

**ESTUDIO LONGITUDINAL Y
CARACTERIZACIÓN COGNITIVA DE
PORTADORES DE LA MUTACIÓN C.709-1G>A
EN EL GEN DE LA PROGRANULINA.**

TESIS DOCTORAL

MYRIAM BARANDIARAN AMILLANO

Memoria presentada para optar al título de Doctora por la UPV/EHU

Departamento de Neurociencias

Facultad de Medicina y Odontología



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

DIRECTORES

JOSÉ FÉLIX MARTÍ-MASSÓ

ADOLFO LÓPEZ DE MUNAIN ARREGUI

Donostia-San Sebastián

2016

A Pitu

A Mikel, Markel, Lauren y Telmo

AGRADECIMIENTOS

Todos estos años en los que he trabajado en el campo de la neuropsicología y de las enfermedades neurodegenerativas me han brindado la oportunidad de conocer personas que han dejado huella en mí. Gracias a todas ellas he podido realizar este trabajo.

En primer lugar, y antes que a nadie, quiero agradecer a todos las participantes de este estudio por su generosidad y valentía, porque todos ellos han conocido en primera línea esta enfermedad y mirar al frente y dedicar el tiempo a ello es un acto que demuestra una gran valía humana. A los enfermos que sin tener nombre ni foto tienen voz en este trabajo. Gracias a Miren, Iñaki, Elena, Mikel, Carmen, Josefa, María.... Porque hemos aprendido de vosotros y espero que de esta línea de investigación salgan nuevos avances.

A mis directores de tesis, José Félix Martí Massó y Adolfo López de Munain, gracias por creer en mí, por ayudarme en este camino, por creer que una neuropsicóloga podía decir algo en un servicio de Neurología, por el estímulo hacia el aprendizaje constante que me habéis aportado. Gracias.

Comencé mi andadura en la Clínica Psicogeriátrica "Josefina Arregui". De aquella época guardo en el recuerdo a Inés Francés, Teresa Marcellán y Benar Intxaurreondo. Todas éramos muy jóvenes y teníamos el entusiasmo, el arranque, y las ganas de trabajar y de saber. Reímos, lloramos, y desde luego, trabajamos con ahínco. En esta época conocí a Pitu Manubens. Todavía hoy le echo de menos. Recuerdo su pelo blanco impoluto, su entusiasmo con el aprender de las demencias, su mirada intensa. Gracias por todo lo que aprendí con todos vosotros.

Una vez en Donostia, Juanjo Calvo me ha animado y apoyado en los momentos más duros de alguna época.

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología. Siempre he dicho que es un lujo trabajar con todos vosotros, poder salir a las 15h con una carcajada en el estómago. Es un grupo del cual me siento muy orgullosa de formar parte y con el que aprendo todos los días.

A mis amigos de los tiempos de la Autónoma, donde se empezó a gestar mi pasión por esta disciplina, Guille, Jaio, Jaso. A mis compañeros del Instituto Bionostia, Ainhoa, Ana, Miren, David... A mis compañeras de la Unidad de Psicogeriatría del Hospital

Bermingham, Elena, Asuntxo, Miriam, Isabel, Marta. Todos han contribuido de alguna manera a este trabajo.

A Begoña, gracias por ser como eres. Por tu curiosidad insaciable, tu rigor, tu saber, pero sobre todo por tu amistad... Te seguiré agarrando de la mano en los aterrizajes en Hondarribia. Gracias.

Fermín, compañero de andadura. Gracias por tu sonrisa, tus aportaciones, tus correcciones, por soportar mi "expansividad". Nos hemos hecho amigos en este camino y seguiremos trabajando duro en todo esto, y seguiremos con los primates, los bonobos, la cognición social, las "meteduras de pata" y demás aspectos que nos hace humanos.

Gracias a mis compañeras neuropsicólogas. Ha sido un placer trabajar con vosotras, con vuestro aporte de "aire fresco", de ganas e ilusión. Con Ainara Estanga inicié esta andadura, Andone Sistiaga aportó su conocimiento, María De Arriba ha sido mi compañera en estos últimos años, Inés, Juliana, Sara, Naroa, Fernando, todas ellas han aportado ideas, horas, sonrisas. Gracias.

Esther, ¿cómo decirte lo importante que eres en mi vida?. Gracias por estar siempre ahí, escuchando pacientemente y aportando tu sensatez. Esta tesis también es para ti, para Iñaki, Maialen, Beñat y Garazi. Gracias.

Mi familia es el pilar de mi vida. Mi padre me inculcó desde muy pequeña el tesón y el esfuerzo. Ama, de ti he aprendido tu sonrisa abierta, ante todo y a pesar de todo. Mis hermanas y hermanos son mi base emocional, Alberto, Cesar, Eva, Elene, Malu, Gari, Luxi y María, piezas fundamentales.

Mikel, gracias. Gracias por no poner nunca una mala cara ante mis ausencias, mis horas de trabajo, por compartir conmigo todo este esfuerzo. Tú mejor que nadie sabes el esfuerzo, la dedicación, la motivación. Gracias por apoyarme siempre, por ser un ejemplo de cómo un compañero puede hacer que una mujer concilie perfectamente el trabajo y la familia. Gracias, por todas las horas dedicadas a llevar a niños a pediatra, a gestionar la casa, a "dejarme hacer".

Y por último, mis hijos, Markel, Lauren y Telmo, todo este esfuerzo espero que en un futuro os venga devuelto. ¡Va por vosotros!.

UN COMIENZO

Érase que se era una playa tranquila en Tarragona. Intentaba leer mientras mis hijos de 11 y 10 años buscaban conchas y el de 6 meses dormía la siesta mañanera. En ella me encontraba el 17 de julio del 2006, cuando mi paz la turbó el sonido de un teléfono. Miré el remitente, Dr. López de Munain, acepté la llamada. La pregunta directa fue “¿dónde estás?, ¿cómo no estás en Madrid?”. Le contesté “pero, ¡si estoy de vacaciones en Tarragona!”. El siguió con la conversación entusiasmado diciéndome que ya sabía lo que tenía un paciente que llevábamos estudiando durante algún tiempo. Estaba en la Conferencia Internacional de la Enfermedad de Alzheimer, donde los Dres. Baker y Cruts habían comunicado el descubrimiento de la mutación en progranulina. Y aquí acabó mi paz. Durante todo el verano (en aquella época yo disfrutaba de una excedencia maternal y de la casa de mis padres en Alsasua) estuve cogiendo autobuses para ir a ver a pacientes con demencia frontal o síndrome corticobasal. Comenzó entonces una línea de investigación que, con altos y bajos, se ha mantenido hasta hoy. Fruto de ella es este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE

Índice de tablas, figuras e imágenes.....	11
Abreviaturas.....	15
Resumen.....	17
Summary.....	19
Índice.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 CEREBRO Y CONDUCTA. HISTORIA.....	25
1.2 LÓBULOS FRONTALES.....	33
1.2.1. Neuroanatomía.....	34
1.2.2. Corteza prefrontal.....	35
1.2.3. Implicación del lóbulo frontal en las funciones ejecutivas, la cognición y la conducta.....	39
1.3. LÓBULOS TEMPORALES.....	46
1.3.1. Neuroanatomía.....	46
1.3.2. Implicación del lóbulo temporal en la conducta y en la cognición.....	49
1.4. MODELOS DE REDES NEURALES.....	51
2. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.....	53
2.1. HISTORIA.....	55
2.2 CLÍNICA.....	56
2.2.1. Demencia Frontotemporal variante conductual (DFT-vc).....	58
1.2.1. Introducción a las Afasias Progresivas Primarias.....	62
1.2.2. Patogenia.....	70
1.2.3. Genética.....	73
2.3. PROGRANULINA.....	74
2.3.1. Expresión.....	75
2.3.2. Funciones.....	75
2.3.3. Mutaciones en granulina.....	76
2.3.4. Mecanismos patogénicos.....	76
2.4. DLFT ASOCIADA A LA MUTACIÓN EN GRANULINA.....	78
2.4.1. Epidemiología.....	78
2.4.2. Perfil clínico y neuropsicológico.....	78
2.4.3. Mutación c.709-1G>A en el gen <i>GRN</i>	79
2.4.4. Neuroimagen.....	79
3. JUSTIFICACIÓN TEÓRICA.....	81
3.1. Planteamiento del problema.....	85
4. HIPÓTESIS.....	87
4.1. Estudio cognitivo transversal.....	89
4.2. Estudio de neuroimagen transversal.....	89
4.3. Estudio longitudinal.....	89

5. OBJETIVOS	91
5.1. Estudio cognitivo transversal.....	93
5.2. Estudio de neuroimagen	93
5.3. Estudio longitudinal	93
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	95
6.1. Pruebas neuropsicológicas	97
6.2. Procedimiento	105
6.2.1. Exploración Neuropsicológica.....	106
6.2.3. Estudio molecular	108
6.2.4. Neuroimagen.....	109
6.2.4. Análisis de datos.....	109
7. RESULTADOS	113
7.1. Resultados del estudio transversal	115
7.2. Resultados del estudio de neuroimagen	121
7.3. Resultados del estudio longitudinal	127
7.3.1. Resultados estudio Intergrupo.....	129
7.3.2. Resultados estudio Intragrupo.....	138
8.- DISCUSIÓN.....	151
8.1. Estudio transversal.....	153
8.2. Estudio de neuroimagen	157
8.3. Estudio longitudinal	162
CONCLUSIONES.....	175
BIBLIOGRAFÍA	179
Publicaciones relacionadas con esta tesis	205
Otras publicaciones relacionadas en las que ha participado	221
ANEXOS	223

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i> Criterios diagnósticos de la DFT.....	58
<i>Tabla 2</i> Criterios diagnósticos de la DFT-vc.....	59
<i>Tabla 3.</i> Rasgos clínicos destacables de cada variante de DFT.....	69
<i>Tabla 4</i> Características etiopatogénicas de la DLFT.....	71
<i>Tabla 5.</i> Armonización del sistema de clasificación neuropatológico.....	72
<i>Tabla 6</i> Genes implicados, localización en cromosoma y frecuencia de la mutación	73
<i>Tabla 7.</i> Batería neuropsicológica.....	98
<i>Tabla 8</i> Secuencia de las pruebas neuropsicológicas.....	107
<i>Tabla 9.</i> Datos sociodemográficos	115
<i>Tabla 10.</i> Rendimientos neuropsicológicos de los grupos.....	115
<i>Tabla 11.</i> Análisis de tipo de errores en la Denominación de Boston	117
<i>Tabla 12</i> Rendimiento en pruebas neuropsicológicas (dominios y puntuaciones z)	117
<i>Tabla 13</i> Análisis descriptivo.....	127
<i>Tabla 14</i> Distribución de los participantes en el seguimiento.....	128
<i>Tabla 15</i> Test de diferencia de medias. Variables de Screening global. 1ª Visita.....	129

Tabla 16. Test de diferencia de medias. variable Funciones cognitivas . 1ª Visita.....	130
Tabla 17 Test de diferencia de medias. Variables de Dominios. 1ª Visita.	131
Tabla 18. Test de diferencia de medias. Variables de Screening global. 2ª Visita	131
Tabla 19. Test de diferencia de medias. Variables Funciones cognitivas. 2ª Visita	132
Tabla 20. Test de diferencia de medias. variables Dominios. 2ª visita	133
Tabla 21. Test de diferencia de medias. Variables de Funcions cognitivas. 3ª visita.	134
Tabla 22. Test de diferencia de medias. Variables de Dominios. 3ª visita.....	135
Tabla 23. Test de diferencia de Medias. Variables de Dominios >50. 3ª Visita	136
Tabla 24 Análisis de Covarianza.	137
Tabla 25. Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1 medida	139
Tabla 26. Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª en las variables Dominios.....	140
Tabla 27. Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª.....	141
Tabla 28. Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª vs 2ª en las variables Dominios	142
Tabla 29. Test de diferencia de medias. seguimiento 3ª vs 1ª.....	143
Tabla 30. Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª vs 1ª en las variables Dominios	144
Tabla 31. Porcentaje de sujetos que empeoran de V1 a V3.....	146
Tabla 32. Rendimientos en tercera visita en POFA	147
Tabla 33. Rendimientos en cada dominio de los portadores que han tenido al menos dos visitas.....	149

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Evolución de las visitas del estudio longitudinal	106
<i>Figura 2.</i> Diagramas de caja de TMT-A y Denominación de Boston en función de la edad y el estatus	120
<i>Figura 3.</i> Puntuaciones medias en TMT-A y Denominación de Boston en función de la edad y el estatus	120
<i>Figura 4.</i> Análisis de correlación entre el grosor cortical y la edad.....	122
<i>Figura 5.</i> Análisis del grosor cortical en base a regiones seleccionadas a priori	124
<i>Figura 6.</i> Análisis de correlación entre el grosor cortical y resultados de pruebas neuropsicológicas para portadores	126
<i>Figura 7.</i> Evolución de ambos grupos en las tres visitas	145
<i>Figura 8.</i> Porcentaje de disminución en rendimientos	146
<i>Figura 9.</i> Porcentaje de aciertos en la tarea de reconocimiento de emociones.....	147

ÍNDICE DE IMÁGENES

<i>Imagen 1.</i> René Descartes.....	25
<i>Imagen 2.</i> Franz Josef Gall.....	26
<i>Imagen 3.</i> Paul Broca.....	27
<i>Imagen 4.</i> Carl Wernicke.....	28
<i>Imagen 5.</i> John Hughlings-Jackson.....	29
<i>Imagen 6.</i> Santiago Ramón y Cajal.....	30
<i>Imagen 7.</i> Dibujos de Ramón y Cajal.....	30
<i>Imagen 8.</i> Alexander Romanovich Luria.....	31
<i>Imagen 9.</i> Lóbulo frontal.....	33
<i>Imagen 10.</i> Corteza Prefrontal.....	35
<i>Imagen 11.</i> Partes de la corteza prefrontal.....	36
<i>Imagen 12.</i> Lóbulo temporal.....	46

Imagen 13. Estructura de la progranulina humana.....74
Imagen 14. Rostros humanos expresando emociones básicas.....104
Imagen 15. Hipótesis de la propagación de la proteína TDP-43 en el cerebro humano.....170

ABREVIATURAS

AGD	<i>Argyrophilic grain disease</i>
APNF	Afasia Progresiva No Fluente
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Afasia Progresiva Primaria
APP-L	Afasia Progresiva Primaria Logopénica
APP-VS	Afasia Progresiva Primaria Variante Semántica
A β	Beta-amiloide
<i>C9orf72</i>	<i>Chromosome 9 open reading frame 72</i>
CAD	Circuito de Activación por Defecto
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CEO	<i>Chief Executive Officer</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.</i>
CGA	Corteza Cingulada Anterior
<i>CHMP2B</i>	<i>Chromatin-modifying protein 2B</i>
COF	Córtex Orbitofrontal
COMPf	Córtex Orbitomedial Prefrontal
CPF	Córtex Prefrontal
CPFDL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
CPFVM	Corteza Prefrontal Ventromedial
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
CTh	<i>Cortical Thickness</i>
DCA	Deterioro Cognitivo Asintomático
DFHD	Demencia Frontal sin Histología Distintiva
DFNA	Demencia Frontal de Tipo No Alzheimer
DFT	Demencia Frontotemporal
DFT-vc	Demencia Frontotemporal variante conductual
DLFT	Degeneración Lobar Frontotemporal
DLFT-tau	Degeneración Lobar Frontotemporal asociada a acúmulos de la proteína tau
DLFT-TDP	Degeneración Lobar Frontotemporal asociada a acúmulos de la proteína TDP-43
DLFT-U	Degeneración Lobar Frontotemporal Ubiquitin positiva
DLFT-UPS	Degeneración Lobar Frontotemporal <i>Ubiquitin Proteasome System</i>
DS	Demencia Semántica
EA	Enfermedad de Alzheimer
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
ELP	Esclerosis lateral Primaria
EM	Enfermedad de Motoneurona
FFEE	Funciones Ejecutivas
<i>FTD-3</i>	<i>Frontotemporal Dementia linked to chromosoma 3</i>
<i>FUS</i>	<i>Fused in Sarcoma</i>
FVF	Fluencia Verbal Fonética
FVS	Fluencia Verbal Semántica
GRN	Gen granulina
GSP	Gliosis Subcortical Progresiva

<i>IBMPFD</i>	<i>Inclusion Body Myopathy with Paget Disease</i>
<i>IC</i>	<i>Intervalo de confianza</i>
<i>IGT</i>	<i>Iowa Gambling Test</i>
<i>LCR</i>	<i>Líquido Ceforraquídeo</i>
<i>MAPT</i>	<i>Microtubule Associated Protein Tau gene</i>
<i>miRNA</i>	<i>MicroRNA</i>
<i>MMSE</i>	<i>Mini Mental State Examination</i>
<i>MSTD</i>	<i>Multiple system tauopathy with dementia</i>
<i>NFT-demencia</i>	<i>Neurofibrillary tangle predominant dementia</i>
<i>NMD</i>	<i>Nonsense-mediated Decay</i>
<i>PGRN</i>	<i>Progranulina</i>
<i>PiD</i>	<i>Pick's Disease</i>
<i>POFA</i>	<i>Picture of Facial Affect</i>
<i>PSEN1</i>	<i>Presenilina 1</i>
<i>PSEN2</i>	<i>Presenilina 2</i>
<i>PSP</i>	<i>Parálisis Supranuclear Progresiva</i>
<i>RMf</i>	<i>Resonancia Magnética funcional</i>
<i>SCB</i>	<i>Síndrome Corticobasal</i>
<i>SNC</i>	<i>Sistema Nervioso Central</i>
<i>TARDBP</i>	<i>Transactive response DNA-binding protein</i>
<i>TDP-43</i>	<i>TARDNA-Binding Protein 43</i>
<i>TMT-A</i>	<i>Trail Making Test A</i>
<i>TMT-B</i>	<i>Trail Making Test B</i>
<i>ToM</i>	<i>Theory of Mind</i>
<i>UPS</i>	<i>Ubiquitin proteasome system</i>
<i>VCP</i>	<i>Valosin-containing protein</i>
<i>VBM</i>	<i>Voxel Based Morphometry</i>
<i>WAIS</i>	<i>Weschler Adult Intelligence Scale</i>
<i>WCST</i>	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

Resumen

La Demencia Frontotemporal (DFT) engloba a un grupo de enfermedades neurodegenerativas clínica y neuropatológicamente heterogéneas, que afectan a los lóbulos frontales y temporales, y cuyos síntomas principales son alteraciones en la conducta y en el lenguaje, con una relativa preservación de la memoria.

La historia familiar positiva se presenta en el 25-50% de los casos. En el año 2006 se identificó la Granulina (*GRN*) como segundo gen relacionado con DFT, situado en el cromosoma 17, con mutaciones en *GRN* responsables de un importante número de casos con DFT familiar. En el año 2008 se describieron las manifestaciones clínicas de una serie de familias del País Vasco con la mutación c.709-1G>A en *GRN* (López de Munain et al., 2008).

El trabajo que se presenta en esta tesis está dividido en tres estudios cuyo objetivo principal es la caracterización cognitiva de portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* y la identificación de rasgos cognitivos alterados en una posible fase preclínica.

El primer estudio fue un estudio transversal con una muestra de 13 portadores asintomáticos y de 19 no portadores. Los resultados mostraron diferencias entre los grupos en el dominio de atención y en una prueba de lenguaje. Por otro lado, en el grupo de portadores la edad correlacionaba con un peor rendimiento en un mayor número de pruebas neuropsicológicas y además esta relación era de mayor intensidad que en el grupo de no portadores.

El segundo estudio fue un estudio de neuroimagen cuyos objetivos eran analizar cambios en el grosor cortical dependiendo de la condición de portadores de la mutación c.709-1G>A y de no portadores y correlacionar estos cambios con las medidas cognitivas. Los resultados revelaron una disminución del grosor cortical en el lóbulo temporal en relación con la edad en los portadores de la mutación.

El tercer estudio consistió en un estudio longitudinal en tres visitas espaciadas en dos años cada una de ellas. Para este estudio se contó con una muestra inicial de 15 portadores asintomáticos y 25 no portadores. Los resultados en la comparación entre visitas confirmaron la existencia de diferencias en atención y flexibilidad cognitiva. El seguimiento temporal mostró un declinar marcado en el reconocimiento de emociones en el grupo de portadores. En el seguimiento individual se identificaron a 4 portadores en rangos de Deterioro Cognitivo Asintomático.

Los resultados de esta tesis confirman la existencia de diferencias cognitivas entre portadores y no portadores y confirman la existencia de una fase preclínica cognitiva con afectación principal del reconocimiento de emociones.

Summary

Frontotemporal dementia (FTD) comprises a group of neurodegenerative disorders, clinical and neuropathologically heterogeneous, which predominantly affect the frontal and temporal lobes whose main symptom is a gradual deterioration in behavior, personality and language, with a relative preservation of memory.

A positive family history is observed in 25-50% of cases. In 2006 the progranulin (*GRN*) was identified as a second gene linked to frontotemporal dementia, located on chromosome 17 with *GRN* mutations responsible for a significant number of cases of familial FTD. In 2008 our group described the clinical phenotype of a number of families in the Basque Country with the c.709-1G>A *GRN* mutation.

The work presented in this thesis is divided in three studies whose main objective is the characterization of asymptomatic cognitive carriers of the c.709-1G>A *GRN* mutation in and the identification of a cognitive preclinical phase.

The first study is a cross-sectional study including 13 asymptomatic *GRN* mutation carriers and 19 non-carriers. We observed differences between both groups in the attention and language domains. In addition, the age in *GRN* mutation carriers group correlated better with neuropsychological performance.

The second study analyzed structural neuroimaging by cortical thickness comparison between 13 presymptomatic *GRN* mutation carriers and 13 healthy controls. Presymptomatic *GRN* mutation carriers presented a different pattern of age-related cortical thinning in the temporal lobe compared with controls

The third study is a neuropsychological longitudinal study assessing 15 presymptomatic *GRN* mutation carriers and 25 non-carriers. There were differences in attention and cognitive flexibility across visits. We observed a marked decline in emotion recognition in the group of *GRN* mutation carriers. Individual evaluation across time showed that 4 *GRN* mutation carriers developed asymptomatic cognitive impairment.

This thesis confirms the existence of cognitive differences between *GRN* mutation carriers and non-carriers. We also confirmed the existence of a cognitive preclinical phase with specific decline in *GRN* mutation carriers in emotional recognition.

1. INTRODUCCIÓN

La Demencia Frontotemporal (DFT) comprende un grupo de enfermedades neurodegenerativas, clínica y neuropatológicamente heterogéneas, que afectan predominantemente a los lóbulos frontales y temporales, y cuyo principal síntoma es una alteración progresiva de la conducta, de la personalidad y del lenguaje con una relativa preservación de la memoria. Además, de la alteración cognitiva, se pueden añadir parkinsonismo, síndrome córticobasal y enfermedad de motoneurona (McKhann et al., 2001).

Los datos epidemiológicos descritos en la literatura determinan una incidencia de DFT situada entre el 3, 4 por 100.000, afectando ambos sexos por igual (D. S. Knopman & Roberts, 2011). Se trata de la segunda causa de demencia en pacientes menores de 65 años (Rascovsky et al., 2011).

Las formas clínicas de presentación características son: la DFT variante conductual (DFT-vc), la afasia progresiva no fluente (APNF) y la demencia semántica (DS), estas últimas caracterizadas por trastornos del lenguaje.

La patología de la DLFT es heterogénea y se puede dividir en grupos atendiendo a las características histopatológicas que comparten. Por una parte, se encuentran los casos con inclusiones patológicas que contienen proteína tau (DLFT-tau), y por otra parte, se hallan los trastornos con inclusiones ubiquitin-positivas (DLFT-U) en las que no existe patología tau. Posteriormente se ha identificado la TAR-DNA *binding protein* (TDP-43), la cual puede ser la proteína primaria de la enfermedad en la mayoría de los casos de DLFT-U (Cairns et al., 2007). Más recientemente se han descrito casos de DLFT-U y otras entidades patológicas relacionadas en las que existen inclusiones ubiquitinadas cuyo componente principal es la proteína denominada *fused in sarcoma* (FUS) (M. Neumann et al., 2009). Todavía existe un pequeño porcentaje de pacientes con DLFT-U en los que no se han identificado las proteínas ubiquitinadas no han sido todavía identificadas, y a este grupo se le denomina DLFT-UPS (ubiquitin proteasome system).

La historia familiar positiva se presenta en el 25-50% de los casos, indicando un componente genético importante y siguiendo la mayoría de las veces un patrón autosómico dominante. En 1998 se identificaron en el cromosoma 17 las mutaciones en *MAPT* (de *Microtubule Associated Protein Tau* gene) en familias con DFT y parkinsonismo (Hutton et al., 1998). En el año 2006 se identificó el gen de la Progranulina (*GRN*) (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006) como segundo gen relacionado con DFT, situado en el cromosoma 17, y con mutaciones en *GRN* responsables de un importante número de casos con DFT familiar.

Recientemente se han identificado mutaciones genéticas en otros genes como en el *C9orf72*, también relacionada con ELA (Callister & Pickering-Brown, 2014; DeJesus-Hernandez et al., 2011).

En el año 2008 se describieron las manifestaciones clínicas de una serie de familias del País Vasco con la mutación c.709-1G>A en *GRN* (López de Munain et al., 2008). En este contexto, nos encontramos con la posibilidad de identificar portadores asintomáticos de la mutación que aún no muestran síntomas de demencia, con los que poder evaluar la existencia de una posible fase preclínica de la DFT por mutación en *GRN*, así como su evolución.

1.1 CEREBRO Y CONDUCTA. HISTORIA

En la actualidad es obvio que la mente reside en el cerebro pero esto no fue siempre así. En la Grecia Antigua, Aristóteles (384-322 a.d.C.) creía que un órgano tan grasiento, inmóvil, y escaso de sangre (en cadáveres) era prácticamente inútil. Juzgaba más lógico atribuir al corazón la función mental (Álvarez, 2012). Sin embargo, no todos los autores clásicos compartían esta concepción. Una nueva corriente de pensamiento había surgido décadas antes a partir de las observaciones de Hipócrates (460-377 a.d.C. aproximadamente). De él es la frase: "los hombres deberían saber que del cerebro y nada más que del cerebro vienen las alegrías, el placer, la risa, el odio, las penas, el dolor, el abatimiento y las lamentaciones".

Varios siglos después, Galeno (aproximadamente 130-200 d.C) se convierte en una referencia clave en su tiempo. Aportó su teoría del "pneuma" psíquico en la que se postulaba que los procesos mentales o las facultades de la mente se encontraban situadas en las cavidades ventriculares del cerebro.

Con la llegada del Renacimiento europeo y el inicio de la Edad Moderna se volvió a la observación de la naturaleza y a la mesa de disecciones. Con Andreas Vesalio (1515-1564) llegó la era en que las observaciones científicas cuidadosas comienzan a triunfar sobre las afirmaciones dogmáticas. Su obra "*De humani corporis fabrica*" constituye un hito en la historia de la anatomía humana (Finger, 2004). Reúne el resultado de cientos de disecciones humanas en las que comprobó los errores de Galeno, que nunca había diseccionado un ser humano.

En la segunda mitad del siglo XVII y en la primera parte del XVIII muchos investigadores trataron separadamente de encontrar aquella parte del cerebro que era el asiento de la mente o del alma.

René Descartes (1596-1650) sustituyó el concepto platónico del alma tripartita por el de una mente unitaria que es el razonamiento o alma racional (Finger, 2001). Eligió la glándula pineal como unión

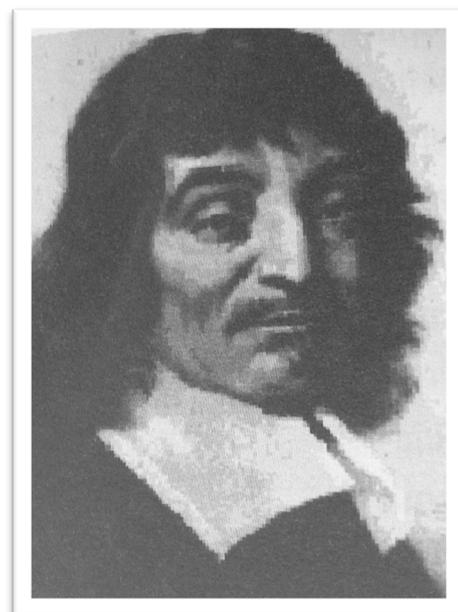


IMAGEN 1. RENÉ DESCARTES

del cuerpo con el alma, sosteniendo que está situada estratégicamente respecto a las cavidades ventriculares que puede influir y ser influida por el flujo de los espíritus entre ellas. Desde su punto de vista, el mundo se compone de dos clases de sustancias distintas: la materia y el espíritu. El alma sería algo con existencia propia, una entidad separable del cuerpo. Esta creencia de la mente como algo indivisible forzó dos conclusiones: 1) ya que la mente era indivisible, las teorías que subdividían la función cerebral podían ser incorrectas, 2) ya que la mente existe separada del cuerpo, las funciones de la mente requieren una consideración por separado.

A principios del siglo XIX surgió la denominada “frenología”, fundada por el anatomista Franz Josef Gall (1578-1828) y que relacionaba las funciones mentales separadas con partes discretas del cerebro (Zola-Morgan, 1995). La esencia de este movimiento es clara: el cerebro está compuesto de muchos órganos separados, cada uno de los cuales controla una facultad particular e innata. A partir de observaciones realizadas Gall y Spurzheim (1776-1832) relacionaron las características del cráneo con sus protuberancias y depresiones con lo que creían que eran aspectos importantes del comportamiento. Una protuberancia en el cráneo indicaba la presencia de una circunvolución cortical subyacente bien desarrollada y, por lo tanto, una mayor facultad para un comportamiento específico, una depresión en la misma área indicaba una circunvolución subdesarrollada y una capacidad reducida. De modo que, mediante la “palpación” de las prominencias, el frenólogo podía adivinar la naturaleza de las inclinaciones de las personas.

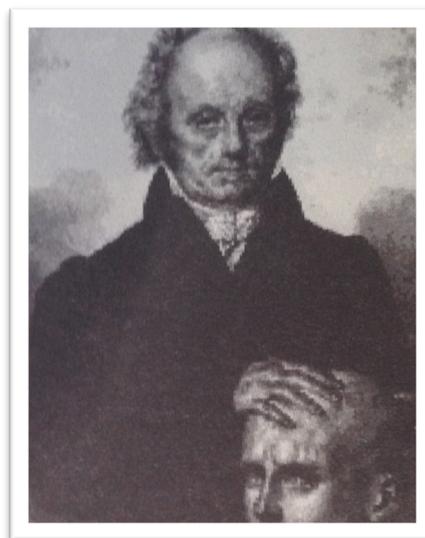


IMAGEN 2. FRANZ JOSEF GALL

Gall acentuó el papel del córtex, en el cual localizaba sus órganos de las facultades. Esto constituía un progreso puesto que hasta esta etapa el córtex tenía una importancia relativa. No obstante, los descubrimientos realizados por Gall se vieron oscurecidos por su carácter especulativo. Su más firme oponente, Pierre Flourens (1794-1867), recibió el encargo por parte de la *Académie des Sciences* de contrastar las hipótesis de la frenología mediante una metodología científica. Flourens (Gibson, 1962) inició una larga serie de experimentos con animales (sobre todo ranas, palomas, gallinas y otras aves) y no encontró rastros de especialización cortical, aunque hoy sabemos que la razón es que realizó sus experimentos en

especies que tienen la corteza poco desarrollada. En esa serie de experimentos desarrolló la técnica de lesionar los cerebros de animales para estudiar los cambios producidos en su comportamiento. Concluyó que el cerebro es el asiento de la inteligencia, que el cerebelo coordina la locomoción y que la médula controla las funciones vitales, como la circulación, la respiración y la estabilidad corporal. Llegó a la conclusión de que la corteza no tenía funciones motoras o sensoriales y fue considerado como el iniciador del movimiento que dio como resultado la teoría holística de la función cerebral según la cual las funciones mentales no depende de determinadas partes del cerebro sino que éstas funcionan unitariamente. Las teorías de Gall estuvieron en descrédito durante 50 años, mientras dominaba la visión holística de Flourens.

Jean Baptiste Bouillaud (1796-1881), el 21 de febrero de 1825, presentó en la Real Academia de Medicina de Francia una comunicación en la que argumentaba, a partir de estudios clínicos, que la función lingüística estaba localizada en la neocorteza y, específicamente, que el habla estaba localizada en los lóbulos frontales, tal y como había sugerido Gall (Manning & Carrión, 1992). En 1836 Marc Dax (1770-1837) comunicó en Montpellier una serie de casos clínicos en los que demostraba que los trastornos del habla estaban asociados a lesiones en el hemisferio izquierdo. El manuscrito de Dax fue publicado por su hijo en 1865. Ni el trabajo de Bouillaud ni el de Dax tuvieron

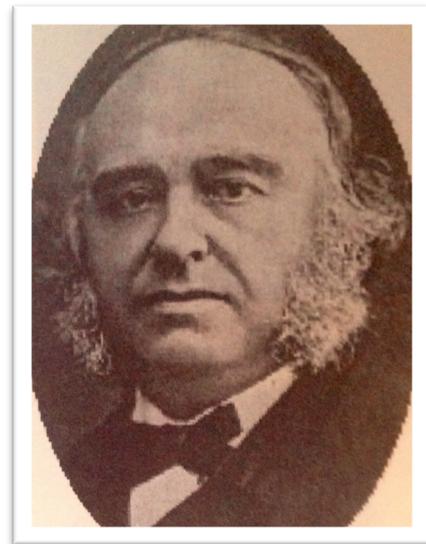


IMAGEN 3. PAUL BROCA

mucho eco tras su presentación, por lo que Ernest Aubourtin (1825-1893), yerno de Bouillaud, presentó, en un Congreso de la Sociedad Antropológica de Paris, el caso de un paciente que cesó de hablar cuando se aplicó una presión en los lóbulos anteriores. Paul Broca (1824-1880), fundador de la sociedad, asistió al congreso y escuchó la presentación de Aubourtin. Días más tarde recibió a un paciente, Leborgne, que había perdido el habla y solo era capaz de articular la expresión estereotipada de “tan-tan” por lo que fue conocido como “Monsieur Tan-Tan”. Cuando Leborgne ingresó en el hospital Bicêtre, donde prestaba servicios Broca, su estado era crítico y falleció una semana más tarde. Al practicarle la autopsia Broca encontró una lesión importante en su cerebro, concretamente en el lóbulo frontal izquierdo. Presentó sus observaciones en la Sociedad Antropológica (Broca, 1865) y concluyó que esta lesión era el

origen de la incapacidad para hablar del paciente. En los años siguientes, Broca recogió más casos similares al de Monseur Leborgne, en los cuales la lesión estaba en la tercera parte posterior de la tercera circunvolución frontal, hoy conocida como el *área de Broca*. El trabajo de Broca tuvo un impacto científico, y supuso un importante apoyo a las tesis localizacionistas, ya que demostraba claramente la relación entre una localización cortical específica y una función cognitiva.

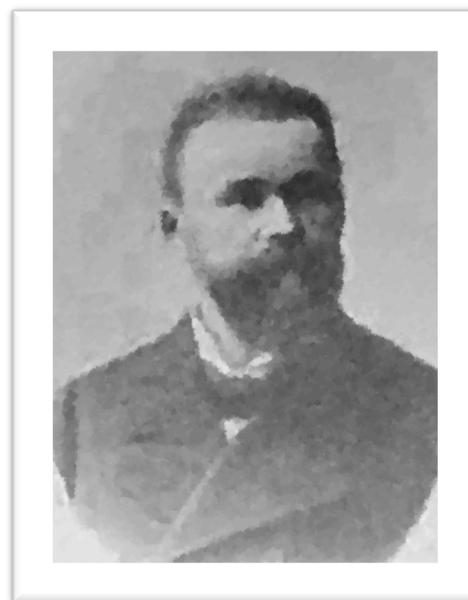


IMAGEN 4. CARL WERNICKE

Poco después, el neurólogo alemán, Carl Wernicke (Wernicke, 1885) (1848-1905) refirió un nuevo tipo de trastorno del lenguaje causado por una lesión cerebral. En este caso la lesión se situaba más atrás, en la primera circunvolución del lóbulo temporal izquierdo, en una zona próxima al área auditiva, y el paciente mostraba síntomas diferentes a los que presentaban los pacientes de Broca: había una lesión en la primera circunvolución temporal, no había hemiplejía contralateral, los pacientes podían hablar fluidamente y aunque eran capaces de oír, no podían repetir lo que les había dicho. Wernicke además de describir un nuevo tipo de afasia, proporcionó un modelo para explicar cómo el lenguaje está organizado en el hemisferio izquierdo.

Los trabajos de Broca y Wernicke indicaban que el lenguaje estaba localizado en la corteza y se abría la puerta a la posible localización de otras funciones específicas.

La demostración de las teorías localizacionistas se produjo en Berlín gracias a los célebres experimentos de Gustav Fritsch (1838-1827) y de Edward Hitzig (1838-1907) (Finger, 2001). A partir de la estimulación eléctrica del cerebro de perros, encontraron unas zonas relativamente escondidas, en la parte anterior del cerebro, que al estimularlas originaban movimientos corporales del lado opuesto. Además, los movimientos seguían cierto orden: en un punto concreto la estimulación causaba contracciones en la pata delantera, mientras que al excitar otro punto se producían movimientos en la trasera. De esta forma se demostró la existencia de una corteza motora, origen del movimiento corporal y la existencia de una organización somato-tópica.

John Hughlings-Jackson (1835-1911), neurólogo inglés, intentó resolver la dicotomía entre el localizacionismo y el antilocalizacionismo introduciendo el concepto de “organización cerebral jerárquica”. Pensaba que el sistema nervioso estaba organizado en numerosas capas ordenadas en una jerarquía funcional. Los niveles superiores controlarían aspectos más complejos del comportamiento, pero lo harían a través de los niveles inferiores. Hughlings-Jackson sugirió que las enfermedades o lesiones que afectaran a los niveles superiores producirían una disolución de la conducta más compleja pero se mantendría un repertorio de comportamientos más sencillos,

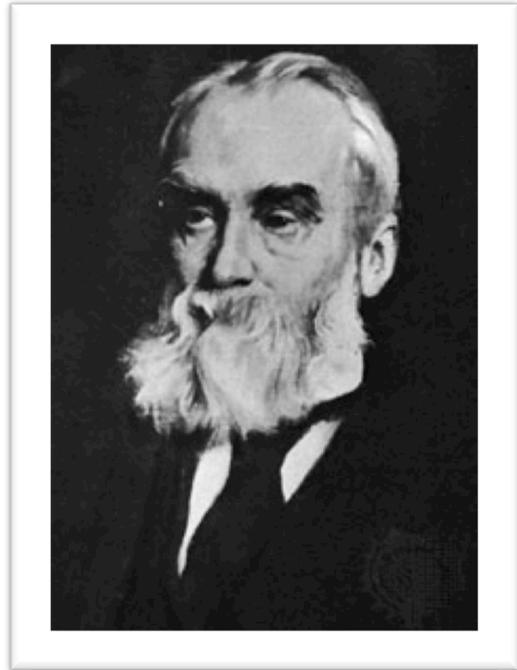


IMAGEN 5. JOHN HUGHLINGS JACKSON

típicos de un animal que aún no hubiera desarrollado dichos niveles. Los conceptos de Hughlings-Jackson permitieron que se distinguiera entre la participación especial de la corteza para organizar un comportamiento intencionado y la participación de las áreas subcorticales para apoyar los componentes más elementales del comportamiento. Aplicó sus conceptos de la organización jerárquica a otros aspectos del comportamiento, incluyendo el lenguaje y la afasia. Opinaba que “una cosa es la localización de la lesión que destruye, por ejemplo, el habla y otra la localización del habla”. De esta forma si, por ejemplo, el hemisferio no dominante no está implicado en el lenguaje pero sí en la organización espacial, entonces una lesión en ese hemisferio no dominante no sólo se manifestaría con alteraciones espaciales, sino también en un empobrecimiento del lenguaje porque los conceptos espaciales no pueden ser utilizados. Estas propuestas de Hughlings-Jackson resultan especialmente actuales y sus ideas reciben una consideración más seria hoy en día que en su propia época.

El siglo XX, en neurociencia, comienza con la concesión del Premio Nobel en 1906 a Ramón y Cajal y Golgi por sus estudios sobre las neuronas y los procesos neuronales (Cervós-Navarro, 2002).

Camillo Golgi (1843-1926) investigaba sobre las preparaciones nerviosas utilizando un material sensible a la luz que se estaba empezando a aplicar en la fotografía, el nitrato de plata, y que propiciaba una “reacción negra” que mostraba a las células y los filamentos con una nitidez extraordinaria.

Santiago Ramón y Cajal emprendió un estudio sistemático de la estructura del sistema nervioso con embriones y animales jóvenes con una modificación de esta tinción. El compuesto de plata actúa mejor sobre los nervios desprovistos de mielina y las neuronas destacan mucho más.

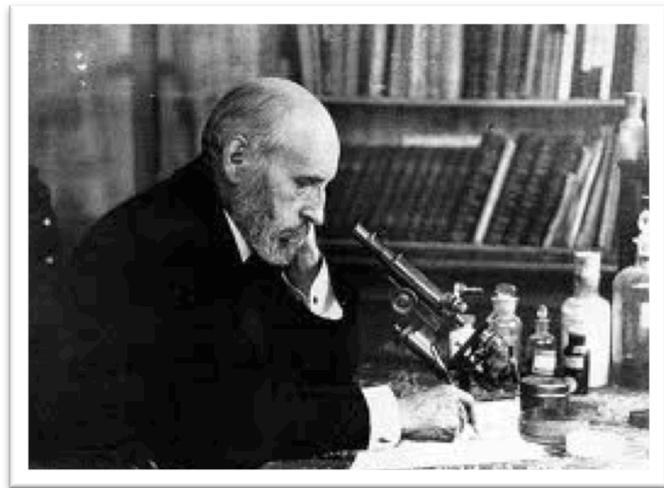


IMAGEN 6. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Comenzó la colección de dibujos, ejecutados a tinta china con una precisión y maestría geniales. Estudió cerebelos de aves, bulbos olfativos, médulas espinales, etc., siempre con el mismo patrón: dendritas y axones formando parte de un único cuerpo celular. Estudió las neuronas en distintas fases del desarrollo, y analizando los diferentes momentos del desarrollo obtuvo la secuencia evolutiva completa y comprobó que las neuronas crecen alargando su axón y desplegando en su extremo una especie de “cesta” de cortas ramificaciones que pueden conectarse con otras

Ramón y Cajal demostró: 1) que el sistema nervioso está conformado por células nerviosas individuales e independientes que se comunican entre sí, y 2) las neuronas actúan como elementos polarizados, de forma que el impulso nervioso es unidireccional, entra por las dendritas al cuerpo celular y sale por el axón. Ramón y Cajal concluía que el cerebro está constituido por una red intrincada de conexiones de neuronas.

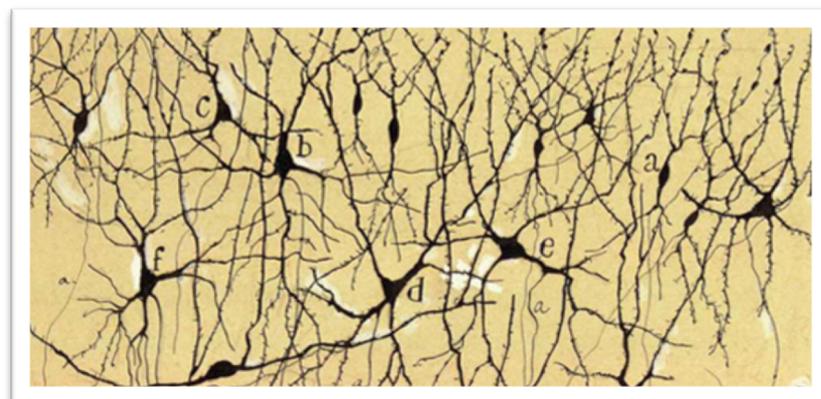


IMAGEN 7. DIBUJOS DE RAMÓN Y CAJAL

La neuropsicología tuvo un gran desarrollo durante la segunda mitad del siglo XX y, concretamente, con las aportaciones del investigador ruso Alexander Luria (Alexander R Luria, 1979) (1902-1977), al que se le reconoce como fundador de la neuropsicología contemporánea, con su concepción de los procesos psicológicos que sobrepasa el localizacionismo y el reduccionismo biologista. Perfeccionó diversas técnicas para estudiar el comportamiento de personas con lesiones del sistema nervioso, y completó una batería de pruebas psicológicas diseñadas para establecer las afecciones en los procesos psicológicos: atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, praxias, gnosias, cálculo, etc (Manga &



IMAGEN 8. ALEXANDER ROMANOVICH LURIA

Ramos, 2006). La aplicación de esta extensa batería podía darle al neurólogo una clara idea de la ubicación y extensión de la lesión, y al mismo tiempo, al psicólogo le proporcionaba un análisis detallado de las dificultades cognitivas del paciente. Desgraciadamente, la separación que se vivió durante la guerra fría entre la ciencia occidental y la soviética, así como que sus escritos estuvieran en ruso, dificultaron la llegada de sus ideas al mundo occidental.

Debido a las guerras, el siglo XX proporcionó a la medicina y a la psicología situaciones trágicas, pero también oportunidades importantes, para estudiar la función cerebral. La observación y medición del comportamiento de los pacientes con diversos traumatismos sufridos durante el combate permitió establecer las áreas del cerebro que se ocupan de las diversas manifestaciones conductuales. Las heridas de guerra, normalmente por bala o metralla tenían la "ventaja" científica de ser localizadas en una única zona cerebral. Esto permitía estudiar con una precisión imposible hasta ese momento la relación entre localización y función. También se utilizó el método lesional con animales, produciendo daños de forma experimental para observar los cambios en el comportamiento y establecer paralelismos con los seres humano (Rufo-Campos, 2006).

En los últimos cincuenta años, la introducción de la neuroimagen funcional (Tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética funcional) así como la progresiva

convergencia entre la neurociencia y la psicología, ha producido un aumento cualitativo y cuantitativo del conocimiento neuropsicológico. Esta convergencia ha posibilitado que los métodos especiales propios de cada disciplina se hayan adaptado al contexto neuropsicológico, así como que surjan nuevas concepciones y formulaciones que permiten su progreso.

La neuropsicología se constituye como una nueva rama nueva del conocimiento científico y utilizando la semiología clínica, que procede de la neurología clásica, incorpora otras aportaciones de las neurociencias y de la psicología contemporánea. Su objetivo esencial es estudiar las relaciones existentes entre la actividad cerebral y las funciones psicológicas superiores. La fuente principal de conocimiento proviene del estudio minucioso de la desorganización de esas funciones complejas cuando lesiones orgánicas de distinta etiología (procesos neurodegenerativos, traumatismos craneoencefálicos, ictus, tumores, epilepsia, etc.) afectan al cerebro (Rufo-Campos, 2006). El método para este estudio es la exploración neuropsicológica.

La exploración neuropsicológica pretende definir el estado cognitivo de un paciente destacando y diferenciando las capacidades neuropsicológicas preservadas y afectadas (Qizilbash et al., 2002) y constituye una parte esencial en el diagnóstico, la planificación del tratamiento y el control evolutivo de pacientes con patología cerebral (Lezak, 2004). Sin embargo, es importante no confundir la evaluación neuropsicológica con la administración de pruebas o test neuropsicológicos ya que este reduccionismo convertiría a los neuropsicólogos en "psicómetras". La interpretación de las pruebas desde los modelos científicos neuropsicológicos es lo que diferencia la evaluación neuropsicológica y al neuropsicólogo de las demás profesionales (García, 2006). En la actualidad, existe relativo consenso en que los objetivos de la evaluación neuropsicológica se podrían agrupar en 1) diagnóstico diferencial, 2) caracterización del deterioro neuropsicológico en términos de áreas dañadas e intactas con el objetivo de conocer la naturaleza del daño cerebral, planificar la rehabilitación, dar consejo educativo o vocacional, o medir el cambio después de una intervención, 3) la evaluación en contextos forenses y 4) la evaluación en protocolos de investigación (Pérez, 2009). En este trabajo cobra especial importancia la exploración neuropsicológica como método de acercamiento a la disfunción cerebral y los objetivos de caracterización del deterioro neuropsicológico y la evaluación en protocolos de investigación.

1.2 LÓBULOS FRONTALES

El lóbulo frontal es una estructura anatómica y funcional fundamental en el desarrollo de las funciones cognitivas humanas del Sistema Nervioso Central (SNC). Se trata de una estructura desarrollada recientemente en el largo proceso evolutivo del cerebro humano.

Desde una perspectiva neuropsicológica, los lóbulos frontales organizan un sistema de planificación, regulación y control de los procedimientos psicológicos (Luria, 1983). Coordinan los procesos

y las múltiples opciones de la conducta y demás estrategias del ser humano; controlan conductas basadas en la motivación, el interés y la obtención de metas, que únicamente se pueden alcanzar mediante reglas o procedimientos determinados (B. L. Miller & Cummings, 2007; E. K. Miller & Cohen, 2001).

Según Flores y Ostrosky-Solís los lóbulos frontales “tienen un papel importante en la formulación de intenciones y programas, así como en la regulación y verificación de las formas más complejas de la conducta humana” (Lázaro & Ostrosky-Solís, 2008). De ahí que se consideren la representación del “centro ejecutivo del cerebro” (Goldberg, 2004). Este autor, en su libro “El cerebro ejecutivo” (Goldberg, 2004), utiliza la metáfora del director general, de los CEO (del inglés, *Chief Executive Officer*), para señalar la importancia de los lóbulos frontales en la conducta humana. Al igual que ellos, las funciones de los lóbulos frontales no tienen asignada una función única. Al igual que un ejército sin líder, la cognición se desintegra y colapsa con la afectación de los lóbulos frontales.

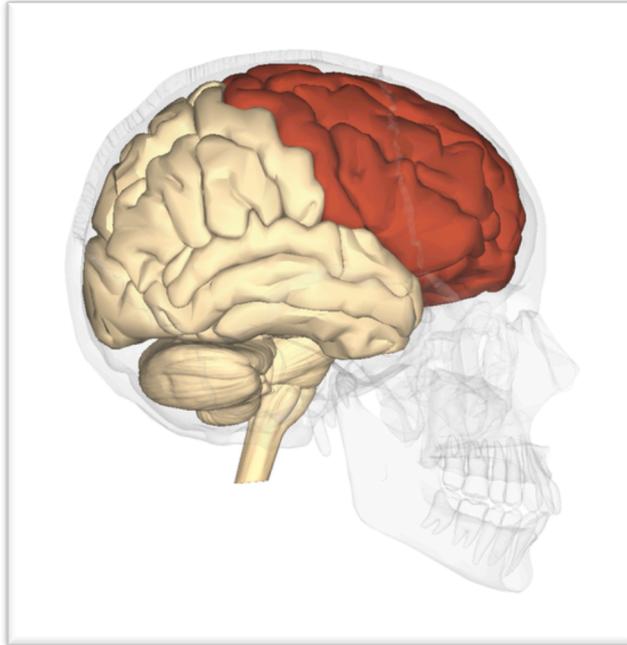


IMAGEN 9. LÓBULO FRONTAL

1.2.1. NEUROANATOMÍA

El lóbulo frontal no puede ser considerado una estructura anatómica homogénea, ya que está formado por áreas morfológicamente diferentes e interconectadas entre ellas y con otras regiones del córtex posterior y áreas subcorticales, conformando así circuitos anatómicos de gran complejidad. En base a esta complejidad hay varias maneras de subdividir anatómicamente esta región del cerebro, sobre la base de diferentes constructos. La mayoría de los investigadores aceptan que los lóbulos frontales tienen tres divisiones principales: área motora, premotora, y la región prefrontal. Las áreas motora y premotora se consideran unidades funcionales diferentes, mientras que la corteza prefrontal es más compleja y requiere una mayor subdivisión. Un enfoque funcional propuesto por Stuss y Benson (Stuss & Benson, 1986) divide la corteza prefrontal en la región orbital, dorsolateral y cingulada.

Los límites anatómicos de los lóbulos frontales son la circunvolución central, que los separa de los lóbulos parietales, la cisura de Silvio, que los separa de los lóbulos temporales y el cuerpo caloso, que los separa de las áreas subcorticales.

Las áreas motora y premotora forman parte de un sistema funcional que controla directamente el movimiento. Varios grupos de conexiones están vinculados con este sistema.

La corteza motora se proyecta hacia las neuronas motoras espinales para controlar los movimientos de miembros, manos pies y dedos, y hacia las neuronas motoras de los nervios craneales correspondientes para controlar los movimientos faciales. También se proyecta hacia otras estructuras motoras, como los ganglios basales y el núcleo rojo.

La corteza prefrontal se trata a continuación.

1.2.2. CORTEZA PREFRONTAL

El concepto de corteza prefrontal (CPF) procede de las observaciones de Clinton Woolsey y Jersey Rose (Rose & Woolsey, 1948) de los lóbulos frontales de diferentes especies de mamíferos.

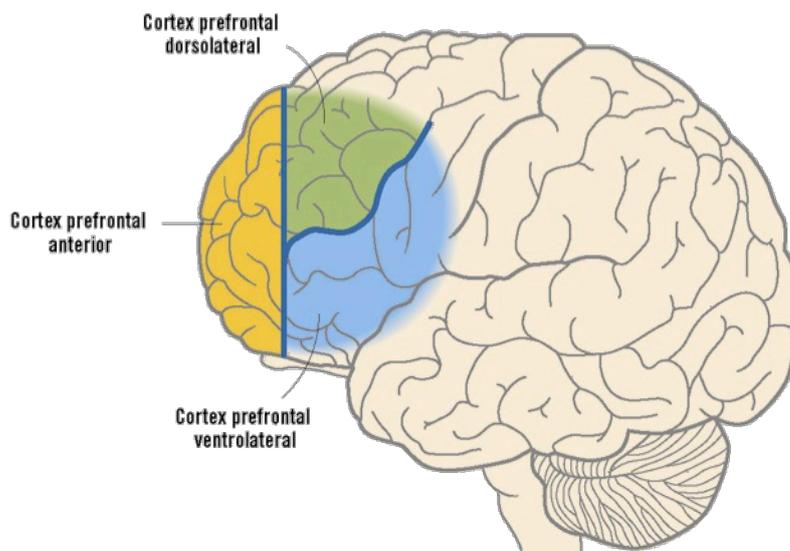


IMAGEN 10. CORTEZA PREFRONTAL

En los primates la CPF puede dividirse a su vez, en:

1. Corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) anterior a la corteza motora y premotora. Es la estructura del córtex más desarrollada en el ser humano (Öngür, Ferry, & Price, 2003). Se divide a su vez en, 1) *porción dorsal* que desempeña funciones de planificación, memoria de trabajo, fluidez verbal, solución de problemas, generación de hipótesis, estrategias y secuenciación y, 2) *porciones anteriores*, relacionadas con la metacognición, es decir la capacidad de autorregular el propio aprendizaje a través de la planificación de estrategias adecuadas en cada situación, control del proceso, auto-evaluación y ajuste de la actividad en base al desempeño, así como funciones psicológicas evolutivas como la cognición social y la consciencia auto-noética, consiguiendo así la integración de los aspectos y vivencias emocionales y cognitivas (Stuss & Alexander, 2000).

2. Corteza Orbitofrontal (COF). Ocupa la superficie ventral de la parte frontal del encéfalo. Recibe conexiones de las cinco modalidades sensoriales: el gusto, el olfato, la vista, la audición y el sentido somatosensorial. Tiene una gran asociación con el sistema límbico, jugando un papel importante en la regulación emocional y estados anímicos, y en el control de la conducta. La COF también presenta conexiones recíprocas con otras estructuras cerebrales como la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo, el estriado, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral (Diego & Antoni, 2012). Marca la relevancia emocional de un esquema concreto entre múltiples posibilidades para cada contexto o situación. Además, está relacionada con el procesamiento de matices negativo-positivo de las emociones (Antoine Bechara, Damasio, & Damasio, 2000).

3. Corteza frontal medial, desempeña funciones en los procesos de inhibición, la solución de conflictos, el esfuerzo atencional, los niveles de agresión y el control del estado emotivo. Las zonas más anteriores del córtex frontomedial se encargan de los procesos de mentalización.

