les funcions cognitives..... 16**

1.1.El Projecte Neuronorma, un estudi de normalització i validació diagnòstica..... 17

1.2.Funcions cognitives estudiades i perfils cognitius..... 19

### **2. Entitat d'estudi ..... 36**

2.1.La demència tipus Alzheimer ..... 36

2.2.El deteriorament cognitiu lleu..... 43

2.3.El declivi cognitiu subjectiu..... 46

2.4.L'envelliment normal..... 48

### **3. Fisiopatologia i biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer ..... 51**

3.1.Biomarcadors ..... 52

3.2.Actualització dels criteris diagnòstics ..... 58

3.3.Relació entre biomarcadors i funcions cognitives ..... 61

### **4. Justificació del treball ..... 71**

## **Objectius i Hipòtesis..... 73**

## **Metodologia ..... 77**

### **1. Estudi CORCOBIA ..... 78**

### **2. Subjectes ..... 79**

### **3. Tests neuropsicològics..... 84**

### **4. Anàlisi del líquid cefalorraquidi ..... 91**

### **5. Nomenclatura dels subgrups de subjectes en context dels criteris de recerca de la National Institute on Aging and Alzheimer's disease Association (2018)..... 92**

### **6. Anàlisi estadística..... 94**



<b>Resultats .....</b>	<b>99</b>
<b>1. Correlacions entre les mesures de líquid cefalorraquidi i variables cognitives en la mostra global .....</b>	<b>100</b>
<b>2. Comparació entre els grups de diagnòstic clínic .....</b>	<b>106</b>
2.1 Variables sociodemogràfiques.....	106
2.2 Mesures de líquid cefalorraquidi.....	106
2.3 Variables cognitives de la bateria Neuronorma.....	112
2.4. Estudi de la magnitud de l'efecte .....	125
<b>3. Perfils cognitius Neuronorma segons el sistema de classificació A/T/N</b>	
<b>129</b>	
3.1. Validació del perfil cognitiu en subjectes amb deteriorament cognitiu lleu amb evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer .....	129
3.2 Descripció del perfil cognitiu en subjectes cognitivament sans segons si presenten evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer i declivi cognitiu subjectiu	
135	
<b>Discussió .....</b>	<b>143</b>
<b>1. Associació entre les mesures de líquid cefalorraquidi i les variables cognitives .....</b>	<b>144</b>
1.1. Anàlisi en la mostra global.....	144
1.2. Anàlisi entre els grups de diagnòstic clínic .....	147
1.3. Anàlisi de la magnitud de l'efecte .....	152
<b>2. Comparació de perfils cognitius Neuronorma en subjectes amb evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer .....</b>	<b>157</b>
2.1. Subjectes amb deteriorament cognitiu lleu i demència tipus Alzheimer lleu ....	158
2.2. Subjectes cognitivament sans.....	164
<b>3. Limitacions i futures línies d'investigació .....</b>	<b>169</b>
<b>Conclusions .....</b>	<b>171</b>
<b>Referències bibliogràfiques.....</b>	<b>175</b>
<b>Annexos.....</b>	<b>203</b>



## Índex de taules

<b>Taula 1:</b> Testes neuropsicològics que componen la bateria Neuronorma i funció cognitiva principal que avaluen	<b>19</b>
<b>Taula 2:</b> Criteris NINCDS-ADRDA per a la DTA	<b>42</b>
<b>Taula 3:</b> Recomanacions pels criteris generals de DCLL	<b>44</b>
<b>Taula 4:</b> Classificació dels subtipus de DCLL segons patogènesi)	<b>44</b>
<b>Taula 5:</b> Criteris diagnòstics per a MA probable i DCLL segons la NIA-AA (2011)	<b>60</b>
<b>Taula 6:</b> Classificació de les categories de biomarcadors segons el sistema A/T/N	<b>61</b>
<b>Taula 7:</b> Criteris d'inclusió i d'exclusió	<b>81</b>
<b>Taula 8:</b> Dades sociodemogràfiques de la mostra	<b>82</b>
<b>Taula 9:</b> Dades genètiques i de cribratge de la mostra	<b>82</b>
<b>Taula 10:</b> Nombre total de subjectes per test cognitiu de la bateria Neuronorma	<b>83</b>
<b>Taula 11:</b> Estadiatge clínic-numèric (1 -4) aplicable a subjectes dins del contínuum de la MA	<b>93</b>
<b>Taula 12:</b> Correlacions de Spearman ( $\rho$ ) i valor p del conjunt de variables cognitives de la bateria Neuronorma i les mesures de LCR en la mostra global (n=112)	<b>101</b>
<b>Taula 13:</b> Mitjanes, desviacions estàndards i percentatges de les variables sociodemogràfiques i valor p de la comparació de mitjanes	<b>108</b>
<b>Taula 14:</b> Mitjanes (desviacions estàndards) i medianes (rang) de les mesures de LCR de la mostra per grups de diagnòstic clínic	<b>109</b>
<b>Taula 15:</b> Coeficients, intervals de confiança i valors p de les mesures de LCR ajustat per les variables sociodemogràfiques dels subjectes amb DCLL i DTA lleu respecte als subjectes CS	<b>110</b>
<b>Taula 16:</b> Coeficients, intervals de confiança i valors p de l'anàlisi ajustat per les variables sociodemogràfiques de les mesures de LCR dels subjectes amb DTA lleu respecte als subjectes amb DCLL	<b>111</b>
<b>Taula 17:</b> Mitjanes (desviacions estàndards) i medianes (rang) de les variables cognitives Neuronorma per cada grup de diagnòstic clínic	<b>113</b>
<b>Taula 18:</b> Coeficients, intervals de confiança i valors p de l'anàlisi ajustat per les variables sociodemogràfiques de les variables cognitives Neuronorma dels subjectes amb DCLL i DTA lleu envers els subjectes CS	<b>117</b>



---

**Taula 19:** Coeficients, intervals de confiança i valors p de l'anàlisi ajustat per les variables sociodemogràfiques de les variables cognitives Neuronorma dels subjectes amb DTA lleu envers els subjectes amb DCLL **122**

---

**Taula 20:** Valors de la d de Cohen de les mesures de LCR i les variables cognitives Neuronorma ordenades en funció del valor de la comparació de DTA respecte CS (n=112) **126**

---

**Taula 21:** Nombre i percentatge respecte total de subjectes amb DCLL (n=35), i dades sociodemogràfiques dels subgrups segons l'esquema A/T/N en LCR **130**

---

**Taula 22:** Nombre de subjectes, percentatge respecte el total de subjectes CS (n=42) i dades sociodemogràfiques dels subgrups segons l'esquema A/T/N en LCR **135**

---

**Taula 23:** Nombre i percentatge respecte el total de subjectes CS (n=42), i dades sociodemogràfiques corresponents als subgrups segons l'escala GDS **136**

---



## Índex de figures

<b>Figura 1:</b> Estructuració clàssica de la memòria	<b>25</b>
<b>Figura 2:</b> Model de sistemes de memòria per formes de processament	<b>26</b>
<b>Figura 3:</b> Imatge dels canvis neuropatològics distintius de la Malaltia d'Alzheimer	<b>52</b>
<b>Figura 4:</b> Imatge de la progressió cerebral dels dipòsits d'amiloide	<b>53</b>
<b>Figura 5:</b> Imatge de la progressió cerebral dels cabdells neurofibril·lars	<b>53</b>
<b>Figura 6:</b> Imatge de la tomografia per emissió de positrons amb Pittsburgh Compound-B	<b>54</b>
<b>Figura 7:</b> Imatge del model revisat de biomarcadors dinàmics de la cascada patològica d'Alzheimer	<b>56</b>
<b>Figura 8:</b> Diagrama de flux del reclutament de la mostra	<b>79</b>
<b>Figura 9:</b> Imatge de la làmina de cancel·lació del <i>Dual Task</i>	<b>86</b>
<b>Figura 10:</b> Plantilla de les puntuacions escalars de la bateria Neuronorma	<b>96</b>
<b>Figura 11:</b> Diagrama de dispersió del total de correctes del test de fluència verbal semàntica i la ràtio $\beta$ A1-42/p-tau	<b>105</b>
<b>Figura 12:</b> Diagrama de dispersió del temps d'execució (segons) del test TOL-Dxi la ràtio $\beta$ A1-42/p-tau	<b>105</b>
<b>Figura 13:</b> Diagrama de dispersió de l'índex de sensibilitat a la facilitació amb claus del test FCSRT i la ràtio $\beta$ A1-42/p-tau	<b>105</b>
<b>Figura 14:</b> Diagrama de dispersió del record diferit del test FCRO i la ràtio $\beta$ A1-42/p-tau	<b>105</b>
<b>Figura 15:</b> Nombre i percentatges sobre el total de subjectes amb DCLL de cada variant A/T/N	<b>130</b>
<b>Figura 16:</b> Perfil cognitiu dels subjectes amb DCLL A- T- N- (n=9) vs subjectes amb MA Estadi 3 A+T+N± (n=20)	<b>132</b>
<b>Figura 17:</b> Perfil cognitiu dels subjectes MA Estadi 3 (n=20) vs MA Estadi 4 (n=29)	<b>134</b>
<b>Figura 18:</b> Nombre i percentatges sobre el total de subjectes amb CS de cada variant A/T/N	<b>136</b>



---

<b>Figura 19:</b> Nombre de subjectes CS de cada variant A/T/N classificats segons l'escala GDS	<b>137</b>
<b>Figura 20:</b> Perfil cognitiu dels subjectes CS A-T-N- (n=24) vs CS A+ T± N± (n=17)	<b>139</b>
<b>Figura 21:</b> Perfil cognitiu dels subjectes CS GDS 1 (n=16) vs CS GDS 2 (n=26)	<b>141</b>
<b>Figura 22:</b> Perfils cognitius Neuronorma dels subjectes amb DCLL i DTA	<b>163</b>

---





# INTRODUCCIÓ

## 1. La valoració neuropsicològica i l'estudi de les funcions cognitives

En aquest apartat inicial es descriuen les característiques de la valoració neuropsicològica i es presenten els objectius i la trajectòria del projecte Neuronorma del qual aquesta tesi representa una continuació. El darrer punt consisteix en una explicació tant de les funcions cognitives com dels tests neuropsicològics que s'han emprat en aquest treball.

La neuropsicologia clínica té com a objectiu l'estudi de les manifestacions conductuals originades per disfuncions mentals així com l'estudi de les capacitats cognitives associades a un determinat substrat cerebral (Lezak, Howieson i Loring, 2012; Mitrushina, Boone, Razani i D'Elia, 2005). Les valoracions neuropsicològiques s'adrecen a l'avaluació de diversos aspectes tant de rellevància neurològica com psicològica. En aquest sentit, Lezak et al. (2012) proposen que aquestes valoracions tindrien les següents finalitats: el diagnòstic (com a eina útil per a distingir diferents malalties neurològiques i proporcionar dades sobre la localització de l'àrea afectada), l'atenció del pacient (proporcionar informació sobre l'estat cognitiu i emocional del pacient és essencial per una gestió cauta de les malalties neurològiques), el tractament mitjançant programes de rehabilitació i estimulació de capacitats cognitives (identificar les necessitats, individualitzar els programes de tractament i avaluar l'eficàcia d'aquest) i la recerca (tant teòrica com aplicada a la pràctica clínica).

La valoració neuropsicològica permet mesurar diferents capacitats cognitives humanes com: l'atenció, la percepció, la memòria, el llenguatge, el raonament i la resolució de problemes i el processament emocional entre d'altres, d'una manera quantitativa i estandaritzada, per aquest motiu, és important que aquesta es realitzi amb eines normalitzades per tal de minimitzar l'error en la seva variabilitat (Lezak et al., 2012; Miller i Rohling, 2001). Aquesta valoració consisteix en un conjunt de tests neuropsicològics validats, fiables i normalitzats que possibilitin quantificar aquest conjunt de conductes conseqüents dels trastorns (Mitrushina et al., 2005). La disponibilitat de dades normatives en població sana és essencial per a poder valorar el rendiment d'un subjecte respecte al seu grup de referència i per poder tenir en compte les diferències culturals entre altres aspectes (Strauss, Sherman i Spreen, 2006; Lezak et al., 2012; Wong, Strickland, Fletcher-

Janzen, Ardila i Reynolds., 2000; Mitrushina et al.,2005). Les bateries cognitives extenses ens aporten una gran quantitat d'informació sobre el conjunt de capacitats avaluades tot i que aquestes, a vegades, comporten una inversió de temps important. Per aquest motiu, és desitjable que la valoració neuropsicològica segueixi una estructura modular i s'ha d'iniciar amb protocols que incloguin tests de cribratge sensibles a la detecció d'alteracions cognitives. Posteriorment, cal realitzar una valoració que inclogui bateries o tests específics neuropsicològics amb l'objectiu de caracteritzar més extensament un conjunt de capacitats i concloure si el perfil cognitiu és suggestiu d'una patologia en concret.

Un últim aspecte important és el que exposa Hunsley (2002), ja que descriu aquestes valoracions psicològiques van més enllà del *testing*, és a dir, de l'administració d'un test o escala en particular i l'obtenció d'una puntuació en concret, sinó que resulten de la integració dels resultats dels tests, el recull d'informació de la història, les dades que aporten fonts col·laterals i les observacions clíniques.

## 1.1. El Projecte Neuronorma, un estudi de normalització i validació diagnòstica

En el present treball es presenten dades de rendiments cognitius mesurats mitjançant tests neuropsicològics, els quals formen part de la bateria Neuronorma. Durant els anys 2004 i 2007 es va dur a terme *l'estudi multicèntric de Normalització, Validació d'Instruments neurocognitius i Funcionals, Correlació genètica i Utilització de Tècniques de Neuroimatge per a la Detecció, Pronòstic i Seguiment Evolutiu del Deteriorament Cognitiu i la seva Relació amb la qualitat de vida en l'envelliment i la Demència* (Projecte Neuronorma.es) amb l'objectiu d'obtenir dades de normalització i validació d'un conjunt de tests cognitius àmpliament utilitzats en la població espanyola. En la **taula 1** es mostra el conjunt de tests, la referència de l'autor i la funció cognitiva que avaluen que formen la bateria Neuronorma. Per una part, aquest projecte proporciona dades normatives basant-se en les puntuacions de tests cognitius en població cognitivament sana a partir de 50 anys (Peña-Casanova et al., 2009a; 2009b; 2009c; 2009d; 2009e; 2009f; 2009g) i en població jove d'edats compreses entre 18 i 49 anys (Peña-Casanova et al., 2012- article de metodologia i característiques de la mostra).

S'han realitzat múltiples estudis els quals mostraven correlació entre tests neuropsicològics de la bateria Neuronorma i diferents mesures de neuroimatge discriminant entre grups de subjectes cognitivament sans i de diagnòstic clínic de DCLL i DTA (Sánchez-Benavides et al., 2009; Sánchez-Benavides et al., 2010a; Sánchez-Benavides et al., 2010b). Posteriorment, es va publicar la caracterització del perfil cognitiu Neuronorma i de volums cerebrals per aquestes patologies, els quals mostraven diferències sobretot en les puntuacions dels diferents tests de memòria (Sánchez-Benavides et al., 2014).

D'altra banda, aquest projecte també mostra dades de validesa d'una patologia específica mitjançant la diferenciació dels rendiments cognitius d'individus classificats segons un diagnòstic clínic amb l'objectiu de millorar el desenvolupament de la pràctica clínica. En aquesta esfera, un estudi rellevant va ser el resultant del treball de tesi doctoral de Casals-Coll (2015) el qual mostra la validesa i l'eficàcia diagnòstica de la bateria Neuronorma i del poder predictiu d'alguns d'aquests tests entre subjectes amb DCLL i DTA mitjançant diferents anàlisis de validesa i oferint punts de tall òptims. Per últim, un estudi de caràcter longitudinal, mostra dades sobre els canvis observats en diferents rendiments cognitius en subjectes cognitivament sans al cap d'un any avaluats amb aquesta bateria i exposa la importància de l'ús d'índexs de canvi fiable per a obtenir una millor exactitud en el diagnòstic (Sánchez-Benavides et al., 2016).

En el present treball, s'ha afegit el test d'atenció dividida Dual Task a la bateria Neuronorma el qual forma part del projecte Neuronorma - Plus (García-Escobar et al.; Pérez-Enríquez et al.) que correspon a la recent extensió del projecte original oferint dades normatives de tests neuropsicològics complementaris.

**Taula 1: Tests neuropsicològics que componen la bateria Neuronorma i funció cognitiva principal que avaluen**

<b>Test neuropsicològic</b>	<b>Funció cognitiva</b>
Díjits (Peña-Casanova,2005)	Atenció i memòria de treball verbal
Test de Corsi (Wechsler, 2004)	Atenció i memòria de treball visual
Trail Making Test (Reitan i Wolfson, 1993)	Atenció i funció executiva
Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1991)	Atenció i memòria de treball
Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass i Weintraub, 1983)	Llenguatge
Token Test (De Renzi i Flagioni, 1978)	Llenguatge
Judici d'Orientació de Línies (Benton, Hannay i Barney, 1975)	Funció visuoespacial
Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Rey, 1991; Osterrieth,1944; Meyers i Meyers, 1995)	Praxi constructiva i memòria visual
Free and Cued Selecting Reminding Test (Buschke, 1984)	Memòria verbal
Fluència verbal (Peña-Casanova, 2005)	Funció executiva i llenguatge
Test d'Interferència Color-Paraula de Stroop (Golden,1978)	Funció executiva
Torre de Londres versió Drexel (Cullberston i Zillmer, 2001)	Funció executiva
Visual Object and Space Perception Battery (Warrington i James, 1991)	Funció visuoperceptiva i visuoespacial

## 1.2. Funcions cognitives estudiades i perfils cognitius

A continuació, es defineixen les diferents funcions cognitives explorades en el present estudi i s'expliquen els tests administrats que componen la bateria Neuronorma. També s'exposen breument troballes sobre rendiments d'aquests en DTA i/o DCCLL. En darrer lloc, es descriu la definició de perfil cognitiu.

## Atenció i memòria de treball

L'atenció és una capacitat complexa amb diferents components. Per a un funcionament eficaç del processament de la informació han d'existir mitjans de selecció d'aquesta (Banich, 2004). Per efectuar aquest procés, l'atenció també s'ha descrit com un sistema complex de components que interactuen entre ells amb l'objectiu de filtrar informació rellevant i irrellevant segons una intencionalitat concreta, a més a més realitza les funcions de mantenir i manejar les representacions mentals i modular les respostes als estímuls. Els procediments bàsics que la componen són: la selecció sensorial, selecció de la resposta, capacitat atencional (capacitat estructural i enèrgica, nivell d'*arousal* i esforç) i el rendiment sostingut (Cohen, 1993). La capacitat d'atenció ens permet realitzar diverses funcions com: atendre a un estímulo nou inesperat, la concentració o resistència a la distracció, la vigilància o detecció d'estímuls objectiu i la decisió voluntària d'escollir un estímulo entre múltiples estímuls per a processar-lo (García de la Rocha, 2007).

Els tests d'atenció només poden mesurar les capacitats atencionalen en el transcurs d'una activitat cognitiva específica (Lezak et al., 2012). En aquest sentit, l'atenció es pot superposar amb altres capacitats cognitives com per exemple, les FFEE i la memòria (descrites més endavant). Per exemple, la subcategoria d'atenció dividida requereix capacitats executives d'inhibició i alternança, per tant, els tests que mesurin aquesta capacitat són, realment, una combinació de mesures atencionalen-executives amb una major o menor demanda de capacitat d'inhibició o memòria de treball (Strauss et al., 2006).

D'altra banda, la memòria de treball es defineix com aquella capacitat que implica retenir i manipular informació (Baddeley, 1995) i permet gestionar la informació emmagatzemada a curt termini per a resoldre operacions complexes (p. ex. Della Sala i Logie, 2002). Aquesta capacitat cognitiva implica un mecanisme de control executiu necessari per a focalitzar l'atenció i combatre la interferència (Conway, Kane i Engle, 2003). S'han descrit tres subcomponents que la componen els quals fan possible el manteniment de la informació: l'executiu central (encarregat de codificar, recuperar i actualitzar informació), el bloc visuespacial (que processa informació visual) i el bucle fonològic (que emmagatzema informació auditiva) (Morris i Jones, 1990; Morris, 1987; Baddeley i Hitch, 1992; Baddeley, 1992). La memòria de treball és un component multimodal

format per processos d'emmagatzematge específics i d'atenció executiva el qual permet realitzar operacions i gestionar representacions emmagatzemades independentment de la modalitat (Baddeley, 2003).

Les bases neurobiològiques encarregades de l'atenció varien segons la modalitat d'aquesta. El nivell bàsic d'alerta (*arousal*) és sustentat gràcies al sistema reticular atencional ascendent (SRAA) en el qual actuen dos sistemes: la via dopaminèrgica retículo-talàmic-cortical i les vies extratalàmiques amb origen al tronc de l'encèfal i al cervell basal les quals envien projeccions al còrtex (Mesulam, 1999; Young i Pigott, 1999). Per altra banda, en tasques atencionals complexes, s'ha observat una activació bilateral del còrtex prefrontal dorsolateral, el còrtex cingulat anterior, el còrtex frontal inferior i el còrtex parietal (Bunge, Klingberg, Jacobsen i Gabrieli, 2000; Osaka et al., 2004). També l'ínsula i els còrtexs premotors i occipitals com a substrat per a l'adaptació de la interferència en la memòria de treball (Bomyea, Taylor, Spadoni i Simmons, 2018).

Com a conclusió, la complexitat tant en el concepte com de la neuroanatomia fa que l'atenció no es pugui definir d'una manera simple ni que es vinculi amb una estructura anatòmica o que es pugui mesurar amb un simple test i, per tant, que aquesta es consideri com una síntesi de diversos processos cerebrals complexos (Van Zomerer i Brouwer, 1994).

### **Capacitat atencional: Dígits i Test de Corsi (tests de *span*)**

Segons Lezak et al. (2012), una de les dimensions bàsiques per a mesurar l'atenció és la capacitat de memorització d'elements a curt termini les quals es poden valorar separatament per tasques de *span*. El *span* és la quantitat d'informació repetida correctament la qual es considera com a indicatiu de la dimensió de la capacitat atencional del subjecte. En les tasques de *span* es requereix que el subjecte reproduïxi immediatament unes sèries d'informació que ha escoltat o que ha vist les quals van augmentant de longitud. Aquestes tasques es poden dividir segons la seva modalitat en verbals i no verbals.

El test de Dígits mesura el *span* mitjançant el record immediat verbal i es divideix en dues parts: dígits directes i dígits inversos. Segons Miller (1956) i Spitz (1972) el rang normal per a l'evocació correcta de dígits directa és  $7 \pm 2$ . Per altra banda, la tasca de dígits

inversos és una activitat que requereix un major esforç cognitiu, per tant, a diferència que en els dígitos directes, aquesta recorre a la capacitat de memòria de treball (Banken, 1985). Un *span* invers entre 4 i 5 dígitos es consideraria dins dels límits de la normalitat i el nivell d'escolaritat tindria una influència elevada en la seva execució (Botwinick i Storandt, 1974; Weinberg, Diller, Gerstman i Schulman, 1972). Diversos estudis han mostrat un pitjor rendiment en pacients amb DTA *versus* subjectes control en tasques de *span* verbal (p.ex. Cherry, Buckwalter i Henderson, 1996).

El Test de Corsi és un test de *span* visual, el qual es pot considerar com anàleg del *span* verbal però amb el requeriment de capacitats visuomotors (Jacobson, Delis, Bondi i Salmon, 2005). L'anomenat *span* visual o de blocs és normalment inferior entre un i dos elements respecte al *span* verbal mesurat en el test de Dígitos (Kaplan, Fein, Morris i Delis 1991). Pel que fa a estudis en demència, s'ha reportat que els pacients amb DTA lleu i moderada empitjoren significativament el rendiment respecte els subjectes cognitivament sans a partir de sèries de 4 cubs (Corkin, 1982).

### **Atenció dividida: Trail Making Test i Dual Task**

L'atenció dividida implica desplegar l'atenció a múltiples estímuls simultàneament i és crucial per a dur a terme activitats quotidianes complexes (Devos, Tant i Akinwuntan, 2014). Hi ha diverses troballes actuals que reafirmen que l'atenció dividida i la memòria de treball són dos processos que estan interconnectats (p. ex. Cowan, Sauls i Blume, 2014), ja que s'ha exposat que aquesta es genera a través de diferents dominis, no d'un en concret (p. ex. Kane et al. 2004). D'altra banda, les activitats quotidianes requereixen sovint atenció simultània a múltiples estímuls, per aquest motiu, és important incloure tests que mesurin la capacitat de realitzar diverses tasques al mateix temps (paradigma de tasca dual o *DT*) en les valoracions neuropsicològiques. Tenint en compte el sistema multi-component de diferents orígens de la memòria de treball proposat per Baddeley (*cf. supra*), la valoració de l'atenció dividida mitjançant tasques duals ha de tenir en compte que aquestes han d'incloure funcions diferents (Allport i Wylie, 2000).

El *Trail Making Test* (TMT) és una eina àmpliament usada i fàcil d'administrar de rastreig visual, capacitat visuomotora, atenció dividida i flexibilitat cognitiva (Lezak et al., 2012). El TMT, originalment anomenat *Divided Attention Test* per Partington i Leiter (1949), formava part de l'*Army Individual Test* (1944) i posteriorment va ser adaptat per Reitan (1955). En



estudis de malalties neurodegeneratives, s'ha demostrat que ambdues parts (A i B) són molt sensibles per a la detecció de la progressió del deteriorament cognitiu (Greenleaf, Margolis i Erker, 1985) tot i això, hi ha estudis que mostren que no hi ha diferències significatives entre tipus de demència com per exemple entre la DTA i la demència vascular (Barr, Benedict, Tune i Brandt, 1992).

El *Dual Task* (DT) és un test experimental que es compon de dues tasques (primer es realitzen per separat o en “condició single” i després simultàniament o en “condició dual”) les quals es relacionen amb dos components del sistema perifèric: repetició de dígits (bucle fonològic) i tasca de cancel·lació (bloc visuoespacial) la qual implica capacitats de rastreig visual i seguiment motor (Baddeley, 1986). Per tant, un descens en el rendiment del DT seria causat per una disfunció en la coordinació del sistema perifèric per part del component de l'executiu central (Della Sala, Baddeley Papagno i Spinnler, 1995).

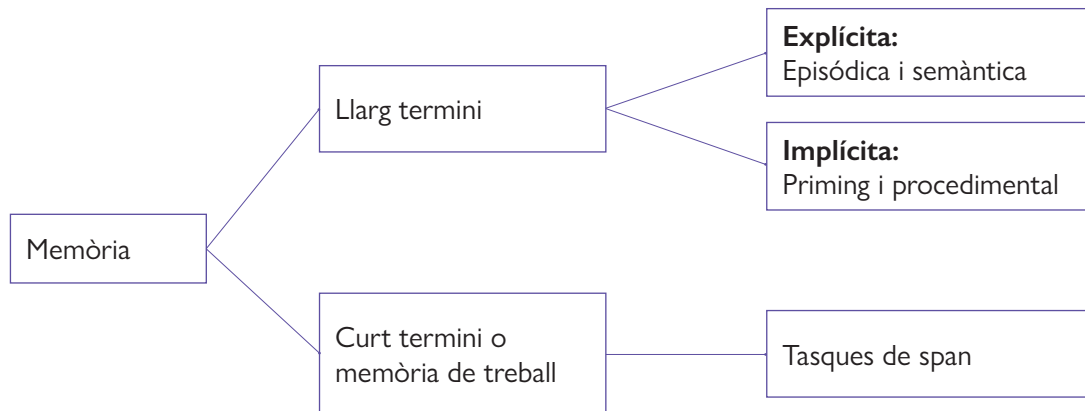
### **Atenció complexa i velocitat del processament: *Symbol Digit Modalities Test***

Múltiples processos cognitius requereixen velocitat en el processament de la informació per a poder executar tasques durant un temps permès, per tant, els dèficits atencionals sovint són subjacents a un lent processament (Salthouse, 1996). Les tasques anomenades de substitució de símbols són força dependents de la velocitat del processament. Aquestes tasques impliquen d'altres funcions cognitives com el rastreig visual, persistència motora, atenció sostinguda (atenció focalitzada durant un període de temps), velocitat de resposta i coordinació visuomotora (Scheer i Sato, 1989).

El *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) mesura el rastreig i el seguiment visual complex (Shum, McFarland i Bain, 1990). El SDMT juntament amb el TMT i d'altres tests que impliquen memorització immediata o a curt termini, raonament i velocitat del processament es consideren tests amb una capacitat discriminativa elevada en la demència (Pfeffer et al. 1981). Concretament en la DTA, el SDMT es considera com a un potent indicador de progressió a la malaltia en la fase de DCLL (Fleisher et al. 2007).

## Memòria

La memòria es podria definir d'una manera simple com la capacitat de retenir informació i utilitzar-la amb objectius adaptatius (Fuster, 1995). Però aquesta funció engloba diferents processos destinats a codificar, emmagatzemar i recuperar informació. La codificació, també es coneix com a registre i es refereix a un procés que implica l'associació d'aquells estímuls (Anderson i Bower, 1972). Segons el model de Tulving i Thomson (1973) la codificació dóna lloc a la creació d'engrames d'informació d'allò que percebem i a la representació i interpretació d'aquesta informació al sistema. Tot aquest procés determina allò que s'emmagatzemarà posteriorment. L'emmagatzematge és el procés de retenir i consolidar la informació la qual pot patir canvis en la seva assimilació a causa de diferents processos com la repetició del mateix succés i/o similar o l'entrada de nova informació. A aquest conjunt de canvis, Tulving (1983) el va denominar recodificació, el qual és molt important en el procediment de retenció de la informació. D'altra banda, Milner (1966) va definir l'emmagatzematge com la fase que permet transformar la memòria a curt termini a llarg termini. Per últim, la recuperació o evocació és l'accés a aquesta informació emmagatzemada. Seguint el model de Tulving (1983), es distingeixen dues fases que intervindran en la recuperació: la primera que combina la informació episòdica i semàntica i la segona on la informació és accessible i s'experimenta de manera conscient. Per a un bon ús de la memòria, la capacitat de recuperació és essencial (Banich, 2004). Un altre concepte que està estretament relacionat amb la memòria és l'aprenentatge, el qual es defineix com el procés d'adquisició de nova informació. La conversió d'aquest aprenentatge en un estat que possibilita posar-ho de manifest en un temps posterior definiria la capacitat de memòria (Squire, 1987). Per tant, és un concepte on hi estan implicats múltiples processos i sorgeixen diferents subtipus, un dels models més generalitzats és el que es presenta en la **figura 1**.



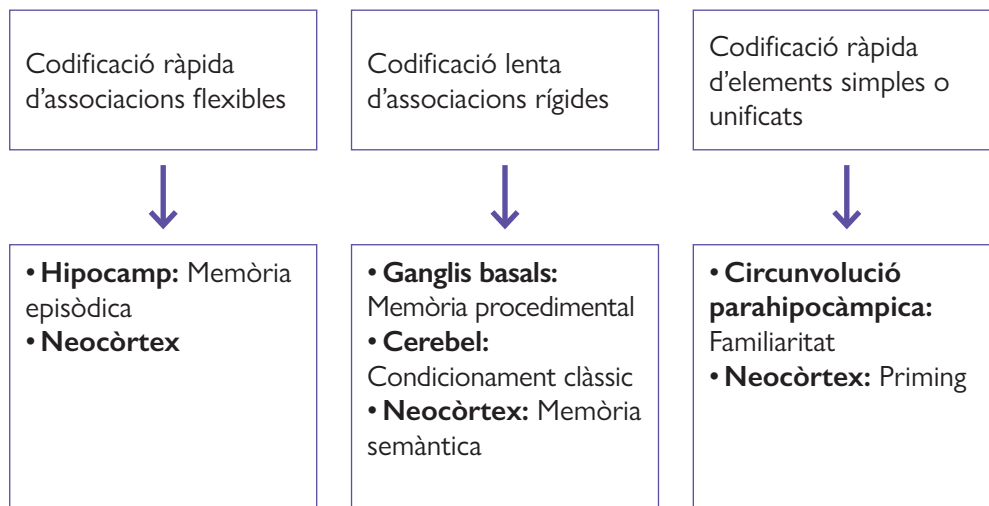
La primera fita històrica en l'estudi científic de la memòria va ser la distinció entre la memòria primària (actualment anomenada memòria a curt termini) i la memòria secundària (actualment anomenada memòria a llarg termini o diferida) creada per James (1890). La memòria a curt termini es refereix a l'evocació immediata de la informació i és una capacitat limitada (Miller, 1956). Sovint aquest terme ha estat equivalent al concepte de memòria de treball (*cf. supra*). Per altre costat, la memòria a llarg termini és l'emmagatzematge d'aquells records permanents o estables i es divideix en dos subtipus: implícita i explícita (Tulving i Schacter, 1990; Schacter, 1992, Schacter i Tulving, 1994). La memòria implícita es refereix a un conjunt d'habilitats d'origen heterogeni que es manifesten al llarg de múltiples situacions com per exemple l'aprenentatge d'aquestes habilitats, la formació d'hàbits o la memòria procedimental. La memòria explícita, la qual és avaluada en el present projecte, es defineix com l'adquisició intencional i conscient d'experiències prèvies. Segons Tulving (1972), aquesta última se subdivideix en memòria episòdica i semàntica. La primera d'elles consisteix en aquella informació apresada en un temps i un espai concret (p. ex. la nostra data de naixement o que vam menjar ahir), en canvi la semàntica es refereix al coneixement que tenim sobre el món com conceptes o vocabulari sense cap relació temporo-espacial (p. ex. saber que és una cadira o quina és la capital italiana).

Els estudis inicials sobre les bases neuroanatòmiques relacionades memòria es van iniciar amb la descripció del circuit de Papez (Papez, 1937) el qual el formaven estructures del sistema límbic: l'hipocamp, els cossos mamil·lars, el tàlem anterior, la circumvolució

**Figura 1:** Estructuració clàssica de la memòria (Font: Strauss et al., 2006)

cingular i les connexions d'aquestes estructures. Durant el transcurs del segle XX, la literatura ha exposat l'associació entre els diferents processos i subtipus de la memòria i estructures del lòbul temporal concretament de la regió medial la qual es compon pel còrtex perirrinal, la circumvolució parahipocampal i el còrtex entorrinal (regió parahipocàmica) i l'hipocamp. Estudis clàssics com el del cas del pacient H.M., han il·lustrat la implicació de les estructures temporals medials en els casos de síndromes amnèsics (Scoville i Milner, 1957). Pel que fa al procés de consolidació de la memòria, les estructures del lòbul temporal medial particularment l'hipocamp i el diencèfal estan implicades en els processos d'adquisició, retenció i recuperació de la informació abans que aquesta es consolidi en el còrtex, lloc on serà recuperada directament (Moscovitch et al., 2005).

Tot i que l'esquema "clàssic" (**figura 1**) segueix sent de referència per a la classificació dels tipus de memòria, un treball més actual d'Henke (2010) exposa que el concepte de "consciència" tant en la codificació com en el record és massa simple per a distingir entre memòria explícita i implícita i proposa un nou model basat en sistemes neuroanatòmics de memòria diferenciats segons la forma de processament i de les situacions d'aprenentatge. Els tres models bàsics de processament proposats (**figura 2**) es divideixen segons la velocitat de la codificació i si aquesta és associativa o d'un únic ítem i alhora si les representacions són flexibles i constitutives o rígides i unificades.



**Figura 2:** Model de sistemes de memòria per formes de processament (Font: Henke,2010)

En la pràctica clínica, per a poder examinar la memòria episòdica s'utilitzen diferents mesures les quals inclouen condicions de record lliure i facilitat per claus i una tasca de reconeixement (Strauss et al., 2006). És recomanable, la inclusió de diferents assajos durant el record immediat i un assaig diferit els quals incloguin les dues condicions. La capacitat d'aprenentatge del subjecte es pot veure representada per una corba (corba d'aprenentatge) la qual mostra la progressió d'aquest procés tant en la condició simple com en la facilitada al llarg de tres o més assajos. El rendiment en aquests tests varien segons el grau d'organització intrínseca del material que ha de ser memoritzat (Spaan, Raaijmakers i Jonker, 2003). Les tasques d'evocació d'informació que no està relacionada semànticament entre sí, presenten més dificultats ja que requereixen més estratègies de codificació i memorització que aquelles que presenten paraules relacionades semànticament o en les quals es descriu una història (Strauss et al., 2006). Per últim, és convenient administrar formes alternatives dels tests de memòria en les avaluacions cognitives de seguiment, ja que aquests són especialment sensibles als efectes de la pràctica (McCaffrey, Duff i Westervelt, 2000).

### **Memòria verbal: *Free and Cued Selective Reminding Test***

Les proves sota el paradigma de *Selective Reminding Test* introduïdes per Buschke (1973) i les seves versions posteriors com el *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (Buschke, 1984) mesuren la capacitat d'aprenentatge i memòria verbal d'una llista de paraules utilitzant un sistema de múltiples assajos i permeten fraccionar la memòria verbal en diferents processos: retenció, emmagatzematge i recuperació (Strauss et al., 2006; Lezak et al., 2012). Buschke i Fuld (1974) van crear el mètode de record selectiu el qual es caracteritza per recordar selectivament només aquelles paraules que no han estat evocades correctament en la condició lliure que es realitza anteriorment. El FCSRT es caracteritza per l'ús d'una clau semàntica que permet controlar un registre efectiu de la llista de paraules i facilitar la recuperació de la informació emmagatzemada (Sarazin et al., 2007). Craik i Lockhart (1972) van demostrar que el processament semàntic resulta més efectiu, ja que provoca un nivell més profund d'anàlisi i per tant, més probabilitats d'evocar la informació correctament. Per tant, serveix en el posterior record facilitat per comprovar si ha hagut una consolidació adequada.

El FCSRT permet la identificació de l'afectació en l'emmagatzematge de la memòria, la

qual defineix la síndrome amnèsica tipus hipocàmica caracteritzada per la insensibilitat a la facilitació en el record total la qual està intensament relacionada amb la DTA (Tounsi et al., 1999). Per aquest motiu, són necessàries mesures de sensibilitat a la facilitació semàntica, ja que permeten diferenciar aquests pacients, incloent-hi fases lleus, respecte subjectes CS (Buschke et al., 1997; Tounsi et al., 1999). Aquest test ha estat recomanat per l'*International Working Group* (IWG) com una eina fiable per a la valoració dels dèficits en la memòria episòdica i va proposar la seva implementació en els criteris diagnòstics en la forma típica de la DTA (Dubois et al., 2007; Dubois et al. 2010). Un estudi recent va mostrar una sensibilitat del 100% i una especificitat del 75% d'aquest test a l'hora de distingir la forma típica de la malaltia envers altres malalties neurodegeneratives (Teichmann et al., 2017). Un altre estudi actual de Grober, Verof i Lipton (2018) ha mostrat punts de tall del record lliure i del record total del FCSRT com a variables predictives del temps de diferència (en anys) entre la data de la valoració i la data del diagnòstic clínic de demència mitjançant una subclassificació en la fase predemència (classificació SOMI). Per tant, El FCSRT és una eina que segueix sent una mesura principal en la recerca actual en aquesta malaltia.

### **Memòria visual i praxi constructiva: Figura Complexa de Rey-Osterrieth**

Els tests de memòria que utilitzen estímuls no verbals, com els de memòria visual sovint es basen en la còpia d'una figura la qual requereix una resposta visuomotora. En aquest punt, tot i pertànyer a un domini cognitiu diferent de la memòria, es defineix la capacitat de praxi constructiva, ja que la Figura Complexa de Rey-Osterrieth (FCRO) també mesura aquesta funció. La praxi constructiva es defineix com la capacitat de planificar i executar els actes motors que permeten realitzar una entitat aïllada mitjançant l'articulació i l'assemblatge d'elements de diversa naturalesa i la manera més habitual d'avaluar-les és realitzar un dibuix de manera espontània o la còpia d'un model (Peña-Casanova, 1991). Aquesta capacitat requereix analitzar i reproduir les relacions espacials entre elements individuals sota una guia de model mental (Gainotti, 1985). Múltiples estudis han exposat una elevada relació entre la disfuncionalitat en aquesta tasca i lesions en el lòbul parietal (p.ex. Butters i Barton, 1970) tot i que també en regions frontals (Grossi et al., 2002).

La FCRO creada per Rey (1941) i elaborada per Osterrieth (1944) i mesura la capacitat constructiva visuo-espacial i memòria visual (Strauss et al., 2006) i és considerat com un

dels tests més utilitzats en aquest àmbit (Camara, Nathan i Puente, 2000), ja que permet avaluar múltiples capacitats cognitives com la planificació, la capacitat organitzativa, resolució de problemes, així com capacitats perceptives, motores i de memòria episòdica (Meyers i Meyers, 1995a).

En diferents estudis de malalties neurodegeneratives, com la DTA, es poden trobar dèficits en la capacitat de praxi constructiva (Smith, Esiri, Barneston, King i Nagy, 2001) fins i tot en les etapes primerenques (Della Sala, Spinnler i Trivelli, 1996; Serra et al. 2014). La FCRO ha mostrat la capacitat d'identificar dèficits en el record en pacients amb DTA (Bigler, Rosa, Schultz, Hall i Harris, 1989) i en la realització de la còpia (Brouwers, Cox, Martin, Chase i Fedio, 1984). Un estudi de Kasai et al. (2006) mostra que és una eina útil per a poder distingir pacients amb DCLL i subjectes CS tant en la còpia com en el record de la figura.

### **Funcions visuoperceptives i visuoespacials**

Segons Farrah i Epstein (2012), les capacitats visuals complexes tenen dos objectius principals: la identificació i la localització d'un estímul. Sovint, aquests s'abreugen amb els termes "WHAT" i "WHERE" respectivament els quals fan referència a les vies que componen el sistema cortical de dualitat visual (Ungerleider i Mishkin, 1972). Ambdues vies s'originen al còrtex occipital visual i finalitzen al lòbul frontal però s'activen de manera independent. Per una part, la via "WHAT" o via occipito-temporal (identificació) s'inicia a la part occipital ventral i connecta àrees temporals inferiors, mentre que la via "WHERE" o via occipito-parietal (localització) s'origina a la part dorsal i es vincula amb l'activació d'àrees parietals inferiors (Mishkin, Ungerleider i Macko, 1983; Ungerleider i Haxby, 1994). L'evidència d'aquesta dualitat ha estat gràcies a casos de pacients els quals presentaven dèficits en el reconeixement d'objectes però a la vegada habilitats espacials preservades, i viceversa (Pozzl, 1982; Lange, 1936; Farrah i Epstein, 2012).

En la percepció espacial es distingeixen dos aspectes en el seu processament: d'una banda, la desorientació visual que es basa en la capacitat de localitzar un objecte en l'espai, en la qual està relacionada la junció parieto-occipital i, d'altra banda, l'anàlisi espacial, implicat en tasques més complexes que van més enllà de la simple localització d'objectes (McCarthy i Warrington, 1990).

### **Percepció espacial i orientació: Test de Judici d'Orientació de Línies**

Els dèficits en la percepció d'orientació de línies és una alteració subtil de la percepció espacial que normalment només es detecta quan s'avalua expressament (Farrah i Epstein, 2012). El Test de Judici d'Orientació de Línies (JLO) per les seves sigles en anglès (*Judgment of Line Orientation*) creat per Benton, Varney i Hamser (1978) mesura aquesta capacitat específica la qual s'ha relacionat intensament amb el còrtex parietal (Farrah i Epstein, 2012) i la implicació de l'hemisferi dret (De Renzi, 1982). Aquest test s'ha aplicat en estudis de subjectes amb DTA (Finton, Lucas, Graff-Radford i Uitti, 1998) tot i que no hi ha troballes pel que fa al patró d'errors que cometen aquests pacients en concret respecte un grup control (Lavernhe et al., 1989; Finton et al., 1998).

### **Percepció espacial i d'objectes: *Visual Object and Space Perception***

Amb l'objectiu d'estudiar els dèficits selectius en pacients amb lesions en l'hemisferi dret, Warrington i James (1991) van dissenyar la bateria Visual Object and Space Perception (VOSP) la qual es compon de 4 subtests de percepció d'objectes i 4 subtests que mesuren la capacitat de percepció espacial sense la implicació d'habilitats pràxiques (Strauss et al., 2006). Pel que fa a troballes en la DTA, alguns estudis mostren disminució del rendiment en fases lleus de la malaltia comparat amb subjectes CS (Binetti et al., 1998; Quental, Brucki i Bueno, 2013).

## **Llenguatge**

Les funcions verbals i les habilitats en el llenguatge requereixen la implicació d'un sistema complex el qual s'ha explicat mitjançant diversos models teòrics al llarg dels anys. Les àrees cerebrals clàssicament implicades en el llenguatge són l'àrea de Broca i l'àrea de Wernicke, les quals es troben interconnectades pel fascicle arquejat. Aquestes regions estan alhora connectades amb regions silvianes i perisilvianes en el lòbul frontal i parietal i també amb regions talàmiques, estriades i del cerebel (Alexander, 1997). Per utilitat clínica, les diferents disfuncions del llenguatge s'han explicat mitjançant les bases neuroanatòmiques implicades. Però a l'hora de poder descriure la naturalesa dels processos afectats i/o preservats, els models cognitius coneguts com a models de "caixes i fletxes" són els que ens donen informació sobre l'organització funcional dels processos reguladors de la producció i l'expressió del llenguatge (Caramazza, 1997).



En aquest treball es valoren dos dominis lingüístics: la denominació i la comprensió. La denominació es defineix com l'habilitat d'evocar la paraula correcta en qualsevol moment. Pel que fa al seu correlat neuroanatòmic, la denominació de tipus auditiu està més relacionada amb regions temporals anteriors, mentre que la denominació visual amb regions temporal posteriors (Hamberger, Goodman, Perriner i Tanmy, 2001). Per altra banda, la comprensió verbal es pot definir com la capacitat d'entendre el significat del llenguatge. En aquest estudi s'avalua la comprensió d'ordres la qual pot donar lloc a examinar, més enllà d'una afectació lingüística, possibles alteracions amb el sistema verbogestual, dificultats en la realització de l'ordre o també alteracions pràctiques (Peña-Casanova, 2005). A més a més, els dèficits en la comprensió verbal han estat vinculats al funcionament de la memòria a curt termini o la memòria de treball (Martin i Allen, 2008).

### **Denominació per confrontació: *Boston Naming Test***

Aquest test forma part de la *Boston Diagnostic Aphasia Examination* la qual va ser dissenyada per a poder diagnosticar els diferents tipus d'afàsia, per a mesurar l'amplitud i gravetat dels dèficits afàsics i per a possibilitar una exploració del llenguatge per a poder guiar terapèuticament (Goodglass, Kaplan i Barresi 2001). El *Boston Naming Test* (BNT) té com a objectiu mesurar la capacitat de denominació per confrontació visual mitjançant il·lustracions en blanc i negre d'objectes comuns. A més a més de la seva aplicabilitat en pacients amb trastorns del llenguatge, el BNT és una eina utilitzada per a detectar dèficits en la denominació en malalties neurodegeneratives com la DTA. Un estudi proposa que aquest test té utilitat a l'hora de distingir entre fases moderades i greus (Locascio, Growdon i Corkin, 1995). En aquest sentit, Testa et al. (2004) van exposar que aquest dèficit està present en fases moderades però alhora mostra una heterogeneïtat en les etapes primerenques o en DCCL, per tant aquest test pot mostrar una validesa limitada quant a un posterior diagnòstic de la DTA.

### Comprensió verbal d'ordres: *Token Test*

El *Token Test* (TT), creat per De Renzi i Faglioni (1978), mesura la comprensió verbal d'ordres les quals van augmentant la seva complexitat (Strauss et al., 2006) i també requereix la capacitat de memòria a curt termini per a poder respondre a aquestes seqüències verbals (Lesser, 1976). En la DTA també s'ha observat un rendiment deficitari comparat amb CS (Rich, 1993). A més a més el TT és considerat com un dels millors tests per a mesurar la progressió de la demència i és sensible per a determinar la seva gravetat (Taylor, 1998; Swihart, Panisset, Becker, Beyer i Boiler, 1989).

### Funcions executives

Les FFEE pertanyen a un conjunt de processos complexos els quals la neuropsicologia els ha descrit d'una manera àmplia (per a una revisió de les diferents definicions de FFEE, consultar: Goldstein, Naglieri, Princiotta i Otero, 2014).

Una definició actual és la proposada per Lezak et al. (2012 p.666):

*“Les FFEE són intrínseques en la capacitat de respondre d'un mode adaptatiu a situacions novedoses i també són la base de nombroses habilitats cognitives, emocionals i socials. Aquestes funcions podrien ser conceptualitzades en quatre components: Volició, planificació i presa de decisions, intencionalitat i acompliments efectius.”*

Al llarg del temps, la literatura ha mostrat una implicació del lòbul frontal amb les FFEE. Luria (1973, 1980) va exposar que la funció del lòbul frontal era la de sintetitzar la informació provinent de l'exterior i el mitjà que permet programar, regular i avaluar el comportament. Per altra banda, Pribram (1973) va crear per primer cop el terme “executiu” per referir-se a un conjunt de funcions que implicaven concretament la regió prefrontal del lòbul frontal. Tot i que aquesta correspondència segueix vigent, no es pot establir una sinonímia entre el terme anatòmic “frontal” i el terme funcional “executiu” i s'haurien d'evitar les etiquetes anatòmiques de les diferents tasques (Strauss et al., 2006). El concepte de “síndrome disexecutiu” (Baddeley, 1998; Baddeley i Wilson, 1988) va ser creat amb l'objectiu de separar una funció amb una localització anatòmica en concret, justificant que les FFEE impliquen altres àrees cerebrals més enllà del lòbul frontal i a la vegada, es poden observar pacients amb lesions frontals que no presentin dèficits executius. A continuació, s'exposen les FFEE en concret que es mesuren en aquest treball.

### Fluència verbal semàntica i fonològica

Segons Ramier i Hécaen (1977), les tasques d'evocació categorial també es poden denominar com fluència verbal. Tot i que el llenguatge és la capacitat implicada principalment, l'element que es valora és el magatzem lèxic i la seva accessibilitat sense presentar índexs externs que pugui ajudar al pacient, per tant és necessari un procés "executiu" (Peña-Casanova, 1991). Diverses tasques de fluència verbal s'han desenvolupat per a mesurar d'altres aspectes executius com flexibilitat, *set-switching* i autoregulació (Lezak et al., 2012).

Els tests d'aquesta capacitat poden demostrar com els pacients poden estructurar el seu pensament mitjançant l'organització de les respostes per agrupacions de paraules relacionades (Estes, 1974). El procediment més comú d'aquests tests és el de generar el major nombre d'exemples d'una categoria en un temps establert (normalment un minut). En el present estudi es mesuren la fluència semàntica (animals) i la fluència fonològica (paraules que el so inicial és "P"). La generació de paraules que inicien per una lletra determinada és una tasca més difícil que les d'evocació categorial semàntica (Mitrushina et al., 2005). A l'hora de comparar els dos tipus de fluència verbal, s'ha observat que pacients amb lesions temporals mostren dèficits en la fluència semàntica mentre que pacients amb lesions frontals presenten pitjor rendiment en la fluència fonològica comparat amb controls sans o pacients sense lesions frontals (Henry i Crawford, 2004). Pel que fa a l'estudi en la DTA, múltiples estudis mostren que aquesta funció cognitiva de tipus semàntica es troba especialment afectada (vegeu Henry, Crawford i Philipps, 2004 per a revisió). Per tant, pot ser útil per a una detecció primerenca de la malaltia i alhora per a poder distingir entre demència cortical i subcortical (Butters, Granholm, Salmon, Grant i Wolfe, 1987).

### Control de la inhibició: Test de Stroop

La capacitat d'inhibir respostes inapropiades o irrellevants és molt important per al control executiu a causa de la facilitat que tenim les persones de seleccionar la informació considerada com a útil mentre s'ignora la informació no rellevant (Miyake et al. 2000). Barkley (1997) va distingir tres processos interrelacionats respecte a la inhibició: la inhibició d'una resposta predominant, la cessació en un procés de resposta i el control de la interferència. En múltiples estudis, s'ha emprat el paradigma clàssic de Stroop per

a mesurar la capacitat de control d'interferències. La interferència de Stroop es defineix com un fenomen en el qual es pren més temps en denominar el color de la tinta en una combinació incongruent de paraula – color (p. ex. la paraula “blau” escrita en color vermell) que en denominar el color de la tinta d'una taca (Stroop, 1935).

El test de Stroop és una tasca cognitiva que mesura la facilitat amb la qual una persona pot mantenir un objectiu mental i suprimir una resposta habitual per mantenir una de menys familiar (Strauss et al., 2006). Aquest test també s'ha considerat com a mesura d'atenció selectiva i flexibilitat cognitiva (MacLeod, 1991). Respecte a la seva correlació neuroanatòmica, s'ha observat una activació de diverses regions del lòbul frontal durant l'execució d'aquesta tasca incongruent (interferència color-paraula) (Mead et al., 2002). Quant a diferents troballes en malalties neurodegeneratives, s'ha exposat l'aparició de dèficits en els processos d'inhibició en etapes primerenques de la DTA i aquests van incrementant juntament amb la gravetat d'aquesta (Koss, Ober, Delis i Friedland, 1984; Bondi et al., 2002).

### **Planificació i resolució: Torre de Londres**

La capacitat de planificació ha estat àmpliament mesurada en les valoracions neuropsicològiques. Diversos autors, com per exemple Lúria, han definit la formulació de dur a terme plans i la manera d'aconseguir-ho és conceptualitzar un esquema, preparar els passos per a la seva execució i anticipar les seves conseqüències així com ser capaç de concebre les alternatives, pensar i prendre decisions (Junqué, 2007, Lezak et al., 2012).

Hi ha múltiples estudis que han mostrat el rol del lòbul frontal en la implicació de la capacitat de planificació (p. ex. Shallice, 1988), específicament en la regió dorsolateral (Owen, 1997). En el test de la Torre de Londres (TOL, per les seves sigles en anglès *Tower of London*), el subjecte ha d'anticipar una determinació de l'ordre dels moviments necessaris per a reorganitzar tres boles de diferents colors des de la seva posició inicial a una nova posició determinada (Shallice, 1982). Entre d'altres, la TOL es considera un dels tests més utilitzats per a una valoració extensa de les FFEE (Rabin, Barr i Burton, 2005), i a més a més implica altres capacitats cognitives com la memòria de treball (Kafer i Hunter, 1997).

Respecte al rendiment d'aquesta tasca en pacients amb DTA, estudis mostren que aquests pacients en etapes lleus i moderades rendien pitjor que el grup control (Rainville et al., 2002; Franceschi et al. 2007; Marchegiani, Gianelli i Odetti, 2010). Un altre treball exposa que els pacients amb DCLL realitzen més nombre de violacions (no seguiment de les normes) que subjectes control. A més a més, aquells pacients amb DCLL que presentaven un declivi cognitiu o funcional al llarg del temps realitzaven un major nombre de violacions respecte a aquells que mostraven estabilitat, per tant una capacitat pobra d'autocontrol de les respostes pot ser un indicatiu de demència (Rainville, Lepage, Gauthier, Kergoat i Belleville, 2012).

### **Perfils cognitius**

Un perfil cognitiu es pot descriure com una representació gràfica que mostra un conjunt de rendiments de diverses funcions cognitives avaluades en un subjecte. Aquest perfil permet visualitzar de manera ràpida quins són els dominis afectats i preservats i poder identificar el patró de característiques cognitives descrit en diferents patologies neurològiques. En aquest estudi, es presenten els perfils que mostren el rendiment dels tests cognitius que componen la bateria Neuronoma mitjançant puntuacions escalars, les quals s'obtenen dels anteriors estudis de normalització amb població cognitivament sana.

## 2. Entitat d'estudi

Amb l'objectiu d'oferir una contextualització de l'entitat estudiada en aquesta tesi doctoral, es realitza una descripció extensa en la qual inclou, per una banda, la definició, els criteris de diagnòstic clínic, i per l'altra banda, i les característiques neuropsicològiques i neuroanatòmiques corresponents de la DTA, el DCLL, el DCS i l'envelliment normal.

### 2.1. La demència tipus Alzheimer

La DTA és la principal causa de demència (Desai i Grossberg, 2005; Scheltens et al., 2016). La demència és una síndrome causada per una malaltia neurodegenerativa crònica caracteritzada per un deteriorament progressiu de les funcions cognitives i la capacitat funcional de la persona (Prince et al., 2013). Els límits entre els diferents tipus de demència, per exemple la demència vascular, la demència per cossos de Lewy i un subconjunt de malalties neurodegeneratives emmarcades dins de l'espectre de demència frontotemporal són difusos i sovint coexisteixen les formes anomenades mixtes (segons l'informe de la World Alzheimer's, 2009). La prevalença de la demència està incrementant significativament en la població d'arreu del món ja que el seu principal factor de risc és l'envelliment (Winblad et al., 2016). L'any 2012, l'Organització Mundial de la Salut i l'Alzheimer's Disease International va estimar que el nombre total de nous casos de demència a escala mundial és de gairebé de 7,7 milions. A més a més d'aquesta elevada prevalença, la demència comporta un impacte econòmic i social molt elevat, per tant es va concloure que la DTA i d'altres demències haurien de ser catalogades com a prioritat de la salut pública. Tots aquests aspectes condueixen a una millora en la recerca en la DTA, tant dins de l'àmbit de tractaments farmacològics i no farmacològics (p. ex. estimulació cognitiva, estimulació electrofisiològica i exercici físic) com en les noves tècniques de diagnòstic per a una detecció el més precoç i acurada possible.

La DTA es compon per un conjunt de símptomes cognitius, conductuals i funcionals. La dificultat de recordar fets recents és la manifestació clínica més comú quan debuta la malaltia i a mesura que el curs va progressant, poden aparèixer altres símptomes com desorientació, oscil·lacions en l'estat d'ànim, pèrdua de memòria més severa, canvis conductuals, alteracions en el llenguatge i dificultats en la deglució i la marxa (Winblad et al., 2016). L'increment de la discapacitat i del deteriorament en els múltiples dominis cognitius comporta interferències amb la funcionalitat de la vida diària influint en el context social i laboral (segons l'American Psychiatric Association, 1987).