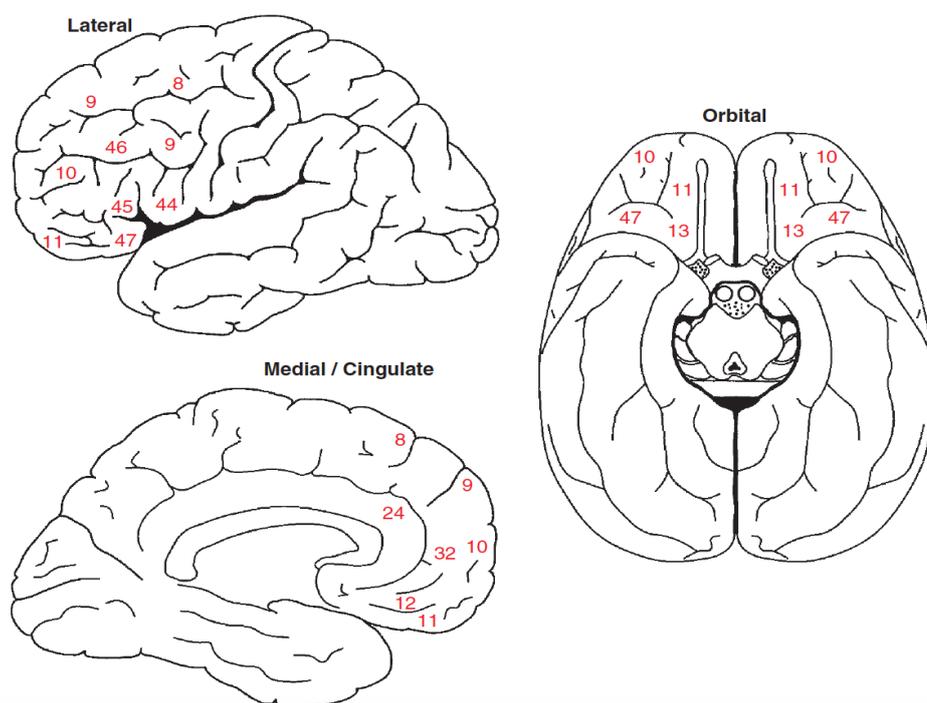


IMAGEN 11. PARTES DE LA CORTEZA PREFRONTAL (JM FUSTER, 2008)

Histológicamente, la CPF es una región de asociación heteromodal o supramodal, con una mayor complejidad para las conexiones interneuronales. El CPFDL tiene conexiones recíprocas con áreas del cerebro relacionadas con el control de las funciones motoras (ganglios

basales, corteza premotora y área motora suplementaria), la monitorización de acciones motoras (corteza cingular) y áreas de procesamiento sensorial (áreas de asociación parietal).

La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) está localizada por encima de la corteza orbitofrontal (COF) en el lóbulo frontal y en ambos hemisferios, recibiendo vascularización de la arteria cerebral media. Está considerada la parte “cognitiva” de la corteza prefrontal y recibe información sensorial e información del área premotora y orbital (Groenewegen & Uylings, 2000). El control ejecutivo del procesamiento de la información y del mantenimiento de temporal de la información reciente depende de una red que engloba diversas regiones cerebrales. La CPF DL permite mantener y manipular activamente una cantidad de información de manera que pueda ser utilizada según las demandas del medio, lo que permite dar a la persona un sentido de continuidad a lo largo del tiempo, relacionando la experiencia inmediata en relación con su presente psicológico (J. M. Fuster, 2001). La posibilidad de mantener y manipular la información resulta de especial importancia en los procesos de aprendizaje. Fuster (J. M. Fuster, 1997) puso de manifiesto la importancia de la CPF DL en el aprendizaje utilizando tareas de respuesta demorada. De este modo, cuando la actividad de la CPF DL durante el período de demora era débil, el olvido de los estímulos resultaba mayor. Las lesiones en la CPF DL provocaron un deterioro intenso, en primates no humanos, en este tipo de tareas. Para Goldberg (2004), el córtex prefrontal izquierdo es el encargado de guiar en el funcionamiento de la rutina diaria, mientras que la corteza derecha es de vital importancia en el desarrollo correcto de nuevas experiencias y situaciones. Para J. M. Fuster (2014) la principal función general de la corteza prefrontal es la organización temporal de acciones dirigidas a alcanzar un objetivo, en los ámbitos de la conducta, el razonamiento y el lenguaje.

La COF tiene conexiones con áreas asociadas al procesamiento de las emociones, como la amígdala, memoria (hipocampo) y procesamiento visual (áreas de asociación visual temporal), además de conexiones a su vez con el CPF DL (Beldarrain, 2007). Dado que la COF recibe información de la vía temporal visual ventral, E. Rolls (2004) propone que esta región tiene un papel único para procesar el “qué” de los estímulos (en oposición al “dónde”). La COF forma parte del sistema límbico y recibe información de las áreas magnocelulares del núcleo medial del tálamo, en contraste con otras áreas frontales que reciben aferencias del núcleo mediodorsal del tálamo. Conductualmente, está relacionada con el comportamiento social apropiado y la empatía (Nestor et al., 2012). E. Rolls (2004) postula que la principal función de la COF es la evaluación y análisis de los premios y los castigos, valorando de forma rápida el coste-beneficio de cada situación. También es un nexo para la información sensorial, la

modulación de reacciones autonómicas, la participación en el aprendizaje, la predicción y la toma de decisiones, así como de la percepción de los dobles sentidos, las ironías y el sentido del humor (Nestor et al., 2012). Tiene conexiones directas con la amígdala basolateral, jugando un papel importante en la conducta dirigida a objetivos. Kringelbach y Rolls (2004) confirman en su estudio que existe distinción entre la región medial-lateral en la COF, relacionada con la monitorización de la conducta, el aprendizaje y la memoria del valor de la recompensa; con respecto a la parte lateral, encargada de la evaluación de los castigos que puedan desencadenar cambios conductuales. En pacientes con lesión en la COF se ha documentado alteraciones en los procesos implicados en el seguimiento y adaptación a los cambios en las contingencias de refuerzo (Zald & Andreotti, 2010).

1.2.3. IMPLICACIÓN DEL LÓBULO FRONTAL EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS, LA COGNICIÓN Y LA CONDUCTA

Durante décadas, se ha atribuido al lóbulo frontal funciones únicamente implicadas con las secuenciación de actos motores necesarios para la ejecución efectiva de acciones. Sin embargo, en los últimos veinte años el conocimiento más profundo de dicha región cerebral ha permitido conocer el importante papel que desempeñan los lóbulos frontales en el control de los procesos cognitivos y en la cognición social.

Desde una perspectiva cognitiva, el CPF está relacionado con el control de los procesos psicológicos complejos denominados funciones ejecutivas (FFEE). Las FFEE son un conjunto de acciones de mayor complejidad en cuanto a definición de actos, siendo así los procesos encargados de relacionar ideas, movimientos y acciones para la resolución de problemas. De este modo las FFEE constituyen un conjunto de habilidades cognitivas, emocionales y motivacionales que se encargan de facilitar la adaptación de los individuos a contextos nuevos y complejos.

Para Lezak (2004), las FFEE son las capacidades mentales esenciales, las que permiten llevar a cabo una conducta eficaz, autónoma, productiva, creativa y aceptada socialmente. Sholberg y Mateer (Sohlberg & Mateer, 1987) consideran que las FFEE abarcan una serie de procesos cognitivos entre los que destacan la anticipación, la elección de objetivos, la planificación, la selección de la conducta, la autorregulación, el autocontrol y uso de retroalimentación (feedback). Tirapu et al. (Tirapu-Ustarroz, Munoz-Cespedes, & Pelegrin-Valero, 2001) las definen como las capacidades que permiten hallar soluciones para un problema novedoso llevando a cabo predicciones de las consecuencias a las que nos puede llevar cada una de las soluciones propuestas. Para Goldberg (2004) los lóbulos frontales son una especie de “directores de orquesta” y son los responsables de coordinar la información procedente del resto de estructuras cerebrales, con el objetivo de realizar conductas proposicionales o dirigidas a un fin.

El término de Función Ejecutiva es un “término paraguas” que engloba a un gran número de funciones. Se trata de diferentes procesos (Lázaro & Ostrosky-Solís, 2008) que convergen en un concepto amplio de FFEE, destacando los siguientes:

- Planificación: definida como la capacidad de integrar, secuenciar y desarrollar fases intermedias para alcanzar objetivos. En estudios de neuroimagen se ha determinado que

las áreas encargadas en estos procesos son las regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal (S. Baker et al., 1996).

- Control conductual: una de las funciones más importantes de la CPF es el control sobre los demás procesos que se producen dentro y fuera de la CPF. Este control inhibitorio permite retrasar respuestas impulsivas e inapropiadas, que tienen origen en otras áreas cerebrales y que resulta imprescindible para la atención y la memoria (Matthews, Simmons, Arce, & Paulus, 2005).

- Flexibilidad mental: permite modificar un esquema de acción y determinar la evaluación de resultados de una tarea concreta. Implica la generación de nuevas alternativas de trabajo dentro de las diversas posibilidades existentes (E. K. Miller & Cohen, 2001).

- Memoria de trabajo: es la función ejecutiva que trata de mantener información activamente, durante un periodo temporal breve, en ausencia del estímulo, para desempeñar una acción o resolver problemas (Baddeley & Hitch, 1974).

- Fluidez: la velocidad y precisión en la búsqueda y actualización de la información, así como la producción de elementos específicos en un tiempo eficiente es una función importante de la CPF (Lezak, 2004).

- Metacognición: referida a la capacidad que tenemos de autorregular el propio aprendizaje, es decir, de planificar qué estrategias se han de utilizar en cada situación, aplicarlas, controlar el proceso, evaluarlo para detectar posibles fallos, y como consecuencia, transferir todo ello a una nueva actuación (van den Heuvel et al., 2003).

- Mentalización: el término indica la capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales. No se trata únicamente del comportamiento del otro, sino de las propias ideas acerca de sus creencias, sentimientos, actitudes, deseos, etc, que subyacen a la conducta. El concepto de mentalización se apoya en la investigación de la Teoría de la Mente (ToM, de *Theory of Mind*) de la que se hablará posteriormente (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985).

- Conducta social: capacidad de seleccionar, actualizar y ejecutar procesos efectivos de conducta en función de cada situación o contexto social.

- **Cognición social:** determinación de procedimientos cognitivos que incluyen al individuo, en función de sus motivaciones, intereses y valores, en un contexto social donde es importante la toma de decisiones (Stuss & Alexander, 2000).

No obstante J. M. Fuster (2014) critica este "ejecutivo central, controlador o autoridad cerebral". Para este autor esta imagen es engañosa y prefiere hablar de un "facilitador" del circuito Percepción-Acción. De esta manera, el papel de la corteza prefrontal será la facilitación y organización de la acción, ejerciendo un control continuo sobre la corteza posterior (perceptual) que aporta información continua a la corteza frontal para controlar acciones futuras. El autor define la cognición como un proceso de interacción activa con el ambiente que produce conocimiento, con el objetivo de alcanzar una serie de metas. J. M. Fuster (2006) se refiere al término "cognito" como un elemento de conocimiento en forma de red de neuronas repartida por la corteza cerebral. Cada cognito (cada recuerdo o elemento de conocimiento) se define estructuralmente como una red de ensamblaje de neuronas corticales que se ha formado en la experiencia vital mediante la coactivación (activación simultánea) de redes más pequeñas o ensamblajes neuronales que representan los rasgos constituyentes de este recuerdo o elemento de conocimiento. En el origen de la formación de estos cognitos hay dos principios biofísicos básicos, y postulados ya por el psicólogo Donal Hebb (Hebb, 2005; R. Morris, 1999) en 1949: 1) las células que están en contacto entre sí y se activan conjuntamente fortalecerán sus contactos y 2) posteriormente transmitirán sus impulsos de otra con mayor facilidad.

La CPF izquierda se relaciona con todos los procesos de planificación, secuenciación, memoria de trabajo, fluidez verbal, estrategias de memoria, flexibilidad mental y la determinación de rutinas mientras que el hemisferio derecho está íntimamente relacionado con el manejo de conductas mediadas por las emociones, involucrando así estructuras como la corteza paracingulada anterior, el surco temporal superior, los polos temporales; y principalmente, la amígdala, como región clave para el desarrollo de funciones emocionales a través de señales sensoriales.

Especial importancia cobra la cognición social y la conducta social en la comprensión de las funciones del lóbulo frontal. Para los seres humanos, como especie, la supervivencia depende de un funcionamiento social efectivo. Las habilidades sociales facilitan nuestro sustento y nuestra protección. La cognición social incluye diversos procesos cognitivos tales como el juicio moral, la teoría de la mente, la empatía, el reconocimiento de expresiones faciales,

el procesamiento de emociones y la toma de decisiones (Henry, von Hippel, Molenberghs, Lee, & Sachdev, 2016; Manes & Niro, 2014).

La conducta moral es fruto de los procesos conductuales relacionados con la percepción selectiva de información social, experiencias emocionales morales y la adaptación de respuestas conductuales hacia el entorno social; algunos ejemplos son la culpa, la vergüenza, la indignación, etc. Las estructuras que se han visto implicadas en la conducta moral y la conciencia de la “moralidad” son la circunvolución frontal medial, la corteza frontal ventromedial y orbitofrontal, la corteza del cíngulo, la amígdala y ciertas áreas parietales y temporales (Fumagalli & Priori, 2012)

Por otro lado, el concepto de teoría de la mente (ToM) se refiere a la habilidad para comprender y predecir la conducta de otras personas, sus conocimientos, intenciones y creencias. La terminología asociada a este concepto es variada y se han utilizado diversos conceptos como teoría de la mente, cognición social, ToM, mentalización, etc.

El origen del concepto de teoría de la mente se encuentra en los trabajos pioneros de Premack y Woodruff (Premack & Woodruff, 1978) a finales de los años 80 cuando intentaron demostrar que los chimpancés podían comprender la mente humana. En el experimento los investigadores le pusieron a un chimpancé llamado Sarah un video en el que se veía a alguno de sus cuidadores, encerrado en una jaula, intentando coger un plátano (Tirapu-Ustárrroz, Pérez-Sayesa, Erekatxo-Bilbaoa, & Pelegrín-Valero, 2007). En un caso, estaba colgando por encima del techo de la jaula y, en otro, estaba en el suelo pero siempre fuera del alcance de la persona enjaulada. La persona tenía instrumentos para conseguir su objetivo: una banqueta, un palo, etc. En el momento en que el cuidador iniciaba la acción que podía llevarle a su objetivo, los experimentadores fijaban la imagen y enseñaban al chimpancé dos fotografías, una de ellas con la solución correcta (el cuidador asiendo un palo largo y sacándolo entre las rejas para acceder a la fruta...). Sarah tenía que señalar cuál era la solución correcta a diferentes situaciones para alcanzar el plátano que estaba fuera de la jaula y solucionaba todas las tareas correctamente.

Premack y Woodruff llegan a la conclusión de que el chimpancé es capaz de atribuir estados mentales al actor humano como son la intención y el conocimiento. En concreto, arguyen que el chimpancé supone que el humano desea conseguir el plátano y sabe cómo hacerlo. El chimpancé, concluyen, posee una *teoría de la mente*. De hecho, sólo los humanos y unas pocas especies de los grandes simios pueden ser capaces de llevar a cabo este tipo de

meta-representaciones en las que parece incluirse aspectos diferenciados como pueden ser los estados emocionales o los procesos cognitivos.

En un principio este término se encontraba confinado al estudio de la etiología del autismo, proponiéndose que la causa de los trastornos generalizados del desarrollo es una ausencia de teoría de la mente y posteriormente se extendió a otras alteraciones como el daño cerebral adquirido (Bibby & McDonald, 2005; Channon & Crawford, 2000; Havet-Thomassin, Allain, Etcharry-Bouyx, & Le Gall, 2006), la esquizofrenia (Vicente, Antoranz, & Moreo, 2003) o al estudio de las alteraciones cognitivas relacionadas con el envejecimiento (MacPherson, Phillips, & Della Sala, 2002).

Los lóbulos frontales han sido considerados cruciales en cuanto a su papel en las conductas más específicamente humanas como la autoconciencia, la personalidad, la inteligencia o el juicio ético (Alexander, Benson, & Stuss, 1989; A. R. Damasio, 1997). En este sentido, diversas regiones cerebrales han sido relacionadas con la teoría de la mente en particular la CPF del hemisferio derecho. Las lesiones del hemisferio derecho producen alteraciones del uso pragmático del discurso, afectación del lenguaje no verbal, incapacidad para comprender el sarcasmo o la ironía, incapacidad de empatizar y, en definitiva todas aquellas capacidades que impliquen inferencias o atribuciones (Happé, Brownell, & Winner, 1999; Winner, Brownell, Happé, Blum, & Pincus, 1998). Sin embargo, otros modelos han incluido a otras estructuras como la amígdala en los modelos explicativos de la teoría de la mente como parte de una red distribuida que incluye otras regiones del lóbulo temporal, los lóbulos frontales y la corteza cingulada anterior (Adolphs, 2003).

Las partes constituyentes de la COF tienen diferentes papeles funcionales en el procesamiento de la información emocional. La COF puede caracterizarse como integrante de una red funcional conocida como corteza prefrontal orbital y medial (COMPF) (Kringelbach & Rolls, 2004). Esta red incluiría la corteza orbitofrontal, ciertas regiones de la corteza cingulada anterior y las conexiones con otras partes del cerebro.

La COF se encuentra implicada en la integración de señales corporales para ayudar a los procesos de toma de decisiones. De la investigación derivada de esta línea, ha surgido la hipótesis del “marcador somático”. Para Damasio (A. R. Damasio & Damasio, 2012), el marcador somático es la señal en forma de sensación somestésica, que contribuye a optimizar nuestras decisiones y nuestro razonamiento. Mediante un largo proceso de aprendizaje, determinados estados somáticos se asocian a clases específicas de estímulos. Así, frente a situaciones

puntuales, el cuerpo da una señal en razón de sus experiencias anteriores. De esta manera, si la situación actual es asociada con una experiencia anterior que haya tenido un resultado negativo, el marcador somático “intentará” que rechacemos ese curso de acción. Si por el contrario, la nueva situación se enlaza con alguna experiencia anterior positiva, que permita prever que la decisión tendrá éxito, él la promoverá. La COF tiene la conectividad necesaria para recibir e integrar señales sensoriales y viscerales relacionadas con una emoción. Está involucrada en la iniciación de las conductas sociales y en la inhibición de las conductas inapropiadas y es relevante en la evaluación de conductas de riesgo. Cualquier daño en esta región causará conductas tales como dependencia ambiental y conductas de utilización (Nestor et al., 2012).

Diferentes evidencias sugieren que las lesiones de la Corteza Prefrontal Ventromedial (CPFVM) generan un importante deterioro en el control de la conducta y en la toma de decisiones de las personas que las padecen (A. M. Scherer, Taber-Thomas, & Tranel, 2015). En este contexto, uno de los aspectos que resulta interesante es la disociación habitual que se ve en la práctica clínica respecto a las capacidades cognitivas (generalmente preservadas) y las competencias en el mundo real, la dinámica de la vida diaria (muy afectada) que muestran los pacientes con lesiones en la CPFVM. Competencias que abarcan la regulación de la conducta, reacciones de los pacientes al contexto social en el que se encuentran, capacidad de juicio que muestran de las situaciones, planificación y organización del tiempo, etc.

Históricamente los estudios neurobiológicos sobre la emoción siempre se ha centrado en la investigación de estructuras subcorticales. No obstante, algunos de los trabajos experimentales y clínicos han conseguido ligar la corteza prefrontal con las funciones emocionales del ser humano. Para Damasio (A. Damasio, Damasio, & Tranel, 2012), la corteza cingulada constituye un lugar de confluencia de los procesos atencionales y mnésicos y de los sistemas neurales implicados en las emociones. La corteza cingulada anterior recibe proyecciones de la COF, de la ínsula anterior y de la amígdala, y podría formar parte de un circuito emocional que implicara relaciones entre estas regiones. Blair et al. (Blair, Morris, Frith, Perrett, & Dolan, 1999) comprobaron que la actividad de la corteza cingulada anterior derecha aumentaba a medida que aumentaba la intensidad de la expresión de enfado.

Por tanto, la corteza cingulada anterior está relacionada con la motivación y su principal consecuencia tras su lesión se manifiesta con un estado apático amotivacional (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995). Se distinguen diferentes tipos de apatía bajo el control de la corteza cingulada anterior:

- Apatía motora: se presenta con una disminución de la actividad motora, repertorio gestual leve y una disminución de la fluencia verbal.
- Apatía cognitiva: se manifiesta por una reducción por la curiosidad y falta de interés por el aprendizaje de cosas nuevas.
- Apatía afectiva: existe una disminución de la entonación verbal y de la expresión facial de los estados internos emocionales.
- Apatía emocional: se evidencia por una disminución en la interacción social y la afectividad en general.
- Apatía motivacional: reducción de la iniciativa y de la capacidad para mantener una actividad.

1.3. LÓBULOS TEMPORALES

El lóbulo temporal comprende todo el tejido situado por debajo de la cisura de Silvio y por delante de la corteza occipital. Las estructuras subcorticales del lóbulo temporal son la corteza límbica, la amígdala y la formación del hipocampo.

Los lóbulos temporales actúan como áreas de convergencia para las señales provenientes de diferentes áreas del córtex cerebral. Tiene conexiones con la corteza visual, áreas implicadas con el lenguaje y sistemas intralaminares del tálamo, lo que determina su capacidad integradora de sensaciones y percepciones de elevada complejidad. De ahí su atractivo para la investigación de los sistemas de procesamiento emocional y social (Olson, Plotzker, & Ezzyat, 2007).

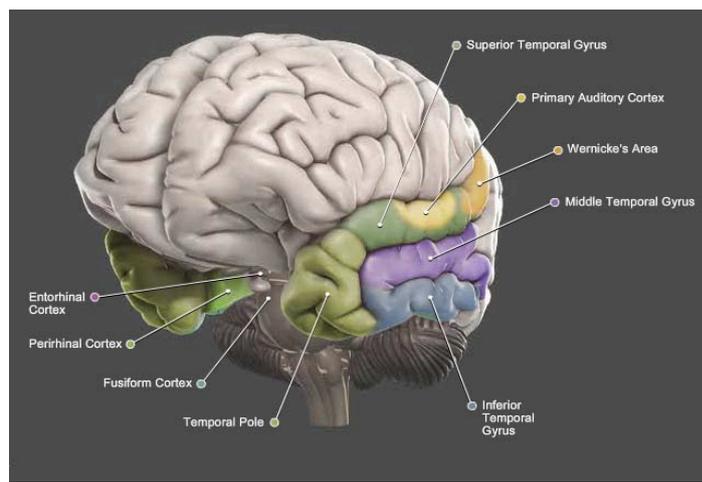


IMAGEN 12. LÓBULO TEMPORAL

1.3.1. NEUROANATOMÍA

Las regiones temporales de la superficie lateral se pueden dividir en auditivas (áreas 41,42 y 22 de Brodmann) y las que forman la vía visual ventral sobre el lóbulo temporal lateral (áreas 20,21,37 y 38). Las regiones visuales se denominan a menudo corteza inferotemporal. Los surcos del lóbulo temporal contienen gran cantidad de corteza. En particular, la cisura de Silvio contiene el tejido que forma la ínsula que incluye la corteza gustativa y la corteza de

asociación auditiva. El surco temporal superior, que separa las circunvoluciones temporal y media, también contiene una cantidad importante de neocórtex. La corteza del surco temporal superior es multimodal, ya que recibe aferencias de regiones auditivas, visuales y somáticas, así como de las otras dos regiones polimodales (frontal y parietal) de la corteza paralímbica.

La corteza auditiva contiene el área auditiva primaria (40 y 41 de Brodmann), secundaria y de asociación. El área auditiva primaria, se localiza en las circunvoluciones transversas de Herschl y recibe información a partir de los órganos auditivos. El área auditiva secundaria y de asociación (circunvolución temporal superior), se encarga de la detección de tonos específicos, intensidad y demás características asociadas a los sonidos. Incluye el área de Wernicke que decodifica la información auditiva del lenguaje para su comprensión.

La región temporal media (corteza límbica) abarca la amígdala y la corteza adyacente (uncus) el hipocampo y la corteza circundante (subículo, corteza entorrinal y corteza perirrinal) y la circunvolución fusiforme.

El hipocampo, junto con la circunvolución dentada, están separadas de la corteza temporal adyacente (región parahipocámpica) por la circunvolución hipocámpica que, a su vez, queda separada del resto del lóbulo temporal por el surco colateral. La región parahipocámpica está constituida por la corteza rinal (entorrinal y perirrinal), el parasubículo, presubículo, subículo y prosubículo (Scharfman, Witter, & Schwarcz, 2000).

Los componentes de la estructura hipocámpica están altamente interconectados a través de circuitos neuroanatómicos recurrentes y, extensamente, con el córtex de asociación del lóbulo temporal, que recibe información de las áreas de asociación sensoriales y del hipocampo. Todo este sistema es capaz de recoger las experiencias de la memoria (información visual, auditiva y somatosensorial).

Los lóbulos temporales son ricos en conexiones internas, proyecciones aferentes desde los sistemas sensitivos y proyecciones eferentes hacia las regiones de asociación parietales y frontales, el sistema límbico y los ganglios basales. El neocórtex de los lóbulos temporales izquierdo y derecho está conectado por el cuerpo calloso de cada lado, mientras que la corteza temporal medial y la amígdala, están conectadas por la comisura anterior.

Los resultados de estudios sobre las conexiones temporo-corticales del mono ponen de manifiesto cinco tipos distintos de conexiones córtico-corticales (Kolb & Whishaw, 2006).

✓ Una vía sensitiva jerárquica. La progresión jerárquica de las conexiones se origina en las áreas auditivas y visuales primarias y secundarias y termina en el polo temporal. Las proyecciones visuales forman la vía ventral del procesamiento visual mientras que las proyecciones auditivas forman una vía ventral paralela de procesamiento auditivo.

✓ Una vía auditiva dorsal. Dirigiéndose desde las áreas auditivas hasta la corteza parietal posterior, esta vía es análoga a la vía visual dorsal y está vinculada con la dirección de los movimientos en relación con la información auditiva.

✓ Una vía polimodal. Consta de una serie de proyecciones paralelas desde las áreas de asociación visual y auditiva en las regiones polimodales del surco temporal superior.

✓ Una proyección temporal media. La proyección desde las áreas de asociación auditiva y visual en las regiones temporales mediales o límbicas se dirige primero hacia la corteza perirrinal, luego hacia la corteza entorrinal y finalmente hacia la formación del hipocampo, la amígdala o ambas. La proyección del hipocampo forma la vía perforante.

✓ Una proyección del lóbulo frontal. Paralelas desde el área de asociación hasta el lóbulo frontal.

✓ El área de asociación parieto-temporo-occipital recibe información en relación a las sensaciones visuales, auditivas y somestésicas (presión, temperatura, tacto y dolor) de las áreas primarias y secundarias, y envía señales a otras regiones como el córtex prefrontal o el sistema límbico.

Por último, íntimamente relacionado con el lóbulo temporal está el área de asociación límbica, que integra la información de las áreas primarias y secundarias con respecto a experiencias emocionales y memorísticas. También juega un papel importante en el control de la conducta, la motivación y el aprendizaje.

1.3.2. IMPLICACIÓN DEL LÓBULO TEMPORAL EN LA CONDUCTA Y EN LA COGNICIÓN

Gracias al estudio profundo de dicha región cerebral en los últimos años, se ha visto la implicación de los lóbulos temporales en el control de los procesos emocionales y sociales, como son el reconocimiento de caras y la teoría de la mente.

Los rostros son estímulos muy específicos para los seres humanos. Las expresiones transmiten información sobre la identidad, el estado de ánimo y la intencionalidad. La expresión facial es una especie de “pegamento” (Kolb & Whishaw, 2006) social que une a los seres humanos. Gracias a la expresión facial transmitimos información sobre nuestras emociones. Desde una perspectiva filogenética, la estabilidad de una especie estaría determinada a modo muy general por su éxito reproductivo y su capacidad de supervivencia, por lo que es necesario contar con una serie de señales claras que permitan comunicar información relevante al resto de los miembros de su especie (Darwin, n.d.). Parte de estas señales son las expresiones emocionales, las que tienen un alto valor adaptativo, permitiendo la coordinación conductual necesaria para transmitir información rápida y precisa a otros individuos del grupo. Darwin fundamentó gran parte de su obra, en la observación de expresiones emocionales en diversos mamíferos, llegando así a plantear que las expresiones emocionales serían señales adaptativas que fueron adquiridas a través de la selección natural.

Cosmides y Tooby (Cosmides & Tooby, 1992) postulan que las emociones generan una señal para la interpretación de situaciones características de la vida en sociedad, que ha perdurado en nuestra especie genéticamente, como un fenotipo conductual que identifica a nuestra especie. Las emociones básicas en sí, serían una forma adaptativa de lidiar con escenarios sociales cambiantes pero, a la vez, de contenido recurrente a través de la historia de la humanidad.

La conducta emocional se considera una respuesta compleja que incluye distintos componentes fisiológicos, así como otros perceptivos, expresivos, cognitivos y subjetivos (K. R. Scherer & Ekman, 2014). Atendiendo al papel que tienen las emociones en la regulación del comportamiento se considera que emociones básicas tales como la alegría, la ira, el miedo, la sorpresa, el asco y la tristeza son procesos seleccionados a lo largo de la evolución por su valor adaptativo (Paul Ekman, 1973; Izard, 1991). Además, tanto en humanos como en otros primates, las expresiones faciales de dichas emociones, aparte de ser fácilmente identificables,

son buenos indicadores conductuales de la emoción por su importancia para la comunicación y la regulación de las interacciones sociales (Preuschoft, 2000). En último término, estas teorías tratan de demostrar el carácter universal y el origen innato de estas emociones básicas, así como la existencia de mecanismos neurales específicos para la expresión y el reconocimiento de las mismas (Loeches Alonso, Carvajal Molina, Serrano, & Fernández Carriba, 2004)

El carácter universal de la expresión facial de emociones se ha puesto de manifiesto tanto a través de estudios transculturales como con ciegos congénitos. Los estudios transculturales muestran como los sujetos de diferentes culturas con escaso contacto entre sí manifiestan las mismas expresiones faciales para el conjunto de emociones básicas, en situaciones evocadoras similares (Fridlund, 1997). Para Álvarez de Arcaya (de Arcaya Ajuria, 2003) la expresión y reconocimiento de emociones básicas, sería un aspecto más de la comunicación no verbal que caracteriza a los seres humanos.

En enfermos con lesión en el lóbulo temporal la conducta emocional puede parecer anómala no sólo porque se sea incapaz de producir la conducta apropiada, a través de la expresión o del habla, sino también porque se interpreta de forma errónea las señales sociales o emocionales procedentes de otras personas.

Iidaka et al. (2001) utilizaron Resonancia Magnética funcional (RMf) cuando sujetos normales juzgaron el sexo de los rostros que mostraban expresiones faciales negativas (ira o asco) positivas (alegría) o neutras. Observaron una activación amplia en la corteza occipital, la corteza prefrontal, las regiones temporales mediales (incluida la amígdala) y el lóbulo parietal derecho. Todas estas regiones conforman, según los autores, una amplia red cerebral que procesa la expresión facial. Para comparar la activación en respuesta a expresiones positivas y negativas, utilizaron procedimientos de sustracción y comprobaron que la amígdala izquierda, la corteza frontal inferior derecha y las cortezas temporales participaban, sobre todo, en el procesamiento de expresiones negativas mientras que la región temporoparietal posterior derecha procesó rostros con expresiones positivas.

1.4. MODELOS DE REDES NEURALES

El cerebro siempre ha sido motivo de estudio por ser el órgano que domina y controla la conducta humana. Las tesis localizacionistas descritas por los investigadores Broca y Wernicke, han sido el origen para la construcción de teorías y estudios sobre diferenciación entre hemisferios cerebrales. De este modo, se determinaron diferencias significativas entre el hemisferio derecho y el hemisferio izquierdo y, en la actualidad, se conoce que cada uno participa de manera concreta en el desarrollo de los procesos cognitivos, teniendo funciones similares y, a su vez, complementarias.

En la actualidad se ha demostrado que, además de existir áreas cerebrales funcionalmente específicas, también se encuentran regiones que participan en diferentes procesos cognitivos, apoyando el modelo distribuido o de “redes neurales”, el cual posiblemente tiene su origen en las aportaciones de Hebb (Hebb, 2005).

No obstante, los modelos de atención, memoria y lenguaje no se han modificado de forma significativa desde entonces, debido a que la mayoría de los estudios aportan datos a partir del empleo de técnicas de neuroimagen y este tipo de pruebas exploratorias ofrecen una información más localizacionista y cercana a las teorías más tradicionales.

El estudio del cerebro a través del estudio de la conectividad funcional indica que la función cognitiva se sustenta sobre una red neuronal distribuida, y no en un área concreta; se apuesta por una activación en serie o en paralelo, en una secuencia y tiempo concretos, de todas las áreas (incluyendo áreas del córtex y subcorticales), definiendo así la red neural. De esta manera, se trata de redes formadas por unidades sencillas interconectadas y de las cuales dependen las funciones cognitivas.

Esta comunicación constante entre regiones desempeña un papel importante en los procesos cognitivos y en la integración de la información. Uno de los circuitos reconocidos en la actualidad y replicados por diferentes grupos de investigación es el Circuito de Activación por Defecto (Raichle & Snyder, 2007) (“Set default network”) (CAD). Este es un sistema definido por regiones interconectadas, y que se activa mientras una persona está en reposo realizando tareas internas como el soñar despierto, imaginarse el futuro, etc. A su vez, este circuito está subdividido en dos: el subsistema dorsomedial prefrontal, que se activa cuando las personas están llevando a cabo procesos cognitivos relacionados con la percepción de uno mismo en el

presente, y el subsistema temporal medial, relacionado con las proyecciones de sí mismo hacia el futuro. Una de las funciones más importantes de los organismos avanzados es hacer planes y luego seguir los planes para guiar el comportamiento (Goldberg, 2004). Según Goldberg, los seres humanos son capaces de fijar objetivos, y actuar de acuerdo a esos objetivos. Anticipamos el futuro basados en nuestras experiencias pasadas y actuamos de acuerdo con nuestras previsiones. La capacidad de organizar el comportamiento a tiempo y extrapolar en el tiempo, de prever y planificar, es también responsabilidad de los lóbulos frontales. La alteración de los lóbulos frontales afecta a la capacidad para hacer planes y anticipar la consecuencia de las acciones.

Mesulam (M. Mesulam, 1985) argumenta que el cerebro humano contiene diversas áreas delimitadas física, en cuanto a conectividad, y neurobioquímicamente, relacionadas con los procesos cognitivos y la conducta. El autor acaba determinando que en el cerebro humano existen por lo menos 5 grandes redes neurales:

- Red atencional: córtex parietal posterior, área ocular frontal y circunvolución cingular (hemisferio dominante derecho).
- Red de la emoción y la memoria: área hipocampal, entorrinal y complejo amigdalino.
- Red ejecutiva y del comportamiento: corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y parietal posterior.
- Red del lenguaje: área de Wernicke y de Broca (hemisferio dominante izquierdo).
- Red de reconocimiento de caras y objetos: córtex temporal lateral y temporopolar.

2. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

2.1. HISTORIA

El síndrome clínico fue descrito por primera vez por el neurólogo Arnold Pick en 1892 (Rossor, 2001) al describir un cuadro afásico de 3 años de duración en un paciente de 71 años de edad que posteriormente, tras realizar la autopsia, pudo relacionar con una atrofia significativa de los lóbulos frontales y temporales. Entre 1892 y 1896 Pick publicó una serie de cuatro artículos sobre pacientes con afasia y apraxia asociada a atrofia cortical focal, desafiando la opinión prevalente de aquella época en la se postulaba que estos cuadros eran causa de una atrofia difusa. La mayoría de los pacientes mostraban una atrofia temporal y sólo uno tenía atrofia frontal. El principal logro de Arnold Pick (Derouesné, 2014) fue la identificación del trastorno del lenguaje que lo describió como afasia amnésica y su correlación con la atrofia lobar macroscópica. Los estudios histológicos no se incluyeron en sus descripciones originales y tampoco ni él ni sus contemporáneos propusieron una nueva entidad nosológica. Pick creía que sus pacientes estaban sufriendo una forma de demencia senil. Las descripciones de Pick recibieron poco interés hasta que Alois Alzheimer llamó la atención sobre una histopatología distintiva en casos similares. Alzheimer apuntó a las inclusiones argirófilas (más tarde llamados Cuerpos de Pick) y las células abalonadas acromáticas (más tarde llamadas células de Pick). También observó la ausencia de placas seniles y ovillos y una disociación clara entre regiones cerebrales afectadas y no afectadas. Gans, en 1922, fue el primero que sugirió el epónimo de 'atrofia de Pick' mientras que el término de 'enfermedad de Pick' fue presentado por Onari y Spatz, en 1925. Carl Schneider en 1927 elaboró las características clínicas de la Enfermedad de Pick y destacó la pérdida de iniciativa, la afasia progresiva y demencia (Todman, 2009).

Durante muchos años, la enfermedad ha ido cambiando de nomenclatura en función de las descripciones que iban haciendo diferentes grupos de investigación. En la literatura se han ido sucediendo diferentes términos como Enfermedad de Pick, Gliosis Subcortical Progresiva (GSP) (M. A. Neumann & Cohn, 1967), Demencia Frontal de tipo No-Alzheimer (DFNA) (Brun, 1987), Demencia Frontal sin histología distintiva (DFHD) (D. Knopman, Mastri, Frey, Sung, & Rustan, 1990).

En la actualidad el término demencia frontotemporal (DFT) se utiliza para referirse a tres síndromes clínicos, 1) DFT variante conductual (DFT-vc), 2) Afasia Progresiva Primaria - variante Afasia Progresiva No Fluente (APP-APNF), y 3) Afasia Progresiva Primaria variante semántica (APP-VS) – Demencia Semántica (DS). En este trabajo se utilizará el término Demencia Semántica ya que su uso está más generalizado. El término "Degeneración Lobular Frontotemporal" (DLFT) se utiliza para describir al cuadro neuropatológico que da lugar a síndromes DFT. La subtipificación se basa en las proteínas específicas que se encuentran dentro de inclusiones neuronales y que se mencionarán en el apartado de neuropatología. Por lo tanto se utilizará el término DFT para describir el cuadro clínico, y DLFT para describir el cuadro neuropatológico.

2.2 CLÍNICA

La DFT es una entidad que engloba diferentes síndromes clínicos de etiología variada y que es consecuencia de una vulnerabilidad selectiva de las redes neurales. Se distinguen varias formas de presentación clínica: una en la que predomina los trastornos conductuales, la variante conductual de la DFT (DFT-vc), y otras dos donde lo que predominan son los trastornos del lenguaje, la afasia progresiva no fluente (APNF) y la demencia semántica (DS). Esta vulnerabilidad selectiva comienza en cada una de estas entidades, dentro de un centro específico y se propaga a través de la red respectiva confiriendo características clínicas únicas en cada etapa de la enfermedad (Guo et al., 2013; Kertesz, McMonagle, Blair, Davidson, & Munoz, 2005; Kfoury, Holmes, Jiang, Holtzman, & Diamond, 2012; Neary et al., 1998; Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009). La edad de inicio suele ser presenil, en torno a los 60 años. En estadios tempranos, a diferencia de la Enfermedad de Alzheimer (EA), los pacientes conservan la memoria y las capacidades visuoespaciales.

Además, bajo el espectro de la DFT se encuentran otros trastornos en los que predomina un componente motor, como el Síndrome Corticobasal (SCB), la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), y la Enfermedad de Motoneurona (EM). Aunque en muchas ocasiones el patrón anatómico de éstos carece de predominio frontotemporal, en algunos casos comparten el mismo sustrato patológico y pueden acompañar a alguno de los tres subtipos de DFT que se han mencionado anteriormente.

El proceso de diagnóstico ante un cuadro de DFT tiene como objetivo identificar el fenotipo clínico (es decir, DFT-vc ANPF o DS) para luego predecir la proteinopatía más probable y, en su caso, la posible mutación genética (Karageorgiou & Miller, 2014). Este enfoque puede proporcionar un pronóstico más preciso y, en el momento en que se desarrollen terapias específicas, un tratamiento personalizado. La información clínica, la evolución de los síntomas y la evolución cognitiva, permitirá al clínico crearse una visión de la progresión de la enfermedad (Kertesz et al., 2005).

Las manifestaciones clínicas van a depender del hemisferio afectado (Karageorgiou & Miller, 2014). Existen diferencias entre los individuos que presentan atrofia de predominio derecho frente a los que presentan atrofia de predominio izquierdo. En el primer grupo (DFT-vc y DS-d) los pacientes se muestran emocionalmente fríos y distantes, con dificultad para relacionarse tanto a nivel familiar, social como laboral. Las alteraciones conductuales que presentan suelen malinterpretarse y muy a menudo se confunden con manifestaciones psiquiátricas. En cambio, los afectados de atrofia izquierda muestran importantes alteraciones del lenguaje.

Los criterios diagnósticos han ido evolucionando según evolucionaba el conocimiento que se tiene de los diferentes subtipos clínicos, de las proteinopatías subyacentes y de los genes implicados. La evolución desde los criterios diagnósticos consensuados por los grupos de Lund y Manchester (Englund et al., 1994) con las posteriores modificaciones de Neary et al. (Neary et al., 1998) y los de McKhann et al. (2001) hasta los actuales de DFT-vc (Rascovsky et al., 2011) y los criterios diagnósticos de Afasia Progresiva Primaria (M. Gorno-Tempini et al., 2011) reflejan la revolución científica que ha tenido este complejo síndrome.

Criterios diagnósticos de la Demencia Frontotemporal

Cambios conductuales o cognitivos que se expresan como:

- Cambios precoces y progresivos de la personalidad, con dificultad para controlar la conducta, con respuestas o acciones inadecuadas.
- Cambios precoces y progresivos del lenguaje, con dificultades para la expresión, nominación o acceder al significado de las palabras.
- Estos cambios causan un defecto significativo en la actividad social o laboral y representan una pérdida significativa con respecto al funcionamiento previo.
- El curso se caracteriza por un inicio insidioso y pérdida progresiva de las capacidades.
- Las alteraciones no se presentan exclusivamente en el curso de un delirium y no puede ser atribuido a otra patología psiquiátrica.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la DFT. (McKhann et al., 2001)

2.2.1. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL (DFT-VC)

Clínicamente la DFT-vc se caracteriza por una importante dificultad para cambiar, adaptar y modificar el comportamiento a cada situación social. Generalmente, los pacientes pueden mostrar conductas desinhibidas, impulsividad, rigidez mental, falta de empatía, actitud fría y distante, inflexibilidad, apatía, conductas perseverantes y estereotipadas e hiperoralidad, respuestas anormales a estímulos de recompensa primarios como alimentación, sexo, etc., entre otras manifestaciones conductuales. La degeneración afecta predominantemente al territorio frontal mesial, a la corteza orbitofrontal y al córtex anterior insular (Rosen et al., 2002). Las primeras manifestaciones implican desinhibición social, apatía y pérdida de empatía (M. Hornberger et al., 2010).

Muy frecuentemente las personas del entorno del enfermo creen que el paciente ha perdido el interés por la familia y seres queridos, está deprimido o padece alguna alteración psiquiátrica. A menudo, los afectados se distraen con facilidad y todo ello lleva a un deterioro en sus capacidades y autonomía, lo que puede provocar la pérdida del empleo y de las amistades.

Criterios Internacionales de Consenso para la DFT-vc

Enfermedad Neurodegenerativa (presente para reunir criterios de DFT-vc).

Deterioro progresivo en la conducta o en la cognición documentado por un informador fiable a través de la observación o de la historia.

Posible DFT-vc.

Deben estar presentes tres de los siguientes síntomas cognitivos/conductuales (A-F). Estos síntomas deben ser persistentes.

A. Desinhibición conductual temprana (uno de estos tres síntomas A.1-A.3 deben estar presentes).

A.1. Conducta social inapropiada.

A.2. Pérdida de las convenciones sociales.

A.3. Conductas impulsivas o imprudentes.

B. Apatía o inercia temprana (uno de estos dos síntomas B.1-B.2 deben estar presentes).

B.1. Apatía.

B.2. Inercia.

C. Pérdida temprana de empatía (uno de estos dos síntomas C.1-C.2 deben estar presentes).

C.1. Disminución de la respuesta a las necesidades y sentimientos de otras personas.

C.2. Disminución de intereses sociales, relaciones o calidez personal.

D. Conductas ritualísticas / compulsivas, estereotipadas o perseverativas tempranas (uno de estos tres síntomas D.1-D.3 deben estar presentes).

D.1. Movimientos repetitivos simples.

D.2. Conductas complejas, ritualísticas o compulsivas.

D.3. Habla estereotipada.

E. Hiperoralidad y cambios en la dieta (uno de estos tres síntomas E.1-E.3 deben estar presentes).

E.1. Cambio en las preferencias alimentarias.

E.2. Comida compulsiva, incremento del consumo de alcohol o tabaco.

E.3. Exploraciones orales ante objetos

F. Perfil neuropsicológico: Déficit ejecutivo con relativa preservación de la memoria y las funciones visuoespaciales (uno de estos tres síntomas F.1-F.3 deben estar presentes).

F.1. Déficit en tareas ejecutivas.

F.2. Memoria relativamente preservada.

F.3. Funciones visuoespaciales relativamente preservadas.

DFT-vc Probable (deben estar presentes todos los síntomas).

A. Reunir los criterios de posible DFT-vc.

B. Presentar un declive funcional (por información de cuidador o por evidencia de puntuación en CDR o FAQ).

C. Neuroimagen consistente con DFT-vc (uno de estos criterios, C.1-C.2 debe estar presente).

C.1. Atrofia frontal y/o temporal anterior en RMN o TC.

C.2. Hipoperfusión o hipometabolismo frontal en PET o SPECT.

DFT-vc Definitiva con Patología de Degeneración Lobar Frontotemporal.

Criterio A y, o bien Criterio B o C deben estar presentes para cumplir con los criterios.

A. Cumple con los criterios para la posible o probable DFT-vc.

B. Evidencia histopatológica de DLFT.

C. Presencia de una mutación patógena conocida.

TABLA 2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DFT-VC (RASCOVSKY ET AL., 2011)

Los síntomas relacionados con desinhibición pueden variar desde manifestaciones como poca adecuación (por ejemplo, abrazar o tocar a desconocidos por la calle) hasta síntomas que implican una pérdida de las normas sociales (por ejemplo, bromas ofensivas, conductas de exhibicionismo, referencias de carácter sexual) (Ibañez & Manes, 2012).

Los últimos criterios propuestos (Rascovsky et al., 2011) definen tres niveles de certeza diagnóstica y seis subgrupos cognitivo y conductuales que quedan reflejados en la Tabla 2.

Los autores señalan que hasta el 76% de los pacientes con DFT-vc, habían mostrado desinhibición o impulsividad y cerca del 85% habían presentado inicialmente apatía e inercia. Ambas provocan una pérdida de motivación para continuar una actividad o afición, por lo que los enfermos necesitan asistencia para iniciar o continuar con sus actividades.

Si la alteración tiene un predominio dorsolateral el paciente presenta un síndrome disejecutivo con dificultades en tareas de planificación, organización, fluencia, inhibición, flexibilidad mental y razonamiento abstracto (Heidler-Gary et al., 2007). A medida que progresa la enfermedad, empeoran funciones como el lenguaje expresivo, con una reducción del habla y aparecen trastornos como la ecolalia y las estereotipias. Si por el contrario, la degeneración ha afectado el territorio orbital y temporal anterior (M Hornberger et al., 2010), los enfermos muestran alteraciones de la conducta secundarias a la incapacidad de inhibición. No controlan las situaciones sociales ni prevén las consecuencias de sus actos por lo que deben ser controlados por alguna persona ya desde fases tempranas. En este tipo de alteración el paciente se muestra poco colaborador, dificultando la exploración neuropsicológica (Perri et al., 2005).

La gran variedad de alteraciones de esta variante depende de las áreas prefrontales afectadas (Tekin & Cummings, 2002), generando así tres síndromes prefrontales o frontosubcorticales:

- *Síndrome Orbitofrontal*: Síndrome desinhibido, pseudomaníaco u orbitomedial, cuyas características principales son el cambio de personalidad, ausencia de juicio social y empatía, la falta de control de impulsos, agresividad y labilidad emocional.

- *Síndrome Mesial frontal*: o síndrome apático, hipocinético o de la circunvolución cingulada. Con características como la falta de espontaneidad, apatía, desinterés, mutismo o disminución de la fluidez verbal, acinesia o disminución de la actividad motora e incontinencia urinaria.
- *Síndrome dorsolateral*: con alteración de las FFEE, alteración de la programación motriz, inercia, apatía, dejadez personal, pensamiento concreto.

1.2.1. INTRODUCCIÓN A LAS AFASIAS PROGRESIVAS PRIMARIAS

Desde que en 1982 M. Mesulam (1982) hizo la descripción original de las afasias progresivas primarias (APP) ha quedado claro que los trastornos progresivos de lenguaje son heterogéneos, y durante los últimos años se han ido delimitando diferentes variantes y formas de clasificación (M. Gorno-Tempini et al., 2011). Todas ellas tienen en común la alteración precoz del lenguaje, describiéndose un amplio espectro de subtipos clínicos y diferentes sustratos anatómicos y patológicos sin que el capítulo pueda darse aún por cerrado.

La taxonomía clásica de las afasias viene de la descripción de casos clínicos de enfermos con accidentes cerebrovasculares. No obstante, las alteraciones del lenguaje pueden ser la primera manifestación en algunas patologías neurodegenerativas y, eventualmente, son los únicos síntomas que presentan los pacientes durante años. En las primeras etapas de los trastornos neurodegenerativos, los individuos pueden presentar una disminución en las habilidades del lenguaje que puede ser difícil de valorar mediante pruebas estandarizadas (Fraser et al., 2014). Mesulam sugiere que los síntomas que más frecuentemente se presentan en fases tempranas son la dificultad para encontrar palabras y las alteraciones gramaticales (M. Mesulam, Wieneke, Thompson, Rogalski, & Weintraub, 2012).

Al igual que en la DFT-vc, el recorrido, en cuanto a su caracterización, delimitación en sus variantes y publicación de los criterios diagnósticos, ha sido largo. Desde el año 2004 (M. Gorno-Tempini, Murray, Rankin, Weiner, & Miller, 2004) hasta el año 2011 (M. Gorno-Tempini et al., 2011), en el que se publican los criterios diagnósticos, ha habido una extensa investigación para delimitar los criterios clínicos y la patología (Bonner, Ash, & Grossman, 2010; Harris et al., 2013).

Los criterios diagnósticos del Síndrome de APP quedan establecidos de la manera siguiente:

1. Trastorno progresivo del lenguaje de inicio insidioso, con dificultad para encontrar las palabras adecuadas, trastorno de comprensión o dificultad para la construcción de oraciones.

2. El síntoma predominante es la alteración del lenguaje y esta afectación tiene una repercusión en la vida diaria del individuo.
3. No hay otra causa neurológica que explique el trastorno del lenguaje.

Se caracterizan tres tipos de APP, teniendo en cuenta su sintomatología clínica y neuropsicológica: Afasia Progresiva Primaria No Fluente (APP-NF), Demencia Semántica (DS) y Afasia Progresiva Primaria Logopénica (APP-L) (M. Gorno-Tempini et al., 2011).

La etiopatogenia es variable. Los análisis *post-mortem* reflejan que la gran mayoría de los pacientes con APP tiene patología de DLFT o de EA. Se han descrito tanto por taupatía como por DLFT-TDP (M. Mesulam et al., 2008). En la mayoría de los casos de APNF esporádica la neuropatología es de DLFT-Tau, mientras que la neuropatología de la DS es de DLFT-TDP. Queda un 30% de pacientes con neuropatología de EA, cuya gran mayoría de casos corresponden al cuadro clínico de APP-L (Knibb J.A., 2006; Leyton et al., 2011).

Para Mesulam esta heterogeneidad es la evidencia de que la especificidad clínica del síndrome APP no está determinada por la histopatología de la degeneración neuronal sino por su predilección anatómica por la red encargada de las funciones relacionadas con el lenguaje (M. Mesulam et al., 2014). Leyton et al. (Leyton, Hsieh, Mioshi, & Hodges, 2013) sugieren que existen diferencias en cuanto a la rapidez de progresión entre las diferentes modalidades. La variante logopénica es la que evoluciona de forma más rápida y generalizada, en comparación con la APNF y la DS.

Fraser et al. (2014) analizan las capacidades lingüísticas de las diferentes APP. Los sujetos con DS tienden a hacer uso de palabras comúnmente utilizadas y familiares, con un menor número de sustantivos y una mayor cantidad de adverbios. En cambio, los pacientes de la muestra con APNF muestran un habla más lento y hacen uso de palabras cortas. Las tres variantes de APP van convergiendo a medida que progresa la enfermedad hasta la desintegración de la función lingüística (M. Mesulam, Grossman, Hillis, Kertesz, & Weintraub, 2003).

En el presente trabajo, se hablará principalmente de la APNF y la DS por ser síndromes clínicos secundarios a DLFT, mientras que la APP-L es considerada una forma de presentación atípica de la EA (M. Gorno-Tempini et al., 2011). No obstante, se hará una

breve descripción de sus características en aras al diagnóstico diferencial entre las distintas entidades.

1.2.1.1. AFASIA PROGRESIVA NO FLUENTE (APNF)

La APNF es un tipo de afasia progresiva primaria caracterizada por un trastorno del lenguaje causada sobre todo por la atrofia en el área perisilviana frontal y regiones insulares (M. Gorno-Tempini et al., 2004; Harciarek & Kertesz, 2011). Otros autores prefieren denominarla como Afasia Progresiva Primaria Agramática (Murray Grossman, 2012) por ser el agramatismo una de sus manifestaciones características. Los criterios diagnósticos establecidos por consenso en 2011, son los siguientes:

- Agramatismo en la producción del lenguaje y/o discurso interrumpido y 2 de las 3 siguientes características,
 - Dificultad para la comprensión de frases gramaticales complejas.
 - Comprensión de palabras aisladas conservada
 - Reconocimiento de objetos conservado

1.2.1.1.1. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA APNF

La APNF se caracteriza por la dificultad para encontrar la palabra adecuada, escasa fluidez verbal, agramatismo y errores fonológicos. De este modo, en el lenguaje espontáneo las dificultades se deben a errores en la estructura del mensaje, caracterizándose éste por ser de estilo telegráfico (uso de frases sin preposiciones, adverbios ni conjunciones) y al déficit en la programación motora del lenguaje, con emisión de abundantes parafasias (Bonner et al., 2010) y bloqueos en intentos de recuperación de la palabra.

El agramatismo que lo caracteriza consiste en la omisión selectiva de morfemas gramaticales libres y ligados, con oraciones cortas y habla tipo “telegráfico”. También es frecuente la dificultad para la producción de formas verbales en tareas estructuradas como por ejemplo la denominación, y en tareas de producción espontánea (Grossman, 2012).

Existe un deterioro primario en la evocación de la palabra y en la programación fonológica estando el almacén semántico y la memoria episódica conservadas. Las dificultades para la denominación de objetos pueden mejorar si se facilitan pistas. De igual modo, en tareas de comprensión el paciente tiene dificultades cuando la complejidad sintáctica de la oración incrementa, mientras que la capacidad de comprensión de palabras y frases simples está bien conservada. Suelen emplear paralexias fonémicas y errores literales en la escritura. A medida que avanza la enfermedad, se puede observar agrafia y alexia (Thompson, Ballard, Tait, Weintraub, & Mesulam, 1997).

Este trastorno puede ir acompañado de dificultad articulatoria en forma de disartria o apraxia del habla (Bonner et al., 2010; Rohrer, Rossor, & Warren, 2010).

El término de apraxia del habla se ha utilizado para describir una alteración motora del habla por la que los pacientes no programan adecuadamente el aspecto motor del habla en ausencia de un déficit motor primario (Josephs et al., 2012). La apraxia del habla (Ziegler, 2008) se caracteriza por un lenguaje lento, trabajoso, frecuentemente con tartamudeo en la primera sílaba -como manifestación de esta dificultad en la programación motora del habla-, con múltiples bloqueos -dada la dificultades de emisión de la palabra correcta-, parafasias fonéticas y disprosodia (alteración del ritmo, rapidez y entonación atribuible a la alteración fonética y no a un déficit prosódico primario). Los aspectos no verbales del lenguaje, como la entonación, el ritmo, el volumen (la “melodía” del habla) están alterados.

1.2.1.2. DEMENCIA SEMÁNTICA (DS)

La demencia semántica (DS) se caracteriza por una alteración grave de la memoria semántica, con pérdida del significado de las palabras y lenguaje anómico, pero con relativa preservación de los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, de la memoria episódica y de las habilidades visoespaciales (M. Gorno-Tempini et al., 2011).

Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- Denominación por confrontación dificultada y trastorno de la comprensión de palabras aisladas y al menos 3 de las siguientes características:
 - dificultad para el conocimiento de objetos poco utilizados o poco familiares,
 - dislexia superficial o disgrafía,
 - repetición de palabras conservada,
 - producción de lenguaje mantenida.

1.2.1.2.1. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA DS

La clínica de la DS consiste en un trastorno grave de la memoria semántica, con pérdida del significado de las palabras que da lugar a un lenguaje anómico y con relativa preservación de los elementos fonológicos y sintácticos del lenguaje, la memoria episódica y las funciones visoespaciales (Bonner et al., 2010; Hodges & Patterson, 2007; Kertesz, Jesso, Harciarek, Blair, & McMonagle, 2010; Libon et al., 2013; JS Snowden et al., 2001; J. S. Snowden, Goulding, & Neary, 1989).

En lo que respecta a las características del lenguaje, el déficit reside en una pérdida progresiva del significado del mensaje y del vocabulario. El lenguaje expresivo es fluente pero vacío en contenido con una importante afectación en la comprensión de las palabras. Sigue un patrón anómico distintivo, donde los pacientes no pueden denominar objetos que están viendo, pero tampoco pueden seleccionar el objeto adecuado en una tarea de emparejamiento palabra-imagen. Ofrecer pistas de tipo fonético no mejora la dificultad para recordar los nombres y cuando se solicita la denominación por confrontación, provoca a menudo la emisión de circunloquios, parafasias semánticas, la utilización de

términos genéricos y de expresiones estereotipadas (Hodges & Patterson, 2007; Kertesz et al., 2010; Libon et al., 2013).

Los errores son consistentes a lo largo de diferentes tareas de denominación visuo-verbal y verbo-verbal o bien durante distintos ensayos con el mismo ítem dando claves fonéticas. Hay evidencia de que la pérdida del almacén semántico sigue un gradiente de familiaridad, donde los ítems de alta frecuencia o familiaridad se hallan mejor preservados (M. Mesulam et al., 2003).

La dificultad para comprender es proporcional a la complejidad conceptual del mensaje independientemente de su estructura sintáctica. La comprensión de palabras está alterada, dándose una reducción de vocabulario que progresa desde categorías más específicas a más generales (pastor alemán-perro-animal) (Hodges, Graham, & Patterson, 1995).

La lectura en voz alta puede ser normal, alterándose la comprensión de lo leído en función de la complejidad semántica del texto y frecuentemente presentan dislexia de superficie, consistente en la alteración en la lectura de palabras irregulares (Wilson et al., 2009).

La hipótesis fisiopatológica subraya la importancia de las áreas temporales anteriores como centro de integración multimodal que permite acceder al conocimiento semántico, de manera que su lesión dificultaría la conexión de la percepción con su significado. La neuroimagen alterada de los polos temporales con mayor afectación del lado izquierdo confirma la localización anatómica focal del trastorno (Garrard & Hodges, 2000; J. S. Snowden et al., 1989).

En el caso de que la lesión sea predominantemente en el lado derecho, el cuadro inicial puede presentarse como una prosopagnosia, alteraciones conductuales, como conductas obsesivas, alteraciones alimentarias (preferencia por un determinado tipo de alimentos), obsesión por los puzles o los sudokus, y desorientación topográfica (K. Josephs et al., 2009).

1.2.1.3 AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA LOGOPÉNIC (APP-L)

La afasia progresiva logopénica (APP-L) es la variante descrita más recientemente, y presenta como síntomas principales el déficit en la recuperación de palabras, tanto en lenguaje espontáneo como en denominación, y el déficit en repetición de frases (M. Gorno-Tempini et al., 2011).

El paciente con APP-L presenta desde el inicio un habla de ritmo lento y con pausas frecuentes para encontrar la palabra, un deterioro en la denominación por confrontación con parafasias de naturaleza fonológica, déficit en la repetición y comprensión de frases con mayor dificultad según aumenta la longitud de las mismas. Otros aspectos del lenguaje como la prosodia, articulación y la gramática se encuentran preservados hasta estados avanzados de la enfermedad.

El déficit cognitivo principal en la APP-L es debido al trastorno en el bucle fonológico (M. Gorno-Tempini et al., 2008). Como parte de la memoria a corto plazo, el bucle fonológico está compuesto por un almacén limitado, donde se guarda durante unos pocos segundos la información fonológica, y a la vez, realiza los procesos de ensayos articulatorios que va liberando dichos datos (Baddeley & Hitch, 1974). El inadecuado funcionamiento del bucle fonológico, provoca un déficit específico y característico en las principales variables del lenguaje como fluidez, denominación, comprensión y repetición.

En la tabla 3 se resumen los rasgos más destacables de cada una de las variantes de DFT anteriormente descritas.

Variante	Síntomas iniciales	Síntomas referidos	Rasgos conductuales	Rasgos cognitivos	Características motoras
DFT-vc	Apatía. Desinhibición. Pérdida del <i>insight</i> .	Crisis de mediana edad. Alteraciones alimentarias. Psicosis.	Apatía (54-96%) Desinhibición (73%) Pérdida de empatía (49-75%) Compulsiones (67%) Pérdida de <i>insight</i> (65%) Hiperoralidad (59%) Ansiedad (56%)	Fluencia verbal escasa. Memoria episódica pobre. Generación entre categorías pobre.	EMN (15%) Parkinsonismo
APNF	Habla no fluente. Apraxia del habla.	Dificultad para encontrar la palabra. Habla lento o trabajoso.	Progresivamente: apatía y desinhibición agresividad.	Alteración del lenguaje: no fluente, agramático. Déficit ejecutivo Memoria episódica pobre.	Alta asociación PSP y SCB
DS	Desapego emocional. Rigidez mental. Depresión atípica. Irritabilidad. Anomia. Pérdida del significado de las palabras.	Frío y distante. Exacerbación de rasgos de personalidad. Trastornos del estado del ánimo. Dificultades para encontrar la palabra.	Desinhibición (74%) Trastornos alimentarios (52%) Alteración del sueño (52%) Pérdida de empatía (49%) Depresión (44%)	Prosopagnosia Reconocimiento emociones deficitario. Memoria semántica deficitaria. Aumento de la alerta visual. Anomia semántica. Dislexia superficial. Pérdida de la memoria episódica verbal.	Muy poco frecuente

TABLA 3. RASGOS CLÍNICOS DESTACABLES DE CADA VARIANTE DE DFT (Karageorgiou & Miller, 2014)

1.2.2. PATOGENIA

La patología de la DLFT es heterogénea y se puede dividir en grupos atendiendo a las características histopatológicas. Por una parte, se encuentran los casos con inclusiones patológicas que contienen proteína tau (DLFT-tau), y por otra parte, se hallan los trastornos con inclusiones ubiquitin-positivas (DLFT-U) en las que no existe patología tau. Estudios posteriores han identificado la TAR-DNA binding protein (TDP-43) como la principal proteína constituyente de estas inclusiones ubiquitin-positivas en la mayoría de los casos de DLFT-U (Cairns et al., 2007; Kwong, Neumann, Sampathu, Lee, & Trojanowski, 2007). Más recientemente se han descrito casos de DLFT-U y otras entidades patológicas relacionadas en las que existen inclusiones ubiquitinadas cuyo componente principal es la proteína denominada *fused in sarcoma* (FUS) (M. Neumann et al., 2009). Ambas juegan un papel importante en los procesos de neurodegeneración asociados a ELA y DFT con inclusiones ubiquitin-positivas (Ito & Suzuki, 2011). Mackenzie et al. han confirmado que la DFT-U es la neuropatología más común asociada con la enfermedad (Mackenzie, Foti, Woulfe, & Hurwitz, 2008). En la tabla 4 se resumen las principales características etiopatogénicas de la DLFT. En todas las variantes de DLFT existe una gran dilatación macroscópica de los surcos anteriores y del sistema ventricular (astas frontales y temporales).

Histológicamente, se observan microespongiosis laminar en la superficie cortical y neuronas de perfil globoso con citoplasma pálido (cromatolisis) que se tiñen de forma intensa con anticuerpos antineurofilamentos fosforilados, nombrados de forma común neuronas de Pick, aunque también se pueden detectar en otras entidades patológicas asociadas.

Proteína	Subtipo patológico	Genes asociados	Fenotipo clínico				
			DFT-vc	APP-nf	APP-vs, PARK	EMN	
DLFT -TAU		<i>MAPT</i>	+	(+)	(+)	+	ELA ELP
	PiD		+	+	(+)		
	DCB		+	+		+	ELP
	PSP		+	+		+	ELP
	AGD		+				
	NFT- demencia		+				
	MSTD		+				ELP
DLFT -TDP		<i>TARDBP</i>	(+)				
	Tipo A	<i>GRN</i>	+	+			
	Tipo B	<i>C9orf72</i>	+	+	(+)	+	ELP
	Tipo C		+		+		
	Tipo D	<i>VCP</i>	+			(+)	ELP
DLFT-FUS		<i>FUS</i>	(+)				EMN
	a DLFT-U		+				
	NIFID		+			+	ELP
	BIBD		+			+	EMN
DLFT-UPS	FTD-3	<i>CHMP2B</i>	+			(+)	EMN

TABLA 4 CARACTERÍSTICAS ETIOPATÓGENICAS DE LA DLFT (RIEDL, MACKENZIE, FÖRSTL, KURZ, & DIEHL-SCHMID, 2014)

Abreviaturas: aDLFT-U, Degeneración lobar frontotemporal atípica con inclusiones ubiquitinadas. AGD, *argyrophilic grain disease*; APP-nf Afasia progresiva primara no fluente; APP-vs Afasia Progresiva Primaria variante semántica; BiBD, *basophilic inclusion body disease*; DFT-vc, DFT variante conductual; *C9orf72*, *chromosome 9 open reading frame 72*; DCB, Degeneración corticobasal; *CHMP2B*, *charged multivesicular body protein 2B*; DFT, Demencia frontotemporal, DLFT Degeneración lobar frontotemporal; DFT-3, FDFT ligada al cromosoma 3; FUS, *fused in sarcoma*; ELA Esclerosis lateral amiotrófica; ELP Esclerosis Lateral Primaria; MSTD, *multiple system tauopathy with dementia* NFT- demencia, neuro brillary tangle predominant demencia NIFID, *neuronal intermediate filament inclusion disease*; Park, parkinsonismo; PiD, *Pick's disease*; PSP, Parálisis Supranuclear progresiva; *TARDBP*, *transactive response DNA-binding protein*; TDP, *transactive response DNA-binding protein with molecular weight 43 kDa*; UPS, *ubiquitin proteasome system*; *VCP*, *valosin-containing protein*.

Debido a la publicación simultánea de dos trabajos que describían la heterogeneidad patogénica en casos de DLFT asociada a inclusiones ubiquitin-positivas y

tau-negativas (Mackenzie et al., 2006; Sampathu et al., 2006) se generaron dos sistemas diferentes de clasificación de la DLFT asociada a inclusiones de TDP-43 (DLFT-U/DLFT-TDP) que eran usados de modo indiferente. Recientemente se ha propuesto el uso de un solo sistema (Mackenzie et al., 2011) armonizando las dos clasificaciones que hasta entonces estaban en uso (Tabla 5).

El Tipo A se caracteriza por numerosas neuritas distróficas y la presencia de inclusiones neuronales citoplasmáticas e intranucleares. Se puede asociar desde el punto de vista genético a mutaciones en *GRN* (Josephs et al., 2007; Mackenzie, Baker, et al., 2006). El Tipo B se caracteriza por la presencia de un número moderado de inclusiones citoplasmáticas neuronales y muy pocas neuritas distróficas. El tipo C muestra una predominancia de neuritas distróficas y muy pocas inclusiones citoplasmáticas neuronales. Finalmente, el Tipo D se refiere a la patología asociada con IBMPFD o Enfermedad de Paget (del inglés, *Inclusion Body Myopathy with Paget Disease*), causada por mutaciones en el gen *VCP*, caracterizada por numerosas neuritas distróficas y la presencia de frecuentes inclusiones lentiformes intranucleares y relativamente escasas inclusiones citoplasmáticas.

Sistema nuevo	(McKenzie et al. 2006)	(Sampathu et al. 2006)	Síndrome clínico	Genética
Tipo A	Tipo 1	Tipo 3	DFT-vc APNF	<i>GRN</i>
Tipo B	Tipo 3	Tipo 2	DFT-vc DFT-EMN	<i>C9orf72</i>
Tipo C	Tipo 2	Tipo 1	DS DFT-vc	-
Tipo D	Tipo 4	Tipo 4	IBMPFD	<i>VCP</i>

TABLA 5. ARMONIZACIÓN DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN NEUROPATOLÓGICO (MACKENZIE ET AL., 2011). IBMPFD: Miopatía con cuerpos de inclusión asociada a la enfermedad de Paget y demencia frontotemporal (inclusión body miopathy with paget's disease of bone and frontotemporal dementia). VCP *Valosin Containing protein*.

1.2.3. GENÉTICA

Aproximadamente, entre el 40 y el 50% de los casos de DLFT presentan un historial familiar de la enfermedad (See, LaMarre, Lee, & Miller, 2010) de los cuales, alrededor de un 10% muestran un patrón de herencia autosómica dominante (Goldman, Adamson, Karydas, Miller, & Hutton, 2008; Rademakers, Neumann, & Mackenzie, 2012; Sieben et al., 2012).

En 1998 se identifican mutaciones en el gen *MAPT*, localizado en el cromosoma 17, en familias con DFT y parkinsonismo (Hutton et al., 1998). En el año 2006, se avanza de forma significativa al identificar el gen de la progranulina (*GRN*) (M. Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006), siendo así el segundo gen relacionado con DFT situado en el cromosoma 17. Estos dos genes, *GRN* y *MAPT*, suponen el 20% de todos los casos de DFT familiares (Pickering-Brown, 2007). Menos comunes son los casos de mutación en el gen de la proteína valosina (*VCP* de *Valosin Containing Protein*) situado en el cromosoma 9 y que provoca DFT y enfermedad de Paget y miopatía y la mutación en el gen del Charged multivesicular body protein 2B (*CHMP2B*) descubierta en una familia danesa (Skibinski et al., 2005).

Además, se conocían casos de familias con ELA y DFT que genéticamente presentaban un ligamiento en un locus 9p. Después de años de intenso esfuerzo, en el año 2011, dos estudios independientes identifican una expansión de un microsatélite tipo hexanucleotídico GGCCC en el primer intrón y promotor del Gen *C9orf72* (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). La evolución de la enfermedad asociada a dicha mutación se ha visto vinculada a un incremento de alteraciones parietales y procesos amnésicos, con participación también de cerebelo y tálamo (Mahoney et al., 2012).

Gen	Localización del cromosoma	Frecuencia mutación
<i>C9orf72</i>	9p21.2	14-18%
<i>GRN</i>	17q21.32	3-26%
<i>MAPT</i>	17q21.1	0-50%
<i>CHMP2B</i>	3p11.2	<1%
<i>VCP</i>	9p13.3	<1%

TABLA 6 GENES IMPLICADOS, LOCALIZACIÓN EN CROMOSOMA Y FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN (SIEBEN ET AL., 2012)

El mejor conocimiento sobre las diferentes variantes de DFT y sus características propias hacen indispensable proponer un diagnóstico genético adecuado tanto para los pacientes como para sus familias.

2.3. PROGRANULINA

La progranulina (PGRN) conocida también como precursora de granulina/epitelina, proepitelina, es un precursor proteico de 68 KDa de peso molecular que es secretado en su forma glicosilada de 88KDa y cortado de forma específica por la elastasa para generar unos péptidos ricos en cisteínas de 6KDa de peso molecular llamados granulinas (Z. He & A. Bateman, 1999). La PGRN se encuentra codificada por un único gen (*GRN*) localizado en el cromosoma 17q21, muy cerca del gen *MAPT*. La región codificadora del gen *GRN* se extiende a lo largo de 3700 pares de bases y está formada por 12 exones codificantes separados por 11 pequeños intrones (Serrero & Ioffe, 2003).

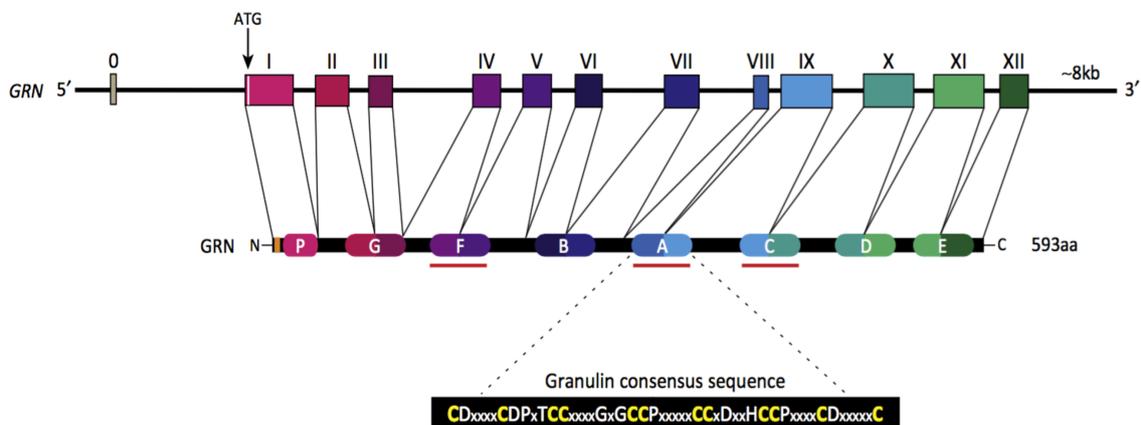


IMAGEN 13. ESTRUCTURA DE LA PROGRANULINA HUMANA (PETKAU & LEAVITT, 2014)

2.3.1. EXPRESIÓN

La PGRN es una glicoproteína liberada por una variedad de células y es potencialmente mitogénica en el cultivo celular (Bateman, 1998) que funciona como un factor de crecimiento autocrino. Se expresa en múltiples tejidos, así, el mRNA del gen *GRN* se ha encontrado en diferentes tejidos y órganos como los órganos reproductores, el tracto gastrointestinal, los órganos endocrinos y el tejido cerebral (Ahmed, Mackenzie, Hutton, & Dickson, 2007; Suzuki, Yoshida, Nishihara, & Takahashi, 1998).

En el sistema nervioso central, se expresa de forma generalizada en las etapas tempranas del neurodesarrollo aunque más adelante se restringe a algunas áreas neuronales específicas. Se encuentra en varias capas de neuronas corticales, en las células piramidales y en el giro dentado del hipocampo, el núcleo ventromedial y arqueado del hipotálamo, la amígdala, y en las capas de las células Purkinje del cerebelo (Ahmed et al., 2007; Daniel, He, Carmichael, Halper, & Bateman, 2000; Suzuki et al., 1998). Además se expresa en algunas células no neuronales, siendo particularmente prominente en la microglía activada (Baker et al., 2006).

2.3.2. FUNCIONES

La PGRN ha sido asociada con un rol multifuncional en el desarrollo normal del cerebro y en los trastornos neurodegenerativos. La PGRN y sus péptidos tienen funciones mitogénicas en la regulación del crecimiento de las células y en la progresión de ciclo celular (He, Ong, Halper, & Bateman, 2003). Adopta un papel crítico en la supervivencia neuronal (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006) y presenta diversas funciones neurales. Por un lado, la progranulina en el pez-cebra tiene una función importante para el desarrollo adecuado de las neuronas motoras y para el crecimiento y ramificación de las neuritas (Chitramuthu, Baranowski, Kay, Bateman, & Bennett, 2010), aumenta el crecimiento de neuritas mediante la regulación de la glucógeno sintetasa quinasa-3beta (GSK-3beta) (Gao et al., 2010). Ha sido demostrada su implicación en el cáncer (Zhiheng He & Andrew Bateman, 1999; Liou et al., 2000). Se ha relacionado con la embriogénesis temprana (Stein,

Jacobs, Schultz, & Gerton, 2000), la reparación de tejidos y la inflamación (Kessenbrock K, 2008).

Mediante el estudio de linfoblastos obtenidos de portadores de la mutación c.709-1G>A deficientes en *PGRN* se ha visto un aumento en la actividad y proliferación celular, asociado a una activación de la vía ERK1/2, de la actividad CDK6 y fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb) (vía CDK6/pRb), que resulta en un fallo en la regulación del ciclo celular y la regulación G1/S (Alquezar, Esteras, Alzualde, et al., 2012; Alquezar, Esteras, Bartolomé, et al., 2012; Alquezar et al., 2014). Estos hallazgos abren posibilidades terapéuticas, pues se ha visto que estas alteraciones del ciclo celular pueden ser revertidas mediante *PGRN* exógena, sustancias que aumentan los niveles de *PGRN*, o mediante inhibidores de la vía ERK1/2 (Alquezar et al., 2015).

El rol de la *PGRN* en el sistema nervioso central está cobrando mayor interés por su implicación en las enfermedades neurodegenerativas (Irwin, Lipka, & Rosso, 2009; Petkau & Leavitt, 2014). La pérdida de función por mutación en *GRN* es causa de DLFT-TDP (Lashley, Rohrer, Mead, & Revesz, 2015) con herencia autosómica dominante.

2.3.3. MUTACIONES EN GRANULINA

Desde que en 2006 se hallaron las primeras mutaciones en *GRN* como causantes de DLFT, hasta la fecha hay descritas más de 65 mutaciones patogénicas y algunas deleciones en el gen de la *GRN* (www.molgen.ua.ac.be/FTDMutations). Todas estas mutaciones se caracterizan por un mecanismo patogénico similar (haploinsuficiencia) y un fenotipo variable incluso dentro de cada familia.

2.3.4. MECANISMOS PATOGENICOS

La mayoría de mutaciones patogénicas que se han descrito hasta el momento, provocan la degradación del mRNA de la *GRN* mutada y una disminución de la *PGRN* sérica. Esto es, producen un cambio en la pauta de lectura creando un codón stop prematuro y conduciendo a la degradación del RNA mutado mediante el proceso llamado *nonsense-mediated RNAm decay* (NMD). Además se han descrito mutaciones que destruyen o eliminan el codón Met1 (IVS1+1G>A) imposibilitando el inicio de la traducción, y por lo

tanto bloqueando la producción de proteína por este alelo (Gass et al., 2006). Todas las mutaciones patogénicas en este gen conllevan la formación deficitaria de una proteína y por tanto que los pacientes portadores heterocigotos tengan niveles séricos de progranulina menores en comparación a sujetos sin mutación, sugiriendo que el principal mecanismo patogénico de las mutaciones en *GRN* es la haploinsuficiencia de este gen. Esta reducción de proteína precede a los síntomas clínicos de DFT (Finch et al., 2009; Ghidoni, Benussi, Glionna, Franzoni, & Binetti, 2008), y en portadores asintomáticos de la mutación los niveles de *PRGN* en plasma se encuentran disminuidos en un 78-80% con respecto a la población control (Finch et al., 2009). El mecanismo preciso por el que la haploinsuficiencia conduce posteriormente a la neurodegeneración sigue siendo todavía desconocido.

Inicialmente se pensaba que la pérdida de ambos alelos en *GRN* sería incompatible con la vida por letalidad embrionaria, hasta que en 2012 (Smith et al., 2012) se describió una familia con una mutación homocigota en *GRN* causante de un fenotipo clínico de ceroidlipofuscinosis, con niveles prácticamente indetectables de *PGRN* plasmática (<0.6 ng/ml). La ceroidlipofuscinosis es una enfermedad muy infrecuente, con una clínica, una edad de inicio y una neuropatología muy diferente a la de la DLFT, lo que muestra el efecto pleiotrópico de una mutación en estado heterocigoto *versus* homocigoto.

2.4. DLFT ASOCIADA A LA MUTACIÓN EN GRANULINA

2.4.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes afectados de DLFT portadores de mutaciones en *GRN* tienen una edad de inicio de la enfermedad muy variable (45-83 años), con una media de 59±7 años (Gass et al., 2006; Huey et al., 2006; Le Ber et al., 2008). La duración media de la enfermedad en estos pacientes es aproximadamente de unos 7 años (Karageorgiou & Miller, 2014) y tiende a ser más corta en pacientes de inicio tardía (Beck et al., 2008). Se estima una penetrancia de la enfermedad en portadores de mutaciones en el gen *GRN* del 50% a los 60 años y superior a 90% a los 70 años (Mackenzie & Rademakers, 2007).

En el estudio de Yu et al. (2010) alrededor de un 55% de los pacientes con DLFT asociada a mutación en *GRN* tenían antecedentes familiares. En otros estudios se incrementa el porcentaje hasta el 70-90% de mutaciones en *GRN* con una historia familiar positiva de demencia o parkinsonismo (Davion et al., 2007; Le Ber et al., 2007; Mackenzie, Baker, et al., 2006). La frecuencia de mutaciones en *GRN* en pacientes con DFT varía entre 5-10% dependiendo de las cohortes estudiadas (Gass et al., 2006; Le Ber et al., 2007; Pickering-Brown et al., 2008; Yu et al., 2010) y entre los pacientes diagnosticados patológicamente de DLFT-U la cifra se eleva al 21,4% de los casos (Yu et al., 2010).

2.4.2. PERFIL CLÍNICO Y NEUROPSICOLÓGICO

En la mayoría de casos el perfil clínico asociado a las mutaciones en *GRN* es el de DFT-vc, acompañado de una reducción del lenguaje espontáneo que progresa a mutismo (Jonathan Beck et al., 2008; Boeve et al., 2006). En un porcentaje considerable (20-25%) la alteración del lenguaje puede ser el primer síntoma de los pacientes, compatible con diagnóstico de APNF (Gass et al., 2006; Le Ber et al., 2007; Jonathan D Rohrer, Martin N Rossor, et al., 2010). Sin embargo, la presentación clínica y neuropsicológica en los pacientes con mutación en *GRN* es heterogénea, incluso en la misma familia, y ocasionalmente aparecen alteraciones de la comprensión y parafasias semánticas (M. Mesulam et al., 2007), déficit de memoria episódica, alteraciones visuoespaciales (Kelley et al., 2009), apraxia, discalculia y disfunción ejecutiva (Le Ber et al., 2007).

2.4.3. MUTACIÓN C.709-1G>A EN EL GEN *GRN*

En estudios previos (López de Munain et al., 2008; Moreno et al., 2009) se ha descrito el fenotipo clínico asociado a la mutación c.709-1G>A en el gen *GRN*. La presentación clínica en la mayoría de los pacientes es compatible con la DFT-vc, APNF y SCB.

Los síntomas neuropsicológicos están relacionados con la disfunción frontal, temporal y parietal. Todos los pacientes estudiados mostraban una alteración de la conducta con síntomas de apatía como componente principal, y una severa afectación de la función ejecutiva. De forma característica presentaban un trastorno del lenguaje que era compatible con dos patrones diferentes, o bien de APNF o bien de afasia dinámica consistente en un lenguaje reducido por una dificultad para generar el mensaje de forma espontánea. Con la progresión a fases más avanzadas de la enfermedad aparecía en exploración neuropsicológica una afectación parietal en un 81,8% de los casos, mostrando síntomas como disgrafía, discalculia, disfunción visuoespacial, apraxia ideomotora, apraxia constructiva gráfica y heminegligencia.

2.4.4. NEUROIMAGEN

Las pruebas de neuroimagen estructural muestran atrofia frontal (J. Beck et al., 2008) y en menor grado frontotemporal (M. Mesulam et al., 2007) que frecuentemente se extienden al lóbulo parietal (J. Beck et al., 2008; K. Josephs, 2007; M. Mesulam et al., 2007). En la mayoría de casos se presenta de forma asimétrica (Rohrer et al., 2010). Estudios comparativos de morfometría mediante análisis de vóxeles han mostrado que pacientes con mutaciones en *GRN* presentan una atrofia cerebral más severa que los pacientes con DLFT-U positivos sin mutaciones en *GRN*, especialmente en la parte superior del lóbulo frontal, el lóbulo temporal posterior y el lóbulo parietal (J. Whitwell et al., 2007). También se ha evidenciado pérdida de sustancia gris en el giro cingulado posterior y el precuneus, asociado al daño parietal medial y lateral (J. Whitwell et al., 2009) y atrofia asimétrica de lóbulo frontal inferior, temporal y parietal inferior comparados con portadores de mutación en *MAPT* (Rohrer et al., 2010). La neuroimagen funcional también objetiva la existencia de hipometabolismo o hipoperfusión en estas localizaciones (Le Ber et al., 2008).

3. JUSTIFICACIÓN TEÓRICA

En la actualidad hay un gran interés para conocer las fases preclínicas de las enfermedades neurodegenerativas, para comprender el momento de inicio, la evolución durante esta fase, las características sutiles que preceden al síndrome clínico establecido, y el momento de la fenoc conversión, con los posibles factores precipitantes que pueden participar. Esto no tiene exclusivamente un interés teórico, sino que permitiría detectar fases en las cuales un tratamiento neuroprotector podría ser más eficaz (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991).

En la EA diversos estudios han demostrado una fase preclínica “cognitiva” con declinar cognitivo en diversas pruebas neuropsicológicas, años antes del diagnóstico. El estudio PAQUID (Amieva et al., 2008) desarrollado en Burdeos, es un estudio de cohortes de base poblacional. Al inicio del estudio se incluyó a 3.777 sujetos y se realizó un seguimiento durante los 14 años siguientes. De todos ellos, 350 participantes desarrollaron EA y se compararon sus rendimientos cognitivos con otros 350 participantes sanos. Los datos reflejan que diversas medidas cognitivas comienzan a declinar años antes del diagnóstico de la enfermedad. Así, la fluencia verbal (animales en 1 min.) comienza a declinar 9 años antes; el razonamiento abstracto (medido a través del subtest de semejanzas del WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) y la memoria visual (medida a través del Test de Retención Visual de Benton) declinan 7 años antes, y la capacidad cognitiva global (medida a través del Mini Mental State Examination de Folstein) comienza a declinar 2 años antes del diagnóstico. Los autores observan que el curso del declive cognitivo está relacionado con el nivel educativo de los participantes (Amieva et al., 2005).

En el estudio poblacional de Framingham (Elias et al., 2000) se analizaron diversas medidas a lo largo de 22 años. Desarrollaron EA ciento nueve personas de edades comprendidas entre 65 y 94 años de edad. Los resultados indican que 10 años antes del diagnóstico aparecen alteraciones en la memoria (medida a través de la Wechsler Memory Scale) y en el pensamiento abstracto (medido a través del subtest de semejanzas del WAIS). Los autores analizaron las diferentes medidas cognitivas y su relación con la edad, y vieron que en las personas de mayor edad (el grupo entre 75 y 94 años de edad) el menor rendimiento en una prueba de fluidez verbal (Controlled Oral Word Association Test) se asoció a mayor riesgo de padecer EA.

El estudio realizado por Albert et al. (2001) clasifica a los pacientes en 2 grupos iniciales, con una cognición normal (Clinical Dementia Rating [CDR] = 0) y con una EA cuestionable (CDR = 0,5). Este último grupo se subdivide a su vez en otros 2 grupos: uno los que se mantuvieron en la categoría de dudosos y otro grupo los que desarrollaron EA. Los test neuropsicológicos de memoria y función ejecutiva fueron capaces de asegurar la conversión a EA en un 89% según los resultados de las pruebas iniciales.

El desarrollo de biomarcadores para la EA ha permitido generar un gran volumen de investigación sobre las características de las personas con EA sin demencia establecida. En un reciente meta-análisis (Jansen et al., 2015) sobre la prevalencia de β -amiloide en personas sin demencia, los autores concluyen que entre las personas sin demencia, la prevalencia de la amiloidosis cerebral determinada por PET de imágenes o LCR se asocia con la edad, el genotipo APOE, y la presencia de deterioro cognitivo y consideran que hay un intervalo de 20 a 30 años entre el desarrollo de la amiloidosis cerebral y el inicio de la demencia.

La identificación de sujetos portadores de mutaciones genéticas causantes de DFT, permite diseñar estudios prospectivos que ayuden a describir los signos iniciales del trastorno neurodegenerativo. El estudio longitudinal realizado por Stokholm et al. (2013) con pacientes portadores de la mutación danesa *CHMP2b* muestra que el deterioro cognitivo puede ser detectado varios años antes de la aparición de la demencia en los portadores de la mutación. El análisis mostró que los portadores asintomáticos de la mutación obtuvieron como grupo puntuaciones más bajas en diversas pruebas neuropsicológicas de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria verbal en comparación con el grupo control (miembros de la familia sin mutación y cónyuges). Los autores sugieren la influencia de un efecto precoz de la mutación. En el análisis longitudinal a los 8 años objetivan una disminución gradual en velocidad psicomotora, memoria de trabajo y funciones ejecutivas en el grupo de portadores que no convirtió a demencia. En contraste, no obtuvieron cambios en puntuaciones de memoria o de funciones visuoespaciales. Partiendo de la revisión de la literatura que se ha reflejado en páginas precedentes, se plantean a continuación las hipótesis y los objetivos que han generado el desarrollo del presente estudio.

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las mutaciones en el gen *GRN* son una de las causas genéticas más frecuentes de degeneración lobar frontotemporal con inclusiones tau negativas y ubiquitin positivas. En el País Vasco existe probablemente una mutación fundadora (c.709-1G>A) en el gen *GRN* (López de Munain et al., 2008). Esta situación nos permite identificar portadores asintomáticos, entre los familiares a riesgo, de la mutación que aún no han desarrollado los síntomas de demencia y nos brinda la posibilidad de evaluar, de forma prospectiva, los estadios más iniciales (fase preclínica) de la DFT por mutación en *GRN*, así como su evolución. El estudio de las bases genéticas y su correlación clínica puede ser de gran utilidad para mejorar el diagnóstico y el asesoramiento genético a los afectos y a sus familias, así como para el desarrollo de futuras terapias neuroprotectoras que puedan evitar o, al menos, retrasar la enfermedad.

4. HIPÓTESIS

4.1. ESTUDIO COGNITIVO TRANSVERSAL.

- Los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en el gen *GRN* pueden mostrar diferencias en los rendimientos de algunas tareas neuropsicológicas que implican el funcionamiento de áreas frontales, temporales y parietales comparadas con los familiares no portadores.
- La frecuencia, las características, y el grado de disfunción cognitiva pueden aumentar en la medida en que los sujetos se aproximen a la edad media de inicio de la enfermedad.

4.2. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN TRANSVERSAL

- Los portadores de la mutación c.709-1G>A en el gen *GRN* pueden mostrar un volumen total de sustancia gris disminuido frente a los controles.
- La disminución de sustancia gris podría localizarse, de manera diferente, en regiones frontales, temporales y parietales.
- Los cambios morfológicos en la sustancia gris puede estar en relación a las diferencias en los rendimientos neuropsicológicos comparados con los familiares no portadores.

4.3. ESTUDIO LONGITUDINAL

- En el seguimiento de los portadores podrían observarse patrones de alteración cognitiva diferentes, compatibles con los subtipos de DLFT a los que se predice que pueden progresar, DFT-vc/APNF/SCB.
- Es posible que el rendimiento de los portadores asintomáticos disminuya en diferentes funciones del lóbulo frontal y temporal como la toma de decisiones y el reconocimiento de emociones.
- A lo largo del tiempo, los portadores asintomáticos podrían pasar por un estadio compatible con Deterioro Cognitivo Asintomático (DCA), con rendimientos 1,5SD por debajo de lo esperado para su edad y su nivel de escolarización.
- Los portadores podrían sufrir una disminución del rendimiento progresivo con un declinar cognitivo mayor a lo largo del tiempo, con respecto a su rendimiento basal, comparado con los no portadores.

5. OBJETIVOS

5.1. ESTUDIO COGNITIVO TRANSVERSAL

- Describir las posibles diferencias neuropsicológicas entre los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN*, y familiares no portadores de esta mutación.

5.2. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN

- Evaluar los cambios estructurales corticales de los portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN*, a través del estudio de VBM en la RM craneal en comparación con un grupo pareado por edad.
- Evaluar si existen cambios en el grosor cortical en relación con la edad en los portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN*.
- Estudiar si existe correlación del grosor cortical con el rendimiento cognitivo en los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN*.

5.3. ESTUDIO LONGITUDINAL

- Llevar a cabo un estudio longitudinal para observar la evolución en las evaluaciones neuropsicológicas con el paso del tiempo en ambos grupos.
- Determinar la existencia de un posible patrón evolutivo de fenoc conversión.
- Determinar la existencia de patrones diferentes de alteración cognitiva, en coherencia con los subtipos de DLFT a los que pueden progresar, DFT-vc, APNF o SCB.
- Analizar los rendimientos de cada portador con respecto a su propia ejecución a lo largo del tiempo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los años 1995 y 2008 se identificaron en el Hospital Universitario Donostia veintitrés pacientes con DFT portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN*. Se invitó a los familiares asintomáticos de primer grado de estos pacientes a participar en un estudio longitudinal prospectivo para investigar las características neuropsicológicas tempranas de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron: (i) antecedentes de enfermedad neurológica (enfermedad cerebrovascular o cualquier otra enfermedad neurológica) o enfermedad psiquiátrica grave (esquizofrenia, depresión mayor y trastorno bipolar), (ii) el uso de fármacos o agentes tóxicos que pueden interferir con la función cognitiva. Todos ellos firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Universitario Donostia.

En la primera fase del estudio, en el año 2010, la muestra incluyó a treinta y dos personas de cinco familias. Los participantes fueron divididos en dos grupos: trece portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* (*A-GRN+*) y diecinueve no portadores de la mutación (*GRN-*) que se tomó como grupo control, de esta manera se minimizaban posibles factores sociodemográficos y culturales que podrían interferir en la interpretación de los resultados. Se realizó entonces un primer estudio transversal para analizar las diferencias en la cognición de estos dos grupos.

Para el estudio longitudinal se contó con una muestra de 40 personas, 15 portadores asintomáticos y 25 familiares no portadores. Todos ellos tienen una primera visita. En la segunda visita la muestra la componían 13 portadores asintomáticos (se perdieron dos portadores por cambio de residencia) y 20 no portadores, (se perdieron 5 no portadores por razones varias (cambio de residencia, motivos laborales etc.). Finalmente en el año 2014, para la tercera visita la muestra fue de 9 portadores asintomáticos y 16 no portadores.

6.1. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

A todos los participantes se les administró una completa batería neuropsicológica con el objetivo de perfilar adecuadamente su perfil cognitivo, su rendimiento basal y su posterior evolución. Las pruebas neuropsicológicas administradas fueron las que se mencionan en la Tabla 7.

-----BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA-----	
DOMINIO	PRUEBAS UTILIZADAS
Screening Global	Mini Mental State Examination (MMSE) (Visita1) Vocabulario (WAIS-III)
Atención	Dígitos (WAIS-III) Continuous Performance Test (CPT) Trail Making Test A
Lenguaje	Fluencia Verbal Semántica Denominación de Boston Vocabulario (WAIS-III)
Memoria	Lista de Aprendizaje de Palabras (CERAD)
Funciones visoconstructivas	Cubos (WAIS-III) Rompecabezas (WAIS-III) (Visita 1)
Funciones Ejecutivas	Trail Making Test B Semejanzas (WAIS-III) Fluencia Verbal Fonética Aritmética (WAIS-III) Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Trail Making Test B Toma de decisiones- Iowa Gambling Test (IGT) Reconocimiento de Emociones Faciales- POFA

TABLA 7. BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA

En la elección de las pruebas se siguieron las recomendaciones que la Academia Americana de Neurología realizó para la evaluación neuropsicológica (Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists, 2001) y se puso especial énfasis en pruebas que evaluaran los diferentes aspectos de las funciones cognitivas (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006) y de las funciones del lóbulo frontal y temporal (disfunción ejecutiva, toma de decisiones, reconocimiento facial de emociones) bajo la hipótesis de que en estas pruebas se podría ver una alteración inicial en los portadores asintomáticos, tal y como recogen diferentes estudios recientes (Bertoux et al., 2014; Eslinger, Moore, Anderson, & Grossman, 2011; Savage et al., 2014). Las funciones del lóbulo parietal fueron evaluadas a través del subtest de cubos del WAIS-III. Las diversas pruebas están descritas a continuación.

Son test neuropsicológicos estandarizados que se utilizan ampliamente en la valoración cognitiva y que cumplen todos ellos los criterios psicométricos de fiabilidad y validez.

Screening Global

Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Es el instrumento de *screening* más utilizado para valorar el estado mental del paciente. Su administración es rápida, de aproximadamente 10 minutos, y sencilla. Tiene una puntuación máxima de 30 puntos, considerándose una puntuación inferior a 24 como indicativa de deterioro cognitivo. Evalúa diferentes funciones cognitivas como son la orientación temporal y espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas. Es una prueba ampliamente utilizada en el ámbito neurológico, pero tiene sus limitaciones para evaluar personas sanas y está muy sesgado hacia la EA (Finney, Minagar, & Heilman, 2016). Esta prueba se realizó en la Visita 1. En las visitas 2 y 3 no se administró.

Vocabulario (WAIS-III) (Seisdedos et al., 1999). La tarea consiste en definir oralmente 40 palabras que el examinador lee en voz alta. Las palabras se administran siguiendo un orden de dificultad. Se administra y puntúa según las pautas del manual. Normalmente se requieren 15 o 20 minutos para su administración. La puntuación máxima es de 66 puntos. Es una prueba con una fiabilidad test-retest muy elevada (Iverson & Slick, 2001), con un rango de correlación entre 0.78 y 0.84 en la mayoría de muestras de pacientes (Ryan, Georgemiller, Geisser, & Randall, 1985).

Este subtest proporciona una medida de conocimiento general o educación académica y su rendimiento se ve poco afectado en los pacientes con lesiones cerebrales (Lezak, 2004) por lo que se ha considerado una buena medida para la estimación del CI premórbido (Langeluddecke & Lucas, 2004) y se ha utilizado como medida de la Reserva cognitiva (Solé-Padullés et al., 2009). En las visitas 2 y 3 se utilizó esta medida como variable de *screening*.

Función Atencional

Dígitos (WAIS-III). Consta de dos partes que se aplican de forma independiente, Dígitos en orden Directo y Dígitos en orden Inverso, que consisten en secuencias de números aleatorios de una longitud creciente. Los estudios psicométricos muestran un coeficiente de fiabilidad test-retest del 0.66-0.89, dependiendo del intervalo transcurrido y la edad de los participantes (Snow, Tierney, Zorzitto, Fisher, & Reid, 1989).

Las tareas de Dígitos Directos y Dígitos Inversos requieren habilidades diferentes. Los Dígitos Directos, constituyen un test básicamente de atención que demanda al paciente prestar atención a una lista de dígitos y mantenerlos en la memoria a corto plazo para poder repetirlos en el mismo orden. Los Dígitos Inversos requieren mayor nivel de atención y de memoria de trabajo, ya que se ha de manipular la información para poder repetir los dígitos en orden inverso.

Continuous Performance Test (CPT) (Conners & Staff, 2000). Es una prueba computerizada que, entre otras funciones atencionales, evalúa la capacidad de mantener la atención en un periodo de tiempo relativamente largo, ya que la administración dura aproximadamente 15 minutos. La persona debe pulsar una tecla cada vez que aparece cualquier letra en la pantalla del ordenador, pero evitando pulsarla cuando aparece la letra "X". Esta versión del programa cuenta con una amplia muestra normativa e incluye, también, puntuaciones de adultos con daño cerebral y personas con trastornos de déficit de atención.

Trail Making Test (Reitan, 1958). Está compuesto por dos formas, A y B. En la parte A, se le enseña una hoja con números del 1 al 25 insertados en unos círculos y el sujeto debe unirlos en orden creciente dibujando una línea. En la segunda forma, se le presenta una hoja con números (1-13) y letras (A-L), y su tarea consiste en unirlos de manera alternante (1-A-2-B, etc.). Además, se le instruye para que lo haga en el menor tiempo posible. La puntuación final es el tiempo total empleado en completar el test, incluyendo el tiempo que utiliza para corregir los errores. En general los coeficientes de fiabilidad varían entre 0.60 y 0.90 (Strauss et al., 2006).

Es un test ampliamente utilizado para valorar la búsqueda y secuenciación visuomotora, atención sostenida, atención dividida y la flexibilidad cognitiva.

Lenguaje

Denominación de Boston (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983). Es una prueba de vocabulario de amplio rango que consta de 60 figuras, ordenadas desde la más fácil a la más difícil, siguiendo criterios de familiaridad. Según los estudios psicométricos, no se aprecia un declive debido a la edad hasta los 70 años en las puntuaciones de la denominación de Boston (Welch, Doineau, Johnson, & King, 1996).

Fluencia Verbal Semántica. Es una prueba consistente en generar tantas palabras pertenecientes a una categoría como sea posible, en un tiempo determinado. La tarea que más habitualmente se utiliza y la que se ha escogido para este estudio es “animales en un minuto”. Es una prueba muy extendida en las valoraciones neuropsicológicas por su fácil y rápida administración, así como por su sensibilidad ante una gran variedad de alteraciones cognitivas. La fluidez verbal mide la velocidad y facilidad de producción verbal; disponibilidad para iniciar una conducta en respuesta a una tarea novedosa; funciones de lenguaje, denominación, almacén léxico semántico; mecanismos de recuperación, organización mental, estrategias de búsqueda y memoria de trabajo (Maura, Feggy, Fernández, & Alfredo, 2005).

Memoria

Test de Aprendizaje Verbal del CERAD (J. Morris et al., 1989). Es una prueba de memoria que consta de una lista de 10 palabras no relacionadas. El examinador presenta la lista de palabras en unas tarjetas a una velocidad de 2 segundos, mientras que el evaluado tiene que leerlas en voz alta. Se realizan tres ensayos de lectura y recuerdo inmediato, en los que cada vez la lista se muestra en un orden diferente. Transcurridos 5 minutos, se evalúa el recuerdo libre diferido y a continuación, el reconocimiento entre 20 palabras (10 pertenecientes a la lista y 10 palabras nuevas). Las medidas de aprendizaje y recuerdo libre son sensibles al déficit de memoria asociado a etapas tempranas de demencia (Fisher, Rourke, & Bieliauskas, 1999).

Función Visuoespacial

Cubos (WAIS-III). El material de la prueba lo constituyen nueve cubos tridimensionales de color rojo y blanco (unos con caras rojas, otros con caras blancas y otros que tienen la mitad roja y la mitad blanca). El sujeto debe reproducir con los cubos que se le

proporcionan, un modelo en dos colores (blanco y rojo), cuya dificultad se incrementa desde diseños simples con sólo dos cubos, a otros más complejos con un máximo de 9 cubos. Se aplica siguiendo el manual de la prueba, iniciándose la prueba por el dibujo 5. La puntuación máxima es de 68 puntos. La consistencia interna del test es buena, los coeficientes de fiabilidad varían entre 0.85-0.90 en personas menores de 75 años (Wechsler, 1997).

Este test mide habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas. La alteración en la ejecución del Test de Construcción de Cubos se ha asociado con lesiones parietales derechas (Warrington, 1996).

Rompecabezas (WAIS-III). En esta prueba se presentan al sujeto piezas de rompecabezas que, unidas de forma adecuada, forman objetos comunes. En cada elemento el sujeto debe unir las piezas en un tiempo límite estipulado. La puntuación máxima es de 52 puntos. Cuenta con una buena consistencia interna para casi todas las poblaciones clínicas, excepto para los adultos con déficit de atención (0.58) y trastornos del aprendizaje (0.51) (Zhu J, 2001). Se aplicó en la primera visita.

Función ejecutiva

The Wisconsin Card Sorting Test- 64 (WCST-64). Es la forma abreviada de la versión estándar de 128 cartas del Wisconsin Card Sorting Test (Heaton, 1981). Mantiene las características de la prueba original y, en gran medida, los resultados obtenidos en el WCST-64 pueden ser generalizables a los hallazgos encontrados en el WCST. Consiste en la presentación de cuatro tarjetas estímulo que se sitúan frente al sujeto. La primera muestra un triángulo rojo, la segunda dos estrellas verdes, la tercera tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules. En cada ensayo, se le presenta una tarjeta que tiene dibujos similares a los de las tarjetas estímulo, variando en color, forma y número. Se le pide que vaya colocando estas tarjetas, una por una, debajo de una de las cuatro tarjetas estímulo y se le explica que su objetivo es intentar colocarlas bien. No se le proporcionan más instrucciones y únicamente se le informa, cada vez que coloca una tarjeta, de si lo ha hecho bien o mal. Los criterios de clasificación son “color”, “forma” y “número”, por este orden y variando cada vez que el sujeto haya producido diez respuestas correctas consecutivas. El test se interrumpe cuando haya realizado seis categorías correctas, o bien cuando haya utilizado los dos juegos de tarjetas.

Evalúa la capacidad para formar conceptos/categorías, flexibilidad conceptual y autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias del medio. Las funciones evaluadas por el WCST implican a los lóbulos frontales y sus interconexiones, aunque no sea una medida exclusivamente sensible a la integridad de los mismos (Anderson, 1991; K. A. Josephs et al., 2007).

Semejanzas (WAIS-III). En esta prueba de formación de conceptos verbales, el sujeto debe determinar en qué se parecen o qué tienen en común dos palabras que representan objetos o conceptos comunes. Los elementos se presentan de forma oral y la puntuación máxima es de 33 puntos.

Es una prueba en la que se evalúa la habilidad mental general y tiende a relacionarse con el lóbulo temporal y frontal izquierdos (Lezak, 2004).

Aritmética (WAIS-III). El sujeto debe resolver mentalmente, sin papel ni lápiz, una serie de problemas numéricos y responder oralmente en un tiempo límite determinado. La puntuación máxima es de 22 puntos.

El subtest aritmética es una prueba que evalúa la capacidad de razonamiento y resolución de problemas aritméticos y se ha relacionado con el funcionamiento del lóbulo parietal, en concreto, con el giro supramarginal y angular izquierdo (Rivera, Reiss, Eckert, & Menon, 2005).

Fluidez Verbal Fonética. Se pide al participante que genere tantas palabras como pueda que comiencen por una letra dada, excepto nombres propios, números y palabras derivadas. En este caso, se utilizó la tarea “palabras por P en un minuto”. Es una prueba que evalúa la capacidad para planificar estrategias de búsqueda y organización, y se ha relacionado con el funcionamiento de áreas frontoestriatales (Larsson, Almkvist, Luszcz, & Wahlin, 2008; Pickering-Brown, 2007).

Iowa Gambling Test (IGT) (A. Bechara, 2007). En esta prueba el examinado visualiza cuatro barajas de cartas en la pantalla del ordenador (A, B, C y D). Cada vez que el sujeto elige una de las opciones haciendo click sobre la baraja, el ordenador genera sonidos similares a las máquinas tragaperras, seguidos de un mensaje en el que especifica cuánto dinero ha ganado o ha perdido el sujeto con esa apuesta. En una administración

estándar, se realizan 100 ensayos y cada baraja cuenta con 60 cartas (30 caras negras y 30 caras rojas; todas ellas con los reversos iguales).

Los rendimientos deficitarios en el IGT, en ausencia de otro déficit de memoria y función ejecutiva, pueden implicar una alteración en la capacidad de toma de decisiones, relacionada con la disfunción del COF (Fellows, 2007). El IGT es una medida válida para distinguir niveles de rendimiento deficitarios comparados con los de las poblaciones sin alteración (Mahoney et al., 2012).

Reconocimiento de Emociones Faciales POFA (*Picture of Facial Affect*) (P Ekman, 1993). Se ha utilizado una versión adaptada por Winblad et al., (Winblad, Hellström, Lindberg, & Hansen, 2006) del “Pictures of Facial Affect” (POFA) de Ekman y Friesen. Consta de 28 fotografías de 6 hombres y 7 mujeres expresando emociones básicas (alegría, tristeza, miedo, enfado, asco y sorpresa) y una neutra. No existe límite de tiempo para la prueba. El participante debía elegir la expresión emocional adecuada de entre las restantes seis emociones.

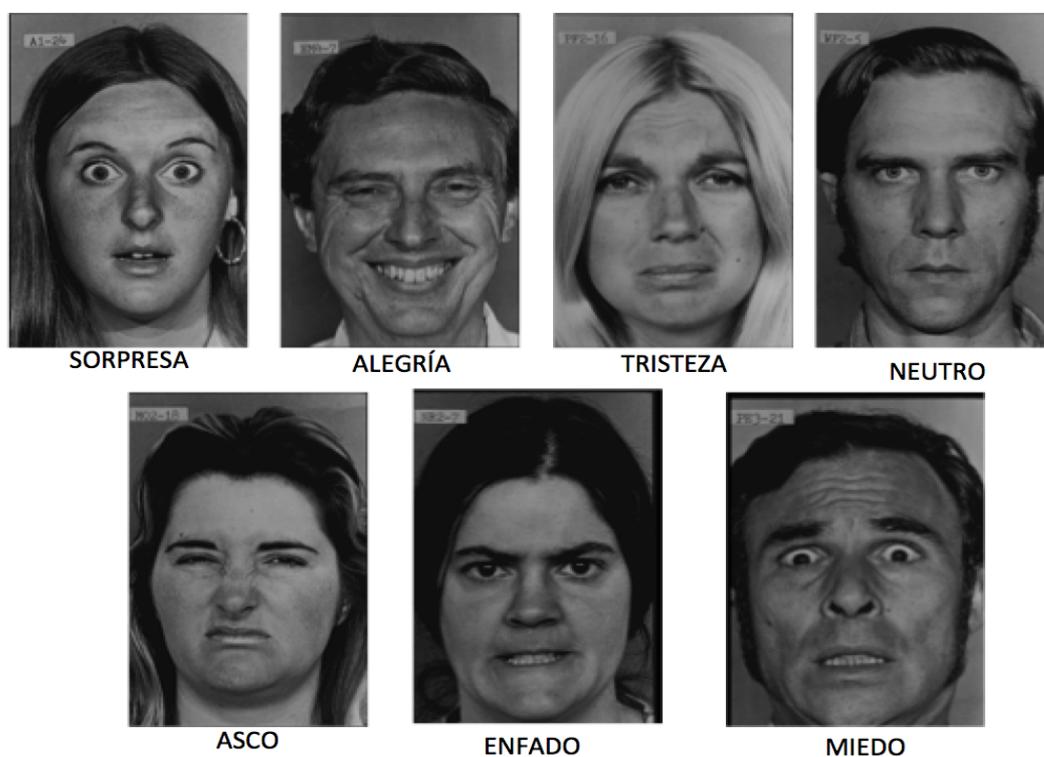


IMAGEN 14. ROSTROS HUMANOS EXPRESANDO EMOCIONES BÁSICAS (POFA)

6.2. PROCEDIMIENTO

El proceso de reclutamiento de los participantes se llevó a cabo desde la Unidad de Deterioro Cognitivo del Servicio de Neurología (Hospital Universitario Donostia), por neurólogos (A.L.M. F.M. y B.I) y una neuropsicóloga (M.B.). El primer contacto, mediante una llamada telefónica, se realizó con todos los familiares de primer y segundo grado (hermanos, hijos y sobrinos) de aquellos pacientes con DFT causada por la mutación c.709-1G>A en *GRN* que eran atendidos, y seguidos durante la enfermedad, en dicha Unidad del Servicio de Neurología (Hospital Universitario Donostia) y que habían mostrado un interés previo en colaborar en futuras investigaciones. Los interesados fueron citados individualmente a una reunión informativa en la que se les explicó con detalle el objetivo de la investigación y los métodos que serían utilizados, así como los posibles beneficios y riesgos que conllevarían. Una vez expuestas y aclaradas las dudas surgidas, los que aceptaron participar en el estudio firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Donostia.

En la primera fase de evaluación, todos los participantes fueron sometidos a un análisis genético y una completa exploración neuropsicológica. Se contó así con dos grupos, un grupo de portadores asintomáticos y otro grupo control de familiares no portadores.

Durante el año 2012 con la finalidad de continuar la investigación del estudio longitudinal, se convocó nuevamente a todos los participantes del primer estudio.

Finalmente, en el año 2014 se realizó una nueva convocatoria y se reevaluaron a todos los sujetos.