Una manera de classificar la DTA és segons l'edat en que debuta. Si apareix abans dels 65 anys s'anomena presenil i si s'inicia posteriorment es denomina senil. La DTA presenil és menys freqüent (aproximadament el 6% dels casos) i una forma pot ser l'anomenada DTA familiar (aproximadament el 2% dels casos), la qual té un patró autosòmic dominant i vinculada principalment a tres gens: gen precursor de la proteïna amiloide (APP, per les seves sigles en anglès Amyloid Precursor Protein) i en els gens de la presenilina 1 i 2 (PSEN 1 i PSEN 2). En la resta de casos que no es considera hereditària, és a dir en la DTA esporàdica, a nivell genètic s'ha analitzat la vulnerabilitat que confereix ser portador de l'alel  $\epsilon 4$  de l'apolipoproteïna E (*APOE- $\epsilon 4$* ). Aquest alel és freqüent en la població general i augmenta el risc en patir la DTA. Corder et al. (1993) exposen que aquest risc incrementa del 20% al 90% i la mitjana de l'edat de debut disminueix dels 84 als 68 anys pel fet de ser portador d'un alel  $\epsilon 4$ . L'homozigosi, que implica ser portador de dos alels  $\epsilon 4$ , és pràcticament suficient per causar la DTA als 80 anys d'edat. Més enllà del risc purament genètic existeixen d'altres factors a tenir en compte per a l'aparició de la DTA: el mateix envelliment, els factors de risc vasculars i metabòlics, l'estil de vida, la dieta i d'altres factors com tenir antecedents de depressió, dany cerebral adquirit, exposicions laborals específiques (p. ex. metalls pesats) o agents infecciosos (p. ex. virus herpes simplex tipus 1).

Actualment, existeix la nomenclatura de DTA d'inici primerenc (Early-onset Alzheimer Disease) o d'inici tardà (Late-onset Alzheimer Disease) en funció si s'inicia també abans o després dels 65 anys. Un treball actual de Mendez (2017) estableix que les principals característiques de la forma primerenca envers la tardana són les següents: (i) nombre més elevat de casos que presenten variants no amnèsiques, (ii) més predisposició genètica, (iii) freqüència més elevada de *APOE- $\epsilon 4$*  en les formes d'inici amnèsic, (iv) curs més agressiu amb una taxa més elevada de mortalitat, (v) demora en el diagnòstic d'1,6 anys aproximadament, (vi) prevalença més elevada d'antecedent de dany cerebral d'origen traumàtic i menys elevada en factors vasculars de risc, (vii) més alteracions cognitives atencionals, executives, pràxiques i visuals envers dèficits en la memòria semàntica, (viii) majors problemes psicosocials, (ix) més atròfia cortical parietal i en la unió temporoparietal que hipocàmpica i temporal mesial, (x) més càrrega de proteïna tau/cabdells neurofibril·lars i (xi) major implicació de tractes de substància blanca.

Tal com s'ha introduït anteriorment, una de les característiques fonamentals de la DTA és el deteriorament progressiu de les funcions cognitives. Caracteritzar el perfil neuropsicològic ha contribuït de manera essencial per a l'associació de la DTA amb la seva neuropatologia, la diferenciació amb l'envelliment normal i alhora amb altres tipus de demència (Weintraud, Wicklund i Salmon, 2012). Al llarg dels anys, la recerca en aquest àmbit ha mostrat que l'alteració en la memòria episòdica és el símptoma de debut i més destacat en la DTA (vegeu revisió Salmon, 2000). Ja a l'any 1907 quan Aloysius "Alöis" Alzheimer va descriure per primer cop els símptomes neuropsicològics observats en una pacient de 51 anys anomenada Auguste Deter enfatitzava l'afectació de la memòria immediata (Alzheimer, 1907). Als anys 70, el conjunt d'estudis d'Edgar Miller en fases presenils de la malaltia van mostrar que l'alteració principal de la memòria era la de consolidar informació per la ràpida pèrdua d'informació en la memòria a curt termini i la dificultat de transferir aquesta informació per assolir un emmagatzematge a llarg termini (Miller, 1971; 1973).

La capacitat de codificació semàntica és menys efectiva en la millora de la memòria comparada amb subjectes CS (vegeu revisió Bäckman i Small, 1998) i difereixen del patró observat en la demència subcortical, la qual presenta dèficits en l'evocació de nova informació però millora amb ajuda en la recuperació (p. ex. proporcionar claus de reconeixement) (Buschke, Sliwinski, Kuslansky i Lipton, 1997; Cummings, 1990). A més a més, els pacients amb DTA sovint produeixen errors d'intrusió (evocar informació que s'ha après anteriorment durant l'assaig d'evocació de nou material) (Jacobs, Salmon, Tröster i Butters, 1990). Per tant, el dèficit mnèsic observat en pacients amb DTA no es tractaria d'una alteració en accedir a la informació sinó per un problema de codificació i emmagatzematge d'aquesta, això comporta que el record no millori amb la inducció de claus ni en tasques de reconeixement, en les quals poden aparèixer un gran nombre de falsos positius. Aquest dèficit de la memòria episòdica concorda amb estudis anteriors que mostren una afectació primerenca d'estructures del lòbul temporal medial (hipocamp i còrtex entorrinal) (Hyman, Damasio, Van Hoesen i Barnes, 1984; Braak i Braak, 1991).

En els pacients amb DTA, el llenguatge també es pot afectar mitjançant pèrdua, de manera global, de contingut en la parla espontània. La literatura ha exposat dèficits més específics en aquesta esfera com són en la denominació per confrontació, en la fluència



verbal (particularment en la de tipus categorial semàntic) i en una reducció de la capacitat en evocar informació molt consolidada (Hodges i Patterson, 1995; Nebes, 1989). La fluència verbal també s'observa freqüentment alterada en la DTA (Martin i Fedio, 1983; Monsch et al. 1992). El deteriorament específic de les xarxes de coneixement semàntic descrites en els estadis primerencs de la DTA comporten una execució més pobre en l'evocació categorial (fluència semàntica) que en la de tipus fonològic encara que ambdues tasques requereixin capacitats d'accés i recuperació del llenguatge (Chan, Salmon, Butters i Johnson, 1995).

D'altra banda, també hi ha evidències de diverses alteracions de les FFEE subtils en els estadis inicials de la malaltia (Salmon i Bondi, 2009). La capacitat de flexibilitat o la resolució de problemes es van observar afectades en pacients amb DTA (Bondi et al. 1993, Lefleche i Albert, 1995). Una troballa de Clark et al. (2012) exposa que aquelles FFEE que requereixen capacitats d'inhibició i d'alternança es poden veure alterades en fases prodròmiques de la DTA. En aquest sentit, s'han trobat alteracions en la capacitat d'atenció i de memòria de treball, més freqüentment en aquelles tasques atencionals complexes que requereixen components del processament dual i d'alternança i en tasques de memòria de treball que depenen del control dels recursos atencionals (Nestor, Parasuraman, Haxby i Grady, 1991; Parasuraman i Haxby, 1993; Perry i Hodges, 1999). La literatura ja ha descrit al llarg dels anys que els dèficits en la memòria de treball són relativament lleus en pacients amb DTA, i els quals es caracteritzen per l'alteració del component "executiu central" (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie i Spinnler, 1991; Collete, Van der Linden, Bechet i Salmon, 1999). Malgrat aquestes troballes, les alteracions de les FFEE tenen un paper menys prominent en la DTA comparat amb la demència subcortical, la qual està associada amb una disfunció del sistema fronto-estriat (Bondi, Edmonds i Salmon, 2017).

A més a més, s'han descrit diferents símptomes apràxics en la DTA, tant d'apràxia ideomotora com ideatòria (Benke, 1993). Tot i que alguns estudis exposen que l'apràxia és una característica de les fases avançades de la DTA (Cummings i Benson, 1983), però hi ha evidència posterior que aquest dèficit pot aparèixer en les fases inicials (Crutch, Rossor i Warrington, 2007). Pel que fan les capacitats visuoespacials, també s'han descrit dèficits que poden aparèixer en pacients amb DTA. S'han observat dèficits en

la capacitat perceptiva, en la discriminació de formes, colors i contrast, detecció del moviment i d'altres funcions d'ordre superior com la lectura, orientació visuoespacial i patrons de cerca (Harciaiek i Jodzio, 2005; Iachini, Iavarone, Senese, Ruotolo i Ruggiero, 2009; Cronin-Golomb, 2011; Quental et al., 2013). També s'han detectat alteracions a l'hora de realitzar tasques visuoespacials però que requereixen altres capacitats com el coneixement conceptual (p. ex. test del rellotge) o capacitat de planificació (p.e disseny de cubs) (Bondi et al., 2017). Les alteracions visuoespacials sovint passen desapercebudes i són un símptoma de l'afectació d'estructures parietals que s'observa en les etapes inicials de la DTA (Salimi et al., 2018).

La presentació típica de la DTA és mitjançant una síndrome amnèsica però hi ha un 30% de casos on s'observa un fenotip no amnèsic i es caracteritzen per una menor freqüència d' *APOE-ε4* i una major atrofia cortical (Mckhann et al., 2011). Des de fa un temps, s'ha destacat el possible solapament entre el diagnòstic de la DTA i d'altres malalties neurodegeneratives com l'afàsia progressiva primària, l'atrofia cortical posterior, la degeneració corticobasal i la demència frontotemporal (Kramer i Miller, 2000). Existeixen diversos subtipus de la DTA no amnèsica segons el quadre clínic inicial predominant: alteració del llenguatge, afectació prominent de la visuopercepció, alteració conductual i/o disexecutiva (Galton, Patterson, Xuereb i Hodges, 2000; Kramer i Miller, 2000). En totes aquestes condicions, són necessàries totes aquelles proves pertinents per al diagnòstic diferencial i així, comprovar que no es tracta d'una altra malaltia neurodegenerativa.

Ademés dels dèficits cognitius, també poden aparèixer diverses manifestacions neuropsiquiàtriques durant el transcurs de la malaltia en un gran nombre de pacients. Alguns estudis poblacionals exposen que l'aparició de símptomes conductuals o neuropsiquiàtric és més freqüent en pacients amb DTA i amb DCLL que en la població general (Lyketsos et al., 2002; Geda et al., 2008). Segons un estudi posterior de Lyketsos et al. (2011), la depressió i l'apatia són els símptomes més comuns en aquests pacients tot i que l'aparició de l'agitació tant verbal com física també és freqüent durant tots els estadis de la malaltia. A mesura que va avançant la malaltia poden sorgir d'altres manifestacions com deliris i al·lucinacions, així com una persistència de l'apatia i una agressivitat cada cop més freqüent. Addicionalment, es poden trobar alteracions en els ritmes de son-vigília comparant amb subjectes sans.

Els primers criteris diagnòstics per a la DTA i que han estat utilitzats durant més anys, són els proposats pel grup *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ARDA) (Mckhann et al. 1984) els quals diferenciava entre DTA probable i possible (taula 2). Les seves limitacions han estat evidents al llarg del temps, ja que la seva sensibilitat era de mitjana del 81% però la seva especificitat podia disminuir fins al 48% (Monge, 2018).

Des de fa més d'una dècada, els resultats de múltiples estudis en quant la neuropatologia típica de la DTA han esdevingut essencials per a poder explicar l'origen de la malaltia i, actualment poder establir l'ús de biomarcadors per al diagnòstic. Per a aquest fet, els criteris per al diagnòstic de la DTA han anat evolucionant i adequant-se segons les noves troballes amb l'objectiu de consensuar i estandarditzar internacionalment uns criteris que proporcionin major certesa. Els criteris actuals són els proposats per la *National Institute on Aging and Alzheimer's disease Association* (NIA-AA) els quals tenen en compte aquests biomarcadors per a la classificació. Pel fet que els biomarcadors esdevé una de les variables principals del present estudi, la descripció d'aquests s'expliquen d'una manera més detallada a l'apartat posterior juntament amb l'actualització dels criteris diagnòstics.

**Taula 2: Criteris NINCDS-ADRDA per a la DTA (McKhann et al., 1984)**

**I. Criteris per al diagnòstic de la DTA 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 dues 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.
6. Absència d'alteracions sistèmiques o d'altres malalties cerebrals que per elles mateixes puguin causar trastorns progressius en la memòria i la cognició

**II. El diagnòstic de la DTA probable està sostingut per:**

1. Deteriorament progressiu de funcions cognitives específiques com el llenguatge (afàsia), les habilitats motores (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: PL avaluada mitjançant tècniques estàndard normal, patró normal o increment d'activitat lenta en l'ECG, evidència d'atròfia cerebral en el TAC o la RM i progressió documentada mitjançant observacions seriadades

**III. Altres característiques clíniques consistents amb el diagnòstic de la DTA probable, després de l'exclusió d'altres causes de demència diferents de la malaltia d'Alzheimer:**

1. Planells 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-hi signes motors (increment del to muscular, mioclònies o trastorns de la marxa)

**IV. Trets que fan incert el diagnòstic de la DTA probable**

1. Inici brusca
2. Troballes neurològiques focals com hemiparèsia, trastorns sensorials, defectes de camps visuals i incoordinació en fases primerenques o del curs de la malaltia
3. Crisis o trastorns de la marxa en l'inici o molt al principi del curs de la malaltia

**V. Diagnòstic de la DTA possible**

1. Es pot realitzar en base de la síndrome de demència, en absència d'altres alteracions neurològiques, psiquiàtriques o sistèmiques suficients per a causar demència, i en presència de variacions en el inici, la presentació i el curs clínic
2. Es pot realitzar en presència d'una segona malaltia sistèmica o malaltia cerebral suficient per a produir demència, que no es considera ser la causa de la demència
3. S'hauria d'usar en estudis d'investigació quan s'identifica un únic trastorn cognitiu greu en absència d'una altra causa identificable NINCDS-ARDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association DTA, demència tipus Alzheimer, MMSE, Mini-Mental State Examination, PL, punció lumbar, ECG, electroencefalograma, TAC, tomografia axial computeritzada, RM, ressonància magnètica

NINCDS-ARDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association DTA, demència tipus Alzheimer, MMSE, Mini-Mental State Examination, PL, punció lumbar, ECG, electroencefalograma, TAC, tomografia axial computeritzada, RM, ressonància magnètica

## 2.2. El deteriorament cognitiu lleu

Al llarg dels anys, el DCLL ha estat un terme el qual ha generat controvèrsia. La primera proposta anomenada *Mild Cognitive Impairment* (MCI), va ser creada per Flicker, Ferris i Resberg (1991) i es referia a un conjunt de la població que presentava un declivi de les seves funcions cognitives durant el transcurs de dos anys però en absència de demència. Més endavant, s'ha definit el DCLL com una condició heterogènia caracteritzada per canvis cognitius lleus associats per diverses etiologies subjacents (Schneider, Aggarwal, Barnes, Boyle i Bennett, 2009). Com a dada epidemiològica, s'estima que la prevalença internacional de DCLL en població adulta a partir dels 60 anys es troba al voltant del 6% i el 12% (Sachdev et al., 2015) i segons un estudi actual en població dels Estats Units d'Amèrica aproximadament 15 milions de persones es diagnosticaran de DCLL l'any 2060 (Brookmeyer, Abdalla, Kawas i Corrada, 2018).

L'espectre del DCLL ha anat variant al llarg dels anys. Crook et al. (1986) van proposar el terme “deteriorament associat a l'edat” el qual va incloure el primer criteri psicomètric en quant el rendiment cognitiu d'aquest grup en comparació amb la població, concretament, d'1 desviació estàndard per sota. Posteriorment, Petersen (1999) va definir el deteriorament cognitiu focalitzat en memòria el qual va ser anomenat com DCLL de domini únic tipus amnèsic i es va considerar que el rendiment en aquest domini cognitiu resultés d'1,5 desviacions estàndard per sota de la mitjana de la població cognitivament sana. Més endavant, Winblad et al. (2004) van proposar un conjunt de recomanacions per als criteris de DCLL general (vegeu **taula 3**) amb l'objectiu de seguir una tendència gradual per a realitzar una classificació del DCLL.

Al mateix temps, es van definir subtipus de DCLL segons el nombre de dominis cognitius que es mostraven afectats. D'aquesta manera, es van classificar com “domini únic” o “domini múltiple” (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004) i segons la seva etiologia. El subtipus “DCLL amnèsic” es va considerar com aquell més indicatiu de la DTA. Els criteris per al DCLL amnèsic de Petersen (2004) són: (i) queixes cognitives normalment corroborades per un informant; (ii) dèficit de memòria objectiu respecte el seu grup d'edat; (iii) capacitats cognitives globals preservades fonamentalment; (iv) preservació de gran part de les activitats funcionals i (v) no evidència de demència.

**Taula 3: Recomanacions pels criteris generals de DCLL (Winblad et al, 2004)**

**Criteris generals de DCLL**

No normal, no dement (No compleix criteris (DSM IV, ICD 10) d'una síndrome de demència)

**Deteriorament cognitiu**

Dèficits cognitius reportats pel mateix pacient i/o per un informant i objectivat en tasques cognitives i /o evidència d'empitjorament al llarg del temps mitjançant tasques cognitives

**Activitats bàsiques de la vida diària preservades / mínima alteració en tasques complexes instrumentals**

DCLL, Deteriorament Cognitiu lleu, DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

A continuació, en la **taula 4** es mostren altres criteris els diferents subtipus de DCLL segons la seva classificació clínica i patogènesi mostrada en el treball de Petersen et al. (2009) i que va ser adaptada de Petersen (2003).

**Taula 4: Classificació dels subtipus de DCLL segons patogènesi (Petersen et al. 2009, adaptada de Petersen, 2003)**

		<b>Degeneratiu</b>	<b>Vascular</b>	<b>Psiquiàtric</b>
<b>DCLL Amnèsic</b>	Domini únic	DTA		DPR
	Domini múltiple	DTA	DV	DPR
<b>DCLL No amnèsic</b>	Domini únic	DFT		
	Domini múltiple	DCL	DV	

DTA, demència tipus Alzheimer; DFT, demència frontotemporal, DCL, demència per cossos de Lewy; DV, Demència vascular, DPR, Depressió

Els dèficits en la memòria que s'han descrit en el DCLL amnèsic s'associen a la presència d'atròfia en les àrees i estructures del lòbul temporal medial com l'hipocamp, el còrtex entorrinal, l'amígdala i la circumvolució parahipocampal medial (Du et al., 2001; Wolf et al., 2004; Whitwell et al., 2007; Hua et al., 2008). El "DCLL no amnèsic" sol progressar a altres patologies neurodegeneratives com la demència frontotemporal o per cossos de Lewy (Petersen i Morris, 2005; Smith i Bondi, 2013). Aquells casos categoritzats com DCLL amnèsic multidomini, és a dir, pacients amb DCLL que presenten dèficits en altres capacitats cognitives a més a més de la memòria també poden desenvolupar a DTA o demència vascular segons la seva patogènesi (Petersen et al. 2009).

A més a més de la memòria, altres capacitats cognitives que s'observen afectades més freqüentment són les FFEE (Royall, Chiodo i Polk, 2004; Kramer et al., 2006). En aquells casos anomenats com DCLL multidomini no amnèsic presenten alteracions en més d'un domini cognitiu com les FFEE, el llenguatge o les capacitats visuoespacials (Petersen, 2004).

D'altra banda, és important esmentar que tot i no compleixen criteris de demència, els pacients amb DCLL poden presentar dependència en algunes activitats instrumentals de la vida diària. La gravetat d'aquests dèficits es considera lleu, ja que la majoria no requereixen l'assistència d'altres persones (Brown, Devanand, Liu, Caccapolo i Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2011). Un estudi de Marshall et al. (2015) exposa que els pacients amb DCLL tenen més dificultats amb el record d'esdeveniments i amb administrar el registres d'impostos que els subjectes cognitivament sans. Encara que els dèficits centrats en memòria es consideren com a símptoma distintiu per a la progressió a demència, en la revisió de Royall et al. (2007) exposa que algunes mesures de FFEE mostren una correlació més elevada amb algunes capacitats funcionals, particularment en la presa de decisions en aspectes mèdics i financers que amb altres dominis cognitius com la memòria, l'atenció i funcions visuespacial. És necessari ampliar la recerca en l'esfera funcional dels pacients amb DCLL on es mostri el valor predictiu dels diferents dominis cognitius quant a la capacitat de dur a terme les activitats de la vida diària. D'aquesta manera, els clínics podrien adaptar les intervencions funcionals segons el perfil cognitiu de cada pacient (Mansbach i Mace, 2018).

S'han descrit diverses manifestacions en l'espectre neuropsiquiàtric en pacients amb DCLL. Aproximadament el 50% d'aquests pacients tenen un o més símptomes en aquest àmbit (Geda et al., 2008). En quant la prevalença segons els subtipus de DCLL, s'ha descrit que els símptomes depressius i d'ansietat són molt prevalents tant en DCLL amnèsic tant com en DCLL no amnèsic tot i que un estudi de Geda et al. (2008) exposa que la manifestació d'apatia, agitació i la irritabilitat era lleugerament major en DCLL amnèsic envers el no amnèsic. Per altra banda, les al·lucinacions i trastorns del son s'observen amb major freqüència en DCLL no amnèsic (Rozzini et al., 2008).

Amb l'objectiu d'actualitzar els criteris, Albert et al. (2011) van publicar els criteris per al diagnòstic de DCLL mitjançant l'actualització de les guies de la NIA-AA. La redacció d'aquests nous criteris es basen en els anteriorment comentats de Petersen (2004) i tenen, per una part, l'objectiu de possibilitar l'ús d'aquests en el context de recerca clínica o assaigs clínics i proporcionar als professionals sanitaris uns criteris diagnòstics "de base" quan no existeix la possibilitat d'accedir a tècniques avançades de neuroimatge ni a l'anàlisi de biomarcadors. La definició dels criteris proposats per Albert et al. (2011) per a definir

el DCLL com a síndrome clínica i cognitiva es componen per: (i) evidència de preocupació per un canvi cognitiu ja sigui experimentat pel mateix pacient, o per un informant o per l'observació d'un clínic qualificat; (ii) evidència d'afectació cognitiva en un o més dominis observant un pitjor rendiment respecte a l'edat i el nivell d'escolaritat del pacient. Si hi ha la disponibilitat d'una valoració cognitiva longitudinal, s'hauria d'observar un declivi en les capacitats al llarg del temps. Aquest canvi pot ocórrer en múltiples dominis cognitius com la memòria, les FFEE, l'atenció i les capacitats visuoespacials. Un dèficit en la memòria episòdica és el símptoma més comú en els pacients amb DCLL els quals tindran un diagnòstic de DTA; (iii) preservació de l'autonomia en les habilitats funcionals. Els pacients amb DCLL poden presentar lleus dificultats i ser menys eficients en dur a terme tasques quotidianes complexes respecte al seu nivell basal com per exemple gestionar aspectes financers o planificar compres però, de manera general, preserven la seva independència en la funcionalitat de les activitats de la vida diària amb una mínima ajuda o supervisió; (iv) no existeix evidència de demència. Aquests canvis cognitius observats no provoquen una alteració significativa a la seva funcionalitat social o ocupacional.

### **2.3. El declivi cognitiu subjectiu**

El DCS es defineix com un deteriorament persistent de les capacitats cognitives que la mateixa persona experimenta en comparació amb el seu estat anterior i que presenta un rendiment normal en l'avaluació neuropsicològica (Jessen et al., 2014). El DCS pot aparèixer al final de la fase preclínica de la MA tot i l'absència de dèficits en tests cognitius estandarditzats (Rabin, Smart i Amariglio, 2017). Un meta-anàlisi conclou que els subjectes en edat senil que presenten DCS tenen el doble de probabilitat de desenvolupar demència respecte a aquells que no presenten i, aproximadament, un 2,3% i un 6,6% d'aquests amb DCS progressaran a demència i a DCLL respectivament cada any (Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yádegarfars i Stubbs, 2014). Aquestes dades expliquen per què el DCS ha esdevingut un objectiu per a la recerca actual i un marcador potencial per l'aparició del deteriorament cognitiu causat per a la DTA tot i que per a considerar-lo un marcador fiable, les queixes cognitives referides en el context del DCS haurien de mostrar estabilitat durant el temps per així demostrar una consistència interna (Ávila-Villanueva i Fernández-Blázquez, 2017).



En els últims anys, el grup de treball internacional anomenat *The Subjective Cognitive Decline Initiative* ha publicat uns criteris en quant el DCS en la fase preclínica. Aquests autors proposen el terme “declivi cognitiu subjectiu plus” el qual es compon d’unes característiques que augmenten la probabilitat d’estar patint MA en fase preclínica (Jessen et al., 2014). Aquestes característiques són que la queixa referida es focalitzi en memòria, que hagi aparegut en els últims cinc anys, preocupació important, la percepció que el nivell cognitiu és inferior a la del seu grup d’edat i que un informant confirmi aquest empitjorament. Òbviament, per donar-li valor al DCS en l’àmbit de la MA s’han d’excloure altres causes que poden causar queixes de memòria com per exemple els trastorns psiquiàtrics (Stuart Neto i Nitrini, 2016). S’ha observat que en les persones cognitivament sanes però que reuneixin aquestes característiques de DCS s’augmenta fins a quatre vegades el risc de desenvolupar DCLL en només un any comparat amb aquells subjectes que no presenten queixes cognitives (Fernández-Blázquez, Ávila-Villanueva, Maestú i Medina, 2016).

En un treball posterior de Molinuevo et al. (2017), es van publicar una sèrie de recomanacions per a la implementació del DCS i per harmonitzar les mesures amb l’objectiu de convertir-lo en un concepte comparable i generalitzable entre els diferents estudis. Algunes d’elles són: harmonitzar tant la detecció com la valoració del DCS amb eines validades i que en aquestes es considerin diversos aspectes (p. ex. entrevistes estructurades que recullin tant la informació referida pel mateix pacient com la proporcionada per un informant) i per una altra part, tenir en compte el període de temps (saber des de quan la persona té una percepció de deteriorament cognitiu). S’han realitzat estudis que comparen subjectes amb DCS i sense DCS i s’han trobat dèficits cognitius subtils (Koppara et al., 2015) i una disminució en el gruix d’àrees cerebrals relacionades amb la DTA com el còrtex entorrinal (Jessen et al., 2006) en subjectes que presentaven DCS. A més a més, un estudi actual mostra que aquelles persones que compleixen criteris de DCS-Plus mostren pitjors rendiments en memòria i en una tasca executiva i menys volum de substància grisa respecte aquells subjectes amb DCS, fet que dóna suport a aquest terme com a criteri de diferenciació entre una mostra de subjectes amb característiques de DCS (Sánchez-Benavides et al., 2018).

## 2.4. L'envelliment normal

L'envelliment es defineix com una pèrdua progressiva de la integritat fisiològica la qual condueix a un deteriorament de les funcions i a un increment de la vulnerabilitat davant la mort. Aquest procés és un dels factors de risc primaris de les principals patologies de l'ésser humà incloent el càncer, la diabetis, les patologies cardiovasculars i les malalties neurodegeneratives (López-Otín, Blasco, Partridge, Serrano i Kroemer, 2013). Encara que la demència o el DCLL siguin dues condicions freqüents en població en edat avançada, part d'aquesta població en absència de la malaltia pot presentar canvis subtils en la cognició els quals s'associen únicament amb l'edat. És important tenir coneixement sobre aquests canvis cognitius normals, ja aquests poden influir sobre el nivell de funcionalitat en la població de gent gran i per ajudar-nos a distingir entre el que es considera normal amb el que és propi d'una patologia (Harada, Natelson Love i Triebel, 2013).

Existeix heterogeneïtat en quant el declivi d'algunes funcions cognitives com la velocitat de processament i el raonament envers la gent gran (Wisdom, Mignogna i Collins, 2012). Per una banda, el vocabulari es mostra resistent a l'envelliment cerebral, d'altra banda, el raonament conceptual i la memòria mostren un deteriorament gradual (Harada et al., 2013). El conjunt d'habilitats i coneixements coneguts com a intel·ligència cristal·litzada es manté estable durant etapes d'edat avançades, en canvi, aquelles habilitats relacionades amb processar i comprendre informació així com la resolució de problemes i gestió de l'entorn, velocitat del processament, memòria i habilitats psicomotores experimenten una davallada progressiva (Salthouse, 2012). Els rendiments en les tasques atencionals complexes, com l'atenció dividida també s'observa un efecte negatiu de l'edat (Salthouse, Fristoe, Lineweaver i Coon, 1995) tot i que també s'ha observat en tasques simples de span (Lezak et al., 2012).

Pel que fa al conjunt de FFEE, hi ha múltiples estudis on exposen una davallada per l'edat d'algunes d'aquestes capacitats (p. ex. Wecker, Kramer, Wisniewski, Delis i Kaplan, 2000; Salthouse, 2010). En canvi, la capacitat de discriminar similituds, el significat de refranys i el raonament amb material familiar romanen estables durant el transcurs de la vida (Harada et al., 2013). Diversos processos de la capacitat de memòria com l'habilitat de seleccionar informació rellevant (Darowski, Helder, Zacks, Hasher i Hambrick, 2008) i l'ús d'estratègies per aprendre i recordar nova informació (Delis, Kramer, Kaplan i Ober,

2000) es veuen afectats per l'envelliment cognitiu normal. Per altra banda, el tipus de memòria implícita, és a dir la memòria que no implica un control amb esforç, es manté preservada (Lezak et al., 2012). Respecte al llenguatge, algunes característiques d'aquest com el vocabulari es manté estable al llarg dels anys (Salthouse, 2009) però d'altres com la denominació per confrontació o la fluència verbal experimenten una davallada en aquestes edats avançades (Zec, Markwell, Burketti Larsen, 2005; Salthouse, 2012). Sobre les habilitats visuoespacials, com per exemple la capacitat de reconeixement d'objectes o la localització d'aquests en l'espai, no empitjoren amb el pas del temps (Harada et al., 2013) en canvi les habilitats visuoconstructives sí que presenten un declivi amb l'edat (Howieson, Holm, Kaye, Oken i Howieson, 1993).

A part de l'edat per se, existeixen dos factors que s'ha demostrat que tenen un efecte a l'aparició de canvis cognitius. Per una part, l'estil de vida és una variable que influeix en la variabilitat que s'observa entre els canvis cognitius que presenten les persones. Existeixen evidències que les persones en edat avançada que mantenen un estil de vida actiu i que duen a terme diverses activitats ajuda a prevenir de canvis cognitius relacionats amb l'edat i al debut d'una demència (Harada et al., 2013). Per altra part, una altra teoria emergent sobre la prevenció del deteriorament cognitiu relacionat amb l'edat és la de la reserva cognitiva. Aquesta teoria explica que certes característiques com el nivell d'escolaritat, la participació en certes activitats, nivells més elevats d'estatus socioeconòmic i el nivell d'intel·ligència basal són protectors d'aquelles manifestacions clíniques relacionades amb patologies cerebrals (Stern, 2002; Scarmeas i Stern, 2003; Fotenos, Mintun, Snyder, Morris i Buckner, 2008).

En persones CS, també s'han descrit diversos canvis tant estructurals com funcionals cerebrals els quals es poden relacionar amb els canvis en la cognició. El volum de la substància grisa disminueix sobretot en àrees cerebrals prefrontals (Harada et al., 2013), així com en els lòbuls temporals i hipocamp. En canvi, aquesta atrofia no s'observa en el còrtex entorrinal al contrari que els pacients amb DTA (Raz, Rodrigue, Head, Kennedy i Acker, 2004). Durant el transcurs dels anys, en edats avançades les neurones també pateixen canvis morfològics com una disminució en la longitud dendrítica i una disminució d'espines dendrítiques els quals comporten una reducció de la densitat sinàptica (Dickstein et al., 2007). Quant a la substància

blanca cerebral, alguns estudis han mostrat una disminució en la integritat dels tractes més prominent en la regió anterior (O'Sullivan et al., 2001), i a la regió central del cos callòs, fet que es pot relacionar amb la davallada de les capacitats cognitives relacionades amb l'edat (Madden et al., 2009).

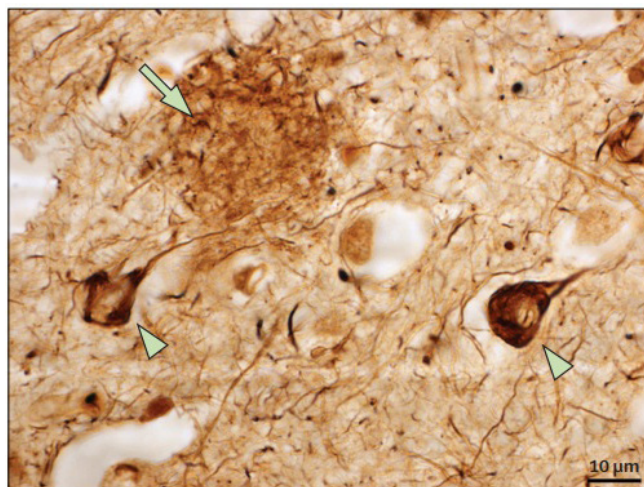
### 3. Fisiopatologia i biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer

El present apartat es divideix en tres parts: en primer lloc es descriu la fisiopatologia de la MA, i posteriorment s'explica de manera extensa els diferents tipus de biomarcador en el context d'aquesta malaltia. La segona part mostra l'actualització dels criteris diagnòstics clínics i de recerca amb la inclusió dels biomarcadors. Per últim, en la tercera part es descriuen les diferents troballes de correlació entre les diferents mesures de biomarcadors i rendiments cognitius dins d'aquesta entitat d'estudi.

És important esmentar el canvi de terminologia de “DTA” a “MA”, ja que actualment es denomina MA quan existeix una evidència biològica de la patologia. Per aquest motiu, en aquest darrer apartat es fa servir el terme MA.

La patologia de la MA es defineix pel cúmul de proteïnes de conformació anòmala, d'una banda, de plaques senils extracel·lulars formades per fibril·les de  $\beta A$  que deriven de la proteïna precursora (APP), i d'altra banda, de cabdells neurofibril·lars intracel·lulars de la proteïna tau (Winblad et al., 2016). Una hiperfosforilació anormal del microtúbuls associats amb la proteïna tau i els canvis neurofibril·lars que aquesta comporta són un dels components més importants pel que fa la patologia de la MA (Mandelkowitz i Mandelkowitz, 1998). Per tant, les diferents troballes han suggerit que la concentració de les plaques de  $\beta A$  conjuntament amb la deposició de la proteïna tau en forma de cabdells neurofibril·lars està associat amb el dany neuronal (Jack et al. 2011).

En la **figura 3** es pot observar la presència de les plaques d'amiloide formades per l'acumulació extracel·lular de fibril·les (fletxa) i els cabdells neurofibril·lars intracel·lulars de proteïna tau hiperfosforilada (triangle).



### 3.1. Biomarcadors

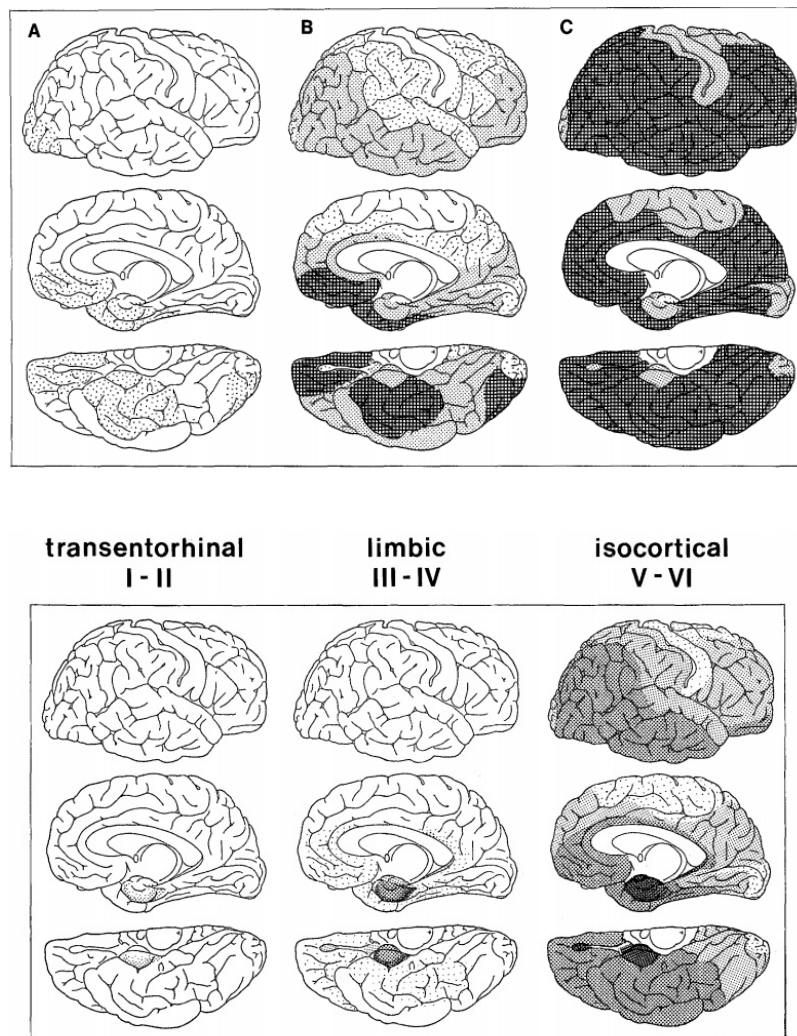
Anys enrere, el diagnòstic de la MA probable va ser definit com una síndrome clínicopatològic basat en la presència de demència i descartant altres possibles etiologies i el qual només es podia confirmar post-mortem (McKhann et al. 1984). L'avenç en diverses tècniques diagnòstiques ens ha permès caracteritzar in vivo diversos biomarcadors en aquesta malaltia. El terme biomarcador és una paraula composta de “marcador biològic” i es defineix com un conjunt d'indicadors objectius i percebuts externament de l'estat “mèdic” del pacient (no els perceben ells mateixos) els quals poden ser mesurats amb exactitud i reproduïbilitat (Strimbu i Tavel, 2010). També es poden definir com a paràmetres (fisiològics, bioquímics i anatòmics) que es poden mesurar in vivo i que descriuen característiques específiques del procés patofisiològic relacionat amb una patologia concreta (Jack et al. 2011). La caracterització d'aquests biomarcadors han permès de canviar el concepte de la MA com una entitat clínicopatològica a una entitat clínicobiològica (Molinuevo, Minguillon, Rami i Gispert 2018).

Els biomarcadors es classifiquen en dues categories: fisiopatològics i topogràfics (Dubois et al., 2014). Múltiples estudis han mostrat una correlació òptima entre els biomarcadors fisiopatològics i la patologia d'Alzheimer subjacent en estudis *post-mortem* (p. ex. Seppala et al. 2012). L'estudi d'aquestes característiques més citat, és el treball de Braak i Braak (1991) en el qual s'exposà el patró de progressió cerebral dels dipòsits d'amiloide i dels

**Figura 3:** Imatge dels canvis neuropatològics distintius de la Malaltia d'Alzheimer

(Font: Winblad et al., 2016)

cabdells neurofibril·lars. Pel que fa a la distribució de l'acumulació de l'amiloide a l'isocòrtex, es proposen tres estadis (**figura 4**): l'estadi A en el qual afecta lleument a la regió basal frontal, temporal i occipital, l'estadi B que afecta el còrtex d'associació i finalment l'estadi C que implica totes les àrees incloent les primàries. Els canvis neurofibril·lars, en canvi, es descriuen sis (**figura 5**): estadis I-II on hi ha afectació en el còrtex transentorrinal, els III i IV on s'afegeixen estructures del sistema límbic i V-VI que implica una àmplia afectació cortical

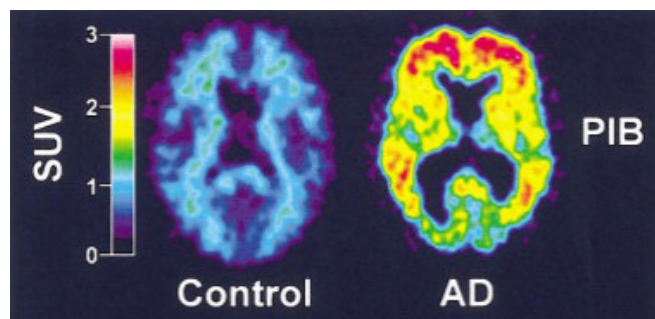


**Figura 4:** Imatge de la progressió cerebral dels dipòsits d'amiloide (Font: Braak i Braak, 1991)

**Figura 5:** Imatge de la progressió cerebral dels cabdells neurofibril·lars (Font: Braak i Braak, 1991)



Els biomarcadors fisiopatològics actuals permeten identificar un element molt distintiu d'una etiologia concreta *in vivo*. Des de fa uns anys, múltiples estudis han descrit de manera extensa que aquests es basen en l'acumulació de proteïna  $\beta A$ , concretament el subtipus que conté 42 aminoàcids ( $\beta A_{1-42}$ ) i la concentració de la t-tau i tau fosforilada (p-tau) (per a revisions més actuals vegeu Olsson et al., 2016; Counts, Ikononovic, Mercado, Vega i Mufson, 2017 i Blennow i Zetterberg, 2018). Aquests biomarcadors poden ser mesurats, per una banda, en LCR mitjançant l'extracció d'aquest per una PL i també mesurades per la tècnica de neuroimatge molecular de la tomografia per emissió de positrons (PET, per les sigles en anglès Positron emission tomography): PET-Amiloide i PET-tau mitjançant traçadors sensibles a la càrrega d'aquestes proteïnes. Aquestes mesures són les que es consideren més representatives per a descriure la patologia de la MA (p. ex. Buerger et al., 2006; Clark et al., 2006; Tapiola et al., 2009). La **figura 6** mostra la primera imatge de PET-Amiloide amb el traçador de Pittsburgh Compound-B que diferencia un subjecte CS i un altre amb MA (Klunk et al. 2004).



Pel que fan els biomarcadors en LCR, la literatura ha exposat al llarg dels anys que el patró de baixes concentracions de  $\beta A_{1-42}$  i elevades concentracions de proteïna t-tau i p-tau en LCR són característiques de la MA (p. ex. Blennow et al., 2003; Clark et al., 2003). Amb l'objectiu d'obtenir una mesura més precisa, s'han proposat diferents índexs els quals combinen més d'un valor, un d'ells és l'índex en forma de ràtio entre els nivells d'ambdues proteïnes, concretament, la ràtio compoinda per nivells de la t-tau envers els de la proteïna  $\beta A_{1-42}$  la qual ha mostrat tenir una capacitat de discriminació més elevada entre pacients amb MA i CS i pacients amb altres demències (Maddalena et al. 2003).

**Figura 6:** Imatge de la tomografia per emissió de positrons amb Pittsburgh Compound-B

(Font: Klunk et al., 2004)



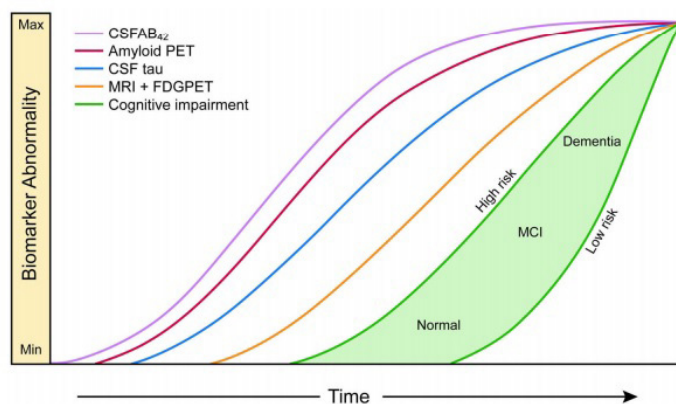
Un estudi recent exposa que el 72,4% de subjectes amb DCS i DCLL que van mostrar una ratio patològica, complien criteris de demència durant els 5 anys de seguiment envers el 18,7% de subjectes amb una ràtio normal (Sierra-Río et al., 2016). Per altra banda, l'índex anomenat "Perfil de LCR de la MA" creat per Hulstaert et al. (1999) també ha demostrat una capacitat diagnòstica elevada i va resultar molt similar malgrat l'ús de diferents mètodes analítics (Riemenschneider et al., 2002; Molinuevo et al., 2013). Per tant, el desenvolupament de les ràtios i dels índexs de combinació de diferents biomarcadors en LCR incrementen la precisió diagnòstica d'aquests (Molinuevo et al., 2018).

A més a més de la proteïna  $\beta A_{1-42}$ , la  $\beta A_{1-40}$  també ha estat estudiada en aquest context. S'han realitzat diversos estudis que indiquen que la  $\beta A_{1-40}$  com a mesura aïllada no mostra canvis en la MA (Lewczuk et al., 2004; Olsson et al., 2016) però la ràtio  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$ , en canvi, pot ser més discriminativa en la MA que la  $\beta A_{1-42}$  de manera aïllada i podria utilitzar-se de manera útil en la pràctica clínica (Lewczuk et al., 2004; Dumurgier et al., 2015).

L'altre tipus de biomarcadors són els topogràfics els quals manquen d'especificitat per a la MA però es consideren valuosos a l'hora de detectar i quantificar la progressió d'aquesta. S'obtenen mitjançant tècniques de neuroimatge estructural: la RM i de neuroimatge molecular: tomografia per emissió de positrons- fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, per les seves sigles en anglès Fluorodeoxyglucose- Positron emission tomography). Aquells que s'han relacionat amb la RM són l'atròfia temporal medial com a predictor de conversió a demència en pacients amb DCLL i l'atròfia hipocàmpica com a biomarcador robust en la fase prodròmica de la MA (Ikeda et al. 1994; Risarcher et al., 2009). Actualment, existeixen estudis de RM mitjançant la construcció en 3 dimensions (3D) que permeten realitzar anàlisis morfològics com per exemple la morfometria basada en voxel o el gruix del còrtex cerebral. Aquests mètodes quantitius permeten definir patrons d'atròfia subtils i característics de la MA com a marcadors de progressió (McConathy i Sheline, 2015). Per altra banda, el FDG-PET ha demostrat una sensibilitat elevada per a la detecció primerenca de disfunció cerebral en MA (Mosconi, 2005) gràcies a l'habilitat de detecció de la distribució de mort neuronal i la disfunció sinàptica *in vivo* mitjançant l'estimació de la taxa metabòlica cerebral local de consum de glucosa (Herholz, 2003). La disminució d'aquesta captació resulta amb un hipometabolisme de glucosa i, en la MA, s'ha observat un patró d'hipometabolisme de predomini cingular posterior i temporo-parietal posterior

i al *precuneus* amb preservació del còrtex sensoriomotor, el còrtex visual primari, els ganglis de la base, el tàlem i el tronc cerebral (Eisenmenger et al., 2016).

En els darrers anys i amb l'objectiu d'obtenir una estructura per a l'estadiatge in vivo de la MA, Jack i col·laboradors van elaborar un model de biomarcadors basant-se en la suposició que aquests mostren processos fisiopatològics específics. Aquests biomarcadors els van catalogar en dos tipus: mesures de deposició de  $\beta A$  (nivells de  $\beta A_{1-42}$  en LCR i PET-Amiloide positiu) i mesures de neurodegeneració (nivells de proteïna T-tau i P-tau en LCR, hipometabolisme en FDG- PET i atrofia en RM estructural). Aquest model (**figura 7**) es presenta mitjançant un diagrama de corbes sigmoïdes no idèntiques que representen cadascun dels valors dels biomarcadors els quals es tornen anormals d'una manera ordenada temporalment. En aquest gràfic, els autors van voler plasmar dos principis: Per una banda, la proximitat de les corbes dels biomarcadors indiquen una menor distinció temporal i, per altra banda, la  $\beta A_{1-42}$  en LCR i en PET són els indicadors més primerencs que la proteïna Tau en LCR. Posteriorment, apareixen els de FDG-PET i RM els quals són més propers a la progressió del deteriorament cognitiu. Per últim, la resposta cognitiva es representa com una zona delimitada per corbes que expressen el risc, les quals s'anomenen: "alt risc de deteriorament cognitiu" i "baix risc de deteriorament cognitiu" i es diferencien segons el risc genètic, la reserva cognitiva, l'estil de vida i la comorbiditat d'altres patologies cerebrals (més risc, més primerenc és el deteriorament cognitiu).



**Figura 7:** Imatge del model revisat de biomarcadors dinàmics de la cascada patològica d'Alzheimer (Font: Jack et al. 2013)

És interessant destacar dades la presència de patologia amiloide en persones que no presenten demència la qual pot ser detectada fins a 20-30 anys de desenvolupar demència tal com indica el meta-anàlisi de Jansen et al. (2015). Diversos estudis anteriors han detectat presència de  $\beta$ A en el còrtex en persones CS (entre el 20 i el 30%) (Dickson et al., 1992; Rodrigue, Kennedy i Park, 2009) però es va postular que aquestes persones es troben a una fase preclínica de la MA i que amb el temps desenvoluparien la malaltia (Pike et al., 2007). A més a més, un altre estudi de Rodrigue et al. (2012) exposa que en aquells adults CS s'observaven canvis cognitius subtils a mesura que l'acumulació de  $\beta$ A progressava. En el moment actual, s'està investigant sobre les diferències entre els biomarcadors de  $\beta$ A i Tau entre subjectes que presenten DCS i aquells que no. En aquesta línia, s'ha suggerit que aquests biomarcadors són útils per a diferenciar entre aquells individus amb DCS que desenvolupen deteriorament cognitiu amb el transcurs del temps (Colijn i Grossberg, 2015). Un estudi posterior de Wolfgruber et al. (2017) exposa que la combinació d'aquestes proteïnes en nivells anormals és el factor predictiu més útil en la progressió clínica en subjectes que presenten DCS tot augmentant la validesa i la utilitat d'aquesta condició com un estadi de risc "pre-DCLL" causada per la MA.

A causa de la importància d'incloure mesures de biomarcadors que determinen el diagnòstic causat per la MA, la nomenclatura s'ha anat adaptant amb l'objectiu de diferenciar les etapes que es consideren anteriors a la fase de demència, com la MA prodròmica i la MA preclínica. La MA prodròmica (Dubois et al., 2010) es defineix com un fase predemència de la MA la qual presenta símptomes de pèrdua de memòria episòdica tipus hipocàmica (caracteritzada per una manca de millora en el record quan és induït per claus de reconeixement) però no són prou greus per a l'afectació de les activitats de la vida diària i no poden garantir un diagnòstic de demència. En absència de cap referència dels biomarcadors específics el DCLL o el DCLL amnèsic roman a una classificació sindròmica que no pot equivaldre al diagnòstic de la MA prodròmica (Dubois et al., 2010). Per altra banda, segons els criteris de Sperling et al. (2011), la MA preclínica es defineix com aquella fase de la malaltia considerada asimptomàtica, això vol dir que no hi ha evidència de cap manifestació clínica com dèficits cognitius però sí hi ha presència d'un o més biomarcadors relacionats amb la MA.

### 3.2. Actualització dels criteris diagnòstics

Els criteris de NINCDS-ARDA de l'any 1984 varen ser els més utilitzats per a la DTA però en el context actual del coneixement dels biomarcadors, els diferents grups de treball s'han vist amb la necessitat d'actualitzar els criteris diagnòstics per tal d'assegurar la seva validesa. L'any 2011, la NIA-AA van publicar l'actualització dels nous criteris presentat en tres documents els quals diferenciaven entre la MA, el DCLL, el DCLL degut a MA i els estadis preclínic en MA. En aquests criteris, tant per la MA com pel DCLL, la classificació es basava en diferents graus de probabilitat els quals depenia de l'evidència demostrada per un o varis d'aquests biomarcadors (taula 5). A més a més, aquests els van dividir en dues categories: (i) acumulació de  $\beta A$  (retenció anormal mitjançant el traçador de PET i nivells baixos de  $\beta A_{1-42}$  en LCR) i (ii) biomarcadors de neurodegeneració o dany neuronal (nivells elevats de t-tau i p-tau en LCR; disminució de l'absorció de fluorodeoxiglucosa en el PET en el còrtex temporoparietal i atròfia en la RM en el lòbul temporal medial, basal i lateral i el còrtex parietal medial i lateral (Jack et al., 2011). Per altra banda, l'IWG també ha anat actualitzant i revisant els seus criteris diagnòstics des de l'any 2007 actualitzant la definició de la DTA amb la inclusió de mesures de biomarcadors i oferint un canvi de lèxic comú el qual ha estat fonamental per a la definició de les fases de predemència i diferenciació entre diverses formes de presentació de MA (Dubois et al., 2010; Dubois et al., 2014).

Existeixen algunes diferències entre aquests criteris, per una banda la NIA-AA dóna suport al diagnòstic de MA en aquells subjectes asíntomàtics però amb evidència d'acumulació de  $\beta A$ , en canvi els de la IWG classifiquen a aquests subjectes com a població en risc de patir la malaltia. Pel que fa als pacients amb DCLL, els criteris de la IWG requereixen un dèficit objectiu en la memòria episòdica mentre que aquest és menys restrictiu en els criteris de DCLL degut a la MA de la NIA-AA (Molinuevo, 2018). Malgrat aquestes diferències, qualsevol dels dos conjunts de criteris (NIA-AA o IWG) es recomana per al diagnòstic actual de MA (Monge, 2018).

Recentment, s'ha produït una actualització en la definició de MA que podria suposar un canvi en el paradigma contextual com a entitat clínico-patològica. L'any 2016, Jack et al. van proposar un nou sistema denominat "A/T/N" el qual només té en compte el perfil biològic per a la classificació dels subjectes independentment del seu estadi clínic i el

fenotip. En aquest cas, els biomarcadors s'han categoritzat com: acumulació de  $\beta$ A tant en LCR com en PET-Amiloide (A), patologia p-tau tant en LCR com en PET-tau (T) i neurodegeneració i biomarcador quantiatiu o topogràfic de neurodegeneració o dany neuronal tant en LCR, PET-FDG o RM estructural (N). Segons la combinació de positivitat i negativitat d'aquests marcadors els subjectes es classifiquen en les següents categories: "Biomarcadors de la MA normal", "Canvi no patològic de la MA" o "Contínuum de la MA", en aquest últim s'inclourien tots els subjectes que tinguin almenys positiu el marcador d'amiloïdosis cerebral. En la **taula 6**, s'exposen les categories segons tots els possibles perfils de les variants A/T/N. Seguint aquest sistema, la NIA-AA ha publicat un nou marc conceptual de la MA per a l'aplicació del sistema A/T/N en estudis de recerca, però de moment no s'aplica en la pràctica clínica (Jack et al., 2018).

**Taula 5: Criteris diagnòstics per a MA probable i DCLL segons la NIA-AA (2011)**

**MALATIA D'ALZHEIMER PROBABLE**

**1. Criteris clínics de MA**

- 1.1. Únicament criteris clínics: criteris de demència als que s'afegeixen els següents:
  - Inici insidiós en mesos o anys
  - Empitjorament cognitiu per informe i observació.
  - Els dèficits cognitius inicials més rellevants en la història i en l'examen afecten una de les següents categories:
    - \* Presentació amnèsica
    - \* Presentació no amnèsica: afectació del llenguatge, visuoespacial o executiva.
- 1.2. Amb altres criteris que augmenten el nivell de certesa
  - Amb deteriorament cognitiu documentat, especialment amb estudi neuropsicològic previ.
  - Evidència d'una mutació genètica (APP, PSEN1, PSEN2).

**2. Amb evidència del procés fisiopatològic**

- En persones que compleixen els criteris clínics de MA probable, l'ús de biomarcadors quan són positius un de dipòsit de proteïna βA (LCR o PET) i altre de degeneració neuronal (tau en LCR, PET-FDG o RM estructural), poden augmentar la certesa de que la base de la demència és el procés fisiopatològic de la MA.

**DCLL DEGUT A MALATIA D'ALZHEIMER**

**1. Criteris clínics de DCLL**

- 1.1. Preocupació per la presència d'un canvi cognitiu respecte al seu nivell anterior; obtingut del pacient, d'un informador o d'un clínic que coneix al pacient.
- 1.2. Alteració en una o més esferes cognitives, mitjançant l'evidència d'un baix rendiment en una o més esferes cognitives, respecte a allò esperable per a la seva edat i nivell educatiu.
- 1.3. Preservació de la independència en les capacitats funcionals.
- 1.4. Absència de demència.

**2. DCLL degut a la MA d'alta probabilitat**

- El pacient compleix els criteris clínics de DCLL, però a més a més té biomarcadors positius per a βA i neurodegeneració.

**3. DCL degut a la MA de probabilitat mitjana**

- El pacient compleix criteris clínics de DCLL i a més a més té un biomarcador de dipòsit de βA positiu però els de neurodegeneració no examinats o un biomarcador de neurodegeneració positiu i els de dipòsit de βA no examinats.

**4. DCLL degut a la MA improbable**

- Pacients que compleixen criteris clínics de DCLL però ambdós tipus de biomarcadors negatius.

NIA-AA, National Institute on Aging and Alzheimer's disease Association MA, malaltia d'Alzheimer; DCLL, deteriorament cognitiu lleu, APP, Amyloid Precursor Protein, PSEN, Presenilina, βA, proteïna beta-Amiloide, LCR, líquid cefalorraquidi, PET-FDG, tomografia per emissió de positrons- fluorodesoxiglucosa, RM, ressonància magnètica

**Taula 6: Classificació de les categories de biomarcadors segons el sistema A/T/N (Jack et al., 2018)**

<b>Perfils AT(N)</b>	<b>Categoria del biomarcador</b>
<b>A-T-(N)-</b>	Biomarcadors de la MA normals
<b>A+T-(N)-</b>	Canvi patològic de MA
<b>A+T+(N)-</b>	MA
<b>A+T+(N)+</b>	MA
<b>A+T-(N)+</b>	MA i sospita de canvi no patològic de la MA concomitant
<b>A-T+(N)-</b>	Canvi no patològic de la MA
<b>A-T-(N)+</b>	Canvi no patològic de la MA
<b>A-T+(N)+</b>	Canvi no patològic de la MA

Contínuum de la MA

MA, malaltia d'Alzheimer

Una troballa recent en la qual es va analitzar la consistència de la classificació A/T/N en la mostra *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) argumenta que aquesta classificació no presenta la suficient consistència per a ser utilitzada en el context de pràctica clínica, entre altres raons, perquè no té en compte la variabilitat dels biomarcadors en els diferents estadis de *status* cognitiu (Illán-Galán et al., 2018). En aquest sentit, un estudi posterior exposa que el conjunt de variants de l'esquema A/T/N utilitzant diferents mesures de biomarcadors no són sempre intercanviables i pot provocar diferències en la classificació tant de participants CS com amb pacients amb deteriorament cognitiu així com en la predicció de canvis cognitius en el temps (Mattsson-Carlgrén et al., 2020). Així i tot, aquesta classificació pot ser útil pel disseny d'assaigs clínics, ja que, a més a més d'evidenciar l'existència de patologia, permet descriure l'estadi basal (si és preclínic o prodròmic) del participant dins del contínuum de la malaltia (Cummings, 2019).

### **3.3. Relació entre biomarcadors i funcions cognitives**

Amb l'objectiu de posar en comú les característiques fisiopatològiques i cognitives de l'entitat estudiada en el present projecte, en aquest apartat, es descriuen diverses troballes d'estudis en els quals s'ha analitzat l'associació d'aquestes dues variables en diferents mostres de subjectes dins del context de la MA.

Com a dada inicial, s'han realitzat estudis de correlació entre algunes mesures de biomarcadors i escales de cognició global o de cribratge. El MMSE ha mostrat correlacions significatives però dèbils amb els nivells de  $\beta A_{1-42}$  en LCR (Engerborghs et al., 2006) i també amb la t-tau i la p-tau (Ghazi-Saidi, Walsh, Shan i Banks, 2018). Un estudi actual també mostra correlacions febles entre aquestes tres mesures de LCR i el MMSE tant en subjectes control com en pacients amb DCLL i DTA (Radanovic, Oshiro, Freitas, Taliv i Forlenza, 2019). Jansen et al. (2018) han mostrat associacions del MMSE amb l'agregació de la  $\beta A$  mitjançant la tècnica PET en subjectes amb DCLL però no en aquells cognitivament sans (CS).