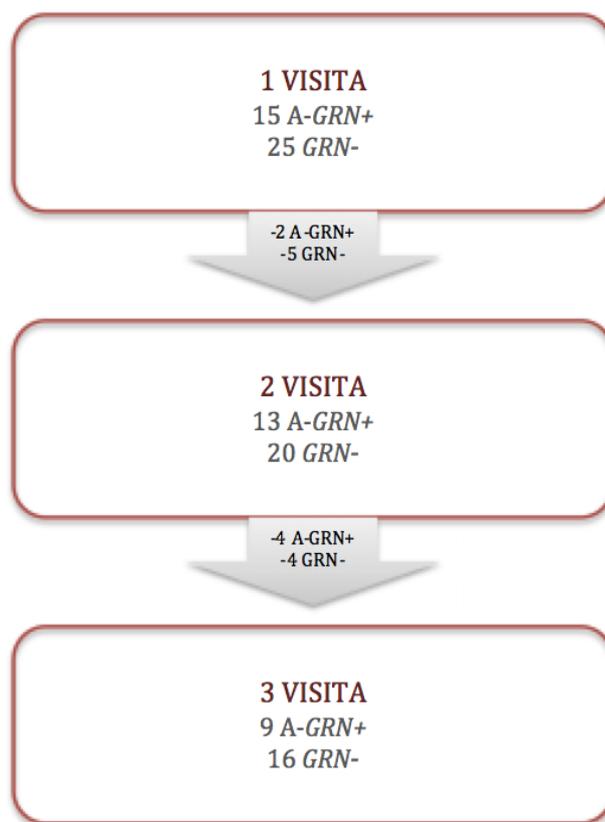


FIGURA 1. EVOLUCIÓN DE LAS VISITAS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

6.2.1. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica de los familiares portadores y no portadores de la mutación se realizó en las consultas externas de la Unidad de Neurología del Hospital Donostia. La recogida de datos tuvo lugar en Septiembre de 2010, Enero de 2012, y Enero 2014.

Las pruebas fueron administradas por una persona formada específicamente en la valoración neuropsicológica. En el momento de la primera evaluación, tanto la evaluadora como los mismos participantes eran ciegos a la condición experimental (portadores o no portadores de la mutación). En las siguientes valoraciones la evaluadora era ciega a la condición experimental. La exploración se realizó en la lengua materna del participante (euskara/castellano).

El protocolo de evaluación siguió un orden predeterminado de administración, intercalando pruebas de mayor exigencia cognitiva con otras más sencillas, para evitar el cansancio del participante. La exploración se llevó a cabo en una sola sesión, con una pausa de quince minutos, transcurrida la primera hora de evaluación. La duración de la exploración fue de dos horas aproximadamente. En la tabla 8 se presenta el orden de administración de las pruebas neuropsicológicas.

-----Secuencia de administración de la pruebas neuropsicológicas-----
Mini Mental State Examination (MMSE) (1 visita) Continuous Performance Test (CPT) (2) Vocabulario (WAIS-III) Semejanzas (WAIS-III) Cubos (WAIS-III) Aritmética (WAIS-III) Dígitos Directos (WAIS-III) Dígitos Inversos (WAIS-III) Rompecabezas (WAIS-III) (1 visita)
Descanso. 15'
Toma de decisiones- Iowa Gambling Test (IGT) Lista de Aprendizaje de Palabras (CERAD). Recuerdo inmediato. Trail Making Test A y B Lista de Aprendizaje de Palabras (CERAD). Recuerdo diferido y reconocimiento. Fluidez Verbal Semántica y Fonética Denominación de Boston Reconocimiento de Expresiones Faciales- POFA Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)

TABLA 8 SECUENCIA DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Para facilitar la interpretación de los resultados se decidió agrupar por dominios los resultados cognitivos y se establecieron los siguientes dominios (Lezak, 2004):

- **Atención**, para lo que se utilizaron los índices de inatención, impulsividad y vigilancia del Continuous Performance Test (CPT) para el estudio longitudinal y el índice de detectabilidad del CPT en el estudio transversal. En ambos se utilizaron para evaluar este dominio el tiempo de ejecución del Trail-Making Test Parte A (TMT-A).
- **Función ejecutiva**, evaluada a través de The Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), tiempo de ejecución del TMT-B, Subtest de Semejanzas y Aritmética del WAIS-III, Fluencia Verbal Fonémica y el Iowa Gambling Test (IGT). Debido a que estas

pruebas evalúan diferentes capacidades dentro de las funciones ejecutivas, este dominio se subdividió a su vez en tres subdominios:

- ✓ Flexibilidad cognitiva (*cognitive shifting*) evaluada a través de tiempo en TMT-B y número de errores perseverativos del WCST-64.
 - ✓ Razonamiento y formación de conceptos a través de Semejanzas y Aritmética del WAIS-III, número de respuestas conceptuales del WCST-64 y fluencias verbales fonémicas.
 - ✓ Toma de decisiones a través del IGT.
- **Reconocimiento de expresiones faciales**, evaluada a través de POFA (Picture of Facial Affect) en versión adaptada por Winblad et al., (Winblad et al., 2006).
 - **Lenguaje**, evaluado a través del Test de Denominación de Boston, Vocabulario (WAIS-III), y Fluencia Verbal Semántica (número de animales en un minuto).
 - La **memoria verbal episódica** fue evaluada a través de la lista de palabras de CERAD.
 - La **función visuoespacial** fue evaluada utilizando los subtest de Cubos y Rompecabezas del WAIS-III en el estudio transversal, y para el estudio longitudinal se utilizó el subtest de Cubos.

6.2.3. ESTUDIO MOLECULAR

Se obtuvieron muestras de sangre de los participantes para el estudio genómico. Se extrajo el ADN de las células de la sangre mediante un procedimiento estándar. El procedimiento utilizado para la secuenciación del gen *GRN* se explica de forma detallada en López de Munain et al. (2008).

6.2.4. NEUROIMAGEN

La RM se realizó en un escáner de 1,5 Tesla (Achieva Nova, Philips). Los resultados actuales se basan en una alta resolución volumétrica “turbo field echo” de la serie (TFE) (sagital 3D T1 ponderado de adquisición, TR = 7,2, TE = 3,3, ángulo flip = 8, matriz = 256 x 232, grosor de corte de 1 mm, dimensiones vóxel de 1 mm x 1 mm x 1 mm, NSA = 1). Todas las exploraciones fueron adquiridas en el mismo equipo de RM y no se realizaron actualizaciones de hardware o software del equipo en el período de estudio.

Para el procesamiento de imágenes se utilizaron los métodos implementados en el software FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) para llevar a cabo la reconstrucción de superficie cortical (CTh, del inglés Cortical thickness) y segmentación volumétrica de las imágenes ponderadas en T1 estructurales.

6.2.4. ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico fue llevado a cabo con el software SPSS (versión 22.00). Para el estudio transversal, en el caso de las variables que cumplieran los supuestos estadísticos, se utilizó la prueba paramétrica *t* de Student, para la comparación de medias entre el grupo de portadores y el grupo de no portadores. En el caso de que los datos no cumplieran los supuestos estadísticos, se optó por la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney.

Las puntuaciones compuestas para cada dominio se calcularon promediando las puntuaciones *z* medias de las pruebas individuales dentro de cada dominio utilizando datos normativos publicados por el equipo del estudio NEURONORMA (Peña-Casanova et al, 2009) y de los manuales de los test empleados. Se realizaron pruebas *t* de Student para la comparación de las puntuaciones medias entre portadores y no portadores. Para evitar las limitaciones que supone contar con una muestra reducida y tomar una decisión apoyándonos únicamente en la prueba de significación de la hipótesis nula, se calculó el tamaño del efecto en cada comparación, utilizando la *d* de Cohen para los datos paramétricos y la η^2 Cuadrado para los datos no-paramétricos. Con el objetivo de examinar la posible relación entre la edad y el funcionamiento cognitivo en el grupo de portadores y el grupo de no portadores, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se realizaron análisis de correlación para determinar si las alteraciones

cognitivas observadas aparecen de forma relacionada o se manifiestan como signos independientes de patrones de alteración distintos.

Para el estudio de la neuroimagen se utilizó el Predictive Analysis Software (PASW v.17 IBM Corp.). Se utilizaron la t de Student o ANOVA para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas. También se realizó un análisis de correlación entre las variables continuas. Se realizó un análisis vértice sabio en todo el manto cortical con la función *qdec* de FreeSurfer que realiza entre los sujetos del grupo de promedio y la inferencia / en los datos de morfometría utilizando un modelo lineal general (GLM). En este análisis se estudiaron primero las diferencias entre los grupos. Debido a que el rango de edad de los sujetos incluidos fue bastante amplio se examinó el efecto de la edad en ambos grupos, y la interacción entre la edad y CTh entre los grupos.

Para el estudio longitudinal se realizaron dos tipos de análisis. El primero de tipo **intergrupo**, considerando como Variable Independiente a la *Mutación del gen GRN = portador / no portador*. Para este análisis, se aplicaron test de diferencia entre 2 medias. Lo más adecuado sería una t de Student, aunque esta prueba exige ajuste al modelo normal en las variables, algo que no ocurría en muchas de ellas. Además la n de casos por grupo (siempre <30) recomendaba el uso de una alternativa no paramétrica (en concreto Mann-Whitney), pero esto implicaba una pérdida de potencia. Ante esta situación se optó por emplear el test paramétrico de Student junto al procedimiento Bootstrap, (<http://www.tqmp.org/RegularArticles/vol04-2/p051/p051.pdf>) consistente en la réplica simulada computacionalmente de K muestras similares en tamaño a la muestra real. De esta manera se consigue reducir el tamaño del sesgo y del error y se logra una estimación de la p de significación más exacta y se aumenta la confiabilidad estadística en los resultados. En este estudio y con el objetivo de analizar la posible influencia de la edad en los resultados obtenidos se realizaron estudios de correlación y análisis de covarianza introduciendo en el modelo a la edad.

El segundo estudio es de tipo **intrasujeto**, basado en el seguimiento de los casos. Es pues, un diseño de medidas repetidas. Se emplearon test de muestras emparejadas: t de Student o su alternativa no paramétrica (Wilcoxon). Dado el tamaño muestral, de nuevo se aplicó el procedimiento Bootstrap junto a la t de Student. En todos estos análisis se realizó el bootstrapping con simulación de 1000 muestras de tamaño idéntico al real, tomadas

con reposición, por muestreo estratificado según el factor (VI) de cada estudio. La estimación de Intervalo de confianza (IC) y valor p , se realizó con el método de BCa (sesgo corregido y acelerado). Así mismo se completó el análisis con la estimación de tamaño del efecto mediante R^2 . Un valor de R^2 a partir de .100 ya es moderado: .100-.150 moderado bajo y .150-.250 moderado alto; si $>.250$ es elevado; $>.360$ grande; y $>.450$ muy grande. Obviamente $<.100$ en caso de significación el tamaño del efecto es pequeño o incluso muy pequeño; y si no hay significación se debe concluir que se debe solo al azar y realmente no hay efecto. En esta investigación el tamaño del efecto además tiene especial relevancia, puesto que al tratarse de muestras/grupos con una n pequeña puede haber dificultades para encontrar significaciones, aunque las diferencias sean elevadas y tengan sentido teórico. Por ello, si el tamaño de efecto alcanza al menos un nivel de moderado ($>.200$) puede estar indicando una tendencia, aunque no llegue a la significación. El nivel de significación fijado es al 5% ($p<.050$).

7. RESULTADOS

7.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL

Los dos grupos eran homogéneos en edad, nivel educativo, género y lateralidad (todos eran diestros) tal y como se refleja en la tabla 9.

TABLA 9. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Datos sociodemográficos					
	n	A-GRN+	n	GRN-	p
Edad	13	49,89 (12,75)	19	51,62(13,07)	0,65
Educación	13	15,4 (3,32)	19	15 (3,36)	0,729
Sexo H/M	13	6/7	19	9/10	0,615
Lateralidad	13	100% Diestros	19	100% Diestros	

En la tabla 10 se muestran los resultados de los rendimientos neuropsicológicos de los portadores, con sus valores medios comparados con las medias de los no portadores y sus desviaciones típicas.

TABLA 10. RENDIMIENTOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LOS GRUPOS

Rendimientos Neuropsicológicos de los portadores y no-portadores de la mutación				
	A-GRN+		GRN-	
	n	Media (DS)	n	Media (DS)
Función ejecutiva				
CPT Detectabilidad	12	45,04 (9,95)	19	43,27 (10,24)
TMT A	13	37,38 (14,95)	19	24,21 (7,5)**
TMT B	12	91,84 (54,77)	19	53,81 (17,39)*
WAIS-III Dígitos Directos	13	8,92 (2,06)	19	9,68 (2,45)
WAIS-III Dígitos Inversos	13	6,08 (2,69)	19	6,58 (1,5)
WAIS-III Semejanzas	13	11,23 (2,74)	19	12,32 (2,82)
Fluencia Fonética "P"	13	15,38 (7,38)	19	17,68 (4,87)
WCST-64 Categorías	10	3,16 (1,69)	19	3,44 (1,65)
WCST-64 Perseveraciones	10	8,16 (4,87)	19	9,38 (8,01)
IGT- Toma de Decisiones	13	45,23 (6,78)	19	43,94 (6,84)
POFA	13	23,67 (2,1)	19	24,79 (2,14)
Lenguaje				
Fluencia Semántica	13	24,85 (5,53)	19	23,95 (5,33)
WAIS III Vocabulario	13	11,15 (2,19)	19	11,84 (2,08)
Denominación Boston-30	13	25,08 (3,7)	19	27,89 (0,8)*
Función Visuoespacial				
Cubos- WAIS III	13	11,54 (2,14)	19	11,42 (2,14)
Rompecabezas- WAIS III	13	9,31 (2,81)	19	10,21 (3,43)
Memoria (CERAD)				
Inmediato (3º ensayo)	13	8,09 (1,44)	19	8,63 (1,21)
Diferido	11	6,45 (1,44)	19	7,16 (2,14)
Reconocimiento	13	19,55 (0,52)	19	19,63 (0,76)

(*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.005$. A-GRN+ Portadores de la mutación c.709-1G.A en GRN. GRN- No portadores. WAIS = Weschler Adult Intelligence Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; TMT = Trail Making Test (formas -A y-B); WCST = Wisconsin Card Sorting Test; IGT = Iowa Gambling Test; POFA= Picture of Facial Affect; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.

Atención-Concentración. En la prueba Trail Making Test, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la forma A (U de M-W= -2,782; $p= 0,005$) y en la forma B (U de M-W= -2.292; $p= 0,022$). En coherencia con estos datos, el tamaño del efecto es de considerable magnitud tanto en el caso del TMT A ($\eta^2= 0,25$) como del TMT B ($\eta^2= 0,17$).

En el caso del índice de Detectabilidad del CPT y de la subescala de dígitos (WAIS-III) en orden directo y en orden inverso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de portadores y de no portadores. De acuerdo con tales datos, los tamaños del efecto asociados a estas diferencias de medias son de escasa magnitud (d de Cohen_{CPT} = 0.19; d de Cohen_{Forward Digits} = 0.32 ; d de Cohen_{Backward Digits} = 0.24).

Función Ejecutiva. En las variables de la prueba Wisconsin Card Sorting Test (WCST), categorías completadas y respuestas perseverativas, en la subescalas aritmética y semejanzas (WAIS-III), y en la fluidez verbal fonética, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo el tamaño del efecto asumido a las diferencias de medias de escasa magnitud en todos los casos (d de Cohen_{WCSTCategories} = 0.16; d de Cohen_{WCSTPerseverations} = 0.17; d de Cohen_{Arithmetic} = 0.28; d de Cohen_{Similarities} = 0.38; d de Cohen_{Phonetic} = 0.38).

Toma de Decisiones. Al igual que en las variables que se acaban de señalar, los resultados obtenidos en Iowa Gambling Task (IGT), pusieron de manifiesto que no existen diferencias estadísticamente significativas entre portadores y no portadores y que el tamaño del efecto asociado a tales diferencias es de una magnitud pequeña (d de Cohen = 0.19).

Reconocimiento de Expresiones Faciales. Respecto a la identificación de expresiones faciales no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. No obstante, mostró un tamaño del efecto moderado (d de Cohen = 0,52).

Lenguaje. La denominación de Boston mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (U de M-W= -2,645; $p=0,009$) y el tamaño del efecto asociado a dicha variable fue de considerable magnitud ($\eta^2= 0,28$). Así mismo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el número de claves fonéticas

necesarias para responder correctamente, siendo el tamaño del efecto asociado a dicha diferencia de medias de elevada magnitud.

----- Análisis de tipo de errores en la Denominación de Boston -----									
	A-GRN+		GRN-		t	d Cohen	U M-W	Eta ²	p
	Media	SD	Media	SD					
Claves Fonéticas	2.25	1.13	1.05	0.97	2.602	0.93			0.014*
Claves Semánticas	0.50	0.79	0.10	0.31			-1.524	0.07	0.305
Claves Semántica y Fonética	3.08	2.77	1.31	0.94			-1.406	0.06	0.182

Tabla 11. Análisis de tipo de errores en la Denominación de Boston (*) p< 0.05

Posteriormente se calcularon las puntuaciones z y las puntuaciones z en los diferentes dominios. Los resultados se exponen en la tabla 12.

Rendimiento en pruebas neuropsicológicas (dominios y puntuaciones z) en grupos de A-PGRN+ y PGRN-					
	n	A-GRN+ Puntuación z	n	GRN- Puntuación z	p
DOMINIOS COGNITIVOS Y SUBTEST					
ATENCIÓN					
CPT-II Detectabilidad	12	-0.32 (0.88)	19	0.63 (0.64)	0.002
TMT-A tiempo	12	-0.16 (1.27)	19	0.40 (1.05)	0.187
	13	-0.43 (0.83)	19	0.86 (0.77)	<0.001
FUNCION EJECUTIVA					
Subominio Shifting					
TMT-B tiempo	10	-0.30 (0.70)	19	0.19 (0.73)	0.107
WCST-64 Errores perseverativos	12	-0.46 (1.14)	19	0.77 (0.83)	0.002
	10	-0.16 (0.77)	19	-0.33 (1.20)	0.700
Subdominio razonamiento y formación conceptos	10	0.20 (0.76)	19	0.35 (0.73)	0.601
Aritmética (WAIS-III)	13	0.79 (0.84)	19	1.10 (1.10)	0.393
Semejanzas (WAIS-III)	13	0.50 (0.92)	19	0.86 (0.93)	0.294
Fluencia fonémica "P"	13	-0.20 (1.11)	19	0.15 (0.68)	0.265
WCST-64 Respuesta conceptual	10	-0.62 (0.66)	19	-0.66 (1.10)	0.912
Subdominio Toma de decisiones- Total IGT	13	-0.46 (0.67)	19	-0.60 (0.67)	0.560
LENGUAJE					
Fluencia semántica (animales)	13	0.18 (0.78)	19	0.55 (0.48)	0.104
WAIS-III Vocabulario	13	1.04 (0.60)	19	0.62 (0.98)	0.182
Denominación Boston /30	13	0.49 (0.74)	19	0.72 (0.70)	0.391
	13	-0.99 (1.79)	19	0.32 (0.38)	0.004
FUNCION VISUOESPACIAL	13	0.23 (0.69)	19	0.36 (0.85)	0.654
WAIS-III Cubos	13	0.62 (0.72)	19	0.58 (0.73)	0.880
WAIS-III Rompecabezas	13	-0.14 (0.97)	19	0.15 (1.13)	0.445
MEMORIA- Recuerdo diferido (CERAD)	11	-0.23 (0.75)	19	0.13 (1.12)	0.293

TABLA 12 RENDIMIENTO EN PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS (DOMINIOS Y PUNTUACIONES Z)

El grupo A-GRN+ realizó peor las tareas relacionadas con el dominio de atención ($t(30) = 53.487$; $p=.002$) y el tamaño del efecto asociado con esta diferencia era alto ($d=1.27$ de Cohen). No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los otros dominios, pero se detectan diferencias cuando se comparan los rendimientos entre los grupos en algunas pruebas neuropsicológicas individuales. El grupo de portadores tienen una ejecución significativamente más lenta en el TMT-A que el grupo de no portadores ($t(31) = 4.509$; $p=0.001$, $d=1.60$ de Cohen) y el tiempo de TMT-B ($t(30) = 3.494$, $p=5.002$, $D=1.28$ de Cohen). Los tamaños del efecto asociados con estas diferencias son muy altas (d Cohen = 1.60 TMTA; TMTB d Cohen = 1.28). El grupo de portadores también tuvo un desempeño significativamente peor en el Test de Denominación de Boston ($t(31) = 2.602$; $p=.004$, $d=0.93$ de Cohen).

En las pruebas de fluidez verbal semántica y la subescala de vocabulario (WAIS-III), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre portadores y no portadores, y el tamaño del efecto asociado a tales diferencias resultó ser escaso (d de Cohen_{Semantic Fluency} = 0.16; d de Cohen_{Vocabulary} = 0.32).

Función Visuoespacial. En las subescalas de cubos y rompecabezas (WAIS-III) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y el tamaño del efecto asociado a las diferencias de medias en tales variables es de escasa magnitud (d de Cohen_{Block Design} = 0.05; d de Cohen_{Object Assembly} = 0.28).

Memoria. La memoria medida a través del recuerdo inmediato en el tercer ensayo, el recuerdo diferido y el reconocimiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los dos grupos, y el tamaño del efecto asociado a dichas diferencias de medias fue pequeño en todos los casos (d de Cohen_{Immediate} = 0.41; d de Cohen_{Delayed} = 0.36; d de Cohen_{Recognition} = 0.12).

Correlación entre la edad y variables neuropsicológicas en el grupo de portadores y no portadores de la mutación.

Con el objetivo de examinar si existe correlación entre la edad y las puntuaciones obtenidas por los participantes en las variables neuropsicológicas era distinta en función

de ser o no portador de la mutación c.709-1G>A en *GRN*, se elaboraron correlaciones de Spearman entre tales variables en ambos grupos.

En el grupo de no portadores se observaron correlaciones estadísticamente significativas y de una magnitud considerable entre la edad y el TMT A ($r= 0.48$; $p= 0.038$), TMTB ($r= 0.48$; $p= 0.038$), el Vocabulario ($r= 0.46$; $p=0.046$), Dígitos Inversos ($r= -0.501$; $p=0.029$); Cerad Reconocimiento ($r= 0.53$; $p=0,019$).

En el grupo de portadores se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas y de una magnitud importante entre la edad y el TMT-A ($r=0,79$; $p= 0.001$). El TMT-B muestra una correlación con la edad de considerable magnitud ($r= 0,55$), aunque no llegó a ser estadísticamente significativa ($p= 0.062$). Tanto la Denominación de Boston ($r= -0.62$; $p=0.021$) como el número de claves fonéticas requeridas en la Denominación de Boston ($r= 0.57$; $p= 0,042$), resultaron tener una correlación estadísticamente significativa y de gran magnitud con la edad. Además, la edad en el grupo de portadores correlacionaba de manera estadísticamente significativa con la Fluidez Verbal Semántica de animales ($r= -0.856$; $p= 0.001$), la tarea de reconocimiento de la lista de palabras del CERAD ($r= -0.609$; $p=0.047$) y el número de categorías alcanzadas en el WCST ($r= -0.58$; $p=0.048$).

En definitiva, se observó que en el grupo de portadores la edad correlaciona con un mayor número de pruebas neuropsicológicas y además esta relación es de mayor intensidad que el grupo de no portadores.

Cambios en el TMT-A y Denominación de Boston en función de la edad

En la Figura 1 se representa gráficamente la relación entre la edad y la Denominación de Boston y el Trail Making Test A, comparando el grupo de portadores y no-portadores. La inspección visual permite observar que las diferencias entre los dos grupos tanto en TMT-A como en Denominación de Boston se acentúan en los sujetos de mayor edad, especialmente a partir del rango de edad de 51-60 años. Los portadores de la mutación según avanzan en la edad necesitan más tiempo para completar el TMT-A y obtienen peores resultados en denominación de Boston.

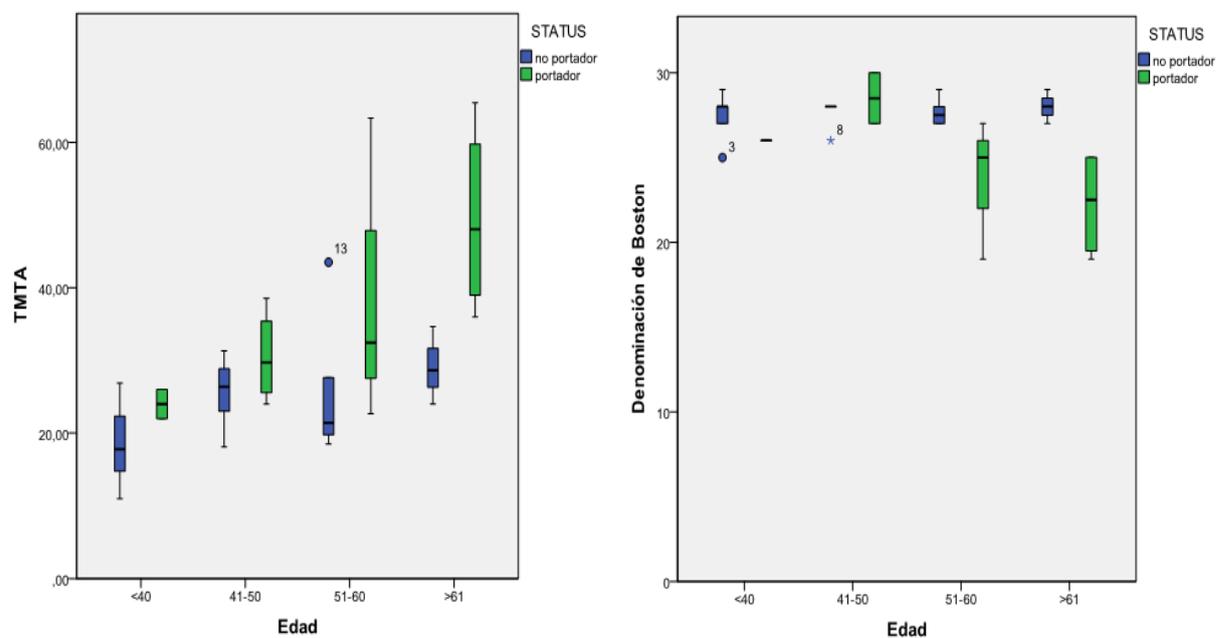


FIGURA 2. DIAGRAMAS DE CAJA DE TMT-A Y DENOMINACIÓN DE BOSTON EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y EL ESTATUS

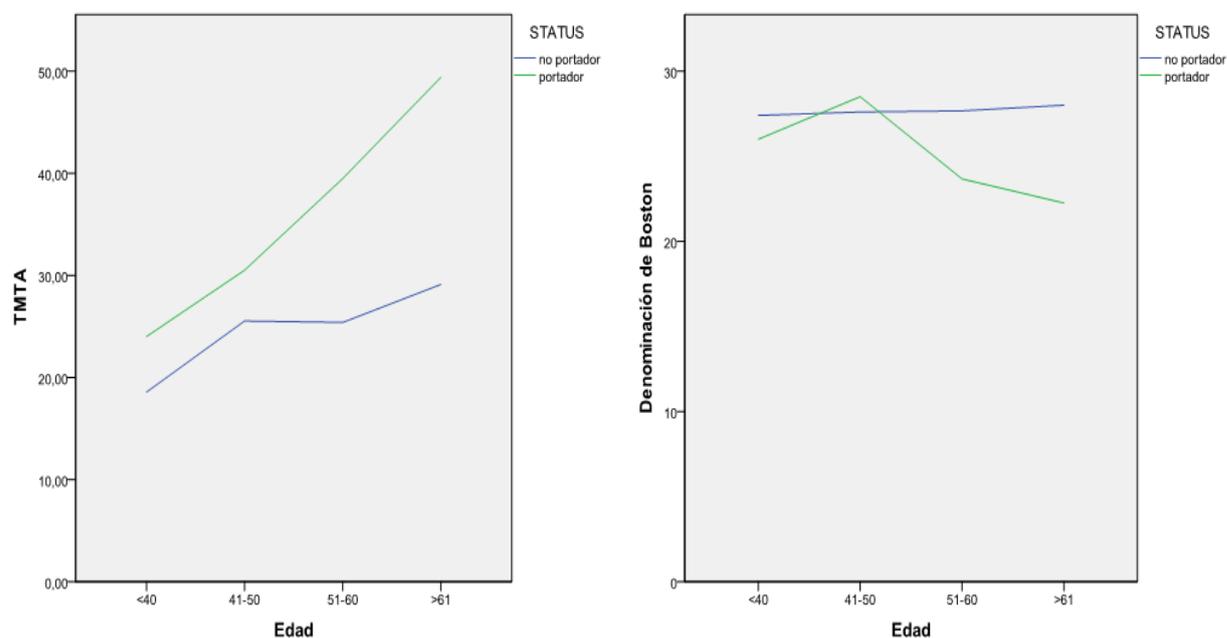


FIGURA 3. PUNTUACIONES MEDIAS EN TMT-A Y DENOMINACIÓN DE BOSTON EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y EL ESTATUS

7.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN

Se incluyeron en el estudio a trece individuos asintomáticos portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN* y 13 sujetos de control emparejados por edad y sexo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre portadores y controles en los mapas cerebrales de grosor cortical después de corregir por múltiples comparaciones empleando los procedimientos automatizados *FreeSurfer* que incluyen parcelaciones de la corteza cerebral en unidades basados en la estructura de las circunvoluciones y de los surcos (Desikan et al., 2006). Estos mapas no se limitan a la resolución de vóxeles de los datos originales y son capaces de detectar diferencias entre los grupos submilimétricas.

Cuando se analizó el efecto de la edad en el grupo portador, CTh se correlacionó negativamente con la edad en varias regiones del cerebro (Fig. 2A y complementario el cuadro 2). La pendiente de correlación se calculó utilizando la media de CTh dentro de los clusters estadísticamente significativos (Pearson $r = 0,95$; $p < 0,001$; parcela en la figura 1A).

El análisis de la relación entre la edad y CTh dentro del grupo de no portadores reveló un adelgazamiento relacionado con la edad en un cluster en el hemisferio derecho, que abarca parte de la circunvolución precentral y postcentral (fig. 3B). La pendiente de correlación se calculó utilizando la CTh promedio dentro de este cluster (Pearson $r = 0,86$; $p < 0,001$; parcela en la Fig. 3B).

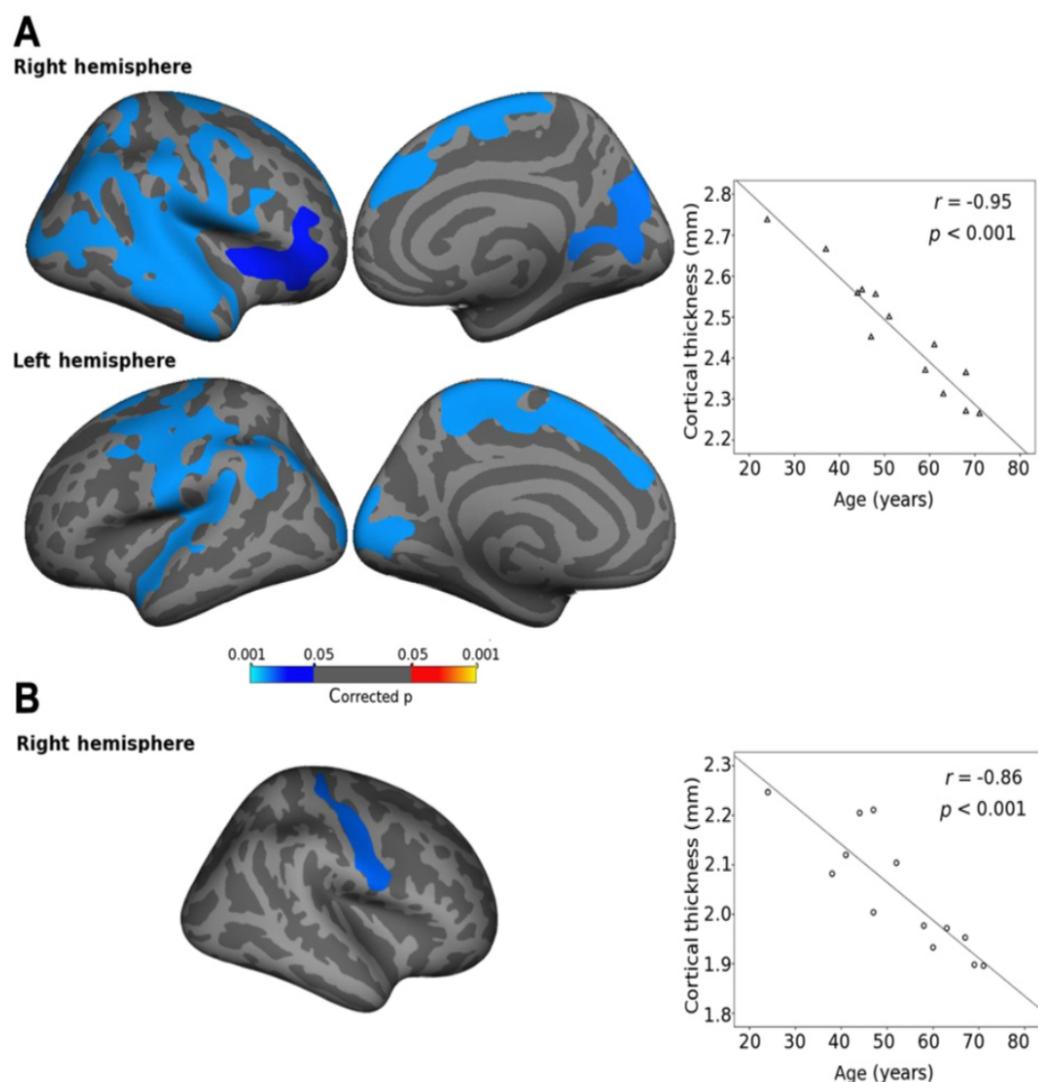


FIGURA 4. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL Y LA EDAD

Resultados para el grupo de portadores de la mutación *GRN* (A), y para los no portadores grupo (B). n. Valores de espesor cortical en los gráficos de dispersión (paneles de la derecha) : espesor cortical media para cada sujeto

A continuación, para analizar más a fondo las diferencias en la pendiente de correlación entre los grupos, se realizó un análisis de la interacción de la edad x grupo. Se encontró un cluster con diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes en los grupos (Fig.4). Este cluster incluye áreas de la corteza temporal superior y media

derecha. En esta región, aunque para el grupo de no portadores la CTh se mantuvo estable en función de la edad (Pearson $r = 0,012$; $p = 0,97$), se encontró una correlación negativa significativa para el grupo de portadores ($R = -0,911$; $P < 0,001$). Para confirmar estos resultados se analizaron las correlaciones entre la edad y un promedio de CTh en las circunvoluciones temporal superior, temporal media y el aspecto posterior del surco temporal superior o *bankssts* (*Banks of the superior temporal sulcus*) utilizando las parcelaciones basadas en atlas (Desikan et al., 2006). En el hemisferio derecho se encontró una correlación negativa significativa con la edad en todas estas regiones en el grupo de portadores, pero no en los no portadores. Por el contrario, en el hemisferio izquierdo sólo la CTh de la parcelación del aspecto posterior del surco temporal posterior o *bankssts* en el grupo portador presentaba una correlación negativa significativa con la edad (Fig. 5).

Sin embargo, el análisis de la interacción edad x grupo por regiones de interés de CTh no fue significativo en ninguna de las regiones analizadas ($p = 0,72$ para *bankssts* izquierda; $p = 0,33$ para *bankssts* derecha; $p = 0,58$ para la circunvolución temporal superior derecha y $p = 0,41$ para la circunvolución temporal media derecha).

Aunque los grupos fueron emparejados por edad y sexo, se realizaron los análisis tanto de correlación con la edad como de interacción edad x grupo teniendo en cuenta el género como covariable. Los resultados no cambiaron, lo que indica que no hay interferencia del género en el adelgazamiento cortical relacionado con la edad.

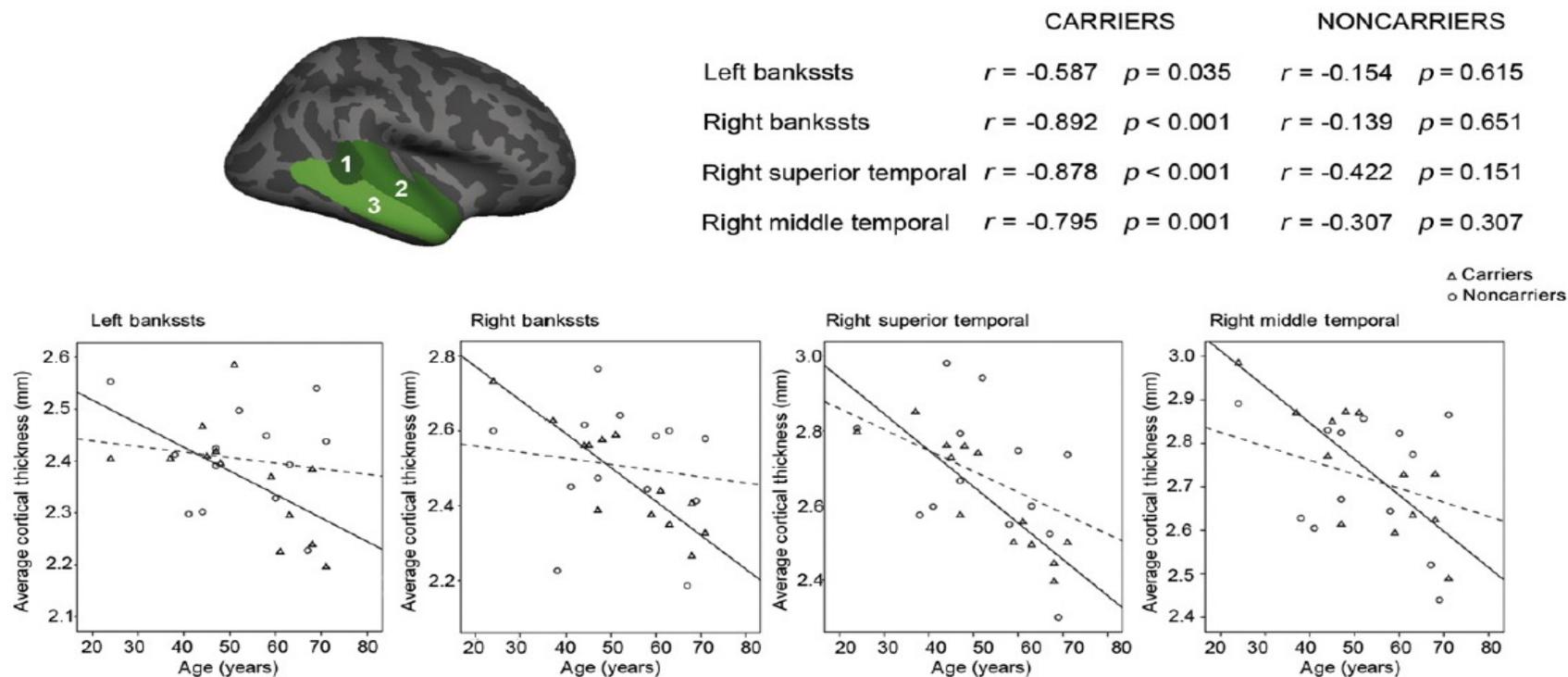


FIGURA 5. ANÁLISIS DEL GROSOR CORTICAL EN BASE A REGIONES SELECCIONADAS A PRIORI

Análisis del espesor cortical media dentro de las parcelaciones basada en atlas del surco temporal superior (bankssts) (1), el temporal superior (2), y el giro temporal medio (3)

Correlaciones con las variables neuropsicológicas

El grosor cortical se correlacionó negativamente con las puntuaciones en TMT-A (la puntuación son los segundos que se tarda en realizar la tarea, por lo que puntuaciones más bajas indican mejor rendimiento) en varias regiones de la corteza en el grupo de portadores, tanto en hemisferio derecho como izquierdo ($P < 0,05$, corregido-FWE). Después del ajuste para la edad, la correlación siguió siendo estadísticamente significativa solamente para un clúster en el lóbulo frontal derecho (giro precentral, giro frontal caudal medial y *pars opercularis*).

El grosor cortical también se correlacionó negativamente con las puntuaciones en TMT-B en varias regiones de la corteza en el grupo de portadores en los hemisferios izquierdo y derecho ($p < 0,05$, FWE corregido). Después del ajuste por edad, esta correlación fue de nuevo estadísticamente significativa para un clúster, en este caso en el lóbulo temporal derecho (circunvolución temporal superior, temporal media, temporal inferior y aspecto posterior del surco temporal superior o bankssts). Por último, el grosor cortical se correlacionó positivamente con las puntuaciones en el Test de Denominación de Boston (número total de elementos nombrados correctamente) en el grupo de portadores. Después de ajustar por edad, sin embargo, no hubo áreas en las que la correlación continuase siendo significativa.

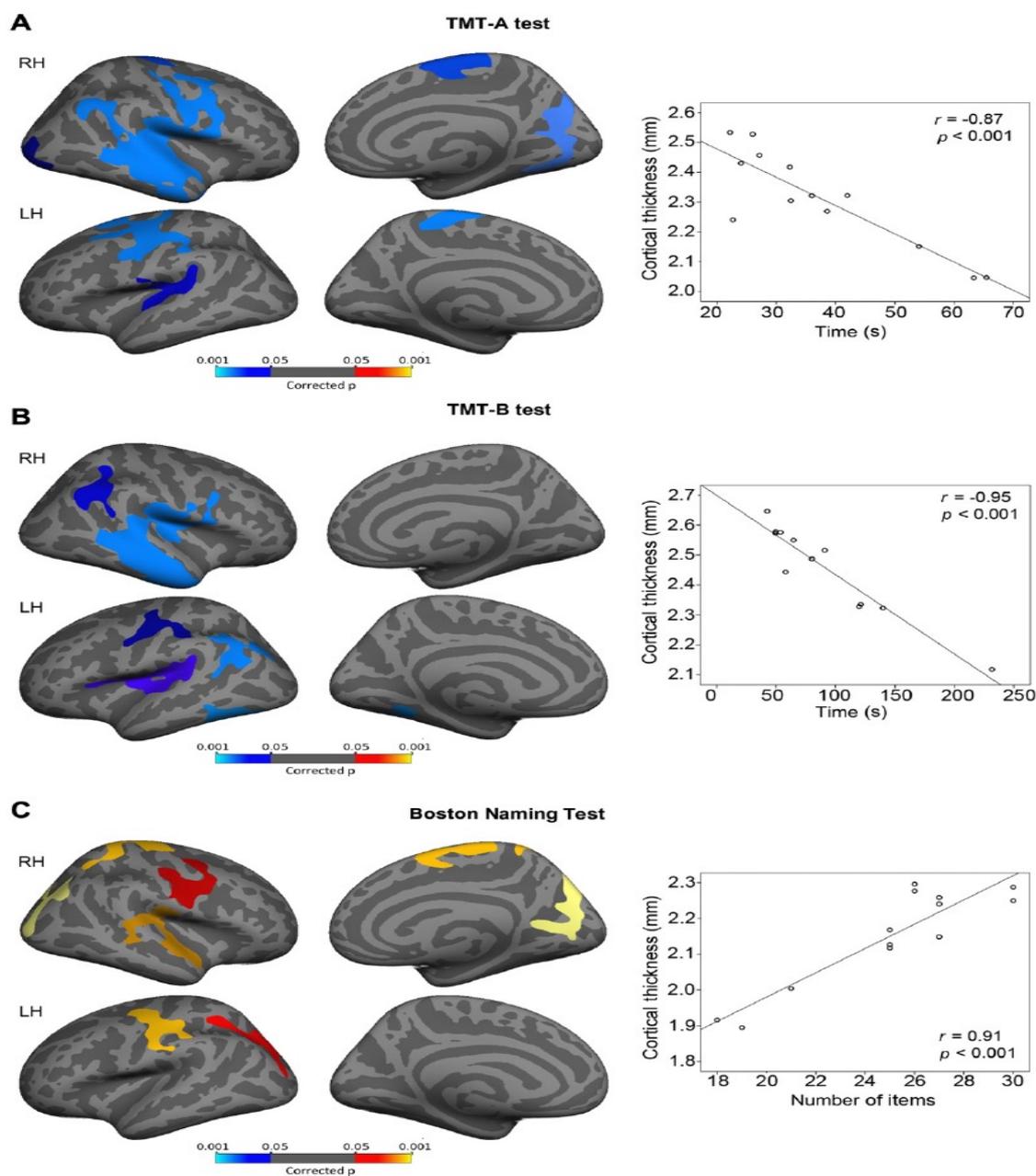


FIGURA 6. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL Y RESULTADOS DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS PARA PORTADORES

Clústeres en colores fríos representan áreas con correlaciones negativas, y las agrupaciones en colores calientes representan áreas donde la correlación es positiva. Gráficos de dispersión en la derecha representan el grosor cortical medio dentro de todas las regiones importantes para cada mapa de la izquierda, y su correlación con la medida obtenida para cada una de las pruebas utilizadas. La correlación con las puntuaciones TMT-A, (B) la correlación con las puntuaciones TMT-B, y (C) la correlación con puntuaciones del Test de Denominación de Boston. Abreviaturas: LH, hemisferio izquierdo; RH, hemisferio derecho; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B

7.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

Participantes

Para el estudio longitudinal se dispuso de una muestra de 40 sujetos, equilibrados en cuanto a género: 21 hombres (52.5%) y 19 mujeres (47.5%). Los grupos eran homogéneos en edad, género y años de escolarización en las tres visitas. Todos los participantes eran diestros. Los datos demográficos de ambos grupos y el número de participantes asistentes a cada una de las visitas (V1, V2 y V3) y del seguimiento quedan reflejados en la tabla 13.

La tabla 13 resume el número de casos de asistencia a cada una de las visitas (V1, V2 y V3) y la tabla 14 resume el seguimiento de los participantes en las visitas.

TABLA 13 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

	n	-----VISITAS-----		
		V1	V2	V3
A-GRN+	15	15 (100%)	13 (86,6%)	9 (60.0%)
Edad		$\bar{x}=53,07$ DE=13,1 ^{NS}	$x=57,2$ DE= 11,05 ^{NS}	$\bar{x}=60,67$ DE= 10,428 ^{NS}
Sexo		7/15H 8/15M ^{NS}	6/13H 7/13M ^{NS}	4/9 H 5/9M ^{NS}
Escolaridad		$\bar{x}=16,07$ DE= 2,57 ^{NS}	$x=15,36$ DE= 1,80 ^{NS}	$\bar{x}=15,44$ DE= 1,94 ^{NS}
GRN-	25	25 (100%)	20 (80.0%)	16 (64.0%)
Edad		$\bar{x}=53,28$ DE=9,361 ^{NS}	$x=54,05$ DE=8,275 ^{NS}	$\bar{x}=56,88$ DE= 8,65 ^{NS}
Sexo		13/25H 12/25M ^{NS}	10/20H 10/20M ^{NS}	8/17H 8/16M ^{NS}
Escolaridad		$\bar{x}=15,16$ DE= 3,21 ^{NS}	$x=15,10$ DE= 2,86 ^{NS}	$\bar{x}=15,69$ DE= 2,52 ^{NS}
Total	40	40 (100%)	33 (82,5.0%)	25 (62.5%)

Distribución de los participantes de cada grupo, edades, género y escolaridad en cada visita

En el grupo de portadores de la Visita 1 a la visita 2 se pierden dos sujetos por cambio de residencia. Transcurridos ocho meses de la Visita 2 uno de los portadores acude a consulta de Neurología por cambios en comportamiento y lenguaje y pasa a ser considerado sintomático. El resto son casos perdidos por diferentes razones. En el grupo de no portadores un año después de la primera visita uno de los participantes comienza con quejas subjetivas de memoria y posteriormente es diagnosticado de Enfermedad de Alzheimer. El resto son individuos que no pudieron seguirse.

TABLA 14 DISTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN EL SEGUIMIENTO.

	----- SEGUIMIENTO -----		
	V1 + V2	V2 + V3	V1+V2+V3
A-GRN+	13 (86.7%) TA: 13,3%	9 (60.0%) TA: 40%	9 (60.0%) TA: 40%
GRN-	18 (72.0%) TA: 28%	13 (52.0%) TA: 48%	13 (52.0%) TA: 48%
TOTAL	31 (77.5%) TA: 22,5%	22 (55.0%) TA: 45%	22 (55.0%) TA: 45%

T.A. Tasa Abandono

En la primera visita ninguno de los sujetos sabía cual era su condición. En la visita 2 y en la visita 3 un porcentaje similar entre unos y otros (38% portadores y 33% no portadores) saben su condición genética por expreso deseo de los participantes. Ninguno de los portadores ha abandonado el estudio por esta causa, aunque probablemente, sea una de las causas de abandono de los no portadores. En todos los casos en los que han querido saber su condición se ha realizado una valoración psicológica/psiquiátrica previa al estudio molecular, por profesionales ajenos al estudio, y una consulta de Consejo Genético.

Los resultados se presentan por grupo de variables. Dada la gran cantidad de datos, en el texto se reflejarán las tablas con los resultados estadísticamente significativos para las variables de funciones cognitivas, y los resultados obtenidos en los dominios. Para consultar el resto de datos sin significación estadística se añaden las tablas a los anexos correspondientes (Anexos 1al 39).

7.3.1. RESULTADOS ESTUDIO INTERGRUPO

7.3.1.1.- COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS EN LA 1ª VISITA.

En la tabla 15 se reflejan los resultados obtenidos en la comparación entre el grupo de portadores de la mutación con los participantes del grupo control en las variables de pruebas de *screening*. Como se puede comprobar en ella, se han encontrado diferencias altamente significativas ($p < .01$) tanto en MMSE como en Vocabulario en puntuación directa, confirmadas por el test de Student y por el procedimiento Bootstrap. En ambas, los casos portadores de la mutación puntúan por debajo de los controles, aunque con tamaños del efecto moderados, y en rangos de normalidad ya que las puntuaciones z están en valores normales.

TABLA 15 TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DE SCREENING GLOBAL. 1ª VISITA

Variable / Mutación <i>GRN</i>	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R^2	
				t	gl	p		Dif. media	p		
MMSE	+	15	28.23 (27.46 – 28.85)	1.48	-2.61	38	.006**	0.24 – 1.75	-0.99	.009**	.167
	-	25	29.22 (28.87 – 29.52)	0.80							
Vocabulario (Pd)	+	15	37.85 (32.09 – 43.08)	10.72	-2.67	38	.005**	1.93 – 13.81	-7.68	.007**	.173
	-	25	45.52 (42.57 – 48.48)	6.54							

N.S. = NO significativo ($P > .05$)

**= Altamente significativo al 1% ($p < .010$)

En la tabla 16 se presentan los resultados obtenidos en diferentes variables que evalúan función cognitiva. El grupo de portadores obtiene rendimientos más bajos en varias medidas del atención. En la variable de CPT Inatención, se observa que los casos portadores de la mutación alcanzan una media más alta que los de control, pero al ser una medida inversa implica un peor rendimiento con un tamaño del efecto moderado-bajo. En TMT-A los sujetos portadores tienen una media superior a los controles, es decir, tardan más tiempo en realizar la prueba siendo el tamaño del efecto moderado-alto.

En el test de Denominación Boston los sujetos portadores tienen una media menor que los controles, con un tamaño del efecto moderado. En la prueba de TMT-B se han encontrado diferencias altamente significativas ($p < .01$) con un tamaño del efecto moderado-alto lo que implica un mayor tiempo de ejecución en la tarea en el grupo de portadores.

TABLA 16. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLE FUNCIONES COGNITIVAS . 1ª VISITA

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
ATENCIÓN											
CPT Inatención	+	15	50.47 (47.10 - 54.47)	7.84	2.03	38	.025 *	0.22 - 8.66	4.31	.044 *	.105
	-	25	46.16 (44.44 - 48.28)	5.09							
TMT-A (Pd)	+	15	42.36 (31.71 - 54.93)	24.17	2.78	38	.007**	7.87 - 30.86	18.44	.033 *	.181
	-	25	23.92 (21.25 - 26.62)	6.92							
LENGUAJE											
Denominación Boston (Pd)	+	15	49.85 (45.63 - 54.05)	7.46	2.48	38	.013 *	0.81 - 9.72	-5.28	.020 *	.153
	-	25	55.13 (54.09 - 56.00)	2.47							
F.EJECUTIVAS											
TMT-B (Pd)	+	15	103.23 (69.91 - 142.08)	67.53	2.77	38	.008**	19.76 - 92.12	52.80	.019 *	.184
	-	25	50.43 (43.44 - 57.25)	17.80							

(p>.05) * = Significativo al 5% (p<.050) **= Altamente significativo al 1% (P<.010). Pd: Puntuación directa. CPT: Continuos Performance Test.

La tabla 17 muestra los resultados en los diferentes dominios entre ambos grupos. En la mayoría de ellos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (p>.05), pero sí las hay en el dominio de atención en el que el grupo de portadores presentan un peor rendimiento con un efecto moderado-bajo y en el dominio de “shifting”, donde de nuevo el grupo de portadores puntúan menos que el grupo control y también con un tamaño del efecto moderado bajo.

En resumen, por pruebas los resultados muestran diferencias en MMSE y Vocabulario, así como en la medida de Inatención del CPT, en TMT-A y en TMT-B, y en el test de Denominación de Boston. Por dominios, el dominio de Atención y el subdominio de *Shifting* muestran diferencias.

TABLA 17 TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DE DOMINIOS. 1ª VISITA.

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	p		Dif. media	p	
Atención	+ 15	0.01 (-0.46 - 0.41)	0.76	-2.04	38	.025 *	0.06 - 1.18	-0.59	.027 *	.134
	- 25	0.60 (0.25 - 0.94)	0.75							
Lenguaje	+ 15	0.30 (-0.05 - 0.66)	0.67	-0.63	38	.267 NS	N.S.	-0.14	.271 NS	.014
	- 25	0.44 (0.21 - 0.69)	0.53							
Visuoespacial	+ 15	0.48 (0.06 - 0.91)	0.76	-0.87	38	.196 NS	N.S.	-0.31	.176 NS	.027
	- 25	0.80 (0.43 - 1.19)	1.02							
Memoria	+ 15	-0.60 (-0.90 - -0.30)	0.55	1.02	38	.158 NS	N.S.	-0.36	.138 NS	.037
	- 25	-0.24 (-0.70 - 0.25)	1.07							
Toma de decisiones	+ 15	2.91 (-7.33 - 14.60)	18.47	-0.18	38	.431 NS	N.S.	-1.31	.433 NS	.001
	- 25	4.22 (-4.33 - 14.229)	20.07							
Shifting	+ 15	-0.60 (-0.89 - -0.33)	0.47	-2.09	38	.023 *	0.11 - 0.90	0.52	.015 *	.139
	- 25	-0.09 (-0.39 - 0.19)	0.70							
Conceptualización	+ 15	0.09 (-0.43 - 0.62)	0.91	-0.82	38	.210 NS	N.S.	-0.26	.223 NS	.024
	- 25	0.35 (-0.43 - 0.62)	0.74							
Reconocimiento emocional	+ 15	22.10 (20.50 - 23.60)	2.96	0.97	38	.170 NS	N.S.	1.20	.170 NS	.034
	- 25	20.90 (19.55 - 22.50)	3.29							

N.S. = NO significativo (p>.05) * = Significativo al 5% (p<.050)

7.3.1.2.- COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS EN LA 2ª VISITA

En el segundo momento de evaluación de los sujetos, a los dos años de la anterior, como variable de *screening* se aplica el test de Vocabulario. Los resultados muestran (tabla 18) que los sujetos portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN* tienen una media menor tanto en puntuación directa como en z, para p<.001 y siendo las diferencias equivalentes a tamaños del efecto elevados.

TABLA 18. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DE SCREENING GLOBAL. 2ª VISITA

Variable / Mutación <i>GRN</i>	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	p		Dif. media	p	
Vocabulario (Pd)	+ 13	35.83 (25.92 - 44.53)	16.95	-2.95	31	.001**	5.89 - 25.43	-15.23	.008**	.251
	- 20	51.06 (47.44 - 54.46)	6.53							
Vocabulario (z)	+ 13	0.31 (-0.25 - 0.81)	0.98	-2.97	31	.003**	0.30 - 1.63	-0.97	.007**	.253
	- 20	1.27 (0.92 - 1.65)	0.74							

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

La tabla 19 refleja los resultados obtenidos en las diferentes pruebas que evalúan las funciones cognitivas y que han arrojado diferencias estadísticamente significativas. En el dominio de Atención los portadores de la mutación obtienen una media inferior en

Dígitos, siendo el tamaño del efecto moderado-bajo. En dominio de Lenguaje los portadores emiten menos respuestas correctas de media, correspondiéndose con un efecto moderado-bajo y emiten menos ítems en tarea de Fluencia verbal semántica con efecto moderado-alto. En el dominio de Memoria los portadores realizan peor esta tarea que los no portadores en las tres variables analizadas: tercer recuerdo de CERAD (con un efecto de tamaño grande), Recuerdo diferido (efecto grande) y en Reconocimiento (tamaño del efecto moderado-bajo). Y en el dominio de funciones ejecutivas, se observan diferencias en varias tareas: semejanzas, fluencia verbal fonémica y aritmética con efectos moderados. En tarea de cubos el grupo de portadores realiza peor la tarea, con un efecto moderado-alto.

TABLA 19. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES FUNCIONES COGNITIVAS. 2ª VISITA

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
ATENCIÓN											
Dígitos Total (Pd)	+	13	13.83 (11.42 – 16.08)	4.34	-2.32	31	.014 *	0.83 – 7.11	-3.77	.015 *	.177
	-	20	17.60 (15.78 – 19.93)	4.07							
LENGUAJE											
Denominación Boston (Pd)	+	13	51.23 (46.21 – 55.55)	8.92	2.48	31	.023 *	0.81 – 9.72	-5.28	.020 *	.153
	-	20	56.79 (55.95 – 57.63)	2.04							
FVS Animales (Pd)	+	13	21.23 (17.69 – 24.85)	7.82	-2.87	31	.003**	2.16 – 10.74	-6.40	.008**	.215
	-	20	27.63 (25.58 – 29.53)	4.81							
MEMORIA											
CERAD 3er (Pd)	+	13	7.50 (6.75 – 8.33)	1.51	-3.86	31	.000**	0.90 – 2.62	-1.81	.035 *	.364
	-	20	9.31 (9.00 – 9.619)	0.70							
CERAD R. diferido (Pd)	+	13	6.25 (5.25 – 7.25)	1.86	-4.20	31	.000**	1.19 – 3.41	-2.13	.002**	.404
	-	20	8.56 (8.13 – 9.00)	1.03							
CERAD Reconoc. (Pd)	+	13	19.17 (18.58 – 19.67)	1.12	-2.03	31	.027 *	0.04 – 1.33	-0.65	.027 *	.137
	-	20	19.81 (19.56 – 20.00)	0.54							
VISUOCONSTRUC											
Cubos (Pd)	+	13	32.58 (23.75 – 41.85)	16.43	-2.44	32	.011 *	1.98 – 23.07	-12.85	.013 *	.186
	-	20	45.44 (39.69 – 50.56)	11.52							
F.EJECUTIVAS											
Semejanzas (PD)	+	13	17.80 (13.95 – 21.55)	6.75	-2.04	31	.027 *	0.36 – 9.59	5.08	.027 *	.159
	-	20	22.86 (20.29 – 25.50)	5.42							
FVF-P (Pd)	+	13	14.70 (11.60 – 18.89)	6.34	-2.26	31	.017 *	0.57 – 9.07	-5.30	.017 *	.188
	-	20	20.00 (17.43 – 22.57)	5.14							
Aritmética (Pd)	+	13	13.70 (11.60 – 15.80)	3.83	-1.80	31	.042 *	0.08 – 5.20	-2.66	.042 *	.128
	-	20	16.36 (14.61 – 17.93)	3.37							

(p>.05) * = Significativo al 5% (p<.050) **= Altamente significativo al 1% (p<.010). Pd: Puntuación directa. CPT: Continuos Performance Test. FVS: Fluencia Verbal Semántica. CERAD R.diferido: Recuerdo diferido CERAD. CERAD Reconoc.: Reconocimiento CERAD. FVF-P:Fluencia verbal fonética,letra P.

Al analizar los dominios en esta segunda visita (Tabla 20) observamos que desaparecen las diferencias en el dominio de Atención y Shifting pero aparecen diferencias con un valor de tamaño de efecto grande en el dominio de Lenguaje, elevado en Reconocimiento Emocional, moderado-alto en Memoria, Toma de Decisiones Conceptualización y dominio Visuoespacial. En todas estas variables los rendimientos del grupo de portadores son inferiores al grupo de no portadores y la técnica de Bootstrap refrenda estas diferencias.

TABLA 20. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DOMINIOS. 2ª VISITA

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
Atención	+	13	0.23 (-0.92 - 0.95)	1.34	-1.02	31	.160 ^{NS}	N.S.	-0.41	.188 ^{NS}	.042
	-	20	0.64 (0.31 - 0.99)	0.71							
Lenguaje	+	13	-0.13 (-0.66 - 0.33)	0.85	-3.63	31	.000**	0.48 - 1.56	-1.03	.001**	.354
	-	20	0.90 (0.60 - 1.25)	0.60							
Visuoespacial	+	13	0.24 (-0.39 - 0.81)	1.00	-1.94	31	.032 *	0.11 - 1.45	-0.74	.028 *	.136
	-	20	0.98 (0.49 - 1.51)	0.92							
Memoria	+	13	-0.43 (-1.06 - 0.13)	0.97	-2.33	31	.015 *	0.13 - 1.54	-0.83	.015 *	.184
	-	20	0.40 (-0.01 - 0.83)	0.83							
Toma de decisiones	+	13	14.00 (-24.18 - -4.55)	16.22	-2.42	31	.012 *	5.79 - 39.29	-22.27	.009**	.196
	-	20	8.27 (-6.12 - 21.72)	27.09							
Shifting	+	13	-0.43 (-0.82 - -0.04)	0.68	-1.64	31	.057 ^{NS}	N.S.	-0.50	.060 ^{NS}	.101
	-	20	0.07 (-0.33 - 0.48)	0.78							
Conceptualización	+	13	0.02 (-0.54 - 0.57)	0.95	-2.01	31	.028 *	0.03 - 1.36	-0.69	.034 *	.144
	-	20	0.72 (0.36 - 1.11)	0.77							
Reconocimiento emocional	+	13	17.00 (13.70 - 19.70)	5.06	-2.83	31	.004**	1.57 - 8.50	-4.80	.004**	.250
	-	20	21.80 (19.80 - 23.47)	3.45							

N.S. = NO significativo (p>.05)

* = Significativo al 5% (p<.050)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

7.3.1.3.- COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS EN LA 3ª VISITA

Entre la segunda y la tercera visita se pierde uno de los portadores porque convierte a DFT. En el análisis de los resultados individuales se verá este caso.

En las variables de *screening* no se observan diferencias entre ambos grupos.

La Tabla 21 refleja los rendimientos obtenidos en las funciones cognitivas entre ambos grupos. Como se puede ver, y a pesar de la conversión de este portador, el grupo de portadores obtiene peores resultados en dos medidas del dominio de Atención, Dígitos (con efecto moderado-bajo) y TMT-A y con un efecto en esta medida de moderado-alto. En Lenguaje, en concreto en la prueba de Denominación de Boston, la ejecución es peor con un tamaño del efecto moderado alto, así como en dominio de Memoria, en la variable Tercer recuerdo del CERAD, y en la prueba de Cubos. Así mismo, el grupo de portadores, realiza menor número de respuestas conceptuales en WCST, aunque en este caso la diferencia tiene un tamaño del efecto moderado-bajo.

TABLA 21. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DE FUNCIONES COGNITIVAS. 3ª VISITA.

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
ATENCIÓN											
Dígitos Total (Pd)	+	9	14.56 (11.89 – 17.11)	4.16	-1.78	23	.045 *	0.15 – 6.29	-3.00	.045 *	.121
	-	16	17.56 (15.71 – 19.56)	4.02							
TMT-A (Pd)	+	9	49.11 (35.85 – 63.22)	25.33	2.69	23	.013 *	9.19 – 38.87	23.17	.036 *	.239
	-	16	25.94 (22.63 – 29.08)	6.72							
LENGUAJE											
Denominación Boston (Pd)	+	9	50.78 (45.44 – 56.00)	8,86	-2.28	23	.016 *	040 – 11.30	-5.60	.047 *	.184
	-	16	56.38 (54.69 – 57.81)	3.36							
MEMORIA											
CERAD 3er (Pd)	+	9	7.44 (6.67 – 8.11)	1.42	-2.41	23	.012 *	0.39 – 2.44	-1.37	.009**	.202
	-	16	8.81 (8.25 – 9.31)	1.33							
VISUOCONSTRUC											
Cubos (Pd)	+	9	34.44 (19.89 – 46.00)	21.06	-2.13	23	.022 *	0.84 – 31.33	-14.87	.041 *	.165
	-	16	49.31 (42.63 – 55.81)	13.96							
F.EJECUTIVAS											
WCST RC(Z)	+	9	-0.96 (-1.56 – -0.36)	0.97	-1.75	23	.047 *	0.07 – 1.25	-0.66	.047 *	.122
	-	16	-0.30 (-0.73 – 0.08)	0.83							

(p>.05) * = Significativo al 5% (p<.050) **= Altamente significativo al 1% (p<.010). Pd: Puntuación directa. CERAD 3er: Tercer recuerdo CERAD. WCST RC: Wisconsin Card Set Respuestas Conceptuales.

Cuando analizamos los rendimientos en los diferentes dominios en esta tercera visita (Tabla 22), el grupo de portadores realiza peor la tarea de Reconocimiento de Emociones, alcanzando en este momento un tamaño del efecto muy grande y refrendada esta diferencia por la técnica del Bootstrap. Siguen apareciendo diferencias, con rendimientos inferiores entre grupo de portadores y no portadores, en dominio de Atención con un tamaño del efecto moderado alto y en Toma de decisiones con un tamaño del efecto elevado.

TABLA 22. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DE DOMINIOS. 3ª VISITA

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
Atención	+	9	-0.37 (-1.10 - 0.25)	1.00	-2.36	23	.013 *	0.06 - 1.61	-0.84	.024 *	.195
	-	16	0.47 (0.10 - 0.86)	0.77							
Lenguaje	+	9	0.27 (-0.30 - 0.86)	0.99	-1.31	23	.102 ^{NS}	N.S.	-0.48	.118 ^{NS}	.069
	-	16	0.75 (0.33 - 1.15)	0.81							
Visuoespacial	+	9	0.33 (-0.59 - 1.26)	1.49	-1.67	23	.054 ^{NS}	N.S.	-0.96	.061 ^{NS}	.108
	-	16	1.29 (0.65 - 1.90)	1.31							
Memoria	+	9	-0.47 (-1.17 - 0.22)	1.06	-0.79	23	.220 ^{NS}	N.S.	-0.39	.216 ^{NS}	.026
	-	16	-0.08 (-0.63 - 0.47)	1.24							
Toma de decisiones	+	9	-11.11 (-22.05 - (-2.39))	15.53	-2.74	23	.006**	6.70 - 39.90	-21.99	.007**	.246
	-	16	10.88 (1.38 - 20.75)	21.03							
Shifting	+	9	-0.47 (-0.96 - 0.04)	0.80	-1.02	23	.159 ^{NS}	N.S.	-0.30	.171 ^{NS}	.043
	-	16	-0.18 (-0.51 - 0.12)	0.61							
Conceptualización	+	9	0.28 (-0.14 - 0.75)	0.74	-0.76	23	.272 ^{NS}	N.S.	-0.22	.250 ^{NS}	.024
	-	16	0.50 (0.20 - 0.79)	0.62							
Reconocimiento emocional	+	9	17.13 (14.25 - 19.88)	4.64	-5.07	23	.000*	4.37 - 10.81	-7.62	.000*	.528
	-	16	24.75 (23.63 - 25.86)	2.77							

N.S. = NO significativo (p>.05)

* = Significativo al 5% (p<.050)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

Dado que ya habían transcurrido 6 años desde la valoración inicial y para efectuar el control del posible efecto de la variable Edad sobre la existencia de las diferencias en Atención, Toma de decisiones y Reconocimiento emocional, se seleccionó solo a los casos mayores de 50 años de los grupos de la muestra. En primer lugar se repitió el análisis anterior solo con estos casos (>50). Los resultados se muestran en la tabla 23. Se mantuvieron las diferencias significativas e incluso el tamaño del efecto en alguna de las variables se incrementó, si bien en toma de decisiones la significación fue menor aunque mantuvo la magnitud del efecto.

TABLA 23. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. VARIABLES DE DOMINIOS >50. 3ª VISITA

Variable / Mutación	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
Atención	+	8	-0.35 (-1.11 – 0.28)	1.06	-2.33	13	.020 *	0.33 – 2.24	-1.23	.037 *	.330
	-	7	0.88 (0.40 – 1.39)	0.60							
Toma de decisiones	+	8	-13.25 (-26.00 – -4.29)	15.12	-1.89	13	.043 *	2.25 – 34.65	-18.45	.048 *	.245
	-	7	5.20 (-10.00 – 20.78)	20.13							
Reconocimiento emocional	+	8	15.38 (13.00 – 17.75)	3.82	-3.82	13	.001**	4.11 – 12.48	-8.42	.004**	.570
	-	7	23.80 (20.67 – 27.75)	3.96							

* = Significativo al 5% (p<.050)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

A continuación se estima la posible existencia de correlación entre Edad y las 3 variables de contraste, mediante el coeficiente de Pearson. Los resultados que se han obtenido han sido:

- R de la edad con Atención (en V3): -0.412 (R²=.170) pero no significativa con p>.05 (P=.162).
- R de la edad con Toma de decisiones: 0.264 (R²=.070) no significativa con p>.05 (P=.384).
- R de la edad con Reconocimiento emocional (en V3): -0.130 (R²=.017) no significativa con p>.05 (P=.671), de modo que en principio no se debe esperar ningún efecto distorsionador sobre los resultados anteriores.

No obstante, se procede a realizar un control estadístico de este posible efecto mediante el método estadístico del Ancova (análisis de covarianza) introduciendo en el modelo a la edad. Se estima el valor del tamaño del efecto mediante el R2 parcial, es decir eliminado de su valor el efecto de la covariable edad. Los resultados se exponen en la tabla 24.

- *Atención.* Se mantiene la anterior diferencia como estadísticamente significativa (p<.05) equivalente a un efecto grande. La edad tiene un cierto efecto que está en el límite de la significación (p>.05 pero <.10) por lo que aunque podría estar ejerciendo algún efecto no altera la diferencia antes observadas.

- *Toma de decisiones.* Esta diferencia, en los mayores de 50 años, ha perdido potencia; de hecho en este análisis no alcanza significación ($p > .05$) aunque está cerca de serlo ($p < .100$) y puede estar relacionado con la n de casos filtrados ya que el tamaño del efecto se mantiene similar al que ya se había obtenido anteriormente por lo que hay claros indicios de diferencias entre portadores y controles. Los resultados también indican que la edad no tiene efecto alguno ($p > .05$).
- *Reconocimiento emocional.* Se mantiene que la diferencia es altamente significativa ($p < .01$) y con un tamaño del efecto muy grande; en tanto que la edad no tiene influencia alguna ($p > .05$) en lo anterior.

TABLA 24 ANÁLISIS DE COVARIANZA.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	p	Eta ² parcial
Atención	Portador mutación gen (+/-)	4.58	6.48	1; 12	.029 *	.393
	Covariable: Edad	2.34	3.31	1; 12	.099 ^{NS}	.249
Toma de decisiones	Portador mutación gen (+/-)	1055.51	3.62	1; 12	.086 ^{NS}	.266
	Covariable: Edad	305.15	1.05	1; 12	.330 ^{NS}	.095
Reconocimiento emocional	Portador mutación gen (+/-)	217.87	13.73	1; 12	.004**	.579
	Covariable: Edad	5.98	0.38	1; 12	.553 ^{NS}	.036

N.S. = NO significativo ($p > .05$) * = Significativo al 5% ($p < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

7.3.2. RESULTADOS ESTUDIO INTRAGRUPPO

La segunda parte de esta investigación está encaminada al análisis de tipo intrasujeto, destinado a comparar a los participantes en cuanto a su evolución temporal entre los tres momentos de evaluación definidos.

Las tablas que siguen muestran los resultados de los contrastes de las variables, segmentando la muestra según pertenencia al grupo de portadores o al grupo de no portadores.

7.3.2.1. - SEGUIMIENTO SEGUNDA VISITA RESPECTO A PRIMERA VISITA

Como refleja la tabla 25, el grupo de no portadores mejora su ejecución en la segunda visita con respecto a la primera en varias medidas cognitivas, con tamaños del efecto muy grandes en Vocabulario y Denominación de Boston, con tamaños del efecto elevados en Fluencia Verbal Semántica, Cubos, Semejanzas y Aritmética y en medidas del WCST.

Por el contrario, el grupo de portadores, mejora en puntuacionez z en Aritmética y en Semejanzas, y empeora la ejecución en Fluencia Verbal Semántica con tamaño del efecto muy grande.

TABLA 25. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. SEGUIMIENTO 2ª MEDIDA VS 1 MEDIDA

Variable / Medida	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
<i>GRN-</i>											
Vocabulario (Pd)	V2	18	51.57 (48.07 – 54.57)	6.71	4.48	17	.000**↑	2.68 – 6.5	4.43	.001**	.607
	V1		47.14 (43.52 – 50.14)	6.82							
Denominación Boston (Pd)	V2	18	57.00 (56.28 – 57.77)	1.88	2.93	17	.004**↑	0.72 – 2.50	1.56	.005**	.335
	V1		55.44 (54.44 – 56.33)	2.26							
FVS Animales (Pd)	V2	18	27.61 (25.33 – 29.98)	4.95	2.02	17	.030*↑	0.44 – 4.71	2.50	.028*	.194
	V1		25.11 (22.97 – 27.22)	5.03							
Cubos (z)	V2	18	1.00 (0.55 – 1.48)	0.95	2.69	17	.010*↑	0.11 – 0.57	0.36	.012*	.357
	V1		0.64 (0.19 – 1.10)	0.89							
Semejanzas (z)	V2	18	1.24 (0.64 – 1.91)	1.02	2.16	17	.025*↑	0.03 – 0.67	0.36	.028*	.247
	V1		0.88 (0.31 – 1.39)	0.91							
Aritmética (z)	V2	18	1.36 (0.79 – 1.93)	1.00	2.07	17	.030*↑	0.05 – 0.71	0.38	.030*	.247
	V1		0.98 (0.48 – 1.54)	0.99							
WCST Error no persev. (z)	V2	18	0.28 (-0.29 – 0.86)	1.18	2.18	17	.023*↑	0.09 – 1.36	0.74	.030*	.253
	V1		-0.46 (-1.05 0.02)	1.10							
WCST Respuestas conceptuales (z)	V2	18	-0.01 (-0.50 – 0.49)	1.11	1.86	17	.042*↑	0.05 – 1.05	0.53	.049*	.198
	V1		-0.54 (-1.11 – -0.05)	1.16							
<i>A-GRN+</i>											
FVS Animales (Pd)	V2	13	22.18 (18.00 – 26.27)	8.07	-2.70	12	.011*↓	1.36 – 5.46	-3.27	.016*	.411
	V1		25.45 (22.45 – 27.73)	5.48							
Semejanzas (z)	V2	13	0.63 (0.04 – 1.33)	1.10	2.16	12	.049*	0.03 – 0.67	0.36	.029*	.120
	V1		0.30 (-0.27 – 0.81)	0.90							
Aritmética (z)	V2	13	0.89 (0.37 – 1.52)	1.04	2.07	12	.030*	0.05 – 0.62	0.39	.030*	.239
	V1		0.56 (0.19 – 1.02)	0.73							

N.S. = NO significativo (p>.05)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

Al analizar la ejecución en los diferentes dominios establecidos (Tabla 26) se observa la misma diferencia: mejoría en rendimientos en dominio de Lenguaje y Conceptualización con tamaños del efecto muy grandes y en dominio Visuoespacial con un efecto del tamaño elevado en grupo de no portadores, mejoría en rendimientos en Memoria y disminución de rendimientos en Toma de Decisiones y Reconocimiento Emocional con tamaños del efecto muy grandes en el grupo de no portadores

TABLA 26. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. SEGUIMIENTO 2ª MEDIDA VS 1ª EN LAS VARIABLES DOMINIOS

Variable / Medida	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	p		Dif. media	p		
<i>GRN-</i>											
Atención	V2	18	0.54 (0.16 - 0.90)	0.75	-0.14	17	.446 ^{NS}	N.S.	-0.05	.453 ^{NS}	.002
	V1		0.59 (0.03 - 1.16)	0.82							
Lenguaje	V2	18	1.04 (0.72 - 1.36)	0.61	6.73	17	.000**↑	0.44 - 0.77	0.62	.000**	.819
	V1		0.42 (0.09 - 0.76)	0.58							
Visuoespacial	V2	18	0.97 (0.39 - 1.54)	1.02	2.14	17	.029*↑	0.09 - 0.61	0.33	.033*	.314
	V1		0.64 (0.05 - 1.19)	1.00							
Memoria	V2	18	0.64 (0.09 - 1.10)	0.73	1.25	17	.120 ^{NS}	N.S.	0.29	.118 ^{NS}	.136
	V1		0.35 (-0.19 - 0.84)	0.78							
Toma de decisiones	V2	18	14.18 (-2.54 - 28.18)	26.74	1.35	17	.103 ^{NS}	N.S.	11.09	.110 ^{NS}	.154
	V1		3.09 (-7.09 - 15.64)	23.28							
Shifting	V2	18	0.31 (-0.02 - 0.66)	0.66	1.19	17	.180 ^{NS}	N.S.	0.20	.131 ^{NS}	.124
	V1		0.11 (-0.33 - 0.49)	0.72							
Conceptualización	V2	18	0.94 (0.51 - 1.37)	0.77	3.66	17	.002**↑	0.16 - 0.60	0.39	.013*	.572
	V1		0.54 (0.11 - 0.94)	0.74							
Reconocimiento emocional	V2	18	22.27 (21.00 - 23.53)	2.96	0.76	17	.230 ^{NS}	N.S.	1.00	.218 ^{NS}	.093
	V1		21.27 (19.93 - 22.67)	2.92							
<i>A-GRN+</i>											
Atención	V2	13	0.62 (-0.16 - 1.24)	0.84	1.29	12	.127 ^{NS}	N.S.	0.42	.128 ^{NS}	.250
	V1		0.20 (-0.55 - 0.80)	0.96							
Lenguaje	V2	13	0.15 (-0.56 - 0.81)	0.84	-0.94	12	.196 ^{NS}	N.S.	-0.11	.190 ^{NS}	.150
	V1		0.26 (-0.26 - 0.89)	0.73							
Visuoespacial	V2	13	0.39 (-0.17 - 0.89)	0.68	0.54	12	.305 ^{NS}	N.S.	0.11	.291 ^{NS}	.056
	V1		0.28 (-0.17 - 0.56)	0.53							
Memoria	V2	13	-0.11 (-0.47 - 0.21)	0.48	2.43	12	.030*↑	0.10 - 1.01	0.64	.037*	.542
	V1		-0.74 (-1.02 - -0.42)	0.43							
Toma de decisiones	V2	13	-6.67 (-17.67 - 3.67)	13.25	-2.06	12	.047*↓	N.S.	-16.67	.054 ^{NS}	.460
	V1		10.00 (-2.00 - 25.00)	19.27							
Shifting	V2	13	-0.38 (-0.97 - 0.19)	0.87	0.82	12	.228 ^{NS}	N.S.	0.26	.224 ^{NS}	.119
	V1		-0.65 (-0.96 - -0.31)	0.48							
Conceptualización	V2	13	0.18 (-0.57 - 0.90)	0.96	0.58	12	.292 ^{NS}	N.S.	0.11	.274 ^{NS}	.064
	V1		0.07 (-0.52 - 0.62)	0.77							
Reconocimiento emocional	V2	13	16.27 (13.36 - 19.00)	5.22	4.48	12	.000**↓	3.46- 7.58	5.55	.002**	.517
	V1		21.82 (20.36 - 23.36)	2.96							

N.S. = NO significativo (p>.05)

* = Significativo al 5% (p<.050)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

7.3.2.2. - SEGUIMIENTO TERCERA VISITA RESPECTO A SEGUNDA VISITA

En este momento de la evaluación, tanto el grupo de portadores como el grupo de no portadores empeoran en rendimientos con respecto a la visita anterior (Tabla 27). El grupo de no portadores obtiene rendimientos inferiores en Vocabulario, Semejanzas, Aritmética y en medidas del WCST. El grupo de portadores, disminuye en rendimientos en Dígitos, CPT Inatención, TMT-A, Denominación de Boston, y en medidas de CERAD con mejoría en la tarea de Reconocimiento de esta prueba.

TABLA 27. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. SEGUIMIENTO 3ª MEDIDA VS 2ª.

Variable	Visita	n	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
					t	gl	p		Dif. media	p	
<i>GRN-</i>											
Vocabulario (Pd)	V3	13	49.00 (45.56 - 52.00)	5.10	-2.91	12	.010 *↓	1.67 - 6.44	-	.044 *	.514
	V2		53.22 (50.11 - 56.33)	5.14					4.22		
Semejanzas (Pd)	V3	13	22.67 (19.78 - 25.33)	4.39	-3.50	12	.004**↓	1.22 - 3.44	-	.012 *	.160
	V2		25.00 (22.22 - 27.56)	4.53					2.33		
Aritmética (Pd)	V3	13	14.78 (13.33 - 16.22)	2.82	-3.73	12	.003**↓	1.33 - 3.11	-	.004**	.635
	V2		17.00 (14.77 - 19.00)	3.32					2.22		
WCST Error no persev. (Z)	V3	13	-0.10 (-0.88 0.65)	1.16	-2.15	12	.028 *↓	0.02 - 1.48	-	.030 *	.295
	V2		0.72 (0.26 - 1.19)	0.80					0.82		
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V3	13	-0.27 (-0.79 - 0.18)	0.80	-2.12	12	.029 *↓	0.08 - 1.24	-	.036 *	.289
	V2		0.37 (0.00 - 0.88)	0.89					0.64		
<i>A-GRN+</i>											
Dígitos Total (Pd)	V3	9	13.71 (10.71 - 16.71)	4.15	-2.98	8	.012 *↓	0.57 * 2.57	1.57	.012 *	.596
	V2		15.29 (12.00 - 18.29)	4.15					5.03		
CPT Inatención	V3	9	51.34 (44.54 - 58.44)	10.44	2.25	8	.033 *↓	0.13 - 9.44	5.03	.049 *	.417
	V2		46.31 (43.21 - 49.48)	4.65					10.43		
TMT-A (Pd)	V3	9	54.57 (37.80 - 71.71)	26.41	2.96	8	.012 *↓	3.28 - 19.29	10.43	.021 *	.507
	V2		44.14 (28.71 - 62.70)	26.83					1.38		
Denominación Boston (Pd)	V3	9	51.88 (45.96 - 56.50)	8.79	-2.31	8	.027 *↓	0.50 - 2.38	1.38	.043 *	.432
	V2		53.25 (46.64 - 58.13)	9.00					0.71		
CERAD 3er (Pd)	V3	9	7.14 (6.43 - 7.86)	1.46	-1.80	8	.047 *↓	0.14 - 1.29	0.71	.039 *	.397
	V2		7.86 (7.14 - 8.57)	1.46					0.57		
CERAD Reconoci. (Pd)	V3	9	19.86 (19.71 - 20.00)	0.38	1.92	8	.052 NS	0.14 - 1.00	0.57	.049 *↑	.381
	V2		19.29 (18.57 - 19.86)	1.11							

N.S. = NO significativo (P>.05)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Si analizamos los rendimientos en los diferentes dominios en el grupo de no portadores (Tabla 28) vemos disminución de rendimientos en el dominio de Conceptualización y de Memoria pero no refrendada por la técnica de Bootstrap, y mejoría en rendimientos en Reconocimiento emocional. Por el contrario el grupo de portadores mantiene la disminución en rendimientos en dominio de Atención y Reconocimiento emocional, ambas con un tamaño del efecto muy grande.

TABLA 28. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. SEGUIMIENTO 3ª VS 2ª EN LAS VARIABLES DOMINIOS

Variable	Visita	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
					t	gl	p		Dif. media	p	
<i>GRN-</i>											
Atención	V3	13	0.31 (-0.20 - 0.82)	0.67	-0.67	12	.262 ^{NS}	N.S.	-0.17	.246 ^{NS}	.052
	V2		0.49 (-0.03 - 1.07)	0.80							
Lenguaje	V3	13	0.88 (0.31 - 1.39)	0.80	-1.36	12	.105 ^{NS}	N.S.	-0.22	.112 ^{NS}	.187
	V2		1.10 (0.75 - 1.53)	0.62							
Visuoespacial	V3	13	1.37 (0.33 - 2.26)	1.56	1.08	12	.157 ^{NS}	N.S.	0.26	.150 ^{NS}	.127
	V2		1.11 (0.30 - 1.81)	1.09							
Memoria	V3	13	-0.19 (-0.91 - 0.45)	1.25	-1.90	12	.047 *↓	0.07 - 1.58	-0.79	.060^{NS}	.311
	V2		0.60 (0.06 - 1.02)	0.77							
Toma de decisiones	V3	13	10.67 (-2.43 - 24.87)	21.98	0.40	12	.350 ^{NS}	N.S.	2.67	.356 ^{NS}	.019
	V2		8.00 (-11.78 - 28.44)	30.74							
Shifting	V3	13	0.04 (-0.23 - 0.32)	0.49	-1.32	12	.111 ^{NS}	N.S.	-0.38	.102 ^{NS}	.180
	V2		0.42 (0.07 - 0.81)	0.67							
Conceptualización	V3	13	0.72 (0.38 - 1.15)	0.63	-2.84	12	.011 *↓	0.12 - 0.46	-0.28	.017 *	.503
	V2		1.00 (0.55 - 1.52)	0.77							
Reconocimiento emocional	V3	13	25.08 (23.75 - 26.33)	2.68	2.16	12	.027 *↑	0.50 - 4.42	2.50	.028 *	.250
	V2		22.58 (21.11 - 24.00)	2.54							
<i>A-GRN+</i>											
Atención	V3	9	-0.22 (-1.20 - 0.38)	1.14	-3.52	8	.008**↓	0.48 - 1.38	-0.96	.009**	.713
	V2		0.74 (0.15 - 1.21)	0.76							
Lenguaje	V3	9	-0.06 (-0.56 - 0.44)	0.78	-2.89	8	.017 *↓	0.11 - 0.35	-0.24	.025 *	.626
	V2		0.18 (-0.46 - 0.81)	0.86							
Visuoespacial	V3	9	0.17 (-0.94 - 1.00)	1.34	-0.62	8	.282 ^{NS}	N.S.	-0.28	.280 ^{NS}	.071
	V2		0.44 (-0.06 - 0.94)	0.78							
Memoria	V3	9	-0.65 (-1.32 - -0.06)	0.94	-1.40	8	.110 ^{NS}	N.S.	-0.45	.098 ^{NS}	.282
	V2		-0.20 (-0.83 - 0.37)	0.80							
Toma de decisiones	V3	9	-16.00 (-30.00 - -5.67)	16.24	-0.92	8	.200 ^{NS}	N.S.	-4.00	.194 ^{NS}	.145
	V2		-12.00 (-24.62 - -1.00)	16.73							
Shifting	V3	9	-0.67 (-1.23 - -0.08)	0.78	-0.32	8	.380 ^{NS}	N.S.	-0.07	.375 ^{NS}	.020
	V2		-0.59 (-1.07 - -0.11)	0.70							
Conceptualización	V3	9	0.05 (-0.36 - 0.48)	0.63	-0.50	8	.320 ^{NS}	N.S.	-0.09	.304 ^{NS}	.047
	V2		0.14 (-0.44 - 0.71)	0.87							
Reconocimiento emocional	V3	9	16.44 (13.57 - 19.44)	4.80	-2.24	8	.028 *↓	0.56 - 3.11	1.78	.026 *	.556
	V2		18.22 (15.22 - 20.78)	4.15							

N.S. = NO significativo (p>.05)

* = Significativo al 5% (p<.050)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

7.3.2.3. - SEGUIMIENTO TERCERA VISITA RESPECTO A PRIMERA VISITA

Finalmente, presentamos los resultados obtenidos de la comparación de los rendimientos entre la primera visita y la tercera visita en ambos grupos (Tabla 29). El grupo de no portadores mejora rendimientos, Denominación de Boston, Cubos y Fluencia Verbal Fonética, mientras que obtiene rendimientos inferiores en TMT-A, TMT-B, y Aritmética. En el grupo de portadores, no hay mejoría en ninguna de las variables, y obtienen rendimientos inferiores en TMT-A, medidas del CPT, Fluencias verbales semánticas, y medidas de CERAD.

TABLA 29. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. SEGUIMIENTO 3º VS 1ª

Variable	Visita	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
					t	gl	p		Dif. media	p	
<i>GRN-</i>											
TMT-A (Pd)	V3		25.94 (22.94 – 28.91)	6.72							
	V1	13	22.88 (20.38 – 25.26)	5.33	1.92	12	.037 *↓	0.06 – 6.30	3.06	.034 *	.197
Denominación Boston (Pd)	V3		56.38 (54.69 – 57.81)	3.36							
	V1	13	55.00 (53.63 – 56.25)	2.83	2.42	12	.014 *↑	0.25- 2.31	1.38	.018 *	.280
Cubos (Pd)	V3		49.31 (43.10 – 55.27)	13.96							
	V1	13	44.40 (36.00 – 51.71)	15.84	2.71	12	.008**↑	1.94 – 7.97	4.95	.012 *	.329
TMT-B (z)	V3		0.17 (-0.47 – 0.65)	1.10							
	V1	13	0.81 (0.37 – 1.23)	0.97	-2.30	12	.018 *↓	0.08 – 1.21	-0.65	.017 *	.260
FVF-P (Pd)	V3		20.88 (19.25 – 22.44)	4.16							
	V1	13	17.38 (15.13 – 19.63)	4.73	2.51	12	.012 *↑	1.01 – 5.62	3.50	.012 *	.296
Aritmética (z)	V3		0.56 (-0.06 – 1.22)	1.19							
	V1	13	0.98 (0.42 – 1.62)	1.10	-2.03	12	.030 *↓	0.02 – 0.79	-0.42	.032 *	.216
<i>A-GRN+</i>											
CPT	V3		50.79 (45.96 – 56.13)	8.30							
Impulsividad	V1	9	47.82 (44.89 – 51.24)	5.31	2.07	8	.036 *↓	0.60 – 6.18	2.98	.048 *	.350
TMT-A (Pd)	V3		49.11 (35.56 – 64.36)	25.3							
	V1	9	37.78 (30.33 – 45.67)	14.2	2.49	8	.018 *↓	N.S.	11.33	.090 ^{NS}	.437
FVS Animales (Pd)	V3		22.11 (17.56 – 26.56)	8.05							
	V1	9	24.67 (21.33 – 27.78)	6.24	-2.84	8	.011 *↓	1.00 – 4.33	2.56	.006**	.502
CERAD 3er (Pd)	V3		7.25 (6.50 – 7.88)	1.39							
	V1	9	8.50 (7.88 – 9.13)	1.07	-2.76	8	.014 *↓	0.62 – 1.88	-1.25	.027 *	.521

N.S. = NO significativo (p>.05)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

Si analizamos los dominios (Tabla 30), el grupo de no portadores mejora en rendimientos en Lenguaje, Visuoespacial, Conceptualización y Reconocimiento emocional, con tamaños del efecto grandes y muy grandes. Por el contrario, el grupo de portadores, disminuye rendimientos en Reconocimiento emocional, con tamaño del efecto muy grande.

TABLA 30. TEST DE DIFERENCIA DE MEDIAS. SEGUIMIENTO 3ª VS 1ª EN LAS VARIABLES DOMINIOS

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
<i>GRN-</i>											
Atención	V3	13	0.64 (0.20 - 1.14)	0.76	-0.13	12	.459 ^{NS}	N.S.	-0.02	.450 ^{NS}	.001
	V1		0.66 (0.20 - 1.09)	0.80							
Lenguaje	V3	13	0.96 (0.61 - 1.28)	0.74	3.83	12	.011**↑	0.29 - 0.73	0.50	.002 *	.550
	V1		0.45 (0.26 - 0.64)	0.44							
Visuoespacial	V3	13	1.41 (0.69 - 2.10)	1.43	2.59	12	.012 *↑	0.15 - 0.92	0.51	.014 *	.358
	V1		0.90 (0.41 - 1.38)	1.07							
Memoria	V3	13	-0.29 (-0.88 - 0.29)	1.24	-0.37	12	.359 ^{NS}	N.S.	-0.13	.361 ^{NS}	.011
	V1		-0.16 (-0.57 - 0.26)	0.96							
Toma de decisiones	V3	13	10.92 (-0.45 - 22.31)	20.27	0.81	12	.216 ^{NS}	N.S.	6.62	.214 ^{NS}	.052
	V1		4.31 (-6.62 - 17.46)	23.55							
Shifting	V3	13	-0.12 (-0.41 - 0.14)	0.58	-0.40	12	.347 ^{NS}	N.S.	-0.08	.349 ^{NS}	.013
	V1		-0.04 (-0.37 - 0.26)	0.73							
Conceptualización	V3	13	0.58 (0.24 - 0.93)	0.66	2.12	12	.028 *↑	0.03 - 0.40	0.20	.034 *↑	.272
	V1		0.38 (-0.04 - 0.78)	0.77							
Reconocimiento emocional	V3	13	24.71 (23.14 - 26.21)	2.97	3.76	12	.001**↑	1.64 - 5.14	3.43	.004**	.561
	V1		21.29 (19.93 - 22.64)	2.81							
<i>A-GRN+</i>											
Atención	V3	9	-0.33 (-1.29 - 0.36)	1.12	-1.51	8	.097 ^{NS}	N.S.	-0.35	.086 ^{NS}	.313
	V1		0.02 (-0.71 - 0.72)	0.93							
Lenguaje	V3	9	0.48 (-0.54 - 1.41)	1.14	0.07	8	.472 ^{NS}	N.S.	0.02	.464 ^{NS}	.001
	V1		0.46 (-0.22 - 1.09)	0.86							
Visuoespacial	V3	9	0.61 (-0.67 - 1.67)	1.62	0.00	8	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.000
	V1		0.61 (0.06 - 1.22)	0.90							
Memoria	V3	9	-0.28 (-1.17 - 0.57)	1.16	0.01	8	.496 ^{NS}	N.S.	0.00	.460 ^{NS}	.000
	V1		0.28 (-0.73 - 0.21)	0.55							
Toma de decisiones	V3	9	-9.00 (-15.33 - -1.67)	9.27	-1.03	8	.175 ^{NS}	N.S.	-8.00	.163 ^{NS}	.176
	V1		-1.00 (-14.67 - 8.58)	16.19							
Shifting	V3	9	-0.36 (-0.81 - 0.13)	0.66	0.42	8	.347 ^{NS}	N.S.	0.06	.343 ^{NS}	.033
	V1		-0.42 (-0.77 - -0.10)	0.45							
Conceptualización	V3	9	0.31 (-0.30 - 0.97)	0.74	-1.75	8	.070 ^{NS}	N.S.	-0.14	.110 ^{NS}	.380
	V1		0.45 (-0.21 - 1.09)	0.78							
Reconocimiento emocional	V3	9	16.29 (12.14 - 20.65)	5.53	-2.82	8	.015 *↓	2.14 - 10.14	6.14	.019 *	.549
	V1		22.43 (20.43 - 24.29)	3.10							

N.S. = NO significativo (p>.05)

* = Significativo al 5% (p<.050)

**= Altamente significativo al 1% (p<.010)

La figura 7 muestra la evolución de ambos grupos en las visitas.

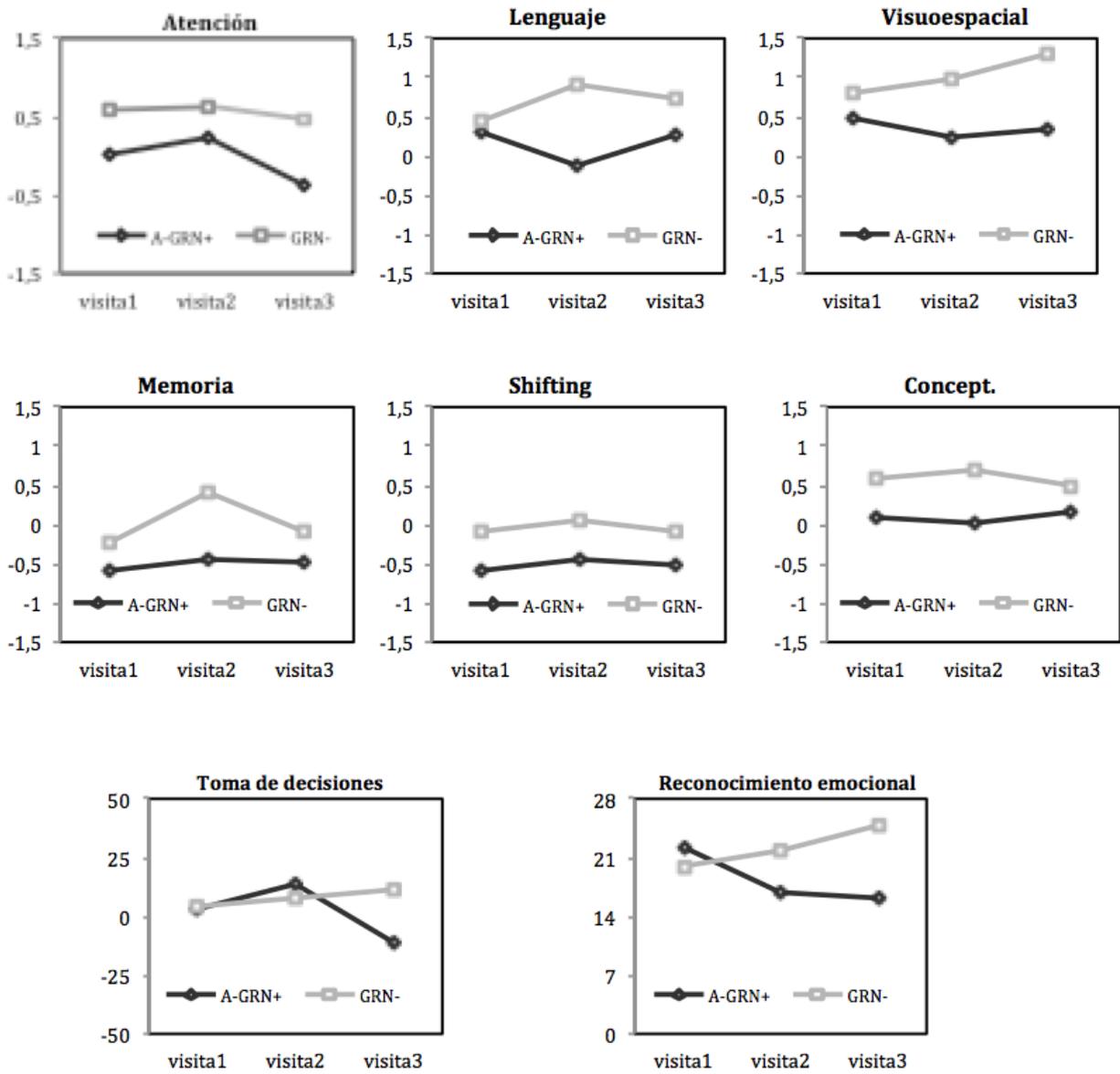


FIGURA 7. EVOLUCI3N DE AMBOS GRUPOS EN LAS TRES VISITAS

La tabla 31 y la figura 8 reflejan el porcentaje de portadores y no portadores que empeoran rendimientos con respecto a su rendimiento basal en cada dominio.

TABLA 31. PORCENTAJE DE SUJETOS QUE EMPEORAN DE V1 A V3

Dominio	A-GRN+	GRN-
Reconocimiento emocional	88,88%	18,75%
Atención	77,78%	65%
Toma decisiones	66,67%	52,63%
Razonamiento y conceptualización	66,67%	42,11%
Lenguaje	55,56%	35%
Memoria	55,56%	50%
Shifting	50%	63,16%
Visuoespacial	33,33%	15%

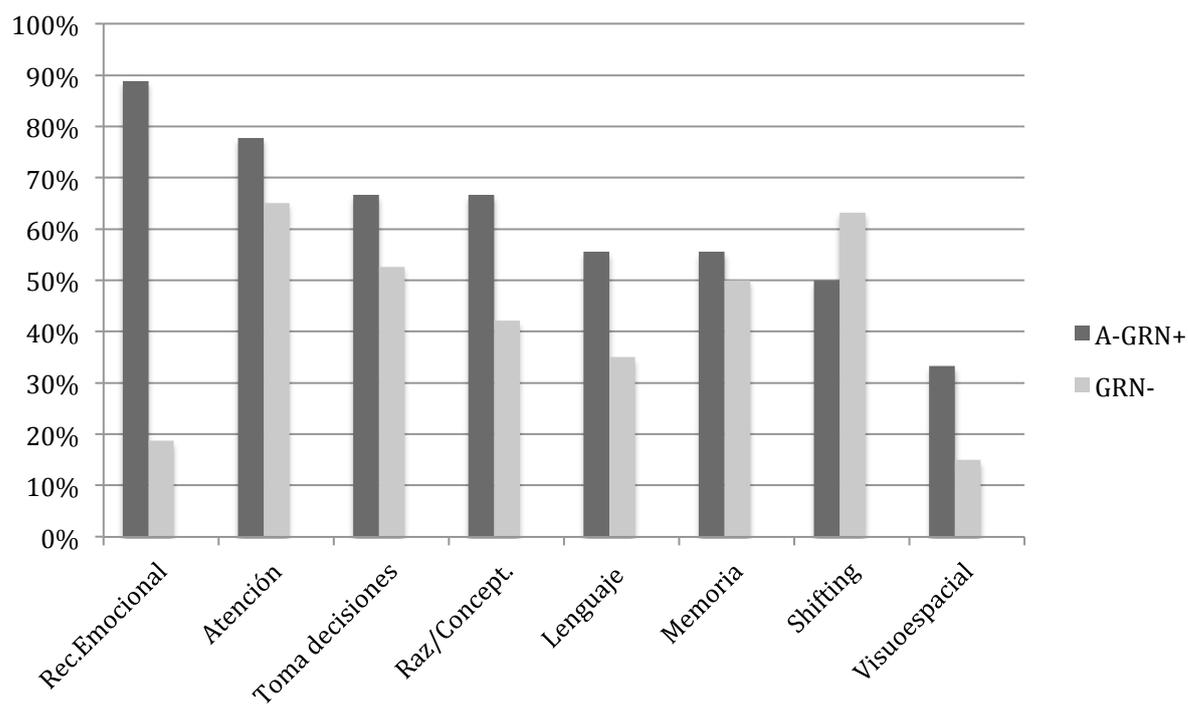


FIGURA 8. PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN EN RENDIMIENTOS

Dadas las diferencias en el reconocimiento de emociones, se analizó el porcentaje de aciertos de cada emoción y el porcentaje total en la tercera visita entre el grupo de portadores y no portadores. Los datos quedan reflejados en la tabla 32 y la figura 9.

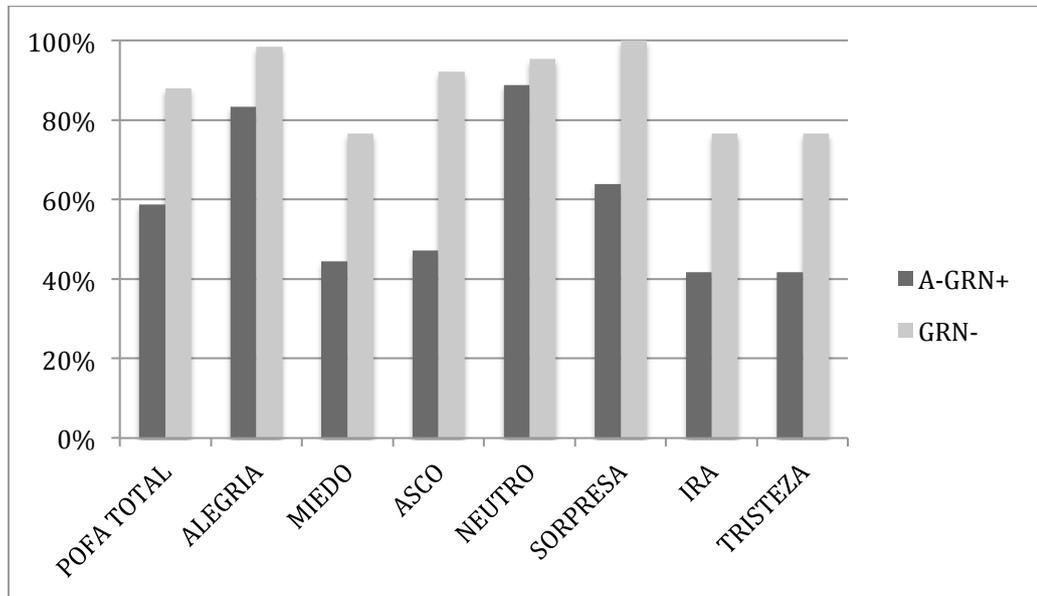


FIGURA 9. PORCENTAJE DE ACIERTOS EN LA TAREA DE RECONOCIMIENTO DE EMOCIONES

TABLA 32. RENDIMIENTOS EN TERCERA VISITA EN POFA

POFA	A-GRN+ GRN-	N	% ACIERTOS	MEDIA	DE	p
Total	+	9	58,71	16,44	4,79	0,000**
	-	16	88,03	24,63	2,579	
Alegría	+	9	83,33	3,33	,866	0,072
	-	16	98,43	3,94	,250	
Miedo	+	9	44,44	1,78	,833	0,005**
	-	16	76,56	3,06	1,06	
Asco	+	9	47,22	1,89	1,17	0,001**
	-	16	92,18	3,69	,602	
Neutro	+	9	88,80	3,56	,726	0,349
	-	16	95,31	3,81	,403	
Sorpresa	+	9	63,88	63,88	1,13	0,005**
	-	16	100	100	0	
Ira	+	9	41,66	1,67	1,12	0,002**
	-	16	76,56	3,06	,854	
Tristeza	+	9	41,66	1,67	,866	0,002**
	-	16	76,56	3,06	,998	

* = Significativo al 5% (P<.050)

**Altamente significativo al 1% (P<.010)

En cuanto a la evolución individual de los portadores, de los 9 que completaron las tres visitas, 4 de ellos cumplen criterios de Deterioro Cognitivo Asintomático (DCA) en la tercera evaluación, con rendimientos en algún dominio inferior a -1,5 DE. Dos de ellos (ID4 e ID6) en el dominio Shifting, y los otros dos con un DCA multidominio (ID7 e ID9), uno con puntuaciones inferiores a -1,5DE en dos dominios (Visuoespacial y Memoria) y otro participante con tres dominios afectados (Atención, Visuoespacial y Memoria). Las edades están comprendidas entre 77 y 79 años. Todos ellos presentan disminución en el rendimiento en tarea de reconocimiento emocional.

Por último uno de los portadores que no acudió a la tercera visita, presentaba rendimientos inferiores en Atención, Razonamiento, Visuoespacial y Memoria, pero hasta la fecha, no ha consultado por alteración alguna.

El portador que convirtió posteriormente a demencia, no presentaba rendimientos inferiores a -1,5DE, pero de la primera a la segunda visita tuvo un decremento en sus rendimientos comparados con la primera visita en todos los dominios. Los datos están reflejados en la tabla 33.

TABLA 33. RENDIMIENTOS EN CADA DOMINIO DE LOS PORTADORES QUE HAN TENIDO AL MENOS DOS VISITAS

ID.GNR+	Edad	EM1	EM2	EM3	AT1	AT2	AT3	SHF1	SHF2	SHF3	RAZ1	RAZ2	RAZ3	LENG1	LENG2	LENG3	VIS1	VIS2	VIS3	MEM1	MEM2	MEM3	DEC11	DEC2	DEC3	DG
1	49	25	23	25	0,13	0,33	-0,53↓	-0,23	-1,26	-0,44	1,59	1,59	1,59	0,66	0,66	1,77	1,66	1,66	1,66	0,3	0,3	1,38	4	0	6	
2	51	25	16↓	14↓	-0,19	0,51	-0,05	-0,011	-0,1	0,62	0,64	0,66	0,441	1,33	1,44	1,44	1,66	1,66	2	0,3	0,3	-0,24	-32	16	-12	
3	52	22	20	20	-0,22	0,9	0,26	-0,733	-0,14	-0,5222	0,49	1	0,24	1,4	1,33	0,88	0,33	0,33	0	-0,24	-0,78	-0,24	2	-8	-16↓	
4	53	18	17	16↓	0,65	1,40	0,30	-1,12	-1,3	-1,66↓	-0,68	-1,025	-0,47	-0,33	-0,11	-0,44	0,33	1,33	0,67	-0,78	0,3	-0,78	4	10	-8↓	DCA
5	57	22	21	19↓	1,27	0,41	0,55	0,04	0,2	0,21	0,8	0,808	0,65	0,33	0,44	0,44	0,33	0	1,66	-0,24	0,3	0,3	0	0	-4	
6	66	21	20	17↓	0,21	0,93	-0,20	-0,5	-0,77	-1,82↓	0	-0,15	-0,54	0,22	0,67	0,44	0,33	0,33	0,33	-0,78	-1,32↓	-1,32	-2	-38	-46↓	DCA
7	69	19	9	9↓	-1,5	-0,6	-2,5↓	-0,44	-1,42	-0,83	-0,12	-0,62	-0,47	-0,67	-1,22	-1,22	-0,66	-0,66	-2,34↓	-1,05	-0,53	-2,11↓	16	-20	-20↓	DCA
8	72	21	21	17↓	1,04	1,418	0,27	0	-0,02	0,15	0,8	0,85	0,9	0,33	0	-0,44	0,33	1,33	0,66	-0,24	0,8	0,23	-14	-16	-2	
9	77	26	17	11↓	-0,83	-0,45	-1,44↓	-0,78	-0,47	-0,78	-0,62	0,04	-0,54	0	-0,44	-0,44	0,66	0,67	-1,67↓	-0,89	-1,42	-1,42↓	0	2	2	DCA
10	74	24	17		0,342	0,03		-1,23	-0,35		-0,925	-0,333		0,33	0		0,33	0,66		-1,32	-0,24		-8	-24		
11	69	19	11↓		-0,46	-0,93↓		0,1			-0,44	-0,375		-0,4	-1,2↓		-0,66	-1↓		-1,05	-1,42↓		2	-12↓		DFT
12	62	22	21		0,69	1,56		-0,39	0,79		0,875	1,25		0,44	0,44		1	0,67		-0,84	0,3		46	2		
13	59	18	7↓		-2,28	-2,97↓		-1,14	-0,73		-1,1	-1,59↓		-1	-1,22		-1	-1,66↓		-1,32	-2,41↓		-2	-42↓		DCA

EM: Reconocimiento emocional. AT: Atención. SHF: Shifting, RAZ:Razonamiento, LENG:Lenguaje. VIS:Visoespacial, MEM:Memoria, DEC:Toma de decisiones. El número indica el número de visita. En subrayado el portador que convirtió a demencia

.....

8.- DISCUSIÓN

8.1. ESTUDIO TRANSVERSAL.

Los principales resultados de este estudio muestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN* y el grupo de no portadores en las tareas TMT A y B, y en la Denominación de Boston, y que correlacionan de manera significativa con la edad en el grupo de portadores.

En este estudio se han observado mayores dificultades entre el grupo de portadores para completar el TMT formas A y B. El Trail Making Test evalúa el “tracking” visuo-motor, la flexibilidad mental y la función motora (Misdraji & Gass, 2010). Los análisis factoriales indican que ambas formas, A y B, incluyen un factor perceptivo visual (Groff & Hubble, 1981), un factor espacial (Moehle, Rasmussen, & Fitzhugh-Bell, 1990) y de escaneo visuomotor (Shum, McFarland, & Bain, 1990), un factor de velocidad visuomotora y coordinación (Swiercinsky, 1979), un factor de atención sostenida y de atención alternante en el caso de la forma B (Lamar, Zonderman, & Resnick, 2002).

Exceptuando las diferencias halladas en la forma A del TMT, no se encontraron diferencias en otras medidas de atención como Dígitos Directos o CPT. Ésta es una prueba de atención sostenida que además, recoge otro tipo de variables relacionadas tales como los tiempos de reacción y la detectabilidad de estímulos diana. Según nuestros datos, los portadores asintomáticos también necesitan más tiempo para completar el TMT-B, que como se ha descrito anteriormente, además de un componente visuomotor y de velocidad de procesamiento, requiere habilidades ejecutivas de atención dividida y alternante.

En un estudio del año 2001, Geschwind et al. (2001) analizaron los rendimientos en portadores asintomáticos de una mutación en el cromosoma 17 ligada a DFT y parkinsonismo y hallaron alteración atencional y ejecutiva al compararlos con los familiares que no portaban la mutación. Los autores indicaban que la disfunción disjunctiva aparecía en portadores jóvenes, décadas antes de la edad estimada de inicio de la enfermedad.