### Estudis transversals

Pel que fa a troballes d'estudis transversals, s'ha exposat una relació entre els rendiments en proves específiques de diferents dominis cognitius i mesures de biomarcadors en la mostra global, és a dir sense separació per grup diagnòstic. Estudis com el de Rolstad et al. (2011) van exposar un efecte de la  $\beta A_{1-42}$  i la t-tau en LCR en el rendiment de tots els dominis cognitius avaluats (memòria episòdica i semàntica, FFEE/Velocitat del processament i capacitats visuoespacials) així com entre la tasca de coordinació visuomotora segons un estudi posterior de Mollica et al. (2017). En aquesta línia, un treball de Mandacka et al. (2016) mostra una correlació elevada entre un pitjor rendiment en el record diferit d'una tasca d'aprenentatge verbal i baixos nivells de  $\beta A_{1-42}$  i elevats de Tau en LCR. Aquests autors justifiquen la no divisió de la per grups diagnòstics (CS, DCLL i DTA) amb l'objectiu d'evitar un efecte terra en les puntuacions de memòria en els grups més alterats.

En subjectes CS amb DCS o sense, on s'ha mesurat la proteïna  $\beta A_{1-42}$  en LCR, s'ha trobat associació amb tasques amb component de memòria semàntica, per exemple en el BNT, i memòria de treball, com en el test de Dígits, (Rolstad et al., 2011), en el record immediat del subtest de memòria de llista de paraules de la *Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease- Neuropsychological battery* (CERAD-NP) (Haapalinna et al., 2018), així com en la combinació de variables de record diferit de diferents tests de memòria concretament en la FCRO i de la *California Verbal Learning Test-Second edition* (Pike et al., 2007). Un estudi de Susanto, Pua i Zhou (2015) en la mostra ADNI també va mostrar relació amb altres funcions cognitives com les FFEE i velocitat del processament (concretament en una tasca de cancel·lació i substitució de símbols).



Altres troballes mitjançant la tècnica de PET-Amiloide, han mostrat associació entre una major càrrega de la proteïna  $\beta$ A i un empitjorament en diversos tests de memòria com el *Face-Name Associative Memory Exam* (Rentz et al., 2011; Hedden et al., 2012) o el *Six-Trial Selective Reminding Test* (Hedden et al., 2012) i el subtest de memòria lògica de la *Weschler Memory Scale* (WMS) (Sperling et al., 2013). Un estudi de Rodrigue et al. (2012) no va trobar associació amb la memòria episòdica però sí amb altres dominis cognitius mitjançant alguns tests com la velocitat del processament (p. ex. *Digit Symbol-WMS*), memòria de treball (p. ex. *Letter Number Sequencing-WMS*) i raonament (p. ex. *Matrius progressives*). En aquesta línia, també es van trobar associacions en una nova tasca que combinava memòria semàntica i manteniment de l'atenció en l'objectiu anomenada *Category Verification Task* (Aschenbrenner et al., 2015). Un estudi actual de llenguatge en el qual s'han analitzat els nivells de  $\beta$ A tant en LCR com per PET en subjectes CS amb DCS, no va trobar associació amb tests convencionals del llenguatge (p. ex. fluència semàntica o BNT) ni amb la complexitat lèxica o sintàctica però sí amb una menor utilització de paraules específiques en el discurs espontani (Verfaillie et al., 2019).

A més a més, existeixen dos meta-anàlisis en aquest context, per una banda Hedden, Oh, Younger i Patel (2013) conclouen que l'increment de càrrega de  $\beta$ A mostra associacions petites però significants en quant els rendiments cognitius en subjectes normals concretament en la memòria episòdica. Posteriorment, de Baker et al. (2017) conclou que els adults CS amb positivitat de  $\beta$ A mostren declivi en la memòria episòdica, les funcions visuoespacials i cognició global tot i que en efectes petits i moderats.

D'altra banda, estudis de subjectes amb DCLL també mostren associació amb la  $\beta$ A en variables de tests de memòria com la FCRO i la CVLT-II (Pike et al., 2007), en subtest de memòria de treball i de reconeixement de la bateria cognitiva assistida per ordinador *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (Nathan et al., 2017) i en el record en tests de llistes de paraules diferenciant entre grups de DCLL tipus amnèsic *versus* no amnèsics (Haldenwanger, Eling, Kastrup i Hildebrandt, 2010). L'estudi de Pike et al. (2007) mostra correlacions més baixes en el grup de subjectes amb demència respecte a les dels grups de CS i DCLL en variables de tasques de memòria suggerint que en el transcurs de progressió de la demència, la deposició de plaques de  $\beta$ A es troba en un estat molt avançat i la relació entre aquesta i la memòria hauria arribat a un estancament.

Tot i això, existeixen troballes que sí que mostren relació amb la  $\beta A_{1-42}$  en LCR i DTA lleu en tasques de memòria episòdica com la *Rey Auditori Verbal Learning Test* (RAVLT) (Rolstad et al. 2011; Guhra et al., 2016) i de capacitats visuoespacials com la còpia de la FCRO o el disseny de blocs de la *Wechsler Adults Intelligence Scale* (WAIS-R) (Rolstad et al. 2011).

Quant a la proteïna Tau, estudis transversals en subjectes amb DCLL mostren la influència de la t-tau en LCR en tasques de memòria episòdica (com la RAVLT o el subtest de memòria lògica de la WMS), FFEE (com el TMT, el test Stroop o el *Digit Symbol*) (Rolstad et al., 2011) o la fluència verbal amb contingut semàntic (Mirandez, Aprahamian, Talib, Forlenza i Radanovic, 2017). També s'ha trobat, en un estudi recent, associació entre els subtests de memòria i atenció sostinguda de la bateria CANTAB i els nivells de t-tau i p-tau en aquests pacients (Nathan et al., 2017). En un altre treball actual de Hessen et al. (2019) s'exposa que el rendiment en una bateria neuropsicològica breu d'aquells subjectes amb DCLL tipus amnèsic s'associaven tant amb la  $\beta A_{1-42}$  com amb la t-tau i p-tau en LCR. Pel que fa a subjectes amb DTA, diversos estudis han mostrat relació entre els nivells de t-tau en memòria episòdica mitjançant el test RAVLT (Rolstad et al., 2011; Guhra et al., 2016) i entre nivells de t-tau i p-tau en tasques de memòria com el *Visual Association Test* i d'atenció i FFEE com el TMT i la fluència verbal semàntica (van der Viles et al., 2009).

### Estudis longitudinals

Pel que fa els estudis longitudinals, aquests exposen que els nivells anormals basals de  $\beta A_{1-42}$  i/o proteïna t-tau i p-tau en LCR influeixen en la davallada amb el transcurs del temps de diferents rendiments cognitius en subjectes CS amb o sense DCS. Un estudi de Stomrud et al. (2010) exposa que els subjectes que presenten una declivi igual o superior del 15% de la  $\beta A_{1-42}$  rendeixen pitjor en el subtest de record diferit de paraules de la bateria *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) i en un test de component executiu anomenat *A Quick Test of Cognitive Speed*. A més a més, si presenten un increment del 20% de la p-tau també rendeixen pitjor en aquest últim test en un període de 4 anys. Una troballa semblant de Li et al. (2014) va exposar una associació entre baixos nivells de  $\beta A_{1-42}$  i un empitjorament tant en el record immediat com diferit del test de memòria lògica de la WMS. En aquesta línia, el rendiment en un test cognitiu assistit per ordinador de cerca visual també va resultar pitjor en aquells subjectes

amb nivell basals més baixos de  $\beta A_{1-42}$  10 anys abans (Soldan, Pettigrew, Moghekar, Albert i BIOCARD Reseach Team, 2016).

Respecte a estudis amb PET-Amiloide, Storandt, Mintun Head i Morris (2009) van mostrar una relació inversa amb el subtest d'aprenentatge associatiu de WAIS-R. Altres troballes semblants mostren que aquells subjectes amb major càrrega de  $\beta A$  respecte a aquells amb menys càrrega presenten un empitjorament en diversos subtests de memòria i atenció de la WMS (Petersen et al., 2016) i en la bateria breu *Preclinical Alzheimer Cognitive Composite* i el MMSE (Donohue et al., 2017). Un estudi actual de Timmers et al. (2019) també en mostrar aquesta tendència amb el test de memòria RAVLT, de FFEE com el test de Stroop i la fluència semàntica.

Altres estudis, també van correlacionar nivells basals elevats de p-tau amb un empitjorament cognitiu en la memòria del subtest de paràgrafs del *Guild Memory Test* (Glodzik et al., 2011), o amb el subtest de parells associats de la bateria CANTAB tal com mostra el treball de Soldan et al. (2016).

També hi ha troballes d'estudis longitudinals amb pacients amb DCLL que mostren associacions entre els nivells basals de biomarcadors i cognició. Dos estudis realitzats amb la mostra ADNI van mostrar una associació amb el declivi cognitiu entre una selecció de tests de memòria (Crane et al., 2012) i FFEE (Gibbons et al., 2012) i totes les mesures de LCR. Una altra troballa de Malpas et al. (2015) descriu que la  $\beta A_{1-42}$  en LCR va mostrar un efecte en el rendiment del SDMT i del TMT Part A, i, d'altra banda, la p-tau en va mostrar amb la tasca d'aprenentatge de la RAVLT. En un estudi posterior de Bertens et al. (2017), exposa que els subjectes que presenten nivells més elevats de t-tau en LCR i major càrrega de  $\beta A$  en PET obtenen pitjors rendiments en la bateria ADAS-Cog i el MMSE. Un resultat similar de Robb et al. (2017) mostra un pitjor rendiment en la RAVLT en aquells subjectes amb DCLL que presenten nivells basals més baixos de  $\beta A_{1-42}$  i més elevats de p-tau en LCR. Tot i aquestes troballes, Egli et al. (2015) exposen que aquesta predicció del declivi cognitiu respecte als nivells dels biomarcadors pot mostrar variabilitat segons l'estadi de DCLL que presentin els subjectes.

En darrer lloc, el treball recent de Mattsson-Carlgreen et al. (2020) mostra que la tècnica PET-tau és la mesura que millor prediu aquest declivi en el cas de pacients amb

deteriorament cognitiu i la p-tau en el cas de subjectes CS. Per finalitzar, és important esmentar la conclusió del treball de Dodge et al. (2014) la qual exposa que la variabilitat del declivi cognitiu s'explicaria més per la progressió que presenten aquests biomarcadors que no pels seus valors basals.

### Estudis amb ràtios de combinació

D'altra banda, i emfatitzant l'especificitat les variables que combinen ambdues mesures de biomarcadors (com les ràtios  $\beta A/t\text{-tau}$  i  $\beta A/p\text{-tau}$  en LCR), hi ha troballes que mostren associació entre aquest paràmetre biològic més específic i els diferents rendiments cognitius.

Un treball destacat de Visser et al. (2009) va exposar que la ràtio  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  en LCR estava associada amb el declivi cognitiu en subjectes amb DCLL de tipus no amnèsic amb tasques de memòria (com la RAVLT i la CERAD-NP) i en el cas de subjectes amb DCLL amnèsic únicament amb el MMSE. Un altre estudi, també en subjectes amb DCLL, va mostrar que aquelles variables del record facilitat del FCSRT estaven més associades amb la positivitats en aquesta ràtio que aquelles del record lliure tant d'aquest test com de la llista de paraules de la CERAD-NP i en una tasca de memòria lògica (Wagner et al., 2012). Altres estudis amb subjectes amb DTA lleu, han reportat pitjors rendiments en memòria visual, en capacitat d'atenció i FFEE en aquells subjectes amb nivells més baixos de  $\beta A_{1-42}$  i alhora amb concentracions de t-tau i p-tau més elevades en LCR (van der Viles et al., 2009). Per un altre costat, també s'han reportat pitjors rendiments en memòria semàntica (RAVLT) associats amb la ràtio  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  en LCR (Guhra et al., 2016). Un estudi semblant actual de Teichmann et al. (2017), mostra una correlació entre una elevada ràtio p-tau/  $\beta A_{1-42}$  en LCR i pitjors rendiments en el record lliure i el record total del FCSRT en una mostra que permet distingir els subjectes amb DTA respecte a altres patologies neurodegeneratives.

Algunes troballes també han mostrat que aquestes ràtios poden distingir subjectes CS que presenten un declivi cognitiu posteriorment, en aquest cas avaluat per la bateria ADAS-Cog segons un estudi Steenland, Zhao, Goldstein, Cellar i Lah (2014). En aquesta línia, un treball amb subjectes en fases preclíniques de la malaltia, exposa que la positivitats en la ràtio t-tau/  $\beta A_{1-42}$  a nivell basal s'associa amb pitjors rendiments de memòria episòdica, concretament en el record lliure del FCSRT i al llarg del temps presenten empitjorament

en tasques de memòria lògica i de treball en les subproves de la WMS (Schindler et al., 2017). Per altra banda, un estudi d'una cohort de 1.545 subjectes que té com a objectiu analitzar els factors de risc en context d'aquesta malaltia, es va mostrar que aquells que presentaven una  $\beta A_{1-42}$ /p-tau més elevada rendien pitjor en un subtest de memòria de treball de la bateria *Cogstate abbreviated battery* (Racine et al., 2016).

### **Estudis que mostren diferències entre les associacions amb la proteïna beta-Amiloide i Tau**

Un altre aspecte important en aquest context és que existeixen estudis els quals han mostrat baixes o nul·les correlacions entre el declivi cognitiu i nivells de  $\beta A$  però elevades correlacions amb nivells de proteïna t-tau, p-tau i/o ràtios de combinació. Un treball d'Ivanoiu i Sindic (2005) ja va exposar correlacions entre la t-tau i tasques de memòria amb record facilitat "*Cued Recall*" en subjectes amb DCLL i DTA lleu. Altres troballes, també van mostrar associacions entre diversos rendiments cognitius i les ràtios de combinació de  $\beta A$  i t-tau en LCR com per exemple, Nordlund et al. (2008) que exposa un pitjor rendiment en tasques de memòria, sobretot en la de tipus lògica de la WMS, i executives, com el TMT-B, en subjectes amb DCLL que presenten una major alteració en ambdues mesures.

Altres estudis amb subjectes CS, mostren associacions entre les concentracions de t-tau i/o p-tau i la ràtio P-tau/  $\beta A$  en LCR en tasques de memòria amb component visuoespacial, com el record de la FCRO i subtests de memòria visual de la WMS (Pettigrew et al., 2015) i en la tasca de reconeixement de la RAVLT (Bendlin et al., 2012) i en la bateria ADAS-Cog (Desikan et al., 2012). Un estudi posterior d'Aschenbrenner, Gordon, Benzinger, Morris i Hassenstab (2018) on s'ha realitzat la tècnica PET- Tau exposa que aquest va ser l'únic indicador que va influir en el rendiment longitudinal en proves cognitives de memòria episòdica i semàntica, velocitat del processament i FFEE en subjectes CS o en aquells que presenten símptomes molts lleus.

Aquestes diferències respecte a les associacions es podrien atribuir a la cronologia d'alteració dels biomarcadors durant la progressió a la malaltia. Segons el model de Jack et al. (2013), en primer lloc apareixen nivells alterats de  $\beta A_{1-42}$  i posteriorment de proteïna Tau. En aquest sentit, i tal com exposen troballes anteriors (p. ex. Rami et al., 2011), en subjectes CS s'esperaria trobar associacions entre rendiments cognitius i

nivells de  $\beta A$  únicament, mentre que en pacients amb DCLL s'observaria una correlació amb l'aparició de la proteïna Tau. A més a més, els nivells anormals  $\beta A_{1-42}$  arriben amb anterioritat a un estancament que la proteïna Tau durant la fase prodròmica de la malaltia. Aquest fet explicaria una millor predicció en les associacions entre els diferents rendiments cognitius i concentracions de proteïna Tau que amb concentracions de  $\beta A_{1-42}$  (Rosenmann, 2012).

En aquesta línia, un estudi de Rolstad et al. (2013) mostra que la  $\beta A_{1-42}$  té únicament efectes moderats en la variabilitat de rendiments en proves de FFEE, com el TMT, el test de Stroop i el SDMT en subjectes amb DCLL i un impacte més elevat en tasques que requereixen memòria semàntica, com el BNT i de memòria de treball verbal, com els Dígits i fluència verbal en subjectes amb DTA. En canvi, la t-tau ja presenta un impacte moderat en la realització d'aquestes tasques de FFEE en subjectes amb DCS i en més dominis cognitius en subjectes amb DCLL. Una troballa semblant en subjectes CS és la d'Aschenbrenner et al. (2015b) la qual mostra correlació entre la  $\beta A_{1-42}$  únicament rendiments en un conjunt de tasques executives, com el test de Stroop, en el moment basal però longitudinalment es va observar que aquells subjectes amb nivells més elevats de Tau empitjoraven en aquestes i, a més a més, en altres tasques de memòria episòdica. Aquests autors van definir la proteïna Tau com a mecanisme clau per a observar un canvi cognitiu. Així i tot, i com a cas contrari, també existeix un estudi d'Haldenwanger et al. (2010) en una mostra de subjectes amb DCLL que va mostrar correlació entre la  $\beta A_{1-42}$  però no en la proteïna Tau.

### Estudis que no mostren associació

Tot i que s'han presentat múltiples estudis que evidencien una associació, també existeixen troballes que no mostren relació entre els biomarcadors i les variables cognitives. Alguns estudis amb subjectes CS no han mostrat aquesta associació com per exemple, entre la càrrega de  $\beta A$  determinada per PET i el rendiment en proves de memòria de record de paraules (Aizenstein et al., 2008) i d'altres dominis cognitius com la capacitat visuoconstructiva, com la FCRO, la memòria de treball, com les seqüències de lletres i números, i FFEE, com el Test de Stroop, l'*Hayling Test*, i la fluència verbal (Pike et al., 2011; Nebes et al. 2013) i en la bateria assistida per ordinador *CogState* la qual està formada per tasques atencionals, de memòria de treball i memòria (Mielke et al., 2014). Altres estudis,

també en subjectes CS, exposen una absència de correlació tant en la  $\beta A_{1-42}$  com en la proteïna Tau i entre els rendiments en el *Selective Reminding Test*, en la fluència semàntica d'animals i en el TMT (part A i B) (Fagan et al. 2009; Storandt, Head, Fagan, Holtzman i Morris, 2012). A més a més, un estudi de Vemuri et al. (2009) tampoc va mostrar associació a l'hora d'analitzar mostres de subjectes amb DCLL i DTA entre el MMSE i tots els biomarcadors de LCR. Tot i que un estudi posterior d'aquests autors sí que en mostra amb puntuacions globals de MMSE i ADASCog en els grups de deteriorament cognitiu però continuava sent nul·la en CS (Vemuri et al., 2011).

### Altres factors

Per últim, és interessant esmentar que existeixen troballes que mostren que altres factors poden contribuir en la interacció entre els rendiments cognitius i els biomarcadors. L'edat avançada dels pacients podria ser una variable que influís negativament a l'hora de trobar una associació entre aquestes variables, tal com exposen alguns estudis (Hassenstab et al., 2016; Velickaite et al., 2017; Jansen et al., 2018). D'altra banda, el concepte de la reserva cognitiva exposa una reducció dels efectes de la patologia cerebral sobre els rendiments cognitius gràcies a nivells d'escolaritat superiors i/o dur a terme diverses activitats que comporten una major estimulació cognitiva al llarg de la vida (Stern, 2009). Algunes troballes exposen que la reserva cognitiva és un factor protector de l'expressió i progressió clínica (Mortimer, Borenstein, Gosche i Snowden, 2005; Stern, 2006; Roe et al. 2011) com patològica de la MA (Roe et al., 2008). Respecte als canvis emocionals i funcionals que es presenten en aquesta malaltia, una troballa d'Ingber et al. (2016) exposa que la reserva cognitiva no els frenaria però sí que actuaria com a força medidora el desenvolupament patològic i el declivi d'aquests canvis. Per últim, Soldan et al. (2017) proposen que la reserva cognitiva demoraria l'inici dels símptomes però no reduiria la davallada cognitiva posterior.

A més a més, pel que fan altres factors d'estil de vida, com l'activitat física i mental, un estudi conclou que aquests donen suport a un rendiment cognitiu millor però és independent de la càrrega de  $\beta A$  i dels marcadors de neurodegeneració (Gidicsin et al., 2015). Per un altre costat, algunes manifestacions conductuals com la consciència de la malaltia i trets de personalitat premòrbida com el neuroticisme i l'extraversió i la seva interacció amb els nivells de biomarcadors contribueixen a modular els rendiments

cognitiu en fases inicials de la malaltia (Tautvydaitė et al., 2017; Tautvydaitė, Antonietti, von Gunten i Popp, 2017). Altres factors menys estudiats com la raça (Howell et al., 2017) o el bilingüisme (Estanga et al., 2017) també han mostrat tenir un efecte en els rendiments cognitiu i en el perfil de biomarcadors associat a la MA.



## 4. Justificació del treball

Tal com s'ha exposat en l'apartat anterior, d'ençà que es va iniciar "l'era dels biomarcadors" per a crear una nova definició de la MA, existeixen múltiples evidències sobre les associacions entre la cognició i les mesures biològiques que determinen el *status* patològic de la MA. Aquestes associacions ens permeten estudiar aquesta malaltia tant des d'una perspectiva clínica com biològica i, d'aquesta manera, poder ampliar el nostre coneixement sobre la seva etiologia, el conjunt de símptomes i la seva evolució.

En qualsevol context científic, és fonamental l'ús d'instruments estandarditzats que aportin validesa i fiabilitat dels resultats obtinguts. En el cas de l'àmbit neuropsicològic, aquests instruments són necessaris per a realitzar valoracions de les diferents funcions cognitives i manifestacions conductuals relacionades amb una disfunció cerebral. Establir l'associació d'una bateria estandaritzada en el nostre àmbit amb el conjunt de biomarcadors de la MA pot contribuir a millorar no únicament el coneixement de la malaltia, sinó també a identificar marcadors neuropsicològics més fiables i primerencs que contribueixin a un diagnòstic precoç.

Així doncs, les aportacions d'aquesta tesi doctoral són: en primer lloc, oferir dades d'associació i de magnitud dels biomarcadors de LCR i de la bateria cognitiva Neuronorma. Aquesta bateria no només ofereix barems de dades normatives en una població de referència, sinó que ha demostrat validesa diagnòstica en diferents patologies, entre d'elles, el DCLL i la DTA. A més a més, compren tests neuropsicològiques que mesuren diversos dominis i alguns d'aquests, com el FCSRT, es consideren molt útils per a la detecció d'afectació cognitiva en malalties neurodegeneratives, concretament en la DTA. En segon lloc, aquesta tesi ofereix perfils cognitius, els quals permeten detectar de manera gràfica i resumida quines funcions cognitives que es troben alterades i quines preservades en subjectes que presenten evidència biològica de patologia de la MA i els quals, a més a més, han estat classificats segons el model més actual en l'àmbit de recerca d'aquesta malaltia.





# OBJECTIUS I HIPÒTESIS

## Objectius principals

- I. Explorar les associacions entre les variables cognitives de la bateria Neuronorma i els biomarcadors en LCR en la mostra global.
- II. Estudiar les diferències entre aquestes variables biològiques i cognitives entre grups de subjectes CS, amb DCLL i DTA lleu.
- III. Analitzar la distància relativa dels rendiments cognitius i de les mesures de biomarcadors entre subjectes CS, DCLL i DTA.

## Objectius secundaris

- IV. Validar el perfil cognitiu Neuronorma característic en subjectes amb DCLL amb evidència de patologia de la MA mitjançant l'esquema A/T/N. A més a més, realitzar una comparació d'aquest amb el perfil cognitiu dels subjectes amb DTA lleu que també presentin evidència de patologia.
- V. Descriure el perfil cognitiu Neuronorma característic en subjectes CS segons si presenten DCS i/o evidència de patologia de la MA mitjançant l'esquema A/T/N.

## Hipòtesis

**Respecte a l'objectiu I:** Es preveu, en primer lloc, que les variables cognitives i les mesures de LCR en la mostra global correlacionin de manera directa amb la  $\beta A$  i amb les ràtios de combinació i de manera inversa amb la proteïna Tau. Per altra banda, s'espera que els rendiments en proves de memòria i FFEE obtinguin una correlació més elevada respecte a les altres tasques cognitives i que les ràtios  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  siguin les que obtinguin una correlació més elevada comparada amb les altres variables de LCR.

**Respecte a l'objectiu II:** S'esperen trobar diferències en el conjunt de variables cognitives i les mesures de LCR entre els grups de subjectes CS respecte als grups amb deteriorament cognitiu i aquestes diferències seran més acusades concretament en les variables cognitives i de LCR esmentats en l'objectiu I. Per altra banda, entre els subjectes amb DCLL i DTA s'espera trobar més similituds tant en els rendiments cognitius com en les mesures de LCR.

**Respecte a l'objectiu III:** S'esperen trobar magnituds elevades d'aquestes variables cognitives i biològiques que permetin discriminar els subjectes CS envers els subjectes amb DTA i DCLL. En canvi, no s'esperen distàncies rellevants entre els grups de deteriorament cognitiu.

**Respecte a l'objectiu IV:** Es preveu obtenir perfils cognitius els quals mostrin afectació cognitiva principalment en el domini de memòria. D'altra banda, s'espera evidenciar rendiments més baixos en aquells subjectes amb DCLL amb biomarcadors de LCR positius respecte als que no i, alhora, observar rendiments més deficitaris en aquells subjectes amb DTA lleu que també presenten evidència de patologia.

**Respecte a l'objectiu V:** Es preveu obtenir perfils cognitius els quals mostrin normalitat cognitiva però observar rendiments més baixos en tasques de memòria i FFEE en aquells subjectes que presenten DCS i/o positivitats en els biomarcadors estudiats.





# METODOLOGIA

## 1. Estudi CORCOBIA

Aquesta tesi forma parta del projecte de recerca CORCOBIA (Estudio de Correlación de Instrumentos Cognitivos y Biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer) el qual va ser aprovat pel Comitè ètic de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques i es va iniciar a finals de l'any 2014. Aquest projecte s'ha dut a terme segons les recomanacions ètiques per a la investigació recollides en la declaració d'Hèlsinki.

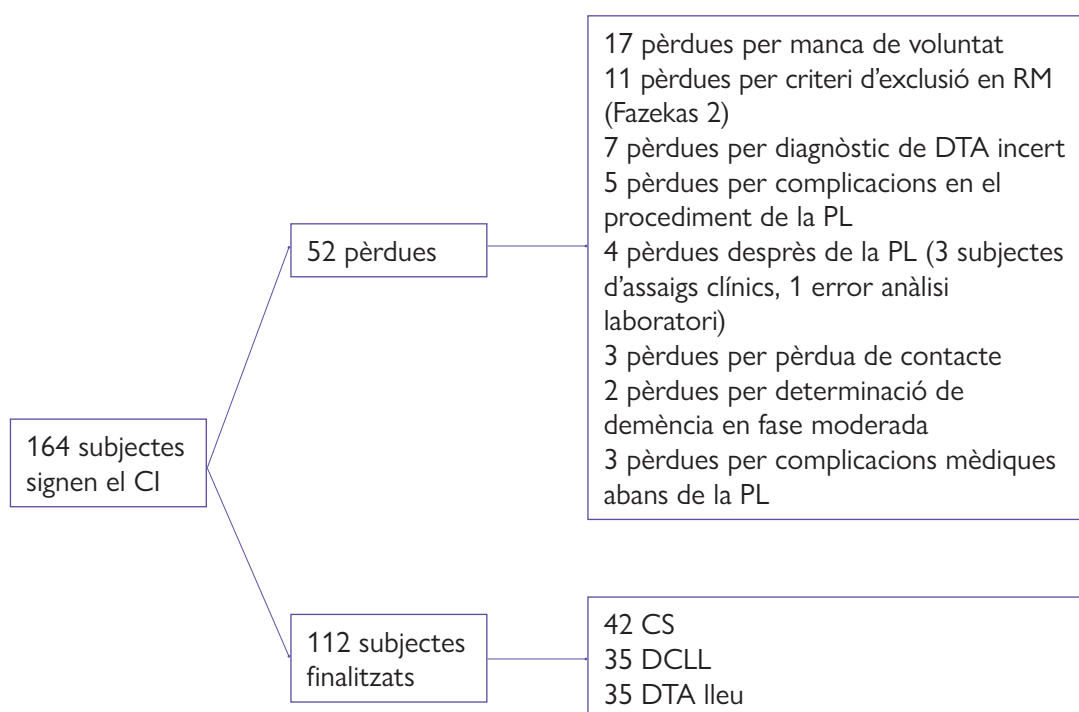
El disseny del present treball és descriptiu transversal i multicèntric el qual es va iniciar en l'Hospital del Mar com a únic centre col·laborador, juntament amb el Laboratori de Referència de Catalunya. A partir de gener del 2016 es van adherir dos centres que s'inclouen en les àrees del laboratori anteriorment esmentat: Centre Asistencial Dr. Emili Mira– Procés d'atenció als Trastorns Cognitius i Psicogeriatria, el qual també forma part del Parc de Salut Mar i l'Hospital General de Granollers.

L'objectiu principal de l'estudi CORCOBIA ha estat determinar els valors dels punts de tall dels biomarcadors principals de LCR per al diagnòstic de la MA en una població de referència. Per a analitzar la correlació d'aquestes mesures de LCR amb variables cognitives, el disseny de l'estudi va incloure una valoració neuropsicològica extensa.



## 2. Subjectes

La mostra final d'aquest treball es compon d'un total de 112 subjectes d'edats compreses entre 60 i 85 anys. El reclutament es va iniciar el mes d'octubre del 2014 i va finalitzar el mes de febrer del 2020. En la **figura 8** es presenta el procés d'obtenció de la mostra dels tres centres col·laboradors.



**Figura 8:** Diagrama de flux del reclutament de la mostra

Els subjectes de l'estudi van ser pacients amb DCLL i DTA lleu que acudien a consultes de neurologia dels centres. Aquells considerats CS eren acompanyants d'aquests pacients (75% eren cònjuges) i pacients amb DCS que també acudien a consultes però en els quals s'objectivava normalitat cognitiva.

La participació de l'estudi es realitzava mitjançant una visita informativa amb l'entrega d'un full informatiu i la signatura d'un consentiment informat (vegeu **Annex 1, pàg. 204**). Tant de l'estudi general com el de PL (en el cas dels pacients amb diagnòstic de DTA lleu, el consentiment era signat conjuntament amb un familiar). No es va donar cap compensació econòmica pel fet de participar en l'estudi.

A cada subjecte se li va administrar la bateria cognitiva Neuronorma i aproximadament al cap d'un mes es va realitzar una PL i una analítica de sang. En alguns casos, es va realitzar la valoració neuropsicològica posterior a la PL. En el cas dels pacients amb DCLL i DTA lleu, també es va realitzar una RM dins del circuit clínic habitual de l'hospital. Tots els subjectes eren d'ètnia caucàsica, residents a Espanya i amb un nivell mínim de lectura i escriptura per a realitzar els tests cognitius. La llengua materna d'alguns subjectes era català o el gallec i un subjecte era el francès però tots eren castellanoparlants. En la **taula 7** es mostren els criteris d'inclusió i d'exclusió dels participants.

Per a graduar la fase clínica i diferenciar els grups de subjectes en el moment del reclutament es va utilitzar l'escala Global Deterioration Scale (GDS) de Reisberg, Ferris, de León i Crook (1982). En aquest sentit, els subjectes CS es van classificar en GDS1/2, els subjectes amb DCLL en GDS 3 i els subjectes amb DTA lleu en GDS 4. La variable principal d'inclusió dels subjectes en el present estudi van ésser els criteris de diagnòstic clínic, ja que no se'n van establir uns criteris psicomètrics en proves de cribratge per a la selecció de subjectes dels 3 centres participants. En el cas dels subjectes amb DCLL, es van seleccionar aquells amb forma de presentació tipus amnèsica.

**Taula 7: Criteris d'inclusió i d'exclusió****CRITERIS D'INCLUSIÓ**

---

Signatura del consentiment informat

---

Edat compresa entre 60 i 85 anys

---

Capacitats auditives, visuals i condicions físiques adequades

---

Escolaritat mínima per a realitzar tests cognitius

---

Pacients que compleixen criteris clínics de DCLL segons NIA-AA (2011)

---

Pacients que compleixen criteris clínics de DTA segons NIA-AA (2011)

---

Voluntaris sans amb queixes subjectives de memòria o sense que presenten un estudi neuropsicològic normal

---

Estat mèdic i farmacològic estable

---

Absència d'anomalies clínicament significatives

---

Escala de Hachinski < 4

---

Escala de Fazekas 0 – 1

---

**CRITERIS D'EXCLUSIÓ**

---

Manca de voluntat i/o incapacitat del subjecte per col·laborar adequadament en l'estudi

---

Patologia del sistema nerviós central que pugui afectar a la cognició

---

Episodi depressiu major o altres patologies psiquiàtriques segons criteris DSM-IV

---

Inestabilitat mèdica o farmacològica rellevant

---

Abús d'alcohol i/o drogues

---

Qualsevol altre criteri clínic rellevant a judici de l'investigador

---

DCLL, deteriorament cognitiu lleu; DTA, demència tipus Alzheimer; NIA-AA, National Institute on Aging and Alzheimer's disease Association

A continuació, es presenten les dades descriptives de les principals variables sociodemogràfiques (taula 8).

**Taula 8: Dades sociodemogràfiques de la mostra**

	<b>CS</b>	<b>DCLL</b>	<b>DTA lleu</b>
Edat	71,29 (5,46)	74,54 (4,29)	74,31 (6,29)
Escolaritat	10,64 (4,31)	9,17 (3,87)	8,83 (4,08)
Gènere (% Dones)	50,0% (Dones)	54,3% (Dones)	68,6% (Dones)

CS, cognitivament sa; DCLL, deteriorament cognitiu lleu; DTA, demència tipus Alzheimer

La **taula 9** mostra, per una banda, els percentatges de subjectes portadors de l'al·lel  $\epsilon 4$  del gen *APOE* en una mostra de 109 (en 2 subjectes amb DCLL i en 1 CS no es va poder obtenir). Aquesta taula també mostra la mitjana i la desviació estàndard en la puntuació del MMSE (Folstein, Folstein i McHugh, 1975; versió espanyola validada per Blesa et al. 2001) i de l'escala de cribatge de simptomatologia ansiosa-depressiva de Goldberg (Golberg, Bridges, Duncan-Jones i Grayson, 1988) en un total de 39 subjectes en el grup de CS, de 33 en els grups de DCLL i de 29 DTA lleu. En el cas de puntuació indicativa d'alteració de l'estat d'ànim en aquesta última escala ( $\geq 6$  punts en la part de depressió i ansietat), es va revisar la història clínica del pacient per a descartar un episodi depressiu major o un trastorn d'ansietat generalitzat en el moment actual. Per altra banda, també es mostren les puntuacions de la part A de l'escala d'AVDs de Blessed (Blessed, Tomilson i Roth, 1968) en un total de 33 subjectes en el grup de CS i 30 subjectes en els grups de DCLL i 26 en DTA lleu. Aquesta part de l'escala avalua un conjunt d'activitats instrumentals de la vida diària (AIVDs) i té una puntuació màxima de 8 punts. La part B avalua activitats bàsiques (ABVDs) i cap subjecte de l'estudi va obtenir una puntuació superior a zero.

**Taula 9: Dades genètiques i de cribatge de la mostra**

	<b>CS</b>	<b>DCLL</b>	<b>DTA lleu</b>
<i>APOE</i> - $\epsilon 4$	16,7%	34,3%	74,3%
MMSE	28,05 (1,51)	25,69 (2,93)	21,46 (2,70)
Escala Blessed Part A	0,59 (0,76)	1,85 (0,76)	2,94 (1,01)
Escala de Goldberg	2,59 (3,01)	2,39 (2,34)	3,28 (3,37)

*APOE*- $\epsilon 4$ , Gen de la Apolipoproteïna E Epsilon 4, MMSE, Mini-Mental Status Examination, CS, cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer

Per últim, en la **taula 10** es presenta el total de subjectes dels que es disposa de dades per cada prova neuropsicològica separats per grup de diagnòstic clínic.

**Taula 10: Nombre total de subjectes per test cognitiu de la bateria Neuronorma**

	<b>CS</b>	<b>DCLL</b>	<b>DTA lleu</b>	<b>Total</b>
Dígits	42	35	35	112
Cubs de Corsi	42	35	35	112
TMT	42	33	31	106
SDMT	42	35	34	111
BNT	39	33	30	102
Token Test	38	33	31	102
JLO	42	35	35	112
FCRO	42	34	34	110
FCSRT	42	34	34	110
Fluència verbal	42	35	35	112
Stroop	42	35	34	112
TOL-Dx	42	35	34	111
VOSP	38	32	30	100
Dual Task	41	34	-	75

CS, cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer, Trail Making Test, TMT, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, TOL, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery

### 3. Tests neuropsicològics

A continuació es descriu cadascuna dels tests neuropsicològics que pertanyen a la bateria Neuronorma i s'indiquen les variables seleccionades per l'estudi. Aquesta bateria va ser administrada per un total de 4 neuropsicòlegs els quals tenien una familiaritat prèvia a l'administració d'aquesta bateria cognitiva.

#### Dígits

El test de dígits consisteix en un conjunt de sèries numèriques a l'atzar les quals es llegeixen en veu alta i el subjecte les ha de reproduir oralment. En la primera condició (dígits directes), ha de reproduir la sèrie exactament que l'examinador i en la segona (dígits inversos) ha de reproduir exactament la mateixa sèrie però inversament. L'examinador ha de llegir els dígits un per un en veu alta amb una freqüència d'un per segon. En aquest treball es va utilitzar la versió inclosa en el Test Barcelona (Peña-Casanova, 1991) en la qual quan el subjecte repeteix una sèrie correctament, l'examinador llegeix la següent sèrie del span immediatament superior (hi ha dues sèries de cada span) i es finalitza la tasca en el moment que el subjecte repeteix erròniament dues sèries de la mateixa longitud, és a dir, del mateix *span*. S'atorga un punt per a cada sèrie repetida correctament i la puntuació total indica el màxim span verbal que el subjecte és capaç d'evocar (puntuacions directes del 0 al 9). Les variables cognitives analitzades van ser el *span* màxim en la condició directa i en la condició inversa.

#### Test de Corsi

Aquesta tasca de *span* visual consisteix en un taulell en el qual es distribueixen aleatòriament uns cubs i l'examinador ha de fer un toc als blocs seguint unes sèries amb un ordre determinat, les quals també van augmentant de longitud. El subjecte ha de reproduir el mateix patró en ordre directe i en ordre invers (en la versió de Wechsler, 2004). A diferència del test de Dígits, en aquesta ocasió es realitzen ambdues sèries de cada *span* independentment si el subjecte la reproduïx correctament. La prova finalitza també quan ambdues d'aquestes es reproduïxen erròniament (tant directe com invers) però en aquest cas la puntuació total no coincideix amb el *span* màxim del subjecte. Les variables seleccionades són les puntuacions total de cadascuna de les condicions.

### Trail Making Test (TMT)

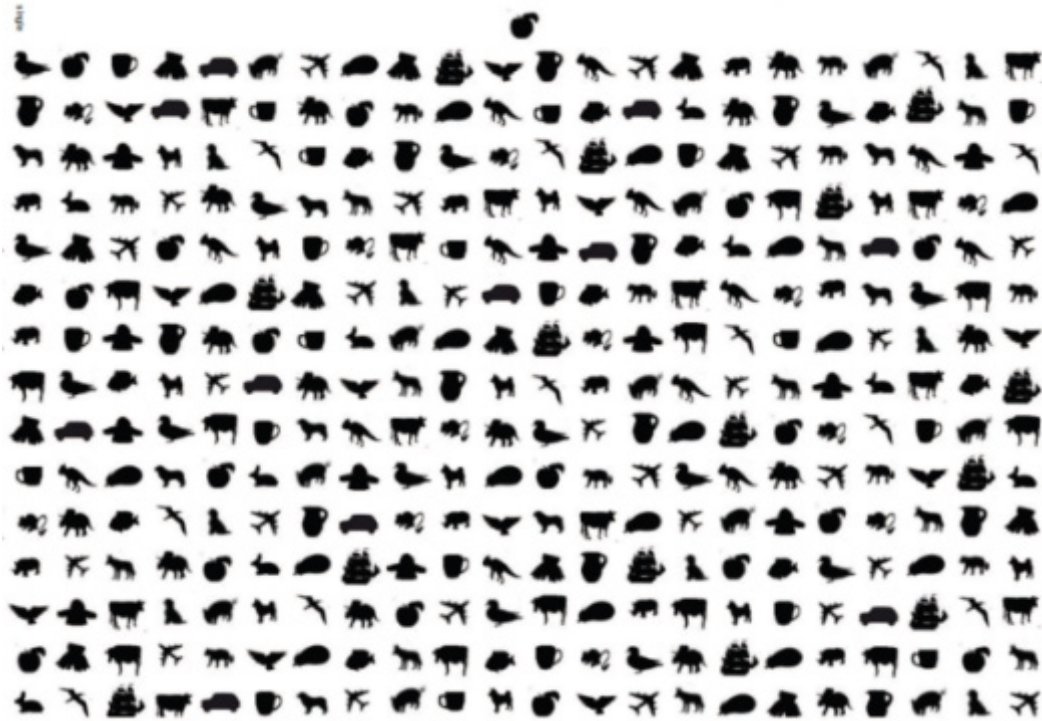
Aquest test creat per Reitan i Wolfson (1993) consisteix a connectar mitjançant línies escrites 25 cercles que contenen números els quals es troben distribuïts aleatòriament en un full de paper. En la part A els cercles estan numerats de l'1 al 25 i el subjecte els ha de connectar seguint l'ordre ascendent. En el cas de la part B, els cercles contenen números (de l'1 al 13) i lletres (de l'A a la L) i el subjecte ha de connectar-los alternant les freqüències d'ordre ascendent numèric i ordre alfabètic. Per a cadascuna de les parts, existeix una condició de pràctica i rep la instrucció de realitzar-ho el més ràpid possible. Les variables per al posterior anàlisi són el temps que el subjecte triga a realitzar la part A i B (comptabilitzat en segons). En aquest estudi es va atorgar un temps màxim de 5 minuts per a la finalització de la part B i per a l'obtenció de la puntuació bruta inferida del temps total es va realitzar mitjançant la fórmula "TMT Part B prorratejada" (TMT B-pr) proposada per Heaton et al. (2004):

### Dual Task (DT)

El DT és un test experimental que forma part de la tercera extensió dels estudis de normalització Neuroroma (Neuronorma-Plus).

Consisteix en 4 parts:

1. Determinació del *span* verbal màxim del subjecte (dígit directes).
2. *Single task* verbal: Repetició de sèries de dígit al *span* màxim del subjecte durant 1 minut.
3. *Single task* visual: Làmina de cancel·lació d'un estímul diana concret durant 1 minut (**figura 9**). Es compon de dues làmines DIN A4 en posició horitzontal amb diverses siluetes opaques d'objectes, animals i fruites. L'estímul diana escollit apareixia en la part superior de la làmina. El participant ha de rastrejar les làmines de cancel·lació, fila per fila, i marcar tots els estímuls diana durant 1 minut. El nombre màxim d'estímuls diana és de 37.



4. *Dual Task* (repetició de sèries de dígit al mateix temps que es realitzen les làmines de cancel·lació) durant 1 minut. El subjecte ha de repetir verbalment en el mateix ordre les sèries de dígit que l'examinador li presenta a la vegada de marcar els estímuls diana en la làmina de cancel·lació durant un minut.

La variable seleccionada d'aquest test és el rendiment proporcional en la combinació d'ambdues tasques ( $P_{dual}$ ). On " $P_{dígit}$ " i " $P_{cancel \cdot lació}$ " són els rendiments proporcionals en la repetició de dígit i en la tasca de cancel·lació respectivament (mesures de canvi entre el rendiment de la condició single i el rendiment en la condició dual).

$$P_{dual} = \frac{P_{dígit} + P_{cancel \cdot lació}}{2}$$

**Figura 9:** Imatge de la làmina de cancel·lació del *Dual Task*



### **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)**

El SDMT (Smith, 1991) presenta una combinació de nou símbols emparellats amb nou números (de l'1 al 9). Consisteix a omplir els espais buits a sota dels símbols presentats a l'atzar amb el número que li correspon el més ràpid possible durant un temps màxim de 90 segons. La puntuació màxima de la tasca és 110, ja que coincideix amb el total d'elements possibles a omplir. Prèviament es realitza una part de pràctica de 10 elements on s'ajuda al subjecte a la comprensió de les normes de la tasca. La variable analitzada és el total d'elements correctes en el temps establert.

### **Free and Cued Selecting Reminding Test (FCSRT)**

El FCSRT (Buschke, 1984) consisteix en un total de 16 paraules presentades de forma escrita i que el subjecte ha de recordar. Primerament, es duu a terme una part d'identificació on les paraules es presenten en làmines de 4 en 4 i el subjecte les ha de llegir en veu alta i se li demana que les identifiqui amb una categoria semàntica. A continuació, es realitza un període de 20 segons d'interferència (subtraccions de 3 en 3) i en finalitzar s'inicia la condició de record lliure on es demana al subjecte que recordi totes les paraules que recordi de les làmines. Seguidament es realitza la condició de record facilitat en la qual es proporcionen les claus semàntiques únicament de les paraules que no ha evocat en la condició lliure. Si després del record facilitat per la clau, el subjecte no ho recorda, se li proporciona la paraula correcta. Es realitzen tres assajos que inclouen les dues condicions de record amb interferències de subtraccions. En el tercer assaig no se li proporciona la paraula correcta quan no respon correctament. Al cap de 30 minuts es realitza un assaig diferit que també inclou la condició d'evocació lliure i el record facilitat selectiu. Les variables seleccionades són el total de record lliure en el primer assaig (rang del 0 al 16), el record lliure total en els tres assaigs (rang del 0 al 48), el record total dels tres assaigs (suma del record lliure i el record facilitat, rang del 0 al 48) i el total de record lliure i total en la condició diferida (rang del 0 al 16). En el present estudi també s'ha inclòs la variable "FCSRT índex" referida a l'índex de sensibilitat per a la facilitació amb claus semàntiques en la condició d'aprenentatge (sensitivity of cueing) proposat per Sarazin et al. (2007) mitjançant la següent fórmula:

$$FCSRT \text{ índex} = \frac{\text{Record lliure total} - \text{Record total}}{\text{Record lliure total} - 48}$$

### **Figura Complexa de Rey-Osterrieth (FCRO)**

La FCRO (Rey, 1991; Osterrieth, 1944; Meyers i Meyers, 1995) es compon per diferents parts. En la primera d'elles, es mostra al subjecte una làmina horitzontal amb la figura i se li demana que realitzi una còpia amb l'exactitud més gran possible i no se l'instrueix que l'ha de memoritzar. Al cap de 3 minuts (condició de record immediat) i posteriorment al cap de 30 minuts (record diferit), el subjecte ha d'intentar reproduir de memòria la figura. Seguidament, es realitza la tasca de reconeixement la qual consisteix en un total de quatre làmines on es mostren 24 elements, alguns dels quals formaven part de la figura (vertaders positius) i d'altres no (falsos positius) i al subjecte se li demana que identifiqui aquells que creu que estaven en la figura copiada anteriorment (12 en total). Les variables per a l'anàlisi van ser el temps invertit en la còpia (segons), i les puntuacions d'exactitud tant en la còpia com en les dues condicions de record (puntuades del 0 al 36) segons el procés de correcció de Meyers i Meyers (1995). En la tasca de reconeixement, la màxima puntuació és de 24 (suma dels vertaders positius i els vertaders negatius).

### **Test de Judici d'Orientació de Línies (JLO)**

En aquesta tasca dissenyada Benton et al. (1975) per al subjecte se li mostra un bloc de 30 làmines en un angle de 45 graus en les quals apareix dos segments amb una orientació determinada en la làmina superior i un ventall format per línies amb diferents inclinacions (numerades de l'1 al 11) a la làmina inferior. Consisteix en que el subjecte ha de numerar aquests dos segments amb la línia model de la mateixa inclinació. La variable seleccionada va ser el nombre total de correctes.

### **Visual Object and Space Perception (VOSP)**

Es van administrar dos subtests de la bateria VOSP (Warrington i James, 1991) per a cada categoria: percepció d'objectes (decisió d'objectes i siluetes progressives) i espacial (discriminació de la posició i localització de números). Primerament, es va administrar el test de cribratge el qual es compon per 20 làmines de les quals la meitat mostren un símbol en forma d'aspa degradada i el subjecte ha d'identificar quan aquesta està present i quan no. Aquests subtests s'administra per a descartar anomalies visuals. En el test de decisió d'objectes, es presenten làmines amb 4 estímuls (un objecte real i tres distractors) i el subjecte se'l demana que ha d'identificar quin d'ells és l'objecte real. En les siluetes progressives, el subjecte ha d'identificar un objecte en el transcurs de 10 làmines en

les quals aquest apareix girat i l'ha d'anomenar correctament abans que l'objecte "giri" completament. En la tasca de discriminació de la posició es mostren un total de 20 làmines que contenen dos quadrats, un d'ells conté un punt negre centrat i en l'altre es troba lleugerament desviat. Al subjecte se li demana que discrimini quin d'ells té un punt negre situat exactament en el centre. Finalment, els tests de localització del número es presenten 10 làmines amb 2 quadrats novament, un d'ells situat en la part superior que conté xifres distribuïdes a l'atzar i l'altre en la part inferior que conté un punt negre en una localització concreta. El subjecte ha d'esbrinar quin és el número que correspon amb la localització del punt negre. Es van seleccionar les variables corresponents al total de correctes per a cada subtest seleccionat de la bateria.

### ***Boston Naming Test (BNT)***

El BNT (Kaplan et al., 1983) es basa en 60 làmines que contenen dibuixos d'objectes en blanc i negre els quals es van presentant de més freqüència i familiaritat a menys. Al subjecte ha de denominar el nom de l'objecte presentat. En el cas que s'observa una resposta errònia per una alteració perceptiva se l'ofereix una clau semàntica. Quan no l'encerta després d'aquesta clau, se l'ofereix una clau fonològica i com a última opció una selecció múltiple amb quatre respostes i només una correcta. La variable obtinguda és el total de respostes correctes més les encertades a l'oferir una clau semàntica. La puntuació total va del 0 al 60, ja que correspon amb el nombre total d'ítems del test.

### ***Token Test (TT)***

Aquesta tasca creada per De Renzi i Faglioni (1978) es compon de 20 fitxes de 5 colors, 2 formes geomètriques i dues mides diferents. Consta de 36 ordres verbals les quals augmenten de dificultat i el subjecte ha de realitzar les accions que se li demana amb les fitxes. Algunes ordres es realitzen amb les 20 fitxes i d'altres només amb les que tenen una mida més gran. Excepte en l'última part, l'avaluador pot repetir l'ordre si el subjecte l'ha realitzat erròniament i se li atorga mig punt. En el cas que el subjecte no la torni a realitzar correctament la puntuació d'aquell ítem és igual a 0. La variable analitzada correspon al total de correctes (rang de 0 a 36).

## Fluència verbal

S'administren dues tasques de fluència verbal, la de tipus semàntic (animals) i la fonològica (so inicial P) de la versió de Peña-Casanova (2005). Durant 60 segons, el subjecte ha de generar el màxim nombre de paraules que pertanyin a la categoria indicada o que iniciïn pel so anunciat prèviament. El total de correctes, sense tenir en compte les repeticions o les intrusions és la variable que es comptabilitza.

## Test de Stroop

Aquest test consta de tres parts cadascuna amb un temps màxim de 45 segons (Golden, 1978). En la primera d'elles, es mostra una làmina amb una llista de noms de tres colors en blanc i negre i el subjecte ha de llegir el màxim nombre de paraules. En la segona làmina, es mostra una llista que es compon per tres "X" tintades d'un color i el subjecte ha de denominar el color corresponent. En l'última part, la làmina mostra una llista de noms de colors però que no coincideix amb el color de la tinta de la paraula i, en aquest cas, el subjecte ha d'inhibir la lectura i només dir el color de la tinta. La variable de rendiment consisteix en el total de correctes de cadascuna de les tres parts de la prova.

## Torre de Londres (TOL-Dx)

En el present treball es va usar la versió de les dades normatives de la Universitat de Drexel (Cullbertson i Zillmer, 2001). La TOL-Dx consisteix en dues plataformes de fusta amb tres pals de diferents mides i tres boles de diferents colors. Consisteix que l'avaluador distribueix les boles d'una manera determinada en els pals de la seva plataforma i el subjecte ha d'aconseguir obtenir les boles de la seva plataforma en la mateixa disposició que les de l'avaluador partint d'una posició inicial d'aquestes. Aquest procediment té dues regles: s'ha de respectar un nombre màxim de boles en cada pal (3 boles en el més llarg, 2 boles en el mitjà i una bola en el més curt) i ha de moure les boles d'una en una. Es compon per un total de 10 assajos i tots tenen un temps límit de 120 segons i només es permeten un màxim de 20 moviments. Si es passa del límit de temps i no ha aconseguit resoldre l'exercici, s'atorguen el màxim de moviments. Les variables seleccionades són el nombre d'exercicis resolts amb el mínim de moviments amb un rang de 0 a 10, el total de moviments al llarg dels 10 assajos amb un rang de 0 a 200, el temps de latència del primer moviment, el temps total d'execució i el temps total de resolució. Les tres variables de temps es comptabilitzen en segons i tenen un rang de 0 a 1200.

## 4. Anàlisi del líquid cefalorraquidi

Es va realitzar una PL a cadascun dels subjectes de la mostra per a l'extracció del LCR, en els tres centres participants de l'estudi. El tipus d'agulla que es va utilitzar va ser de 0,7 mil·límetres i 22 grams. El procediment preanalític es va realitzar seguint les recomanacions publicades per Vanderstichele et al. (2012) i va ser el següent: a) Dispensació del LCR en un tub especial inert de polipropilè (Sarstedt Ref. 62.610.201) de 10 mil·lilitres i enviament al laboratori, b) Centrifugació del LCR a temperatura ambient (10 minuts/2000g) c) Creació d'alíquotes del sobrenedant usant microtubs de polipropilè de 500 microlitres i d) congel·lació a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Els primers anàlisis de les mostres de LCR es va dur a terme durant l'any 2018. Tot i que la recollida d'aquestes es va iniciar l'any 2014 i les recomanacions de Vanderstichele et al. (2012) indiquen una estabilitat dels líquids durant 2 anys, una publicació posterior de Willemse, Van Uffelen, Van der Flier i Teunissen (2017) mostra que els nivells de  $\beta\text{A}_{1-42}$ , T-tau i P-tau no varien de manera significativa durant un període màxim de 12 anys a la temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Pel que fa a l'anàlisi en si, aquest es va realitzar mensualment des del primer anàlisi de l'any 2018 i el procediment va ser el següent: a) descongelació de les alíquotes de LCR durant 30 minuts a temperatura ambient, b) barreja en un agitador de 10 segons cadascuna, c) disposició a l'analitzador Lumipulse G II de Fujirebio on s'analitzen les quatre magnituds:  $\beta\text{A}_{1-42}$ ,  $\beta\text{A}_{1-40}$ , t-tau i p-tau, obtenint els seus resultats en picograms / mil·lilitre d) la determinació de les quatre magnituds es va realitzar mitjançant un mètode d'immunoassaig heterogeni quimioluminiscent (CLEIA) amb reactius de diagnòstic in vitro de FUJIREBIO.

## 5. Nomenclatura dels subgrups de subjectes en context dels criteris de recerca de la National Institute on Aging and Alzheimer's disease Association (2018)

Per a poder classificar els subjectes seguint l'esquema A/T/N (Jack et al., 2016, 2018), es van utilitzar els punts de tall de les variables reconegudes com a mesures de biomarcadors principals de LCR:  $\beta A_{(1-42)}$  i/o  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$  (A), p-tau (T) i t-tau (N). Es considerava positiu el marcador de proteïna amiloide "A+" quan el valor de  $\beta A_{(1-42)}$ , o  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$  o ambdós estaven per sota del punt de tall i positiu en el biomarcador de proteïna tau quan els nivells de p-tau "T+" i t-tau "N+" estaven per sobre del seu punt de tall corresponent. El punt de tall per a A+ va ser  $\beta A_{1-42} < 750$  pg / ml i/o  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40} < 0,062$ , el punt de tall per a T+ va ser p-tau  $> 69,85$  pg/ml i el punt de tall per N+ va ser t-tau  $> 522$  pg/ml. El procés d'obtenció d'aquests valors es pot consultar a l'apartat d'annexos **(Annex 2, pàg. 215)**.

En aquest sentit, s'han classificat els subjectes tenint en compte les categories següents: "Contínuum de la MA (almenys A+ independentment de T i N)", el qual inclou "Canvi patològic per MA (A+,T-,N-)", "MA (A+,T+,N±)" i "MA amb canvi patològic no-MA concomitant (A+,T-,N+)" i, per altra banda, els subjectes categoritzats com "Biomarcadors de MA normals (A-T-N-)" i "Canvi patològic no-MA (A- i almenys T o N positiva)".

A més a més, la NIA-AA (2018) també va crear una nova nomenclatura en forma d'estadiatge numèric de les fases clíniques el qual només s'apliquen en aquells subjectes dins del contínuum de la MA, és a dir, amb evidència de biomarcadors. Segons Jack et al. (2018) els estadis (de l'1 al 6) s'assimilen a aquells de la GDS. L'estadi 1 es refereix a aquells casos asimptomàtics i l'estadi 2 es descriu com aquella fase on es manifesten les primeres conseqüències clíniques i és similar a la "fase 3 preclínica" tal com descriu la NIA-AA en les anteriors guies (Sperling et al., 2011). Seguidament, l'estadi 3 és aquell on s'objectiva deteriorament cognitiu però sense alteració funcional, el qual es correspondria a MA prodròmica (Dubois et al. 2010) i a partir de l'estadi 4 descriu la pèrdua progressiva de la funcionalitat.

A continuació, la **taula 11** mostra la nomenclatura i les característiques d'aquest estadiatge numèric. En aquest cas dels estadis 1 a 4 ja que són els que enmarquen a la nostra d'aquest treball.

### **Taula 11: Estadiatge clínic-numèric (1 -4) aplicable a subjectes dins del contínuum de la MA (Jack et al.,2018)**

#### **ESTADI 1**

- Rendiment dins de la normalitat en els tests cognitius
- No es reporta alteració cognitiva ni existència de símptomes conductuals per part del subjecte, ni d'un observador ni s'evidencia afectació en valoracions cognitives longitudinals

#### **ESTADI 2**

- Rendiment dins de la normalitat en els tests cognitius
- Declivi respecte rendiments cognitius previs en qualsevol domini cognitiu (no exclusivament en memòria) referida com a preocupació per part del subjecte.
- Representa un canvi respecte al nivell basal en els últims 1-3 anys i persisteix en els últims 6 mesos i aquest pot ser corroborat per un informant i/o evidenciat per una davallada subtil en valoracions cognitives longitudinals

#### **ESTADI 3**

- Rendiment en el rang deficitari/anormal en els tests cognitius objectius.
- Evidència de deteriorament evidenciat pel pacient o per un observador (p. ex. acompanyant) o per un canvi longitudinal en les valoracions cognitives i conductuals
- Pot caracteritzar-se per presentacions cognitives que no són principalment amnèsiques
- Realització de les activitats de la vida diària de forma independent, però per dificultat cognitiva pot resultar en un impacte funcional detectable però lleu impacte funcional en les activitats més complexes, és a dir, pot necessitar més temps o ser menys eficient però tot i això poden ser completades reportat pel pacient o per l'acompanyant

#### **ESTADI 4 (Demència lleu)**

- Afectació cognitiva considerable i de caràcter progressiu la qual afecta múltiples dominis i/o alteració conductual
- Evidència del deteriorament documentat pel pacient o per un observador o pel canvi longitudinal en les valoracions cognitives
- Impacte evident en les activitats instrumentals de la vida diària i no es considera plenament independent en l'àmbit funcional

MA, malaltia d'Alzheimer

## 6. Anàlisi estadística

### Correlació entre variables de LCR i cognitives en la mostra global

Primerament, es va realitzar una anàlisi descriptiva (mitjana i desviació estàndard) de les variables biològiques i cognitives de la mostra global. A continuació, es va comprovar la distribució de la normalitat de totes elles gràficament amb histogrames i mitjançant proves de normalitat (Shapiro-Wilk). Al resultar aquesta prova significativa en moltes variables ( $p < 0,05$ ), es va realitzar l'anàlisi estadística amb tests no paramètrics. Es va calcular el coeficient de correlació de Spearman ( $\rho$ ) del conjunt de variables cognitives i de LCR. Posteriorment i amb l'objectiu de mostrar la dinàmica d'aquestes associacions, s'han presentat mitjançant diagrames de dispersió les variables cognitives amb el paràmetre biològic  $\beta A_{1-42}/p$ -tau.

### Anàlisi multivariant de diferències de mitjanes i estudi de la magnitud de l'efecte entre les variables de LCR i cognitives per grup de diagnòstic clínic

Per a comprovar si existien diferències significatives entre les variables sociodemogràfiques de la mostra, es va realitzar una anàlisi de comparacions de mitjanes mitjançant la prova Kruskal-Wallis classificant la mostra per la variable de diagnòstic clínic i considerant una significació estadística de  $p \leq 0,05$ . Pel que fa a les posteriors comparacions de dues categories diagnòstiques es va aplicar la prova U de Mann-Witney, considerant la significació estadística la que resultés de la correcció de Bonferroni. Posteriorment, i amb l'objectiu de controlar l'efecte de les variables edat, escolaritat i gènere en les variables de LCR i de cognició, es va realitzar una anàlisi multivariant mitjançant una regressió robusta controlant aquestes variables sociodemogràfiques per grup de diagnòstic clínic. Es van obtenir els coeficients ( $\beta$ ), el qual indica la diferència de la mitjana robusta d'un grup respecte a aquell de referència, els intervals de confiança i el valor  $p$  ajustat (considerant una significació estadística de  $p \leq 0,05$ ). Aquestes diferències de les mitjanes van ser resultants, per una part, entre els grups de DCLL i DTA respecte al grup de CS i, per l'altra, del grup de subjectes amb DTA respecte al de DCLL. Es va utilitzar el paràmetre d'Huber per a l'estimació d'aquestes mitjanes. Per últim i amb l'objectiu de calcular la distància de les mitjanes del conjunt de les variables en la població, es va realitzar un estudi de la magnitud de l'efecte mitjançant el càlcul de l'índex  $d$  de Cohen en tots els parells.



### Selecció del model estadístic en la comparació de mitjanes entre els grups

S'ha considerat oportú esmentar algunes consideracions sobre el model d'anàlisi, ja que no és un mètode utilitzat àmpliament. Una alternativa a l'ús de proves no paramètriques és l'aplicació de mètodes robusts els quals tenen menys potència que els de tipus paramètric però tenen més avantatges que els no paramètrics típics, ja que no pateixen un efecte de dades anòmales com per exemple els valors molt extrems (Ramalle Gómera i Andrés de Llano, 2003). L'aplicació de mètodes robusts pot ser útil per a evitar eliminar valors extrems que siguin correctes i així evitar la reducció de la mostra, ja que aquests estan dissenyats per a inferir en el model reduint el possible efecte en les dades per la presència de valors extrems. A més a més, aquests permeten obtenir intervals de confiança robustos i així poder realitzar contrastos d'hipòtesis (García, 2001).

### Perfil cognitiu Neuronorma

El perfil Neuronorma està format pel conjunt de variables cognitives registrades d'aquesta bateria. Els números que es mostren (del 2 al 18) corresponen a puntuacions escalars (PE) les quals són puntuacions brutes dels tests cognitius que han estat corregides segons l'edat, els anys d'escolaritat i el gènere del subjecte dels barems Neuronorma (Peña-Casanova et al., 2009a). Tal com mostren els resultats d'aquest estudi de normalització a l'obtenir una distribució normal de les PE, es va establir la mitjana en una puntuació de 10 i la desviació estàndard de  $\pm 3$  punts. Per a l'elaboració del perfil, es van calcular les medianes d'aquestes PE corresponents a cada variable cognitiva en cadascun dels grups que es comparaven. La plantilla del perfil cognitiu usada en aquest treball (**figura 10**), mostra de manera diferenciada el rang de PE considerades inferiors als límits de la normalitat psicomètrica (ombrejat en escala de grisos).

Àmbit cognitiu/test neuropsicològic		Percentils i puntuacions escalars corresponents																	
		<1	1	2	3-5	6-10	11-18	19-28	29-40	41-59	60-71	72-81	82-89	90-94	95-97	98	99	>99	
Dígit	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Test de Corsi	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Trail Making Test	Part A (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Part B (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
SDMT	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Boston Naming Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Token Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Judici d'orientació de línies		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Figura de Rey	Còpia-correcció	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Còpia-temps	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
FCSRT	Record lliure 1r assaig	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record lliure total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record diferit lliure	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record diferit total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Figura de Rey	Record a 3 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record a 30 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Reconeixement	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Fluència	Animals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Lletra "P"	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Stroop	Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Color	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Color-Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
TOL-Dx	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Moviments totals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Temps d'inici total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Temps total d'execució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Temps total de resolució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
VOSP	Decisió d'objecte	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Siluetes Progressives	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Discriminació de la posició	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Localització del número	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	

**Figura 10:** Plantilla de les puntuacions escalars de la bateria Neuronorma

### **Validació del perfil cognitiu Neuronorma dels subjectes amb deteriorament cognitiu lleu amb evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer**

Es van crear els perfils cognitius comparatius entre els subgrups de subjectes amb DCLL classificats segons si presentaven positivitat en els biomarcadors de LCR seguint l'esquema A/T/N. Posteriorment, es va crear el perfil corresponent al grup de DTA lleu també amb biomarcadors positius per a mostrar la comparació gràfica amb el perfil del grup anterior. A més a més, prèviament es van obtenir dades descriptives i es van realitzar comparacions de mitjanes de les puntuacions brutes del conjunt de les variables cognitives mitjançant la prova U de Mann-Whitney i considerant una significació estadística de  $p \leq 0,05$ .

### **Descripció del perfil cognitiu Neuronorma dels subjectes cognitivament sans que presenten declivi cognitiu subjectiu i/o evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer**

Es van crear els perfils cognitius comparatius entre els següents subgrups de subjectes CS classificats segons la positivitat en els biomarcadors seguint l'esquema A/T/N i la presència o no de DCS. Prèviament, es va realitzar l'anàlisi descriptiva i de diferència de mitjanes de les puntuacions brutes dels dos grups seguint el mateix procediment que en el grup de subjectes amb DCLL.

### **Programes utilitzats**

El programa estadístic que es va utilitzar va ser el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versió 22, el programa Stata versió 15.1 per a poder realitzar l'anàlisi multivariat mitjançant una regressió robusta. La transformació automatitzada del conjunt de puntuacions brutes a PE i l'obtenció de perfils cognitius Neuronorma de cadascun dels subjectes de l'estudi va ser realitzada amb la plataforma *Test Barcelona Workstation*.





# RESULTATS

## 1. Correlacions entre les mesures de líquid cefalorraquidi i variables cognitives en la mostra global

La mostra del present treball està formada per un total de 112 subjectes, amb una mitjana d'edat de 73,25 (5,57) anys i de 9,62(4,15) anys d'escolaritat. El 57,1% d'aquesta mostra són dones.

Els resultats de l'anàlisi de correlació de Spearman ( $\rho$ ) i el valor de significació ( $p$ ) es presenten en la **taula 12** de la següent manera: a l'esquerra i en forma de columna es mostren totes les variables de la bateria Neuronorma seguint l'ordre del perfil cognitiu (representat posteriorment) i la part superior, i en forma de fila, el conjunt de mesures de LCR (considerades de més específiques a menys).

En primer lloc, aquesta taula mostra una direcció directa entre les variables cognitives i aquelles mesures de LCR de la  $\beta A_{1-42}$  i les ràtios de combinació (una pitjor puntuació en la prova cognitiva indica nivells més baixos d'aquestes mesures en LCR) i, en canvi, una direcció inversa amb les variables de proteïna Tau (una pitjor puntuació en la prova cognitiva indica nivells més alts d'aquestes variables biològiques).

A mode global, s'observa que un gran nombre de rendiments cognitius correlacionen de manera significativa ( $p \leq 0,05$ ) amb tots els paràmetres de LCR analitzats. D'altra banda, la majoria d'aquestes correlacions són més elevades en la ràtio  $\beta A_{1-42}/p$ -tau, concretament amb les variables del FCSRT i FCRO ( $r = 0,503 - 0,610$ ), les quals es consideren de grau moderat.

A continuació, en les **figures 11 a 14** es presenten en diagrames de dispersió els quals mostren la dinàmica en l'associació entre la variable  $\beta A_{1-42}/p$ -tau i les puntuacions brutes que corresponen a 4 tests seleccionats. Aquests representen diferents dominis cognitius: el total de correctes en la fluència verbal semàntica, el temps d'execució del test TOL-Dx, l'índex de sensibilitat a la facilitació amb claus del test FCSRT i el record diferit del test FCRO. En totes elles es pot observar un empitjorament en el rendiment d'aquestes variables cognitives (menor nombre de correctes o més temps en l'execució) a mesura que la ràtio  $\beta A_{1-42}/p$ -tau va disminuint. Les variables cognitives que presenten una associació més acusada amb aquesta variable biològica són les variables seleccionades del FCSRT i de la FCRO. Tal com s'observa en el diagrama, quan la ràtio  $\beta A_{1-42}/p$ -tau es

situa en valors per sota de 20 aproximadament hi ha una gran concentració de subjectes amb puntuacions gairebé mínimes en aquestes variables de memòria Els diagrames de dispersió corresponents a la resta de variables cognitives i la ràtio es troben a l'apartat d'Annexos (vegeu Annex 3, pàg. 217).

**Taula 12: Correlacions de Spearman (rho) i valor p del conjunt de variables cognitives de la bateria Neuronorma i les mesures de LCR en la mostra global (n=112)**

	$\beta_{A_{1-42}/p\text{-tau}}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}/t\text{-tau}}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}/\beta_{A_{1-40}}$ (rho; valor p)	p-tau (rho; valor p)	p-tau (rho; valor p)	p-tau/t-tau (rho; valor p)
<b>Dígits directes</b>	0,257; 0,006	0,239; 0,011	0,252; 0,007	0,181; 0,056	-0,183; 0,053	-0,147; 0,123	-0,213; 0,024
<b>Dígits inversos</b>	0,255; 0,006	0,247; 0,009	0,278; 0,003	0,137; 0,150	-0,180; 0,057	-0,168; 0,076	-0,186; 0,050
<b>Cubs de Corsi directes</b>	0,212; 0,025	0,210; 0,026	0,240; 0,011	0,116; 0,225	-0,156; 0,101	-0,132; 0,165	-0,154; 0,104
<b>Cubs de Corsi inversos</b>	0,376; <0,001	0,370; <0,001	0,260; 0,006	0,265; 0,005	-0,330; <0,001	-0,317; 0,001	-0,284; 0,003
<b>TMT Part A</b>	-0,374; <0,001	-0,360; <0,001	-0,374; <0,001	-0,231; 0,014	0,295; 0,002	0,257; 0,006	0,318; 0,001
<b>TMT Part B</b>	-0,434; <0,001	-0,416; <0,001	-0,373; <0,001	-0,283; 0,011	0,396; <0,001	0,361; <0,001	0,372; 0,001
<b>SDMT Total correctes</b>	0,360; <0,001	0,347; <0,001	0,351; <0,001	0,226; 0,017	-0,303; 0,001	-0,259; 0,006	-0,341; <0,001
<b>BNT Total correctes</b>	0,333; 0,001	0,330; 0,001	0,286; 0,004	0,229; 0,021	-0,283; 0,004	-0,285; 0,004	-0,166; 0,095
<b>TT Total correctes</b>	0,417; <0,001	0,397; <0,001	0,364; <0,001	0,278; 0,005	-0,329; <0,001	-0,308; 0,002	-0,301; 0,003
<b>JLO Total correctes</b>	0,370; <0,001	0,364; <0,001	0,230; 0,015	0,280; 0,003	-0,326; 0,001	-0,322; 0,001	-0,317; 0,001
<b>FCRO Copia Temps</b>	-0,344; <0,001	-0,304; 0,001	-0,295; 0,003	-0,250; 0,008	0,294; 0,002	0,243; 0,010	0,369; <0,001

**Taula 12: (continuació)**

	$\beta_{A_{1-42}}/p\text{-tau}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}/t\text{-tau}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}/\beta_{A_{1-40}}$ (rho; valor p)	P-tau (rho; valor p)	P-tau (rho; valor p)	P-tau/t-tau (rho; valor p)
<b>FCRO Copia Exactitud</b>	0,206; <0,030	0,207; <0,029	0,204; <0,032	0,110; <0,215	-0,176; <0,065	-0,165; <0,083	-0,197; <0,038
<b>FCRT Record lliure 1r assaig</b>	0,526; <0,001	0,517; <0,001	0,400; <0,001	0,367; <0,001	-0,459; <0,001	-0,445; <0,001	-0,318; <0,001
<b>FCRT Record lliure total</b>	0,538; <0,001	0,535; <0,001	0,449; <0,001	0,405; <0,001	-0,446; <0,001	-0,425; <0,001	-0,298; <0,001
<b>FCRT Record total</b>	0,579; <0,001	0,573; <0,001	0,453; <0,001	0,457; <0,001	-0,505; <0,001	-0,486; <0,001	-0,341; <0,001
<b>FCRT Record lliure diferit</b>	0,542; <0,001	0,543; <0,001	0,482; <0,001	0,452; <0,001	-0,451; <0,001	-0,428; <0,001	-0,321; <0,001
<b>FCRT Record total diferit</b>	0,610; <0,001	0,606; <0,001	0,514; <0,001	0,508; <0,001	-0,515; <0,001	-0,487; <0,001	-0,360; <0,001
<b>FCRT Índex</b>	0,571; <0,001	0,565; <0,001	0,453; <0,001	0,458; <0,001	-0,499; <0,001	-0,479; <0,001	-0,343; <0,001
<b>FCRO Record immediat</b>	0,534; <0,001	0,522; <0,001	0,388; <0,001	0,442; <0,001	-0,515; <0,001	-0,486; <0,001	-0,386; <0,001
<b>FCRO Record diferit</b>	0,545; <0,001	0,541; <0,001	0,402; <0,001	0,462; <0,001	-0,514; <0,001	-0,492; <0,001	-0,400; <0,001
<b>FCRO Reconeixement</b>	0,503; <0,001	0,496; <0,001	0,354; <0,001	0,402; <0,001	-0,476; <0,001	-0,465; <0,001	-0,271; <0,004



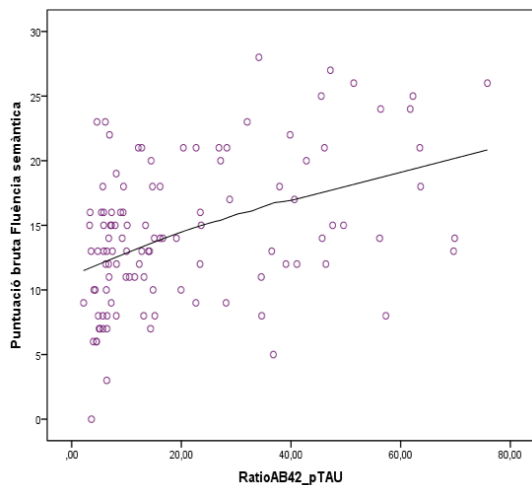
**Taula 12: (continuació)**

	$\beta_{A_{1-42}}/p\text{-tau}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}/t\text{-tau}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{(1-42)}}$ (rho; valor p)	$\beta_{A_{1-42}}/\beta_{A_{1-40}}$ (rho; valor p)	P-tau (rho; valor p)	P-tau (rho; valor p)	P-tau/t-tau (rho; valor p)
<b>FV semàntica</b>	0,410; <0,001	0,394; <0,001	0,421; <0,001	0,268; 0,004	-0,295; 0,002	-0,263; 0,005	-0,250; 0,008
<b>FV Fonològica</b>	0,356; <0,001	0,343; <0,001	0,356; <0,001	0,203; 0,032	-0,239; 0,011	-0,217; 0,022	-0,280; 0,003
<b>Stroop Paraula</b>	0,297; 0,001	0,299; 0,001	0,294; 0,002	0,178; 0,061	-0,221; 0,019	-0,214; 0,023	-0,257; 0,006
<b>Stroop Color</b>	0,393; <0,001	0,393; <0,001	0,457; <0,001	0,251; 0,008	-0,284; 0,003	-0,254; 0,007	-0,227; 0,016
<b>Stroop Paraula-Color</b>	0,387; <0,001	0,382; <0,001	0,360; <0,001	0,200; 0,035	-0,317; 0,001	-0,274; 0,004	-0,259; 0,006
<b>TOL Dx Total Correctes</b>	0,345; <0,001	0,311; 0,001	0,143; 0,135	0,261; 0,006	-0,347; <0,001	-0,328; <0,001	-0,341; <0,001
<b>TOL Dx Moviments totals</b>	-0,436; <0,001	-0,408; <0,001	-0,242; 0,012	-0,319; 0,001	0,428; <0,001	0,390; <0,001	0,429; <0,001
<b>TOL Dx Temps d'iniciació</b>	-0,263; 0,005	-0,275; 0,007	-0,319; 0,001	-0,214; 0,025	0,207; 0,030	0,172; 0,072	0,209; 0,029
<b>TOL Dx Temps d'execució</b>	-0,503; <0,001	-0,459; <0,001	-0,334; 0,001	-0,364; <0,001	0,464; <0,001	0,421; <0,001	0,467; <0,001
<b>TOL Dx Temps de resolució</b>	-0,508; <0,001	-0,463; <0,001	-0,361; <0,001	-0,365; <0,001	0,460; <0,001	0,411; <0,001	0,473; <0,001

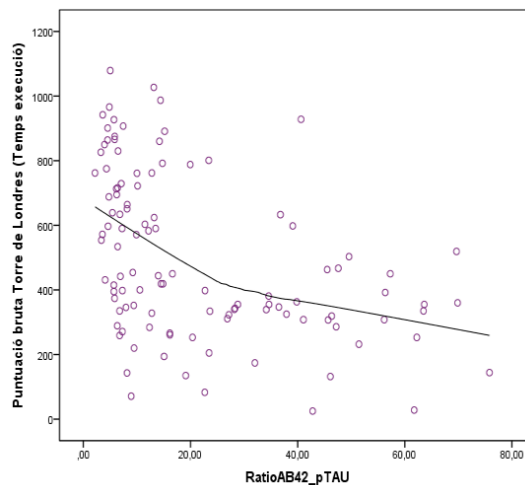
**Taula 12: (continuació)**

	$\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$ (rho; valor p)	$\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$ (rho; valor p)	$\beta A_{(1-42)}$ (rho; valor p)	$\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$ (rho; valor p)	P-tau (rho; valor p)	P-tau (rho; valor p)	P-tau/t-tau (rho; valor p)
<b>VOSP Objectes reals</b>	0,350; <0,001	0,344; <0,001	0,169; 0,092	0,255; 0,010	-0,312; 0,001	-0,302; 0,002	-0,259; 0,009
<b>VOSP Siluetes progressives</b>	-0,272; 0,006	-0,285; 0,004	-0,071; 0,483	-0,176; 0,079	0,315; 0,001	0,333; 0,001	0,113; 0,262
<b>VOSP Discriminació posició</b>	0,204; 0,040	0,199; 0,045	0,189; 0,057	0,116; 0,245	-0,098; 0,329	-0,083; 0,408	-0,144; 0,148
<b>VOSP Localització número</b>	0,047; 0,643	0,075; 0,459	0,180; 0,072	0,085; 0,401	0,048; 0,631	0,068; 0,500	0,036; 0,722
<b>DT Pdual</b>	-0,015; 0,900	-0,012; 0,920	-0,084; 0,472	0,017; 0,883	-0,064; 0,585	-0,052; 0,653	-0,083; 0,477

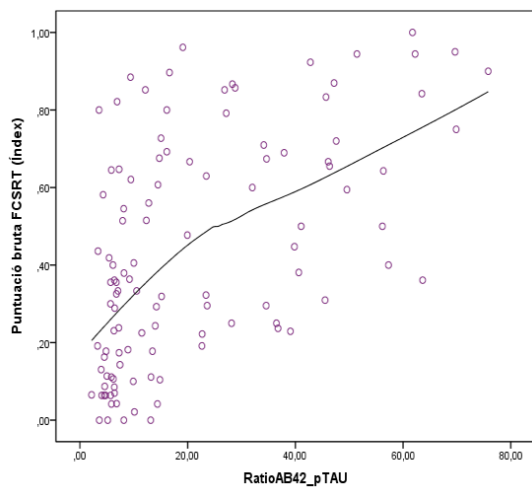
LCR, líquid cefalorraquídi;  $\beta A_{1-42}$ , proteïna Beta-Amiloide1-42; t-tau, proteïna Tau total; p-tau, proteïna Tau fosforilada;  $\beta A_{1-40}$ , Proteïna Beta-Amiloide1-40; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; TT, Token Test; JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton; FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FY, Fluència Verbal; TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery; DT, Dual Task



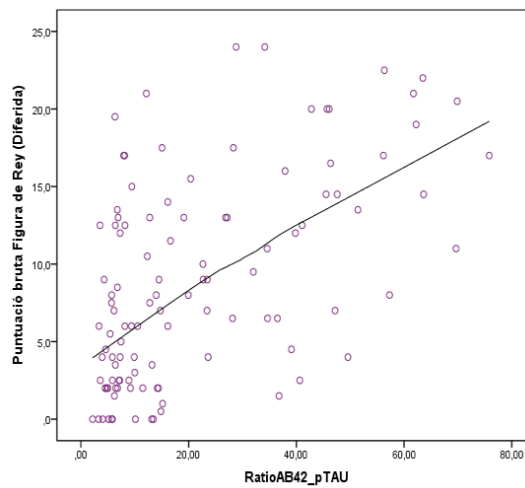
**Figura 11:** Diagrama de dispersió del total de correctes del test de fluència verbal semàntica i la ràtio  $\beta$ A1-42/p-tau



**Figura 12:** Diagrama de dispersió del temps d'execució (segons) del test TOL-Dxi la ràtio  $\beta$ A1-42/p-tau



**Figura 13:** Diagrama de dispersió de l'índex de sensibilitat a la facilitació amb claus del test FCSRT i la ràtio  $\beta$ A1-42/p-tau



**Figura 14:** Diagrama de dispersió del record diferit del test FCRO i la ràtio  $\beta$ A1-42/p-tau

## 2. Comparació entre els grups de diagnòstic clínic

### 2.1. Variables sociodemogràfiques

A la **taula 13** es mostra un cop més les mitjanes i desviacions estàndard de les variables d'edat, escolaritat i el percentatge de gènere. També es presenta el valor  $p$  com a resultat de l'anàlisi de diferències de mitjanes en la mostra global i de les comparacions en tots els parells. En el cas del gènere, es mostra el valor  $p$  de l'exacta de Fisher. Com es pot observar, l'edat resulta com a variable significativa ( $p=0,010$ ) únicament entre els grups de CS i DCLL, en canvi tant l'escolaritat com el gènere no mostren diferències entre cap de les altres comparacions.

### 2.2. Mesures de líquid cefalorraquidi

La **taula 14** es mostren les dades descriptives corresponents a les mitjanes, desviacions estàndards, les medianes i el rang (del valor mínim i màxim) dels diferents paràmetres de LCR per grup diagnòstic.

Com es pot observar, els nivells de  $\beta A_{1-42}$  i la ràtio  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$  són menors en el grup de DCLL i DTA lleu respecte el grup de CS. Per altra banda, la proteïna t-tau i p-tau i la ràtio p-tau/t-tau es mostra més elevada en els grups de DCLL i DTA lleu respecte CS. Pel que fa a les ràtios  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$ , s'observen més elevades en el grup de CS respecte a ambdós grups de deteriorament cognitiu.

A continuació, la **taula 15** mostra els valors de l'anàlisi multivariant de cada mesura de LCR ajustat per les variables d'edat, anys d'escolaritat i gènere. Aquest valor indica quina és la distància dels grups de DCLL i DTA lleu respecte el grup de CS, els quals el seu coeficient ( $\beta$ ) és igual a 0. Com es pot observar en aquesta taula, existeixen diferències significatives ( $p \leq 0,05$ ) de les variables biològiques estudiades entre els grups de DCLL i DTA lleu respecte els CS. S'observa que la variable edat que prèviament ha resultat significativa entre el grup de subjectes CS i amb DCLL, no modifica la significació estadística en la comparació d'aquests dos grups.

En darrer lloc, la **taula 16** mostra la distància del grup de DTA respecte a DCLL el qual es considera, en aquest cas, com el grup de referència. Com es pot observar, cap mesura de LCR esdevé significativa quan s'ajusta per les variables sociodemogràfiques ( $p = 0,065$  a  $0,203$ ), per tant, ambdós grups mostren similitud en el conjunt d'aquestes variables.

La ràtio p-tau/t-tau és la que obté un valor  $p=0,065$ , per tant, es podria considerar que mostra tendència a la significació.

L'anàlisi bivariant de diferències de mitjanes es mostra en l'apartat d'annex **4a** (Taula A-2, pàg. 219).

**Taula 13: Mitjanes, desviacions estàndards i percentatges de les variables sociodemogràfiques i valor p de la comparació de mitjanes**

	CS (n=42)	DCLL (n=35)	DTA lleu (n=35)	U de Mann - Whitney ajustades per correcció de Bonferroni		
				valor p 1	valor p (CS vs DCLL)	valor p (DCLL vs DTA lleu)
<b>Estat</b>	71,29 (5,46)	74,54 (4,29)	74,31 (6,29)	0,014*	0,010*	0,043
<b>Escolaritat</b>	10,64 (4,31)	9,17 (3,87)	8,83 (4,08)	0,105	0,136	0,084
<b>Gènere (% Dones)</b>	50,0%	54,3%	68,8%	-	<b>Chi<sup>2</sup> = 2,858, valor p 2 = 0,233</b>	

**valor p 1 = Kruskal-Wallis**

**valor p 2 = Exacta de Fisher**

CS: cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer, Chi<sup>2</sup>= Chi-quadrat

**Taula 14: Mitjanes (desviacions estàndards) i medianses (rang) de les mesures de LCR de la mostra per grups de diagnòstic clínic**

	CS			DCLL			DTA lleu		
	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	
<b><math>\beta\text{A}_{1-42}</math></b>	1.161,37 (524,31)	1.060,96 (435 - 2.335)	831,67 (354,68)	718,49 (343, - 1.930)	642,39 (231,47)	636,99 (295 - 1.589)			
<b><math>\beta\text{A}_{1-42}/\beta\text{A}_{1-40}</math></b>	0,08 (0,03)	0,08 (0,03 - 0,13)	0,06 (0,02)	0,05 (0,03 - 0,12)	0,05 (0,02)	0,04 (0,02 - 0,11)			
<b>t-tau</b>	423,81 (189,55)	391,00 (140 - 1.020)	597,43 (297,25)	569,00 (171 - 1.332)	791,11 (403,65)	727,00 (177 - 2.000)			
<b>t-tau</b>	61,78 (35,09)	52,70 (21,10 - 185,30)	98,24 (58,35)	86,30 (23,40 - 247,80)	137,03 (80,07)	125,30 (26,30 - 384,90)			
<b>t-tau/t-tau</b>	0,14 (0,02)	0,14 (0,06 - 0,18)	0,15 (0,03)	0,15 (0,02 - 0,19)	0,17 (0,02)	0,17 (0,12 - 0,20)			
<b><math>\beta\text{A}_{1-42}/\text{t-tau}</math></b>	4,66 (2,90)	3,98 (0,62 - 11,16)	2,59 (1,94)	3,75 (0,57 - 7,71)	1,48 (1,01)	1,03 (0,42 - 5,64)			
<b><math>\beta\text{A}_{1-42}/\text{p-tau}</math></b>	33,89 (21,12)	30,42 (3,56 - 75,80)	17,76 (14,64)	10,54 (3,36 - 57,29)	9,20 (7,32)	6,77 (2,17 - 40,63)			

CS, cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer,  $\beta\text{A}_{1-42}$ , proteïna beta-Amiloide 1-42, t-tau, proteïna Tau total, p-tau, proteïna Tau fosforilada;  $\beta\text{A}_{1-40}$ , proteïna beta-Amiloide 1-40, DE, Desviació estàndard.

**Taula 15: Coeficients, intervals de confiança i valors p de les mesures de LCR ajustat per les variables sociodemogràfiques dels subjectes amb DCLL i DTA lleu respecte als subjectes CS**

Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere		valor p	
$\beta$ (IC 95%) CS= 0			
$\beta_{A_{1-42}}$	DCLL	-321,737 (-490,963 — -152,512)	0,001
	DTA lleu	-469,428 (-640,003 — -298,853)	<0,001
$\beta_{A_{1-42}} / \beta_{A_{1-40}}$	DCLL	-0,023 (-0,035 — -0,110)	<0,001
	DTA lleu	-0,032 (-0,04 — -0,02)	<0,001
t-tau	DCLL	160,548 (45,425 — 275,671)	0,007
	DTA lleu	236,072 (120,032 — 352,113)	<0,001
p-tau	DCLL	31,744 (10,631 — 52,857)	0,004
	DTA lleu	51,650 (30,369 — 72,930)	<0,001
p-tau/t-tau	DCLL	0,013 (0,004 — 0,231)	0,007
	DTA lleu	0,023 (0,013 — 0,032)	<0,001
$\beta_{A_{1-42}}/t\text{-tau}$	DCLL	-1,598 (-2,485 — - 0,711)	0,001
	DTA lleu	-2,271 (-3,165 — -1,378)	<0,001
$\beta_{A_{1-42}}/p\text{-tau}$	DCLL	-14,756 (-21,774 — -7,738)	<0,001
	DTA lleu	-20,377 (-27,451 — -13,302)	<0,001

$\beta$ , Coeficient de Beta, IC, Interval de confiança, CS, cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer,  $\beta_{A_{1-42}}$ , proteïna beta-Amiloide, t-tau, proteïna Tau total, p-tau, proteïna Tau fosforilada,  $\beta_{A_{1-40}}$ , proteïna Beta-Amiloide<sub>1-40</sub>



**Taula 16: Coeficients, intervals de confiança i valors p de l'anàlisi ajustat per les variables sociodemogràfiques de les mesures de LCR dels subjectes amb DTA lleu respecte als subjectes amb DCLL**

Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere		
	$\beta$ (IC 95%) DTA lleu respecte DCLL= 0	valor p
$\beta A_{1-42}$	-147,690 (-319,427 — 24,046)	0,091
$\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$	-0,009 (-0,021 — 0,003)	0,147
<b>t-tau</b>	75,523 (-41,307 — 192,355)	0,203
<b>p-tau</b>	19,905 (-1,520 — 41,331)	0,068
<b>p-tau/t-tau</b>	0,009 (-0,005 — 0,019)	0,065
$\beta A_{1-42}/t-tau$	-0,673 (-1,573 — 0,226)	0,141
$\beta A_{1-42}/p-tau$	-5,620 (-12,742 — 1,501)	0,121

$\beta$ , Coeficient de Beta, IC, Interval de confiança, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer,  $\beta A_{1-42}$ , proteïna beta-Amiloide<sub>1-42</sub>, t-tau, proteïna Tau total, p-tau, proteïna Tau fosforilada,  $\beta A_{1-40}$ , proteïna beta-Amiloide<sub>1-40</sub>

### 2.3. Variables cognitives de la bateria Neuronorma

Pel que fan els tests neuropsicològics, la **taula 17** mostra, les dades descriptives de les puntuacions brutes d'aquests. S'observen que els rendiments són millors en el grup de CS que en els grups de DCLL (excepte, per molt poca diferència, el subtest del VOSP de discriminació de la posició i la variable del DT) i DTA lleu. D'altra banda, les puntuacions són lleugerament superiors en el grup de DCLL comparant amb el de DTA lleu.

En la **taula 18** es presenten els resultats ajustats per les variables sociodemogràfiques excepte la variable del subtest del VOSP (discriminació de la posició) la qual no va ser possible calcular-la pel fet que un gran nombre de subjectes dels tres grups van obtenir la millor puntuació possible i per tant, no es van poder detectar diferències. Aquesta anàlisi mostra, per una banda, que el conjunt de rendiments cognitius són significativament diferents entre els grups de CS i DTA lleu (excepte en els subtests de localització del número del VOSP que mostra un valor  $p = 0,797$ ). I per altra banda, que existeixen diferències significatives entre els subjectes CS i amb DCLL en nombrosos rendiments cognitius, però alguns no mostren significació (valors  $p$  entre 0,072 i 0,753).

Per últim, en la **taula 19** s'observen també diferències en els rendiments entre subjectes amb DCLL i DTA lleu tot i que mostren similitud en un major nombre de variables (valors  $p$  entre 0,059 i 0,790). D'aquest conjunt, la variable Stroop-Paraula és la que obté el valor de  $p$  més baix  $p = 0,059$ , i per tant es podria considerar que hi ha tendència a la significació.

En aquest cas, l'anàlisi bivariant es troba l'apartat d'annex **4b** (taula A-3, pàg. 220).

**Taula 17: Mitjanes (desviacions estàndards) i medianses (rang) de les variables cognitives Neuronorma per cada grup de diagnòstic clínic**

	CS			DCLL			DTA lleu		
	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	
<b>Dígit directes</b>	5,43 (0,91)	5 (4 - 8)	5,03 (0,95)	5 (3 - 7)	4,60 (0,98)	5 (3 - 7)	4,60 (0,98)	5 (3 - 7)	
<b>Dígit inversos</b>	4,05 (1,21)	4 (2 - 7)	3,40 (0,94)	3 (2 - 6)	3,09 (0,82)	3 (2 - 5)	3,09 (0,82)	3 (2 - 5)	
<b>Cubs de Corsi directes</b>	5,29 (1,04)	6 (3 - 8)	4,63 (0,69)	5 (4 - 6)	4,34 (0,68)	4 (3 - 5)	4,34 (0,68)	4 (3 - 5)	
<b>Cubs de Corsi inversos</b>	4,64 (0,91)	4 (3 - 6)	3,91 (0,98)	4 (2 - 6)	3,26 (0,93)	4 (2 - 5)	3,26 (0,93)	4 (2 - 5)	
<b>TMT Part A</b>	48,33 (14,14)	46,50 (29 - 97)	74,37 (46,57)	61 (29 - 97)	104,60 (58,94)	85 (40 - 268)	104,60 (58,94)	85 (40 - 268)	
<b>TMT Part B</b>	123,45 (66,51)	95 (63 - 326)	402,48 (475,87)	226 (73 - 2500)	700,65 (688,55)	441 (123 - 3750)	700,65 (688,55)	441 (123 - 3750)	
<b>SDMT Total correctes</b>	36,14 (10,83)	36 (18 - 56)	21,63 (11,62)	20 (1 - 47)	13,12 (10,39)	9,5 (0 - 37)	13,12 (10,39)	9,5 (0 - 37)	
<b>BNT Total correctes</b>	50,33 (5,40)	51 (31 - 58)	41,15 (7,40)	41 (19 - 54)	37,90 (4,09)	38,5 (21 - 55)	37,90 (4,09)	38,5 (21 - 55)	
<b>TT Total correctes</b>	33,17 (2,20)	34 (27 - 36)	30,56 (2,44)	31 (23,50 - 35)	28,10 (4,09)	28 (20 - 35,5)	28,10 (4,09)	28 (20 - 35,5)	
<b>JLO Total correctes</b>	22,55 (4,21)	23 (12 - 30)	18,40 (6,26)	18 (3 - 28)	13,69 (8,83)	15 (0 - 27)	13,69 (8,83)	15 (0 - 27)	

**Taula 17: (continuació)**

	CS			DCLL			DTA lleu		
	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	
<b>FCRO Copia temps (s)</b>	190,62 (79,81)	172,5 (83 - 461)	262,91 (120,88)	242 (36 - 561)	313,97 (174,52)	270 (32 - 840)			
<b>FCRO Copia exactitud</b>	29,40 (4,11)	30 (17 - 35)	27,33 (5,96)	28,2 (8,5 - 35)	21,86 (7,46)	24 (6 - 35)			
<b>FCSRT Record lliure 1r assaig</b>	6,19 (1,96)	6 (1 - 10)	2,40 (1,44)	2 (0 - 5)	1,37 (1,09)	1 (0 - 4)			
<b>FCSRT Record lliure total</b>	23,19 (6,24)	22,5 (6 - 38)	7,20 (4,98)	8 (0 - 17)	3,17 (3,48)	2 (0 - 19)			
<b>FCSRT Record lliure total</b>	40,88 (6,05)	42 (19 - 48)	19,74 (8,83)	19,5 (2 - 36)	10,89 (8,24)	9 (0 - 30)			
<b>FCSRT Record diferit lliure</b>	9,21 (2,48)	9 (4 - 14)	2,43 (2,34)	2 (2 - 8)	0,56 (1,24)	0 (0 - 5)			
<b>FCSRT Record diferit total</b>	14,26 (1,89)	15 (10 - 16)	6,66 (3,27)	6 (1 - 12)	2,97 (3,14)	2 (0 - 11)			
<b>FCSRT Índex</b>	0,74 (0,16)	0,74 (0,31 - 1)	0,31 (0,17)	0,30 (0,02 - 0,68)	0,18 (0,15)	0,13 (0,00 - 0,58)			

**Taula 17: (continuació)**

	CS			DCLL			DTA lleu		
	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)		
<b>FCRO Record immediat</b>	15,08 (5,03)	15,25 (4,50 - 25)	7,20 (4,27)	3,36 (3,13)	7 (1 - 17,5)	3,36 (3,13)	2,5 (0 - 10)		
<b>FCRO Record diferit</b>	14,96 (4,97)	14,5 (4 - 24)	6,87 (4,50)	3,13 (3,12)	6,5 (0 - 19,5)	3,13 (3,12)	2 (0 - 12,5)		
<b>FCRO Reconeixement</b>	19,12 (1,74)	19 (15 - 23)	15,38 (2,50)	14,88 (2,09)	15 (10 - 22)	14,88 (2,09)	15 (12 - 19)		
<b>FV semàntica</b>	19,07 (4,40)	19,5 (12 - 28)	13,00 (3,75)	10,14 (4,33)	13 (5 - 23)	10,14 (4,33)	10 (0 - 23)		
<b>FV fonològica</b>	13,52 (4,20)	13,5 (7 - 25)	10,17 (3,76)	7,74 (3,11)	10 (4 - 21)	7,74 (3,11)	8 (1 - 15)		
<b>Stroop paraula</b>	88,76 (15,38)	89,5 (57 - 115)	79,29 (18,36)	71,80 (15,79)	80 (40 - 109)	71,80 (15,79)	71 (46 - 100)		
<b>Stroop color</b>	59,60 (10,21)	60 (38 - 80)	48,74 (12,55)	40,26 (10,06)	47 (22 - 77)	40,26 (10,06)	40,5 (6 - 60)		
<b>Stroop paraula-color</b>	30,86 (9,26)	32 (17 - 54)	19,31 (10,70)	12,44 (6,93)	20 (2 - 41)	12,44 (6,93)	11 (0 - 35)		
<b>TOL Dx Total correctes</b>	3,79 (1,99)	3,5 (0 - 9)	2,49 (1,69)	1,62 (1,41)	2 (0 - 7)	1,62 (1,41)	1 (0 - 5)		

**Taula 17: (continuació)**

	CS			DCLL			DTA lleu		
	Mitjana (DE)	Mediana (Rang)		Mitjana (DE)	Mediana (Rang)		Mitjana (DE)	Mediana (Rang)	
<b>TOL Dx Moviments totals</b>	39,60 (17,30)	43 (5 -75)		62,17 (29,59)	56 (16 -145)		88,44 (29,59)	88 (25 -145)	
<b>TOL Dx Temps d'iniciació</b>	55,81 (22,88)	51,5 (20 -100)		80,74 (58,69)	64 (21 -334)		138,29 (203,16)	85 (13 -341)	
<b>TOL Dx Temps d'execució</b>	310,79 (127,25)	324 (25 -583)		525,32 (211,18)	503 (71 -927)		695,50 (257,78)	762 (63 —1.079)	
<b>TOL Dx Temps de resolució</b>	364,43 (134,68)	361,5 (28 -669)		603,49 (232,72)	556 (80 -1.200)		798,50 (296,39)	877 (96 -1180)	
<b>VOSP Objectes reals</b>	17,08 (2,16)	17 (10 -20)		14,91 (2,22)	15 (10 -19)		14,61 (2,42)	15 (10 -19)	
<b>VOSP Siluetes progressives</b>	9,08 (1,96)	9 (4 -12)		11,22 (2,06)	11 (8 -16)		12,13 (3,58)	13 (5 -18)	
<b>VOSP Discriminació de la posició</b>	19,79 (0,47)	20 (18 -20)		19,81 (0,64)	20 (17 -20)		18,68 (2,09)	20 (12 -20)	
<b>VOSP Localització del número</b>	8,90 (1,12)	9 (7 -10)		8,81 (1,70)	10 (3 -10)		7,80 (2,42)	9, (0 -10)	
<b>DT Pdual</b>	85,64 (20,14)	87,80 (31,25 -129,54)		87,04 (21,19)	89,29 (27,20 -127,50)		-	-	

CS, cognitivament sa, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer, DE, Desviació estàndard, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, FV, Fluència Verbal, TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, DT, Dual Task

**Taula 18: Coeficients, intervals de confiança i valors p de l'anàlisi ajustat per les variables sociodemogràfiques de les variables cognitives Neuronorma dels subjectes amb DCLL i DTA lleu envers els subjectes CS**

		Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.	
		$\beta$ (IC 95%) CS= 0	valor p
<b>Dígits directes</b>	<b>DCLL</b>	-0,26 (-0,71 — 0,20)	0,268
	<b>DTA lleu</b>	-0,70 (-1,16 — -0,24)	0,003
<b>Dígits inversos</b>	<b>DCLL</b>	-0,52 (-0,96 — -0,07)	0,024
	<b>DTA lleu</b>	-0,74 (-1,19 — -0,29)	0,002
<b>Cubs de Corsi directes</b>	<b>DCLL</b>	-0,67 (-1,08 — -0,26)	0,002
	<b>DTA lleu</b>	-0,88 (-1,29 — -0,47)	<0,001
<b>Cubs de Corsi inversos</b>	<b>DCLL</b>	-0,65 (-1,11 — -0,19)	0,006
	<b>DTA lleu</b>	-1,23 (-1,70 — -0,76)	<0,001
<b>TMT Part A</b>	<b>DCLL</b>	8,13 (-0,74 — 17,00)	0,072
	<b>DTA lleu</b>	28,45 (19,51 — 37,37)	<0,001
<b>TMT Part B</b>	<b>DCLL</b>	113,35 (50,85 — 175,86)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	229,87 ( 164,21 , 294,33)	<0,001
<b>SDMT Total correctes</b>	<b>DCLL</b>	-11,60 (-16,04 — -7,15)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-19,07 (-23,64 — -14,51)	<0,001
<b>BNT Total correctes</b>	<b>DCLL</b>	-7,12 (-10,10 — -4,14)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-10,67 (-13,80 — -7,57)	<0,001

**Taula 18: (continuació)**
**Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.**

	$\beta$ (IC 95%)	CS= 0	valor p
<b>TT Total correctes</b>	<b>DCLL</b>	-2,15 (-3,51 — -0,80)	0,002
	<b>DTA lleu</b>	-4,16 (-5,56 — -2,77)	<0,001
<b>JLO Total correctes</b>	<b>DCLL</b>	-3,28 (-6,33 — -0,24)	0,035
	<b>DTA lleu</b>	-7,03 (-10,10 , -3,96)	<0,001
<b>FCRO Copia temps (s)</b>	<b>DCLL</b>	54,97 (6,35 — 103,59)	0,027
	<b>DTA lleu</b>	74,74 ( 26,09 — 123,37)	0,003
<b>FCRO Copia exactitud</b>	<b>DCLL</b>	-0,40 (-2,95 — 2,14)	0,753
	<b>DTA lleu</b>	-5,31 (-7,86 — -2,76)	<0,001
<b>FCSRT Record lliure 1r assaig</b>	<b>DCLL</b>	-3,79 (-4,52 — -3,05)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-4,84 (-5,58 — -4,09)	<0,001
<b>FCSRT Record lliure total</b>	<b>DCLL</b>	-15,75 (-17,82 — -13,67)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-20,42 (-22,51 — -18,32)	<0,001
<b>FCSRT Record total</b>	<b>DCLL</b>	-20,92 (-24,59 — -17,25)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-31,08 (-34,74 — -27,43)	<0,001
<b>FCSRT Record diferit lliure</b>	<b>DCLL</b>	-7,35 (-8,41 — -6,23)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-9,06 (-10,14 — -7,97)	<0,001



Taula 18: (continuació)

		Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.	
		$\beta$ (IC 95%)	valor p
		CS= 0	
<b>FCSRT Record diferit total</b>	<b>DCLL</b>	-7,70 (-9,08 — -6,32)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-11,71 (-13,12 — -10,29)	<0,001
<b>FCSRT Índex</b>	<b>DCLL</b>	-0,43 (-0,51 — -0,35)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-0,56 (-0,64 — -0,48)	<0,001
<b>FCRO Record immediat</b>	<b>DCLL</b>	-7,85 (-9,78 — -5,93)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-10,95 (-12,86 — -9,04)	<0,001
<b>FCRO Record diferit</b>	<b>DCLL</b>	-7,34 (-9,12 — -5,56)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	10,73 (-12,55 — -8,91)	<0,001
<b>FCRO Reconeixement</b>	<b>DCLL</b>	-3,93 (-4,98 — -2,90)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-4,24 (-5,31 — -3,18)	<0,001
<b>FV semàntica</b>	<b>DCLL</b>	-5,94 (-7,97 — -3,90)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-8,83 (-10,88 — -6,77)	<0,001
<b>FV fonològica</b>	<b>DCLL</b>	-2,86 (-4,64 — -1,08)	0,002
	<b>DTA lleu</b>	-5,32 (-7,11 — -3,52)	<0,001
<b>Stroop paraula</b>	<b>DCLL</b>	-6,36 (-14,17, — 1,45)	0,109
	<b>DTA lleu</b>	-13,98 (-21,85 — -6,10)	0,001

**Taula 18: (continuació)**
**Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.**

		$\beta$ (IC 95%)	CS= 0	valor p
<b>Stroop color</b>	<b>DCLL</b>	-10,26	(-15,49 — -5,02)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-18,05	(-23,36 — -12,73)	<0,001
<b>Stroop paraula-color</b>	<b>DCLL</b>	-10,18	(-14,77 — -5,59)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	-17,74	(-22,40 — -13,08)	<0,001
<b>TOL Dx Total correctes</b>	<b>DCLL</b>	-1,19	(-2,03 — -0,35)	0,006
	<b>DTA lleu</b>	-1,96	(-2,82 — -1,09)	<0,001
<b>TOL Dx Moviments totals</b>	<b>DCLL</b>	19,43	(7,45 — 31,41)	0,002
	<b>DTA lleu</b>	44,89	(32,58 — 57,20)	<0,001
<b>TOL Dx Temps d'iniciació</b>	<b>DCLL</b>	14,83	(-2,73 — 32,39)	0,097
	<b>DTA lleu</b>	26,86	(8,69 — 45,04)	0,004
<b>TOL Dx Temps d'execució</b>	<b>DCLL</b>	202,77	(114,05 — 291,49)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	409,47	(317,66 — 501,28)	<0,001
<b>TOL Dx Temps de resolució</b>	<b>DCLL</b>	214,11	(122,15 — 306,07)	<0,001
	<b>DTA lleu</b>	480,22	(385,06 — 575,34)	<0,001
<b>VOSP Objectes reals</b>	<b>DCLL</b>	-2,13	(-3,31 — -0,96)	0,001
	<b>DTA lleu</b>	-2,34	(-3,54 — -1,14)	<0,001

**Taula 18: (continuació)****Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.**

	$\beta$ (IC 95%)	CS= 0	valor p
<b>VOSP Siluetes progressives</b>			
<b>DCLL</b>	1,74	(0,39 — 3,08)	0,012
<b>DTA lleu</b>	2,58	(1,21 — 3,96)	0,001
<b>VOSP Localització del número</b>			
<b>DCLL</b>	0,22	(-0,50 — 0,95)	0,542
<b>DTA lleu</b>	-0,10	(-0,85 — 0,66)	0,797
<b>DT Pdual</b>			
<b>DCLL</b>	2,16	(-7,42 — 11,74)	0,450
<b>DTA lleu</b>	-	-	-

$\beta$ , Coeficient de Beta, IC, Interval de confiança, CS, cognitivament sa, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, FY, Fluència Verbal, TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, DT, Dual Task

**Taula 19: Coeficients, intervals de confiança i valors p de l'anàlisi ajustat per les variables sociodemogràfiques de les variables cognitives Neuronorma dels subjectes amb DTA lleu envers els subjectes amb DCLL**

Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.		
	<b>β (IC 95%) DTA lleu respecte DCLL= 0</b>	<b>valor p</b>
<b>Dígit directes</b>	-0,44 (-0,90 — 0,22)	0,062
<b>Dígit inversos</b>	-0,22 (-0,68 — 0,23)	0,338
<b>Cubs de Corsi directes</b>	-0,21 (-0,63 — 0,20)	0,310
<b>Cubs de Corsi inversos</b>	-0,58 (-1,05 — -0,11)	0,016
<b>TMT Part A</b>	20,31 (11,31 — 29,31)	<0,001
<b>TMT Part B</b>	132,90 (63,46 — 202,34)	0,001
<b>SDMT Total correctes</b>	-7,47 (-12,01 — -2,94)	0,001
<b>BNT Total correctes</b>	-3,55 (-6,66 — -0,44)	0,026
<b>TT Total correctes</b>	-2,01 (-3,40 — -0,61)	0,005
<b>JLO Total correctes</b>	-3,74 (-6,83 — -0,65)	0,018
<b>FCRO Copia temps (s)</b>	19,77 (-29,64 — 69,18)	0,790
<b>FCRO Copia exactitud</b>	-4,90 (-7,49 — -2,31)	<0,001
<b>FCSRT Record lliure 1r assaig</b>	-1,05 (-1,80 — -0,30)	0,006
<b>FCSRT Record lliure total</b>	-4,67 (-6,78 — -2,56)	<0,001
<b>FCSRT Record total</b>	-10,16 (-13,86 — -6,47)	<0,001
<b>FCSRT Record diferit lliure</b>	-1,70 (-2,78 — -0,62)	<0,001

Taula 19: (continuació)

Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.		
	$\beta$ (IC 95%) DTA lleu respecte DCLL= 0	valor p
<b>FCSRT Record diferit total</b>	-4,01 (-5,42 — -2,60)	<0,001
<b>FCSRT Índex</b>	-0,14 (-0,22 — -0,05)	0,001
<b>FCRO Record immediat</b>	-3,10 (-5,06 — -1,14)	0,002
<b>FCRO Record diferit</b>	-3,39 (-5,22 — -1,57)	<0,001
<b>FCRO Reconeixement</b>	-0,31 (-1,38 — 0,76)	0,566
<b>FV semàntica</b>	-2,89 (-4,59 — -0,82)	0,007
<b>FV fonològica</b>	-2,45 (-4,26 — -0,65)	0,008
<b>Stroop paraula</b>	-7,62 (-15,55 — -0,31)	0,059
<b>Stroop color</b>	-7,79 (-13,15 — -2,43)	0,005
<b>Stroop paraula-color</b>	-7,56 (-12,26 — -2,86)	0,002
<b>TOL Dx Total correctes</b>	-0,76 (-1,62 — 0,091)	0,080
<b>TOL Dx Moviments totals</b>	25,46 (13,22 — 37,70)	<0,001
<b>TOL Dx Temps d'iniciació</b>	12,04 (-6,02 — 30,01)	0,189
<b>TOL Dx Temps d'execució</b>	206,70 (115,47 — 297,93)	<0,001
<b>TOL Dx Temps de resolució</b>	266,11 (171,55 — 360,67)	<0,001
<b>VOSP Objectes reals</b>	-0,21 (-1,41 — 1,00)	0,734

**Taula 19: (continuació)**

**Anàlisi ajustat per edat, anys d'escolaritat i gènere.**

	<b>β (IC 95%)</b>	<b>valor p</b>
<b>DTA lleu respecte DCLL= 0</b>		
<b>VOSP Siluetes progressives</b>	0,84 (-0,54 — 2,22)	0,228
<b>VOSP Localització del número</b>	-0,32 (-1,08 — -0,43)	0,399

β, Coeficient de Beta, IC, Interval de confiança, CS, cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, FV, Fluència Verbal, TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, DT, Dual Task

## 2.4. Estudi de la magnitud de l'efecte

La **taula 20** mostra els resultats en valors absoluts de la  $d$  de Cohen en el conjunt de variables tant cognitives de la bateria Neuronorma com de LCR dels grups de DCLL i DTA lleu respecte CS endreçat per l'índex  $d$  de Cohen, de més elevat a menys, entre CS vs DTA lleu.

A mode general, els resultats d'aquest anàlisi mostren uns valors més elevats en gairebé el conjunt de variables cognitives i biològiques entre grups de CS i DTA lleu (valors  $d$  entre 0,51 i 4,41) i alhora són més elevats que entre la comparativa dels subjectes CS i DCLL (valors  $p$  entre 0,03 i 2,94) i de DCLL i DTA lleu (valors  $p$  entre 0,13 i 1,15). D'altra banda, s'observen distàncies de les mitjanes més elevades en algunes variables cognitives de la bateria Neuronorma (valor  $d$  màxim = 4,41) que la distància més notable de les mesures de LCR (valor  $d$  màxim = 1,56).

**Taula 20: Valors de la d de Cohen de les mesures de LCR i les variables cognitives Neuronorma ordenades en funció del valor de la comparació de DTA respecte CS (n=112)**

	<b>DTA lleu respecte CS</b>	<b>DCLL respecte CS</b>	<b>DTA lleu respecte DCLL</b>
<b>FCSRT Record diferit lliure</b>	4,41	2,81	1,00
<b>FCSRT Record diferit total</b>	4,36	2,84	1,15
<b>FCSRT Record total</b>	4,15	2,79	1,03
<b>FCSRT Record lliure total</b>	3,96	2,94	1,00
<b>FCSRT índex</b>	3,61	2,60	0,82
<b>FCSRT Record lliure 1r assaig</b>	3,03	2,20	0,81
<b>FCRO Record diferit</b>	2,85	1,70	0,96
<b>FCRO Record immediat</b>	2,80	1,69	1,02
<b>FCRO Reconeixement</b>	2,20	1,74	0,22
<b>TOL Temps execució</b>	2,18	1,23	0,87
<b>TOL Temps resolució</b>	2,18	1,25	0,88
<b>SDMT Total correctes</b>	2,17	1,29	0,77
<b>Fluència semàntica</b>	2,04	1,48	0,71
<b>Stroop Color - Paraula</b>	2,02	1,15	0,70
<b>TOL Moviments totals</b>	2,01	0,93	0,89



**Taula 20: (continuació)**

	DTA lleu respecte CS	DCLL respecte CS	DTA lleu respecte DCLL
BNT Total correctes	1,78	1,42	0,41
Stroop Color	1,73	0,95	0,69
Ràtio $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$	<b>1,56</b>	<b>0,89</b>	<b>0,74</b>
Fluència formal	1,56	0,84	0,70
TT Total correctes	1,54	1,12	0,73
Ràtio p-tau/t-tau	<b>1,50</b>	<b>0,39</b>	<b>0,78</b>
Cubs de Corsi inversos	1,49	0,77	0,68
Ràtio $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$	<b>1,46</b>	<b>0,84</b>	<b>0,72</b>
TMT Part A	1,31	0,76	0,57
JLO Total correctes	1,28	0,78	0,61
TOL Total correctes	1,26	0,70	0,56
$\beta A_{1-42}$	<b>1,28</b>	<b>0,74</b>	<b>0,63</b>
P-tau	<b>1,22</b>	<b>0,75</b>	<b>0,55</b>
FCRO Còpia	1,21	0,40	0,74
Ràtio $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$	<b>1,18</b>	<b>0,78</b>	<b>0,50</b>

**Taula 20: (continuació)**

	DTA lleu respecte CS	DCLL respecte CS	DTA lleu respecte DCLL
<b>TMT Part B</b>	1,18	0,82	0,50
<b>t-tau</b>	<b>1,16</b>	<b>0,70</b>	<b>0,55</b>
<b>Stroop Paraula</b>	1,09	0,56	0,44
<b>Cubs de Corsi directes</b>	1,08	0,75	0,42
<b>VOSP Objectes reals</b>	1,08	0,99	0,13
<b>VOSP Siluetes progressives</b>	1,06	1,06	0,31
<b>Dígitos inversos</b>	0,93	0,60	0,35
<b>FCRO Còpia (Temps)</b>	0,91	0,71	0,34
<b>Dígitos directes</b>	0,88	0,43	0,44
<b>TOL Temps d'iniciació</b>	0,86	0,56	0,36
<b>VOSP Discriminació de la posició</b>	0,73	0,03	0,73
<b>VOSP Localització número</b>	0,51	0,06	0,43
<b>DT (Pdual)</b>	-	0,07	-

CS, cognitivament sans; DCLL, deteriorament cognitiu lleu; DTA, demència tipus Alzheimer;  $\beta A_{1-42}$ , proteïna beta-Amiloide<sub>1-42</sub>; t-tau, proteïna Tau total; p-tau, proteïna Tau fosforilada;  $\beta A_{1-40}$ , proteïna beta-Amiloide<sub>1-40</sub>; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; TT, Token Test; JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton; FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FV, Fluència Verbal; TOL-Dx: Torre de Londres versió Drexel; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery; DT, Dual Task

### 3. Perfils cognitius Neuronorma segons el sistema de classificació A/T/N

#### 3.1. Validació del perfil cognitiu en subjectes amb deteriorament cognitiu lleu amb evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer

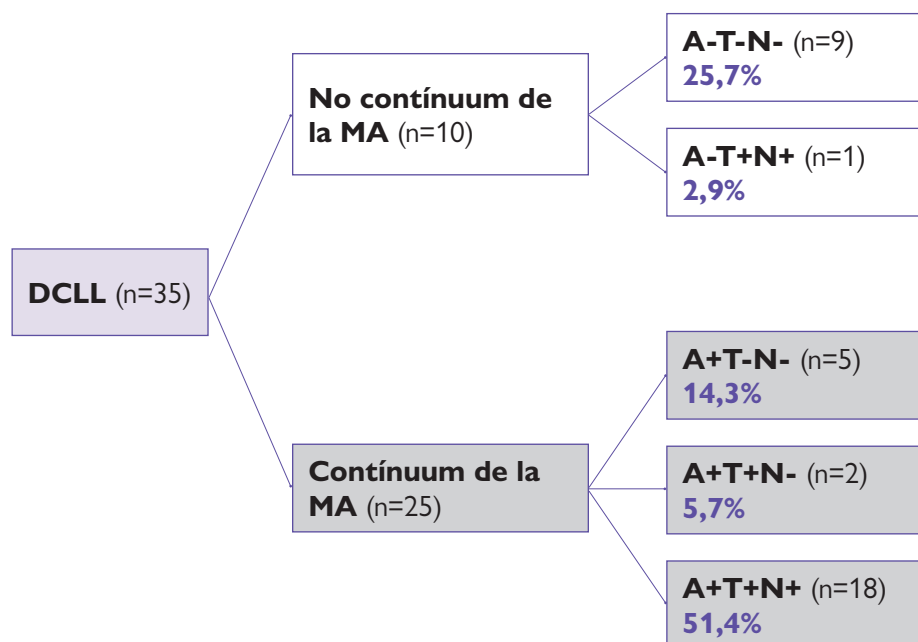
A continuació, es presenten el nombre i el percentatge sobre el total de subjectes amb DCLL (n=35) que corresponen als diferents grups classificats per la seva positivitat en els biomarcadors de LCR segons l'esquema A/T/N. També es mostren les dades descriptives de l'edat i els anys d'escolaritat i el percentatge pel que fa al gènere (taula 21). Els punts de tall emprats per cada un dels biomarcadors i la metodologia per derivar-los en el context del projecte CORCOBIA es poden consultar a **l'annex 2 (pag 215)**. En resum, es va seleccionar el cut-off que millor discriminava entre els CS i DTA de la present mostra. Per aquest motiu l'aplicació d'aquests cut-offs es limita als subjectes amb DCLL, per evitar problemes de circularitat.