Torralva et al. (2009) analizaron una serie de pruebas de función cognitiva y cognición social con el objetivo de facilitar el diagnóstico precoz en pacientes con DFT

con el resto de funciones cognitivas conservadas. Los pacientes de “alto rendimiento” mostraron un rendimiento cerca del promedio en la mayoría de los componentes de la batería neuropsicológica excepto en TMT-A, TMT-B, la prueba de denominación de Boston y la subprueba de Letras y Números del WAIS-III.

Por otro lado, se han evidenciado diferencias significativas entre los dos grupos en la tarea de Denominación de Boston. El análisis de los errores cometidos durante el desempeño de la prueba reveló que el grupo de portadores de la mutación en *GRN* necesitaban un mayor número de claves fonéticas para responder correctamente. No hubo diferencias entre ambos grupos en el número de claves semánticas que se les ofreció, ni en el número de ítems que quedaron sin respuesta porque desconocieran la imagen que se les presentaba. La no respuesta sería indicativo de diferencias a nivel cultural y educacional, fuera del contexto de patologías que cursan con alteración de la memoria semántica. Por lo tanto, este análisis refleja que los portadores tienen mayores dificultades en la recuperación de la palabra.

La capacidad de denominación se ha relacionado con diferentes regiones cerebrales como el neocórtex temporal del lóbulo dominante para el habla (Ojemann, 1993), la vía visual ventral que va desde el córtex visual al frontal (Kiyosawa et al., 1996) y el lóbulo temporal inferior izquierdo, el parietal superior y el córtex frontal (Wiggs, Weisberg, & Martin, 1998). La denominación por confrontación visual también se ha asociado con el funcionamiento del hipocampo izquierdo (Sawrie et al., 2000).

Grossman et al. (2008) muestran que el déficit en denominación por confrontación visual es acusado en pacientes con patología TDP-43. La anomia es una característica predominante del fenotipo lingüístico descrito en los pacientes con mutaciones en *GRN* (Rohrer & Jason D Warren, 2011; Snowden, Neary, & Mann, 2007; Snowden et al., 2006). Rohrer et al. (2008) publicaron un estudio longitudinal de caso único con mutación en *GRN* realizado desde fases preclínicas hasta su evolución a DFT. Pudieron observar que los primeros síntomas se manifestaban en forma de disminución de la fluidez verbal fonética, de la denominación y del cálculo, que coincidían con el inicio de atrofia asimétrica del lóbulo frontal, temporal y parietal, predominantemente del hemisferio izquierdo. Posteriormente, estos mismos autores (Rohrer, Rossor and Warren, 2010) apuntan que los pacientes con mutación en *GRN* con alteraciones de

lenguaje exhiben características similares a los Enfermos de Alzheimer con Afasia Logopélica, pero con más dificultades en la denominación, en la comprensión de palabras y en la repetición; y mayor asimetría hemisférica junto con menor tamaño del hipocampo izquierdo, e implicación del lóbulo temporal. Estos autores proponen la implicación de las vías dorsal y ventral del lenguaje en los casos de afasia progresiva primaria asociadas a mutaciones en *GRN*, haciendo especial hincapié en la región temporo-parietal (Rohrer et al., 2010; Rohrer, Rossor and Warren, 2010).

Nuestros hallazgos son consistentes con los publicados, ya que las diferencias encontradas en nuestro estudio apoyan las alteraciones tempranas de lenguaje en los portadores asintomáticos, con especial alteración en el acceso al léxico.

En definitiva, las diferencias más significativas corresponden a las variables TMT-A y -B y Denominación de Boston, consistentes también con estudios publicados previamente.

Hasta la fecha hay pocos estudios de portadores asintomáticos con mutaciones en *GRN* con valoraciones neuropsicológicas extensas. En el estudio publicado por Hallam et al., (2014) en el año 2014, los autores encuentran diferencias estadísticamente significativas en tareas de función ejecutiva (memoria operativa) y en el dominio visuoespacial (evaluado a través de tareas como cubos y copia de una figura compleja, tareas en las que también se requiere función ejecutiva) en el grupo de portadores asintomáticos de mutaciones en *GRN* comparados con familiares no portadores.

Por último, el estudio del consorcio *Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI)* (Rohrer et al., 2015) ha publicado un artículo reciente cuyo objetivo es la identificación de síntomas cognitivos tempranos y de alteraciones en neuroimagen en sujetos portadores de mutaciones causantes de DFT familiar. Para ello se reclutaron 78 portadores asintomáticos de las tres principales mutaciones causantes de DLFT: *GRN* (45 participantes), *MAPT* (15 participantes) y *C9orf72* (18 participantes). Realizaron una estimación del tiempo para desarrollar la enfermedad (media de inicio de enfermedad en la familia) y analizaron los cambios en medidas neuropsicológicas en grupos dependiendo del tiempo estimado (-25 años, -20 años, -15 años, -10 años, -5 años, 0 años, 5 años, 10 años). Obtienen que las mayores diferencias entre ambos grupos (portadores y no portadores), en puntuaciones z, se dan 5 años antes del comienzo

estimado de la enfermedad y en las pruebas de Denominación de Boston, TMT-B, Dígitos inversos, y Test de Búsqueda de símbolos. Es decir, en función lingüística y en función ejecutiva. No obstante, la variabilidad fenotípica de las diferentes mutaciones puede estar contaminando estos resultados y por otro lado, la variabilidad fenotípica intrafamiliar de la DFT asociada a mutación en *GRN* complica la posible estimación de inicio de la enfermedad.

8.2. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN

En este estudio, se ha evaluado el efecto de la edad en el adelgazamiento cortical en portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN*, en comparación con un grupo de sujetos sanos de control, pareados por edad y sexo. Los resultados muestran un efecto relacionado con la edad distintivo de la mutación en la corteza temporal lateral. Estudios previos en sujetos asintomáticos, portadores de mutaciones en *GRN*, no han encontrado diferencias en la densidad de materia gris (Borrioni et al., 2012; Borrioni et al., 2008). Teniendo en cuenta esto, se investigó el efecto de la edad sobre CTh en portadores de la mutación y encontramos una correlación negativa significativa entre la CTh y la edad en extensas áreas del cerebro, sobre todo en el lóbulo temporal lateral, pero también en parietal, frontal e incluso en regiones corticales pericalcarinas. Dado que se podría hipotetizar que el adelgazamiento cortical observado en portadores de la mutación podría ser debido al envejecimiento y no al proceso neurodegenerativo, se evaluó la interacción entre el status de portador y la edad con en el patrón de atrofia. Se observaron diferencias en el efecto de la edad entre los portadores y los sujetos control en regiones temporales laterales, que involucra las circunvoluciones temporal superior y temporal media derechas y ambos aspectos posteriores de los surcos temporales superiores. Este hallazgo fue confirmado por el análisis del efecto de la edad sobre el adelgazamiento cortical basado en parcelaciones basadas en atlas. Se encontró una correlación negativa significativa entre la CTh y la edad en los portadores de la mutación, pero no en los sujetos de control, lo que sugiere un efecto específico y precoz de la enfermedad en áreas temporales laterales. En apoyo de esta hipótesis, los estudios previos de adelgazamiento cortical relacionados con la edad en sujetos sanos han demostrado una relativa preservación de la corteza temporal lateral (Fjell et al., 2009; Salat et al., 2004). Sin embargo, no hemos podido replicar los resultados obtenidos en el análisis de interacción *voxel-wise* utilizando el grosor cortical promedio en parcelaciones basadas en atlas. Atribuimos esta discrepancia al hecho de que las parcelaciones basadas en atlas se extienden a áreas que podrían incluir un gran número de vóxeles en la que no existe el efecto interacción. Por lo tanto, la promediación en vóxeles puede disminuir la potencia para detectar diferencias. Por otra parte, las correlaciones con la edad son robustas en el grupo portador pero no significativas en los sujetos control, y esto también puede impedir el hallazgo de diferencias entre las dos pendientes.

Estudios de resonancia magnética en portadores sintomáticos de mutaciones en *GRN* han demostrado una pérdida de materia gris asimétrica y generalizada que incluye varias regiones en los lóbulos temporales y en corteza fronto-parietal (Beck et al., 2008; Rohrer et al., 2010; J. Whitwell et al., 2010; J. L. Whitwell et al., 2007). Este patrón de atrofia descrito con mutaciones de *GRN* es muy similar a la observada en pacientes con FTLD-TDP43 de tipo A (Mackenzie et al., 2011) sin mutaciones en *GRN*; sin embargo, comparando ambas, en las mutaciones en *GRN* había significativamente mayor atrofia en el lóbulo temporal lateral (J. Whitwell et al., 2010). Las mutaciones en el gen *MAPT* son otra causa común de DLFT genética, representando aproximadamente un 10% de los casos (Jonathan D Rohrer & Jason D Warren, 2011). Comparando grupos de pacientes con mutaciones en *GRN* y en *MAPT*, en los portadores de mutación en *GRN* se produce una pérdida de materia gris asimétrica en los lóbulos temporales laterales posteriores y en lóbulos parietales; mientras que en portadores de mutaciones en *MAPT* el patrón de pérdida es simétrico y en lóbulo temporal anteromedial, áreas órbita-frontales y en fornix (Rohrer et al., 2010; J. D. Rohrer & J. D. Warren, 2011; J. Whitwell et al., 2009). Por lo tanto, el perfil de la atrofia de las mutaciones en *GRN* sugiere la participación de una red dorsal y anterior asimétrica (cingulada-dorsal ínsula-posterolateral y temporo-parietal) y el perfil de atrofia en mutaciones en *MAPT* es consistente con la participación de una red ventral órbita-frontal-medial, ínsula ventral-temporal (Rohrer et al., 2010). Aunque la menor magnitud de los cambios en las etapas asintomáticas hace que sea más difícil obtener resultados concluyentes, los estudios en los portadores asintomáticos de mutaciones permiten la identificación de las primeras zonas de inicio de la enfermedad. En general, creemos que nuestro hallazgo de afectación temporal lateral marcada en las primeras fases de la enfermedad es consistente con estudios previos en pacientes sintomáticos. Nuestros resultados de adelgazamiento cortical relacionado con la edad en los portadores de mutaciones en *GRN* en el lóbulo temporal son más consistentes para el hemisferio derecho. Sin embargo, creemos que este predominio derecho se basa en cuestiones estadísticas y de azar, en una enfermedad asimétrica, en lugar de sobre un fundamento biológico claro. En el análisis clínico de nuestros pacientes DLFT-*GRN* (la mayoría de ellos familiares de los c.709-1G>A asintomáticos portadores de la mutación de este estudio) no hubo hallazgos clínicos o de neuroimagen que sugirieran una predominancia de afectación de un hemisferio sobre otro.

Anteriormente se han publicado tres estudios de neuroimagen en portadores

asintomáticos de mutaciones en *GRN* (Borroni et al., 2012; Borroni et al., 2008; Rohrer et al., 2015; Rohrer et al., 2008). Borroni et al. (Borroni et al., 2012; Borroni et al., 2008) no encontraron diferencias estructurales corticales en sujetos asintomáticos portadores en comparación con los sujetos control utilizando morfometría basada en vóxel, pero observaron reducción de la anisotropía fraccional en portadores de mutaciones en *GRN* en áreas de sustancia blanca incluyendo el fascículo uncinado izquierdo y el fascículo occipitofrontal inferior izquierdo, utilizando imágenes de tensor de difusión (B Borroni et al., 2008). Estos tractos de fibras son parte de la red del lenguaje perisilviana y conectan áreas temporales implicadas en el reconocimiento de sonido y procesamiento semántico con los lóbulos frontal y occipital (Mandonnet, Nouet, Gatignol, Capelle, & Duffau, 2007; Schmahmann et al., 2007). En otro estudio, Borroni et al. (2012), en un análisis de resonancia magnética funcional también encontraron un aumento en la conectividad funcional dentro de la red saliente en estado de reposo en portadores asintomáticos de mutaciones en *GRN* frente a sujetos control. Rohrer et al. (2008) evaluaron un portador de mutación *GRN* longitudinalmente y detectaron atrofia asimétrica frontal, temporal, y parietal dieciocho meses antes de la aparición de síntomas clínicos. Posteriormente a la publicación de este trabajo, en el estudio del consorcio GENFI (*Genetic Frontotemporal dementia Initiative*) (Rohrer et al., 2015) los resultados de neuroimagen en portadores asintomáticos de mutaciones en *GRN* muestran una atrofia inicial de la ínsula 15 años antes de la edad esperada para el comienzo de la enfermedad. Posteriormente la atrofia se extiende a lóbulos temporales y parietales (10 años) y finalmente cuerpo estriado (5 años antes).

El último estudio de neuroimagen publicado por Caroppo et al. (2015) es un estudio longitudinal en el que los autores analizan los cambios en el metabolismo cerebral medido a través de FDG-PET y realizan un estudio estructural de grosor cortical. El principal cambio estructural se encontró en el lóbulo temporal izquierdo, con una disminución del grosor cortical en esta área.

En nuestro estudio, las pruebas de la correlación de CTh con el rendimiento neuropsicológico, mostraron una correlación significativa entre el rendimiento en TMT-A, TMT-B, y las puntuaciones del test de denominación de Boston con la atrofia en varias regiones, sobre todo en los lóbulos frontales y temporales. Sin embargo, la relación entre el adelgazamiento cortical en estas áreas y los rendimientos en la pruebas es difícil de

interpretar debido a que estas pruebas evalúan múltiples funciones (especialmente TMT) (Sanchez-Cubillo et al., 2009). Por otra parte, los estudios con resonancia magnética funcional han demostrado que las correlaciones cerebro-conducta para estas pruebas implican diferentes áreas, con modesto valor como herramientas de localización (Moll, Oliveira-Souza, Moll, Bramati, & Andreiuolo, 2002; Zakzanis, Mraz, & Graham, 2005). Por esta razón, creemos que estas correlaciones neuropsicológicas en nuestros sujetos asintomáticos podrían representar una asociación entre dos marcadores precoces de la enfermedad diferentes (el rendimiento cognitivo en pruebas relevantes de la enfermedad y adelgazamiento cortical con la edad) en lugar de una asociación directa.

La principal fortaleza de este trabajo radica en la homogeneidad de la muestra: todos los sujetos portadores tenían la misma mutación en GRN c.709- 1G>A y la mayoría de los no portadores eran parientes de primer grado de los portadores. En particular, el uso de los parientes cercanos no portadores podría controlar parcialmente otras influencias genéticas o ambientales relacionados en la morfología cerebral. Además, el método de neuroimagen empleado (surface-based) permite mediciones de CTh lo largo de toda la corteza y es preferible para el estudio de enfermedades en las que las estructuras corticales están principalmente involucradas. Sin embargo, reconocemos que nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque se trata de una muestra relativamente grande de sujetos asintomáticos que llevan una sola mutación en *GRN*, es relativamente pequeña en términos de poder estadístico. La otra debilidad principal de este estudio es que la edad absoluta es sólo una estimación aproximada de la edad de inicio de la enfermedad. Existen otras formas genéticas de enfermedades neurodegenerativas (como la EA debido a mutaciones en el gen de la presenilina-1) en la que la edad de aparición de la enfermedad es muy predecible dentro de una familia. Estas formas constituyen un escenario ideal para estudiar las fases preclínicas de la enfermedad (Fortea et al., 2010). En el caso de FTLD-*GRN*, la penetrancia aumenta con la edad. El análisis de clúster del País Vasco mostró que un 37% de los portadores de la mutación que se ve afectada a la edad de 60, y el 87% de los portadores estaban afectados a los 70 años de edad (Moreno et al., 2009). En este contexto, la edad del sujeto es un valor aproximado del inicio de la enfermedad, pero creemos que es la mejor estimación para predecir el momento de aparición de la enfermedad.

En conclusión, los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* muestran un patrón diferente de adelgazamiento cortical relacionado con la edad en circunvoluciones temporal superior temporal media y aspectos posteriores del surco temporal superior en comparación con los no portadores, lo que sugiere un efecto específico y precoz de la enfermedad en estas áreas. Este hallazgo, junto con los resultados de estudios anteriores en *GRN* y portadores de mutaciones en *MAPT* y DLFT esporádica, sugiere que el proceso neurodegenerativo asociado a mutación en *GRN* podría implicar diferentes áreas de afectación inicial que la DLFT asociada a mutaciones en *MAPT* o esporádica.

8.3. ESTUDIO LONGITUDINAL

El objetivo principal de este trabajo es la identificación y caracterización de una fase preclínica en la DFT asociada a la mutación c.709-1G>A en el gen *GRN*.

El análisis de los resultados tiene tres planos: un primer plano en el que se analizan las diferencias entre el grupo de portadores con los no portadores en las tres visitas, un segundo plano en el que se analiza la evolución de los cambios en las visitas sucesivas entre el grupo portadores y el de no portadores, y un tercer plano que es el estudio individual del rendimiento cognitivo de cada portador.

Nuestros resultados confirman por un lado, la existencia de diferencias en el funcionamiento cognitivo entre portadores y no portadores de la mutación, y, por otro la progresión de estas diferencias a lo largo del tiempo, hechos que nos permiten suponer que existe una fase preclínica cognitiva en los portadores de esta mutación. Los estudios ya mencionados anteriormente de Hallam et al. (2014) y de Rhorer et al. (2015) acreditan la existencia de una fase preclínica cognitiva en portadores de mutaciones en *GRN*, con disminución de rendimientos con respecto a no portadores. En ambos estudios se encontraron diferencias en tareas que evalúan función ejecutiva y en el de Hallam et al. en función visuoespacial. En este sentido, nuestros hallazgos en cuanto a las diferencias en función ejecutiva son congruentes con los publicados por estos autores. Por otro lado, en este último estudio, la muestra es pequeña (n=8) y la conclusión de alteraciones visuoespaciales un tanto forzada, ya que uno de los portadores puede ser el causante de las diferencias estadísticas en esta función.

La caracterización de las fases preclínicas en las enfermedades neurodegenerativas nos puede ayudar a comprender el momento de inicio, la evolución durante esta fase, las características sutiles que pueden aparecer, las topografías de afectación iniciales con las redes neuronales más vulnerables, y el momento de la fenoc conversión, así como identificar los posibles factores precipitantes. El paradigma de enfermedad neurodegenerativa, por su incidencia y su universalización, es la EA. En la actualidad existe un amplio consenso, sobre la existencia de una fase preclínica en la Enfermedad de Alzheimer. Este consenso proviene de los estudios de biomarcadores de Líquido Ceforraquídeo (LCR) ($A\beta$, tau fosforilada y tau total) y biomarcadores de

Neuroimagen (Jack et al., 2012) que han llevado a intentar correlacionar estas alteraciones con alteraciones cognitivas previas al diagnóstico de la enfermedad.

Siguiendo la cronología de aparición de biomarcadores de LCR y de neuroimagen en EA, se ha caracterizado la fase preclínica de la EA en cuatro estadios: el estadio 0, personas sin ninguna alteración en biomarcadores y estado cognitivo normal; estadio 1 que representa a aquellas personas con amiloidosis cerebral asintomática; el estadio 2 con amiloidosis cerebral y evidencia de neurodegeneración; y el estadio 3 que reúne a aquellas personas con amiloidosis cerebral, neurodegeneración y alteraciones cognitivas sutiles. El estudio realizado por D. Knopman et al. (2012) muestra que la progresión a demencia era mayor según el estadio en el que se encontrasen las personas participantes, es decir, había una mayor proporción de personas que convertían a demencia en el estadio 3, y una mayor proporción a Deterioro cognitivo Ligero en los estadios 2 y 1.

En cuanto a estudios sobre portadores de mutaciones genéticas causantes de EA, Ardila et al. (2000) realizaron un estudio con 122 participantes asintomáticos, portadores de una mutación en el gen de la Presenilina 1 (*PSEN1*). Encontraron que los portadores sin síntomas cognitivos pero con quejas subjetivas de memoria obtenían unas puntuaciones significativamente más bajas en varias funciones cognitivas. El estudio realizado por Acosta-Baena et al. (2011) en portadores de *PSEN1* E280A indica que el deterioro cognitivo aparece dos décadas antes del inicio de la demencia. El estudio realizado por Bateman et al. (2012) pone de manifiesto que los procesos patológicos y los cambios morfológicos se desarrollan décadas antes del inicio de la demencia. En este estudio se reclutaron 128 participantes de la cohorte DIAN (*Dominantly Inherited Alzheimer Network*), siendo el 50% aproximadamente portadores de alguna de las tres mutaciones conocidas con herencia autosómica dominante de la EA (Proteína Precursora del Amiloide, Presenilina 1 y Presenilina 2). Dado que no existe una variabilidad intrafamiliar grande en la edad de inicio de la demencia, los autores utilizaron la edad del participante en la evaluación inicial y la edad de los padres en el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer para estimar el tiempo restante a la aparición esperada de los síntomas. Las concentraciones de beta-amiloide ($A\beta$) en LCR en los portadores comenzaban a disminuir 25 años antes, el depósito de $A\beta$ en cerebro medido a través de PET-PIB (Tomografía por Emisión de Positrones con el compuesto B

de Pittsburg) 15 años antes, el hipometabolismo cerebral y deterioro de la memoria episódica, se observaron 10 años antes de la aparición esperada de los síntomas y se objetivó una disminución en rendimientos en medidas cognitivas generales cinco años antes. Nuestros resultados son congruentes con los que se observan en otras enfermedades neurodegenerativas.

El segundo plano de análisis, el estudio intergrupo, con la comparación en las tres visitas entre grupo de portadores asintomáticos y grupo de no portadores, corrobora los resultados obtenidos en el primer estudio transversal, discutido anteriormente, con diferencias entre los grupos en TMT-A, Denominación de Boston y TMT-B. En dominios, es el dominio de atención y de flexibilidad cognitiva los que siguen reflejando diferencias.

Los resultados obtenidos en la segunda visita pueden estar influidos por el rendimiento de dos portadores, uno que convierte posteriormente a DFT y un segundo, que presenta un Deterioro Cognitivo Asintomático, con rendimientos por debajo de -1,5DE en varios dominios. Este último portador no acudió a la tercera visita, por lo que, a fecha actual, no se sabe cuál es su estado. En esta segunda visita, y a pesar de la posible influencia de estos dos portadores, comienzan a aparecer diferencias en toma de decisiones y reconocimiento emocional que cobran importancia en la tercera visita.

En esta tercera visita observamos nuevos hallazgos. A las diferencias en TMT-A, Denominación de Boston se añaden diferencias en tareas de memoria y función visuoperceptiva, aunque el análisis por dominios revela diferencias con efecto alto en atención, toma de decisiones y reconocimiento emocional.

El tamaño muestral puede explicar la variabilidad de los resultados en la comparación entre visitas, pero existe una tendencia constante en las pruebas de TMT-A, Denominación de Boston y en dominio de Atención entre la visita 1 y la visita 3, por lo que podemos afirmar que los resultados obtenidos en el estudio longitudinal confirman la hipótesis, congruente con estudios previos, de existencia de una fase preclínica cognitiva con disminución de rendimientos en portadores comparados con los no portadores, aumento de las diferencias entre ambos grupos y con una principal afectación de atención y una posterior afectación en reconocimiento emocional.

En cuanto a las variables que van declinando a lo largo del tiempo, el segundo plano de análisis, nuestros resultados indican un declive progresivo en el reconocimiento de emociones en portadores de la mutación c.709-1G>A en *GRN* y sitúan a esta función como marcador clínico, a diferencia de los no portadores que van mejorando rendimiento en esta tarea según se suceden las visitas. Ya se ha comentado en este trabajo la importancia del lóbulo temporal en el reconocimiento de caras y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. En el único estudio longitudinal existente hasta la fecha en mutaciones de *GRN* (Caroppo et al., 2015) los autores analizaron los cambios en el metabolismo cerebral a través de FDG-PET y realizaron un estudio estructural (grosor cortical) para detectar cambios tempranos en los portadores asintomáticos. Fueron evaluados longitudinalmente en un período de 20 meses. Al inicio del estudio, los portadores de la mutación presentaban hipometabolismo del lóbulo temporal lateral izquierdo sin cambios estructurales. A lo largo del tiempo de evaluación, el metabolismo disminuyó más rápidamente en los portadores en las regiones temporal lateral y en la región frontal. El principal cambio estructural observado en este estudio longitudinal fue una reducción del grosor cortical en el lóbulo temporal lateral izquierdo en los portadores. Los autores señalan que su estudio pone en evidencia que los procesos patológicos se desarrollan antes de la aparición clínica, y que los cambios en neuroimagen iniciales podrían ser detectados antes de la aparición clínica de la enfermedad. El trabajo de Rhorer et al. (2015) sitúa a la ínsula como primer área afectada (15 años antes del inicio esperado de la enfermedad), para pasar después a los lóbulos temporales y parietales. A pesar de no tener un estudio longitudinal, nuestros resultados en neuroimagen son congruentes con los estudios publicados y confirman al lóbulo temporal como principal actor en el inicio de la enfermedad.

La DFT-vc se caracteriza por cambios en la cognición social, en la conducta y en la función ejecutiva. El reconocimiento de la expresión emocional en “el otro” es base de una conducta social apropiada y adecuada (Diehl-Schmid et al., 2007). Si falla este reconocimiento, es más que probable la conducta de inadecuación, la dificultad en “empatizar” con la emoción y la alteración en la conducta social. Una gran cantidad de información interpersonal relevante se obtiene de la observación de rostros. En base a este modelo diversos estudios han analizado las alteraciones en la cognición social y el reconocimiento emocional en pacientes con DFT-vc. La mayoría de las estructuras del cerebro que participan en el reconocimiento de emociones básicas implican el

procesamiento perceptual (es decir, la identificación de la configuración geométrica de los rasgos faciales con el fin de discriminar entre diferentes estímulos sobre la base de su apariencia) y el reconocimiento del significado emocional de un estímulo (Adolphs, 2003). Este reconocimiento emocional es clave para desarrollar conductas adecuadas a la situación y poder empatizar con las emociones del resto de personas.

Desde un punto de vista metodológico, se ha criticado el modelo clásico para el estudio de las emociones que utiliza fotografías de expresiones faciales y las conclusiones que se generan a partir de esta aproximación experimental (Fernández, Dufey, & Mourgues, 2007). Para Russel (2003), este modelo de evaluación de la expresión emocional carecería de validez metodológica por el uso de imágenes de expresiones faciales descontextualizadas. En respuesta a esta crítica, Frank y Stennett (2001) diseñaron una investigación que permitía poner a prueba la validez del método de elección forzada en la discriminación de expresiones faciales emocionales en otros. Utilizando tanto escalas de opción forzada y de respuestas tipo Likert para evaluar las emociones observadas, los autores encontraron que la tasa de reconocimiento de expresiones faciales fluctuó entre un 78 y un 83%. Esto es similar a la tasa de reconocimiento de emociones que se obtiene con el método de elección forzada por sí solo. Existen otros métodos de valoración de las emociones (a través de expresiones faciales realizadas con actores profesionales, de vídeos), pero implicaban un mayor tiempo en la ejecución de la prueba y el objetivo inicial del trabajo no era la evaluación del reconocimiento emocional. El hecho de que en otros estudios que intentan evaluar este aspecto en la DFT empleen la misma técnica refuerza la elección de la misma.

Podría decirse que la mayoría de las enfermedades psiquiátricas y neurológicas se asocian con algún nivel de deterioro cognitivo social que tiene el potencial de alterar las relaciones interpersonales (Kennedy & Adolphs, 2012). La evaluación de la cognición social (Henry et al., 2016) cobra especial importancia en estas enfermedades, y este hecho ha sido reconocido por la quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-5) (Association, 2013), que establece la cognición social como uno de los seis dominios neurocognitivos. El reconocimiento de la expresión emocional se ve afectado en diversas enfermedades como la EA (Drapeau, Gosselin, Gagnon, Peretz, & Lorrain, 2009), la demencia semántica (Hsieh, Hornberger, Piguet, & Hodges, 2012), la enfermedad de Parkinson (Robert et al., 2014), la esquizofrenia (Fett, Viechtbauer, Penn,

van Os, & Krabbendam, 2011) y el trastorno bipolar (Ruocco et al., 2014), por lo que es un indicador muy sensible, pero posiblemente poco específico.

Varios estudios han demostrado que la capacidad de identificar las expresiones faciales de las emociones se ve afectada en pacientes con DFT. Fernández-Duque (Fernandez-Duque & Black, 2005) examinaron el reconocimiento emocional con la prueba de Ekman en seis pacientes con DFT y vieron que el reconocimiento de las emociones negativas se veía afectada. Hornberger et al. (2014) realizaron un estudio sobre la correlación entre la atrofia de la corteza prefrontal ventromedial-frontopolar y la pérdida de reconocimiento de expresiones emocionales en la demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer. La muestra la compusieron 81 pacientes con DFT o EA. Los resultados mostraron que tanto los pacientes con EA como los pacientes con DFT tenían una pérdida del *insight* que correlacionaba con atrofia ventromedial y prefrontal. No obstante, la dificultad en el reconocimiento de expresiones faciales correlacionaba con atrofia temporal y amígdala lateral. Los estudios realizado por M. Bertoux et al. (Bertoux et al., 2015; Bertoux, et al., 2013) sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba Mini-SEA, y la aplicación de esta prueba, que comprende tareas de reconocimiento emocional y cognición social, en pacientes con EA leve, DFT-vc y sujetos control, muestra resultados similares a los obtenidos por nosotros en el reconocimiento de emociones en los pacientes con DFT-vc y los nuestro grupo de portadores asintomáticos. La muestra estuvo compuesta por 20 pacientes con DFT-vc, otros 20 con EA en las primeras etapas de la enfermedad y 30 controles mayores y 16 controles jóvenes. Los resultados obtenidos en el estudio muestran diferencias significativas en el reconocimiento de emociones (valorado a través de caras de Ekman) entre los tres grupos, con peores rendimientos en el reconocimiento emocional en los pacientes con DFT-vc. El índice de acierto y fracaso para cada emoción analizada (ira, sorpresa, alegría, asco tristeza y neutro) es muy similar a los obtenidos por nuestros participantes portadores de mutación en *GRN*, y cabe pensar en esta afectación como potencial marcador clínico de fenoc conversión. Por otro lado, el estudio realizado por Savage et al. (2014) analizó el reconocimiento emocional en pacientes con DFT, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y pacientes con ELA-DFT. Los resultados muestran que el déficit en el procesamiento de las emociones están presentes en un subgrupo de pacientes con ELA, y que la aparición de este déficit está fuertemente relacionada con la

presencia de DFT. Los pacientes con ELA-DFT mostraron alteraciones en el reconocimiento de emociones tan graves como los que se observan en la DFT-vc, mientras que los pacientes con ELA sin DFT la capacidad de reconocimiento emocional se mantuvo en el rango normal incluso para los que presentaban algunos rasgos conductuales.

Dada la similitud de resultados obtenidos con los del estudio de Bertoux et al. (2015), y con la precaución derivada de nuestro tamaño muestral, podemos decir que el reconocimiento emocional comienza a deteriorarse años antes de la aparición de la enfermedad y puede ser el foco de inicio para la progresión a DFT. La estimación de cuántos años antes puede ser especulativa dada la variabilidad intrafamiliar de edad de aparición de la enfermedad, por lo que es importante el seguimiento de estos portadores para poder estimar este dato y la incorporación de pruebas que evalúen esta función.

A pesar de que al analizar teniendo en cuenta la edad la variable de toma de decisiones pierde potencia estadística, el tamaño del efecto se mantiene similar al obtenido anteriormente, por lo que hay indicios de diferencias en rendimiento en esta variable.

La variable toma de decisiones está evaluada a través del IGT (A. Bechara, 2007). En esta prueba el sujeto debe elegir entre cuatro mazos de cartas etiquetadas como A, B, C y D. El participante inicia el experimento con 2.000 \$ simulados y se le indica que la finalidad del juego es incrementar en lo máximo esta cantidad e intentar perder lo menos posible. Siempre que levante una carta recibirá una cantidad de dinero, y en algunas deberá pagar cierta cantidad también, existiendo dos tipo de mazos, los mazos A y B (malos), que tienen beneficios altos junto a penalizaciones elevadas, por lo que su elección continuada genera pérdidas a largo plazo, y los mazos C y D (buenos) tienen recompensas menores, pero también lo son las penalizaciones asignadas, por lo que su elección continuada genera beneficios a largo plazo. En el experimento inicial, cada jugador tenía conectada a la piel una máquina que medía los cambios en la respuesta de conductancia a la piel (RCP). En el curso del juego, los participantes sin lesión cerebral preferían coger cartas de las barajas ventajosas. En un nivel consciente, no sabían exactamente por qué era más prudente tomar esa decisión, pero según la medición de la RCP, cada vez que cogían una baraja de riesgo aumentaba la respuesta de conductancia,

mientras que el juicio de los pacientes con lesión cerebral era menos agudo. Cuando extendían las manos hacia las barajas más punitivas la reacción de su piel era nula o escasa (Antoine Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1997). Este experimento dio lugar a la hipótesis del “marcador somático” según la cual cada vez que abordamos una situación registramos su carga emocional positiva o negativa. Esa situación por lo tanto, queda “marcada en el soma”. La emoción resulta esencial en la toma de decisiones y en las elecciones aparentemente más racionales.

Diversos estudios muestran resultados deficitarios en la tarea de IGT en pacientes con lesiones en el CPFVM. Tal y como señalan Bechara et al., (Antoine Bechara, Tranel, & Damasio, 2000) los pacientes con lesiones en esta área sufren una “miopía del futuro” al privilegiar la recompensa inmediata aunque luego esto repercute negativamente a largo plazo. La toma de decisiones requiere de la integración de la entrada cognitiva y emocional, así como el procesamiento de la emoción. La amígdala tiene fuertes conexiones con la COF y la CPFVM en relación con el procesamiento de la emoción y la toma de decisiones (Happaney, Zelazo, & Stuss, 2004).

El estudio realizado por Torralva et al. (2009) muestra que los pacientes con DFT tenían una ejecución deficitaria en la tarea IGT aunque rindiesen bien en otras tareas cognitivas. Los autores compararon los rendimientos en sujetos controles y pacientes con DFT-vc. Estos últimos los clasificaron según su rendimiento cognitivo global en “alto rendimiento” y “bajo rendimiento”. Los resultados mostraron que en los pacientes con DFT-vc de “alto rendimiento” las pruebas de función ejecutiva clásicas (exceptuando TMT, Denominación de Boston y dígitos inversos) no eran lo suficientemente sensibles para detectar el deterioro funcional, pero estos pacientes rendían mal en tareas de toma de decisiones, reconocimiento emocional y pruebas de Teoría de la Mente. Los autores inciden en la necesidad de incorporar a la exploración neuropsicológica de pacientes con afectación frontal pruebas que evalúen la cognición social y la toma de decisiones.

En este sentido, nuestros resultados son congruentes con los del estudio de Torralva et al. (2009). Los dominios en los que encuentran alguna alteración en pacientes con DFT-vc cuando todavía no están afectados las pruebas neuropsicológicas habituales son las mismas que encontramos nosotros afectadas en portadores presintomáticos, lo que puede indicar un posible marcador neuropsicológico del inicio del proceso.

Neuropatológicamente, se ha intentado determinar la secuencia crono-evolutiva del depósito de la proteína TDP-43 (Brettschneider et al., 2014). Los autores establecen cuatro patrones indicativos de difusión potencialmente secuencial de la proteína TDP-43: los casos con la carga más baja de la patología (patrón I) se caracterizaron por lesiones generalizadas de TDP-43 en la COF y la amígdala. Con el aumento de la carga de la patología (patrón II), las lesiones TDP-43 aparecen también en lóbulos frontales mediales y anteriores, circunvolución cingular, así como en áreas del lóbulo temporal anteromedial, lóbulo temporal superior y circunvoluciones temporales, cuerpo estriado, núcleo rojo y el tálamo. Los casos más avanzados mostraron un tercer modelo (III) con la participación de la corteza motora, las neuronas somatomotoras bulbares, y el asta anterior de la médula espinal, mientras que los casos con la mayor carga de patología (patrón IV) se caracterizaron por lesiones TDP-43 en la corteza visual. El estudio incluyó 6 casos con mutación en *GRN*. Los casos con mutación en *GRN* no mostraron una diferencia significativa en comparación con los casos sin mutación en relación con la edad de inicio o duración de la enfermedad y mostraron significativamente menos patología TDP-43 en la corteza entorrinal, el hipocampo y médula espinal en comparación con los casos sin mutación en *GRN*. Los autores interpretan que los cuatro patrones neuropatológicos de DFT-vc sean consistentes con la hipótesis de que la patología TDP-43 puede extenderse de forma secuencial y puede propagarse a lo largo de las vías axonales.

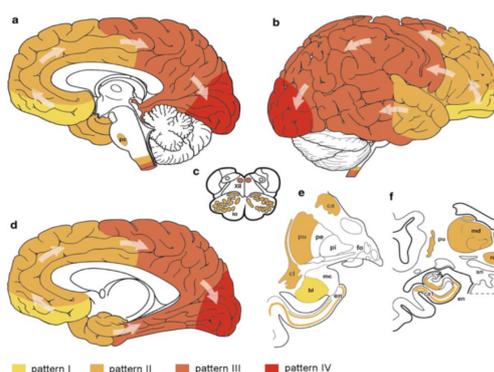


Imagen 15. Hipótesis de la propagación de la proteína TDP-43 en el cerebro humano (Brettschneider et al., 2014)

Por otro lado, en un estudio reciente cuyo objetivo era probar si un enfoque más unificado podría predecir con exactitud fenotipos clínicos basados únicamente en la presencia regional y la gravedad de la patología de TDP-43, los autores (Tan et al., 2015) evaluaron la gravedad de la patología TDP-43 en cuatro fenotipos clinicopatológicos: ELA (n = 27), DFT-vc (n = 15), EA (n = 26) y personas de edad avanzada cognitivamente normales (n = 17). La presencia de TDP-43 en el núcleo hipogloso discriminó pacientes con ELA con una precisión de 98%. La gravedad del depósito de TDP-43 en la corteza cingulada anterior identificó a los pacientes con DFT-vc, con una precisión de 99%.

Esta predilección de la proteína TDP-43 por la COF, amígdala y posteriormente lóbulo temporal, puede explicar las diferencias encontradas en toma de decisiones y en reconocimiento de expresiones emocionales en nuestros portadores asintomáticos.

Otro de los aspectos que llaman la atención de nuestros resultados es la mejoría en rendimientos en varias variables en el grupo de no portadores, por lo que se puede estimar que existe un efecto de práctica en este grupo, efecto inexistente en el grupo de portadores. Para evitar este efecto se ha propuesto la utilización de pruebas que tengan formas paralelas. Dado el tiempo transcurrido entre evaluaciones (dos años) no era un efecto previsto. No obstante, este aprendizaje puede ser debido, por un lado, a una mayor capacidad de aprendizaje por parte del grupo de portadores y, por otro, a una mayor habituación a la situación de exploración por este grupo. En el estudio realizado por Sthokholm et al. (Stokholm et al., 2013) el grupo control mejora su ejecución en fluencia verbal, memoria operativa y función ejecutiva, mientras que el grupo de portadores empeora su ejecución en estas funciones. Los autores no hacen referencia a qué puede ser debido este hecho y tampoco emplean pruebas paralelas en el estudio longitudinal, probablemente porque tampoco se preveía este efecto dado el tiempo transcurrido en cada exploración, pero no deja de ser significativo que en ambos estudios exista una mejoría en el rendimiento en diferentes tareas cognitivas en el grupo de no portadores, que aunque de manera especulativa, podríamos inferir una menor capacidad de aprendizaje en el grupo de portadores.

Si analizamos el rendimiento individual de cada portador, además de ver el declive en el reconocimiento emocional, los resultados muestran a 5 portadores, de los 13 que han tenido dos visitas, con un Deterioro Cognitivo Asintomático (DCA). Analizando el patrón de afectación, sí se puede ver que aquellos con un DCA-

multidominio tienen peor rendimiento en los dominios de atención, visuoespacial y memoria. Hallam et al. (2014) ya indicaban la existencia de alteraciones visuoespaciales. Los autores interpretaban estas diferencias como una alteración temprana por disfunción del lóbulo parietal. Este dominio está evaluado por la ejecución de subtest de Cubos y Rompecabezas del WAIS-III, en los que también tienen peso funciones ejecutivas de planificación, estrategias de resolución de problemas y velocidad de procesamiento; pero, a pesar de que los estudios de neuroimagen en portadores asintomáticos no corroboran esta hipótesis, también puede indicar afectación parietal temprana. La apraxia constructiva es frecuente en los pacientes con DFT por mutaciones en *GRN* y en nuestra serie (Moreno et al., 2009) un elevado porcentaje de pacientes (81,8%) mostraban características de disfunción parietal por lo que esta afectación es congruente con el estudio de Hallam y puede indicar una afectación precoz en lóbulo parietal.

En cuanto a la afectación mnésica, otros estudios también han indicado la existencia de alteraciones en tareas de memoria en portadores asintomáticos y Leber et al. (2008) sugieren la alteración en memoria como una característica distintiva de los portadores de mutaciones en *GRN* frente a otras mutaciones causantes de DFT. En algunas de las familias estudiadas por Leber et al. el patrón de memoria era un patrón amnésico hipocámpico y la frecuencia de la alteración de memoria en los portadores de mutación en *GRN* era hasta del 89%. El patrón de afectación de memoria que se ve en este grupo es un patrón de afectación del proceso evocativo, ya que en tareas de reconocimiento sólo se ve diferencia cuando se emplea la técnica Bosstrap y esto puede indicar una tendencia pero no se ve confirmada.

Los resultados no muestran fenotipos cognitivos claros que permitan predecir la caracterización clínica y aunque se podría pensar que los portadores de DCA van a convertir a DFT con un fenotipo diferente (DFT-vc/APNF/SCB) en función de la afectación neuropsicológica detectada en una evaluación neuropsicológica en fase presintomática, todavía no tenemos datos suficientes para refrendar dicha hipótesis.

Una de las limitaciones de este trabajo, ya señalada, es el tamaño muestral. A pesar de que se trata de una muestra de tamaño aceptable para una enfermedad muy poco prevalente y que es homogénea pues incluye sujetos con una única mutación en *GRN*, no deja de ser una muestra pequeña que obliga a utilizar técnicas estadísticas de

replicación de muestra. Por otro lado, el seguimiento en las tres visitas ha sido del 50%, y no se ha podido alcanzar el 100%. La duración del estudio puede ser una de las causas de abandono de los participantes

A pesar de esta debilidad, hasta la fecha es el primer trabajo longitudinal que se realiza a portadores de mutación en progranulina. El hecho de que todos los portadores presenten la misma mutación y hayan sido seguidos durante 6 años da consistencia a los resultados, y sienta las bases para un seguimiento longitudinal más prolongado que combinado con estudios neuropatológicos arroje luz sobre el proceso patológico en este tipo de DFT.

CONCLUSIONES

1. Los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* presentan diferencias en funciones cognitivas de atención, flexibilidad cognitiva y en una prueba de lenguaje con respecto a los familiares no portadores.
2. Estas diferencias pueden aparecer precozmente, pero se acentúan en los sujetos de mayor edad, especialmente a partir del rango de edad de 51-60 años.
3. Los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* tienen una disminución del grosor cortical en relación con la edad con respecto a los no portadores en regiones temporales laterales.
4. Los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* tienen un patrón de declive cognitivo específico que se manifiesta en forma de alteración precoz del reconocimiento de expresiones faciales emocionales.
5. La disminución en el reconocimiento de expresiones faciales se produce más acusadamente en portadores mayores de 55 años, y aparece incluso en portadores en los que en el resto de dominios cognitivos su rendimiento está en rangos normativo.
6. Tomados estos datos en conjunto, se puede sugerir, que al igual que ocurre en otros proceso neurodegenerativos, los portadores asintomáticos de la mutación c.709-1G>A en *GRN* pasan por una etapa de Deterioro Cognitivo Asintomático antes de la conversión a DFT.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., . . . Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 10(3), 213-220.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178.
- Ahmed, Z., Mackenzie, I. R., Hutton, M. L., & Dickson, D. W. (2007). Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation. *J Neuroinflammation*, 4(7), 1-13.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(05), 631-639.
- Alexander, M. P., Benson, D. F., & Stuss, D. T. (1989). Frontal lobes and language. *Brain and Language*, 37(4), 656-691.
- Alquezar, C., Esteras, N., Alzualde, A., Moreno, F., Ayuso, M., López de Munain, A. and Martín-Requero, Á. (2012). Inactivation of CDK/pRb Pathway Normalizes Survival Pattern of Lymphoblasts Expressing the FTLD-Progranulin Mutation c.709-1G>A. *PLoS ONE*, 7(5), p.e37057.
- Alquezar, C., Esteras, N., Bartolomé, F., Merino, J. J., Alzualde, A., de Munain, A. L., & Martín-Requero, Á. (2012). Alteration in cell cycle-related proteins in lymphoblasts from carriers of the c. 709-1G> A PGRN mutation associated with FTLD-TDP dementia. *Neurobiology of aging*, 33(2), 429. e427-429. e420.
- Alquezar, C., Esteras, N., de la Encarnación, A., Alzualde, A., Moreno, F., de Munain, A. L., & Martín-Requero, Á. (2014). PGRN haploinsufficiency increased Wnt5a signaling in peripheral cells from frontotemporal lobar degeneration-progranulin mutation carriers. *Neurobiology of aging*, 35(4), 886-898.
- Alquezar, C., Esteras, N., de la Encarnación, A., Moreno, F., de Munain, A. L., & Martín-Requero, Á. (2015). Increasing progranulin levels and blockade of the ERK1/2 pathway: Upstream and downstream strategies for the treatment of progranulin deficient frontotemporal dementia. *European Neuropsychopharmacology*, 25(3), 386-403.
- Álvarez, J. G. (2012). *Breve historia del cerebro*: Grupo Planeta Spain.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J.-M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., . . . Dartigues, J.-F. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 128(5), 1093-1101.

- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger - Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, *64*(5), 492-498.
- Anderson, S., Damasio, H., Jones, R. and Tranel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test Performance as a Measure of Frontal Lobe Damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*(6), pp.909-922.
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., . . . Ossa, J. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(6), 515-528.
- Assessment: Neuropsychological testing of adults Considerations for neurologists. (2001). *Archives of Clinical Neuropsychology*, *16*(3), pp.255-269.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. *The psychology of learning and motivation*, *8*, 47-89.
- Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., . . . Rollinson, S. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, *442*(7105), 916-919.
- Baker, S., Rogers, R., Owen, A., Frith, C., Dolan, R., Frackowiak, R., & Robbins, T. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, *34*(6), 515-526.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, *21*(1), 37-46.
- Bateman, A. (1998). Granulins: the structure and function of an emerging family of growth factors. *Journal of Endocrinology*, *158*(2), pp.145-151.
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Blazey, T. M. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, *367*(9), 795-804.
- Bechara, A. (2007). Iowa Gambling Task. *Lutz, FL: Psychological Assessment Resources*.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex*, *10*(3), 295-307.

- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293-1295.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189-2202.
- Beck, J., Rohrer, J. D., Campbell, T., Isaacs, A., Morrison, K. E., Goodall, E. F., . . . Holton, J. (2008). A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain*, 131(3), 706-720.
- Beldarrain, M. G. (2007). *Síndromes disejecutivos y lóbulos frontales*. Paper presented at the Neurología de la conducta y neuropsicología.
- Bertoux, M., de Souza, L. C., Sarazin, M., Funkiewiez, A., Dubois, B., & Hornberger, M. (2015). How Preserved is Emotion Recognition in Alzheimer Disease Compared With Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 29(2), 154-157.
- Bertoux, M., Funkiewiez, A., O'Callaghan, C., Dubois, B. and Hornberger, M. (2013). Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5), pp.S84-S94.
- Bertoux, M., Volle, E., De Souza, L., Funkiewiez, A., Dubois, B., & Habert, M. (2014). Neural correlates of the mini-SEA (Social cognition and Emotional Assessment) in behavioral variant frontotemporal dementia. *Brain imaging and behavior*, 8(1), 1-6.
- Bibby, H., & McDonald, S. (2005). Theory of mind after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 43(1), 99-114.
- Blair, R., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122(5), 883-893.
- Boeve, B. F., Baker, M., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Giannini, C., Josephs, K. A., . . . Tang-Wai, D. (2006). Frontotemporal dementia and parkinsonism associated with the IVS1+ 1G→A mutation in progranulin: a clinicopathologic study. *Brain*, 129(11), 3103-3114.
- Bonner, M. F., Ash, S., & Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Current neurology and neuroscience reports*, 10(6), 484-490.
- Borroni, B., Alberici, A., Cercignani, M., Premi, E., Serra, L., Cerini, C., . . . Archetti, S. (2012). Granulin mutation drives brain damage and reorganization from preclinical to symptomatic FTL. *Neurobiology of aging*, 33(10), 2506-2520.

- Borroni, B., Alberici, A., Premi, E., Archetti, S., Garibotto, V., Agosti, C., . . . Padovani, A. (2008). Brain magnetic resonance imaging structural changes in a pedigree of asymptomatic progranulin mutation carriers. *Rejuvenation research*, 11(3), 585-595.
- Brettschneider, J., Del Tredici, K., Irwin, D. J., Grossman, M., Robinson, J. L., Toledo, J. B., . . . Lee, V. M.-Y. (2014). Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). *Acta neuropathologica*, 127(3), 423-439.
- Broca, P. (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'Anthropologie de Paris*, 6(1), 377-393.
- Brun, A. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Archives of gerontology and geriatrics*, 6(3), 193-208.
- Cairns, N. J., Neumann, M., Bigio, E. H., Holm, I. E., Troost, D., Hatanpaa, K. J., . . . Kretschmar, H. A. (2007). TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *The American journal of pathology*, 171(1), 227-240.
- Callister, J. B., & Pickering-Brown, S. M. (2014). Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Experimental neurology*, 262, 84-90.
- Caroppo, P., Habert, M.-O., Durrleman, S., Funkiewiez, A., Perlberg, V., Hahn, V., . . . Hannequin, D. (2015). Lateral Temporal Lobe: An Early Imaging Marker of the Presymptomatic GRN Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(3), 751-759.
- Cervós-Navarro, J. (2002). *Cajal en Europa: Sociedades Españolas de Patología y Citología*.
- Channon, S., & Crawford, S. (2000). The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: Left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia*, 38(7), 1006-1017.
- Chitramuthu, B. P., Baranowski, D. C., Kay, D. G., Bateman, A., & Bennett, H. P. (2010). Progranulin modulates zebrafish motoneuron development in vivo and rescues truncation defects associated with knockdown of Survival motor neuron 1. *Molecular neurodegeneration*, 5(1), 41.
- Conners, C. K., & Staff, M. (2000). Conners' Continuous Performance Test II (CPT II V. 5). *North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc*, 1-16.
- Cosmides, L., & Tooby, J. (1992). Cognitive adaptations for social exchange. *The adapted mind*, 163-228.

- Cruts, M., Gijselinck, I., van der Zee, J., Engelborghs, S., Wils, H., Pirici, D., . . . Martin, J.-J. (2006). Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, *442*(7105), 920-924.
- Damasio, A., Damasio, H., & Tranel, D. (2012). Persistence of feelings and sentience after bilateral damage of the insula. *Cerebral cortex*, bhs077.
- Damasio, A. R. (1997). *El error de Descartes: la razón de las emociones*: Andrés Bello.
- Damasio, A. R., & Damasio, H. (2012). *Neurobiology of decision-making*: Springer Science & Business Media.
- Daniel, R., He, Z., Carmichael, K. P., Halper, J., & Bateman, A. (2000). Cellular localization of gene expression for progranulin. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *48*(7), 999-1009.
- Darwin, C. (n.d.). *La expresión de las emociones en el hombre y en los animales*. Valencia: F. Sempere y Ca.
- Davion, S., Johnson, N., Weintraub, S., Mesulam, M.-M., Engberg, A., Mishra, M., . . . Rademakers, R. (2007). Clinicopathologic correlation in PGRN mutations. *Neurology*, *69*(11), 1113-1121.
- de Arcaya Ajuria, H. A. (2003). La comunicación no verbal. Interrelaciones entre las expresiones faciales innatas y las aprendidas. *Gaceta de Antropología*, *19*.
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., . . . Adamson, J. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, *72*(2), 245-256.
- Derouesné, C. (2014). [From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach]. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, *12*(1), 74-84.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Hyman, B. T. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118*(1), 279-306.
- Diego, R. R., & Antoni, C. V. (2012). Neurociencia Cognitiva. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.

- Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Ruprecht, C., Wagenpfeil, S., Foerstl, H., & Kurz, A. (2007). The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 459-464.
- Drapeau, J., Gosselin, N., Gagnon, L., Peretz, I., & Lorrain, D. (2009). Emotional recognition from face, voice, and music in dementia of the Alzheimer type. *Annals of the New York academy of Sciences*, 1169(1), 342-345.
- Ekman, P. (1973). Cross-cultural studies of facial expressions. *Darwin and facial expression: A century of research in review*, 169-229.
- Ekman, P. (1993). Pictures of facial affect (POFA). 18 min. 1-110. PAUL EKMAN GROUP, LLC.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57(6), 808-813.
- Englund, B., Brun, A., Gustafson, L., Passant, U., Mann, D., Neary, D., & Snowden, J. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 416-418.
- Eslinger, P. J., Moore, P., Anderson, C., & Grossman, M. (2011). Social cognition, executive functioning, and neuroimaging correlates of empathic deficits in frontotemporal dementia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 23(1), 74-82.
- Fellows, L. K. (2007). The role of orbitofrontal cortex in decision making. *Annals of the New York academy of Sciences*, 1121(1), 421-430.
- Fernández, A., Dufey, M., & Mourgues, C. (2007). Expresión y reconocimiento de emociones: un punto de encuentro entre evolución, psicofisiología y neurociencias. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 2(1), 8-20.
- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 43(11), 1673-1687.
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588.
- Finch, N., Baker, M., Crook, R., Swanson, K., Kuntz, K., Surtees, R., . . . Rademakers, R. (2009). Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain*, 132(Pt 3), 583-591. doi:10.1093/brain/awn352

- Finger, S. (2001). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*: Oxford University Press.
- Finger, S. (2004). *Minds behind the brain: A history of the pioneers and their discoveries*: Oxford University Press.
- Finney, G. R., Minagar, A., & Heilman, K. M. (2016). Assessment of Mental Status. *Neurologic clinics*, 34(1), 1-16.
- Fisher, N. J., Rourke, B. P., & Bieliauskas, L. A. (1999). Neuropsychological subgroups of patients with Alzheimer's disease: An examination of the first 10 years of CERAD data. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 21(4), 488-518.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., . . . Fischl, B. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral cortex*, bhn232.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1006.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fortea, J., Sala-Llloch, R., Bartrés-Faz, D., Lladó, A., Bargalló, N., Molinuevo, J. L., & Sanchez-Valle, R. (2010). Increased cortical thickness and caudate volume precede atrophy in PSEN1 mutation carriers. *Alzheimer's & Dementia*, 6(4), e42.
- Frank, M. G., & Stennett, J. (2001). The forced-choice paradigm and the perception of facial expressions of emotion. *Journal of personality and social psychology*, 80(1), 75.
- Fraser, K. C., Meltzer, J. A., Graham, N. L., Leonard, C., Hirst, G., Black, S. E., & Rochon, E. (2014). Automated classification of primary progressive aphasia subtypes from narrative speech transcripts. *Cortex*, 55, 43-60.
- Fridlund, A. J. (1997). The new ethology of human facial expressions. *The psychology of facial expression*, 112, 103-129.
- Fumagalli, M., & Priori, A. (2012). Functional and clinical neuroanatomy of morality. *Brain*, 135(7), 2006-2021.
- Fuster, J. (2008). *The prefrontal cortex*, fourthth edn. *Academic, London*.

- Fuster, J. (2014). *Cerebro y libertad: Los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*: Grupo Planeta Spain.
- Fuster, J. M. (1997). Network memory. *Trends in neurosciences*, 20(10), 451-459.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex—an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-333.
- Fuster, J. M. (2006). The cognit: a network model of cortical representation. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2), 125-132.
- Gao, X., Joselin, A. P., Wang, L., Kar, A., Ray, P., Bateman, A., . . . Wu, J. Y. (2010). Progranulin promotes neurite outgrowth and neuronal differentiation by regulating GSK-3 β . *Protein & cell*, 1(6), 552-562.
- García, M. P. (2006). *La evaluación en neuropsicología*. Paper presented at the Manual para la evaluación clínica de los trastornos psicológicos: trastornos de la edad adulta e informes psicológicos.
- Garrard, P., & Hodges, J. (2000). Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. *Journal of Neurology*, 247(6), 409-422.
- Gass, J., Cannon, A., Mackenzie, I. R., Boeve, B., Baker, M., Adamson, J., . . . Petersen, R. (2006). Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Human molecular genetics*, 15(20), 2988-3001.
- Geschwind, D. H., Robidoux, J., Alarcón, M., Miller, B. L., Wilhelmsen, K. C., Cummings, J. L., & Nasreddine, Z. S. (2001). Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, 50(6), 741-746.
- Ghidoni, R., Benussi, L., Glionna, M., Franzoni, M., & Binetti, G. (2008). Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 71(16), 1235-1239. doi:10.1212/01.wnl.0000325058.10218.fc
- Gibson, W. (1962). Pioneers in localization of function in the brain. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 180, 944-951.
- Goldberg, E. (2004). *El cerebro ejecutivo: Lóbulos frontales y mente Civilizada, 2*. Madrid: Critica (Grijalbo Mondadori).
- Goldman, J. S., Adamson, J., Karydas, A., Miller, B. L., & Hutton, M. (2008). New genes, new dilemmas: FTLD genetics and its implications for families. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 22(6), 507-515.