El 71,4% dels subjectes amb DCLL es poden classificar a la categoria "Estadi 3" i dins del "Contínuum de la MA", dels quals 5 subjectes es classificarien com "Canvi patològic per MA (almenys A+ independentment de T i N)" i 20 com a "MA (A+T+N±)". Per tant, el subgrup corresponent a "MA Estadi 3" conforma el 57,1 % dels subjectes amb DCLL. Per altra banda, el 25,7% (n=9) van presentar biomarcadors de MA normals (A-T-N-), excepte 1 d'ells el qual es va categoritzar com "Canvi patològic no-MA", ja que presentava un perfil A-T+N+ (aquest últim no es mostra en la taula 21). La **figura 20** mostra el conjunt de variants segons els perfils A/T/N del grup amb DCLL. En gris es mostren aquelles variants que es troben en el contínuum de la MA.

**Taula 21: Nombre i percentatge respecte total de subjectes amb DCLL (n=35), i dades sociodemogràfiques dels subgrups segons l'esquema A/T/N en LCR**

<b>Contínuum de la malaltia d'Alzheimer</b>				
<b>Esquema A/T/N</b>	<b>N (%)</b>	<b>Edat</b>	<b>Escolaritat</b>	<b>Gènere (%dones)</b>
<b>A+</b>	25 (71,4%)	73,96 (4,61)	9,40 (4,03)	64,0%
<b>A+T+</b>	20 (57,1%)	74,55 (4,47)	9,10 (3,96)	70,0%
<b>A+T+N+</b>	18 (51,4%)	74,11 (4,41)	9,33 (4,10)	77,8%
<b>No contínuum de la malaltia d'Alzheimer</b>				
<b>Esquema A/T/N</b>	<b>N (%)</b>	<b>Edat</b>	<b>Escolaritat</b>	<b>Gènere(% dones)</b>
<b>A-</b>	10 (28,6%)	76,00 (3,05)	8,60 (3,56)	30%
<b>A-T-N-</b>	9 (25,7%)	76,22 (3,15)	7,78 (2,59)	22,2%

LCR, líquid cefalorraquidi, A, proteïna beta-Amilolde en LCR, T, proteïna Tau fosforilada en LCR, N, proteïna Tau total en LCR

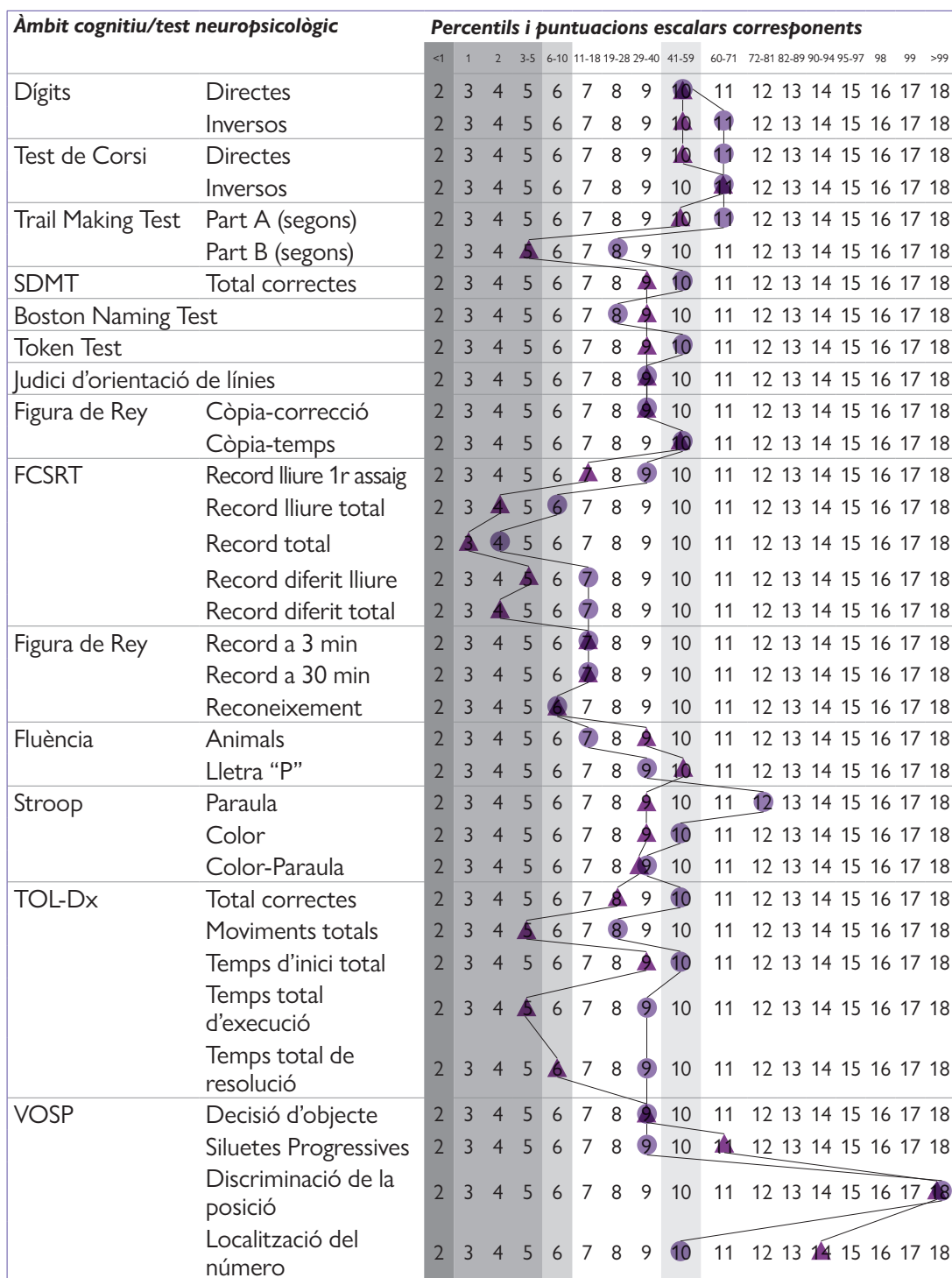


**Figura 15:** Nombre i percentatges sobre el total de subjectes amb DCLL de cada variant A/T/N

### Comparació de perfils cognitius Neuronorma entre subjectes amb DCLL amb biomarcadors de MA normals i subjectes amb “MA Estadi 3”

En aquest apartat es mostra la comparació de les variables cognitives entre aquells subjectes amb DCLL que presenten positivitats en els biomarcadors  $\beta A_{1-42}$  i/o  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$  i p-tau i categoritzats com a “MA estadi 3(A+T+N±)” (n=20) i aquells categoritzats com “biomarcadors de la MA normals (A-T-N-)” (n=9). La diferència de mitjanes de les puntuacions brutes (**Annex 5a-taula A-4, pàg. 223**) no mostra diferències significatives entre cap de les variables cognitives tot i que s’observa una tendència a què els rendiments siguin més baixos en la majoria de variables en el grup amb biomarcadors positius. A més a més, la fluència semàntica i les variables de total de correctes i de moviments de la TOL-Dx mostren significació estadística ( $p \leq 0,05$ ). La **figura 16** mostra el perfil Neuronorma d’aquests dos grups de subjectes (cada figura geomètrica representa la mediana de les PE d’una variable cognitiva).

L’anàlisi tant descriptiu com de diferències de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives de totes les altres comparacions (tenint en compte “A”, “A/ T” o “A T/ N”) es pot consultar a l’apartat d’annex **5a (taules A-5, pàg. 224 i A-6 pàg. 226)**. Els perfils Neuronorma corresponents a aquestes comparacions es troben a l’apartat d’annex **5a (figures A-5, pàg. 225 i A-6, pàg. 227)**



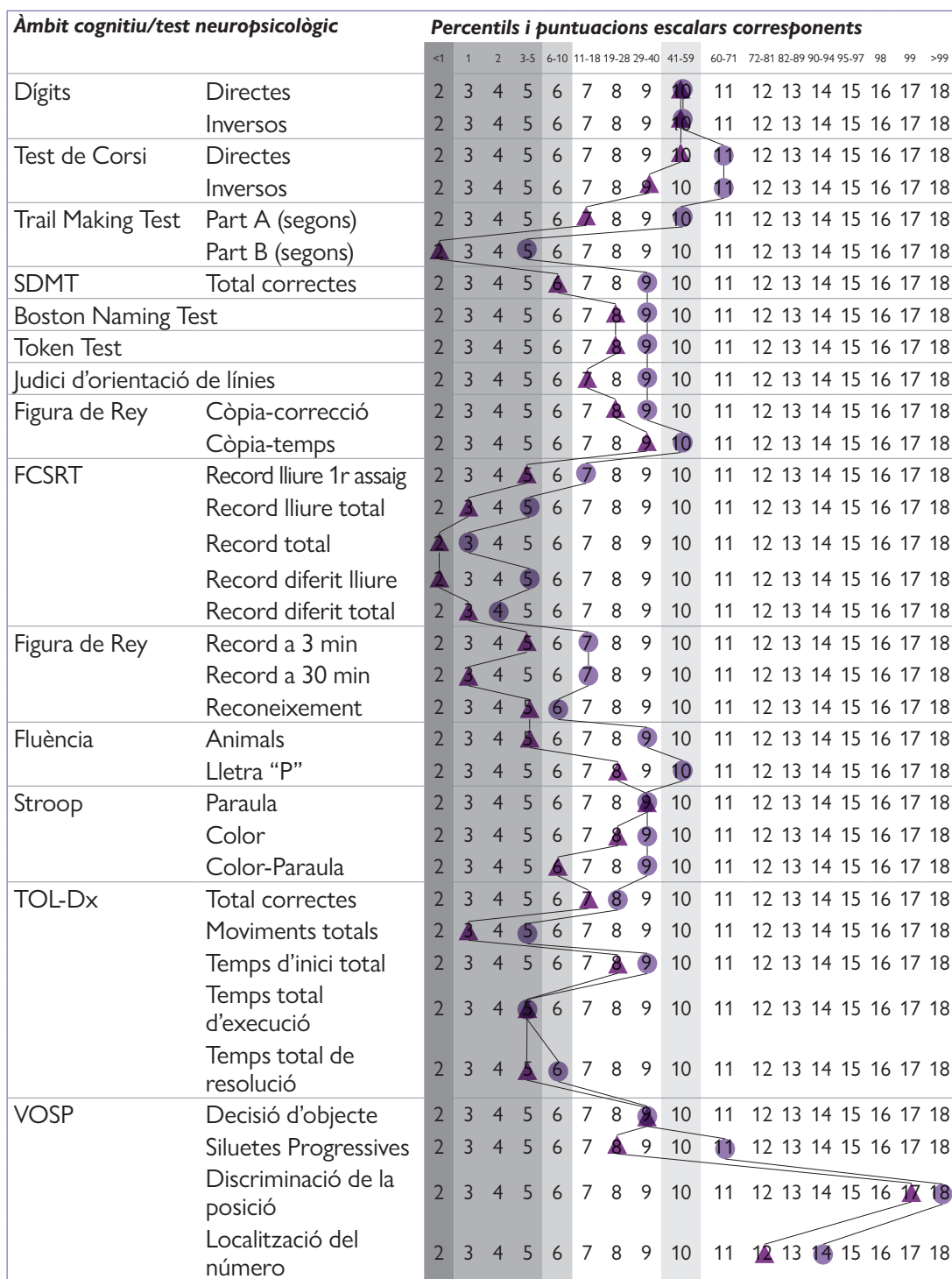
● DCLL (A-T-N-) ▲ MA ESTADI 3 (A+T+N±)

**Figura 16:** Perfil cognitiu dels subjectes amb DCLL A- T- N- (n=9) vs subjectes amb MA Estadi 3 A+T+N± (n=20)

### Comparació de perfils cognitius Neuronorma entre subjectes amb “MA Estadi 3” i subjectes amb “MA Estadi 4”

En primer lloc, i a mode descriptiu, s'observa que en el grup de subjectes amb DTA lleu (n=35) el 94,3% es classifiquen com a “Estadi 4” dins del “Contínuum de la MA”, dels quals 4 d'aquests són subclassificats com “Canvi patològic per MA (almenys A+ independentment de T i N)” i 29 en MA (A+T+N±)” dels quals 24 presentarien un perfil “A+T+N+”. Per tant, el 82,9% dels subjectes amb DTA lleu d'aquest estudi es consideren com a MA, un 25,8% més que en el grup de subjectes amb DCLL. En aquesta ocasió, únicament 1 subjecte obté un perfil de biomarcadors de MA normals (A-T-N-) i 1 de “Canvi patològic No-MA” (A-T+N+) el que suposa el 5,8% dels casos entre els dos.

Respecte a la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes (**vegeu Annex 5a taula A-7, pàg. 228**), en aquest cas s'observen, en el grup de MA Estadi 4, un major nombre de rendiments cognitius més baixos en el conjunt de les variables (excepte el subtest de Siluetes progressives del VOSP). Aquelles que difereixen de manera significativa ( $p \leq 0,05$ ), i mostrant millor rendiment en els subjectes MA Estadi 3, són: les variables dels tests FCSRT i FCRO, els Cubs de Corsi inversos, la fluència verbal semàntica, el test de Stroop Paraula-Color, les variables de temps de la TOL-Dx i el subtest de Discriminació de la posició del VOSP. En aquesta ocasió, la **figura 17** mostrar el perfil cognitiu Neuronorma dels subjectes “MA Estadi 3 (A+T+N±)” comparant amb el perfil dels subjectes categoritzats com a “MA Estadi 4 (A+T+N±)”.



● MA ESTADI 3 (A+T+N±) ▲ MA ESTADI 4 (A+T+N±)

**Figura 17:** Perfil cognitiu dels subjectes MA Estadi 3 (n=20) vs MA Estadi 4 (n=29)



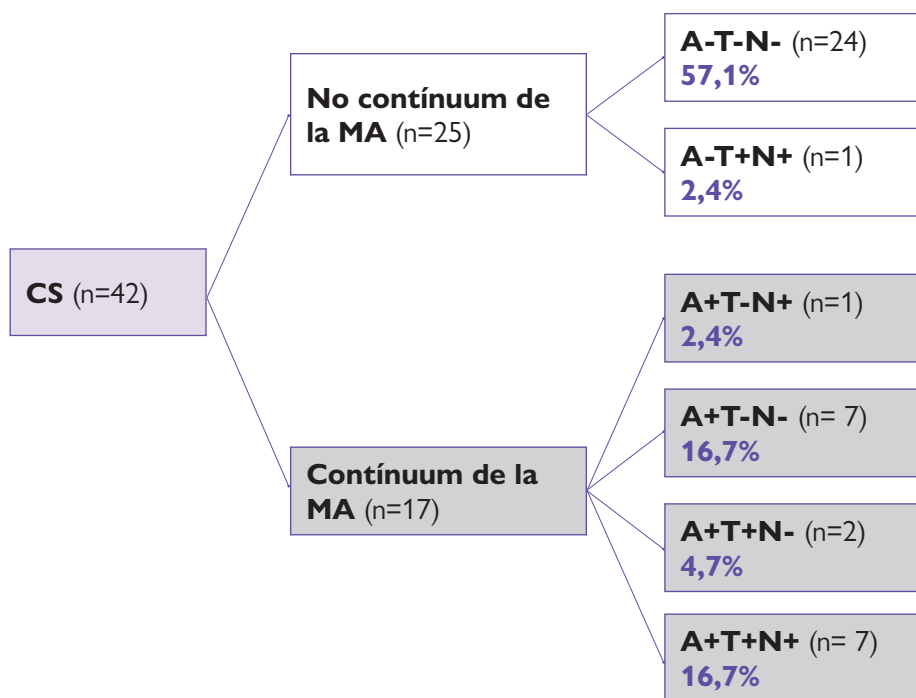
### 3.2. Descripció del perfil cognitiu en subjectes cognitivament sans segons si presenten evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer i declivi cognitiu subjectiu

A mode descriptiu, la **taula 22** mostra el nombre i el percentatge sobre el total de subjectes CS (n=42), i les seves variables sociodemogràfiques, subclassificats segons l'esquema A/T/N. Tal i com s'observa, el 57,1% dels subjectes presenten biomarcadors de la MA normals (A-T-N-), però per altra banda el 40,5% es classifiquen dins del "Contínuum de la MA". En aquest darrer grup, hi ha 7 subjectes subclassificats com "Canvi patològic per MA (almenys A+ independentment de T i N)" i 9 com a "MA (A+T+N±)" el qual suposa el 21,4% del grup de CS. En aquesta ocasió, 1 subjecte presenta el perfil de "Canvi patològic no MA" amb un perfil A-T+N+ (no representat en la taula) i 1 subjecte amb el perfil A+T-N+ el qual es denomina com a "MA i Canvi patològic no MA concomitant" que també forma part del "Contínuum de la MA". A continuació, la **figura 18** mostra els percentatges de subjectes del conjunt de les variants segons els perfils A/T/N del grup de subjectes CS. En gris es mostren aquelles variants que es troben en el contínuum de la MA.

**Taula 22: Nombre de subjectes, percentatge respecte el total de subjectes CS (n=42) i dades sociodemogràfiques dels subgrups segons l'esquema A/T/N en LCR**

<b>Contínuum de la MA</b>				
<b>Esquema A/T/N</b>	<b>N (%)</b>	<b>Edat</b>	<b>Escolaritat</b>	<b>Gènere (%dones)</b>
<b>A+</b>	17 (40,5%)	70,94 (6,14)	10,41 (3,32)	52,9%
<b>A+T-N-</b>	7 (16,7%)	68,43 (6,35)	9,86 (3,08)	28,6%
<b>A+T+</b>	9 (21,4%)	72,56 (5,96)	10,89 (3,79)	66,7%
<b>A+T+N+</b>	7 (16,7%)	73,29 (6,45)	10,29 (2,98)	Dones 71,4%
<b>No contínuum de la MA</b>				
<b>Esquema A/T/N</b>	<b>N (%)</b>	<b>Edat</b>	<b>Escolaritat</b>	<b>Gènere (%dones)</b>
<b>A-</b>	25 (59,5%)	71,52 (5,06)	10,80 (4,93)	48,0%
<b>A-T-N-</b>	24 (57,1%)	71,46 (5,16)	10,92 (5,00)	45,8%

LCR, líquid cefalorraquidi, A, proteïna beta-Amiloide en LCR, T, proteïna Tau fosforilada en LCR, N, proteïna Tau total en LCR



A continuació, es presenten els diferents subgrups de subjectes CS combinant, per una part, si refereixen o no DCS classificats per l'escala GDS (GDS 1 o GDS 2). La **taula 23** mostra les dades descriptives d'aquest dos grups i tal i com es pot observar, 26 subjectes presenten DCS essent el 61,9% dels subjectes CS en aquest estudi.

**Taula 23: Nombre i percentatge respecte el total de subjectes CS (n=42), i dades sociodemogràfiques corresponents als subgrups segons l'escala GDS**

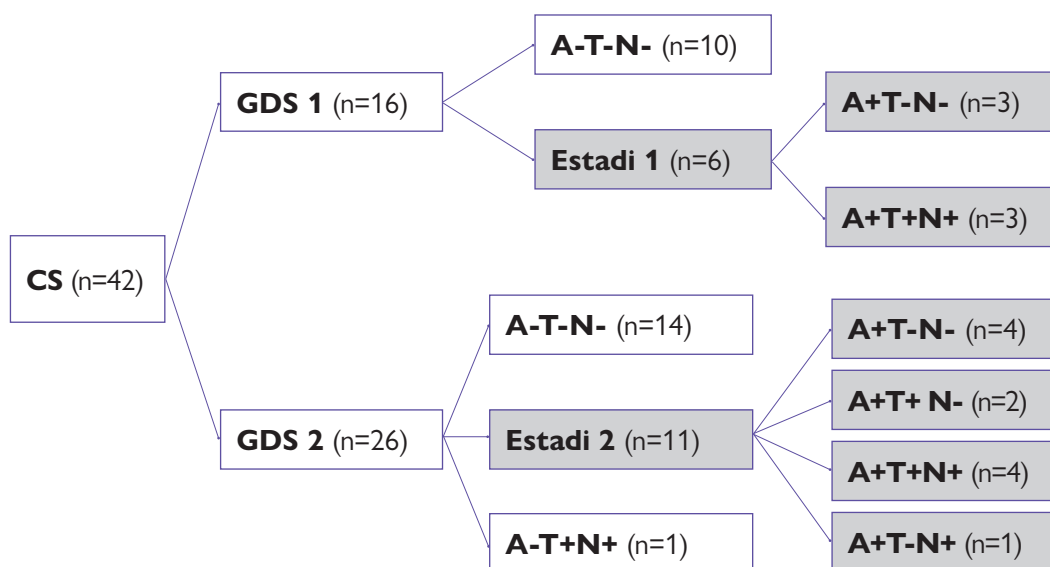
	N (%)	Edat	Escolaritat	Gènere (% dones)
<b>GDS 1</b>	16 (38,1%)	72,00 (5,28)	11,13 (4,40)	50,0%
<b>GDS 2</b>	26 (61,9%)	70,85 (5,62)	10,35 (4,32)	50,0%

GDS, Global deterioration Scale

**Figura 18:** Nombre i percentatges sobre el total de subjectes amb CS de cada variant A/T/N

Una manera més específica de classificar els subjectes CS és seguint l'estadiatge clínic-númeric de la NIAAA (2018), en aquest cas com a “Estadi 1” o “Estadi 2” per a poder determinar quants d'aquests subjectes amb biomarcadors de la MA positius presenten o no DCS.

En la **figura 19** (ombregjat en gris els subjectes amb biomarcadors positius) es pot observar que, per una banda, en el grup GDS 1 hi ha un total de 10 subjectes (62,5%) que presenten biomarcadors normals però, per altra banda, hi ha 6 subjectes (37,5%) asimptomàtics “Estadi 1” (no presenten DCS però sí positivitat en els biomarcadors). S'observa que la meitat d'aquest darrer grup es classifiquen com a “Canvi patològic per MA (almenys A+ independentment de T i N)” i l'altra meitat com a “MA (A+T+N±)”. El perfil “MA” suposa el 18,7% el dels subjectes GDS 1 i el 2,5% del total del grup de CS. Pel que fa als subjectes amb DCS (GDS 2) s'observa que 14 d'ells mostren biomarcadors normals (el 53,8%) i però 11 d'ells formen el subconjunt “Estadi 2”. Un total de 4 subjectes d'aquest últim grup es subclassifiquen amb la variant “Canvi patològic per MA (almenys A+ independentment de T i N)” i 7 subjectes com a “MA (A+T+N±)” conformant el 42,3% del grup GDS 2 i el 26,2% del total de subjectes CS. Com a dada final, un 4,8% més de subjectes que presenten biomarcadors positius en el grup GDS 2 respecte al grup GDS 1.



**Figura 19:** Nombre de subjectes CS de cada variant A/T/N classificats segons l'escala GDS

### **Comparació de perfils cognitius Neuronorma entre subjectes CS amb biomarcadors de la MA normals i subjectes CS amb biomarcadors de la MA normals**

Seguint la mateixa metodologia que en el grup de DCLL, es va realitzar una anàlisi de diferències de mitjanes de les puntuacions brutes (**Annex 5b taula A-8, pàg. 229**) la qual mostra els dos grups de subjectes en rendiments similars tot i que globalment s'observa un rendiment lleugerament millor en aquells subjectes amb biomarcadors normals. En aquest sentit, resulten diferències significatives ( $p \leq 0,05$ ) en el TT, les variables de record diferit dels tests FCSRT i FCRO i el temps d'iniciació de la TOL-Dx. En la **figura 20** es presenta el perfil cognitiu Neuronorma entre aquests grups mostrant tots els rendiments de les variables cognitives superiors a una PE de 8 (cada figura geomètrica representa la mediana de les PE d'una variable cognitiva).

Àmbit cognitiu/test neuropsicològic		Percentils i puntuacions escalars corresponents																		
		<1	1	2	3-5	6-10	11-18	19-28	29-40	41-59	60-71	72-81	82-89	90-94	95-97	98	99	>99		
Dígit	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Test de Corsi	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Trail Making Test	Part A (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Part B (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
SDMT	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Boston Naming Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Token Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Judici d'orientació de línies		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Figura de Rey	Còpia-correcció	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Còpia-temps	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
FCSRT	Record lliure 1r assaig	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record lliure total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record diferit lliure	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record diferit total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Figura de Rey	Record a 3 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record a 30 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Reconeixement	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Fluència	Animals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Lletra "P"	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Stroop	Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Color	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Color-Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
TOL-Dx	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Moviments totals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Temps d'inici total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Temps total d'execució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Temps total de resolució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
VOSP	Decisió d'objecte	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Siluetes Progressives	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Discriminació de la posició	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Localització del número	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		

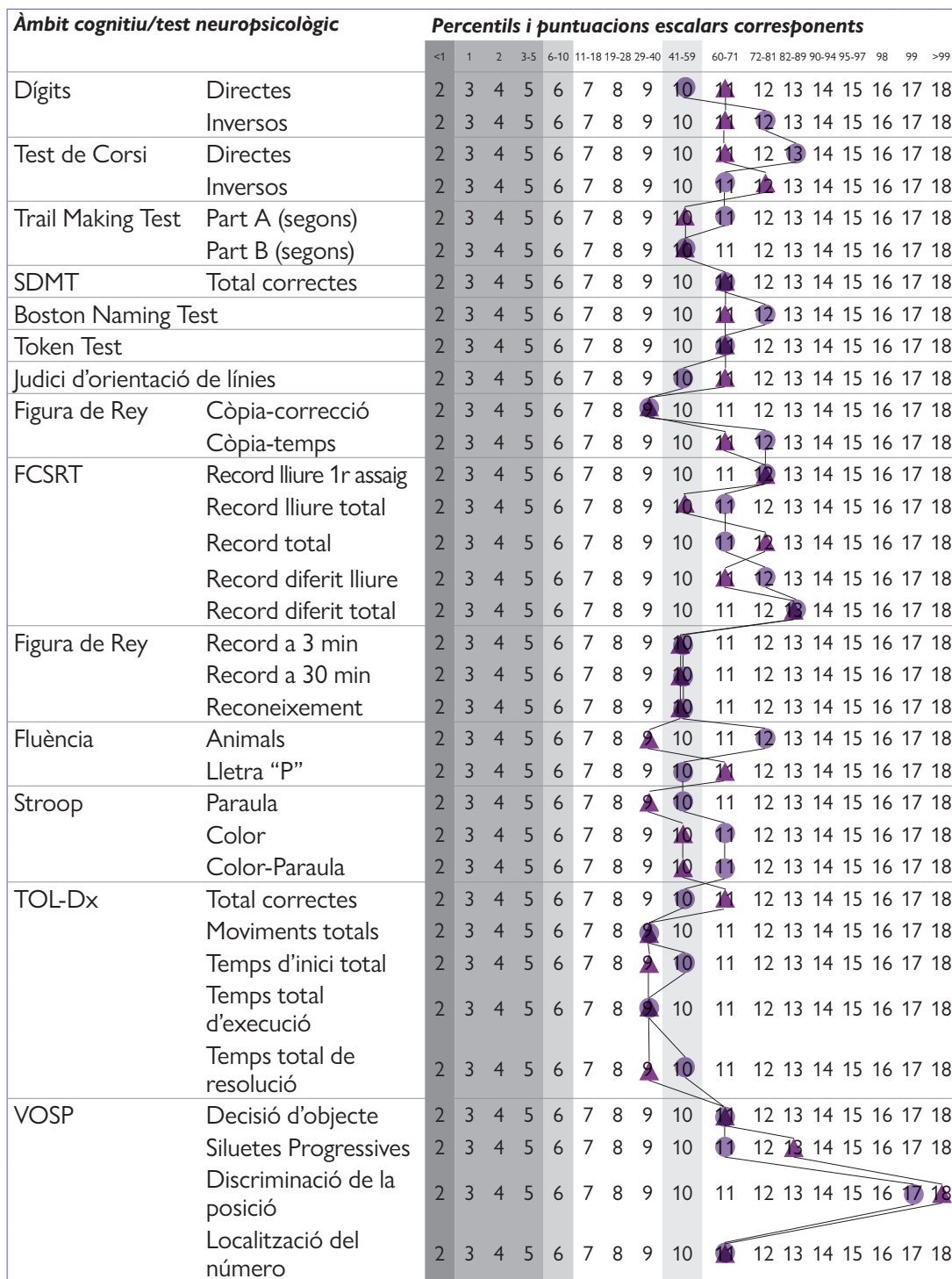
● CS (A-T-N-) ▲ CS (A+T±N±)

**Figura 20:** Perfil cognitiu dels subjectes CS A-T-N- (n=24) vs CS A+ T± N± (n=17)

### Comparació de perfils cognitius Neuronorma entre subjectes CS amb DCS (GDS 2) i sense DCS (GDS 1)

A continuació, es comparen els rendiments cognitius dels subjectes CS segons si presenten o no DCS (n=26 i n=16 respectivament). L'anàlisi de diferències de mitjanes de les puntuacions brutes (**Annex 5b taula A-9, pàg. 230**) mostra similitud en el conjunt de variables sense seguir una tendència quant a millors puntuacions en un grup concret. Tot i això, les variables cognitives de fluència semàntica (amb millor rendiment el grup GDS 1) i el subtest de siluetes progressives de la bateria VOSP (amb millor rendiment el grup GDS 2) resulten diferències significatives ( $p \leq 0,05$ ). El perfil Neuronorma d'ambdós grups es mostra en la **Figura 21** el qual també presenta el conjunt de variables cognitives en PE iguals o superiors a 8.

Finalment, es va realitzar una darrera anàlisi i comparació de perfils cognitius entre els subjectes CS GDS1 i "CS Estadi 2". Aquests subconjunts són aquells que es considerien més "extremes" dins del grup de subjectes CS, ja que es va tenir en compte si presentaven o no DCS i alhora el resultat dels biomarcadors de la MA. Es pot consultar a l' **Annex 5b** (taula A-10, pàg. 231 i figura A-7, pàg.232).



● CS GDS 1 ▲ CS GDS 2

**Figura 21:** Perfil cognitiu dels subjectes CS GDS 1 (n=16) vs CS GDS 2 (n=26)







# DISCUSSIÓ

# 1. Associació entre les mesures de líquid cefalorraquidi i les variables cognitives

## 1.1. Anàlisi en la mostra global

En primer lloc, s'observa que el conjunt d'aquestes associacions es mostren en la direcció esperada (taula 12 i figures 11 a 14 de l'apartat de resultats). Els rendiments cognitius són pitjors quan hi ha un descens de  $\beta A_{1-42}$  i en la ràtio  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$  i també quan les ràtios de combinació, en les quals la  $\beta A_{1-42}$  n'és el numerador, són menors. D'altra banda, quan hi ha un increment de la proteïna Tau, tant en t-tau com en p-tau i la ràtio p-tau/t-tau aquests rendiments també empitjoren. Tot i això, s'observa únicament que la variable d'atenció dividida (Pdual del test DT) correlaciona inversament amb la quantitat de  $\beta A_{1-42}$ . Una possible explicació seria, en primer lloc, que el DT és una prova experimental i no existeixen referències sobre com es comporta en aquesta població de subjectes. Una altra raó podria ser que aquesta variable representa un rendiment molt global d'una prova en la qual depenen diversos factors com la variabilitat en la longitud del *span* de dígit dels subjectes. Per últim, aquesta prova no s'ha administrat al grup de subjectes amb DTA i això pot dificultar que s'observin diferències més grans d'aquesta variable amb els nivells de  $\beta A_{1-42}$ .

En segon lloc i d'una manera global, aquestes correlacions resulten, en bona part d'elles, significatives. Gairebé la totalitat de les variables que pertanyen als dominis cognitius de memòria tant verbal com visual, de les FFEE i memòria de treball i de llenguatge mostren una correlació significativa i, específicament en les de memòria, són de grau moderat.

Tot seguit, també s'observa que com més específica sigui la mesura de LCR amb la patologia de la MA, aquesta correlaciona amb un major nombre de variables cognitives. Explicat d'una manera més específica, els resultats mostren que totes les variables cognitives, excepte el subtest de localització del número de la bateria VOSP i la variable Pdual del DT, correlacionen de manera significativa amb les variables de ràtios de combinació ( $\beta A_{1-42}/p$ -tau i  $\beta A_{1-42}/t$ -tau). Aquest resultat segueix la tendència de l'estudi de Roldstat et al. (2011) en el qual s'exposa que la  $\beta A_{1-42}$  i la t-tau contribueixen en gran part al rendiment de diversos dominis cognitius independentment de l'estadi de deteriorament.

S'observa que el conjunt de rendiments de memòria tant verbal, FCSRT, com visual FCRO són les que presenten correlacions més elevades respecte als altres rendiments cognitius,

sobretot en aquelles variables de record lliure. Tanmateix, aquestes són lleugerament superiors amb la ràtio  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  envers la ràtio  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  en la majoria de variables cognitives. Aquest resultat estaria en la línia de l'estudi presentat per Mandecka et al. (2016) en el qual es va mostrar un empitjorament en una tasca d'aprenentatge verbal amb un descens dels nivells de la  $\beta A_{1-42}$  i un ascens de la proteïna t-tau en LCR en una mostra heterogènia.

Tot just després de les variables de memòria, els rendiments en capacitats executives de resolució i planificació (TOL-Dx), de fluència verbal semàntica, d'alternança (TMT Part B), i de comprensió amb component de memòria de treball (TT) són aquells que presenten correlacions més elevades amb les ràtios de combinació. Aquesta troballa és similar a l'estudi de van der Vlies et al. (2009) el qual també va mostrar relació entre el rendiment del TMT i la fluència verbal.

D'altra banda, existeixen correlacions que són lleugerament més elevades entre algunes variables cognitives i altres mesures de LCR diferents de les ràtios de combinació. Com és el cas de la variable  $\beta A_{1-42}$  amb variables atencionals de *span* (dígitos inversos i cubs de Corsi directes), la fluència verbal semàntica, el Stroop-Color i TOL-Dx (Temps d'iniciació) o la p-tau amb el temps de la còpia en la FCRO. A més a més, hi ha un total de tres variables cognitives (els subtests de Siluetes progressives i Localització del número del VOSP i la variable P<sub>dual</sub> del DT) que correlacionen millor amb més d'una variable biològica que amb les ràtios. Aquests últims resultats mostren variables inespecífiques i pertanyen a un determinat test neuropsicològic, fet que implica que aquestes no es puguin considerar representatives d'un domini cognitiu. En el cas de la fluència semàntica sí que s'esperaria una correlació més elevada amb les ràtios com en l'estudi de van der Vlies et al. (2009), ja que és una funció cognitiva que es troba molt sovint afectada en la DTA (p. ex. Hodges i Patterson, 1995).

A l'hora de comparar les correlacions entre les altres variables de LCR i cognitives, aquestes també presenten diferències. Per un costat, en les dues mesures de la  $\beta A$ , les correlacions s'observen lleugerament més elevades amb la  $\beta A_{1-42}$  comparades amb la ràtio  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$  tot i que no totalment. Les variables de memòria seguides de les de FFEE i memòria de treball són les que resulten més intenses respecte als altres rendiments cognitius en l'associació amb la  $\beta A_{1-42}$ . Per l'altra banda, quant a la proteïna Tau, aquestes

correlacions són més elevades en gairebé la totalitat de les variables cognitives quan s'inclou la variant fosforilada, és a dir en la p-tau i/o la ràtio p-tau/t-tau respecte a la t-tau. En aquest cas, les correlacions són més elevades en aquelles de memòria seguides de les FFEE i memòria de treball. Pel que fa a la comparació entre les variables  $\beta A_{1-42}$  i p-tau, s'observen correlacions molt similars, tot i que en les variables de memòria de record total del FCSRT, de memòria visual de la FCRO i de FFEE la planificació) de la TOL-Dx són lleugerament més elevades amb la p-tau. En resum, les variables  $\beta A_{1-42}$  i aquelles dues on s'incorpora p-tau correlacionen més intensament i amb un major nombre de variables cognitives que les altres mesures de LCR.

Finalment cal destacar que també s'observen manques d'associació significativa. Algunes variables cognitives no mostren correlació amb més d'una mesura biològica i d'altres no en mostren únicament amb una d'elles. En el primer cas, els rendiments en variables atencionals de *span* (dígitos directes i inversos i en els cubs de Corsi directes), la capacitat visuoconstructiva complexa (exactitud en la còpia de la FCRO), els subtests visuespacial del VOSP (Discriminació de la posició i Localització del número) i la variable d'atenció dividida (Pdual) no mostren correlació amb la variable  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$  ni amb cap de la proteïna Tau (excepte el test de dígitos i l'exactitud de la FCRO que sí que mostren amb la ràtio p-tau/t-tau). En aquesta línia, el subtest de la capacitat de percepció (Siluetes progressives) del VOSP no mostra correlació amb les variables de  $\beta A_{1-42}$ ,  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$  ni amb la ràtio p-tau/t-tau. En el segon cas, són, per una banda, el total correctes de la TOL-Dx i el subtest de percepció (objectes reals) del VOSP els que no mostren associació amb la  $\beta A_{1-42}$ . D'altra banda, el temps d'iniciació en la TOL-Dx no en va mostrar amb la t-tau, la capacitat de denominació (total correctes del BNT) amb la ràtio p-tau/t-tau i, per acabar, la part del test de Stroop (Stroop-Paraula) no en va mostrar la ràtio  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$ . En aquests casos i semblant a resultats anteriors, les correlacions que no resulten significatives no segueixen un patró amb alguna variable cognitiva o biològica en concret ni tampoc poden ser representatives d'un domini cognitiu.

En resum, els resultats d'aquest primer apartat en la mostra global suggereixen que existeix associació entre la majoria variables dels tests cognitius Neuronorma i les mesures de LCR específiques de la MA. El següent aspecte important és que aquesta relació es mostra en la direcció esperada que segueix el patró de biomarcadors en LCR descrit en

la literatura (p. ex. Blennow et al. 2003). A més a més, aquesta associació s'intensifica com més específica la variable biològica sigui de la patologia (ràtios de combinació de proteïna  $\beta A$  i Tau). Així mateix, la correlació també és més elevada en els rendiments que pertanyen a tasques de memòria seguit d'aquells de diverses capacitats executives. Tot i això, aquestes correlacions són d'intensitat moderada. Cal esmentar que la mostra total de l'estudi és heterogènia pel que fa a la presència/absència de la malaltia, així com de la seva gravetat, i això pot explicar moltes de les associacions observades. D'altra banda, no s'han trobat correlacions en algunes variables aïllades. Els resultats del present apartat assoleixen generalment el primer objectiu del present treball i segueixen una tendència similar als d'anteriors troballes d'associació entre diferents tasques cognitives i mesures de LCR en el context de la MA.

## 1.2. Anàlisi entre els grups de diagnòstic clínic

L'objectiu principal d'aquest segon punt és determinar si existeixen diferències de les mesures de LCR i dels rendiments en els tests cognitius entre els subjectes segons el diagnòstic clínic en el moment del reclutament. Així doncs, els grups els formen subjectes CS o GDS 1-2 (n=42), subjectes amb DCLL o GDS 3 (n=35) i subjectes amb DTA lleu o GDS 4 (n=35). L'anàlisi descriptiva de les principals dades sociodemogràfiques i les respectives comparacions entre aquests grups (taula 13 de resultats) no mostren diferències significatives entre ells excepte en l'edat entre el grup de CS i el DCLL ( $p=0,014$ ), essent els subjectes amb DCLL amb major edat.

### Mesures de LCR

L'anàlisi descriptiva de les variables de LCR entre els 3 grups mostra, en primer lloc, que aquestes van augmentant o disminuint en la direcció esperada segons el diagnòstic. Per tant, les mesures de la proteïna  $\beta A_{1-42}$  i les ràtios de combinació entre  $\beta A_{1-42}$  i Tau són inferiors quan el diagnòstic és més greu i s'observa l'efecte oposat amb aquells paràmetres de proteïna Tau (taula 14 de resultats).

Els resultats obtinguts que fan referència a la comparació entre els grups, amb l'edat, els anys d'escolaritat i el gènere com a covariables (taula 15 de resultats) mostren diferències significatives en el conjunt de les mesures de LCR entre els subjectes CS respecte als grups de DCLL i DTA lleu. En la comparativa dels grups de CS i DTA lleu la significació va obtenir un valor  $p < 0,001$  en tots els casos. Aquesta troballa és congruent amb el que

la literatura ha exposat al llarg de les últimes dècades sobre la determinació d'aquests biomarcadors en LCR com a elements principals que descriuen el procés fisiopatològic de la MA (p. ex. Blennow et al., 2003; Clark et al., 2003; per a revisió actual vegeu Olsson et al., 2016 i Blennow i Zetterberg, 2018). També ho descriuen meta-anàlisis com el de Sunderland et al. (2003) i posteriorment el d'Olsson et al. (2016). A més a més, pel que fa a la distinció entre CS i subjectes amb DCLL, nombrosos estudis han descrit alteració d'aquests biomarcadors en DCLL (p. ex. Visser et al. 2009; Herukka et al., 2017) i, d'aquesta manera, es va crear la definició de MA prodròmica (Dubois et al. 2010) i "DCLL degut a la MA" segons els criteris d'Albert et al. (2011). Tot i això, un aspecte a important en aquest context és el que exposen Ferreira et al. (2014) en qual es distingeixen diferents factors (com per exemple l'edat o el subtipus de DCLL) a tenir en compte a l'hora d'aplicar els biomarcadors com a dada que prediu la conversió de DCLL a demència.

Cal destacar que en aquesta anàlisi, el grup de subjectes CS inclou aquells que presenten DCS els quals es consideren com a grup de risc per desenvolupar deteriorament cognitiu (Mitchell et al., 2014). Aquest fet podria fer pensar en la possibilitat de trobar similitud en alguna d'aquestes mesures i, més probablement amb la  $\beta A_{1-42}$ , entre els grups de CS amb DCS i DCLL. Així i tot, una revisió de Colijn i Grossberg (2015) exposa que existeixen controvèrsies en quant a les troballes que comparen els biomarcadors en LCR entre aquests dos grups.

En darrer lloc, pel que fa la comparació entre subjectes amb DCLL i DTA lleu (taula 16 de resultats), els resultats del present projecte mostren diferències de mitjanes molt inferiors (respecte a les anteriors comparacions) en el conjunt de variables i, per conseqüent, els valor  $p$  no resulten significatius en cap de les variables de LCR. En aquest sentit, els resultats mostren que ambdós es consideren grups similars en relació amb les característiques d'aquests biomarcadors fisiopatològics de la MA.

Aquesta similitud s'esperava, ja que ambdós grups presenten, de manera objectiva, alteracions cognitives. Per tant, la seva diferenciació en el moment del reclutament va ser determinada per a l'afectació de la seva funcionalitat com a dada de progressió a una fase de demència lleu. La proximitat respecte a la fase de progressió clínica d'aquests grups podria afavorir aquesta semblança fisiopatològica que mostren els resultats. Tal com s'ha

comentat anteriorment, la literatura ha posat de manifest que existeixen canvis en els biomarcadors de LCR en els pacients amb DCLL i els quals augmenten considerablement el risc de progressar a la fase de demència (Hansson et al., 2006; Mattsson et al., 2009; Beckett et al., 2010; Herukka et al., 2017). En aquest sentit, també hi ha estudis que exposen que les ràtios de combinació ( $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$ ) mostren percentatges elevats de sensibilitat i especificitat en pacients amb DCLL que converteixen a DTA (Ritchie et al., 2014; Duits et al., 2014; Spallazzi et al., 2019). En un estudi longitudinal de Struyfs et al. (2015) també es va reportar que els nivells dels biomarcadors eren molt similars entre els grups i, a més a més, van observar només canvis fisiopatològics mínims en la progressió de la fase de DCLL a demència. Per altra banda, Toledo, Xie, Trojanowski i Shaw (2013) van exposar en el seu treball, realitzat en la mostra ADNI, que existeix una gran heterogeneïtat pel que fan els canvis longitudinals d'aquests biomarcadors en LCR en un període de 4 anys i aquest fet dificulta que es pugui establir una associació precisa entre el grau de deteriorament cognitiu i aquests canvis biològics.

En conjunt, aquestes dades indiquen que les mesures de LCR analitzades en el present estudi distingeixen de manera significativa entre aquells grups que presenten deteriorament cognitiu respecte el grup de CS. Al mateix temps, aquests són similars entre els grups que sí que presenten deteriorament cognitiu. Per tant, aquestes variables considerades com a biomarcadors fisiopatològics de la MA podrien confirmar l'etiologia biològica en un nombre notable d'aquesta mostra de subjectes amb diagnòstic clínic de DCLL i DTA lleu.

### **Variables cognitives**

En referència al conjunt de resultats cognitius, aquests també estan expressats mitjançant les puntuacions brutes del diferents tests cognitius que componen la bateria.

En primer lloc, les dades descriptives (taula 17 de resultats) mostren un empitjorament dels rendiments amb la gravetat del diagnòstic clínic, és a dir, realitzen millor el conjunt de tests cognitius els subjectes CS respecte als subjectes amb DCLL i DTA lleu, i a la vegada, millor els subjectes amb DCLL respecte al grup de DTA lleu. Tot i això, les variables de discriminació de la posició del VOSP i el Pdual del DT presenten rendiments lleugerament superiors en el grup de DCLL en comparació amb els CS. Com s'ha comentat en l'anterior, aquestes dues tasques cognitives representen variables aïllades amb distribucions poc normals (VOSP) o dependents del rendiment del subjecte en altres tasques (DT). De fet

en aquest subtest visuoespacial del VOSP s'observen puntuacions superiors en els tres grups de subjectes, ja que una mala execució en aquesta prova és patognomònica d'una franca alteració visuoespacial.

Pel que fa a la diferència d'aquestes mitjanes en els rendiments cognitius, controlades per les variables sociodemogràfiques, s'observen diferències significatives ( $p \leq 0,05$ ) en els rendiments de totes les altres variables cognitives de la bateria entre els grups de CS i DTA lleu (taula 18 de resultats). Aquest resultat indica l'evidència de l'afectació cognitiva en el grup de subjectes que presenten DTA mitjançant el conjunt de variables cognitives analitzades. En aquest treball exemplifica, a mode global, que l'afectació cognitiva és la principal manifestació clínica de la demència juntament amb la pèrdua de la capacitat funcional (Prince et al., 2013). Altres estudis com les revisions de Weintraud et al., (2012) o Bondi et al. (2017) expliquen el perfil neuropsicològic específic descrit al llarg dels anys de la DTA. A més a més, aquest resultat està en consonància amb el treball de Sánchez-Benavides et al. (2014) el qual també mostra diferències significatives entre el grup control i els subjectes amb DTA en el conjunt de variables Neuronorma.

La següent comparació correspon a aquella entre els subjectes CS i DCLL (taula 18 de resultats) i presenta també diferències estadísticament significatives en la majoria de les variables cognitives excepte en les següents: les tasques atencionals de *span* verbal (Dígits directes) i el TMT part A i de capacitat visuoconstructiva complexa (exactitud en la còpia de la FCRO), la variable Stroop-Paraula, el temps d'iniciació en la TOL-Dx, en el subtest de localització del número del VOSP i la variable P dual del DT. Exceptuant aquestes últimes variables, aquests resultats indiquen la presència del descens en el rendiment cognitiu que defineix el DCLL objectivat en la resta de tasques cognitives.

Aquesta diferència observada pel que fa als rendiments en diferents dominis cognitius dels subjectes amb DCLL respecte als CS corroboraria amb el patró d'afectació cognitiva en DCLL que la literatura ha descrit al llarg dels anys la literatura tant en l'àmbit de la memòria (p. ex. Petersen, 2001; Lange et al. 2002; Rami, 2007) com en l'espectre de les FFE (p. ex. Chen et al., 2001; Royall et al. 2004; Kramer et al. 2006). Apart dels estudis, també es descriu un dèficit cognitiu objectiu com a criteri clínic actual per al diagnòstic de DCLL de la NIA-AA (Albert et al., 2011). A més a més, aquest resultat mostra la mateixa tendència a l'estudi anterior amb la bateria Neuronorma de Sánchez-Benavides



et al. (2014) en només mostrar similitud entre els subjectes amb DCLL i el grup control en les variables cognitives de dígit directes, el temps d'iniciació de la TOL-Dx i el subtest de discriminació de la posició del VOSP.

Per últim, respecte a la comparació entre els subjectes amb DCLL i DTA lleu (taula 19 de resultats), s'observen un cop més diferències significatives en la majoria de rendiments. Tot i això, s'incrementa el nombre de variables que presenten un rendiment similar entre els grups. Aquestes són les mateixes que les observades en l'anterior comparació (CS *versus* DCLL) i s'afegeixen variables de caràcter atencional (dígit inversos i cubs de Corsi directes), la tasca de reconeixement de record visual de la FCRO, el total d'ítems correctes en la TOL-Dx i els dos subtests de reconeixement d'objectes del VOSP (Objectes reals i Siluetes progressives). Les altres variables de les tasques de memòria, de FFEE i memòria de treball i llenguatge romanen significativament diferents entre aquests grups. A més a més, s'observa que en algunes variables de memòria, els subjectes amb DTA lleu obtenen puntuacions mínimes provocant d'aquesta manera un "efecte terra" de les puntuacions. Aquest fet ha pogut contribuir a les diferències significatives en aquesta comparativa.

Aquests resultats de comparació entre grups són similars als obtinguts en els treballs anteriors de la bateria Neuronorma de Sánchez- Benavides et al. (2014) i Casals-Coll (2015) en els quals també s'observa un decrement de les puntuacions d'aquestes variables cognitives a l'observar de manera paral·lela els tres grups d'estudi.

En resum, els resultats del present apartat exposen que el conjunt de biomarcadors en LCR i la majoria de les variables cognitives de la bateria Neuronorma mostren diferències entre els subjectes CS i amb DCLL i DTA lleu. Pel que fa a la comparativa dels grups DCLL i DTA lleu, s'observen diferències significatives en algunes funcions cognitives, en canvi, els seus perfils biològics es mostren clarament similars. Aquesta dada indicaria que les capacitats cognitives segueixen un patró d'afectació progressiva al llarg de les diferents fases de la malaltia i les alteracions en les mesures de LCR analitzades són força similars entre els subjectes que es troben en fase prodròmica i aquells que presenten demència. Generalment, els resultats d'aquest apartat són els esperats segons els objectius i estan en concordança amb troballes anteriors.

### 1.3. Anàlisi de la magnitud de l'efecte

L'estudi de la mida de l'efecte estima la magnitud de l'efecte o l'associació entre dues o més variables (Snyder i Lawson, 1993). Mentre que els tests de significació estadística indiquen la probabilitat que els resultats difereixen per causes de l'atzar, les mesures de la mida de l'efecte són importants, ja que ens permeten comparar la magnitud dels tractaments entre diferents estudis experimentals (Thalheimer i Cook, 2002). A més a més, les proves de significació estadística tenen algunes limitacions com per exemple la sensibilitat a la mida de la mostra i el fet de no poder determinar la significació pràctica de les associacions estadístiques (Cohen, 1992). Tot i que existeixen diversos mètodes per a calcular la magnitud de l'efecte, una de les mesures més utilitzada és l'índex  $d$  de Cohen (Cohen, 1988) el qual es va definir com la diferència de resultats obtinguts entre dos grups dividit per la desviació estàndard de la població. A més a més, l'autor va proporcionar estimacions de les distribucions d'aquests grups presentades en forma de superposició en la majoria dels valors de  $d$ . Tot i que no hi ha un acord establert sobre quina és la magnitud de l'efecte que estableixi la significació en la pràctica (Ferguson, 2009), existeixen uns punts de referència proposats per Cohen (1992) en els quals es considera una  $d=0,2$  com un efecte petit, una  $d=0,5$  com un efecte moderat i una  $d=0,8$  com un efecte elevat. En l'àmbit de la recerca neuropsicològica, Zakzanis (2001) exposà que una magnitud de l'efecte de  $d \geq 3,0$ , la qual suposa  $< 5\%$  de la superposició entre grups, es podria considerar com a un marcador clínic adequat en aquest àmbit i una  $d \geq 4$  com una discriminabilitat gairebé absoluta. Tot i això, l'autor recalca que la interpretació d'aquesta magnitud està condicionada al context en concret.

Els resultats de la present tesi mostren (taula 20 de resultats) que existeix una major distància entre els grups de CS i DTA lleu tant en les variables de LCR com cognitives, seguides de menors diferències entre els grups de CS i DCLL, i per últim entre els grups de DCLL i DTA lleu.

Pel que fa a les mesures de LCR i en la comparació dels grups de CS i DTA lleu, les ràtios de combinació  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  i  $p\text{-tau}/t\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  són les que van obtenir un valor més elevat que les altres variables biològiques (valors entre 1,46 i 1,56). D'altra banda, també s'observa un valor lleugerament més elevat de la  $\beta A_{1-42}$  ( $d=1,28$ ) respecte a la ràtio  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$  ( $d=1,18$ ), el qual es troba en contrast amb una troballa anterior (Dumurgier

et al., 2015). Pel que fa a la proteïna Tau, la p-tau mostra lleugerament més capacitat de discriminació respecte a la t-tau (valors d' 1,22 i 1,16 respectivament). Aquests resultats obtenen una magnitud de l'efecte elevada ( $d \geq 0,80$ ) i reforcen les anteriors anàlisis de significació estadística els quals mostren diferències entre aquests dos grups. D'altra banda, l'efecte superior observat en les ràtios de proteïna  $\beta A_{1-42}$  i Tau donaria suport anteriors estudis que afirmen que aquests índexs de combinació discriminen d'una manera més elevada entre el grup control i subjectes amb MA, incrementant d'aquesta manera la precisió diagnòstica (Maddalena et al., 2003; Hansson et al., 2006; Molinuevo et al., 2018). En contrast amb aquests resultats, al metanàlisi d' Olsson et al. (2016) s'exposa que els biomarcadors de LCR considerats com a principals ( $\beta A_{1-42}$ , t-tau i p-tau) són millors per discriminar entre controls i MA que altres mesures i BM en LCR menys estudiats.

Respecte a les altres dues comparacions entre grups, s'observa un cop més que les ràtios  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$   $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  són els biomarcadors que millor discriminen. En la comparació de subjectes CS i DCLL presenten valors de 0,89 i 0,84 respectivament (considerant-los com a magnituds elevades) i entre DCLL i DTA lleu els valors són de 0,74 i 0,72 els quals es consideren moderats. Pel que fa a la ràtio p-tau/t-tau obté un efecte moderat ( $d= 0,78$ ) entre DCLL i DTA lleu però baix ( $d= 0,39$ ) entre CS i DCLL. D'altra banda, la  $\beta A_{1-42}$  i la ràtio  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$ , la t-tau i la p-tau presenten efectes de magnitud moderada ( $d \geq 0,70$ ) en la comparació de CS i DCLL i moderada inferior (entre 0,50 i 0,63) entre els subjectes DCLL i DTA lleu. Com a dada inesperada, s'observa que entre subjectes amb DCLL i DTA lleu, la  $\beta A_{1-42}$  discrimina lleugerament millor que la p-tau i la t-tau. S'esperaria el contrari, ja que, seguint el model de Jack et al. (2013) la  $\beta A_{1-42}$  precedeix l'aparició de la Tau. De la mateixa manera que en els resultats anteriors, s'esperava aquesta menor distància entre els grups de DCLL i DTA lleu i reforça les troballes de la literatura quant a l'aparició dels biomarcadors en LCR en subjectes amb DCLL (p. ex. Herukka et al., 2017).

Resumint, s'observen mides de l'efecte elevades entre el conjunt de biomarcadors de LCR entre els subjectes CS i DTA lleu. La superposició més gran d'aquestes variables es dona quan es comparen les distàncies entre els grups de DCLL i DTA lleu, considerant-los d'aquesta manera com a grups més similars. Els biomarcadors en forma de ràtios de combinació són els que tenen major capacitat de discriminar en les comparacions de tots els grups.