- Gorno-Tempini, M., Hillis, A., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. e., . . . Boeve, B. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006-1014.
- Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., . . . Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, *71*(16), 1227-1234. doi:10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da
- Gorno-Tempini, M. L., Murray, R. C., Rankin, K. P., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2004). Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. *Neurocase*, *10*(6), 426-436.
- Groenewegen, H. J., & Uylings, H. (2000). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progress in brain research*, *126*, 3.
- Groff, M. G., & Hubble, L. (1981). A factor analytic investigation of the Trail Making Test. *Clinical Neuropsychology*.
- Grossman, M. (2012). The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *The Lancet Neurology*, *11*(6), 545-555.
- Grossman, M., Xie, S., Libon, D., Wang, X., Massimo, L., Moore, P., . . . Coslett, H. B. (2008). Longitudinal decline in autopsy-defined frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, *70*(22), 2036-2045.
- Guo, C. C., Gorno-Tempini, M. L., Gesierich, B., Henry, M., Trujillo, A., Shany-Ur, T., . . . Rankin, K. P. (2013). Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction. *Brain*, *136*(10), 2979-2991.
- Hallam, B., Jacova, C., Hsiung, G., Wittenberg, D., Sengdy, P., Bouchard-Kerr, P., Slack, P., Rademakers, R., Baker, M., Chow, T., Levine, B., Feldman, H. and Mackenzie, I. (2014). Early Neuropsychological Characteristics of Progranulin Mutation Carriers. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*(07), pp.694-703.
- Happaney, K., Zelazo, P. D., & Stuss, D. T. (2004). Development of orbitofrontal function: Current themes and future directions. *Brain and Cognition*, *55*(1), 1-10.
- Happé, F., Brownell, H., & Winner, E. (1999). Acquired theory of mind impairments following stroke. *Cognition*, *70*(3), 211-240.
- Harciarek, M., & Kertesz, A. (2011). Primary progressive aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychology Review*, *21*(3), 271-287.

- Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M., Neary, D., du Plessis, D., . . . Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology, 81*(21), 1832-1839.
- Havet-Thomassin, V., Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Le Gall, D. (2006). What about theory of mind after severe brain injury? *Brain Injury, 20*(1), 83-91.
- He, Z., & Bateman, A. (1999). Progranulin gene expression regulates epithelial cell growth and promotes tumor growth in vivo. *Cancer research, 59*(13), 3222-3229.
- He, Z., Ong, C. H., Halper, J., & Bateman, A. (2003). Progranulin is a mediator of the wound response. *Nature medicine, 9*(2), 225-229.
- Heaton, R. K. (1981). Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Odessa,.
- Hebb, D. O. (2005). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*: Psychology Press.
- Heidler-Gary, J., Gottesman, R., Newhart, M., Chang, S., Ken, L., & Hillis, A. E. (2007). Utility of behavioral versus cognitive measures in differentiating between subtypes of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 23*(3), 184-193.
- Henry, J. D., von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology, 12*(1), 28-39.
- Hodges, J. R., Graham, N., & Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organisation of semantic memory. *Memory, 3*(3-4), 463-495.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *The Lancet Neurology, 6*(11), 1004-1014.
- Hornberger, M., Savage, S., Hsieh, S., Mioshi, E., Piguet, O., & Hodges, J. (2010). Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 30*(6), 547-552.
- Hornberger, M., Yew, B., Gilardoni, S., Mioshi, E., Gleichgerrcht, E., Manes, F., & Hodges, J. R. (2014). Ventromedial - frontopolar prefrontal cortex atrophy correlates with insight loss in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Human brain mapping, 35*(2), 616-626.
- Hsieh, S., Hornberger, M., Piguet, O., & Hodges, J. (2012). Brain correlates of musical and facial emotion recognition: evidence from the dementias. *Neuropsychologia, 50*(8), 1814-1822.

- Huey, E. D., Grafman, J., Wassermann, E. M., Pietrini, P., Tierney, M. C., Ghetti, B., . . . Elder, J. W. (2006). Characteristics of frontotemporal dementia patients with a Progranulin mutation. *Annals of Neurology*, *60*(3), 374-380.
- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., . . . Grover, A. (1998). Association of missense and 5' -splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, *393*(6686), 702-705.
- Ibañez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354-1362.
- Iidaka, T., Omori, M., Murata, T., Kosaka, H., Yonekura, Y., Okada, T., & Sadato, N. (2001). Neural interaction of the amygdala with the prefrontal and temporal cortices in the processing of facial expressions as revealed by fMRI. *Cognitive Neuroscience, Journal of*, *13*(8), 1035-1047.
- Irwin, D., Lippa, C. and Rosso, A. (2009). Progranulin (PGRN) expression in ALS: An immunohistochemical study. *Journal of the Neurological Sciences*, *276*(1-2), pp.9-13.
- Ito, D., & Suzuki, N. (2011). Conjoint pathologic cascades mediated by ALS/FTLD-U linked RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. *Neurology*, *77*(17), 1636-1643.
- Iverson, G., & Slick, D. (2001). Base rates of the WMS-R malingering index following traumatic brain injury. *American Journal of Forensic Psychology*, *19*(4), 5-14.
- Izard, C. E. (1991). *The psychology of emotions*: Springer Science & Business Media.
- Jack, C., Knopman, D., Weigand, S., Wiste, H., Vemuri, P., Lowe, V., Kantarci, K., Gunter, J., Senjem, M., Ivnik, R., Roberts, R., Rocca, W., Boeve, B. and Petersen, R. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, *71*(6), pp.765-775.
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., . . . Alcolea, D. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, *313*(19), pp.1924-1938.
- Josephs, K.A, Whitwell, J., Knopman, D., Boeve, B., Vemuri, P., Senjem, M., . . . Petersen, R. (2009). Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *73*(18), pp.1443-1450.
- Josephs, K. A. (2007). Frontotemporal lobar degeneration. *Neurologic clinics*, *25*(3), pp.683-696.
- Josephs, K. A., Ahmed, Z., Katsuse, O., Parisi, J. F., Boeve, B. F., Knopman, D. S., . . . Graff-Radford, N. R. (2007). Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-

- positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 66(2), pp.142-151.
- Josephs, K.A., Duffy, J., Strand, E., Machulda, M., Senjem, M., Master, A., Lowe, V., Jack, C. and Whitwell, J. (2012). Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain*, 135(5), pp.1522-1536.
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S. and Goodglass, H. (1983). *Boston naming test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Karageorgiou, E. and Miller, B. (2014). Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Seminars in Neurology*, 34(02), pp.189-201.
- Kelley, B. J., Haidar, W., Boeve, B. F., Baker, M., Graff-Radford, N. R., Krefft, T., . . . Knopman, D. S. (2009). Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiology of Aging*, 30(5), pp.739-751.
- Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in cognitive sciences*, 16(11), 559-572.
- Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M., & McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia?: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Archives of Neurology*, 67(4), 483-489.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., & Munoz, D. G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 128(9), 1996-2005.
- Kessenbrock, K., Fröhlich, L., Sixt, M., Lämmermann, T., Pfister, H., Bateman, A., Belaouaj, A., Ring, J., Ollert, M., Fässler, R. and Jenne, D. (2008). Proteinase 3 and neutrophil elastase enhance inflammation in mice by inactivating antiinflammatory progranulin. *Journal of Clinical Investigation*. Jul; 118(7), 2348-2447
- Kfoury, N., Holmes, B., Jiang, H., Holtzman, D., & Diamond, M.. (2012). Trans-cellular propagation of Tau aggregation by fibrillar species. *Journal of Biological Chemistry*, 287(23), 19440-19451.
- Kiyosawa, M., Inoue, C., Kawasaki, T., Tokoro, T., Ishii, K., Ohyama, M., . . . Soma, Y. (1996). Functional neuroanatomy of visual object naming: a PET study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 234(2), 110-115.
- Knibb, J., Xuereb, J., Patterson, K. and Hodges, J. (2005). Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 59(1), 156-165.
- Knopman, D., Jack, C., Wiste, H., Weigand, S., Vemuri, P., Lowe, V., . . . Ivnik, R. (2012). Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 78(20), 1576-1582.

- Knopman, D., Mastri, A., Frey, W., Sung, J. and Ristan, T. (1990). Dementia lacking distinctive histologic features: A common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology*, 40(2), 251-251.
- Knopman, D., & Roberts, R. (2011). Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of Molecular Neuroscience*, 45(3), 330-335.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*: Ed. Médica Panamericana.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in neurobiology*, 72(5), 341-372.
- Kwong, L., Neumann, M., Sampathu, D., Lee, V. and Trojanowski, J. (2007). TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathologica*, 114(1), 63-70.
- Lamar, M., Zonderman, A. B., & Resnick, S. (2002). Contribution of specific cognitive processes to executive functioning in an aging population. *Neuropsychology*, 16(2), 156.
- Langeluddecke, P. M., & Lucas, S. K. (2004). Evaluation of two methods for estimating premorbid intelligence on the WAIS-III in a clinical sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 18(3), 423-432.
- Larsson, M., Almkvist, O., Luszcz, M. and Wahlin, T. (2008). Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology*, 22(5), 596-605.
- Lashley, T., Rohrer, J. D., Mead, S., & Revesz, T. (2015). Review: An update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(7), 858-881.
- Lázaro, J. C. F., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47-58.
- Le Ber, I., Camuzat, A., Hannequin, D., Pasquier, F., Guedj, E., Rovelet-Lecrux, A., . . . Bakchine, S. (2008). Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain*, 131(3), 732-746.
- Le Ber, I., Van Der Zee, J., Hannequin, D., Gijselinck, I., Campion, D., Puel, M., . . . Van den Broeck, M. (2007). Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Human mutation*, 28(9), 846-855.
- Leyton, C. E., Hsieh, S., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2013). Cognitive decline in logopenic aphasia: More than losing words. *Neurology*, 80(10), 897-903.

- Leyton, C. E., Villemagne, V. L., Savage, S., Pike, K. E., Ballard, K. J., Piguet, O., . . . Hodges, J. R. (2011). Subtypes of progressive aphasia: application of the international consensus criteria and validation using β -amyloid imaging. *Brain*, *134*(10), 3030-3043.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*: Oxford university press.
- Liau, L. M., Lallone, R. L., Seitz, R. S., Buznikov, A., Gregg, J. P., Kornblum, H. I., . . . Bronstein, J. M. (2000). Identification of a human glioma-associated growth factor gene, granulin, using differential immuno-absorption. *Cancer research*, *60*(5), 1353-1360.
- Libon, D. J., Rascovsky, K., Powers, J., Irwin, D. J., Boller, A., Weinberg, D., . . . Grossman, M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(8), 2497-2509.
- Loeches Alonso, Á., Carvajal Molina, F., Serrano, J. M., & Fernández Carriba, S. (2004). Neuropsicología de la percepción y la expresión facial de emociones: Estudios con niños y primates no humanos.
- López de Munain, A., Alzualde, A., Gorostidi, A., Otaegui, D., Ruiz-Martínez, J., Indakoetxea, B., Ferrer, I., Pérez-Tur, J., Sáenz, A., Bergareche, A., Barandiarán, M., Poza, J., Zabalza, R., Ruiz, I., Urtasun, M., Fernández-Manchola, I., Olasagasti, B., Espinal, J., Olaskoaga, J., Ruibal, M., Moreno, F., Carrera, N. and Massó, J. (2008). Mutations in Progranulin Gene: Clinical, Pathological, and Ribonucleic Acid Expression Findings. *Biological Psychiatry*, *63*(10), 946-952.
- Luria, A. R. (1979). El cerebro humano y los procesos psíquicos. *Barcelona: Fontanella*, 38.
- Luria, A. R. (1983). *Las Funciones Corticales Superiores del Hombre: Vol. I: Las Funciones Psíquicas Superiores y su Organización Cerebral; vol. II: Alteraciones de las funciones corticales superiores por lesión cerebral*: Fontanella.
- Mackenzie, I. R., Baker, M., Pickering-Brown, S., Hsiung, G.-Y. R., Lindholm, C., Dwosh, E., . . . Hutton, M. (2006). The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain*, *129*(11), 3081-3090.
- Mackenzie, I. R., Foti, D., Woulfe, J., & Hurwitz, T. A. (2008). Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain*, *131*(5), 1282-1293.
- Mackenzie, I. R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., Du Plessis, D., Jaros, E., . . . Lee, V. M. (2011). A harmonized classification system for FTLTDP pathology. *Acta neuropathologica*, *122*(1), 111-113.
- Mackenzie, I. R., & Rademakers, R. (2007). The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: recent developments. *Neurogenetics*, *8*(4), 237-248.

- Mackenzie, I. R., Shi, J., Shaw, C. L., DuPlessis, D., Neary, D., Snowden, J. S., & Mann, D. M. (2006). Dementia lacking distinctive histology (DLDH) revisited. *Acta neuropathologica*, 112(5), 551-559.
- MacPherson, S. E., Phillips, L. H., & Della Sala, S. (2002). Age, executive function and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychology and aging*, 17(4), 598.
- Mahoney, C. J., Downey, L. E., Ridgway, G. R., Beck, J., Clegg, S., Blair, M., . . . Golden, H. (2012). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological profiles of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions. *Alzheimers Res Ther*, 4(5), 41.
- Mandonnet, E., Nouet, A., Gatignol, P., Capelle, L., & Duffau, H. (2007). Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain*, 130(3), 623-629.
- Manes, F., & Niro, M. (2014). Usar el cerebro. *Buenos Aires: Planeta*.
- Manga, D., & Ramos, F. (2006). Bateria de Evaluación Neuropsicológica Luria-Inicial. *Madrid: TEA*.
- Manning, L., & Carrión, J. L. (1992). *Introducción a la neuropsicología clásica y cognitiva del lenguaje: teoría, evaluación y rehabilitación de la afasia*, Madrid: Trotta.
- Matthews, S. C., Simmons, A. N., Arce, E., & Paulus, M. P. (2005). Dissociation of inhibition from error processing using a parametric inhibitory task during functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*, 16(7), 755-760.
- Maura, R., Feggy, O.-S., Fernández, A., & Alfredo, A. (2005). fluidez verbal semántica en hispanohablantes: Un estudio comparativo. *Revista de Neurología*, 41(8), 463-468.
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology*, 58(11), 1803-1809.
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592-598.
- Mesulam, M., Grossman, M., Hillis, A., Kertesz, A., & Weintraub, S. (2003). The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Annals of Neurology*, 54(S5), S11-S14.

- Mesulam, M., Johnson, N., Kreff, T. A., Gass, J. M., Cannon, A. D., Adamson, J. L., . . . Hutton, M. L. (2007). Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA3 families. *Archives of Neurology*, *64*(1), 43-47.
- Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G. C., Rademaker, A., . . . Bigio, E. H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, *63*(6), 709-719.
- Mesulam, M. (1985). *Principles of behavioral neurology*: Oxford University Press, USA.
- Mesulam, M., Weintraub, S., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Geula, C., & Bigio, E. H. (2014). Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain*, *137*(4), 1176-1192.
- Mesulam, M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., & Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*, *135*(5), 1537-1553.
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (2007). *The human frontal lobes: Functions and disorders*. New York, NY: Guilford press.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 167-202.
- Misdraji, E. L., & Gass, C. S. (2010). The Trail Making Test and its neurobehavioral components. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *32*(2), 159-163.
- Moehle, K. A., Rasmussen, J. L., & Fitzhugh-Bell, K. B. (1990). Factor analysis of neuropsychological tests in an adult sample. *International Journal of Clinical Neuropsychology*.
- Moll, J., Oliveira-Souza, R. d., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *60*(4), 900-905.
- Moreno, F., Indakoetxea, B., Barandiaran, M., Alzualde, A., Gabilondo, A., Estanga, A., . . . Lopez de Munain, A. (2009). "Frontotemporoparietal" dementia: clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation. *Neurology*, *73*(17), 1367-1374.
- Morris, J., Heyman, A., Mohs, R., Hughes, J., Van Belle, G., Fillenbaum, G., . . . Clark, C. (1989). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*(9), 1159-1165.
- Morris, R. (1999). DO Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain research bulletin*, *50*(5), 437.

- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Albert, M. (1998). Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554.
- Nestor, P. G., Nakamura, M., Niznikiewicz, M., Thompson, E., Levitt, J. J., Choate, V., . . . McCarley, R. W. (2012). In search of the functional neuroanatomy of sociality: MRI subdivisions of orbital frontal cortex and social cognition. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(4), 460-467.
- Neumann, M., Rademakers, R., Roeber, S., Baker, M., Kretschmar, H. A., & Mackenzie, I. R. (2009). A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*, 132(11), 2922-2931.
- Neumann, M., & Cohn, R. (1967). Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. *Brain*, 90(2), 405-418.
- Ojemann, G. (1993). Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. *Advances in neurology*, 63, 155-163.
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130(7), 1718-1731.
- Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460(3), 425-449.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., . . . & Martínez-Parra, C. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 307-319.
- Perri, R., Koch, G., Carlesimo, G. A., Serra, L., Fadda, L., Pasqualetti, P., . . . Caltagirone, C. (2005). Alzheimer's disease and frontal variant of frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 252(10), 1238-1244.
- Petkau, T. L., & Leavitt, B. R. (2014). Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends in Neurosci*, 37(7), 388-398.
- Pickering-Brown, S. M. (2007). The complex aetiology of frontotemporal lobar degeneration. *Experimental neurology*, 206(1), 1-10.
- Pickering-Brown, S. M., Rollinson, S., Du Plessis, D., Morrison, K. E., Varma, A., Richardson, A. M., . . . Mann, D. M. (2008). Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain*, 131(3), 721-731.

- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and brain sciences*, 1(04), 515-526.
- Preuschoft, S. (2000). Primate faces and facial expressions. *Social Research*, 67(1), 245-271.
- Qizilbash, N., Schneider, L. S., Brodaty, H., Tariot, P., Kaye, J., Chui, H., . . . Khachaturian, Z. S. (2002). *Evidence-based dementia practice*. Osney Mead, Oxford, UK: Blackwell Science.
- Rademakers, R., Neumann, M., & Mackenzie, I. R. (2012). Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*, 8(8), 423-434.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37(4), 1083-1090.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., . . . Onyike, C. U. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.
- Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., . . . Myllykangas, L. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257-268.
- Riedl, L., Mackenzie, I. R., Förstl, H., Kurz, A., & Diehl-Schmid, J. (2014). Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 297.
- Rivera, S. M., Reiss, A., Eckert, M. A., & Menon, V. (2005). Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cerebral cortex*, 15(11), 1779-1790.
- Robert, G., Le Jeune, F., Dondaine, T., Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., . . . Millet, B. (2014). Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(10), 1153-1158.
- Rohrer, J. D., Nicholas, J. M., Cash, D. M., van Swieten, J., Dopper, E., Jiskoot, L., . . . Clegg, S. (2015). Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*, 14(3), 253-262.

- Rohrer, J. D., Ridgway, G. R., Modat, M., Ourselin, S., Mead, S., Fox, N. C., . . . Warren, J. D. (2010). Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage*, *53*(3), 1070-1076.
- Rohrer, J. D., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2010). Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia A clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology*, *75*(7), 603-610.
- Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2011). Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*, *24*(6), 542-549.
- Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2011). Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Current opinion in neurology*, *24*(6), 542-549.
- Rohrer, J. D., Warren, J. D., Barnes, J., Mead, S., Beck, J., Pepple, T., . . . Stevens, J. M. (2008). Mapping the progression of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Nature Clinical Practice Neurology*, *4*(8), 455-460.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*(1), 11-29.
- Rose, J., & Woolsey, C. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease*, *27*(1), 210-232.
- Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Goldman, W., Perry, R., Schuff, N., Weiner, M., . . . Miller, B. L. (2002). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, *58*(2), 198-208.
- Rossor, M. N. (2001). Pick's disease: a clinical overview. *Neurology*, *56*(supplement 4), S3-S5.
- Rufo-Campos, M. (2006). La neuropsicología: historia, conceptos básicos y aplicaciones. *Revista de Neurología*, *43*(1), 57-58.
- Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., . . . Gur, R. C. (2014). Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophrenia research*, *158*(1), 105-112.
- Russell, J. A., Bachorowski, J.-A., & Fernández-Dols, J.-M. (2003). Facial and vocal expressions of emotion. *Annual Review of Psychology*, *54*(1), 329-349.
- Ryan, J. J., Georgemiller, R. J., Geisser, M. E., & Randall, D. M. (1985). Test - retest stability of the WAIS - R in a clinical sample. *Journal of clinical psychology*, *41*(4), 552-556.

- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., . . . Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex*, *14*(7), 721-730.
- Sampathu, D. M., Neumann, M., Kwong, L. K., Chou, T. T., Micsenyi, M., Truax, A., . . . Lee, V. M.-Y. (2006). Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *The American journal of pathology*, *169*(4), 1343-1352.
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J., Rios-Lago, M., Tirapu, J. e., . . . Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(03), 438-450.
- Savage, S. A., Lillo, P., Kumfor, F., Kiernan, M. C., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2014). Emotion processing deficits distinguish pure amyotrophic lateral sclerosis from frontotemporal dementia. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *15*(1-2), 39-46.
- Sawrie, S. M., Martin, R. C., Gilliam, F. G., Faught, R. E., Maton, B., Hugg, J. W., . . . Kuzniecky, R. I. (2000). Visual confrontation naming and hippocampal function. *Brain*, *123*(4), 770-780.
- Scharfman, H. E., Witter, M. P., & Schwarcz, R. (2000). Preface. *Annals of the New York academy of Sciences*, *911*(1), 9-13.
- Scherer, A. M., Taber-Thomas, B. C., & Tranel, D. (2015). A neuropsychological investigation of decisional certainty. *Neuropsychologia*, *70*, 206-213.
- Scherer, K. R., & Ekman, P. (2014). *Approaches to emotion*: Psychology Press.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J., & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, *130*(3), 630-653.
- See, T. M., LaMarre, A. K., Lee, S. E., & Miller, B. L. (2010). Genetic causes of frontotemporal degeneration. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *23*(4), 260-268.
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, *62*(1), 42-52.
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., de la Cruz, M., Hernández, M., & Pereña, J. (1999). WAIS-III Escala de inteligencia Weschler para adultos. *Manual de aplicación y corrección de la adaptación española*. TEA Ediciones, Madrid.

- Serrero, G., & Ioffe, O. B. (2003). Expression of PC-cell-derived growth factor in benign and malignant human breast epithelium. *Human pathology, 34*(11), 1148-1154.
- Shum, D. H., McFarland, K. A., & Bain, J. D. (1990). Construct validity of eight tests of attention: Comparison of normal and closed head injured samples. *The Clinical Neuropsychologist, 4*(2), 151-162.
- Sieben, A., Van Langenhove, T., Engelborghs, S., Martin, J.-J., Boon, P., Cras, P., . . . Cruts, M. (2012). The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta neuropathologica, 124*(3), 353-372.
- Skibinski, G., Parkinson, N. J., Brown, J. M., Chakrabarti, L., Lloyd, S. L., Hummerich, H., . . . Thusgaard, T. (2005). Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nature genetics, 37*(8), 806-808.
- Smith, K. R., Damiano, J., Franceschetti, S., Carpenter, S., Canafoglia, L., Morbin, M., . . . Staropoli, J. F. (2012). Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *The American Journal of Human Genetics, 90*(6), 1102-1107.
- Snow, W. G., Tierney, M. C., Zorzitto, M. L., Fisher, R. H., & Reid, D. W. (1989). WAIS-R test-retest reliability in a normal elderly sample. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 11*(4), 423-428.
- Snowden, J., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 70*(3), 323-332.
- Snowden, J., Neary, D., & Mann, D. (2007). Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta neuropathologica, 114*(1), 31-38.
- Snowden, J., Pickering-Brown, S., Mackenzie, I., Richardson, A., Varma, A., Neary, D., & Mann, D. (2006). Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain, 129*(11), 3091-3102.
- Snowden, J., Goulding, P., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology, 2*, 167-182.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 9*(2), 117-130.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Jurado, M. A. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging, 30*(7), 1114-1124.

- Stein, P., Jacobs, A., Schultz, R. M., & Gerton, G. L. (2000). Modulation of mouse preimplantation embryo development by acrogranin (epithelin/granulin precursor). *Developmental biology*, 217(2), 406-418.
- Stokholm, J., Teasdale, T., Johannsen, P., Nielsen, J., Nielsen, T., Isaacs, A., Brown, J. and Gade, A. (2012). Cognitive impairment in the preclinical stage of dementia in FTD-3 CHMP2B mutation carriers: a longitudinal prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(2), 170-176.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3-4), 289-298.
- Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*: Raven Press.
- Suzuki, M., Yoshida, S., Nishihara, M., & Takahashi, M. (1998). Identification of a sex steroid-inducible gene in the neonatal rat hypothalamus. *Neuroscience letters*, 242(3), 127-130.
- Swiercinsky, D. P. (1979). Factorial pattern description and comparison of functional abilities in neuropsychological assessment. *Perceptual and motor skills*, 48(1), 231-241.
- Tan, R., Kril, J., Fatima, M., McGeachie, A., McCann, H., Shepherd, C., Forrest, S., Affleck, A., Kwok, J., Hodges, J., Kiernan, M. and Halliday, G. (2015). TDP-43 proteinopathies: pathological identification of brain regions differentiating clinical phenotypes. *Brain*, 138(10), 3110-3122.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*, 53(2), 647-654.
- Thompson, C. K., Ballard, K. J., Tait, M. E., Weintraub, S., & Mesulam, M. (1997). Patterns of language decline in non-fluent primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 11(4-5), 297-321.
- Tirapu-Ustarroz, J., Muñoz-Céspedes, J., & Pelegrín-Valero, C. (2001). Executive functions: the need for the integration of concepts. *Revista de Neurología*, 34(7), 673-685.
- Tirapu-Ustarroz, J., Pérez-Sayesa, G., Erekatxo-Bilbaoa, M., & Pelegrín-Valero, C. (2007). ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de Neurología*, 44(8), 479-489.
- Todman, D. (2009). Arnold Pick (1851-1924). *Journal of Neurology*, 256(3), 504-505.

- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T. and Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, 132(5), 1299-1309.
- van den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H., van Dyck, R., & Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage*, 18(2), 367-374.
- Vicente, M. P., Antoranz, A. V., & Moreo, L. G. (2003). Revisión sobre el estudio de la «teoría de la mente» en trastornos generalizados del desarrollo y esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 31(6), 339-346.
- Warrington, E. K. (1996). *The Camden memory tests manual (Vol. 1)*. Hove: Psychology Press.
- Wechsler, D. (1997). *WMS-III: Wechsler memory scale administration and scoring manual*. Texas: The Psychological Corporation.
- Welch, L. W., Doineau, D., Johnson, S., & King, D. (1996). Educational and gender normative data for the Boston Naming Test in a group of older adults. *Brain and Language*, 53(2), 260-266.
- Wernicke, K. (1885). Some new studies on aphasia. *Fortschr Med*, 824-830.
- Whitwell, J., Jack, C., Boeve, B., Senjem, M., Baker, M., Rademakers, R., . . . Petersen, R. (2009). Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLD with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology*, 72(9), 813-820.
- Whitwell, J., Jack, C., Parisi, J., Senjem, M., Knopman, D., Boeve, B., . . . Dickson, D. (2010). Does TDP-43 type confer a distinct pattern of atrophy in frontotemporal lobar degeneration? *Neurology*, 75(24), 2212-2220.
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Baker, M., Rademakers, R., Adamson, J., Boeve, B. F., . . . Dickson, D. W. (2007). Voxel-based morphometry in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with and without progranulin mutations. *Archives of Neurology*, 64(3), 371-376.
- Wiggs, C. L., Weisberg, J., & Martin, A. (1998). Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia*, 37(1), 103-118.
- Wilson, S. M., Brambati, S. M., Henry, R. G., Handwerker, D. A., Agosta, F., Miller, B. L., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2009). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain*, 132(1), 71-86.

- Winblad, S., Hellström, P., Lindberg, C., & Hansen, S. (2006). Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77*(2), 219-223.
- Winner, E., Brownell, H., Happé, F., Blum, A., & Pincus, D. (1998). Distinguishing lies from jokes: Theory of mind deficits and discourse interpretation in right hemisphere brain-damaged patients. *Brain and Language, 62*(1), 89-106.
- Yu, C.-E., Bird, T. D., Bekris, L. M., Montine, T. J., Leverenz, J. B., Steinbart, E., . . . Miller, C. A. (2010). The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Archives of Neurology, 67*(2), 161-170.
- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the trail making test. *Neuropsychologia, 43*(13), 1878-1886.
- Zald, D. H., & Andreotti, C. (2010). Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia, 48*(12), 3377-3391.
- Zhu J, T. D., Price L, Chen HY. (2001). WAIS-III reliability data for clinical groups. *Journal of the International Neuropsychological Society, 7*(07), 862-866.
- Ziegler, W. (2008). Apraxia of speech. *Handbook of clinical neurology, 88*, 269-285.
- Zola-Morgan, S. (1995). Localization of brain function: The legacy of Franz Joseph Gall (1758-1828). *Annual Review of Neuroscience, 18*(1), 359-383.

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS

BRIEF COMMUNICATION

Neuropsychological Features of Asymptomatic c.709-1G>A Progranulin Mutation Carriers*

Myriam Barandiaran,^{1,2,3} Ainara Estanga,^{2,3,4} Fermín Moreno,^{1,2,3,4} Begoña Indakoetxea,^{1,2,3,4}
Ainhoa Alzualde,^{2,3,4} Nekane Balluerka,⁵ José Félix Martí Massó,^{1,2,3,4} AND Adolfo López de Munain^{1,2,3,4}

¹Department of Neurology, Hospital Donostia, San Sebastián, Gipuzkoa, Spain

²Centro de Investigación en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED, area 6), Gipuzkoa, Spain

³Neurogenetics Research Unit, Ilundain Fundazioa, Gipuzkoa, Spain

⁴Neurosciences Area, Institute Bionostia, San Sebastián, Gipuzkoa, Spain

⁵Department of Social Psychology and Methodology of Behavioral Sciences, University of the Basque Country, San Sebastián, Spain

(RECEIVED September 23, 2011; FINAL REVISION May 16, 2012; ACCEPTED May 16, 2012)

Abstract

Mutations in the progranulin (PGRN) gene have been identified as a cause of frontotemporal dementia (FTD). However, little is known about the neuropsychological abilities of asymptomatic carriers of these mutations. The aim of the study was to assess cognitive functioning in asymptomatic c.709-1G>A PGRN mutation carriers. We hypothesized that poorer neuropsychological performance could be present before the development of clinically significant FTD symptoms. Thirty-two asymptomatic first-degree relatives of FTD patients carrying the c.709-1G>A mutation served as study participants, including 13 PGRN mutation carriers (A-PGRN+) and 19 non-carriers (PGRN-). A neuropsychological battery was administered. We found that the A-PGRN+ participants obtained significantly poorer scores than PGRN- individuals on tests of attention (Trail-Making Test Part A), mental flexibility (Trail-Making Test Part B), and language (Boston Naming Test). Poorer performance on these tests in asymptomatic PGRN mutation carriers may reflect a prodromal phase preceding the onset of clinically significant symptoms of FTD. (*JINS*, 2012, 18, 1086–1090)

Keywords: Frontotemporal dementia, Cognition, Executive function, Attention, Primary progressive aphasia, Early diagnosis

INTRODUCTION

Frontotemporal dementia (FTD) refers to a group of neurodegenerative disorders comprising three canonical clinical presentations: behavioral variant FTD, semantic dementia, and progressive non-fluent aphasia. These clinical symptoms may share features with motor neuron disease, corticobasal syndrome and/or progressive supranuclear palsy. Frontotemporal lobe degeneration (FTLD) is the anatomical descriptive term denoting the relatively selective atrophy of frontal and temporal lobe that characterizes most FTD cases

(Rhorer & Warren 2011). Mutations in the progranulin gene (PGRN; MIM 128945) have been identified as a major cause of FTLD with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions (FTLD-U; Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006). Subsequent research has identified more than 65 pathogenic point mutations and some deletions in the PGRN gene associated with FTD (www.molgen.ua.ac.be/FTDMutations). All PGRN mutations identified thus far appear to cause disease by reducing the amount of available functional PGRN progranulin. Progranulin deficiency, or haploinsufficiency, seems to be a lifelong condition and recent studies have shown that levels of the progranulin protein are below average in plasma and in cerebrospinal fluid in all carriers of PGRN mutations, regardless of whether they are affected by FTD (Ghidoni, Benussi, Glionna, Franzoni, & Binetti, 2008).

Studies of asymptomatic carriers of PGRN, microtubule-associated protein tau (MAPT) and other FTLD-related mutations may assist in identifying potential neuropsychological deficits which could reflect an elevated risk for FTD

*Authors' Disclosure and Study Funding: This work was supported by Diputación Foral de Gipuzkoa (dossier 76/08) and the Basque Government (SAIOTEK program). Dr. López de Munain is a PhD with funding from the Instituto de Salud Carlos III. Authors report no disclosures.

Correspondence and reprint requests to: Myriam Barandiaran, Department of Neurology, Hospital Donostia, Paseo Dr Begiristain sn, CP 20014, San Sebastian, Gipuzkoa, Spain. E-mail: myriam.barandiaranamillano@osakidetza.net

or a prodromal stage of the disease. These studies are essential for targeting early intervention strategies to those at the greatest risk. Previous studies have identified deficits in frontal-executive and attentional functioning in asymptomatic MAPT mutation carriers (Geschwind et al., 2001). However, little is known about cognitive functioning in asymptomatic PGRN mutation carriers.

Our group identified the c.709-1G>A (Ala237Trpfsx4) mutation in the PGRN gene in patients with FTD, with a high proportion of cases developing corticobasal syndrome as the disease progressed (López de Munain et al., 2008; Moreno et al., 2009). The age at disease onset ranged from 42 to 71 years (mean age, 59.2 ± 7.2 years), and the clinical and neuropsychological phenotypes were heterogeneous. Behavioral variant frontotemporal dementia (52.4%) and progressive non-fluent aphasia (23.8%) were the most common clinical syndromes. At the first neuropsychological evaluation, executive dysfunction was present in all the patients and language impairment was the second most common feature (López de Munain et al., 2008). As the disease progressed, symptoms consistent with parietal lobe damage were evident and corticobasal syndrome was a frequent (64.3%) secondary diagnosis (Moreno et al., 2009).

The objective of this study was to assess neuropsychological functioning in asymptomatic c.709-1G>A PGRN mutation carriers compared to non-carrier relatives. We hypothesized that neuropsychological deficits could be present before the development of clinically significant symptoms and could reflect a prodromal stage in the development of FTD.

METHODS

Study Population and Design

Twenty-three patients with frontotemporal dementia (FTD) carrying the c.709-1G>A mutation in PGRN were identified between 1995 and 2008 in Donostia Hospital, a tertiary referral center. First-degree relatives of these patients were invited to participate in a prospective longitudinal study to investigate early neuropsychological features of the disease. Exclusion criteria were: (i) history of neurological illness (cerebrovascular disease or any other neurological disease) or major psychiatric illness (schizophrenia, major depression, and bipolar disorder), (ii) use of drugs or toxic agents that could interfere with cognitive function, and (iii) estimated Global IQ score <85 (abbreviated WAIS-III). Subjects were interviewed by an experienced clinician and no recent changes in cognitive function or behavior were detected.

Thirty-two individuals from five families met inclusion and exclusion criteria and served as study participants. The participants were divided in two groups: asymptomatic PGRN mutation carriers (A-PGRN+; $n = 13$) and non-carrier relatives (PGRN-; $n = 19$). There were no significant differences between groups in age, education, estimated IQ, or gender (Table 1).

Molecular Procedures

DNA was extracted from blood cells using standard procedures. The c.709-1G>A nucleotide position was genotyped by PCR-RFLP: a fragment of 373 bp was amplified using primers GRN 7F and GRN 7R as described previously (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006), and this was followed by restriction enzyme digestion, using *HaeIII* (New England Biolabs, USA).

Neuropsychological Assessment

All neuropsychological tests were administered by an experienced neuropsychologist blind to participant carrier status. Neuropsychological tests were selected to assess global intelligence and overall cognitive status, attention, executive function, language, memory and visuospatial skills.

Global intelligence was assessed using an abbreviated form of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; Wechsler, 1997), including Vocabulary, Similarities, Block Design, Arithmetic, and Object Assembly subtests (López, Rodríguez, Santín, & Torrico, 2003). Attention was measured using the Variability Index from the Continuous Performance Test (CPT; Conners, 2000) and completion time from Trail-Making Test Part A (TMT-A time; Reitan, 1958). Executive functioning was evaluated with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64; Heaton, 1981), completion time from Trail-Making Test Part B (TMT-B time), WAIS-III Similarities and Arithmetic Subtests WAIS-III, Phonemic Verbal Fluency (number of words beginning with “P” listed in 1 min), and the Iowa Gambling Test (IGT; Bechara, 2007). Because these tests evaluate different capacities within the executive functions, the executive function domain was subdivided into three subdomains. Cognitive shifting comprised TMT-B time and the number of Perseverative Errors from the WCST-64; reasoning and concept formation comprised Similarities and Arithmetic (WAIS-III), Conceptual level responses (WCST-64) and Phonemic Verbal Fluency; and decision making was measured with the IGT total score. Language skills were measured using the abbreviated Boston Naming Test (Fisher, Tierney, Snow, & Szalai, 1999), Vocabulary (WAIS-III), and Semantic Verbal Fluency Test (number of animals listed in 1 min). Verbal episodic memory was assessed using the Verbal Learning Test from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD; Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum, & Heyman, 1988). Finally, visuospatial skills were evaluated using Block Design and Object Assembly (WAIS-III).

Statistical Analysis

We conducted data analyses using SPSS (version 19.00). Individual neuropsychological test scores were transformed into Z-scores using published normative data from NEURONORMA Study Team (Peña-Casanova et al., 2009) and from tests manuals (Bechara, 2007; Conners, 2000; Fisher et al., 1999; Heaton, 1981; Morris et al., 1988; Wechsler, 1997). Composite scores for each domain were computed by averaging the mean Z-Scores from the individual tests within

Table 1. Demographic and global cognition characteristics and neuropsychological test performance (by composite domain scores and test scores, reported as Z-scores) in A-PGRN+ and PGRN- groups

	<i>n</i>	A-PGRN+	<i>n</i>	PGRN-	<i>p</i>
Age (years)	13	49.89 (12.75)	19	52.62 (13.07)	0.560
Education (years)	13	15.42 (3.32)	19	15 (3.36)	0.729
Gender (male/female)	13	6/7	19	9/10	0.615
Total IQ (WAIS-III)	13	105.08 (12.3)	19	111.11 (14.7)	0.234
MMSE (Total Score)	13	28.62 (1.5)	19	29 (1)	0.390
Composite cognitive domains and test	<i>n</i>	Z-score	<i>n</i>	Z-score	<i>p</i>
Attention	12	-0.32 (0.88)	19	0.63 (0.64)	0.002
CPT-II Variability	12	-0.16 (1.27)	19	0.40 (1.05)	0.187
TMT-A time	13	-0.43 (0.83)	19	0.86 (0.77)	<0.001
Executive Function					
<i>Shifting Subdomain</i>	10	-0.30 (0.70)	18	0.19 (0.73)	0.107
TMT-B time	12	-0.46 (1.14)	19	0.77 (0.83)	0.002
WCST-64 Perseverative Errors	10	-0.16 (0.77)	18	-0.33 (1.20)	0.700
<i>Reasoning and concept formation subdomain</i>	10	0.20 (0.76)	18	0.35 (0.73)	0.601
Arithmetic (WAIS-III)	13	0.79 (0.84)	19	1.10 (1.10)	0.393
Similarities (WAIS-III)	13	0.50 (0.92)	19	0.86 (0.93)	0.294
Phonemic Fluency "P"	13	-0.20 (1.11)	19	0.15 (0.68)	0.265
WCST-64 Conceptual level responses	10	-0.62 (0.66)	18	-0.66 (1.10)	0.912
<i>Decision making subdomain- Total IGT</i>	13	-0.46 (0.67)	18	-0.60 (0.67)	0.560
Language	13	0.18 (0.78)	19	0.55 (0.48)	0.104
Semantic fluency "animals"	13	1.04 (0.60)	19	0.62 (0.98)	0.182
WAIS-III Vocabulary	13	0.49 (0.74)	19	0.72 (0.70)	0.391
Boston Naming-30	13	-0.99 (1.79)	19	0.32 (0.38)	0.004
Visuospatial Function	13	0.23 (0.69)	19	0.36 (0.85)	0.654
WAIS-III Block design	13	0.62 (0.72)	19	0.58 (0.73)	0.880
WAIS-III Object Assembly	13	-0.14 (0.97)	19	0.15 (1.13)	0.445
Memory- Delayed recall (CERAD)	11	-0.23 (0.75)	19	0.13 (1.12)	0.293

Note. Values are means \pm standard deviation.

MMSE = Mini Mental State Exam; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease; CPT-II = Continuous Performance Test; IGT = Iowa Gambling Test; TMT = Trail Making Test (parts A and B); WAIS = Weschler Adult Intelligence Scale; WCST-64 = Wisconsin Card Sorting Test.

each domain. Student's *t* tests were performed for comparison of the mean scores between carriers and non-carriers. To overcome the limitation of a relatively small sample size, Cohen's *d* values were also calculated as an estimate of effect size for the between-group comparisons. Cohen's *d* values near 0.2 are considered small, 0.5 is considered moderate, and values above 0.8 are considered high.

Protocol Approval and Consent From Participants

Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the Donostia Hospital Ethics Committee.

RESULTS

Thirty-two individuals (17 female and 15 male), from five families identified with FTD-PGRN were eligible for the study (10 participants from the family 1, 12 from the family 2, 4 from the family 3, 4 from the family 4, and 2 from the family 5) One subject was excluded because of cerebrovascular disease. There was no other eligible subject that met exclusion criteria.

Of these 32 participants, 13 subjects were asymptomatic PGRN mutation carriers (A-PGRN+) and 19 were non-carrier relatives (PGRN-). Progranulin positive and negative groups were comparable in age [mean (*SD*) = 49.89 (12.75) and 52(13.07)], sex (6 males vs. 9 males) and years of education [mean (*SD*) = 15.42 (3.32) and 15.00 (3.36)]. There were no significant differences between A-PGRN+ and PGRN- groups in estimated total-IQ (WAIS-III) (see Table 1).

Neuropsychological Comparison Between Groups

The results of composite domains and neuropsychological tests (represented as Z-scores) are presented in Table 1. The mean raw scores of each test are available in the Supplementary data table.

Supplementary Materials

To review these Supplementary Data Table, please access the online-only. Please visit journals.cambridge.org/INS, then click on the link "Supplementary Materials" at this article.

The A-PGRN+ group performed worse on tasks related to the attention domain ($t(30) = 3.487$; $p = .002$) and the effect size associated with this difference was high (Cohen's $d = 1.27$). There were not any other statistically significant differences between the two groups in the other composite cognitive domains, but we detected some significant differences when we compare the performance of the two groups in some individual neuropsychological tests.

The A-PGRN+ group performed significantly slower than the PGRN- group on TMT-A time ($t(31) = 4.509$; $p < .001$, Cohen's $d = 1.60$) and TMT-B time ($t(30) = 3.494$, $p = .002$, Cohen's $d = 1.28$). Effect sizes associated with these differences were very high (TMTA Cohens' $d = 1.60$; TMTB Cohens' $d = 1.28$). There were no significant differences between A-PGRN+ and PGRN- in the other frontal-executive and attentional tasks performed. The A-PGRN+ group also performed significantly worse on the Boston Naming Test ($t(31) = 2.598$; $p = .022$, Cohen's $d = 0.93$). There were no significant differences between groups on all other measures administered. However, non-significant trends with moderate effect sizes were observed on several measures. Thus, there may be further deficits in neuropsychological functioning in asymptomatic carriers that may be detectable with a larger sample size.

DISCUSSION

This study reveals subtle neuropsychological underperformance in c.709-1G>A progranulin asymptomatic mutation carriers compared with a healthy sample of non-carrier relatives. PGRN mutation carriers had significantly lower scores within tests of attention (TMT-A), set-shifting (TMT-B), and object naming (Boston Naming Test), which may be evidence of prodromal executive deficits and frontal dysfunction. These deficits were observed despite comparable performance on tests of general intelligence, reasoning and logic, visuospatial abilities, and memory.

These findings underscore the relevance of subtle attention, executive-mental flexibility, and language deficits that may arise as early symptoms of FTD. Previous studies in asymptomatic MAPT-mutation carriers and asymptomatic subjects with unspecified familial FTLD-U also reported frontal-executive, attentional, and language dysfunction before the onset of FTD (Geschwind et al., 2001). In another study (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, & Manes, 2009), a battery of tests of executive functioning and social cognition was developed in an attempt to facilitate early diagnosis in FTD patients who have other general cognitive functions preserved, including memory, language and praxis. These "high-functioning" patients showed near-average performance on most components of a standard neuropsychological battery with the exception of TMT-A, TMT-B, the Boston Naming test and the Letters-Numbers Sequencing subtest from the WAIS-III (Torralva et al., 2009). Our results are consistent in detecting performance deficits on TMT-A, TMT-B, and the Boston Naming Test in these otherwise asymptomatic individuals. Thus, these

specific tests may be sensitive indicators of early cognitive dysfunction and/or elevated risk for FTD in PGRN mutation carriers.

The TMT simultaneously assesses functioning in multiple domains, including visual motor tracking, divided attention, mental flexibility, and motor function. A recent functional magnetic resonance imaging study observed task-activated recruitment in the dorsal frontoparietal attention network during performance of TMT-A (Tam, Churchill, Strother, & Graham, 2011). In our sample, poorer performance on the TMT-A in PGRN mutation carriers may be primarily due to an attention deficit, which is common in preclinical phases of FTD. This deficit could be related to the alteration of one of the frontal nodes of this frontoparietal attention network. In frontal lesions, the alteration of attention is typically characterized by behavioral rigidity, loss of mental flexibility and perseverative responses (Zimmerman & Leclercq, 2002). These symptoms could account for the underperformance on TMT-B in the A-PGRN+ group.

The Boston Naming Test is used to assess object naming, which is primarily a function of the dominant temporal lobe (Sawrie et al., 2000). Multiple studies have shown that FTD patients with PGRN mutations have anomia as the predominant language symptom, and this deficit may result from damage involving the temporoparietal junction (Rohrer, Crutch, Warrington, & Warren, 2010). This deficit in our A-PGRN+ group may be reflective of temporal dysfunction in a prodromal stage of FTD.

The results of this cross-sectional study suggest that subtle language, attention and executive deficits in asymptomatic PGRN mutation carriers may reflect prodromal cognitive dysfunction that precedes dementia. Alternatively, these individuals may possess these deficits across their lifespan and not just at middle age, when they may be in the early stages of FTD. Indeed, one study (Geschwind et al., 2001) demonstrated that individuals who possess the P301L mutation may exhibit frontal-executive dysfunction up to three decades before the age of predicted onset of FTD. It is possible that PGRN mutation carriers may have subtle developmental deficits that affect attentional, executive and language networks, since these domains appear to be highly susceptible to FTD pathology.

From a biological perspective, it is difficult to identify the neuropathological basis that leads an individual to develop dementia in middle age, since progranulin deficiency is a lifelong condition. Progranulin is an extracellular glycoprotein that regulates cell division, survival and migration (Bateman & Bennett, 2009). Asymptomatic relatives of FTD patients carrying PGRN mutations have low levels of circulating progranulin (Ghidoni et al., 2008). Thus, mechanisms related to the physiological role of PGRN, including neurotrophic effects and neuroprotection, are chronically dysfunctional in these individuals and not just at the age of FTD onset. Furthermore, it is plausible that presymptomatic PGRN mutation carriers show subtle neuropsychological dysfunction throughout their lives, and that these become more pronounced in middle age as FTLD develops.

A strength of this study is the homogeneity of our sample. All subjects are of Basque descent and are first-degree relatives of FTD patients with the same c.709-1G>A mutation in PGRN. Since both groups contain first-degree relatives of carriers, this design controls for other related genetic or environmental influences on cognitive function in an attempt to isolate the mutation as the sole difference between groups. Additionally, our sample comprises relatively young adults with fewer comorbidities than are typically observed in older adults at-risk for dementia. The presence of comorbidities could confound studies of risk, and as such the age range studied in our sample represents another advantage of our design. Moreover, the present study addresses a novel topic with asymptomatic PGRN mutation carriers using a comprehensive neuropsychological battery.

However, we do acknowledge some limitations of our study. First, although we have a large sample of individuals carrying this specific single mutation in PGRN, it is relatively small in terms of statistical power. For this reason, we have calculated the effect sizes for the main results to complement traditional significance testing. Second, our results may reflect progranulin haploinsufficiency rather than risk for FTD, since all mutation carriers possess progranulin deficiencies and not all develop FTD. Furthermore, since there are multiple etiologies of FTD, it is questionable whether these findings can be generalized to the entire population of FTD patients.

In summary, our results provide insight concerning the neuropsychological performance of presymptomatic PGRN mutation carriers and suggest that the disease process begins before the onset of clinically significant symptoms of FTD. A more complete understanding of early symptoms of FTD that may be related to progranulin haploinsufficiency will be crucial for targeting potential novel therapeutic interventions in PGRN mutation carriers.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful for the generous contribution of the families who participated in the study. We also thank the Research and Editing Consulting Program, specially John L. Woodard and Mike Sugarman.

REFERENCES

Baker, M., Mackenzie, I.R., Pickering-Brown, S.M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., ... Hutton, M. (2006). Mutation in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, *442*, 916–919.

Bateman, A., & Bennett, H.P. (2009). The granulin gene family: From cancer to dementia. *Bioessays*, *31*, 1245–1254.

Bechara, A. (2007). *Iowa Gambling Task*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

Conners, C.K. (2000). *Continuous Performance Test II*. Toronto: Multi-Health Systems.

Cruts, M., Gijselink, I., van der Zee, J., Engelborghs, S., Wils, H., Pirici, D., ... Van, B.C. (2006). Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, *442*, 920–924.

Fisher, N.J., Tierney, M.C., Snow, W.G., & Szalai, J.P. (1999). Odd/Even short forms of the Boston Naming test: Preliminary geriatric norms. *Clinical Neuropsychology*, *13*(3), 359–364.

Geschwind, D.H., Robidoux, J., Alarcon, M., Miller, B.L., Wilhelmsen, K.C., Cummings, J.L., & Nasreddine, Z.S. (2001). Dementia and neurodevelopmental predisposition: Cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, *50*, 741–746.

Ghidoni, R., Benussi, L., Glionna, M., Franzoni, M., & Binetti, G. (2008). Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, *71*, 1235–1239.

Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

López, M.J., Rodríguez, J.M., Santín, C., & Torrico, E. (2003). Utilidad de las formas cortas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS). *Anales de Psicología*, *19*, 53–63.

López de Munain, A., Alzualde, A., Gorostidi, A., Otaegui, D., Ruiz-Martínez, J., Indakoetxea, B., ... Martí Massó, J.F. (2008). Mutations in progranulin gene: Clinical, pathological, and ribonucleic acid expression findings. *Biological Psychiatry*, *63*, 946–952.

Moreno, F., Indakoetxea, B., Barandiaran, M., Alzualde, A., Gabilondo, A., Estanga, A., ... López de Munain, A. (2009). “Frontotemporoparietal” dementia: Clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation. *Neurology*, *73*, 1367–1374.

Morris, J.C., Mohs, R.C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). CERAD: Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Psychopharmacological Bulletin*, *24*, 641–652.

Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., ... Sol, J.M., for the NEURO-NORMA Study Team (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA Project): Methods and simple characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*, 307–319.

Reitan, R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271–276.

Rohrer, J.D., Crutch, S.J., Warrington, E.K., & Warren, J.D. (2010). Progranulin-associated primary progressive aphasia: A distinct phenotype? *Neuropsychologia*, *48*, 288–297.

Rohrer, J.D., & Warren, J.D. (2011). Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*, *24*, 542–549.

Sawrie, S., Martin, R.C., Gillian, F.G., Faight, R.E., Maton, B., Hugg, J.W., ... Kuzniecky, R.I. (2000). Visual confrontation naming and hippocampal function. A neural network study using quantitative 1 H magnetic resonance spectroscopy. *Brain*, *123*, 770–780.

Tam, F., Churchill, N.W., Strother, S.C., & Graham, S.J. (2011). A new tablet for writing and drawing during functional MRI. *Human Brain Mapping*, *32*, 240–248.

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerricht, E., Bekinschtein, T., & Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, *132*, 1299–1309.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Zimmerman, P., & Leclercq, M. (2002). Neuropsychological aspects of attentional functions and disturbances. In M. Leclercq & P. Zimmerman (Eds.), *Applied neuropsychology of attention: Theory, diagnosis and rehabilitation*. New York: Psychology Press.



Distinctive age-related temporal cortical thinning in asymptomatic granulin gene mutation carriers

Fermín Moreno^{a,b,c,*}, Roser Sala-Llloch^{d,e,1}, Myriam Barandiaran^{a,b,c}, Raquel Sánchez-Valle^{e,f}, Ainara Estanga^{b,c}, David Bartrés-Faz^{d,e}, Andone Sistiaga^{b,c,g}, Ainhoa Alzualde^{b,c}, Esther Fernández^h, José Félix Martí Massó^{a,b,c}, Adolfo López de Munain^{a,b,c}, Begoña Indakoetxea^{a,b,c}

^a Cognitive Disorders Unit, Department of Neurology, Hospital Universitario Donostia, San Sebastian, Gipuzkoa, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), area 6, Institute Carlos III, Spain

^c Neuroscience Area, Institute Biodonostia, San Sebastian, Gipuzkoa, Spain

^d Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^e Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

^f Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders Unit, Neurology Service, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

^g Personality, Psychological Assessment and Psychological Treatments Department, Faculty of Psychology, University of the Basque Country, San Sebastian, Spain

^h OSATEK Unidad de Donostia, San Sebastian, Gipuzkoa, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 March 2012

Received in revised form 12 October 2012

Accepted 12 November 2012

Available online 4 December 2012

Keywords:

Progranulin

Granulin

Frontotemporal dementia

Frontotemporal lobar degeneration

MRI

Cortical thickness

Preclinical

ABSTRACT

Studies in asymptomatic granulin gene (*GRN*) mutation carriers are essential to improve our understanding of the pattern and timing of early morphologic brain changes in frontotemporal lobar degeneration. The main objectives of this study were to assess the effect of age in cortical thickness changes (CTh) in preclinical *GRN* mutation carriers and to study the relationship of CTh with cognitive performance in *GRN* mutation carriers. We calculated CTh maps in 13 asymptomatic carriers of the c.709-1G>A *GRN* mutation and 13 age- and sex-matched healthy subjects. Asymptomatic *GRN* mutation carriers presented different patterns of age-related cortical thinning in the right superior temporal and middle temporal gyri and the banks of the superior temporal sulcus bilaterally when compared with controls. Cortical thickness was correlated with neuropsychological test scores: Trail Making Tests A and B, and the Boston Naming Test. Distinctive age-related cortical thinning in asymptomatic *GRN* mutation carriers in lateral temporal cortices suggests an early and disease-specific effect in these areas.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Mutations in the granulin gene (*GRN*; MIM# 138945) were identified in 2006 as a causal mechanism underlying frontotemporal lobar degeneration (FTLD) (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006). More than 60 pathogenic point mutations and some deletions in the *GRN* gene have been identified (Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database; <http://www.molgen.ua.ac.be/FTDMutations>); these account for approximately 10% of FTLD cases and in some series are the most common cause of genetic dementia. Our group identified the c.709-1G>A (Ala237Trpfsx4) mutation in the *GRN* gene in a relatively large

series of patients with FTLD from the Basque Country (López de Munain et al., 2008; Moreno et al., 2009). Several studies have demonstrated that patients with FTLD in association with *GRN* mutations show an asymmetric and widespread pattern of gray matter loss, predominantly affecting the frontal, posterior temporal, and inferior parietal cortices (Beck et al., 2008; Rohrer et al., 2010; Whitwell et al., 2007, 2009). Little is known, however, about brain morphology in asymptomatic *GRN* mutation carriers. In *GRN* mutation carriers the age of clinical onset varies widely, even within the same family, and is not currently possible to predict the exact age of disease onset in an asymptomatic individual. However, as the penetrance of the disease increases with age, in a group, age could be considered a proxy measure of time to disease onset.