Respecte al conjunt de les variables cognitives Neuronorma en la comparació entre subjectes CS i amb DTA lleu, s'observa que les variables amb una magnitud més elevada són aquelles que componen el test de memòria verbal amb component semàntic (FCSRT). A més a més, totes presenten valors  $p$  superiors a 3,0 (valor adequat segons el treball de Zakzanis) i més específicament, les dues variables del record diferit i el record total estan per sobre de 4,0 (valor amb una capacitat discriminativa gairebé absoluta). A continuació, trobem el rendiment en record lliure del test de memòria visual (FCRO) amb un valor de  $d$  molt proper al 3,0. Les variables de reconeixement de la FCRO, del temps de resolució i execució i el total de moviments de la TOL-Dx, el total de correctes del SDMT, la fluència verbal, la variable de Stroop-paraula i el total de correctes del BNT també presenten una magnitud de l'efecte força elevada (valors  $\geq 2$  o pròxims a 2). Contràriament, els tests de *span* verbal i visual (Dígits i cubs de Corsi), el temps en la còpia de la FCRO, el temps d'iniciació de la TOL-Dx i visuoespacials de la bateria VOSP mostren una magnitud menys elevada (valor  $d$  entre 0,51 i 0,93). Tot i aquests valors relativament baixos, segons el marc de referència original de Cohen aquests es considerarien efectes moderats i elevats.

Els resultats observats confirmen un cop més que l'alteració principal en la DTA és la memòria episòdica, i sobretot aquella que comporta reconeixement semàntic tal i com ha mostrat la literatura al llarg dels anys (p. ex. Bäckman i Small, 1998; Salmon, 2000; Weintraub et al., 2012) i que el FCSRT és considerat com a una eina *gold standard* per a la detecció de l'afectació mnèsica en aquesta malaltia (Dubois et al., 2007; Dubois et al. 2010). En aquest sentit, també els dèficits en el record visual són freqüents i es poden evidenciar amb la FCRO (Bigler et al., 1989). Al mateix temps, aquest treball mostra alteracions en alguns rendiments de les FFEE i memòria de treball, les quals també han estat descrites en la DTA (p. ex. Salmon i Bondi, 2009), entre ells destaquen específicament la fluència semàntica (p. ex. Heny et al., 2004) i en la planificació i resolució de problemes, la qual es pot observar amb la TOL-Dx (Lange, Sahakian, Quinn, Marsden i Robbins, 1995; Rainville et al., 2002; Franceschi et al. 2007; Marchegiani, Gianelli i Odetti, 2010), la capacitat d'inhibició amb el test de Stroop (Koss et al., 1984; Bondi et al., 2002) i la memòria de treball, concretament la velocitat del processament, que es pot mesurar amb el test SDMT (Pfeffer et al., 1984). La capacitat de denominació (en aquest cas mesurada amb el BNT) també mostra un efecte notable ( $d = 1,78$ ) i concorda amb

anteriors estudis que han descrit aquesta capacitat també alterada en la DTA (Hodges, Salmon i Butters, 1991). A més a més, la capacitat de comprensió verbal amb exigències de capacitats de memòria de treball mesurada TT ( $d = 1,54$ ) també serveix com a eina per a discriminar CS de DTA i concorda amb treballs anteriors (Rich, 1993).

Els resultats del present treball està en consonància amb anteriors tesis doctorals emprant aquesta bateria CS i DTA lleu. En el cas del de Sánchez-Benavides et al. (2014) les variables del test FCSRT i la FCRO van obtenir valors  $d$  superiors o al voltant de 3,0 i seguides d'algunes de FFEE i memòria de treball en comú amb el present treball com la fluència semàntica, les variables de temps de la TOL-Dx i el total de correctes del SDMT. Posteriorment, en l'estudi de validesa diagnòstica d'aquesta bateria també es conclou que les variables d'aquests tests de memòria són les que millor discriminen aquests dos grups de subjectes (Casals-Coll, 2015).

Globalment, l'anàlisi de la magnitud de l'efecte d'aquest estudi indica que tot i que existeixen diferències significatives entre subjectes CS i DTA lleu en el conjunt de puntuacions brutes de les variables cognitives, aquelles que componen els tests de memòria són les que mostren una discriminació més gran, seguides d'algunes de FFEE i memòria de treball. Això i tot, el valor mínim observat en aquesta comparativa és  $d = 0,51$  i segons el criteri de Cohen (1988) es considera moderat.

Respecte a la comparació d'aquestes variables entre els altres grups, s'observa, en primer lloc, una major distància pel que fa al conjunt de rendiments cognitius entre subjectes CS i DCLL que en la comparació entre DCLL i DTA lleu. A mode general però no totalment, s'observa que aquestes variables segueixen la mateixa tendència que en la comparativa de CS i DTA lleu pel que fa a l'ordre descendent dels valors de  $d$ . D'aquesta manera, es mostra que les variables d'ambdues proves de memòria, en primer lloc el FCSRT i en segon la FCRO, segueixen sent les que més discriminen. Concretament, la distància en el FCSRT entre els grups de CS i DCLL mostra valors  $d$  molt pròxims a 3,0 i entre els subjectes amb DCLL i DTA lleu valors  $d$  al voltant d'1,0. Seguint el model de Zakzanis, el FCSRT també discriminaria significativament entre CS i DCLL. Com en el cas anterior, les FFEE concretament el test de fluència semàntica i variables de la TOL-Dx són les variables que presenten valors de magnitud més elevats. Finalment i en el mateix sentit que els resultats anteriors, les variables de *span* i subtests visuoespacials del VOSP són

les més apropen aquests grups. El BNT, en canvi mostra un valor elevat entre CS i DCLL ( $d= 1,78$ ) però dèbil entre DCLL i DTA ( $d= 0,40$ ) indicant una semblança en aquests dos últims. Cal comentar que en aquest estudi la magnitud de l'efecte del TMT- B es pot haver vist influenciada per l'ús de les puntuacions prorratejades en els casos en què se superava el temps màxim de 5 minuts. Aquest fet ha pogut provocar una major heterogeneïtat de puntuacions i una menor distància de mitjanes entre els grups.

La presència d'afectació mnèsica en subjectes amb DCLL com a factor més indicatiu de MA és molt freqüent a la literatura i conforma ell nucli diagnòstic de l'entitat (Petersen et al., 2004; Winblad et al., 2004). Per l'altre i com en el cas de la DTA, també són comunes les alteracions en el domini executiu (p. ex. Kramer et al., 2006) que es poden detectar també amb la TOL-Dx (Rainville et al., 2012) i afectació en la memòria de treball mesurada mitjançant el SDMT (Fleisher et al., 2007). Amb tot això, també es mostra una tendència similar als de l'estudi de validesa de la bateria de Casals-Coll (2015) i Sánchez-Benavides et al. (2014).

Recapitulant, l'estudi de la magnitud de l'efecte dels rendiments cognitius mostra, per una banda, una major distància entre els grups de CS i DTA lleu, posteriorment entre els CS i DCLL i els que presenten més coincidència són els subjectes amb DCLL i DTA lleu. D'altra banda, les variables cognitives que discriminen millor tots els grups són les de memòria, concretament les del test FCSRT, seguides d'algunes de FFEE, memòria de treball i denominació.

En conjunt, aquest anàlisi mostra que la distància major, tant en les variables biològiques com en les cognitives, es troba entre els subjectes CS i amb DTA lleu, després entre els CS i DCLL i per últim entre els dos grups que presenten deteriorament cognitiu. Per altra banda, s'observa que algunes de les variables cognitives mostren capacitats discriminatives superiors que les mesures de LCR. Una raó que podia justificar observar una major magnitud en alguns rendiment cognitius respecte les variables biològiques és que un nombre notable de subjectes amb deteriorament cognitiu de l'estudi van obtenir puntuacions mínimes en els rendiments de proves de memòria i en algunes de FFEE. En canvi, en aquells CS no es va objectivar cap, per tant, afavoreix a una major distància entre els grups. Aquesta troballa és semblant a l'anterior estudi Neuronorma de Sánchez-Benavides et al. (2014) el qual també va trobar una superioritat dels rendiments cognitius respecte marcadors de neuroimatge relacionats amb aquesta malaltia.

## 2. Comparació de perfils cognitius Neuronorma en subjectes amb evidència biològica de patologia de la malaltia d'Alzheimer

Tal com s'ha comentat en apartats anteriors, en context de l'estudi CORCOBIA s'han obtingut punts de tall de les mesures de LCR considerats com a principals en la MA, els quals es poden consultar a **l'Annex 2 (pàg. 215)**. En el present treball s'ha inclòs també el punt de tall de la ràtio  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$ , ja que en els criteris A/T/N aquesta es contempla com a biomarcadors de la  $\beta A$ .

Tot i que la literatura ha considerat aquestes mesures de LCR com a biomarcadors extensament coneguts, existeix variabilitat en diversos aspectes del seu procés analític (Dumurgier et al., 2013; Vos et al., 2014). La determinació d'aquests valors no només han estat variables de recerca en el present treball sinó que han permès l'aplicació d'una eina diagnòstica en la pràctica clínica en un conjunt de centres. Per a la creació dels perfils cognitius, els subjectes d'aquesta mostra es van reclassificar segons l'esquema A/T/N i l'estadiatge del "Contínium de la MA" que ha publicat la NIA-AA recentment (explicats anteriorment en l'apartat de metodologia **pàg. 92**).

### Apunts sobre les puntuacions escalars

Tot i observar diferències significatives en diverses capacitats cognitives en les anàlisis anteriors, cal un marc de referència per determinar si existeix o no una alteració. La transformació a PE fent servir les dades normatives del projecte Neuronorma permeten una interpretació en termes d'alteració i a més a més ofereixen ajustos pel conegut efecte de l'edat i l'escolaritat. En aquest cas, i tal com s'ha exposat anteriorment (apartat de metodologia **pàg. 95**), s'han utilitzat els barems en població espanyola cognitivament sana de les puntuacions Neuronorma per a la descripció dels rendiments que mostren gràficament aquests perfils. La conversió psicomètrica descriu una PE de 7 com a rang inferior de la normalitat, a partir d'una PE de 6 es considera una puntuació límit entre la normalitat i el dèficit i a partir de l'escalar de 5 es pot considerar com a alterat. Més específicament, les puntuacions que es tradueixen com a PE de 5 se situen per sota de -1,5 DE i a partir d'una PE de 4 per sota de -2,0 DE, les quals es consideren com a marcadors d'alteració.

## 2.1. Subjectes amb deteriorament cognitiu lleu i demència tipus Alzheimer lleu

En primer lloc, els resultats descriptius mostren que la majoria dels subjectes amb diagnòstic clínic de DCLL (n=35) presenten positivitat en els biomarcadors de LCR i es classifiquen dins del contínuum de la MA, i específicament, més de la meitat del total del grup (n=20) presenten patologia específica (positius en  $\beta A_{1-42}$  i p-tau com a mínim) i es consideraria MA segons els criteris de recerca de la NIA-AA (2018). La resta de subjectes d'aquest subconjunt mostren biomarcadors en LCR en nivells normals (n=9) i únicament un subjecte presenta un patró de positivitat en proteïna Tau, el qual no seria inclòs dins del contínuum de la malaltia segons aquests criteris. Aquests casos, la literatura els han definit com a subjectes SNAP (per les seves sigles en anglès *Suspected Non-Alzheimer's Pathophysiology*). Aquest terme va ser creat per anomenar aquells individus amb biomarcadors de neurodegeneració de MA però en absència de amiloïdosis (Jack, 2014) el qual s'assimila al concepte PART (per les seves sigles en anglès *Primary age-related tauopathy*) creat per Cray et al. (2014). Aquests autors van exposar que els cabdells neurofibril·lars originats per una alteració en la proteïna Tau es restringeixen en bona part en estructures del lòbul temporal medial i pot manifestar símptomes clínics en forma d'amnèsia lleu.

En el present estudi, la variant més freqüent de la classificació A/T/N en els subjectes de DCLL és A+/T+/N- tot i que molt poc diferenciada per la variant A+T+N+, aquest resultat és l'esperat i es troba en consonància amb treballs actuals (Burnham et al. 2019; Altomare et al. 2019; Moscoso et al., 2019; Yu et al., 2019; Mattsson-Carlgreen et al. 2020; Allegri et al., 2020).

Pel que fa a la comparació entre els dos grups amb DCLL (amb evidència biològica de MA i sense) i tal com s'observa en la **figura 16** de resultats, ambdós perfils mostren amb una tendència gairebé idèntica, és a dir, no s'observen diferències notables dels rendiments cognitius entre els grups diferenciats per la positivitat en els biomarcadors. Les funcions cognitives avaluades es troben en rendiments molt similars i, en algunes d'elles, la PE entre els grups és el mateixa. La característica principal d'aquests perfils és que ambdós presenten la majoria de rendiments dels tests de la bateria en rangs de la normalitat, excepte en algunes variables de memòria, atesa a la pròpia definició de



l'entitat. A més a més, i tal com mostra la seva comparació de mitjanes de puntuacions brutes (**Annex 5a taula A-4, pàg. 223**), s'observen rendiments inferiors en el grup de subjectes que presenten positivitat en els subjectes categoritzats com "MA estadi 3". El perfil d'aquest últim grup mostra el conjunt de variables del FCSRT (excepte el record lliure en el primer assaig) es troben en PE inferiors a 6 i a 5 les quals es consideren com a límits i deficitàries respectivament. En canvi, en el grup de subjectes amb el perfil A-T-N-, obtenen puntuacions lleugerament superiors en aquestes i s'observa una millora en el rendiment en el record diferit (situats en PE de 7). Pel que fa a la memòria visual, s'observa el mateix rendiment en ambdós grups en la FCRO.

Aquesta troballa posa de manifest que la principal alteració del de la MA en fase prodròmica és una síndrome amnèsica primària, és a dir, sense millora en el record amb claus de reconeixement tal com va definir Dubois et al. (2010). Els resultats es troben en consonància amb les d'altres estudis, comentats en l'apartat de la introducció, els quals exposen un pitjor rendiment en tasques de memòria en subjectes amb DCLL relacionat amb els nivells de les mesures de biomarcadors (Pike et al., 2007; Visser et al., 2009; Haldenwanger et al., 2010; Rolstat et al., 2011; Crane et al., 2012; Wagner et al., 2012; Dodge et al., 2014; Malpas et al., 2015; Nathan et al., 2017; Robb et al., 2017; Hessen et al., 2019). A més a més, s'observa una similitud amb el treball actual de Moscoso et al. (2019) el qual mostra un declivi més pronunciat en el MMSE en aquells subjectes amb DCLL i perfil A+T+N+.

D'altra banda, tot i que el FCSRT és el que millor ha discriminat entre els grups dels tests de memòria, cal esmentar que els subjectes amb DCLL que presenten biomarcadors normals (A-T-N-), en aquest estudi també mostren rendiments deficitaris en les variables de record total lliure i record total del FCSRT. Una possible raó seria perquè aquests componen una mostra molt petita ( $n=9$ ) i el fet esperable seria que amb un increment d'aquesta, la diferència entre els grups fos notablement més gran. Malgrat tot, en alguns casos es poden objectivar manifestacions clíniques compatibles amb un quadre de MA prodròmica però que l'evidència biològica indiqui cap a una altra etiologia. Probablement, si s'obtinguessin dades longitudinals per observar l'evolució d'aquests, es podria estudiar si segueixen o no el curs típic de la MA.

Per un altre costat, s'observa en el grup "MA estadi 3 (A+T±N±)", una pitjor execució

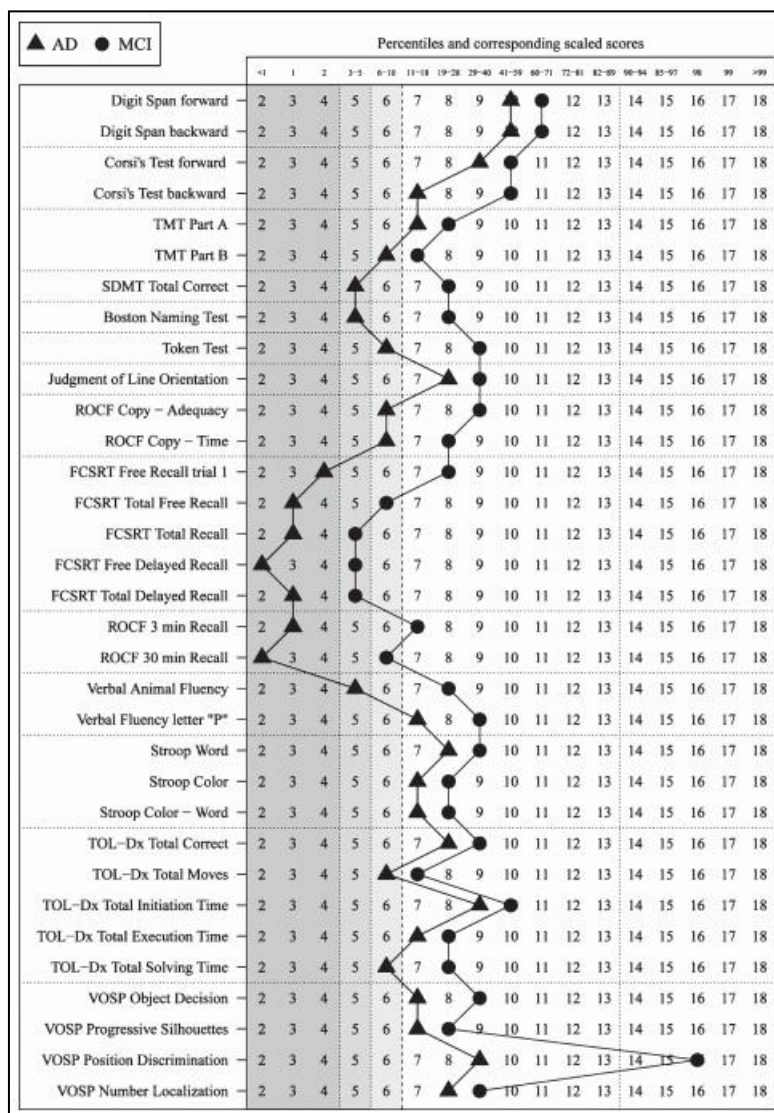
del TMT-B i en el total de moviments i dels temps de resolució i d'execució en la TOL-Dx. A més a més aquestes s'observen en rangs límits i deficitaris (PE de 6 i 5). Aquests resultats són semblants als observats en anteriors treballs tant transversals com longitudinals que mostren rendiments més baixos en tasques amb component executiu en mostres de DCLL i evidència biològica de pataologia (Nordlund et al., 2008; Gibbons et al., 2012; Rolstat et al., 2013; Dodge et al., 2014; Hessen et al., 2019). També mostren similitud amb els treballs actuals de Burnham et al. (2019) i Yu et al. (2019) els quals mostren una pitjor puntuació composta per diferents tasques cognitives en subjectes amb DCLL que presenten MA segons els perfils A/T/N. Per últim i de manera inesperada, el perfil també mostra una execució menor en la fluència semàntica en el grup de subjectes A-T-N-. S'esperaria un pitjor rendiment d'aquesta tasca en el grup "MA estadi 3" tal com exposen estudis anteriors (Gibbons et al., 2012; Dodge et al. 2014; Mirandez et al., 2017) i perquè aquesta s'ha considerat com una capacitat cognitiva freqüentment afectada en subjectes amb DCLL tal segons diversos estudis anteriors (p. ex. Henry et al., 2004; Murphy, Rich i Troyer, 2006).

Una altra troballa interessant és que el patró d'afectació que mostra el perfil cognitiu del grup "MA estadi 3 (A+T±N±)" es podria considerar multidomini amnèsic (ja que mostra una afectació en la memòria i FFEE) i alguns estudis exposen que aquells subjectes que presenten un dèficit objectiu en més d'una àrea cognitiva es podrien considerar com a un subconjunt amb un risc més elevat d'evolució a la demència (Luck et al., 2011; Petersen, 2016).

Posteriorment, amb l'objectiu d'observar un possible empitjorament dels dèficits entre els grups de subjectes que formen part del contínuum de la MA, **la figura 17** de resultats mostra els perfils cognitius dels subjectes "MA estadi 3 (A+T±N±)" i el grup "MA estadi 4 (A+T±N±)". Tal com s'ha exposat en l'apartat de resultats, un percentatge molt elevat de subjectes amb DTA lleu presenten positivitat de patologia específica de la MA (n=29), fet que exposa que el grau de deteriorament cognitiu dels subjectes d'aquest treball estaria vinculat amb les alteracions que presenten les diferents mesures de LCR. Pel que fa al perfil SNAP (A-T+N+) només va suposar el 2,8%. En aquesta ocasió, la variant de l'esquema A/T/N més freqüent és A+T+N+, la qual era l'esperada i recolza, un cop més, resultats d'estudis actuals (Burnham et al., 2019; Altomare et al. 2019; Yu et al., 2019; Mattsson-Carlgreen et al. 2020; Allegri et al., 2020).

Quant als perfils cognitius, en primer lloc s'observa que el perfil corresponent als subjectes "MA estadi 4" mostra el conjunt de les variables cognitives en rendiments més baixos que els de "MA estadi 3", mostrant, així, consonància amb l'anàlisi de comparació amb les puntuacions brutes (**Annex 5a-taula A-7, pàg. 228**). A més a més, segueixen la mateixa tendència creant d'aquesta manera un paral·lelisme entre ambdós grups. Malgrat aquest fet, les variables del test de Dígit, la variable Stroop-Color, el temps total d'execució de la TOL-Dx i el subtest de decisió d'objectes de la bateria VOSP, la PE és la mateixa en ambdós grups. En els subjectes "MA estadi 4" s'observen que les PE més baixes i que se situen en el rang deficitari (PE entre 2 i 5) es concentren en les diferents variables de memòria (FCSRT i la FCRO) i de FFEE com en el TMT-B i en el total de moviments i de temps de resolució i execució de la TOL-Dx. La PE de 2 indicaria que un gran nombre de subjectes han obtingut puntuacions molt baixes o la mínima possible en el test i provocaria un "efecte terra" en aquests rendiments.

Altrament, s'observen un major nombre de variables cognitives en rendiments límits i alterats en el grup "MA estadi 4" en els tests de memòria de treball com el SDMT i en altres tasques de FFEE com la capacitat d'inhibició de la resposta predominant (Stroop Color-Paraula) i la fluència semàntica. Aquests resultats concorden amb estudis anteriors en subjectes amb DTA i mesures de biomarcadors que exposen alteracions en la memòria (Rolstad et al. 2011; Rolstad et al., 2013; Guhra et al., 2016; Teichmann et al., 2017) i en FFEE (van der Viles et al., 2009; Rolstad et al., 2013) i amb el perfil neuropsicològic en DTA descrit àmpliament amb la literatura (per a revisió, vegeu Weintraub et al. 2012 i Bondi et al. 2017). A més a més, s'assemblen a l'anterior treball de la bateria Neuronorma de Sánchez-Benavides et al. (2014) el qual també mostra perfils (**figura 22**) amb el mateix patró de dèficits en els grups de DCLL i DTA. Encara que en el seu estudi, el perfil del primer grup mostra PE lleugerament superiors en el FCSRT i més alterades en el BNT i en els subtests VOSP en el cas dels subjectes amb DTA.



Resumint, s'observa que un nombre elevat dels subjectes amb DCLL es defineixen com a MA en fase prodròmica i gairebé la totalitat dels subjectes amb DTA lleu es classifiquen com a MA. El present estudi mostra el perfil cognitiu Neuronorma amb validesa per l'evidència de biomarcadors en LCR en subjectes amb DCLL. Aquest es caracteritza per una afectació de la memòria episòdica, més acusadament en aquella amb contingut semàntic, sense millora en el record facilitat (tipus primari) i en algunes capacitats de

**Figura 22:** Perfils cognitius Neuronorma dels subjectes amb DCLL i DTA (Font: Sánchez-Benavides et al., 2014)

contingut executiu. A més a més, la comparació entre ambdós estadis mostra una afectació cognitiva més greu en aquells en estadi de demència lleu. Aquests resultats són els esperats i estan en consonància amb les troballes exposades anteriorment en la literatura.

## 2.2. Subjectes cognitivament sans

Cal esmentar que per a la divisió dels grups en aquesta anàlisi s'ha inclòs aquells subjectes amb la variant A+T-N- la qual correspon a la categoria de “Canvi patològic per MA” en el grup dels subjectes amb biomarcadors positius. Aquest fet s'ha dut a temer per a poder incrementar el nombre total en aquest grup i degut a la importància *per se* de la proteïna  $\beta A$  en aquest cas, a diferència dels subjectes amb DCLL en els quals es volia distingir aquells amb patologia específica de la MA (A+T+N $\pm$ ).

L'anàlisi descriptiva dels subjectes CS (n=42) classificats segons l'esquema A/T/N (taula 22 de resultats) mostra que el 40,5 % dels subjectes mostra positivitat en la  $\beta A_{1-42}$  i això fa que es classifiquin dins del “Contínuum de la MA” amb el perfil A+T-N-. Aquestes freqüències es troben lleugerament elevades respecte les trobades en població general d'aquesta edat (16% als 60 anys, 38% als 85 (Jansen et al., 2015), possiblement pel fet d'incloure subjectes amb queixes cognitives que acudien a la consulta o reportaven DCS en ser preguntats (61,9%). Altres estudis han trobat evidència de patologia MA més freqüent en subjectes CS amb DCS com per exemple Mandacka et al. (2016) que van trobar un 23,5% de nivells anormals de  $\beta A_{1-42}$  i el 31,8% en la t-tau o la de Visser et al. (2009) que exposa que fins a un 52% d'aquests subjectes presentava el perfil de MA en LCR (definit en aquest cas per la ràtio  $\beta A_{1-42}/\text{Tau}$ ). Malgrat això, en el present treball, la variant de la classificació A/T/N més freqüent en aquest grup és A-T-N-. Aquesta troballa concorda amb estudis actuals que mostren el perfil A/T/N més freqüent en subjectes CS (Burnham et al., 2019; Moscoso et al., 2019; Soldan et al., 2019; Yu et al., 2019; Ebenau et al. 2020; Altomare et al., 2019; Mattsson-Carlgreen et al., 2020; Allegri et al., 2020). En segon lloc, va ser el perfil “A+T+N-”, encara que s'esperaria que fos “A+T-N-” tal com mostren els estudis de Burnham et al. (2019) i Mattsson-Carlgreen et al. (2020). És possible que aquest patró observat es degui a la limitada mida de la mostra i que canviés si incrementéssim la mostra. Per últim, en aquest grup només va resultar un cas “Canvi patològic no – MA” (A-T+N+) el qual també es podria categoritzar com a SNAP.

Els perfils cognitius dels grups de subjectes CS amb perfil A-T-N- (n=24) i els que es consideren dins del “Contínuum de la MA (alemnys A+ independentment de T i N)” (n=17) són molt similars i mostren el conjunt de rendiments de les variables cognitives Neuronorma en PE superiors o iguals a 8, és a dir, en rangs dins de la normalitat psicomètrica (figura 18 de resultats). Malgrat això, en algunes d’elles s’aprecia un rendiment inferior en aquells subjectes amb biomarcadors positius. En consistència amb l’anàlisi prèvia de comparació de les mitjanes de les puntuacions brutes (**Annex 5b, taula A-8, pàg. 229**), les variables de memòria, concretament en el record diferit total del FCSRT i de la FCRO i del temps total en la còpia d’aquesta, es troben dues PE inferiors en el grup de CS amb biomarcadors positius respecte als altres. La resta de dominis cognitius no presenten diferències notables entre els grups. Aquesta troballa és semblant a d’altres anteriors les quals van mostrar un rendiment més baix en proves de memòria en subjectes CS, els quals la majoria presentaven DCS, associat amb els nivells alterats de  $\beta A$  (Pike et al., 2007; Stomrud et al. 2010; Rentz et al., 2011; Hedden et al., 2012; Sperling et al., 2013; Li et al., 2014; Aschenbrenner et al., 2015; Petersen et al., 2016; Haapalinna et al., 2018; Timmers et al., 2019) i amb els meta-anàlisis en aquest context de Hedden et al. (2013) i Baker et al. (2017) encara que aquests assenyalen que les associacions trobades són dèbils. Els resultats presentats també són congruents amb estudis longitudinals que mostren associació amb l’alteració de la proteïna Tau i rendiments en tasques de memòria (Glodzik et al., 2011; Bendlin et al., 2012; Aschenbrenner et al. (2015b); Pettigrew et al., 2015; Gordon et al., 2018) i amb la ràtio de combinació  $\beta A/Tau$  (Bendlin et al., 2012; Racine et al. 2016; Schindler et al. 2017).

Estudis actuals longitudinals en el quals s’han aplicat la classificació A/T/N en CS exposa que aquells subjectes CS amb DCS que presenten un perfil amb almenys A+ van mostrar un declivi més pronunciat en tasques de memòria, ente d’altres, respecte a aquells amb perfil de biomarcadors normals (Ebenau et al. 2020). També en aquells que presentaven perfils de MA (A+T+N $\pm$ ) s’ha observat un declivi més ràpid en proves de memòria i en un índex de combinació de diverses proves (Jack et al., 2019; Soldan et al. 2019) en tasques de memòria (Ebenau et al. 2020) i en el MMSE (Altomare et al., 2019; Soldan et al., 2019; Yu et al., 2019). Contràriament, en un altre estudi actual amb subjectes CS, mostra transversalment que aquells que presentaven biomarcadors normals (A-T-N-) rendien pitjor en una tasca de memòria (Burnham et al., 2019).

Deixant a una banda els biomarcadors, la següent comparació descriu els rendiments cognitius dels subjectes CS segons si presenten DCS o no (definites com a GDS 2 i GDS 1 respectivament). La **taula 23** de resultats mostra que el 61,9% del grup de subjectes CS van reportar DCS en el moment del reclutament de l'estudi. Tal com s'ha comentat en la introducció d'aquesta tesi, en els últims anys la recerca s'ha centrat en l'estudi de les fases primerenques de la malaltia i diversos estudis assenyalen que les persones amb DCS tenen més probabilitats en desenvolupar demència respecte a aquelles que no en presenten (Mitchell et al. 2014). Per aquest motiu, s'ha trobat oportú comparar el perfil d'aquests dos grups de subjectes CS.

Els perfils Neuronorma d'aquests (**figura 19 de resultats**) s'observen molt pròxims entre ells i, com en el cas anterior, mostren el conjunt de les variables cognitives en PE dins del rang normal (superiors a 9). A més d'això, en l'anàlisi de comparació de mitjanes de les puntuacions brutes no s'observa una tendència a trobar rendiments pitjors en un grup en concret (**Annex 5b, taula A-9, pàg. 230**). La semblança observada en aquests rendiments confirma el concepte segons el qual la valoració cognitiva estàndar no permet detectar alteració objectiva d'aquestes capacitats en DCS, segons estudis anteriors (Jungwirth et al., 2004; Reid i Maclulich, 2006; Mendes et al., 2008).

Com a dada interessant, s'observa que els subjectes amb DCS realitzen pitjor la tasca de fluència verbal de tipus semàntic (2 PE per sota) i la comparació prèvia de puntuacions resulta significativa. Aquesta troballa és similar a un estudi actual en el qual es van observar diferències quantitatives en la fluència verbal semàntica (en la categoria de verdures) i errors qualitius en la categoria d'animals entre subjectes amb DCS i sense (Nikolai et al., 2018). Tot i així s'esperaria trobar aquesta distància més acusada en els tests de memòria com alguns estudis han mostrat (Rabin et al., 2014; Hsu, Tuang, Tu i Hua, 2015; Koppara et al., 2015). En la resta de rendiments cognitius de la bateria no s'observen distincions notables entre aquests grups.

En darrer lloc i com a anàlisi preliminar, s'ha realitzat una comparació exploratòria d'aquests rendiments cognitius entre els subjectes CS que no presenten DCS i amb perfil A-T-N- (n=10) i els subjectes amb DCS i amb perfil A+T±N± (n=11). S'observa que només el 4,8% més dels subjectes amb DCS presenten biomarcadors positius (categoritzats com a "Estadi 2") respecte als que no tenen DCS (GDS 1). En un primer



moment, s'esperaria un percentatge més elevat però aquest fet pot ser degut al baix nombre de subjectes sense i amb DCS (n=16 i n=26 respectivament). Tot i això, una revisió de Colijn i Grossberg (2015) conclou que els biomarcadors de  $\beta$ A i Tau sembla que no poden diferenciar entre controls sans i subjectes amb DCS suggerint que pot ser causa de l'heterogeneïtat que presenta aquest últim grup.

En l'apartat **Annex 5b, la figura A-7 (pàg. 232)** es mostren els perfils cognitius en els quals s'observen un cop més el conjunt de PE normals, tot i que es pot apreciar una tendència en el grup "CS Estadi 2 (A+T±N±)" a obtenir puntuacions inferiors. Prèviament al perfil, la comparació de les puntuacions brutes (**Annex 5b, taula A-10, pàg. 231**) ja mostra aquesta tendència i un cop més, la fluència semàntica mostra diferències significatives entre els grups. Anteriors estudis han exposat canvis en aquesta capacitat al llarg del temps relacionada amb biomarcadors (Papp et al., 2016; Papp, Rentz, Orlovsky, Sperling i Mormino 2017; Timmers et al., 2019). En aquesta línia, una revisió recent de Venneri, Jahn-Carta, Marco, Quaranta i Marra (2018) en fases preclíniques conclou que els tests de fluències categorials són instruments útils per a la detecció primerenca dels dèficits semàntics en la MA. Els perfils també mostren rendiments lleugerament inferiors tant de la FCRO com del FCSRT. Concretament, en les variables de record diferit d'aquest s'observen diferències evidenciant una PE superior en el grup GDS 1. A més a més, la comparació de les puntuacions brutes d'aquestes variables no resulta significativa però sí pròxima. Aquesta troballa és consistent amb altres treballs, assenyalats anteriorment, en mostres de subjectes amb DCS que exposen un pitjor rendiment en memòria segons els resultats de diferents mesures de biomarcadors (p. ex. Timmers et al., 2019).

En conjunt, aquests resultats suggereixen un empitjorament subtil focalitzat en el test de memòria verbal i de fluència semàntica en subjectes CS que evidencien biomarcadors positius (A+T±N±), dels quals la majoria a més a més presenten DCS. Tal com ha exposat la literatura recentment, existeix evidència que el DCS està associat a una probable alteració patològica específica de la MA i a un major risc de patir deteriorament cognitiu en un futur (Amariglio et al., 2012; Jessen et al., 2014). Malgrat que el conjunt d'aquests perfils Neuronorma s'observen molt similars i mostren puntuacions dins de la normalitat segons l'edat i escolaritat dels subjectes, per tant no permeten detectar una alteració objectiva d'aquests rendiments cognitius avaluats. Tot i no identificar diferències notables,



els resultats mostren la tendència esperada i s'assimilen a anteriors troballes en aquest context. Aquests resultats en subjectes cognitivament són els esperats, tot i que es va hipotitzar observar diferències més notables en l'àmbit de memòria en aquells subjectes amb un perfil de biomarcadors positius de la MA. En el moment actual no existeixen nombroses troballes pel que fa a la comparació de característiques cognitives i la seva progressió de subjectes classificats segons els perfils A/T/N.

Per finalitzar, el conjunt de resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral evidencien la relació entre les alteracions cognitives i els biomarcadors en el contínuum de la MA i, a més a més, aporten dades de validació biològica al diagnòstic clínic de deteriorament cognitiu. D'altra banda, s'han exposat quines són les proves cognitives de la bateria Neuronorma que mostren una millor capacitat de diferenciació entre els subjectes, les quals es podrien seleccionar a l'hora d'administrar-les en projectes de recerca o en la pràctica clínica en aquest context. Tal com exposa la literatura, la combinació de nivells alterats de biomarcadors (proteïnes  $\beta$ A i Tau) i la presència d'afectació cognitiva (sobretot en memòria i FFEE) permet identificar a aquella població amb major probabilitat de desenvolupar deteriorament cognitiu de manera progressiva. Malgrat aquestes troballes, la MA té curs lent i progressiu i és particularment difícil per als clínics identificar els punts de transició a escala individual sobretot en les fases inicials (Albert et al., 2011).

Com a objectiu futur, s'espera publicar les dades que ofereix aquesta tesi doctoral per a fer-les accessibles i, d'aquesta manera, aportar un gra de sorra més a la recerca de l'àmbit neuropsicològic en les malalties neurodegeneratives, concretament en el nou paradigma de definició de la MA.

### 3. Limitacions i futures línies d'investigació

En aquest apartat s'exposen les limitacions del present treball. En primer lloc i com a limitacions destacables, es troben la mida de la mostra i el disseny transversal. D'una banda, no disposar d'una mostra més gran ha condicionat que s'hagin portat a terme algunes anàlisis comparatius amb grups amb pocs subjectes. Això comporta un augment de la probabilitat de patir errors de Tipus 2, no trobant significatives algunes diferències que poden existir a escala poblacional. D'altra banda, l'anàlisi de dades longitudinals, faria possible comparar el patró tant d'alteracions cognitives com de biomarcadors amb la progressió del curs clínic dels subjectes en el continuïum de la malaltia.

Pel que fan els criteris d'inclusió, no es van establir criteris psicomètrics, concretament en proves de memòria, per a la selecció de subjectes entre els centres que van participar. Aquest fet fa que disminueixi la validesa interna quant a caracterització cognitiva en els grups de DCLL i DTA, tot i que després d'administrar la bateria Neuronorma es va observar que la majoria d'aquests subjectes van obtenir  $PE \leq 6$  (1,5 DE) en la variable de record total i diferit del FCSRT. Un 76,5% i un 63% respectivament en aquestes variables en DCLL i un 95,7% i un 91,2% en el grup de DTA lleu. Mostrant, d'aquesta manera, una afectació objectiva de la majoria de subjectes en el domini mnèsic segons els criteris clàssics.

Un altre aspecte important i controvertit a comentar és que en les anàlisis estadístiques no s'ha tingut en compte la variable *APOE-ε4*, la qual és un factor de risc conegut per MA. A més a més, alguns estudis exposen que influeix negativament en l'alteració de les mesures de LCR (Vemuri et al., 2010; Risarcher et al., 2013). Tampoc s'han controlat altres variables de possible importància com la puntuació en el cribratge d'ansietat i depressió, factors de risc cardiovasculars o la presa de fàrmacs en el moment de l'estudi, en especial interès en els inhibidors de l'enzima acetilconiesterassa (IACEs) en els grups de deteriorament cognitiu o les benzodiazepines en la mostra global.

Una altra limitació d'aquest estudi és la inclusió de subjectes que presenten DCS en el grup de CS. Tal com s'ha exposat en diverses ocasions en aquesta tesi doctoral, el DCS ha esdevingut una entitat de gran interès per a l'estudi de les fases preclíniques. Així doncs, el fet d'incloure aquests subjectes pot influir pel que fa als resultats de les diferents mesures de biomarcadors del grup de CS. A més a més, en aquest grup no es va realitzar

la RM durant el reclutament i inclusió, fet que no ha permès la comprovació de possibles alteracions en aquesta prova com lesions, atròfia cerebral o patologia cerebrovascular.

Per últim, un altre aspecte a destacar és que els subjectes CS i amb DTA lleu del present estudi són els que componen la mostra de creació dels punts de tall de les mesures de LCR. Això comporta que la reclassificació que s'ha realitzat segons l'esquema A/T/N es validaria als subjectes amb DCLL, ja que són una mostra externa en la qual s'apliquen aquests punts de tall. Les dades de la reclassificació de subjectes CS i amb DTA lleu s'han mostrat amb una intenció descriptiva.

Com a futures línies d'investigació, a més a més de realitzar un estudi de característiques similars però amb un major nombre de subjectes i amb una estructura longitudinal, seria interessant augmentar la mostra dels subjectes CS per a fer possible comparacions entre subconjunts (controls sans, amb DCS i amb DCS-Plus) amb l'objectiu de caracteritzar amb més profunditat les fases preclíniques de la MA. En aquest sentit, es podria comprovar les limitacions dels tests neuropsicològics convencionals per a la detecció de dèficits cognitius en les fases inicials de la malaltia i, així, poder dissenyar i aplicar d'altres eines més innovadores en aquests subjectes en concret. Amb una finalitat més aplicable a la pràctica, un estudi interessant seria aquell que proporcionés punts de tall de les puntuacions d'aquests tests cognitius més rellevants comparant subjectes diferenciats pel deteriorament cognitiu i alhora evidenciat biològicament.

D'altra banda, són necessaris més estudis sobre l'aplicació en el context pràctic de l'esquema A/T/N amb l'objectiu de mesurar la seva capacitat de classificació dels subjectes dins del contínuum de la MA. Així com, analitzar les diferències que poden presentar els subjectes segons quina mesura de biomarcador s'utilitzi en aquesta classificació.





# CONCLUSIONS



- Les variables cognitives dels tests inclosos a la bateria Neuronorma correlacionen de manera directa amb les mesures de LCR de  $\beta A_{(1-42)}$ ,  $\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$ ,  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  i inversa amb les mesures de p-tau, t-tau i p-tau/t-tau.
- S'observen associacions moderades entre les variables de la bateria Neuronorma que mesuren capacitats de memòria, i en menor grau de FFEE, i les ràtios  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  en la mostra global.
- El conjunt de mesures de LCR mostren una clara diferència entre els grups de DCLL i DTA lleu respecte els subjectes CS en canvi, aquestes són similars entre els grups de DCLL i DTA.
- El conjunt dels rendiments d'aquesta bateria cognitiva diferencien els grups de subjectes CS i amb DTA lleu. La majoria d'aquests rendiments distingeixen entre subjectes CS i entre els grups de deteriorament cognitiu.
- L'anàlisi de la magnitud de l'efecte mostra que les variables que millor discriminen entre els grups diagnòstics són les ràtios  $\beta A_{1-42}/p\text{-tau}$  i  $\beta A_{1-42}/t\text{-tau}$  respecte a les altres mesures de LCR i els tests de memòria seguits d'alguns de capacitats executives comparant amb les altres mesures cognitives.
- El perfil Neuronorma en el grup de DCLL classificats segons l'esquema A/T/N es caracteritza per una afectació de la memòria amb contingut semàntic sense millora amb claus i en algunes FFEE. Els subjectes "MA estadi 3 (A+T±N±)" obtenen puntuacions en rangs inferiors respecte a aquells amb perfil A-T-N-i, alhora, es mostra una major alteració cognitiva en els subjectes "MA estadi 4 (A+T±N±)".
- El perfil Neuronorma en el grup de CS mostra el conjunt de variables cognitives en rangs normals. S'observa un rendiment inferior en la fluència semàntica en els subjectes que presenten DCS respecte als que no en presenten i un pitjor rendiment cognitiu subtil en variables de memòria verbal i fluència semàntica en aquells que es classifiquen com a "CS Estadi 2 (A+T±N±) segons els actuals criteris de recerca de la NIA-AA (2018).







# REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Aizenstein, H.J., Nebes, R.D., Saxton, J.A., Price, J.C., Mathis, C.A., Tsopelas, N.D.,... Klunk, W.E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of Neurology*, 65(11),1509-17.
- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C. i 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*, 7(3), 270–279.
- Alexander, M.P. (1997). Aphasia: clinical and anatomic aspects. Dins Freinberg, T.E. i Farah, M.J. (Eds.). *Behavioral Neurology and Neuropsychology* (pp. 133-49). New York: Mc Graw Hill.
- Allegri, R. F., Chrem Méndez, P., Calandri, I., Cohen, G., Martín, M. E., Russo, M. J.,... Selever, G. (2020). Prognostic value of ATN Alzheimer biomarkers: 60-month follow-up results from the Argentine Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 12(1), e12026.
- Allport, A. i Wylie, G. (2000). Task switching, stimulus–response bindings, and negative priming. Dins Monsell, S. i Driver, J. (Eds.), *Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII* (pp. 35–71). Cambridge: MIT Press.
- Altomare, D., de Wilde, A., Ossenkoppele, R., Pelkmans, W., Bouwman, F., Groot, C.,... van der Flier, W. M. (2019). Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project. *Neurology*, 93(17), e1635–e1646.
- Alzheimer A. (1907) über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie unter Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 64, 146–148.
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C.,... Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880–2886.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3ª edición, revisada*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Anderson, J.R. i Bower, G.H. (1972): Recognition and retrieval processes in free recall. *Psychological Review*, 79(2), 97-123.
- Aschenbrenner, A.J., Balota, D.A., Tse, C.S., Fagan, A.M., Holtzman, D.M., Benzinger, T.L., i Morris, J.C. (2015). Alzheimer disease biomarkers, attentional control, and semantic memory retrieval: Synergistic and mediational effects of biomarkers on a sensitive cognitive measure in non-demented older adults. *Neuropsychology*, 29(3),368-81.
- Aschenbrenner, A.J., Balota, D.A., Fagan, A.M., Duchek, J.M., Benzinger, T.L. i Morris, J.C. (2015b). Alzheimer Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Moderate Baseline Differences and Predict Longitudinal Change in Attentional Control and Episodic Memory Composites in the Adult Children Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(8), 573-83.
- Aschenbrenner, A.J., Gordon, B.A., Benzinger, T.L.S., Morris, J.C. i Hassenstab, J.J. (2018). Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 91(9), e859-e866.
- Ávila-Villanueva, M. i Fernández-Blazquez, M.A. (2017). Subjective Cognitive Decline as a Preclinical Marker for Alzheimer's Disease: The Challenge of Stability Over Time. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9,377.
- Bäckman, L. i Small, B.J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 13 (2), 267-76.

- Baddeley, A. D., i Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47–89.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. Oxford, U.K.: Oxford University Press.
- Baddeley, A.D. i Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 2 (7), 212-230.
- Baddeley, A.D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie R. i Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: Dins longitudinal study. *Brain*, 114 (pt 6), 2521-2542.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science* 255, 556–559.
- Baddeley, A.D. (1995). The psychology of memory. Dins: A.D. Baddeley, B.A. Wilson i F.N. Watts (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (pp. 3-25). Chichester: John Wiley y Sons Ltd.
- Baddeley, A.D. (1998). The central executive: Dins concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4 (5), 523-526.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4, (9), 829–839.
- Baker, J.E., Lim, Y.Y., Pietrzak, R.H., Hassenstab, J., Snyder, P.J., Masters, C.L., Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : A meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia (Amst)*, 6, 108-121.
- Banich, M.T. (2004). *Cognitive neuroscience and neuropsychology*. Boston: Houghton Mifflin.
- Banken, J.A. (1985). Clinical utility of considering Digits Forward and Digits Backward as separate components of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *Journal of Clinical Psychology*, 41(5), 686-691.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65–94.
- Barr, A., Benedict, R., Tune, L. i Brandt, J.(1992). Neuropsychological differentiation of Alzheimer's disease from vascular dementia. *International Journal of Geriatric Medicine*, 7(9), 621-627.
- Beckett, L.A., Harvey, D.J., Gamst, A., Donohue, M., Kornak, J., Zhang, H.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Annual change in biomarkers and clinical outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, 6 (3),257-64.
- Bendlin, B.B., Carlsson, C.M., Johnson, S.C., Zetterberg, H., Blennow, K., Willette, A.A.,... Sager, M.A. (2012). CSF T-tau/A $\beta$ 42 predicts white matter microstructure in healthy adults at risk for Alzheimer's disease. *PLoS One*,7 (6), e37720.
- Benke, T. (1993). Two forms of apraxia in Alzheimer's disease. *Cortex*, 29(4), 715-725.
- 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.
- Bertens, D., Tijms, B.M., Vermunt, L., Prins, N.D., Scheltens, P. i Visser P.J. (2017) The effect of diagnostic criteria on outcome measures in preclinical and prodromal Alzheimer's disease: Implications for trial design. *Alzheimer's & Dementia*, 3(4), 513-523.
- 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., Magni, E., Padovani, A., Bianchetti, A. i Trabucchi, M. (1998). Visual and spatial perception in the early phase of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12 (1), 29–33.
- Blackwell, A.D., Sahakian, B.J., Vesey, R., Semple, J.M., Robbins, T.W. i Hodges, J.R. (2004). Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17 (1-2), 42-8.

- Blennow, K. i Vanmechelen, E. (1998). Combination of the different biological markers for increasing specificity of *in vivo* Alzheimer's testing. *Journal of Neural Transmission Supplementa*, 53, 223-235.
- Blennow, K. i Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 2(10), 605-13.
- Blennow, K. i Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 643-663.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández,... NORMACODEM Group. NORMALisation of Cognitive and Functional Instruments for DEMentia (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150-1157.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E. i Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry*, 114(512), 797-811.
- Bomyea, J., Taylor, C.T., Spadoni, A.D. i Simmons, A.N. (2018). Neural mechanisms of interference control in working memory capacity. *Human Brain Mapping*, 39(2):772-782.
- 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 Neuropsychologist*, 7(2), 161-170.
- Bondi, M.W., Serody, A.B., Chan, A.S., Eberson-Schumate, 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.
- Bondi, M.W., Edmonds, E.C. i Salmon, D.P.(2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 818-831.
- Botwinick, J. i Stonrandt, M. (1974). *Memory related functions and age*. Springfield: Thomas.
- Braak, H. i Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Brookmeyer, R., Abdalla, N., Kawas, C.H. i Corrada, M.M. (2018). Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia*, 14(2), 121-129.
- Brouwers, A.W., Cox, C., Martin, A., Chase, A. i Fedio, P. (1984). Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Archives of Neurology*, 17 (10), 1073-1076.
- Brown, P.J., Devanand, D.P., Liu, X. i Caccappolo, E. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 617-26.
- Bunge, S. A., Klingberg, T., Jacobsen, R. B. i Gabrieli, J. D. E. (2000). A resource model of the neural basis of executive working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97 (2), 3573-3578.
- Buerger, K., Ewers, M., Pirttilä, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S.J.,...Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 129(Pt 11), 3035-41.
- Burnham, S. C., Coloma, P. M., Li, Q. X., Collins, S., Savage, G., Laws, S.,... Villemagne, V. L. (2019). Application of the NIA-AA Research Framework: Towards a Biological Definition of Alzheimer's Disease Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the AIBL Study. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6(4), 248-255.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, 12(5), 543-550.
- Buschke, H. i Fuld P.A. (1974). Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24 (11), 1019-1025.

- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433-440.
- Buschke, H., Sliwinski, M.J., Kuslansky, G., Lipton, R.B. (1997). Diagnosis of early dementia by the double memory test. *Neurology*, 48(4), 989-997.
- Butters, N., i Barton, M. (1970). Effect of parietal lobe damage on the performance of reversible operations in space. *Neuropsychologia*, 8(2), 205-214.
- 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(5), 479-197.
- Camara, W.J., Nathan, J.S. i Puente, A.E. (2000). Psychological test usage: Implications in professional psychology. *Professional Psychology: Research and Practice*, 31 (2), 141-154.
- Caramazza, A. (1997). How many levels of processing are there in lexical access? *Cognitive Neuropsychology*, 14, 177-208.
- Casals-Coll, M. (2015). Validesa diagnòstica de la bateria NEURONORMA en deteriorament cognitiu lleu i demència tipus Alzheimer lleu. (Tesi doctoral). Tesis Doctorales en Red (TDR). <https://www.tdx.cat/handle/10803/289642>
- Chan, A.S., Salmon, D.P., Butters, N. i Johnson, S.A. (1995). Semantic network abnormality predicts rate of cognitive decline in patients with probable Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(3), 297-303.
- 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(9), 853-858.
- Cherry, B. J., Buckwalter, J. G., i Henderson, V. W. (1996). Memory span procedures in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 10(2), 286-293.
- Clark, C.M., Xie, S., Chittams, J., Ewbank, D., Peskind, E., Galasko, D.,... AV45-A07 Study group (2003). Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Archives of Neurology*, 60(12), 1696-702.
- Clark, C.M., Schneider, J.A., Bedell, B.J., Beach, T.G., Bilker, W.B., Mintun, M.A... Trojanowski, J.Q. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Journal of the American Medical Association*, 305(3), 275-83.
- Clark, L.R., Schiehser, D.M., Weissberger, G.H., Salmon, D.P., Delis, D.C. i Bondi, M.W. (2012). Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(1), 118-27.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New York: Academic Press.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159.
- Cohen, R.A. (1993). *The neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press.
- Colijn, M.A. i Grossberg, G.T. (2015). Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 47(1), 1-8.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S. i Salmon, E. (1999). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 37(8), 905-918.
- Conway, A.R., Kane, M.J. i Engle, R.W. (2003). Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends in cognitive science*, 7(12), 547-552.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W.,... Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-3.

- Corkin, S. (1982). Some relationships between global amnesias and the memory impairment in Alzheimer's disease. A S. Corkin et al. (Eds.), *Alzheimer's disease- A report of progress*, 19. New York: Raven Press.
- Counts, S.E., Ikonomic, M.D., Mercado, N., Vega, I.E. i Mufson, E.J. (2017). Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 14(1),35-53.
- Cowan, N., Saults, J. S., i Blume, C. L. (2014). Central and peripheral components of working memory storage. *Journal of Experimental Psychology General*, 143(5), 1806–1836.
- Craik, F. I. M. i Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684.
- Crane, P. K., Carle, A., Gibbons, L. E., Insel, P., Mackin, R. S., Gross, A.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Brain imaging and behavior*, 6(4), 502–516.
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I.,... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta neuropathologica*, 128(6), 755–766.
- Cronin-Golomb, A. i Amick, M. (2001). Spatial abilities in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. Dins Boller, F., Cappa, S.F., (Eds.) *Handbook of Neuropsychology* (pp. 119-143) Amsterdam: Elsevier.
- Cronin-Golomb, A. (2011). Visuospatial Function in Alzheimer ' s Disease and Related Disorders. Dins E. Budsoni N.W. Kowall , (Eds.) *The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias* (pp. 458-482). West Sussex, Regne Unit: Wilcy-Blackwell.
- 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.
- Crutch, S. J., Rossor, M. N. i Warrington, E. K. (2007). The quantitative assessment of apraxic deficits in Alzheimer's disease. *Cortex*, 43(7), 976-986.
- Cullbertson, W. C. i Zillmer, E. A. (2001). *Tower of London Drexel University (TOLDX). Technical manual*. Toronto: Multi-Health Systems Inc.
- Cummings, J.L. i Benson, D.F. (1983). *Dementia: A Clinical Approach*. Boston: Butterworths.
- Cummings, J.L.(1990). *Subcortical dementia*. New York: Oxford University Press.
- Cummings J. (2019). The National Institute on Aging-Alzheimer's Association Framework on Alzheimer's disease: Application to clinical trials. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 15(1), 172–178.
- Darowski, E.S., Helder, E., Zacks, R.T., Hashler, L. i Hambrick, D.Z. (2008). Age-related differences in cognition: the role of distraction control. *Neuropsychology*, 22(5), 638-44.
- 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 Renzi, E. (1982). *Disorders of space exploration and cognition*. New York: John Wiley & Sons.
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E. i Ober, B. (2000). *CVLT-II California Verbal Learning Test*, San Antonio: The Psychological Corporation.
- Della Sala, S., Baddeley, A., Papagno, C. i Spinnler, H. (1995). Dual-task paradigm: A means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769 (1), 161–171.
- Della Sala, S., Spinnler, H. i Trivelli, C. (1996). Slowly progressive impairment of spatial exploration and visual perception. *Neurocase*, 2(4), 299-323.



- Della Sala, S., i Logie, R.H. (2002). Neuropsychological impairments of visual and spatial working memory. Dins A.D Baddeley, M.D. i B.A. Wilson (Eds.), *The handbook of memory disorders* (pp. 271-292). West Sussex: John Wiley & Sons.
- Desai, A. K. i Grossberg, G. T. (2005). Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 64(12 Suppl 3), 34-39.
- Desikan, R.S., McEvoy, L.K., Thompson, W.K., Holland, D., Brewer, J.B., Aisen, P.S.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Amyloid- $\beta$ —associated clinical decline occurs only in the presence of elevated P-tau. *Archives of Neurology*, 69(6), 709-13.
- Devos, H., Tant, M., i Akinwuntan, A. E. (2014). On-road driving impairments and associated cognitive deficits after stroke. *Cerebrovascular Disorders*, 38(3), 226–232.
- Dickson, D. W., Crystal, H. A., Mattiace, L. A., Masur, D. M., Blau, A. D., Davies, P.,... Aronson, M. K. (1992). Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiology of aging*, 13(1), 179–189.
- Dickstein, D.L., Kabaso, D., Rocher, A.B., Luebke, J.L., Wearne, S.L. i Hof, P.R. (2007). Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging cell*, 6(3), 275–84.
- Dodge, H.H., Zhu, J., Harvey, D., Saito, N., Silbert, L.C., Kaye, J.A.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Biomarker progressions explain higher variability in stage-specific cognitive decline than baseline values in Alzheimer disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 690-703.
- Donohue, M.C., Sperling, R.A., Salmon, D.P., Rentz, D.M., Raman, R., Thomas, R.G.,... Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *Journal of the American Medical Association Neurology*, 71(8), 961-70.
- Donohue, M.C., Sperling, R.A., Petersen, R., Sun, C.K., Weiner, M.W., Aisen, P.S. i Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Association Between Elevated Brain Amyloid and Subsequent Cognitive Decline Among Cognitively Normal Persons. *Journal of the American Medical Association*, 317(22), 2305-2316.
- 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 & Psychiatry*, 71(4), 441-7.
- 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), 1118-27.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K.,... Cummings, J.L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13(6), 614-29.
- Duits, F.H., Teunissen, C.E., Bouwman, F.H., Visser, P.J, Mattsson, N., Zetterberg, H.,... van der Flier, W.M. (2014). The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean?. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 713-723. e2.
- Dumurgier, J., Vercurysse, O., Paquet, C., Bombois, S., Chaulet, C., Laplanche, J., ...Gabelle, A. (2013). Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), 406–413
- Dumurgier, J., Schraen, S., Gabelle, A., Vercurysse, O., Bombois, S., Laplanche, J.L.,... Lehmann S. (2015). Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 30.

- Ebenau, J. L., Timmers, T., Wesselman, L., Verberk, I., Verfaillie, S., Slot, R.,... van der Flier, W. M. (2020). ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCe project. *Neurology*, [Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009724>].
- Egli, S.C., Hirni, D.I., Taylor, K.I., Berres, M., Regeniter, A., Gass, A.,... Sollberger, M. (2014). Varying strength of cognitive markers and biomarkers to predict conversion and cognitive decline in an early-stage-enriched mild cognitive impairment sample. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 625-33.
- Eisenmenger, L.B., Huo, E.J., Hoffman, J.M., Minoshima, S., Matesan, M.C., Lewis, D.H.,... Mountz, J.M. (2016). Advances in PET Imaging of Degenerative, Cerebrovascular, and Traumatic Causes of Dementia. *Seminars of Nuclear Medicine*, 46(1), 57-87.
- Engelborghs, S., Maertens, K., Vloeberghs, E., Aerts, T., Somers, N., Mariën, P. i De Deyn, P.P. (2006). Neuropsychological and behavioural correlates of CSF biomarkers in dementia. *Neurochemistry International*, 48(4), 286-95.
- Estanga, A., Ecay-Torres, M., Ibañez, A., Izagirre, A., Villanua, J., Garcia-Sebastian, M.,... Martinez-Lage, P. (2017). Beneficial effect of bilingualism on Alzheimer's disease CSF biomarkers and cognition. *Neurobiology of Aging*, 50, 144-151.
- Estes, W.K. (1974). Learning theory and intelligence. *American Psychologist*, 29 (10), 740-749.
- Fagan, A.M., Mintun, M.A., Shah, A.R., Aldea, P., Roe, C.M., Mach, R.H.,... Holtzman DM. (2009). Cerebrospinal fluid tau and p-tau (181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 1(8-9),371-80.
- Farrah, M.J. i Epstein, R.A. (2012). Disorders of Visual-Spatial Perception and Cognition. Dins Heilman, K.M., i Valenstein, E. (2012). *Clinical Neuropsychology*. (pp 152- 168). New York: Oxford University Press.
- Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., McEvoy, L. K., Fleisher, A. S., Wu, E. H., Karow, D. S., Dale, A. M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). Structural MRI biomarkers for preclinical and mild Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 30(10), 3238-53.
- Ferguson, J.F. (2009). An Effect Size Primer: A Guide for Clinicians and Researchers. *Professional Psychology: Research and Practice*, 40 (5), 532-538.
- Fernández-Blázquez, M.A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F. i Medina, M. (2016). Specific features of subjective cognitive decline predict faster conversion to mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 52(1), 271-281.
- Ferreira, D., Perestelo-Pérez, L., Westman, E., Wahlund, L.O., Sarría, A. i Serrano-Aguilar, P. (2014). Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. *Frontiers in Aging and Neuroscience*, 6(47), 1-24.
- Finton, M.J., Lucas, J.A., Graff-Radford, N.R. 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), 138-193.
- Fleisher, A.S., Sowell, B.B., Taylor, C., Gamst, A.C., Petersen, R.C., Thal. L.J. i Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2007). Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 68 (19), 1588-1595.
- Flicker, C., Ferris, S.H. I Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.
- 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), 189-98.



- Fotinos, A.F., Mintun, M.A., Snyder, A.Z., Morris, J.C. i Buckner, R.L. (2008). Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of neurology*, 65(1), 113–20.
- Franceschi, M., Caffarra, P., De Vreese, L., Pelati, O., Pradelli, S., Savare, R.,... ToL Research group (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.
- Fuster, J.M. (1995). *Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate*. Cambridge: MIT Press.
- Gainotti, G.(1985): Constructional Apraxia. Dins Fredericks, J.A.M. (Ed.). *Handbook of clinical neurology*. vol 45. (pp 491-506). Amsterdam: Elsevier.
- Galton, C.J., Patterson, K., Xuereb, J.H. i Hodges, J.R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123 (3), 484-98.
- García, A. (2001). *Métodos avanzados de estadística aplicada*. Madrid, Espanya: UNED.
- García de la Rocha, M.L. (2007). Negligencia espacial y síndromes relacionados. Dins Peña-Casanova, J. (Ed.), *Neurología de la Conducta y Neuropsicología*. (pp. 221-242). Madrid: Editorial Panamericana.
- García-Escobar, G; Pérez-Enríquez, C.; Pereira-Cuitiño, B., Arrondo-Elizarán, C., Grau-Guinea, L.; Piqué-Candini, J.,...Sánchez-Benavides, G. *Spanish Normative Studies (NEURONORMA Plus): Norms for Delis Kaplan-Design Fluency Test (DK-DFT), Colour Trails Test (CTT) and Dual Task (DT)*. [Manuscript no publicat]
- Geda, Y.E., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Christianson, T.J., Pankratz, V.S.,... Rocca, W.A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of General Psychiatry*, 65(10), 1193-1198.
- Ghazi-Saidi, L., Walsh, R.R., Shan, G., Banks, S.J. (2018). Biomarkers of Cognitive Impairment: Brain Cortical Thickness, Volumetrics, and Cerebrospinal Fluid. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(3), 255-257.
- Gibbons, L. E., Carle, A. C., Mackin, R. S., Harvey, D., Mukherjee, S., Insel, P.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). A composite score for executive functioning, validated in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) participants with baseline mild cognitive impairment. *Brain imaging and behavior*, 6(4), 517–527.
- Gidicsin, C.M., Maye, J.E., Locascio, J.J., Pepin, L.C., Philiossaint. M., Becker, J.A.,... Johnson, K.A. (2015). Cognitive activity relates to cognitive performance but not to Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 85(1), 48-55.
- Glodzik, L., de Santi, S., Tsui, W.H., Mosconi, L., Zinkowski, R., Pirraglia, E.,... de Leon, M.J. (2011). Phosphorylated tau231, memory decline and medial temporal atrophy in normal elders. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2131-41.
- Goldberg, D., Bridges, K., Duncan-Jones, P. i Grayson, D. (1988). Detecting anxiety and depression in general medical settings. *British Medical Journal*, 297 (6653), 897-899.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop color and word test. A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale: Stoelting Company.
- Goldstein, S., Naglieri, J.A., Princiotta, D. i Otero, T. (2014). Introduction: a history of executive functioning as a theoretical and clinical construct. Dins S. Goldstein i J.A. Naglieri (Eds.). *Handbook of Executive Functioning* (pp. 1-12). New York: Springer Science + Business Media.

- Goodglass, H., Kaplan, E. i Barresi, B. (2001). *The assessment of aphasia and related disorders* (3a ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Greenleaf, C.L., Margolis, R.B. i Erker, G.J. (1985). Application of the TMT in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Perceptual and Motor Skills*, 61(3), 1238-1289.
- Grober, E., Veroff, A.E. i Lipton, R.B. (2018). Temporal unfolding of declining episodic memory on the FCSRT in the prodementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 161-171.
- Grossi, D., Fragassi, N.A., Chiacchio, L., Valoroso, L., Tuccillo, R., Perrotta, C.,... Trojano, L. (2002). Do visuospatial and constructional disturbances differentiate frontal variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease? An experimental study of a clinical belief. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17 (7)641-648.
- Guhra, M., Thomas, C., Boedeker, S., Kreisel, S., Driessen, M., Beblo, T.,... Toepper, M. (2016). Linking CSF and cognition in Alzheimer's disease: Reanalysis of clinical data. *Experimental Gerontology*, 73, 107-13.
- Haapalinna, F., Kokki, M., Jääskeläinen, O., Hallikainen, M., Helisalmi, S., Koivisto, A.,... Herukka, S.K. (2018). Subtle Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease-Type Pathological Changes in Cerebrospinal Fluid are Common Among Neurologically Healthy Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(1), 165-174.
- Hamberger, M.J., Goodman, R.R., Perrine, K. i Tanmy, T. (2001). Anatomic dissociation of auditory and visual naming in the lateral temporal cortex. *Neurology*, 56 (1), 56-61.
- Harada, C.N., Natelson Love, M.C. i Triebel, K.L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737-52.
- Harciarek, M. i Jodzio, K. (2005). Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology Review*, 15(3), 131-45.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K. i Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurology*, 5(3), 228-34.
- Hassenstab, J., Chasse, R., Grabow, P., Benzinger, T.L., Fagan, A.M., Xiong, C.,... Morris, J.C. (2016). Certified normal: Alzheimer's disease biomarkers and normative estimates of cognitive functioning. *Neurobiology of Aging*, 43, 23-33.
- Heaton, R.K., Miller, S.W., Taylor, M.J. i Grant, I. (2004). *Revised comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan battery: Demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults*. Lutz: PAR.
- Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE, Younger AP, Schultz AP, Becker JA, ... Rentz DM. (2012). Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *Journal of Neuroscience*, 32(46), 16233-42.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A.P. i Patel, T.A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-8.
- Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 523-32.
- Henry, J.D. i Crawford, J.R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284-95.
- 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(9), 1212-1222.
- Herholz K. (2003). PET studies in dementia. *Annals of Nuclear Medicine*, 17(2), 79-89.

- Herukka, S.K., Simonsen, A.H., Andreasen, N., Baldeiras, I., Bjerke, M., Blennow, K.... Waldemar, G. (2017). Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 13(3), 285-295.
- Hessen, E., Kirsebom, B.E., Eriksson, C.M., Eliassen, C.F., Nakling, A.E., Bråthen, G.,... Fladby T. (2019). In Brief Neuropsychological Assessment, Amnesic Mild Cognitive Impairment (MCI) Is associated with Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Cognitive Decline in Contrast to the Prevailing NIA-AA MCI Criterion. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67 (2), 715-723.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain : a journal of neurology*, 114 ( Pt 4), 1547-1558.
- 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 (4), 301-314.
- 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(4), 441-459.
- Howell, J.C., Watts, K.D., Parker, M.W., Wu, J., Kollhoff, A., Wingo, T.S.,... Hu, W.T. (2017). Race modifies the relationship between cognition and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 88.
- Howieson, D.B., Holm, L.A., Kaye, J.A., Oken, B.S. i Howieson J. (1993). Neurologic function in the optimally healthy oldest old. *Neuropsychological evaluation Neurology*, 43(10), 1882-6.
- Hsu, Y. H., Huang, C. F., Tu, M. C., i Hua, M. S. (2015). Prospective memory in subjective cognitive decline: a preliminary study on the role of early cognitive marker in dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 29(3), 229-235.
- Hua, X., Leow, A. D., Lee, S., Klunder, A. D., Toga, A. W., Lepore, N.,... 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.
- Hunsley, J. (2002). Psychological testing and psychological assessment: A closer examination. *American Psychologist*, 57 (2), 139-140.
- Hyman, B.T., Damasio, A.R., Van Hoesen, G.W. i Barnes, C.L. (1984). Alzheimer's disease: cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225(4667), 1168-1170.
- Iachini, I., Iavarone, A., Senese, V.P., Ruotolo, F. i Ruggiero, G. (2009) Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Current Aging Science*, 2(1), 43-59.
- Ikeda, M., Tanabe, H., Nakagawa, Y., Kazui, H., Oi, H., Yamazaki, H.,... Nishimura T. (1994). MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuroradiology*, 36(1), 7-10.
- Illán-Gala, I., Pegueroles, J., Montal, V., Vilaplana, E., Carmona-Iragui, M., Alcolea, D.,... Fortea, J. (2018). Challenges associated with biomarker-based classification systems for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 346-357.
- Ingber, A.P., Hassenstab, J., Fagan, A.M., Benzinger, T.L., Grant, E.A., Holtzman, D.M., Morris, J.C. i Roe, C.M. (2016). Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Reserve Variables as Predictors of Future "Non-Cognitive" Outcomes of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52 (3), 1055-64.
- Ivanou, A. i Sindic, C.J. (2005). Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase*, 11(1), 32-9.

- Jack, C.R. Jr, Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W.,... Trojanowski, J.Q. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, 9 (1),119-28.
- Jack, C.R. Jr, Albert, M.S., Knopman, D.S., McKhann, G.M., Sperling, R.A., Carrillo, M.C., Thies, B. i 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*, 7(3), 257-62.
- Jack, C.R. Jr, Knopman, D.S., William, J.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.
- Jack C. R., Jr (2014). PART and SNAP. *Acta neuropathologica*, 128(6), 773–776.
- Jack, C.R., Jr Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Feldman, H.H., Frisoni, G.B.,... Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-47.
- Jack, C.R. Jr, Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B.,... Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-62.
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Therneau, T. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M.,... Petersen, R. C. (2019). Associations of Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Biomarker Profiles With Rates of Memory Decline Among Individuals Without Dementia. *Journal of the American Medical Association*, 321(23), 2316–2325.
- 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(1), 49-57.
- Jacobson, J.M., Nielsen, N.P., Minthon, L., Warkentin, S. i Wiig, E.H. (2004) Multiple rapid automatic naming measures of cognition: normal performance and effects of aging. *Perceptual and Motor Skills*, 98 (3, pt 1):739-753.
- Jacobson, M. W., Delis, D. C., Bondi, M. W. i Salmon, D. P. (2005). Asymmetry in auditory and spatial attention span in normal elderly genetically at risk for Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(2), 240-253.
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jansen, W. J., Ossenkuppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R.,... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 313(19), 1924–1938.
- Jansen, W.J., Ossenkuppele, R., Tijms, B.M., Fagan, A.M., Hansson, O., Klunk, W.E.,... Zetterberg, H. (2018). Association of Cerebral Amyloid- $\beta$  Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 75(1), 84-95.
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R.,... Scheef, L. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*, 27(12), 1751–6.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G.,... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's&Dementia*, 10(6), 844-852.
- Jungwirth, S., Fischer, P., Weissgram, S., Kirchmeyer, W., Bauer, P., i Tragl, K. H. (2004). Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2), 263–268.

- Junqué, C. (2007). El lóbulo frontal y sus disfunciones. Dins Junqué, C. i Barroso, J. (Eds.) (2007). *Neuropsicología*. (pp. 349-400). Madrid: Síntesis.
- Kafer, K.L. i Hunter, M. (1997). On testing the face validity of planning/ problem-solving tasks in a normal population. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3 (2):108-19.
- Kane, M.J., Hambrick, D.Z., Tuholski, S.W., Wilhelm, O., Payne, T.W. i Engle, R.E. (2004) The generality of working memory capacity: A latent-variable approach to verbal and visuospatial memory span and reasoning. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(2), 189–217.
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R. i Delis, D. (1991). *WAIS-RNI 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 &Febiger.
- 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):139-46.
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P.,... Långström B. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3),306-19.
- Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M.A., Maier, W., Jessen, F.,... Wagner, M. (2015). Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24 (48Suppl 1), S161-70.
- Koss, E., Ober, B.A., Delis, D. i Friedland, R.P. (1984). The Stroop Color-Word Test: Indicator of dementia severity. *International Journal of Neuroscience*, 24 (1), 53-61.
- Kramer, J.H. i Miller, B.L. (2000). Alzheimer's disease and its focal variants. *Seminars in Neurology*, 20(4), 447-54.
- 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.
- Lange, J. (1936). Agrosien und Apraxien. Dins Bunke, O i Foerster, O. (Eds.), *Handbuch der Neurologie*. Berlin: Springer-Verlag.
- 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(5), 598–606.
- Lange, K. L., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Delis, D. C., Thomas, R. G., i Thal, L. J. (2002). Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: examination of the effect of APOE genotype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(7), 943–955.
- Lavernhe, G., Pollak, P., Brenier, F., Gaio, J.M., Hommel, M., Pellat, J. i Perret, J. (1989). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: neuropsychological differentiation. *Revue Neurologique*, 145(1), 24-30.
- Lefleche, G. i Albert, M.S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9(3), 313-320.
- Lesser, R. (1976). Verbal and non-verbal components in the Token Test. *Neuropsychologia*, 14 (1), 89-85.
- Lewczuk, P., Esselmann, H., Otto, M., Maler, J.M., Henkel, A.W., Henkel, M.K., ... i Wiltfang J. (2004). Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 273-81.
- Lezak, M., Howieston, D., Bigler, E. i Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment 5<sup>a</sup> ed.* New York:Oxford University Press.



- Li, G., Millard, S.P., Peskind, E.R., Zhang, J., Yu, C.E., Leverenz, J.B.,...Montine T.J. (2014). Cross-sectional and longitudinal relationships between cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive function in people without cognitive impairment from across the adult life span. *Journal of the American Medical Association Neurology*, 71(6), 742-51.
- Lindeboom, J., Schmand, B., Tulner, L., Walstra, G. i Jonker, C. (2002). Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73(2),126–133.
- Locascio, J. J., Growdon, J. H., i Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of neurology*, 52(11), 1087–1099.
- López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. i Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-217.
- Luck, T., Luppá, M., Angermeyer, M. C., Villringer, A., König, H. H., i Riedel-Heller, S. G. (2011). Impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment on time to incident dementia: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *Psychological medicine*, 41(5), 1087–1097.
- Luria, A.R. (1973). *The working brain*. Nova York: Basic Books.
- Luria, A.R. (1980). *Higher cortical functions in man (2a ed.)*. Nova York: Basic Books.
- Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J. i Dekosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association*, 288(12),1457-1483.
- Lyketsos, C.G., Carrillo, M.C., Ryan, J.M., Khachaturian, A.S., Trzepacz, P., Amatniek, J.,... Miller, D.S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), 532-9.
- MacLeod, C.M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109(2), 163–203.
- Maddalena, A., Papassotiropoulos, A., Müller-Tillmanns, B.,Jung, H.H., Hegi, T., Nitsch, R.M. i Hock, C. (2003). Biochemicaldiagnosis of Alzheimer disease by measuring thecerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta amyloid peptide 42. *Archives of Neurology*, 60 (9), 1202-1206.
- Madden, D. J., Spaniol, J., Costello, M. C., Bucur, B., White, L. E., Cabeza, R.,... Huettel, S. A. (2009). Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(2), 289–302.
- Malpas, C.B., Saling, M.M., Velakoulis, D., Desmond, P., O'Brien, T.J. i Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Tau and Amyloid- $\beta$  Cerebrospinal Fluid Biomarkers have Differential Relationships with Cognition in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(4), 965-75.
- Mandecka, M., Budziszewska, M., Barczak, A., Peplowska, B., Chodakowska-Żebrowska, A., Nesteruk, M.,... i Gabryelewicz, T. (2016). Association between Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, APOE Genotypes and Auditory Verbal Learning Task in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(1), 157-68.
- Mandelkow, E.M. i Mandelkow, E. (1998). Tau in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, 8(11), 425–7.
- Mansbach, W.E. i Mace, R.A. (2018). Predicting Functional Dependence in Mild Cognitive Impairment: Differential Contributions of Memory and Executive Functions. *Gerontologist*. [Epub ahead of print].
- Marchegiani, A., Giannelli, M.V. i Odetti, P.R. (2010). The tower of London test: a test for dementia. *Aging and Mental Health*, 14(2), 155-8.

- Marshall, G. A., Zoller, A. S., Lorus, N., Amariglio, R. E., Locascio, J. J., Johnson, K. A.,..., Rentz, D.M. (2015). Functional activities questionnaire items that best discriminate and predict progression from clinically normal to mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 12(5), 493–502.
- Martin, R.C. i Allen, C.M. (2008). A disorder of executive function and its role in language processing. *Seminars in Speech and Language*, 29 (3), 201-10.
- Martin, A. i Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, 19 (1), 124–141.
- Masur, D.M., Fuld, P.A., Blau, A.D., Crystal, H. i Aronson, M.K. (1990). Predicting development of dementia in the elderly with the Selective Reminding Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(4), 529 –538.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M.,... Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Journal of the American Medical Association*, 302(4), 385-93.
- Mattsson-Carlgrén, N., Leuzy, A., Janelidze, S., Palmqvist, S., Stomrud, E., Strandberg, O.,... Hansson, O. (2020). The implications of different approaches to define AT(N) in Alzheimer disease. *Neurology*, 94(21), e2233–e2244.
- McCaffrey, R.J., Duff, K. i Westernvelt, H.J. (2000). *Practitioner's guide to evaluating change with neuropsychological assessment instruments*. New York: Kluwer Academic/Plenum Press.
- McCarthy, R.A. i Warrington, E.K. (1990). *Cognitive Neuropsychology*. San Diego: Academic Press.
- McConathy, J. i Sheline, Y.I. (2015). Imaging biomarkers associated with cognitive decline: a review. *Biological Psychiatry*, 77(8).
- 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, C.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), 263-9.
- Mead, L.A., Mayer, A.R., Bobholz, J.A., Woodley, S.J., Cunningham, J.M., Hammcke, T.A. i Rao, S.M. (2002). Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *Journal of International Neuropsychology Society*, 8(6), 735-42.
- Mendes, T., Ginó, S., Ribeiro, F., Guerreiro, M., de Sousa, G., Ritchie, K., i de Mendonça, A. (2008). Memory complaints in healthy young and elderly adults: reliability of memory reporting. *Aging & mental health*, 12(2), 177–182.
- Mendez, M.F. (2017). Early-onset Alzheimer disease. *Neurologic Clinics*, 35(2), 263–281.
- Mesulam, M.M. (1999). Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 354(1387), 1325–1346.
- Meyers, J.E. i Meyers, K.R. (1995a). Rey Complex Figure Test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*, 9 (1), 63-67.
- Meyers, J. i Meyers, K. (1995b). *Rey complex figure and recognition trial: Professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.

- Mielke, M.M., Weigand, S.D., Wiste, H.J., Vemuri, P., Machulda, M.M., Knopman, D.S.,... Petersen RC. (2014). Independent comparison of CogState computerized testing and a standard cognitive battery with neuroimaging. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6),779-89.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81-97.
- Miller, E. (1971). On the nature of the memory disorder in presenile dementia. *Neuropsychologia*, 9(1), 75– 81.
- Miller, E. (1973). Short- and long-term memory in patients with presenile dementia (Alzheimer's disease). *Psychological Medicine*, 3(2), 221–224.
- Miller, L.S., i Rohling, M. L. (2001). A statistical interpretive method for neuropsychological test data. *Neuropsychology Review*, 11, (3),143–169.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. Dins: C.W.M. Whitty y O.L. Zangwill (Eds.). *Amnesia*. London: Butterworths.
- Mirandez, R.M., Aprahamian, I., Talib, L.L., Forlenza, O.V. i Radanovic, M. (2017). Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 29(6), 949-958.
- 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.
- Mitchell, A.J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M. i Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6),439-51.
- 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.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. i Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1),49-100.
- Molinuevo, J.L., Gispert, J.D., Dubois, B., Heneka, M.T., Lleo, A., Engelborghs, S.,...Rami, L. (2013). The AD-CSF-index discriminates Alzheimer's disease patients from healthy controls: A validation study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(1): 67-77.
- Molinuevo, J.L., Rabin, L.A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K.A.,... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia*, 13(3), 296-311.
- Molinuevo, J.L., Minguillon, C., Rami, L. i Gispert, J.D. (2018). The rationale behind the new Alzheimer's disease conceptualization. *Journal of Alzheimer's disease*, 62(3), 1067-1077.
- Mollica, M.A., Navarra, J., Fernández-Prieto, I., Olives, J., Tort, A., Valech, N. ..., Rami, L. (2017). Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 11(1), 56-73.
- Monge, J.A. (2018). Nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer. Dins Fortea, J., Illán-Gala, I i Molinuevo, J.L. (Eds.). *Enfermedad de Alzheimer. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018*. 5. *Guía oficial de práctica clínica en demencias*. (pp. 26-34). Madrid: Ediciones SEN.
- 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(12), 1253–1258.
- Morris, N. (1987). Exploring the visuo-spatial scratch pad. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*,39, 409–430.
- Morris, N., i Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: the role of the central executive. *British Journal of HealthPsychology* 81, 111–121.



- Mortimer, J.A., Borenstein, A.R., Gosche, K.M. i Snowden, D.A. (2005). Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 18(4), 218-23.
- Mosconi, L. (2005). Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32(4), 486-510.
- Moscuso, A., Silva-Rodríguez, J., Aldrey, J. M., Cortés, J., Fernández-Ferreiro, A., Gómez-Lado, N.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Staging the cognitive continuum in prodromal Alzheimer's disease with episodic memory. *Neurobiology of aging*, 84, 1–8.
- Moscovitch, M., Westmacott, R., Gilboa, A., Addis, D.P., Rosebaum, S., Viskontas, I.,... Winocur, G. (2005). Hippocampal Complex Contribution to Retention and Retrieval of Recent and Remote Episodic and Semantic Memories: Evidence from Behavioral and Neuroimaging Studies of Healthy and Braindamaged People. Dins Ohta, N., MacLeod, C.M. i Uttl, B. (Eds.), *Dynamic cognitive processes*. (pp. 333-380). Tokio: Springer-Verlag.
- Murphy, K. J., Rich, J. B., i Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 570–574.
- Nathan, P.J., Lim, Y.Y., Abbott, R., Galluzzi, S., Marizzoni, M., Babiloni, C.,... PharmaCog Consortium. (2017). Association between CSF biomarkers, hippocampal volume and cognitive function in patients with amnesic mild cognitive impairment (MCI). *Neurobiology of Aging*, 53, 1-10.
- Nebes, R. Semantic memory in Alzheimer's disease. (1989). *Psychological Bulletin*, 106(3), 377–394.
- Nebes, R.D., Snitz, B.E., Cohen, A.D., Aizenstein, H.J., Saxton, J.A., Halligan, E.M.,... Klunk, W.E. (2013). Cognitive aging in persons with minimal amyloid- $\beta$  and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, 51(11), 2202-9.
- Nestor, P.G., Parasuraman, R., Haxby, J.V. i Grady, C.L. (1991). Divided attention and metabolic brain dysfunction in mild dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, 29(5), 379-87.
- Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M.,... Vyhnaek, M. (2018). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied neuropsychology. Adult*, 25(5), 448–457.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Pedersen, M., Blennow, K.,... Wallin, A. (2008). Episodic memory and speed/attention deficits are associated with Alzheimer-typical CSF abnormalities in MCI. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 582-90.
- O'Sullivan, M., Summers, P. E.X., Jones, D.K., Jarosz, J.M., Williams, S.C. i Markus, H.S. (2001). Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology*, 57(12), 2307–10.
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M.,... i Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 15 (7), 673-684.
- Osaka, N., Osaka, M., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H. i Shibasaki, H. (2004) The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *Neuroimage*, 21(2), 623-31.
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copié d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives of Psychology*, 30, 286-356.
- Owen, A.M. (1997). Cognitive planning in humans: Neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Progress in Neurobiology*, 53 (4), 431-450.
- Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38(4), 725-743.

- Papp, K. V., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Munro, C., Dagle, A., Schultz, A. P.,... Rentz, D. M. (2016). Biomarker validation of a decline in semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 30(5), 624–630.
- Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., i Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 3(4), 668–677.
- Parasuraman, R. i Haxby, J.R. (1993). Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology*, 7(3), 242-272.
- Partington, J.E. i Leiter, R.G. (1949). Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1: 9-20.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona*. Barcelona: Masson S.A.
- Peña-Casanova, J. (2005). *Test Barcelona. Programa integrado de exploración neuropsicológica*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Anson, B., Oliva, R.,... NEURONORMA\_Study\_Team. (2009a). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 307-319.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J.L.,... NEURONORMA Study Team (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, TMT, and symbol digit modalities test. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 321–341.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Úbeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D.,... NEURONORMA\_Study\_Team (2009c). 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.,... NEURONORMA Study Team (2009d). 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.,... NEURONORMA Study Team (2009e). 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-Ubeda S., Gramunt-Fombuena N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D.,... NEURONORMA Study Team (2009f). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL,... NEURONORMA Study Team (2009g). 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), 413-29.
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L.... Manero, R.M. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample. *Neurologia*, 27(5), 253-60.

- Pérez-Enríquez, C., García-Escobar, G., Florido-Santiago, M., Piqué-Candini, J., Pereira-Cuitiño, B., Arrondo-Elizarán, C.,... Sánchez Benavides, G. *Spanish Normative Studies (NEURONORMA Plus): Norms for Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Modified Complex Taylor Figure Test (MCTF) and Ruff-Light Trail Learning Test (RULIT)*. [Manuscrit no publicat].
- Perry, R.J. i Hodges, J.R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122 (pt 3), 383-404.
- 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.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V.,... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R.C. (2003). Conceptual overview. Dins: Petersen R.C. (Ed). *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press.
- Petersen, R.C.(2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-94.
- 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., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J.,... Jack, C.R. Jr. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology*,66(12), 1447-55.
- Petersen, R.C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum*, 22 (2 Dementia):404-418.
- Petersen, R.C., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Rocca, W.A., Roberts, R.O., Mielke, M.M.,... Jack CR Jr. (2016). Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *Journal of the American Medical Association Neurology*, 73(1), 85-92.
- Pettigrew, C., Soldan, A., Moghekar, A., Wang, M.C., Gross, A.L., O'Brien, R. i Albert, M. (2015). Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease and cognition in cognitively normal older adults. *Neuropsychologia*,78, 63-72.
- 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*, 47(4), 515-527.
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P.,... Rowe, C. C. (2007). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 11), 2837-2844.
- Pike, K.E., Ellis, K.A., Villemagne, V.L., Good, N., Chételat, G., Ames, D.,... Rowe, C.C. (2011). Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia*,49(9), 2384-90.
- Potzl, O. (1982). *Die Aphasielehre vom Standpunkte der Klinischen Psychiatrie*. Leipzig: Franz Deuticke.
- Pribram, K.H. (1973). The primate frontal cortex – executive of the brain. Dins K.H. Pribram i A.R. Luria (Eds): *Psychophysiology of the Frontal Lobes*. (pp. 293-313). New York: Academic Press.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro,W.i Ferri, C.P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and meta analysis. *Alzheimer's & Dementia*; 9(1), 63-75.e2.
- Quental, N.B.M., Brucki, S.M.D. i Bueno, O.F.A. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease- the use of the visual object and space perception (VOSP). *PLoSOne*, 8(7), e68398.
- Rabin, L.A., Barr, W.B. i Burton, L.A. (2005). Assesment 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., Chi, S. Y., Wang, C., Fogel, J., Kann, S. J., i Aronov, A. (2014). Prospective memory on a novel clinical task in older adults with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Neuropsychological rehabilitation*, 24(6), 868–893.
- Rabin, L.A., Smart, C.M. i Amariglio, R.E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13, 369-396.
- Racine, A.M., Clark, L.R., Berman, S.E., Kosciak, R.L., Mueller, K.D., Norton, D.,... Johnson, S.C. (2016). Associations between Performance on an Abbreviated CogState Battery, Other Measures of Cognitive Function, and Biomarkers in People at Risk for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(4), 1395-1408.
- Radanovic, M., Oshiro, C.A., Freitas, T.Q., Talib, L.L. i Forlenza, O.V. (2019) Correlation between CSF biomarkers of Alzheimer's disease and global cognition in a psychogeriatric clinic cohort. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(6), 479-484.
- 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), 513-30.
- Rainville, C., Lepage, E., Gauthier, S., Kergoat, M.J., i Belleville, S. (2012). Executive function deficits in persons with mild cognitive impairment: A study with a Tower of London task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(3), 306–324.
- Ramalle-Gómara, E. i Andrés de Llanos, J.M. (2003). Utilización de métodos robustos en la estadística inferencial. *Atención Primaria*, 32 (3), 177-82.
- Rami, L. (2007). Neuropsicología clínica y valores normativos en el deterioro cognitivo leve. Dins J. L. Molinuevo (Ed.), *Deterioro cognitivo leve*. Barcelona: Glosa.
- Rami, L., Fortea, J., Bosch, B., Solé-Padullés, C., Lladó, A., Iranzo, A., Sánchez-Valle, R. i Molinuevo, J.L. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(2), 319-26.
- Ramier, A.M, i Hécaen, H. (1977) . Les deficits au test de <<fluence verbale>> chez les sujets gauchers avec lesions hemispheriques unilaterales. *Revue Neurologique* , 123 , 17-22.
- Raven, J.C. (1996). *Standard Progressive Matrices: Sets A, B, C, D & E*. Oxford: Oxford Psychologists Press.
- Raz, N., Rodrigue, K.M., Head, D., Kennedy, K.M. i Acker, J.D. (2004). Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology*, 62(3), 433–8.
- Reid, L. M., i MacLulich, A. M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 22(5-6), 471–485.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. i Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-9.
- Reitan, R.M. (1955). The relation of the TMT to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 19 (5), 393-394.
- Reitan, R. M. i Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. theory and clinical interpretation* (2ª ed.). Tucson: Neuropsychology press.
- Rentz, D.M., Amariglio, R.E., Becker, J.A., Frey, M., Olson, L.E., Frishe, K.,... Sperling RA. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776-83.
- 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: Press Universitaire de France.

- Rich, J.B. (1993). *Pictorial and verbal implicit and recognition memory in aging and Alzheimer's disease: A transfer-appropriate processing account*. Tesi doctoral. <http://dspace.library.uvic.ca/handle/1828/9630>.
- Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Wagenpfeil, S., Diehl, J., Drzezga, A. i Kurz, A. (2002). Cerebrospinal fluid tau and betaamyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 59 (11), 1729-1734.
- Risacher, S.L., Saykin, A.J., West, J.D., Shen L, Firpi, H.A., McDonald, B.C. i Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2009) Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer's Research*, 6(4), 347-61.
- Risacher, S. L., Kim, S., Shen, L., Nho, K., Foroud, T., Green, R. C.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2013). The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 11.
- Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A.H., Takwoingi, Y., Flicker, L., Mason, S.E. i McShane, R. (2014). Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD008782.
- Robb, C., Udeh-Momoh, C., Wagenpfeil, S., Schöpe, J., Alexopoulos, P., Perneczky, R. i Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Biomarkers and Functional Decline in Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(1), 69-78.
- Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M. i Park, D.C. (2009). Beta-amyloid deposition and the aging brain. *Neuropsychology review*, 19(4), 436-50.
- Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Devous, M.D., Sr.Rieck, J.R., Hebrank, A.C., Diaz-Arrastia, R.,... Park, D.C. (2012).  $\beta$ -Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology*, 78(6), 387-95.
- Roe, C.M., Mintun, M.A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E.A. i Morris, J.C. (2008). Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Archives of Neurology*, 65 (11), 1467-71.
- Roe, C.M., Fagan, A.M., Williams, M.M., Ghoshal, N., Aeschleman, M., Grant, E.A.,... Morris, J.C. (2011). Improving CSF biomarker accuracy in predicting prevalent and incident Alzheimer disease. *Neurology*, 76(6), 501-10.
- Rolstad, S., Berg, A.I., Bjerke, M., Blennow, K., Johansson, B., Zetterberg, H. i Wallin, A. (2011). Amyloid- $\beta_{42}$  is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(1), 135-42.
- Rolstad, S., Berg, A.I., Bjerke, M., Johansson, B., Zetterberg, H. i Wallin, A. (2013). Cerebrospinal fluid biomarkers mirror rate of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(4), 949-56.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C. i Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356-1364.
- Rosenmann, H. (2012). CSF biomarkers for amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 47(1), 1-1.
- Royall, D.R., Chiodo, L.K. i Polk, M.J. (2004). Misclassification is likely in the assessment of mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, 23(4), 185-91.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K. L., i Black, K. J. i Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. (2007). The cognitive correlates of functional status: A review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19(3), 249-265.



- Rozzini, L., ViciniChilovi, B., Conti, M., Delrio, I., Borroni, B., Trabucchi, M. i Padovani, A. (2008). Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(1), 32-36.
- Sachdev, P.S., Lipnicki, D.M., Kochan, N.A., Crawford, J.D., Thalamuthu, A., Andrews, G.,... Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). (2015). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoSOne*, 10(11), e0142388.
- Salazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S.,... Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19):1859-67.
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J.R., Piguët, O. i Burrell, J.R. (2018). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 66-74.
- Salmon, D.P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. Dins L.S. Cermak. (Ed.). *Handbook of Neuropsychology, Vol 2: Memory and Its Disorders*. 2nd p. (155-95). Amsterdam: Elsevier.
- Salmon, D.P., i Bondi, M.W. (2009) . Neuropsychological assessment of dementia. *Annual Review of Psychology* , 60 , 257-282.
- Salthouse, T.A., Fristoe, N.M., Lineweaver, T.T. i Coon, V.E. (1995). Aging of attention: does the ability to divide decline? *Memory & cognition*, 23(1), 59-71.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103 (3), 403-428.
- Salthouse, T.A. (2009). Decomposing age correlations on neuropsychological and cognitive variables. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(5), 650-61.
- Salthouse, T.A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 754-26.
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual review of psychology*, 63, 201-26.
- Sánchez-Benavides, G., Gómez-Anson, B., Molinuevo, J. L., Blesa, R., Monte, G. C., Buschke, H., i Peña-Casanova, J. (2009). Medial temporal lobe correlates of memory screening measures in normal ageing, MCI, and AD. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(2), 100- 108.
- Sánchez-Benavides, G., Gómez-Anson, B., Quintana, M., Vives, Y., Manero, R. M., Sainz, A.,... Peña-Casanova, J. (2010a). Problem-solving abilities and frontal lobe cortical thickness in healthy aging and Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 836-845.
- Sánchez-Benavides, G., Gómez-Anson, B., Sainz, A., Vives, Y., Delfino, M. i Peña-Casanova, J. (2010b). Manual validation of FreeSurfer's automated hippocampal segmentation in normal aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer disease subjects. *Psychiatry Research*, 181(3), 219-225.
- Sánchez-Benavides, G., Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Gramunt, N., Molinuevo, J.L., Gómez-Ansón, B.,... NEURONORMA\_Study\_Team. (2014). Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(3), 887-901.
- Sánchez-Benavides, G., Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Gramunt, N., Manero, R.M., Puig-Pijoan, A.,... NEURONORMA\_Study\_Team. (2016). One-Year Reference Norms of Cognitive Change in Spanish Old Adults: Data from the NEURONORMA Sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(4), 378-88.

- Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Cacciaglia, R., Gramunt, N.,...Molinuevo, J.L. (2018). Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alzheimer's&Research Therapy*, 10(1), 123.
- Scarmeas, N. i Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(5), 625–33.
- Schacter, D.L. (1992). Understanding implicit memory: a cognitive neuroscience approach. *The American Psychologist*, 47(4), 559-569.
- Schacter, D. L. i Tulving, E. (1994). *Memory systems*. Cambridge: MIT Press.
- Shear, J.M. i Sato, S.D. (1989). Effects of visual acuity and visual motor speech and dexterity on cognitive test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4(1), 25-32.
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., i Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 388(10043), 505–517.
- Schindler, S.E., Jasielec, M.S., Weng, H., Hassenstab, J.J., Grober, E., McCue, L.M.,... Fagan, A.M. (2017). Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 56, 25-32.
- 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*, 18 (3), 691-701.
- Scoville, W. B. i Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 20 (1), 11-21.
- Seppala, T.T., Nerg, O., Koivisto, A.M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H.,...Herukka, S.K. (2012). CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*, 78(20), 1568-1575.
- Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Spanò, B., Marra, C., Castelli, D.,...Bozzali, M. (2014). Constructional apraxia as a distinctive cognitive and structural brain feature of pre-senile Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(2), 391-402.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298 (1089), 199-209.
- Shallice, T. (1988). *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shum, D.H.K, McFarland, K.A. i Bain, J.D. (1990). Construct validity of eight tests of attention: Comparison of normal and closed head injured samples. *The Clinical Neuropsychology*, 4 (2), 151-162.
- Sierra-Rio, A., Balasa, M., Olives, J., Antonell, A., Iranzo, A., Castellvi, M.,... Molinuevo, J.L. (2016). Cerebrospinal fluid biomarkers predict clinical evolution in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases*, 16(1-2), 69-76.
- Smith, A. (1991). *Symbol digit modalities test. Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, M.Z., Esiri, M.M., Barnetson, L., King, E. i Nagy, Z. (2001). Constructional apraxia in Alzheimer's disease: Association with occipital lobe pathology and accelerated cognitive decline. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 12 (4), 281-288.
- Smith, G.E. i Bondi, M.W. (2013). *Mild cognitive impairment and dementia: Definitions, diagnosis and treatment*. New York: Oxford University Press.
- Snyder, P. i Lawson, S. (1993). Evaluating results using corrected and uncorrected effect size estimates. *Journal of Experimental Education*, 61(4), 334–349.
- Soldan, A., Pettigrew, C., Moghekar, A., Albert, M. i BIOCARD Research Team. (2016). Computerized Cognitive Tests Are Associated with Biomarkers of Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Individuals 10 Years Prior. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(10), 968-977.

- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, J., Wang, M.C., Moghekar, A.,... BIOCARD Research Team. (2017). Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 60, 164-172.
- Soldan, A., Pettigrew, C., Fagan, A. M., Schindler, S. E., Moghekar, A., Fowler, C.,... Gross, A. L. (2019). ATN profiles among cognitively normal individuals and longitudinal cognitive outcomes. *Neurology*, 92(14), e1567–e1579.
- Spaan, P. EX., Raaijmakers, J.G. i Jonker, C. (2003). Alzheimer's disease versus normal ageing: A review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(2), 216-233.
- Spallazzi, M., Barocco, F., Michelini, G., Immovilli, P., Taga, A., Morelli, N. ... Caffarra, P. (2019). CSF biomarkers and amyloid PET: concordance and diagnostic accuracy in a MCI cohort. *Acta Neurologica Belgica*, 119 (3), 445–452.
- Sperling, R.A., Bates, J.F., Cocchiarella, A.J., Schacter, D.L., Rosen, B.R. i Albert, M.S. (2001) Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 14(3), 129–139.
- Sperling, R., Aisen, P.S., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, ... Phelps, C.H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292.
- Sperling, R.A., Johnson, K.A., Doraiswamy, P.M., Reiman, E.M., Fleisher, A.S., Sabbagh, M.N.,... AV45-A05 Study Group. (2013). Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiology of Aging*, 34(3), 822-31.
- Spitz, H.H. (1972). Note on immediate memory for digits: Invariance over the years. *Psychological Bulletin*, 78(3), 183-185.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Steenland, K., Zhao, L., Goldstein, F., Cellar, J. i Lah, J. (2014). Biomarkers for predicting cognitive decline in those with normal cognition. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40 (3), 587-94.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–60.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20 (2), 112-7.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-28.
- Stomrud, E., Hansson, O., Zetterberg, H., Blennow, K., Minthon, L. i Londos, E. (2010). Correlation of longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers with cognitive decline in healthy older adults. *Archives of Neurology*, 67(2), 217-23.
- Storandt, M., Mintun, M.A., Head, D. i Morris, J.C. (2009). Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Archives of Neurology*, 66(12):1476-81.
- Storandt, M., Head, D., Fagan, A.M., Holtzman, D.M. i Morris, J.C. (2012). Toward a multifactorial model of Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 33(10), 2262-71.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S. i Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3<sup>a</sup> ed.) New York: Oxford University Press.
- Strimbu, K. i Tavel, J.A. (2010). What are Biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18 (6), 643–62.
- Studard Neto, A. i Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dementia e Neuropsychologia*, 10(3), 170-177.



- Struyfs, H., Van Broeck, B., Timmers, M., Franssen, E., Slegers, K., Van Broeckhoven, C.,... Engelborghs, S. (2015). Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Amyloid- $\beta$  Isoforms for Early and Differential Dementia Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(3), 813-22.
- Susanto, T.A., Pua, E.P., Zhou, J i Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Cognition, brain atrophy, and cerebrospinal fluid biomarkers changes from preclinical to dementia stage of Alzheimer's disease and the influence of apolipoprotein e. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(1), 253-68
- Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., Putnam, K.T., Friedman, D.L., Kimmel, L.H.,... Cohen, R.M. (2003). Decreased  $\beta$ amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 289 (16), 2094-2103.
- Swihart, A.A., Panisset, M., Becker, J., Beyer, J.R i Boiler, F. (1989). The Token Test: Validity and diagnostic power in Alzheimer's disease. *Developmental Neuropsychology*, 5 (1), 69-78.
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., i Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *Archives of Neurology*, 66(3), 382-9.
- Tautvydaitė, D., Kukreja, D., Antonietti, J.P., Henry, H., von Gunten, A. i Popp, J. (2017). Interaction between personality traits and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology modulates cognitive performance. *Alzheimers Research & Therapy*, 9 (1), 6.
- Tautvydaitė, D., Antonietti, J.P., Henry, H., von Gunten, A. i Popp, J. (2017). Relations between personality changes and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 12-20.
- Taylor, R. (1998). Indices of neuropsychological functioning and decline over time in dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 27 (2), 165-170.
- Teichmann, M., Epelbaum, S., Samri, D., Levy Nogueira, M., Michon, A., Hampel, H.,... Dubois B. (2017). FCSRT- accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer's & Dementia*, 13(8), 913-923.
- 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 Neuropsychology Society*, 10 (4), 504-512.
- Thalheimer, W. i Cook, S. (2002). *How to calculate effect sizes from published research articles: A simplified methodology*. Recuperat de [http://work-learning.com/effect\\_sizes.htm](http://work-learning.com/effect_sizes.htm).
- Timmers, T., Ossenkoppele, R., Verfaillie, S.C.J., van der Weijden, C.W.J., Slot, R.E.R., Wesselman, L.M.P.,... van Berckel, B.N.M. (2019). Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiology of Aging*, 79, 50-58.
- Toledo, J.B., Xie, S.X., Trojanowski, J.Q. i Shaw, L.M. (2013). Longitudinal change in CSF Tau and A $\beta$  biomarkers for up to 48 months in ADNI. *Acta Neuropathologica*, 126(5), 659-670.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A. i Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 13(1), 38-46.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. Dins Tulving, E. i Donaldson, W. (Eds.), *Organization and memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Tulving, E. i Thomson, D. (1973): Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80 (5), 352-373.
- Tulving, E. (1983): *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon Press.

- Tulving, E., i Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247 (4949), 301–306.
- Ungerleider, L.G. i Mishkin, M. (1982). Two cortical visual system. Dins Engle, D.J, Goodale, M.A. i Mansfield, R.J. (Eds.) *Analysis of visual behavior* (pp 549-586). Cambridge: MIT Press.
- Ungerleider, L.G. i Haxby, J. (1994). “What” and “where” in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 4 (2), 157–165.
- van der Vlies, A.E., Verwey, N.A., Bouwman, F.H., Blankenstein, M.A., Klein, M., Scheltens, P. i van der Flier, W.M. (2009). CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology*, 72(12),1056-61.
- Van Zomeren, A.H. i Brouwer, W.H. (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford University Press.
- Vanderstichele, H., Bibl, M., Engelborghs, S., Le Bastard, N., Lewczuk, P., Molinuevo J.L.,... Blennow K. (2012). Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer’s disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer’s Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer’s & Dementia*, 8 (1),65-73.
- Velickaite, V., Giedraitis, V., Ström, K., Alafuzoff, I., Zetterberg, H., Lannfelt, L.,... Ingelsson, M. (2017). Cognitive function in very old men does not correlate to biomarkers of Alzheimer’s disease. *BMC Geriatrics*, 17(1), 208.
- Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q., Weiner, M.W.,... Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology*, 73(4),287-93.
- Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q.,... Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (2010). Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 67(3), 308–316.
- Vemuri, P., Weigand, S.D., Przybelski, S.A., Knopman, D.S., Smith, G.E., Trojanowski, J.Q.,... Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer’s disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*, 134(Pt 5), 1479-92.
- Venneri, A., Jahn-Carta, C., de Marco, M., Quaranta, D., i Marra, C. (2018). Diagnostic and prognostic role of semantic processing in preclinical Alzheimer’s disease. *Biomarkers in medicine*, 12(6), 637–651.
- Verfaillie, S.C.J., Wittteman, J., Slot, R.E.R., Pruis, I.J., Vermaat, L.E.W., Prins, N.D., i Sikkes, S.A.M. (2019). High amyloid burden is associated with fewer specific words during spontaneous speech in individuals with subjective cognitive decline. *Neuropsychologia*, 131, 184-192.
- Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund-Levi, Y.,...Blennow, K. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer’s disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 8(7), 619–627.
- Vos, S. J., Visser, P. J., Verhey, F., Aalten, P., Knol, D., Ramakers, I., Teunissen, C. E. (2014). Variability of CSF Alzheimer’s disease biomarkers: implications for clinical practice. *PLoS one*, 9(6), e100784.
- Wagner, M., Wolf, S., Reischies, F.M., Daerr, M., Wolfsgruber, S., Jessen, F.,... Wiltfang, J. (2012). Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*, 78(6), 379-86.
- Warrington, E. K. i James, M. (1991). *The visual object and space perception battery*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación*. Madrid: Tea ediciones.
- Wecker, N.S., Kramer, J.H., Wisniewski, A., Delis, D.C. i Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14(3), 409–14.

- Weinberg, J., Diller, L., Gerstman, L. i Schulman, P. (1972). Digit Span in right and left hemiplegics. *Journal of Clinical Psychology*, 28 (S3), 361.
- Weintraub, S., Wicklund, A.H. i Salmon, D.P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171.
- Whitwell, J.L., Przybelski, S.A., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Petersen, R.C. i Jack, C.R. Jr. (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 7), 1777-86.
- WHO and Alzheimer's disease International. (2012). Dementia: a public health priority. Ginebra. Recuperat de: [https://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/es](https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/es).
- Willemse, E.A.J., van Uffelen, K.W.J., van der Flier, W.M. i Teunissen, C.E. (2017). Effect of long-term storage in biobanks on cerebrospinal fluid biomarker A $\beta$ (1-42), T-tau, and P-tau values. *Alzheimer's Dement (Amst)*, 4(8), 45-50.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivileto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O. i Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: Report of the Inter-national Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H.,... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurology*, 15(5), 455-532.
- Wisdom, N.M., Mignogna, J. i Collins, R.L. (2012). Variability in Weschler Adult Intelligence Scale – IV subtest performance across age. *Archives of clinical neuropsychology*, 27(4), 389-97.
- 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), 913–24.
- Wolfsgruber, S., Polcher, A., Koppara, A., Kleineidam, L., Frölich, L., Peters, O.,... Wagner, M. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(3), 939-950.
- Wong, T.M., Strickland, T.L., Fletcher-Janzen, E., Ardila, A., i Reynolds, C.R. (2000) Theoretical and practical issues in the neuropsychological assessment and treatment of culturally dissimilar patients. Dins Fletcher-Janzen, E., Strickland, T.K., Reynolds, C.R., (Eds.), *Handbook of cross-cultural neuropsychology* (pp. 3-18) . New York: Kluwer Academic.
- World Alzheimer's Report. (2009). London, Alzheimer's Disease International, London.
- Young, G.B. i Pigott, S.E. (1999). Neurobiological basis of consciousness. *Archives of neurology*, 56(2), 153-7.
- Yu, J. T., Li, J. Q., Suckling, J., Feng, L., Pan, A., Wang, Y. J.,... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Frequency and longitudinal clinical outcomes of Alzheimer's AT(N) biomarker profiles: A longitudinal study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 15(9), 1208–1217.
- Zakzanis, K.K. (2001). Statistics to tell the truth, the whole truth, and nothing but the truth: formulae, illustrative numerical examples, and heuristic interpretation of effect size analyses for neuropsychological researchers. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(7), 653-667.
- Zec, R.F., Markwell, S.J., Burkett, N.R. i Larsen, D.L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the "normal" elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 716–26.





# ANNEXOS

## **Annex 1: Fulls d'informació i consentiments informats de l'estudi CORCOBIA**

### **1a: “HOJA DE INFORMACION DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE INSTRUMENTOS COGNITIVOS Y BIOMARCADORES EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.”**

#### **EJEMPLAR PARA EL PACIENTE**

El deterioro cognitivo y la demencia constituye uno de los problemas de salud más importantes en nuestra población. De entre las causas de demencia, la enfermedad de Alzheimer es la más frecuente. Todavía se desconocen muchos aspectos de las causas de la enfermedad de Alzheimer, y las posibilidades de tratamiento son limitadas. En los últimos años han habido importantes avances a nivel de investigación. Se han desarrollado algunas pruebas que permiten mejorar la precisión en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Estas pruebas son fundamentalmente estudios analíticos de líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen.

Actualmente estamos llevando a cabo en el Hospital del Mar un estudio multicéntrico (Hospital del Mar, Hospital General de Granollers, Hospital de Mataró) para conocer mejor algunos aspectos de la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de incorporar el uso de algunos de estas pruebas (biomarcadores) para el diagnóstico de la misma en nuestro centro.

Con este documento solicitamos su colaboración, absolutamente voluntaria para el proyecto de “Correlación de instrumentos cognitivos y biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer”. Solicitamos su autorización para el uso de datos clínicos y cognitivos así como de neuroimagen, y la cesión de muestras biológicas para ser usadas como parte de este estudio. Su participación consistirá en la realización de una valoración psicométrica extendida (test neuropsicológicos), una resonancia magnética cerebral, la extracción de muestra de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar y la extracción de muestra de sangre para análisis genético. Los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo y de la RM les serán comunicados sólo en aquellos casos en que puedan tener relevancia clínica, una vez finalizado el estudio. En cuanto a los resultados del análisis genético, éste no será en ningún caso comunicado, ya que no se ha demostrado que tengan importancia clínica y no forman parte de los nuevos criterios diagnósticos. El estudio ha

sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar. de cada centro participante.

Procedimientos:

El estudio consiste en una primera valoración clínica y la realización de test neuropsicológicos, como parte de la práctica habitual dentro del estudio de deterioro cognitivo, que en su caso ya ha sido realizada. Posteriormente, una vez acepte colaborar con el estudio:

Se realizará una segunda valoración neuropsicológica extendida.

Se realizará una resonancia magnética craneal, en los casos que tengan alguna alteración en los test neuropsicológicos iniciales.

Se realizará una punción lumbar para obtención de muestra de líquido cefalorraquídeo para su ulterior análisis. En la misma ocasión se obtendrá muestra de sangre para extracción de DNA que será analizado en el estudio.

Asimismo se le pide su consentimiento para que las muestra de LCR y de DNA puedan ser conservada y usada para futuras investigaciones en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas.

Molestias: La evaluación con test no supone ninguna molestia ni ningún riesgo potencial. Únicamente requiere de su tiempo y concentración. La realización de punción lumbar puede ser molesta, puede conllevar cefalea los días posteriores, así como infección local o hematoma. La extracción de sangre para análisis puede ser molesta, y puede conllevar un mínimo riesgo de infección.

Beneficios: con la participación en este estudio estará colaborando activamente con la investigación en la Enfermedad de Alzheimer. Su participación realizando la batería de test neuropsicológicos así como los datos de neuroimagen y la cesión de las muestras biológicas serán importantes para el avance en el conocimiento de las demencias y la mejora de su diagnóstico así como posiblemente de su tratamiento en un futuro. Sin embargo, no debe esperar ningún beneficio clínico directo para el paciente. En este estudio no se administrará ningún medicamento aparte de los que se indiquen en la práctica clínica habitual.

Confidencialidad: los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por los investigadores o colaboradores del mismo y serán usados exclusivamente para extraer conclusiones científicas.

Discontinuación del estudio: Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura. En caso de tener alguna pregunta, por favor diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.



## **EJEMPLAR PARA FAMILIAR O TUTOR DEL PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO**

El deterioro cognitivo y la demencia constituye uno de los problemas de salud más importantes en nuestra población. De entre las causas de demencia, la enfermedad de Alzheimer es la más frecuente. Todavía se desconocen muchos aspectos de las causas de la enfermedad de Alzheimer, y las posibilidades de tratamiento son limitadas. Sin embargo, en los últimos años han habido importantes avances a nivel de investigación. Se han desarrollado algunos biomarcadores que permiten mejorar la precisión en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Estos biomarcadores son fundamentalmente estudios analíticos de líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen. De esta forma, además de pruebas de valoración neuropsicológica que son necesarias para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, los avances en el conocimiento de la enfermedad han supuesto la incorporación del uso de estos biomarcadores dentro del proceso diagnóstico de la enfermedad, siempre que estén disponibles.

Actualmente estamos llevando a cabo en el Hospital del Mar un estudio multicéntrico (Hospital del Mar, Hospital General de Granollers, Hospital de Mataró) un estudio para conocer mejor algunos aspectos de la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de incorporar el uso de algunos de estos biomarcadores para el diagnóstico de la misma en nuestro centro.

Con este documento solicitamos su colaboración, absolutamente voluntaria para el proyecto de “Correlación de instrumentos cognitivos y biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer”. El objetivo del presente documento es solicitar su autorización para el uso de datos clínicos y cognitivos así como de neuroimagen, y la cesión de muestras biológicas para ser usadas como parte de este estudio. Su participación consistirá en la realización de una valoración psicométrica extendida, una resonancia magnética cerebral, la extracción de muestra de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar y la extracción de muestra de sangre para análisis genético. Los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo y de la RM les serán comunicados sólo en aquellos casos en que puedan tener relevancia clínica, una vez finalizado el estudio. En cuanto a los resultados del análisis genético, éste no será en ningún caso comunicado, ya que no se ha demostrado que tengan importancia clínica y no forman parte de los nuevos criterios diagnósticos.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar de cada centro participante.

Procedimientos:

El estudio consiste en una primera valoración clínica y la realización de test neuropsicológicos, como parte de la práctica habitual dentro del estudio de deterioro cognitivo, que en su caso ya ha sido realizada. Posteriormente, una vez acepte colaborar con el estudio:

Se realizará una segunda valoración neuropsicológica extendida.

Se realizará una resonancia magnética craneal, en los casos que tengan alguna alteración en los test neuropsicológicos iniciales.

Se realizará una punción lumbar para obtención de muestra de líquido cefalorraquídeo para su ulterior análisis. En la misma ocasión se obtendrá muestra de sangre para extracción de DNA que será analizado en el estudio.

Asimismo se le pide su consentimiento para que las muestra de LCR y de DNA puedan ser conservada y usada para futuras investigaciones en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas.

Molestias: La evaluación con test no supone ninguna molestia ni ningún riesgo potencial. Únicamente requiere de su tiempo y concentración. La realización de punción lumbar puede ser molesta, puede conllevar cefalea los días posteriores, así como infección local o hematoma. La extracción de sangre para análisis puede ser molesta, y puede conllevar un mínimo riesgo de infección.

Beneficios: con la participación en este estudio estará colaborando activamente con la investigación en la Enfermedad de Alzheimer. Su participación realizando la batería de test neuropsicológicos así como los datos de neuroimagen y la cesión de las muestras biológicas serán importantes para el avance en el conocimiento de las demencias y la mejora de su diagnóstico así como posiblemente de su tratamiento en un futuro. Sin embargo, no debe esperar ningún beneficio clínico directo para el paciente. En este estudio no se administrará ningún medicamento aparte de los que se indiquen en la práctica clínica habitual.

Confidencialidad: los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por los investigadores o colaboradores del mismo y serán usados exclusivamente para extraer conclusiones científicas.

Discontinuación del estudio: Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura. En caso de tener alguna pregunta, por favor diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.

## **EJEMPLAR PARA EL PARTICIPANTE CONTROL**

El deterioro cognitivo y la demencia constituye uno de los problemas de salud más importantes en nuestra población. De entre las causas de demencia, la enfermedad de Alzheimer es la más frecuente. Todavía se desconocen muchos aspectos de las causas de la enfermedad de Alzheimer, y las posibilidades de tratamiento son limitadas. Sin embargo, en los últimos años han habido importantes avances a nivel de investigación. Se han desarrollado algunos biomarcadores que permiten mejorar la precisión en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Estos biomarcadores son fundamentalmente estudios analíticos de líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen. De esta forma, además de pruebas de valoración neuropsicológica que son necesarias para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, los avances en el conocimiento de la enfermedad han supuesto la incorporación del uso de estos biomarcadores dentro del proceso diagnóstico de la enfermedad, siempre que estén disponibles.

Actualmente estamos llevando a cabo en el Hospital del Mar un estudio multicéntrico (Hospital del Mar, Hospital General de Granollers, Hospital de Mataró) un estudio para conocer mejor algunos aspectos de la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de incorporar el uso de algunos de estos biomarcadores para el diagnóstico de la misma en nuestro centro.

Con este documento solicitamos su colaboración, absolutamente voluntaria para el proyecto de “Correlación de instrumentos cognitivos y biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer”. El objetivo del presente documento es solicitar su autorización para el uso de datos clínicos y cognitivos así como de neuroimagen, y la cesión de muestras biológicas para ser usadas como parte de este estudio. Su participación consistirá en la realización de una valoración psicométrica extendida, una resonancia magnética cerebral, la extracción de muestra de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar y la extracción de muestra de sangre para análisis genético. Los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo y de la RM les serán comunicados sólo en aquellos casos en que puedan tener relevancia clínica, una vez finalizado el estudio. En cuanto a los resultados del análisis genético, éste no será en ningún caso comunicado, ya que no se ha demostrado que tengan importancia clínica y no forman parte de los nuevos criterios diagnósticos.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar. de cada centro participante.

Procedimientos:

El estudio consiste en una primera valoración clínica y la realización de test neuropsicológicos, como parte de la práctica habitual dentro del estudio de deterioro cognitivo, que en su caso ya ha sido realizada. Posteriormente, una vez acepte colaborar con el estudio:

Se realizará una segunda valoración neuropsicológica extendida.

Se realizará una resonancia magnética craneal, en los casos que tengan alguna alteración en los test neuropsicológicos iniciales.

Se realizará una punción lumbar para obtención de muestra de líquido cefalorraquídeo para su ulterior análisis. En la misma ocasión se obtendrá muestra de sangre para extracción de DNA que será analizado en el estudio.

Asimismo se le pide su consentimiento para que las muestra de LCR y de DNA puedan ser conservada y usada para futuras investigaciones en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas.

Molestias: La evaluación con test no supone ninguna molestia ni ningún riesgo potencial. Únicamente requiere de su tiempo y concentración. La realización de punción lumbar puede ser molesta, puede conllevar cefalea los días posteriores, así como infección local o hematoma. La extracción de sangre para análisis puede ser molesta, y puede conllevar un mínimo riesgo de infección.

Beneficios: con la participación en este estudio estará colaborando activamente con la investigación en la Enfermedad de Alzheimer. Su participación realizando la batería de test neuropsicológicos así como los datos de neuroimagen y la cesión de las muestras biológicas serán importantes para el avance en el conocimiento de las demencias y la mejora de su diagnóstico así como posiblemente de su tratamiento en un futuro. Sin embargo, no debe esperar ningún beneficio clínico directo para el paciente. En este estudio no se administrará ningún medicamento aparte de los que se indiquen en la práctica clínica habitual.

Confidencialidad: los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por los investigadores o colaboradores del mismo y serán usados exclusivamente para extraer conclusiones científicas.

Discontinuación del estudio: Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura. En caso de tener alguna pregunta, por favor diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.

**1b: “CONSENTIMIENTO INFORMADO”**

Titulo del proyecto: ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE INSTRUMENTOS COGNITIVOS  
Y BIOMARCADORES EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Yo, (nombre del participante o familiar) .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con (nombre del investigador) .....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Acepto que las muestras biológicas puedan ser conservadas y usadas para futuras investigaciones.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:      SI        
NO     

Fecha:  
.....

Firma del participante o familiar

Fecha:  
.....

Firma del investigador

### **1c: “CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE PUNCIÓN LUMBAR en el contexto del estudio “Correlación de instrumentos cognitivos y biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer”**

#### **INFORMACIÓN SOBRE LA PUNCIÓN LUMBAR:**

La Punción lumbar es un procedimiento simple y seguro que consiste en la extracción de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la punción con una aguja en la columna lumbar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un líquido que se encuentra rodeando al cerebro y a la médula espinal, en íntimo contacto, por lo que es fundamental para el diagnóstico de muchas enfermedades neurológicas. Es una técnica que los neurólogos realizamos prácticamente a diario, muy similar a la que se emplea para administrar la anestesia epidural en las embarazadas, realizándose en la misma cama de la habitación. La punción se hace al nivel de la columna lumbar, entre dos vértebras, tras desinfectar la zona y siempre en condiciones estériles, extrayéndose una muestra de LCR para ser analizado.

Tras la realización de la prueba el paciente debe quedarse en reposo tumbado durante una o dos horas e ingerir líquidos o alimentos.

Aunque esta prueba no suele presentar complicaciones, puede tener cefalea si se incorpora tras la realización de la misma. Esta cefalea se debe a la disminución de presión secundaria a la extracción de líquido. Las maniobras habituales para disminuirlo son reposo en cama e ingesta abundante de líquidos durante las horas siguientes a la punción o la toma de analgésicos comunes si lo necesita. Las infecciones son casi inexistentes al realizarse en condiciones estériles. Otras complicaciones poco frecuentes son hematomas locales en el sitio de la punción, apareciendo con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades hematológicas o tratados con fármacos anticoagulantes. En todo caso no dude en consultar a su médico por cualquier síntoma que le parezca importante.

Fecha:

Fecha:

Firma del participante o de su familiar

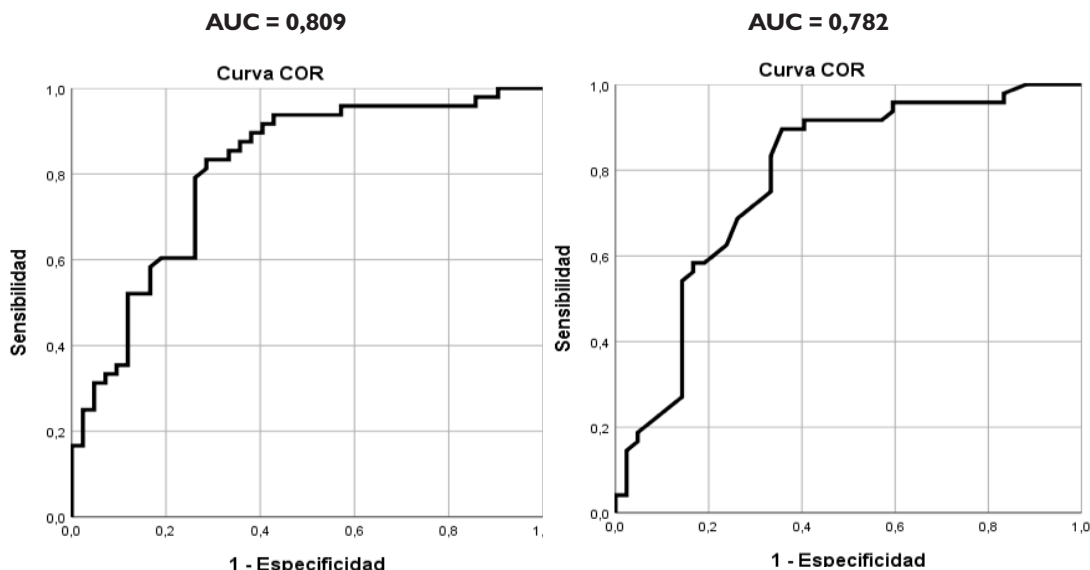
Firma del investigador



## Annex 2: Obtenció dels punts de tall de les mesures de LCR

La mostra de validació d'aquests punts de talls es compon pels grups de subjectes del grup de CS del present estudi (n=42) i de 48 pacients amb DTA (35 subjectes que componen el grup del present estudi i 13 que es van afegir posteriorment els quals complien tots els criteris d'inclusió), sent d'aquesta manera, una mostra total de 90 subjectes. Es van obtenir corbes ROC i del conjunt de valors de sensibilitat i especificitat associats a cada punt de tall es va seleccionar com a punt de tall aquell valor amb l'índex de Youden més elevat calculat mitjançant la fórmula: *sensibilitat + especificitat - 1*.

Les **figures A1-A4** mostren les corbes ROC obtingudes de la comparació entre el grup de CS i DTA (n=90) dels paràmetres biològics i els valors de l'àrea sota la corba (AUC, per les sigles en anglès Area Under the Curve). En l'eix d'abscisses es representen els valors resultants de 1- Especificitat i en l'eix d'ordenades, els valors representats són els corresponents a la sensibilitat de cadascuna de les variables. A continuació, la **taula A-1** exposa els diferents punts de talls escollits d'aquests, juntament amb l'índex de Youden i els valors de sensibilitat i especificitat corresponents.



**Figura A-1:** Corba ROC de la variable  $\beta A_{1-42}$

**Figura A-2:** Corba ROC de la variable  $\beta A_{1-42/}$   
 $\beta A_{1-40}$

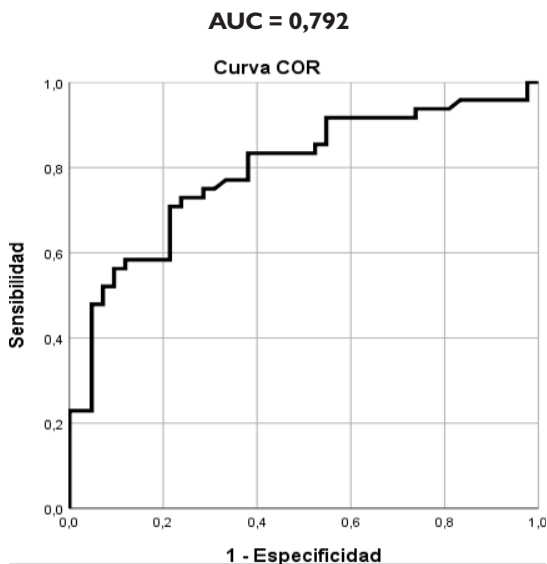


Figura A-3: Corba ROC de la variable t-tau

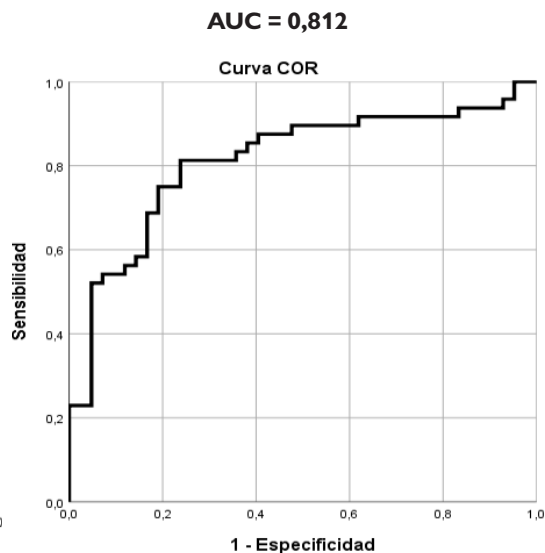


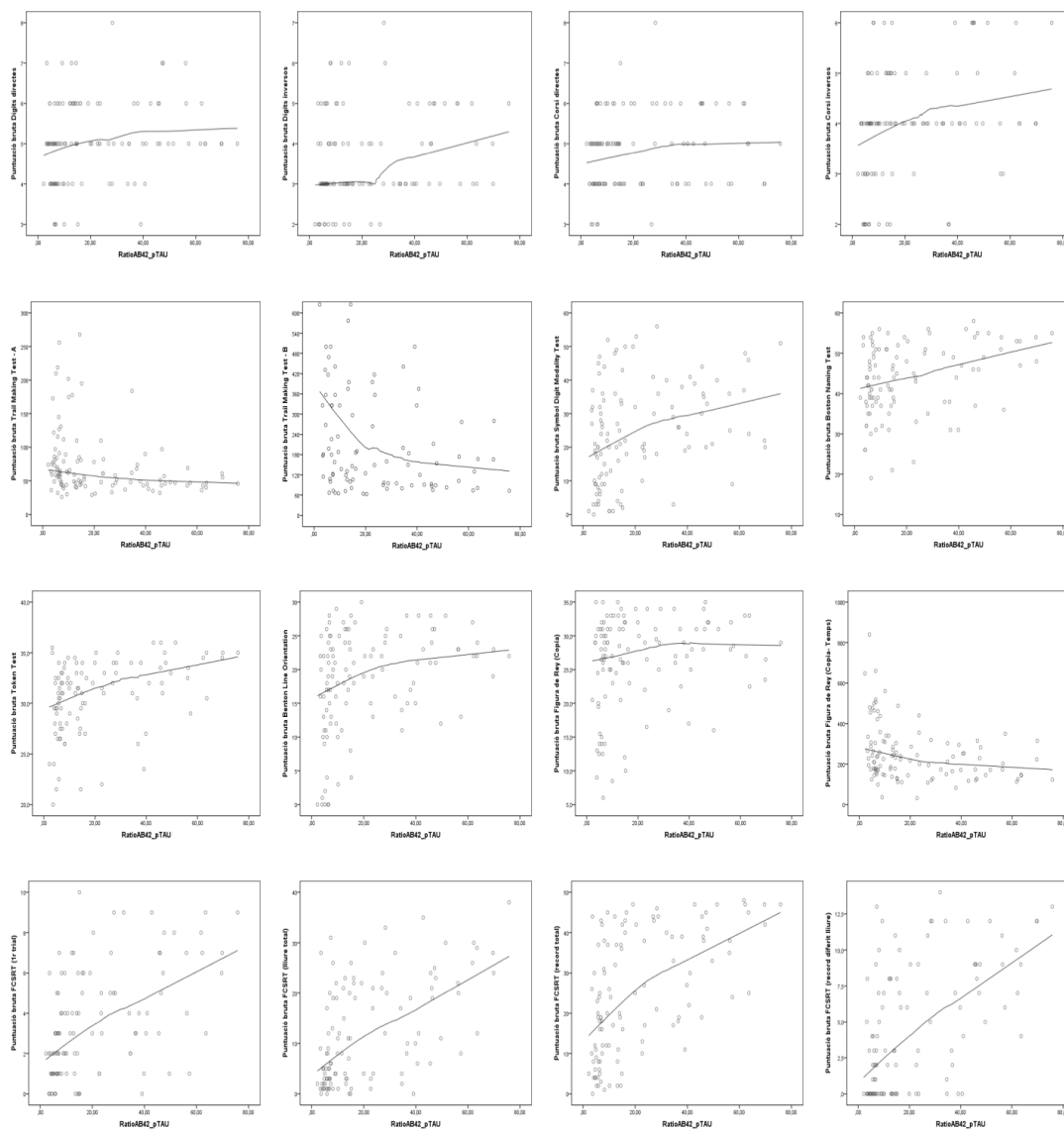
Figura A-4: Corba ROC de la variable p-tau

**Taula A-1: Valors dels punts de tall, índex de Youden, percentatge de sensibilitat i especificitat corresponents a les mesures de biomarcadors principals**

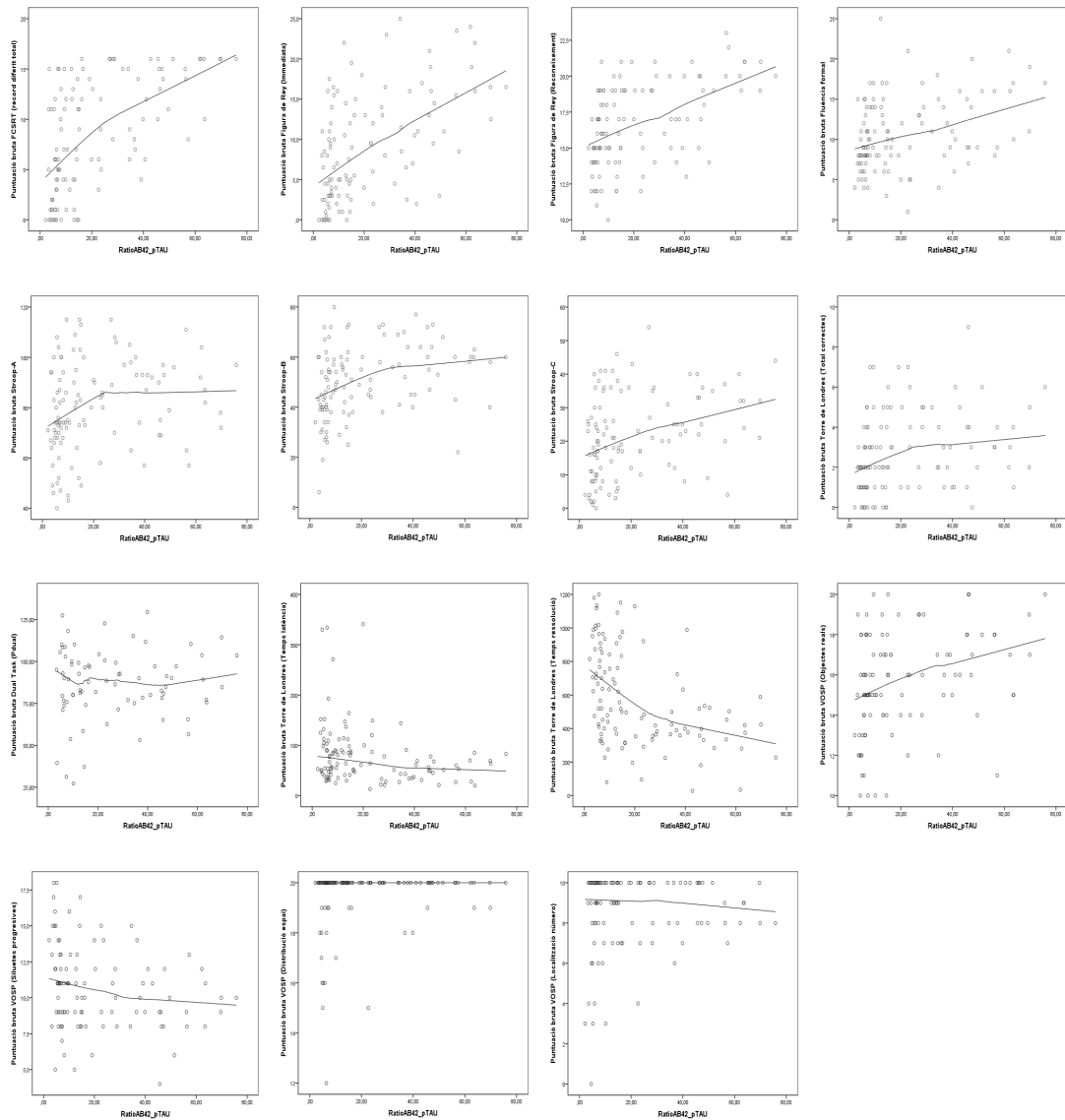
	Punt de tall	Índex de Youden	Sensibilitat	Especificitat
$\beta A_{1-42}$	750,00 pg/ml	0,548	83,3%	71,4%
$\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$	0,062	0,539	89,6%	64,3%
<b>t-tau</b>	522,00 pg/ml	0,494	70,8%	78,6%
<b>p-tau</b>	69,85 pg/ml	0,574	81,3%	76,2%

$\beta A$ , proteïna beta-Amiloide, t-tau, tau total, p-tau, tau fosforilada, pg= picograms; ml=mililitres

## Annex 3: Diagrames de dispersió de les puntuacions brutes corresponents a la resta de tests NEURONORMA i la ràtio $\beta$ A1-42/p-tau de la mostra global



## Diagrames de dispersió de les puntuacions brutes corresponents a la resta de tests NEURONORMA i la ràtio $\beta A_{1-42}$ /p-tau de la mostra global (continuació)



## Annex 4a: Dades descriptives i diferència de mitjanes de les mesures de LCR entre els grups de diagnòstic clínic

**Taula A-2: Mitjanes, desviacions estàndards o percentatges de les variables sociodemogràfiques, i valor p de la comparació de mitjanes de les mesures de LCR en la mostra global i comparacions per grups de diagnòstic**

	CS	DCLL	DTA lleu	valor p 1	U de Mann-Whitney ajustades per correcció de Bonferroni		
					valor p (CS vs DCLL)	valor p (CS vs DTA lleu)	valor p (DCLL vs DTA lleu)
$\beta A_{1-42}$	1161,37 (524,31)	831,67(354,68)	642,39 (231,47)	<0,001	0,013*	<0,001	0,049
$\beta A_{1-42} / \beta A_{1-40}$	0,08 (0,03)	0,06 (0,02)	0,05 (0,02)	<0,001	0,008*	<0,001	0,142
<b>t-tau</b>	423,81 (189,55)	597,43 (297,25)	791,11 (403,65)	<0,001	0,010*	<0,001	0,058
<b>p-tau</b>	61,78 (35,09)	98,24 (58,35)	137,03 (80,07)	<0,001	0,003*	<0,001	0,050
<b>p-tau/t-tau</b>	0,14 (0,02)	0,15 (0,03)	0,17 (0,02)	<0,001	0,036	<0,001	0,033
$\beta A_{1-42} / t\text{-tau}$	4,66 (2,90)	2,59 (1,94)	1,48 (1,01)	<0,001	0,002	<0,001	0,017*
$\beta A_{1-42} / p\text{-tau}$	33,89 (21,12)	17,76 (14,64)	9,20 (7,32)	<0,001	<0,001	<0,001	0,018*

Valor p 1, Kruskal-Wallis, CS,cognitivament sans, DCLL,deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer,  $\beta A$ , proteïna beta-Amiloide, t-tau, proteïna Tau total, p-tau, proteïna Tau fosforilada

## Annex 4b: Dades descriptives i diferència de mitjanes de les variables cognitives Neuronorma entre els grups de diagnòstic clínic

**Taula A-3: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives en la mostra global i comparacions per grups de diagnòstic**

	U de Mann-Whitney ajustades per correcció de Bonferroni					
	CS	DCLL	DTA lleu	valor p 1	Valor p (CS vs DCLL) (lleu)	Valor p (DCLL vs DTA lleu)
<b>DD</b>	5,43 (0,91)	5,03 (0,95)	4,60 (0,98)	0,003	0,160	<0,001
<b>DI</b>	4,05 (1,21)	3,40 (0,94)	3,09 (0,82)	0,002	0,027	<0,001
<b>CD</b>	5,29 (1,04)	4,63 (0,69)	4,34 (0,68)	<0,001	0,004	<0,001
<b>CI</b>	4,64 (0,91)	3,91 (0,98)	3,26 (0,93)	<0,001	0,005	<0,001
<b>TMT- A</b>	48,33 (14,14)	74,37 (46,57)	104,60 (58,94)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>TMT- B</b>	123,45 (66,51)	402,48 (475,87)	700,65 (688,55)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>SDMT</b>	36,14 (10,83)	21,63 (11,62)	13,12 (10,39)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>BNT</b>	50,33 (5,40)	41,15 (7,40)	37,90 (4,09)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>TT</b>	33,17 (2,20)	30,56 (2,44)	28,10 (4,09)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>JLO</b>	22,55 (4,21)	18,40 (6,26)	13,69 (8,83)	<0,001	0,008	<0,001
<b>FCRO- CT</b>	190,62 (79,81)	262,91 (120,88)	313,97 (174,52)	<0,001	0,004	<0,001
<b>FCRO- C</b>	29,40 (4,11)	27,33 (5,96)	21,86 (7,46)	<0,001	0,216	<0,001
<b>FCSRT- 1A</b>	6,19 (1,96)	2,40 (1,44)	1,37 (1,09)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>FCSRT- RLLT</b>	23,19 (6,24)	7,20 (4,98)	3,17 (3,48)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>FCSRT -RT</b>	40,88 (6,05)	19,74 (8,83)	10,89 (8,24)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>FCSRT-RDLL</b>	9,21 (2,48)	2,43 (2,34)	0,56 (1,24)	<0,001	<0,001	<0,001
<b>FCSRT- RDT</b>	14,26 (1,89)	6,66 (3,27)	2,97 (3,14)	<0,001	<0,001	<0,001

Taula A-3: (continuació)

	U de Mann-Whitney ajustades per correcció de Bonferroni						
	CS	DCLL	DTA lleu	valor p 1	valor p (CS vs DCLL)	valor p (CS vs DTA lleu)	valor p (DCLL vs DTA lleu)
<b>FCRST- Índex</b>	0,74 (0,16)	0,31 (0,17)	0,18 (0,15)	<0,001	<0,001	<0,001	0,032
<b>FCRO- Imm</b>	15,08 (5,03)	7,20 (4,27)	3,36 (3,13)	<0,001	<0,001	<0,001	0,005
<b>FCRO- Dif</b>	14,96 (4,97)	6,87 (4,50)	3,13 (3,12)	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
<b>FCRO- Rec</b>	19,12 (1,74)	15,38 (2,50)	14,88 (2,09)	<0,001	<0,001	<0,001	0,667
<b>FVS</b>	19,07 (4,40)	13,00 (3,75)	10,14 (4,33)	<0,001	<0,001	<0,001	0,036
<b>FVF</b>	13,52 (4,20)	10,17 (3,76)	7,74 (3,11)	<0,001	0,002	<0,001	0,016*
<b>STROOP-P</b>	88,76 (15,38)	79,29 (18,36)	71,80 (15,79)	<0,001	0,057	<0,001	0,080
<b>STROOP-C</b>	59,60 (10,21)	48,74 (12,55)	40,26 (10,06)	<0,001	<0,001	<0,001	0,027
<b>STROOP-PC</b>	30,86 (9,26)	19,31 (10,70)	12,44 (8,93)	<0,001	<0,001	<0,001	0,024*
<b>TOLDx-TC</b>	3,79 (1,99)	2,49 (1,69)	1,62 (1,41)	<0,001	0,008	<0,001	0,059
<b>TOLDx-MT</b>	39,60 (17,30)	62,17 (29,59)	88,44 (29,59)	<0,001	0,003	<0,001	0,002*
<b>TOLDx-Ini</b>	55,81 (22,88)	80,74 (58,69)	138,29 (203,16)	0,002	0,083	<0,001	0,205
<b>TOLDx-Exe</b>	310,79 (127,25)	525,32 (211,18)	695,50 (257,78)	<0,001	<0,001	<0,001	0,007*
<b>TOLDx-Res</b>	364,43 (134,68)	603,49 (232,72)	798,50 (296,39)	<0,001	<0,001	<0,001	0,014*
<b>VOSP-Obj</b>	17,08 (2,16)	14,91 (2,22)	14,61 (2,42)	<0,001	<0,001	<0,001	1,000
<b>VOSP-Sil</b>	9,08 (1,96)	11,22 (2,06)	12,13 (3,58)	<0,001	0,001	<0,001	0,852
<b>VOSP-Dis</b>	19,79 (0,47)	19,81 (0,64)	18,68 (2,09)	0,068	0,745	0,018*	0,003

Taula A-3: (continuació)

U de Mann-Whitney ajustades per correcció de Bonferroni							
	CS	DCLL	DTA lleu	Valor p 1	valor p (CS vs DCLL)	valor p (CS vs DTA lleu)	valor p (DCLL vs DTA lleu)
<b>VOSP-Loc</b>	8,90 (1,12)	8,81 (1,70)	7,80 (2,42)	0,464	1,00	0,557	0,342
<b>DT-Pdual</b>	85,64 (20,14)	87,04 (21,19)	NA	0,267	1,00	-	-

Valor p 1, Kruskal-Wallis, CS, cognitivament sans, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, DTA, demència tipus Alzheimer, DD, dígets directes, DI, dígets inversos, TMT, Trail Making Tests, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color, TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task



## Annex 5a: Dades descriptives i diferència de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives i perfils Neuronorma dels diferents subgrups de subjectes amb DCLL segons l'esquema A/T/N

**Taula A-4: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups DCLL (A-T-N-) i MA Estadi 3 (A+T+N±) en LCR**

	DCLL A-T-N-(n=9)	MA Estadi 3 A+T+N± (n=20)	Valor p	DCLL A-T-N- (n=9)	MA Estadi 3 A+T+N± (n=20)	valor p
<b>DD</b>	4,78 (0,97)	4,95 (0,94)	0,745	6,67 (3,53)	6,97 (4,58)	0,959
<b>DI</b>	3,33 (0,71)	3,30 (0,98)	0,828	6,50 (3,53)	6,29 (4,70)	0,844
<b>CD</b>	4,33 (0,50)	4,80 (0,70)	0,086	15,67 (2,74)	15,26 (2,53)	0,842
<b>CI</b>	3,78 (1,30)	3,95 (0,94)	0,727	11,11 (3,30)	14,00 (3,52)	0,040*
<b>TMT- A</b>	57,78 (14,97)	80,90 (53,65)	0,311	10,11 (3,10)	10,05 (3,25)	0,962
<b>TMT- B</b>	243,50 (128,84)	518,11 (597,10)	0,473	84,78 (14,39)	74,60 (19,52)	0,194
<b>SDMT</b>	22,89 (9,05)	21,45 (12,24)	0,850	50,89 (16,48)	47,35 (12,13)	0,555
<b>BNT</b>	39,00 (6,28)	43,42 (6,23)	0,072	16,22 (7,51)	20,35 (13,01)	0,671
<b>TT</b>	30,11 (3,38)	30,50 (2,22)	0,902	3,33 (1,58)	1,85 (1,39)	0,022*
<b>JLO</b>	19,44 (6,40)	17,35 (6,51)	0,450	47,67 (20,58)	71,70 (30,40)	0,36*
<b>FCRO- CT</b>	242,00 (69,26)	264,32 (147,52)	0,863	64,67 (38,51)	81,05 (68,72)	0,671
<b>FCRO- C</b>	26,44 (5,14)	27,37 (6,38)	0,416	432,67 (120,72)	573,90 (232,44)	0,081
<b>FCSRT- 1A</b>	2,44 (1,59)	2,25 (1,48)	0,755	497,33 (116,41)	650,90 (259,11)	0,053
<b>FCSRT- RLLT</b>	7,67 (4,18)	6,80 (4,38)	0,553	14,33 (1,93)	15,22 (2,36)	0,297
<b>FCSRT- RT</b>	21,11 (6,88)	18,30 (9,84)	0,671	12,22 (1,99)	10,94 (2,04)	0,105
<b>FCSRT- RDLL</b>	2,89 (2,26)	2,45 (2,62)	0,571	19,78 (0,67)	19,78 (0,73)	1,00
<b>FCSRT- RDT</b>	7,67 (2,60)	6,25 (3,78)	0,226	8,44 (1,60)	8,83 (1,85)	0,459
<b>FCSRT- Índex</b>	0,33 (0,13)	0,29 (0,18)	0,588	82,74 (19,95)	87,95 (23,54)	0,409

Valor p, U de Mann-Whitney, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, MA, malaltia d'Alzheimer, LCR, líquid cefalorraquídi, A, proteïna beta-Amiloide en LCR, T, proteïna Tau fosforilada en LCR, DD, dígets directes, DI, dígets inversos, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task

**Taula A-5: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups DCLL (A-T±N±) i Estadi 3 (A+T±N±) en LCR**

	DCLL A-T±N± (n=10)		Estadi 3 A+T±N± (n=25)		valor p		DCLL A-T±N± (n=10)		Estadi 3 A+T±N± (n=25)		Valor p	
<b>DD</b>	4,90 (0,99)	5,08 (0,95)	3,40 (1,04)	0,857	0,756	FCRO- Imm	6,95 (3,45)	7,30 (4,64)	0,972			
<b>DI</b>	3,40 (0,70)	3,40 (1,04)	4,76 (0,72)	0,080	0,857	FCRO- Dif	6,75 (3,42)	6,92 (4,95)	0,895			
<b>CD</b>	4,30 (0,48)	4,76 (0,72)	3,96 (0,89)	0,725	0,080	FCRO- Rec	15,30 (2,83)	15,42 (2,41)	0,479			
<b>CI</b>	3,80 (1,23)	3,96 (0,89)	81,40 (53,05)	0,201	0,725	FVS	12,10 (4,41)	13,36 (3,49)	0,293			
<b>TMT- A</b>	56,80 (14,45)	81,40 (53,05)	245,78 (120,71)	0,701	0,201	FVF	11,20 (4,52)	9,76 (3,43)	0,463			
<b>TMT- B</b>	22,60 (8,58)	41,83 (7,89)	2,124 (12,78)	0,728	0,701	<b>STROOP-P</b>	84,70 (13,56)	77,12 (19,79)	0,298			
<b>SDMT</b>	39,60 (6,22)	30,70 (2,09)	2,124 (12,78)	0,281	0,728	<b>STROOP-C</b>	50,30 (15,65)	48,12 (11,40)	0,729			
<b>BNT</b>	30,25 (3,21)	17,88 (6,38)	41,83 (7,89)	0,890	0,281	<b>STROOP-PC</b>	16,90 (7,40)	20,28 (11,75)	0,622			
<b>TT</b>	19,70 (6,09)	271,54 (137,97)	30,70 (2,09)	0,890	0,890	<b>TOLDX-TC</b>	3,70 (1,89)	2,00 (1,35)	0,014*			
<b>JLO</b>	242,20 (63,50)	271,54 (137,97)	17,88 (6,38)	0,476	0,476	<b>TOLDX-MT</b>	46,60 (19,69)	68,40 (30,88)	0,047*			
<b>FCRO- CT</b>	26,70 (4,92)	27,60 (6,43)	271,54 (137,97)	0,850	0,850	<b>TOLDX-Ini</b>	64,60 (36,31)	87,20 (65,06)	0,443			
<b>FCRO- C</b>	2,30 (1,57)	2,44 (1,42)	27,60 (6,43)	0,752	0,353	<b>TOLDX-Exe</b>	429,20 (114,34)	563,40 (230,04)	0,086			
<b>FCSRT- 1A</b>	7,20 (4,21)	19,50 (9,62)	2,44 (1,42)	0,898	0,752	<b>TOLDX-Res</b>	493,80 (110,32)	647,36 (255,27)	0,049*			
<b>FCSRT- RLLT</b>	20,30 (6,98)	2,28 (2,44)	7,20 (4,69)	0,925	0,898	<b>VOSP-Obj</b>	14,10 (1,97)	15,27 (2,27)	0,155			
<b>FCSRT- RT</b>	2,80 (2,15)	6,32 (3,52)	19,50 (9,62)	0,412	0,925	<b>VOSP-Sil</b>	11,90 (2,13)	10,91 (2,00)	0,185			
<b>FCSRT- RDLL</b>	7,50 (2,50)	0,31 (0,18)	2,28 (2,44)	0,278	0,412	<b>VOSP-Dis</b>	19,80 (0,63)	19,82 (0,66)	0,936			
<b>FCSRT- RDT</b>	0,33 (0,13)	0,31 (0,18)	6,32 (3,52)	0,895	0,278	<b>VOSP-Loc</b>	8,60 (1,58)	8,91 (1,77)	0,550			
<b>FCSRT- Índex</b>			0,31 (0,18)	0,895	0,895	<b>DT-Pdual</b>	84,53 (19,64)	88,09 (22,12)	0,584			

Valor p, U de Mann-Whitney, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, LCR, líquid cefalorraquídi, A, proteïna beta-Amiloide en LCR, DD, dígets directes, DI, dígets inversos, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task

Àmbit cognitiu/test neuropsicològic		Percentils i puntuacions escalars corresponents																		
		<1	1	2	3-5	6-10	11-18	19-28	29-40	41-59	60-71	72-81	82-89	90-94	95-97	98	99	>99		
Dígit	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Test de Corsi	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Trail Making Test	Part A (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Part B (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
SDMT	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Boston Naming Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Token Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Judici d'orientació de línies		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Figura de Rey	Còpia-correcció	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Còpia-temps	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
FCSRT	Record lliure 1r assaig	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record lliure total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record diferit lliure	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record diferit total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Figura de Rey	Record a 3 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Record a 30 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Reconeixement	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Fluència	Animals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Lletra "P"	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Stroop	Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Color	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Color-Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
TOL-Dx	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Moviments totals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Temps d'inici total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Temps total d'execució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Temps total de resolució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
VOSP	Decisió d'objecte	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Siluetes Progressives	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Discriminació de la posició	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
	Localització del número	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		

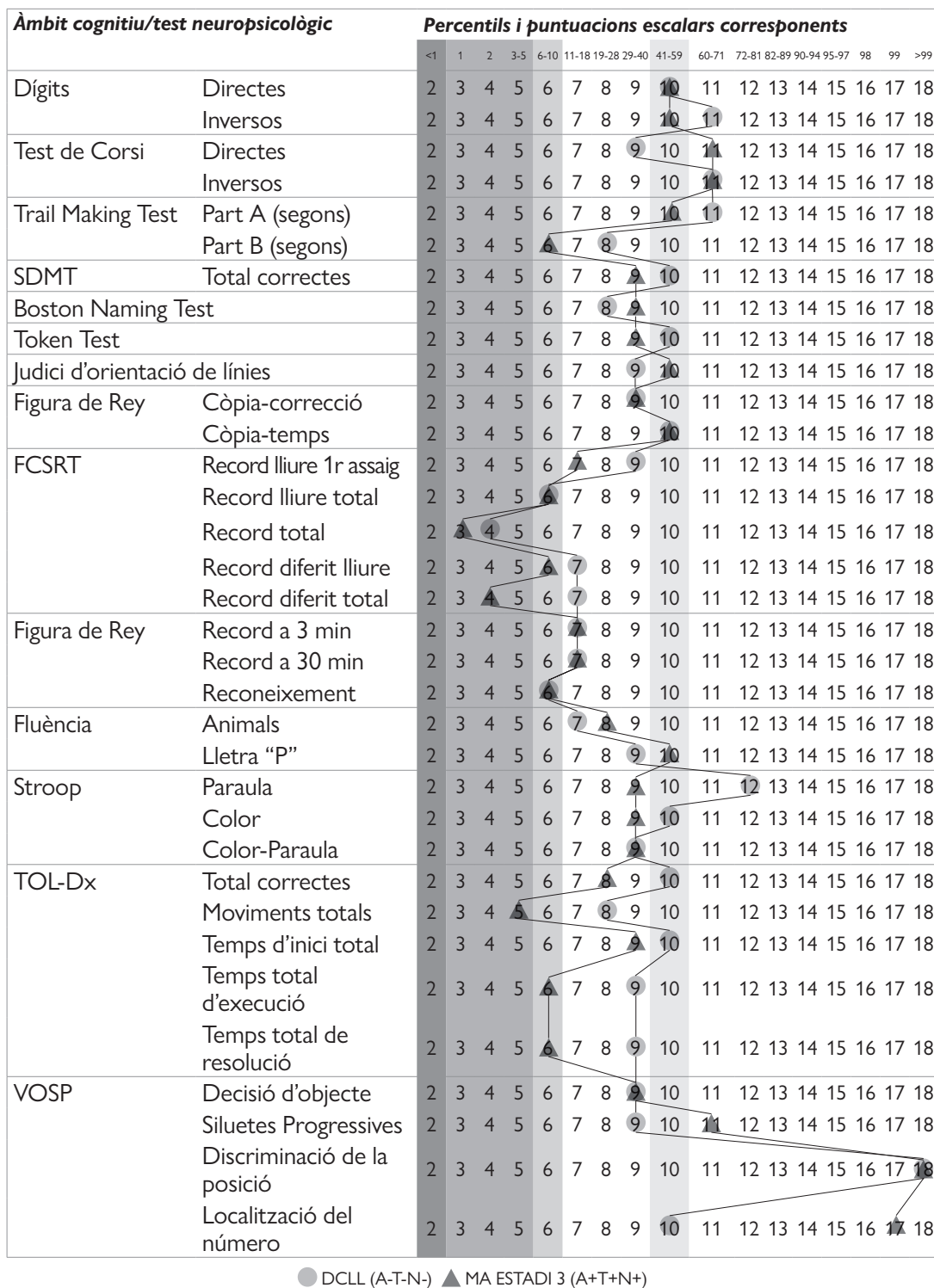
● DCLL (A-T±N±) ▲ ESTADI 3 (A+T±N±)

**Figura A-5:** Perfil Neuronorma dels subjectes DCLL (A-T±N±) (n=10) vs Estadi 3 (A+T±N±) (n=25)

**Taula A-6: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups DCLL (A-T-N-) i MA Estadi 3 (A+T+N+) en LCR**

	DCLL A-T-N- (n=9)	MA Estadi 3 A+T+N+ (n=18)	valor p	DCLL A-T-N- (n=9)	MA Estadi 3 A+T+N+ (n=18)	valor p	
<b>DD</b>	4,78 (0,97)	4,94 (0,94)	0,762	<b>FCRO- Imm</b>	6,67 (3,53)	7,47 (4,63)	0,777
<b>DI</b>	3,33 (0,71)	3,33 (1,03)	0,908	<b>FCRO- Dif</b>	6,50 (3,53)	6,88 (4,59)	0,829
<b>CD</b>	4,33 (0,50)	4,83 (0,07)	0,074	<b>FCRO- Rec</b>	15,67 (2,74)	15,18 (2,45)	0,806
<b>CI</b>	3,78 (1,30)	3,94 (0,94)	0,742	<b>FVS</b>	11,11 (3,30)	14,00 (3,71)	0,051
<b>TMT-A</b>	57,78 (14,97)	73,33 (45,10)	0,487	<b>FVF</b>	10,11 (3,10)	10,39 (3,24)	0,776
<b>TMT-B</b>	243,50 (128,84)	408,76 (376,77)	0,705	<b>STROOP-P</b>	84,78 (14,39)	76,56 (19,49)	0,315
<b>SDMT</b>	22,89 (9,05)	22,78 (12,00)	0,837	<b>STROOP-C</b>	50,89 (16,48)	48,78 (11,67)	0,738
<b>BNT</b>	39,00 (6,28)	44,06 (6,20)	0,046*	<b>STROOP-PC</b>	16,22 (7,51)	21,00 (13,40)	0,554
<b>TT</b>	30,11 (3,38)	30,44 (2,34)	0,914	<b>TOLDx-TC</b>	3,33 (1,58)	1,94 (1,39)	0,033*
<b>JLO</b>	19,44 (6,40)	17,28 (6,30)	0,417	<b>TOLDx-MT</b>	47,67 (20,58)	67,83 (26,46)	0,054
<b>FCRO- CT</b>	242,00 (69,26)	253,65 (147,72)	0,647	<b>TOLDx-Ini</b>	64,67 (38,51)	69,83 (35,04)	0,681
<b>FCRO- C</b>	26,44 (5,14)	27,71 (5,77)	0,358	<b>TOLDx-Exe</b>	432,67 (120,72)	556,78 (234,60)	0,123
<b>FCSRT- 1A</b>	2,44 (1,59)	2,33 (1,45)	0,854	<b>TOLDx-Res</b>	497,33 (116,41)	622,11 (237,42)	0,080
<b>FCSRT- RLLT</b>	7,67 (4,18)	7,22 (4,43)	0,776	<b>VOSP-Obj</b>	14,33 (1,93)	15,19 (2,45)	0,328
<b>FCSRT- RT</b>	21,11 (6,88)	19,28 (9,89)	0,979	<b>VOSP-Sil</b>	12,22 (1,99)	10,94 (1,88)	0,094
<b>FCSRT- RDLL</b>	2,89 (2,26)	2,72 (2,63)	0,735	<b>VOSP-Dis</b>	19,78 (0,67)	19,81 (0,75)	0,718
<b>FCSRT- RDT</b>	7,67 (2,60)	6,67 (3,73)	0,379	<b>VOSP-Loc</b>	8,44 (1,60)	8,88 (1,962)	0,408
<b>FCSRT- Índex</b>	0,33 (0,13)	0,31 (0,18)	0,898	<b>DT-Pdual</b>	82,74 (19,95)	87,99 (24,82)	0,456

Valor p, U de Mann-Whitney, DCLL, deteriorament cognitiu lleu, MA, malaltia d'Alzheimer, LCR, líquid cefalorraquídi, A, proteïna beta-Amiloide en LCR, T, proteïna Tau fosforilada en LCR, N, proteïna Tau total en LCR, DD, dígets directes, DI, dígets inversos, TMT, Trail Making TEST, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color, TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task



**Figura A-6:** Perfil Neuronorma dels subjectes amb DCLL A-T-N- (n=9) vs MA Estadi 3 A+T+N+ (n=18)

**Taula A-7: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups MA Estadi 3 (A+T+N±) i MA Estadi 4 (A+T+N±) en LCR**

	MA Estadi 3		MA Estadi 4		valor p		
	A+T+N± (n=20)	MA Estadi 3 A+T+N± (n=20)	A+T+N± (n=29)	MA Estadi 4 A+T+N± (n=29)	MA Estadi 3 A+T+N± (n=20)	MA Estadi 4 A+T+N± (n=29)	valor p
<b>DD</b>	4,95 (0,94)	4,62 (1,01)	0,216	<b>FCRO- Imm</b>	6,97 (4,58)	3,09 (3,01)	0,002*
<b>DI</b>	3,30 (0,98)	3,10 (0,86)	0,454	<b>FCRO- Dif</b>	6,29 (4,70)	2,95 (2,96)	0,006*
<b>CD</b>	4,80 (0,70)	4,34 (0,72)	0,063	<b>FCRO- Rec</b>	15,26 (2,53)	14,71 (2,07)	0,318
<b>CI</b>	3,95 (0,94)	3,18 (0,90)	0,013*	<b>FVS</b>	14,00 (3,52)	10,14 (4,53)	0,001*
<b>TMT- A</b>	80,90 (53,65)	99,45 (52,66)	0,080	<b>FVF</b>	10,05 (3,25)	8,28 (2,89)	0,053
<b>TMT- B</b>	518,11 (597,10)	711,12 (724,16)	0,077	<b>STROOP-P</b>	74,60 (19,52)	71,45 (15,86)	0,421
<b>SDMT</b>	21,45 (12,24)	13,29 (10,33)	0,029	<b>STROOP-C</b>	47,35 (12,13)	39,59 (11,88)	0,048*
<b>BNT</b>	43,42 (6,23)	38,72 (7,50)	0,054	<b>STROOP-PC</b>	20,35 (13,01)	12,90 (9,41)	0,052
<b>TT</b>	30,50 (2,22)	28,17 (3,87)	0,041*	<b>TOLDx-TC</b>	1,85 (1,39)	1,61 (1,37)	0,547
<b>JLO</b>	17,35 (6,51)	13,38 (9,13)	0,151	<b>TOLDx-MT</b>	71,70 (30,40)	87,25 (28,08)	0,101
<b>FCRO- CT</b>	264,32 (147,52)	330,17 (6,24)	0,184	<b>TOLDx-Ini</b>	81,05 (68,72)	102,15 (70,68)	0,146
<b>FCRO- C</b>	27,37 (6,38)	22,00 (7,72)	0,010*	<b>TOLDx-Exe</b>	573,90 (232,44)	724,11 (200,93)	0,029*
<b>FCSRT- 1A</b>	2,25 (1,48)	1,41 (1,02)	0,038*	<b>TOLDx-Res</b>	650,90 (259,11)	826,26 (228,37)	0,019*
<b>FCSRT- RLLT</b>	6,80 (4,38)	3,41 (3,64)	0,004*	<b>VOSP-Obj</b>	15,22 (2,36)	14,65 (2,43)	0,391
<b>FCSRT- RT</b>	18,30 (9,84)	10,38 (8,10)	0,004*	<b>VOSP-Sil</b>	10,94 (2,04)	12,04 (3,59)	0,279
<b>FCSRT- RDLL</b>	2,45 (2,62)	0,68 (1,33)	0,004*	<b>VOSP-Dis</b>	19,78 (0,73)	18,65 (2,12)	0,036*
<b>FCSRT- RDT</b>	6,25 (3,78)	2,75 (3,05)	0,001*	<b>VOSP-Loc</b>	8,83 (1,85)	7,76 (2,92)	0,347
<b>FCSRT- Índex</b>	0,29 (0,18)	0,16 (0,14)	0,009*	<b>DT-Pdual</b>	87,95 (23,54)	-	-

Valor p, U de Mann-Whitney, MA, malaltia d'Alzheimer, LCR, líquid cefalorraquídi, A, proteïna beta-Amiloide en LCR, T, proteïna Tau fosforilada en LCR, DD, dígets directes, DI, dígets inversos, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color, TOLDx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task

## Annex 5b: Dades descriptives i diferència de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives i perfils Neuronorma dels diferents subgrups de subjectes CS segons l'esquema A/T/N i l'escala GDS

**Taula A-8: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups CS (A-T-N-) i CS (A+T±N±) en LCR**

	CS A-T-N- (n=24)	CS A+T±N± (n=17)	valor p	CS A-T-N- (n=24)	CS A+T±N± (n=17)	valor p
<b>DD</b>	5.54 (0.98)	5.29 (0.85)	0.543	16,29 (5,14)	13,44 (4,66)	0,087
<b>DI</b>	4.25 (1,11)	3.88 (1,27)	0,293	16,62 (4,84)	12,73 (2,48)	0,018*
<b>CD</b>	5.38 (1,01)	5,29 (0,98)	0,898	19,33 (1,95)	18,82 (1,47)	0,199
<b>CI</b>	4,58 (0,93)	4,76 (0,90)	0,432	20,50 (4,62)	16,94 (3,27)	0,016*
<b>TMT- A</b>	49,08 (12,40)	48,18 (16,62)	0,633	14,04 (3,92)	12,82 (4,72)	0,270
<b>TMT- B</b>	122,04 (64,77)	121,06 (77,47)	0,560	88,29 (14,56)	87,88 (16,03)	0,731
<b>SDMT</b>	34,50 (10,14)	38,18 (11,97)	0,289	59,92 (9,30)	58,41 (11,47)	0,465
<b>BNT</b>	50,91 (5,94)	49,56 (4,83)	0,224	30,38 (7,57)	30,18 (10,14)	0,979
<b>TT</b>	33,86 (2,06)	32,34 (2,21)	0,019*	3,46 (2,15)	4,35 (1,69)	0,130
<b>JLO</b>	22,21 (3,98)	23,06 (4,72)	0,515	41,33 (18,27)	36,18 (15,93)	0,368
<b>FCRO- CT</b>	173,42 (67,12)	219,76 (89,86)	0,076	48,92 (20,79)	67,53 (20,77)	0,010*
<b>FCRO- C</b>	28,81 (4,57)	30,15 (3,48)	0,449	293,04 (125,68)	225,82 (132,85)	0,451
<b>FCSRT- 1A</b>	6,33 (2,26)	6,06 (1,56)	0,376	338,17 (134,67)	403,35 (133,07)	0,261
<b>FCSRT- RLLT</b>	23,54 (7,58)	22,82 (4,07)	0,450	17,38 (1,53)	16,56 (2,78)	0,402
<b>FCSRT -RT</b>	40,50 (7,53)	41,24 (3,34)	0,449	9,14 (1,90)	9,00 (2,16)	0,840
<b>FCSRT- RDLL</b>	9,88 (2,47)	8,41 (2,32)	0,049*	19,77 (0,53)	19,81 (0,40)	0,982
<b>FCSRT- RDT</b>	14,63 (2,04)	13,65 (1,54)	0,015*	8,86 (1,08)	8,88 (1,20)	0,950
<b>FCSRT- Índex</b>	0,74 (0,19)	0,73 (0,12)	0,517	89,20 (17,33)	80,78 (23,62)	0,575

Valor p, U de Mann-Whitney, CS, cognitivament sans, LCR, líquid cefalorraquidi, A, proteïna beta-Amiloide en LCR, N, proteïna Tau fosforilada en LCR, DD, dígit directes, DI, dígit inversos, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task



**Taula A-9: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups GDS 1 vs GDS 2**

	GDS 1 (n=16)		GDS 2 (n=26)		valor p		
	GDS 1 (n=16)	GDS 2 (n=26)	GDS 1 (n=16)	GDS 2 (n=26)	GDS 1 (n=16)	GDS 2 (n=26)	valor p
<b>DD</b>	5,31 (1,08)	5,50 (0,81)	0,330	0,330	14,41 (5,46)	15,50 (4,81)	0,525
<b>DI</b>	4,13 (1,20)	4,00 (1,23)	0,818	0,818	14,78 (4,75)	15,08 (5,19)	0,887
<b>CD</b>	5,56 (1,03)	5,12 (1,03)	0,232	0,232	19,38 (1,67)	18,96 (1,80)	0,791
<b>CI</b>	4,56 (0,93)	4,69 (0,88)	0,768	0,768	20,94 (4,36)	17,92 (4,09)	0,025*
<b>TMT- A</b>	46,06 (9,37)	49,73 (16,43)	0,641	0,641	13,69 (3,75)	13,42 (4,52)	0,639
<b>TMT- B</b>	118,25 (73,60)	122,50 (67,60)	0,816	0,816	89,75 (12,85)	88,15 (16,96)	0,632
<b>SDMT</b>	37,38 (11,76)	35,38 (10,34)	0,517	0,517	59,69 (9,07)	59,54 (11,02)	0,979
<b>BNT</b>	51,53 (3,27)	49,58 (6,34)	0,478	0,478	29,56 (9,05)	31,65 (9,47)	0,436
<b>TT</b>	33,23 (2,27)	33,13 (2,22)	0,976	0,976	3,19 (1,83)	4,15 (2,03)	0,169
<b>JLO</b>	22,44 (2,92)	22,62 (4,90)	0,640	0,640	42,00 (16,95)	38,12 (17,68)	0,688
<b>FCRO- CT</b>	195,44 (88,18)	187,65 (75,88)	0,796	0,796	50,19 (23,33)	59,27 (22,35)	0,182
<b>FCRO- C</b>	28,65 (3,76)	29,86 (4,33)	0,222	0,222	317,69 (91,18)	306,54 (146,69)	0,650
<b>FCSRT- 1A</b>	6,44 (2,13)	6,04 (1,89)	0,423	0,423	367,88 (91,45)	362,31 (157,21)	0,876
<b>FCSRT- RLLT</b>	24,88 (6,91)	22,15 (5,67)	0,217	0,217	16,60 (2,38)	17,39 (1,99)	0,325
<b>FCSRT- RT</b>	40,88 (5,45)	40,88 (6,49)	0,716	0,716	10,00 (1,85)	8,48 (1,83)	0,019*
<b>FCSRT- RDLL</b>	9,56 (3,08)	9,00 (2,08)	0,366	0,366	19,73 (0,46)	19,83 (0,48)	0,309
<b>FCSRT- RDT</b>	14,25 (1,81)	14,27 (1,97)	0,841	0,841	8,87 (1,06)	8,92 (1,18)	0,854
<b>FCSRT- Índex</b>	0,72 (0,15)	0,75 (0,17)	0,492	0,492	86,61 (20,96)	85,02 (20,02)	0,557

valor p, U de Mann-Whitney, GDS, Global Deterioration Scale, DD, digits directes, DI, digits inversos, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color; Stroop PC, paraula-color; TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes; MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task



**Taula A-10: Mitjanes, desviacions estàndards i valor p de la comparació de mitjanes de les puntuacions brutes de les variables cognitives entre grups CS GDS 1 (A-T-N-) i CS Estadi 2 (A+T±N±) en LCR**

	CS		valor p		CS		valor p	
	GDS 1 A-T-N- (n=10)	CS Estadi 2 A+T±N± (n=11)	GDS 1 A-T-N- (n=10)	CS Estadi 2 A+T±N± (n=11)	GDS 1 A-T-N- (n=10)	CS Estadi 2 A+T±N± (n=11)	GDS 1 A-T-N- (n=10)	CS Estadi 2 A+T±N± (n=11)
<b>DD</b>	5,50 (1,27)	5,45 (0,93)	0,854		15,95 (5,92)	14,32 (5,05)	0,503	
<b>DI</b>	4,30 (1,34)	3,91 (1,44)	0,507		16,50 (4,45)	13,18 (4,82)	0,129	
<b>CD</b>	5,80 (1,03)	5,36 (1,03)	0,421		19,60 (1,90)	18,73 (1,62)	0,299	
<b>CI</b>	4,60 (1,07)	4,91 (0,94)	0,469		22,60 (4,06)	16,27 (3,07)	0,002*	
<b>TMT- A</b>	47,30 (8,29)	50,45 (18,97)	1,00		14,60 (3,89)	13,18 (5,47)	0,337	
<b>TMT- B</b>	113,20 (39,34)	118,00 (55,93)	0,833		93,40 (13,19)	90,18 (18,42)	0,622	
<b>SDMT</b>	37,90 (11,01)	39,09 (11,35)	0,689		62,30 (9,12)	60,09 (13,09)	0,671	
<b>BNT</b>	51,89 (3,62)	48,70 (5,66)	0,189		30,40 (31,50)	31,17 (9,63)	0,595	
<b>TT</b>	33,94 (1,49)	32,45 (1,83)	0,096		3,10 (2,13)	4,91 (1,64)	0,054	
<b>JLO</b>	22,60 (3,27)	23,55 (5,65)	0,459		42,30 (19,48)	33,27 (17,04)	0,307	
<b>FCRO- CT</b>	168,60 (49,69)	208,64 (70,80)	0,181		44,20 (21,66)	71,55 (18,48)	0,010*	
<b>FCRO- C</b>	28,50 (4,61)	30,82 (3,99)	0,158		302,20 (100,15)	331,64 (159,32)	0,888	
<b>FCSRT- 1A</b>	6,80 (2,30)	6,18 (1,47)	0,280		346,40 (97,53)	403,18 (159,90)	0,526	
<b>FCSRT- RLLT</b>	25,50 (7,83)	22,27 (3,16)	0,191		17,44 (1,51)	17,30 (2,50)	1,00	
<b>FCSRT -RT</b>	41,30 (6,72)	41,82 (3,66)	0,620		9,78 (2,05)	8,20 (2,10)	0,114	
<b>FCSRT- RDLL</b>	10,30 (3,06)	8,45 (2,07)	0,076		19,89 (0,33)	20,00 (0,00)	0,292	
<b>FCSRT- RDT</b>	14,80 (1,87)	13,82 (1,66)	0,089		9,00 (1,00)	9,00 (1,25)	0,930	
<b>FCSRT- Índex</b>	0,75 (0,18)	0,76 (0,14)	1,00		89,72 (16,52)	80,43 (22,48)	0,360	

Valor p.U de Mann-Whitney, CS, cognitivament sans, LCR, líquid cefalorraquídi, GDS, Global Deterioration, DD, dígets directes, DI, dígets inversos, TMT, Trail Making Test, SDMT, Symbol Digit Modalities Test, BNT, Boston Naming Test, TT, Token Test, JLO, Judici d'Orientació de Línies de Benton, FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, CT, copia temps, FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, 1A, 1r assaig, RLLT, record lliure total, RT, record total, RDLL, record diferit lliure, RDT, record diferit total, FVS, fluència verbal semàntica, FVF, fluència verbal fonològica, Stroop P, paraula, Stroop C, color, Stroop PC, paraula-color, TOL-Dx, Torre de Londres versió Drexel, TC, total correctes, MT, moviments totals, Ini, iniciació, Exe, execució, Res, resolució, VOSP, Visual Object and Space Perception Battery, Obj, objectes, Sil, siluetes, Discriminació, Loc, localització, DT, Dual Task

Àmbit cognitiu/test neuropsicològic		Percentils i puntuacions escalars corresponents																	
		<1	1	2	3-5	6-10	11-18	19-28	29-40	41-59	60-71	72-81	82-89	90-94	95-97	98	99	>99	
Dígit	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Test de Corsi	Directes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Inversos	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Trail Making Test	Part A (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Part B (segons)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
SDMT	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Boston Naming Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Token Test		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Judici d'orientació de línies		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Figura de Rey	Còpia-correcció	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Còpia-temps	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
FCSRT	Record lliure 1r assaig	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record lliure total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record diferit lliure	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record diferit total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Figura de Rey	Record a 3 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Record a 30 min	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Reconeixement	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Fluència	Animals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Lletra "P"	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Stroop	Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Color	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Color-Paraula	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
TOL-Dx	Total correctes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Moviments totals	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Temps d'inici total	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Temps total d'execució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Temps total de resolució	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
VOSP	Decisió d'objecte	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Siluetes Progressives	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Discriminació de la posició	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
	Localització del número	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	

● CS GDS 1 (A-T-N-) ▲ CS ESTADI 2 (A+T±N±)

**Figura A-7:** Perfil Neuronorma dels subjectes CS GDS 1 A-T-N- (n=10) vs CS Estadi 2 A+T±N± (n=11)



**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**  
Facultat de Medicina





**2020**  
**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**  
Facultat de Medicina