Semiautomatic methods of magnetic resonance imaging (MRI) processing, such as the surface-based measurement of cortical thickness (CTh), permit the calculation of vertex-to-vertex CTh statistics across the entire cortical mantle (Fischl and Dale, 2000), and comparison of extensive cortical regions or atlas-based

* Corresponding author at: Department of Neurology, Hospital Donostia, Paseo Dr Begiristain sn, CP 20014, San Sebastian, Gipuzkoa, Spain. Tel.: +34 943 007027; fax: +34 943 007061.

E-mail address: fermin.morenoizco@osakidetza.net (F. Moreno).

¹ These authors contributed equally to this work.

parcellations between groups more rapidly and with a higher interrater reliability (Desikan et al., 2006). CTh analysis has proven its usefulness in detecting widespread cortical abnormalities in early phases of several neurodegenerative diseases, even before clinical onset (Dickerson et al., 2009; Fortea et al., 2010).

The objectives of this study were: (1) to assess cortical structural changes in preclinical c.709-1G>A *GRN* mutation carriers and their correlation with age as an estimate of disease onset proximity; and (2) to study the relationship of CTh with cognitive performance in *GRN* mutation carriers.

2. Methods

2.1. Study population

Thirteen asymptomatic individuals carrying the c.709-1G>A *GRN* mutation (from 6 different families) and 13 control subjects were included in the study. As a control group (noncarriers) we included 9 first-degree relatives without the mutation and 4 control volunteers. We included these unrelated volunteers to prioritize age and sex matching that was not possible with only members of the FTL-*GRN* families. Written informed consent was obtained from all subjects before enrollment and the study was approved by the Donostia Hospital Ethics Committee.

2.2. Clinical and cognitive assessment

Subjects were interviewed by an experienced clinician and no changes in cognitive function or behavior were detected. Further, they had no comorbidities known to affect brain structure. All the subjects belonging to the FTL-*GRN* families (carriers and noncarriers) were administered an extensive battery of cognitive tests: the Mini-Mental State Examination, short form of the Wechsler Adult Intelligence Scale III, Continuous Performance Test, Digit Span, Trail Making Tests A and B (TMT-A and -B), Wisconsin Card Sorting Test, phonetic and semantic verbal fluency, Iowa Gambling Task, Boston Naming Test (BNT), verbal learning test from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, and abbreviated Pictures of Facial Affect test. They all scored within the normal range in all the tests administered. In a previous study, with the same group of *GRN* mutation carriers and a slightly different control group (prioritizing being related rather than age and sex matching) we found that *GRN* mutation carriers obtained significantly lower scores than noncarrier relatives on the TMT-A, TMT-B, and BNT (Barandiaran et al., 2012).

2.3. Image acquisition

The MRI was performed on a 1.5 T scanner (Achieva Nova, Philips), with high-resolution volumetric turbo-field echo sequences (sagittal T1-weighted 3-D acquisition, repetition time [TR] = 7.2, echo time [TE] = 3.3, flip angle = 8°, matrix = 256 × 232, slice thickness of 1 mm, voxel dimensions of 1 × 1 × 1 mm, number of slices [NSA] = 1160). All the scans were acquired on the same MRI scanner and no hardware or software upgrades were carried out during the study period.

2.4. Processing of MRI images

We used the methods implemented in the FreeSurfer software (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) to perform cortical surface reconstruction of the structural T1-weighted images. Briefly, the procedures carried out in the FreeSurfer pipeline include motion correction, skull stripping (Segonne et al., 2004), segmentation of the subcortical white matter and deep gray matter volumetric

structures (Fischl et al., 2002, 2004), tessellation of boundaries, and definition of the transition between tissue classes (Dale et al., 1999; Fischl and Dale, 2000). Then, CTh was calculated as the closest distance from the gray/white boundary to the gray/cerebrospinal fluid boundary at each vertex (Fischl and Dale, 2000). The automated FreeSurfer procedures also include parcellation of the cerebral cortex into units based on gyral and sulcal structure (Desikan et al., 2006). The maps produced are not restricted to the voxel resolution of the original data, and hence are capable of detecting submillimeter differences between groups.

2.5. Statistical analysis

Group analyses of demographic and cognitive data were performed using Predictive Analysis Software (PASW version 17, IBM). Two-tailed Student *t* tests or analysis of variance were used for continuous and χ^2 tests for categorical variables. Correlation analysis was also performed between continuous variables.

As regards the imaging data, after visual inspection of cortical maps and subcortical segmentation, the reconstructed spherical maps were used to investigate patterns in the groups. Spherical vertex-wise data were registered to a standard template and smoothed using a full width at half maximum of 15 mm.

Analyses on whole-brain CTh maps were conducted using the Qdec tool from FreeSurfer. As a preliminary study we performed a *t* test comparison between groups. Age and sex were introduced as nuisance covariates in this comparison. Then, we examined the effect of age on the CTh maps separately for each group. For that purpose, whole brain CTh maps were regressed against the age of the subjects in 2 separate analyses for controls and mutation carriers. This separate analysis was performed to discriminate effects caused by the mutation from those provoked by age itself. Furthermore, a complementary analysis of the interference between age and group effects was performed with all the subjects. The interference analysis was designed to detect areas in which the slope of the age-CTh correlation differed between groups. Finally, we explored the correlations between whole-brain CTh and the cognitive tests previously found to be significantly different between *GRN* mutation carriers and noncarriers (TMT-A, TMT-B, and BNT scores) (Barandiaran et al., 2012).

In all the analyses, resulting maps were corrected for family-wise errors (FWEs) using Monte Carlo simulations with 10,000 iterations, and only clusters with a corrected cluster-wise threshold of $p < 0.05$ were considered. Lastly, the average CTh within the atlas-based parcellations (Desikan et al., 2006) was extracted and we examined correlations between age and these measures in each group using Pearson correlation implemented in PASW software. In addition, a multivariate analysis of age by group interaction effects was also modeled.

3. Results

Carriers had a mean age of 53.77 (SD, 11.50; range: 24–71 years) and noncarriers 52.77 (SD, 13.78; range, 24–71) years. The male/female ratio was 6/7 in both groups. There were no significant differences in age or sex between the groups. Individual results for the neuropsychological tests in *GRN* mutation carriers are shown in Supplementary Table 1.

3.1. Cortical thickness group comparisons

There were no significant differences between carriers and controls in whole brain CTh maps after correcting for multiple comparisons.

When we examined the effect of age within the carrier group, CTh was negatively correlated with age in several brain regions (Fig. 1A and Supplementary Table 2). The correlation slope was calculated using the average CTh within the statistically significant clusters (Pearson $r = -0.95$; $p < 0.001$; plot in Fig. 1A). Analysis of the relationship between age and CTh within the noncarrier group revealed a cluster of age-related thinning in the right hemisphere, spanning part of the precentral and postcentral gyri (Fig. 1B). The correlation slope was calculated using the average CTh within this cluster (Pearson $r = -0.86$; $p < 0.001$; plot in Fig. 1B).

Then, to further analyze the differences on the correlation slope between groups, we performed an age by group interaction analysis. We found a cluster of significant slope differences between groups (Fig. 2). This cluster included areas within the right superior and middle temporal cortex. In this region, though for the noncarrier group the CTh remained stable as a function of age (Pearson $r = 0.012$; $p = 0.97$), there was a significant negative correlation for the carrier group ($r = -0.911$; $p < 0.001$).

To confirm the findings reported above, we analyzed correlations between age and averaged CTh in the superior temporal and middle temporal gyri and bankssts using the atlas-based parcellations (Desikan et al., 2006). In the right hemisphere we found a significant negative correlation with age in all these regions in the carrier group, but not in noncarriers. In contrast, in the left hemisphere, only the CTh of the bankssts parcellation in the carrier group was significantly negatively correlated with age (Fig. 3). However, the analysis of age by group interaction in region of interest-averaged CTh values was not significant in any of the regions analyzed ($p = 0.72$ for left bankssts; $p = 0.33$ for right

bankssts; $p = 0.58$ for right superior temporal; and $p = 0.41$ for right middle temporal).

Although groups were age- and sex-matched, we performed both the age-correlation and the age by group interaction analyses considering sex as a covariate. The results did not change, indicating no sex interference on the reported age-related thinning (data not shown).

3.2. Correlations with neuropsychological measures

Cortical thickness was negatively correlated with TMT-A scores (as measured in seconds to accomplish the task; lower scores indicating better performance) in several regions of the cortex in the mutation carrier group, both in left and right hemispheres ($p < 0.05$, FWE-corrected). Cluster characteristics and locations are summarized in Fig. 4A and Supplementary Table 3. After adjusting for age, the correlation continued to be statistically significant for only 1 cluster in the right frontal lobe (precentral and caudal middle frontal gyri and pars opercularis).

Cortical thickness was also negatively correlated with TMT-B scores in several regions of the cortex in the mutation carrier group, both in left and right hemispheres ($p < 0.05$, FWE-corrected). Similarly, cluster characteristics and locations are summarized in Fig. 4B and Supplementary Table 3. After adjusting for age, this correlation was again statistically significant for only 1 cluster, in this case in the right temporal lobe (superior temporal, middle temporal, and inferior temporal gyri, and bankssts).

Lastly, cortical thickness was positively correlated with the BNT scores (total number of correctly appointed items) in the carrier group. Clusters for which p exceeded a corrected significance level of 0.05 are summarized in Fig. 4C and Supplementary Table 3. After

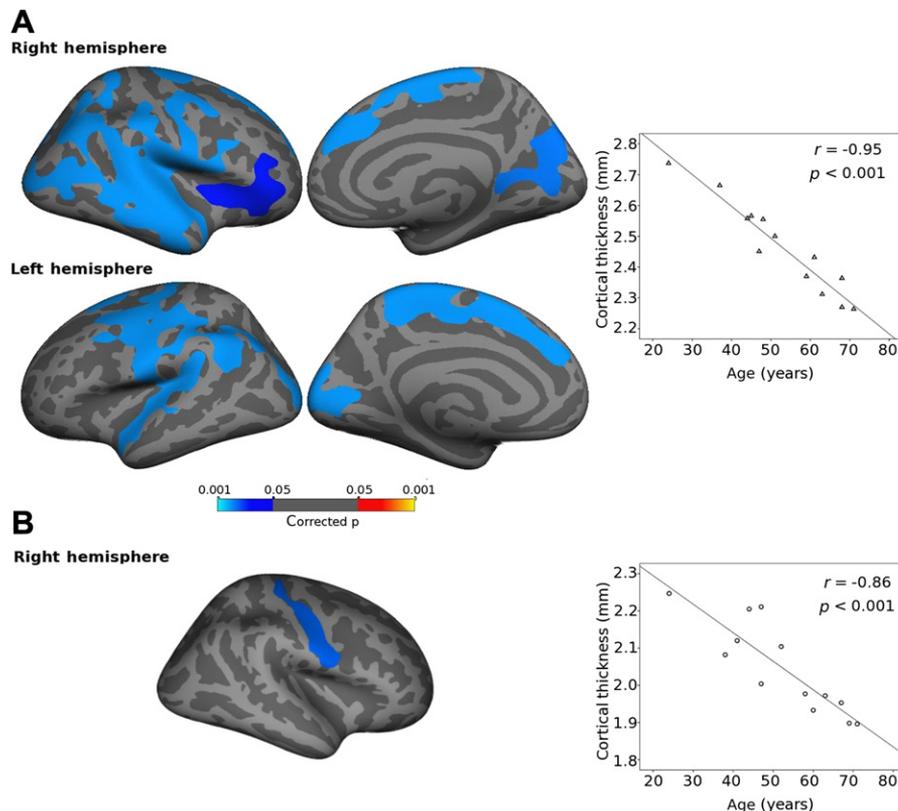


Fig. 1. Correlation analysis between cortical thickness and age. Results for the GRN mutation carriers group (A), and for the noncarriers control group (B). Only clusters with a $p < 0.05$ family-wise error-corrected level of significance are shown. Cortical thickness values in the scatter plots (right panels) are the mean cortical thickness for each subject within all the regions found to be significant in the correlation analysis.

Right hemisphere

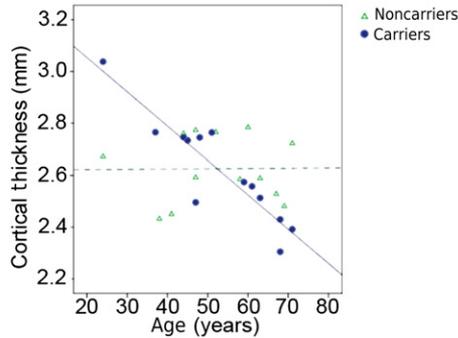
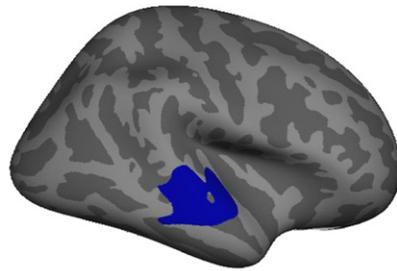


Fig. 2. Voxel-wise group interaction of cortical thickness with the effect of age. The region shown in blue has a corrected *p* value of 0.03. Cortical thickness (CTh) values in the scatter plot (right panel) are the mean CTh for each subject within the significant cluster in the map, and the blue and dashed green lines represent the correlations between CTh and age separately for each group (this being nonsignificant for the noncarrier group).

adjusting for age, however, there were no areas in which the correlation remained significant.

4. Discussion

In this study, we assessed the effect of age in cortical thinning in asymptomatic c.709-1G>A *GRN* carriers compared with a group of age- and sex-matched healthy control subjects and found a distinctive age-related effect of the mutation in lateral temporal cortices. Previous studies in asymptomatic *GRN* mutation carriers have not found differences in gray matter density (Borroni et al., 2008, 2012). Considering this, we investigated the effect of age on CTh in mutation carriers and found a significant negative correlation between CTh and age in extensive areas of the brain, mainly in the lateral temporal lobe but also in parietal, dorsomedial frontal, and even pericalcarine cortical regions. Because some of the cortical thinning observed in mutation carriers could be because of aging and not to the disease process, we assessed the interaction of mutation carrier status with age in the loss pattern. The age effect was observed to be different in mutation carriers

and control subjects in lateral temporal regions, involving the right superior and middle temporal gyri and both banks of the superior temporal sulcus. This finding was confirmed by analyzing the effect of age on cortical thinning in atlas-based parcellations: there was a significant negative correlation between CTh and age among mutation carriers, but not among control subjects, suggesting a specific and early effect of the disease process in lateral temporal areas. Supporting this hypothesis, previous studies of age-related cortical thinning in healthy subjects have demonstrated relative sparing of the lateral temporal cortex (Fjell et al., 2009; Salat et al., 2004). However, we could not replicate the results obtained in the voxel-wise interaction analysis by using the averaged CTh in the atlas-based parcellations. We attribute this discrepancy to the fact that atlas-based parcellations span to areas that might include a large number of voxels in which the interaction effect does not exist. Thus, averaging across voxels can decrease the power to detect differences. Furthermore, age correlations are strong in the carrier group but nonsignificant in control subjects, and this might also prevent finding differences between the 2 slopes.

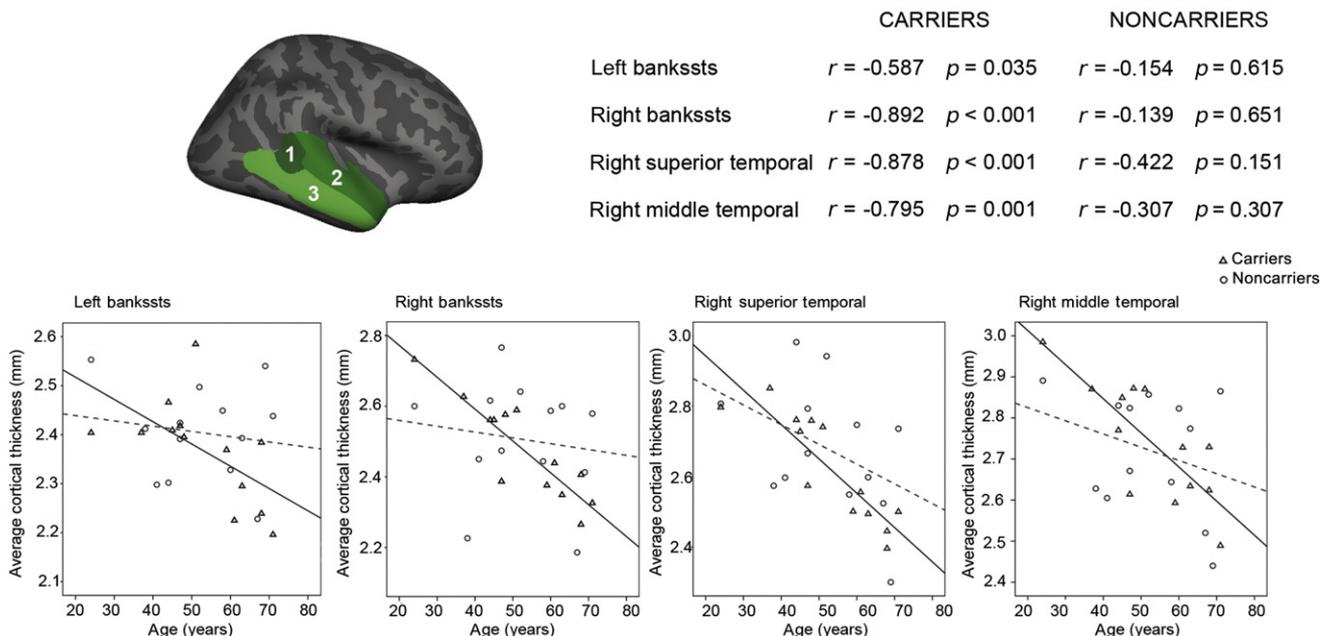


Fig. 3. Cortical thickness analysis based on a priori selected regions. Analysis of the average cortical thickness within the atlas-based parcellations of the banks of the superior temporal sulcus (bankssts) (1), the superior temporal (2), and the middle temporal gyrus (3).

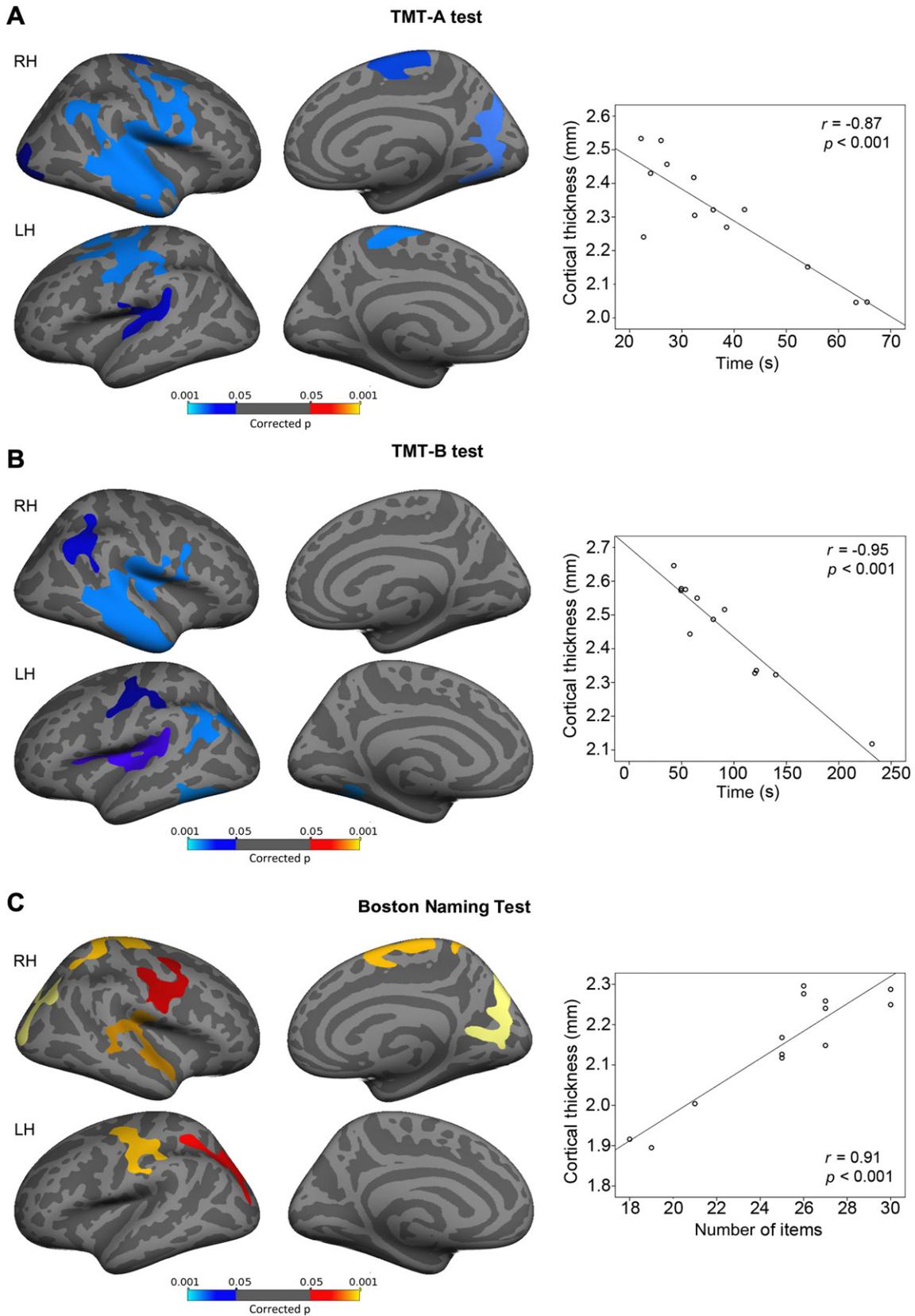


Fig. 4. Correlation analysis between cortical thickness and neuropsychological test scores for the GRN mutation carriers. All maps are thresholded at $p < 0.05$ family-wise error-corrected level. Clusters in cold colors represent areas with negative correlations, and clusters in hot colors represent areas where the correlation is positive. Scatter plots on the right represent mean cortical thickness within all the significant regions for each map on the left, and its correlation with the measure obtained for each of the tests used. (A) Correlation with TMT-A scores, (B) correlation with TMT-B scores, and (C) correlation with Boston Naming Test scores. Abbreviations: LH, left hemisphere; RH, right hemisphere; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B.

MRI studies in symptomatic *GRN* mutation carriers have shown asymmetric and widespread gray matter loss involving several regions in the frontal, temporal, and parietal cortices (Beck et al., 2008; Rohrer et al., 2010; Whitwell et al., 2007, 2009). This pattern of atrophy described with *GRN* mutations is very similar to that seen in patients with FTLD-43-kD transactive response (TAR)-DNA-binding protein (TDP) type A (Mackenzie et al., 2011) without *GRN* mutations; however, comparing the 2, those with *GRN* mutations were found to have significantly more lateral temporal lobe atrophy (Whitwell et al., 2010). Microtubule-associated protein tau (MAPT) mutations are another common cause of genetic FTLD, accounting for approximately 10% of cases (Rohrer and Warren, 2011). Comparing symptomatic *GRN* and MAPT mutation carriers, gray matter loss has been found to occur mostly in posterior lateral temporal and parietal lobes and asymmetric in *GRN*, but symmetric and in the anteromedial temporal lobe, orbitofrontal areas, and fornix in MAPT mutations carriers (Rohrer et al., 2010, 2011; Whitwell et al., 2009). Thus, the atrophy profile of *GRN* mutations suggests involvement of a dorsal and asymmetric anterior cingulate–dorsal insula–posterolateral temporal–parietal network, and that of MAPT mutations is consistent with involvement of a ventral orbitofrontal–medial temporal–ventral insula network (Rohrer et al., 2010). Although the smaller magnitude of changes at asymptomatic stages makes it more difficult to obtain conclusive results, studies in asymptomatic mutation carriers allow identification of the first target areas of the disease. Overall, we believe that our finding of marked lateral temporal involvement in the earliest phases of the disease is consistent with previous studies in symptomatic patients. Our findings of age-related cortical thinning in *GRN* mutation carriers in the temporal lobe are more robust for the right hemisphere. However, we think this right predominance relies on statistical issues and random in an asymmetric disease rather than on a clear biological basis. In the clinical analysis of our FTLD-*GRN* patients (most of them relatives of the c.709-1G>A asymptomatic mutation carriers of this study) there was no clinical or neuroimaging finding suggesting a left or right predominance.

To the best of our knowledge, only 3 neuroimaging studies in asymptomatic *GRN* mutation carriers have been published previously (Borroni et al., 2008, 2012; Rohrer et al., 2008). Borroni et al. (2008, 2012) did not find any structural cortical differences in asymptomatic *GRN* mutation carriers compared with control subjects using voxel-based morphometry, but observed reduced fractional anisotropy in white matter areas using diffusion tensor imaging in asymptomatic *GRN* mutation carriers affecting the left uncinate and left inferior occipitofrontal fasciculi (Borroni et al., 2008). These fiber tracts are part of the perisylvian language network and connect temporal areas involved in sound recognition and semantic processing with frontal and occipital lobes (Mandonnet et al., 2007; Schmahmann et al., 2007). In another study, Borroni et al. (2012) also found an increase in functional connectivity within the salience network in the resting state functional MRI analysis of *GRN* mutation carriers compared with control subjects. Rohrer et al. (2008) evaluated a *GRN* mutation carrier longitudinally and detected asymmetrical frontal, temporal, and parietal lobe atrophy 18 months before clinical onset. The authors noted that the left middle and inferior temporal and fusiform gyri were particularly affected at the approximate time of clinical onset.

With the same subset of asymptomatic *GRN* carriers we demonstrated, in a previous study (Barandiaran et al., 2012), significantly poorer performance (although within the normal range) on the TMT-A, TMT-B, and BNT compared with control

subjects. In the present study, testing the correlation of CTh with neuropsychological performance, we found that among c.709-1G>A *GRN* mutation carriers TMT-A, TMT-B, and BNT scores were significantly correlated with atrophy in several regions, mostly in the frontal and temporal lobes. However, the relationship between cortical thinning in these areas and test performance is difficult to interpret because these tests assess multiple functions (particularly TMTs) (Sánchez-Cubillo et al., 2009). Moreover, studies with functional MRI have shown that the brain–behavior correlations for these tests are multifaceted involving different areas, with modest value as localizing tools (Moll et al., 2002; Zakzanis et al., 2005). For this reason, we believe that these neuropsychological correlations in our asymptomatic subjects could represent an association between 2 different early disease markers (cognitive performance in disease-relevant tests and cortical thinning with age) rather than a direct association.

The main strength of this study lies in the homogeneity of the sample: all carriers had the same c.709-1G>A mutation in *GRN* and most noncarriers were first-degree relatives of the carriers. In particular, using noncarrier close relatives could partially control for other related genetic or environmental influences on brain morphology. Further, the surface-based neuroimaging method enables measurements of CTh throughout the entire cortex, is more sensitive, and is preferable for studying diseases in which cortical structures are primarily involved. However, we acknowledge that our study has some limitations. First, although this is a relatively large sample of asymptomatic subjects carrying a single mutation in *GRN*, it is fairly small in terms of statistical power. The other main weakness of this study is that absolute age is only a rough estimate of the time to disease onset. There are other genetic forms of neurodegenerative diseases (i.e., Alzheimer's disease because of mutations in the presenilin-1 gene) inherited with an autosomal dominant pattern, and almost complete penetrance in which age of onset of disease is very predictable within a family. These forms constitute an ideal scenario to study preclinical stages of the disease (Fortea et al., 2010). In the case of FTLD-*GRN*, penetrance increases with age. The analysis of the Basque's cluster with the c.709-1G>A mutation showed 37% of mutation carriers to be affected by the age of 60, and 87% of carriers were affected at 70 years of age (Moreno et al., 2009). In this scenario age is approximate, but we believe to be the best estimate to predict time to disease onset.

In conclusion, asymptomatic c.709-1G>A *GRN* mutation carriers might have a different pattern of age-related cortical thinning in superior and middle temporal gyri and the banks of the superior temporal sulcus compared with noncarriers, suggesting an early and disease-specific effect in these areas. This finding, combined with the results of previous studies in *GRN* and MAPT mutation carriers and sporadic FTLD, suggests that *GRN* mutation-linked neurodegeneration might involve different early target areas than sporadic or MAPT mutation-associated FTLD.

Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest.

Written informed consent was obtained from all subjects before enrollment and the study was approved by the Hospital Donostia Ethics Committee.

Acknowledgements

The authors thank the subjects who participated in the study. This study has been partially supported by the Basque Government (SAIOTEK program, BRAINER study, exp.: S-PR08UN01).

Drs López de Munain and Martí Massó receive research support from the Instituto de Salud Carlos III. Dr Sánchez-Valle receives research support from the Instituto de Salud Carlos III (Grant FIS080036). David Bartrés-Faz and Roser Sala-Llonch are supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation (Grants: SAF2009-07489 and BES-2011-047053, respectively).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.005>.

References

- Baker, M., Mackenzie, I.R., Pickering-Brown, S.M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., Snowden, J., Adamson, J., Sadovnick, A.D., Rollinson, S., Cannon, A., Dwosh, E., Neary, D., Melquist, S., Richardson, A., Dickson, D., Berger, Z., Eriksen, J., Robinson, T., Zehr, C., Dickey, C.A., Crook, R., McGowan, E., Mann, D., Boeve, B., Feldman, H., Hutton, M., 2006. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442, 916–919.
- Barandiarán, M., Estanga, A., Moreno, F., Indakoetxea, B., Alzualde, A., Balluerka, N., Martí Massó, J.F., López de Munain, A., 2012. Neuropsychological features of asymptomatic c.709-1G>A progranulin mutation carriers. *JINS* 18, 1086–1090.
- Beck, J., Rohrer, J.D., Campbell, T., Isaacs, A., Morrison, K.E., Goodall, E.F., Warrington, E.K., Stevens, J., Revesz, T., Holton, J., Al-Sarraj, S., King, A., Schill, R., Warren, J.D., Fox, N.C., Rossor, M.N., Collinge, J., Mead, S., 2008. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain* 131, 706–720.
- Borroni, B., Alberici, A., Cercignani, M., Premi, E., Serra, L., Cerini, C., Cosseddu, M., Pettenati, C., Turla, M., Archetti, S., Gasparotti, R., Caltagirone, C., Padovani, A., Bozzali, M., 2012. Granulin mutation drives brain damage and reorganization from preclinical to symptomatic FTL. *Neurobiol. Aging* 33, 2506–2520.
- Borroni, B., Alberici, A., Premi, E., Archetti, S., Garibotto, V., Agosti, C., Gasparotti, R., Di Luca, M., Perani, D., Padovani, A., 2008. Brain magnetic resonance imaging structural changes in a pedigree of asymptomatic progranulin mutation carriers. *Rejuvenation Res.* 11, 585–595.
- Cruts, M., Gijssels, I., van der Zee, J., Engelborghs, S., Wils, H., Pirici, D., Rademakers, R., Vandenbergh, R., Dermaut, B., Martin, J.J., van Duijn, C., Peeters, K., Sciot, R., Santens, P., De Pooter, T., Mattheijssens, M., Van den Broeck, M., Cuijt, I., Vennekens, K., De Deyn, P.P., Kumar-Singh, S., Van Broeckhoven, C., 2006. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442, 920–924.
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis I: segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179–194.
- Desikan, R.S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980.
- Dickerson, B.C., Bakkour, A., Salat, D.H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D.N., Grodstein, F., Wright, C.I., Blacker, D., Rosas, H.D., Sperling, R.A., Atri, A., Growdon, J.H., Hyman, B.T., Morris, J.C., Fischl, B., Buckner, R.L., 2009. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb. Cortex* 19, 497–510.
- Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex for magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11050–11055.
- Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355.
- Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Segonne, F., Quinn, B.T., Dale, A.M., 2004. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 23, S69–S84.
- Fjell, A.M., Westlye, L.T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Agartz, I., Salat, D.H., Greve, D.N., Fischl, B., Dale, A.M., Walhovd, K.B., 2009. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb. Cortex* 19, 2001–2012.
- Fortea, J., Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., Bosch, B., Lladó, A., Bargalló, N., Molinuevo, J.L., Sánchez-Valle, R., 2010. Increased cortical thickness and caudate volume precede atrophy in PSEN1 mutation carriers. *J. Alzheimers Dis.* 22, 909–922.
- López de Munain, A., Alzualde, A., Gorostidi, A., Otaegui, D., Ruiz-Martínez, J., Indakoetxea, B., Ferrer, I., Pérez-Tur, J., Sáenz, A., Bergareche, A., Barandiarán, M., Poza, J.J., Zabalza, R., Ruiz, I., Urtaun, M., Fernández-Manchola, I., Olasagasti, B., Espinal, J.B., Olaskoaga, J., Ruibal, M., Moreno, F., Carrera, N., Massó, J.F., 2008. Mutations in progranulin gene: clinical, pathological, and ribonucleic acid expression findings. *Biol. Psychiatry* 63, 946–952.
- Mackenzie, I.R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D.M., Du Plessis, D., Jaros, E., Perry, R.H., Trojanowski, J.Q., Mann, D.M., Lee, V.M., 2011. A harmonized classification system for FTL-TDP pathology. *Acta Neuropathol.* 122, 111–113.
- Mandonnet, E., Nouet, A., Gatignol, P., Capelle, L., Duffau, H., 2007. Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain* 130, 623–629.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F.T., Bramati, I.E., Andreiuolo, P.A., 2002. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq. Neuropsiquiatr.* 60, 900–905.
- Moreno, F., Indakoetxea, B., Barandiarán, M., Alzualde, A., Gabilondo, A., Estanga, A., Ruiz, J., Ruibal, M., Bergareche, A., Martí-Massó, J.F., López de Munain, A., 2009. “Frontotemporoparietal” dementia. Clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation. *Neurology* 73, 1367–1374.
- Rohrer, J.D., Lashley, T., Schott, J.M., Warren, J.E., Mead, S., Isaacs, A.M., Beck, J., Hardy, J., de Silva, R., Warrington, E., Troakes, C., Al-Sarraj, S., King, A., Borroni, B., Clarkson, M.J., Ourselin, S., Holton, J.L., Fox, N.C., Revesz, T., Rossor, M.N., Warren, J.D., 2011. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 134, 2565–2581.
- Rohrer, J.D., Ridgway, G.R., Modat, M., Ourselin, S., Mead, S., Fox, N.C., Rossor, M.N., Warren, J.D., 2010. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage* 53, 1070–1076.
- Rohrer, J.D., Warren, J.D., 2011. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 542–549.
- Rohrer, J.D., Warren, J.D., Barnes, J., Mead, S., Beck, J., Pepple, T., Boyes, R., Omar, R., Collinge, J., Stevens, J.M., Warrington, E.K., Rossor, M.N., Fox, N.C., 2008. Mapping the progression of progranulin-associated frontotemporal degeneration. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 4, 455–460.
- Salat, D.H., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Greve, D.N., Desikan, R.S., Busa, E., Morris, J.C., Dale, A.M., Fischl, B., 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex* 14, 721–730.
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J.A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J.M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., Barceló, F., 2009. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 438–450.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H.E., de Crespigny, A.J., Wedeen, V.J., 2007. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 130, 630–653.
- Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., Fischl, B., 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 22, 1060–1075.
- Whitwell, J.L., Jack, C.R., Baker, M., Rademakers, R., Adamson, J., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Parisi, J.F., Petersen, R.C., Dickson, D.W., Hutton, M.L., Josephs, K.A., 2007. Voxel-based morphometry in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with and without progranulin mutations. *Arch. Neurol.* 64, 371–376.
- Whitwell, J.L., Jack, C.R., Boeve, B.F., Senjem, M.L., Baker, M., Rademakers, R., Ivnik, R.J., Knopman, D.S., Wszolek, Z.K., Petersen, R.C., Josephs, K.A., 2009. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTL with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology* 72, 813–820.
- Whitwell, J.L., Jack, C.R., Parisi, J.E., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Rademakers, R., Baker, M., Petersen, R.C., Dickson, D.W., Josephs, K.A., 2010. Does TDP-43 type confer a distinct pattern of atrophy in frontotemporal lobar degeneration? *Neurology* 75, 2212–2220.
- Zakzanis, K.K., Mraz, R., Graham, S.J., 2005. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia* 43, 1878–1886.

OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS EN LAS QUE HA PARTICIPADO

Prion protein codon 129 polymorphism modifies age at onset of frontotemporal dementia with the C.709-1G>A progranulin mutation. Moreno F, Alzualde A, Cambor PM, **Barandiaran M**, Van Deerlin VM, Gabilondo A, Martí Massó JF, López de Munain A, Indakoetxea B. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011 Jan-Mar;25(1):93-5. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181eff695.

"Frontotemporoparietal" dementia: clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation. Moreno F, Indakoetxea B, **Barandiaran M**, Alzualde A, Gabilondo A, Estanga A, Ruiz J, Ruibal M, Bergareche A, Martí-Massó JF, López de Munain A. *Neurology.* 2009 Oct 27;73(17):1367-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd82a7. PMID: 19858458

Mutations in progranulin gene: clinical, pathological, and ribonucleic acid expression findings. López de Munain A, Alzualde A, Gorostidi A, Otaegui D, Ruiz-Martínez J, Indakoetxea B, Ferrer I, Pérez-Tur J, Sáenz A, Bergareche A, **Barandiarán M**, Poza JJ, Zabalza R, Ruiz I, Urtasun M, Fernández-Manchola I, Olasagasti B, Espinal JB, Olaskoaga J, Ruibal M, Moreno F, Carrera N, Martí Massó JF. *Biol Psychiatry.* 2008 May 15;63(10):946-52. Epub 2007 Oct 22. PMID: 1795070

ANEXOS

Anexo 1: Test de diferencia de medias. Variables de SCREENING GLOBAL. 1ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
MMSE	+	15	28.23 (27.46 – 28.85)	1.48	-2.61	38	.006**	0.24 – 1.75	-0.99	.009**	.167
	-	25	29.22 (28.87 – 29.52)	0.80							
Vocabulario (Pd)	+	15	37.85 (32.09 – 43.08)	10.72	-2.67	38	.005**	1.93 – 13.81	-7.68	.007**	.173
	-	25	45.52 (42.57 – 48.48)	6.54							
Vocabulario (Z)	+	15	0.28 (-0.13 – 0.69)	0.78	-1.69	38	.051 ^{NS}	N.S.	-0.40	.061 ^{NS}	.077
	-	25	0.68 (0.42 – 0.94)	0.62							

N.S. = NO significativo (P>.05) **= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 2: Test de diferencia de medias. Variables de ATENCIÓN, 1ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Dígitos Total (Pd)	+	15	14.57 (12.36 – 17.08)	4.67	-1.74	38	.045 *	N.S.	-2.60	.055 ^{NS}	.080
	-	25	17.17 (15.57 – 19.00)	4.27							
Dígitos Total (Z)	+	15	0.43 (0.00 – 0.90)	0.96	-0.99	38	.164 ^{NS}	N.S.	-0.31	.175 ^{NS}	.027
	-	25	0.74 (0.39 – 1.11)	0.90							
CPT Inatención	+	15	50.47 (47.10 – 54.47)	7.84	2.03	38	.025 *	0.22 – 8.66	4.31	.044 *	.105
	-	25	46.16 (44.44 – 48.28)	5.09							
CPT Impulsividad	+	15	49.73 (46.64 – 53.27)	6.93	1.56	38	.064 ^{NS}	N.S.	2.83	.095 ^{NS}	.065
	-	25	46.90 (45.50 – 48.51)	4.13							
CPT Vigilancia	+	15	48.59 (43.28 – 52.96)	8.79	-1.47	38	.076 ^{NS}	N.S.	-4.53	.075 ^{NS}	.058
	-	25	53.11 (49.46 – 56.74)	9.30							
TMT-A (Pd)	+	15	42.36 (31.71 – 54.93)	24.17	2.78	38	.007**	7.87 – 30.86	18.44	.033 *	.181
	-	25	23.92 (21.25 – 26.62)	6.92							
TMT-A (Z)	-	15	-0.29 (-0.79 – 0.21)	0.96	-2.79	38	.004**	0.19 – 1.59	-0.85	.005**	.182
	-	25	0.56 (0.25 – 0.90)	0.86							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) **= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 3: Test de diferencia de medias. Variables de LENGUAJE,. 1ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Denominación Boston (Pd)	+	15	49.85 (45.63 – 54.05)	7.46	2.48	38	.013 *	0.81 – 9.72	-5.28	.020 *	.153
	-	25	55.13 (54.09 – 56.00)	2.47							
Denominación Boston (Z)	+	15	-0.08 (-0.72 – 0.74)	1.32	-1.30	38	.100 NS	N.S.	-0.47	.138 NS	.047
	-	25	0.39 (0.01 – 0.77)	0.84							
FVS Animales (Pd)	+	15	24.85 (22.00 – 27.60)	5.54	0.35	38	.366 NS	N.S.	0.63	.369 NS	.004
	-	25	24.22 (22.21 – 26.17)	5.07							
FVS Animales (Z)	+	15	0.46 (0.21 – 0.77)	0.57	1.72	38	.047 *	0.02 – 0.90	0.44	.033 *	.080
	-	25	0.01 (-0.31 – 0.32)	0.83							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 4: Test de diferencia de medias. Variables de MEMORIA. 1ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
CERAD 3er (Pd)	+	15	8.17 (7.42 – 8.88)	1.40	-0.86	38	.199 NS	N.S.	-0.40	.199 NS	.023
	-	25	8.57 (8.14 – 9.00)	1.25							
CERAD 3er (Z)	+	15	-0.11 (-0.74 – 0.49)	1.11	-0.74	38	.203 NS	N.S.	-0.31	.211 NS	.017
	-	25	0.20 (-0.19 – 0.60)	0.99							
CERAD R. diferido (Pd)	+	15	6.33 (5.67 – 7.08)	1.44	-1.34	38	.096 NS	N.S.	-0.91	.096 NS	.055
	-	25	7.24 (6.48 – 8.00)	7.24							
CERAD R. diferido (Z)	+	15	-0.60 (-0.90 – -0.30)	0.55	1.02	38	.158 NS	N.S.	-0.36	.138 NS	.037
	-	25	-0.24 (-0.70 – 0.25)	1.07							
CERAD Reconoci. (Pd)	+	15	19.50 (19.25 – 19.75)	0.52	-0.69	38	.246 NS	N.S.	-0.17	.246 NS	.015
	+	25	19.67 (19.38 – 19.90)	0.73							
CERAD Reconoci. (Z)	-	15	-0.05 (-0.33 – 0.25)	0.50	0.03	38	.488 NS	N.S.	0.00	.489 NS	.000
	+	25	-0.05 (-0.36 – 0.21)	0.74							

N.S. = NO significativo (P>.05)

Anexo 5: Test de diferencia de medias. Variables de FUNCIONES VISUOCONSTRUCTIVAS. 1ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Cubos (Pd)	+	15	34.15 (25.74 - 42.44)	14.73	-1.66	38	.058 ^{NS}	N.S.	-8.43	.058 ^{NS}	.075
	-	25	42.58 (35.74 - 48.16)	14.53							
Cubos (Z)	+	15	0.31 (-0.10 - 0.72)	0.74	-1.27	38	.106 ^{NS}	N.S.	-0.39	.093 ^{NS}	.045
	-	25	0.70 (0.36 - 1.03)	0.95							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 6: Test de diferencia de medias. Variables de FUNCIONES EJECUTIVAS. 1ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
TMT-B (Pd)	+	15	103.23 (69.91 – 142.08)	67.53	2.77	38	.008**	19.76 – 92.12	52.80	.019 *	.184
	-	25	50.43 (43.44 – 57.25)	17.80							
TMT-B (Z)	+	15	-0.64 (-1.20 – 0.00)	1.21	-3.49	38	.000**	0.48 – 1.95	-1.26	.000**	.264
	-	25	0.62 (0.25 – 1.00)	0.94							
Semejanzas (Pd)	+	15	17.38 (13.75 – 20.69)	7.26	-1.68	38	.051 ^{NS}	N.S.	-3.49	.081 ^{NS}	.077
	-	25	20.87 (18,74 – 22.96)	5.12							
Semejanzas (Z)	+	15	0.41 (-0,8 – 0.87)	0.96	-1.19	38	.120 ^{NS}	N.S.	-0.37	.136 ^{NS}	.040
	-	25	0.78 (0.41 – 1.14)	0.86							
FVF-P (Pd)	+	15	15.15 (11.69 – 18.92)	7.61	-1.04	38	.154 ^{NS}	N.S.	-2.11	.154 ^{NS}	.031
	-	25	17.26 (15.43 – 19.17)	4.64							
FVF-P (Z)	+	15	-0.24 (-0.77 – 0.36)	1.26	-0.34	38	.368 ^{NS}	N.S.	-0.11	.386 ^{NS}	.003
	-	25	-0.12 (-0.43 – 0.19)	0.78							
Aritmética (Pd)	+	15	13.15 (10.85 – 15.15)	4.34	-1.48	38	.073 ^{NS}	N.S.	-2.02	.090 ^{NS}	.061
	-	25	15.17 (13.70 – 16.70)	3.68							
Aritmética (Z)	+	15	0.59 (0.15 – 1.03)	0.94	-1.22	38	.115 ^{NS}	N.S.	-0.42	.116 ^{NS}	.041
	-	25	1.01 (0.64 – 1.44)	1.01							
WCST Error persev. (Z)	+	15	-0.31 (-0.68 – 0.04)	0.68	0.65	38	.258 ^{NS}	N.S.	0.20	.258 ^{NS}	.012
	-	25	-0.51 (-0.87 – -0.17)	0.84							
WCST Error no persev. (Z)	+	15	-0.67 (-0.95 – -0.40)	0.50	-0.58	38	.284 ^{NS}	N.S.	-0.24	.284 ^{NS}	.010
	-	25	-0.42 (-1.00 – 0.08)	1.28							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	+	15	-0.39 (-0.77 – -0.06)	0.70	0.38	38	.353 ^{NS}	N.S.	0.15	.353 ^{NS}	.004
	-	25	-0,54 (-0.97 – -0.14)	1.14							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) ** = Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 7: Test de diferencia de medias. Variables de SCREENING GLOBAL. 2ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	P		Dif. media	P	
Vocabulario (Pd)	+	13 35.83 (25.92 – 44.53)	16.95	-2.95	31	.001**	5.89 – 25.43	-15.23	.008**	.251
	-	20 51.06 (47.44 – 54.46)	6.53							
Vocabulario (Z)	+	13 0.31 (-0.25 – 0.81)	0.98	-2.97	31	.003**	0.30 – 1.63	-0.97	.007**	.253
	-	20 1.27 (0.92 – 1.65)	0.74							

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 8: Test de diferencia de medias. Variables de ATENCIÓN. 2 Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	P		Dif. media	P	
Dígitos Total (Pd)	+	13 13.83 (11.42 – 16.08)	4.34	-2.32	31	.014 *	0.83 – 7.11	-3.77	.015 *	.177
	-	20 17.60 (15.78 – 19.93)	4.07							
Dígitos Total (Z)	+	13 0.39 (-0.31 – 1.08)	1.29	-1.37	31	.091 ^{NS}	N.S.	-0.59	.009 ^{NS}	.070
	-	20 0.98 (0.58 – 1.49)	0.94							
CPT Inatención	+	13 48.45 (45.46 – 51.83)	6.48	1.85	31	.038 *	N.S.	3.67	.053 ^{NS}	.120
	-	20 44.78 (43.01 – 46.62)	3.73							
CPT Impulsividad	+	13 52.12 (46.90 – 58.58)	13.43	1.46	31	.078 ^{NS}	N.S.	5.24	.161 ^{NS}	.079
	-	20 46.88 (45.34 – 48.73)	3.41							
CPT Vigilancia	+	13 49.31 (46.99 – 51.78)	4.57	0.47	31	.321 ^{NS}	N.S.	0.95	.328 ^{NS}	.090
	-	20 48.35 (45.37 – 51.39)	5.70							
TMT-A (Pd)	+	13 54.42 (33.83 – 77.32)	44.29	2.39	31	.012 *	N.S.	27.95	.053 ^{NS}	.186
	-	20 26.47 (22.53 – 30.87)	9.38							
TMT-A (Z)	+	13 -0.28 (-1.23 – 0.56)	1.52	-1.40	31	.087 ^{NS}	N.S.	-0.66	.099 ^{NS}	.073
	-	20 0.38 (-0.09 – 0.80)	0.89							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 9: Test de diferencia de medias. Variables de LENGUAJE. 2ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Denominación Boston (Pd)	+	13	51.23 (46.21 - 55.55)	8.92	-2.21	31	.023 *	0.81 - 9.72	-5.528	.020 *	.153
	-	20	56.79 (55.95 - 57.63)	2.04							
Denominación Boston (Z)	+	13	0.28 (-0.36 - .90)	1.35	-1.71	31	.048 *	0.17 - 1.53	-0.67	.059 ^{NS}	.089
	-	20	0.95 (0.58 - 1.34)	0.86							
FVS Animales (Pd)	+	13	21.23 (17.69 - 24.85)	7.82	-2.87	31	.003**	2.16 - 10.74	-6.40	.008**	.215
	-	20	27.63 (25.58 - 29.53)	4.81							
FVS Animales (Z)	+	13	-0.23 (-0.77 - 0.28)	1.13	-2.26	31	.015 *	0.18 - 1.45	-0.79	.025 *	.145
	-	20	0.56 (0.16 - 0.95)	0.85							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) ** = Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 10: Test de diferencia de medias. Variables de MEMORIA. 2ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
CERAD 3er (Pd)	+	13	7.50 (6.75 - 8.33)	1.51	-3.86	31	.000**	0.90 - 2.62	-1.81	.035 *	.364
	-	20	9.31 (9.00 - 9.619)	0.70							
CERAD 3er (Z)	+	13	-0.53 (1.06 - 0.14)	1.07	-4.14	31	.000**	0.62 - 1.94	-1.32	.001**	.397
	-	20	0.79 (0.47 - 1.07)	0.61							
CERAD R. diferido (Pd)	+	13	6.25 (5.25 - 7.25)	1.86	-4.20	31	.000**	1.19 - 3.41	-2.13	.002**	.404
	-	20	8.56 (8.13 - 9.00)	1.03							
CERAD R. diferido (Z)	+	13	-0.43 (-1.06 - 0.13)	0.97	-2.33	31	.015*	0.13 - 1.54	-0.83	.015 *	.184
	-	20	0.40 (-0.01 - 0.83)	0.83							
CERAD Reconoci. (Pd)	+	13	19.17 (18.58 - 19.67)	1.12	-2.03	31	.027 *	0.04 - 1.33	-0.65	.027 *	.137
	-	20	19.81 (19.56 - 20.00)	0.54							
CERAD Reconoci. (Z)	+	13	-0.24 (-0.66 - 0.17)	0.77	-1.10	31	.140 ^{NS}	N.S.	-0.29	.154 ^{NS}	.044
	-	20	0.05 (-0.26 - 0.30)	0.61							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) ** = Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 11: Test de diferencia de medias. Variables de FUNCIONES VISUOCONSTRUCTIVAS. 2ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Cubos (Pd)	+	13	32.58 (23.75 - 41.85)	16.43	-2.44	31	.011 *	1.98 - 23.07	-12.85	.013 *	.186
	-	20	45.44 (39.69 - 50.56)	11.52							
Cubos (Z)	+	13	0.28 (-0.31 - 0.75)	0.96	-1.86	31	.037 *	0.06 - 1.40	-0.66	.040 *	.117
	-	20	0.94 (0.47 - 1.42)	0.90							

* = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 12: Test de diferencia de medias. Variables de FUNCIONES EJECUTIVAS. 2ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
TMT-B (Pd)	+	13	104.50 (59.81 – 162.06)	92.36	1.80	31	.052 ^{NS}	N.S.	52.86	.074 ^{NS}	.128
	-	20	51.64 (46.79 – 56.57)	11.03							
TMT-B (Z)	+	13	-0.17 (-0.90 – 0.60)	1.43	-1.30	31	.075 ^{NS}	N.S.	-0.62	.100 ^{NS}	.071
	-	20	0.45 (0.24 – 0.71)	0.53							
Semejanzas (Pd)	+	13	17.80 (13.95 – 21.55)	6.75	-2.04	31	.027 [*]	0.36 – 9.59	5.08	.027 [*]	.159
	-	20	22.86 (20.29 – 25.50)	5.42							
Semejanzas (Z)	+	13	0.60 (0.07 – 1.19)	1.04	-1.50	31	.075 ^{NS}	N.S.	-0.64	.072 ^{NS}	.093
	-	20	1.24 (0.76 – 1.67)	1.02							
FVF-P (Pd)	+	13	14.70 (11.60 – 18.89)	6.34	-2.26	31	.017 [*]	0.57 – 9.07	-5.30	.017 [*]	.188
	-	20	20.00 (17.43 – 22.57)	5.14							
FVF-P (Z)	+	13	-0.27 (-0.83 – 0.34)	1.00	-1.74	31	.048 [*]	0.07 – 1.39	-0.70	.046 [*]	.121
	-	20	0.43 (-0.06 – 0.93)	0.94							
Aritmética (Pd)	+	13	13.70 (11.60 – 15.80)	3.83	-1.80	31	.042 [*]	0.08 – 5.20	-2.66	.042 [*]	.128
	-	20	16.36 (14.61 – 17.93)	3.37							
Aritmética (Z)	+	13	0.90 (0.43 – 1.40)	0.98	-1.11	31	.139 ^{NS}	N.S.	-0.46	.124 ^{NS}	.053
	-	20	1.36 (0.90 – 1.81)	1.00							
WCST Error persev. (Z)	+	13	-0.43 (-0.87 – 0.02)	0.76	-0.42	31	.338 ^{NS}	N.S.	-0.21	.318 ^{NS}	.008
	-	20	-0.22 (-0.85 – 0.56)	1.43							
WCST Error no persev. (Z)	+	13	-0.69 (-1.37 – -0.05)	1.16	-1.51	31	.074 ^{NS}	N.S.	-0.70	.075 ^{NS}	.094
	-	20	0.01 (-0.60 – 0.53)	1.11							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	+	13	-0.67 (1-35 – -0.02)	1.14	-1.16	31	.130 ^{NS}	N.S.	-0.56	.121 ^{NS}	.058
	-	20	-0.11 (-0.72 – 0.51)	1.21							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 13: Test de diferencia de medias. Variables de SCREENING GLOBAL. 3ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	P		Dif. media	P	
Vocabulario (Pd)	+ 9	39.33 (31.53 – 47.22)	13.89	-1.73	23	.058 ^{NS}	N.S.	-8.35	.060 ^{NS}	.115
	- 16	47.69 (45.38 – 50.17)	5.31							
Vocabulario (Z)	+ 9	0.56 (0.07 – 1.04)	0.85	-1.12	23	.137 ^{NS}	N.S.	-0.34	.154 ^{NS}	.052
	- 16	0.90 (0.61 – 1.19)	0.65							

N.S. = NO significativo (P>.05)

Anexo 14: Test de diferencia de medias. Variables de ATENCIÓN. 3ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	P		Dif. media	P	
Dígitos Total (Pd)	+ 9	14.56 (11.89 – 17.11)	4.16	-1.78	23	.045 *	0.15 – 6.29	-3.00	.045 *	.121
	- 16	17.56 (15.71 – 19.56)	4.02							
Dígitos Total (Z)	+ 9	0.67 (-0.07 – 1.44)	1.12	-0.75	23	.230 ^{NS}	N.S.	-0.31	.250 ^{NS}	.024
	- 16	0.98 (0.50 – 1.48)	0.93							
CPT Inatención	+ 9	50.64 (45.88 – 55.94)	9.17	2.00	23	.029 *	N.S.	5.27	.071 ^{NS}	.148
	- 16	45.37 (43.61 – 47.26)	4.05							
CPT Impulsividad	+ 9	50.79 (46.46 – 55.43)	8.30	1.23	23	.115 ^{NS}	N.S.	3.06	.152 ^{NS}	.062
	- 16	47.74 (45.96 – 49.64)	4.23							
CPT Vigilancia	+ 9	48.03 (41.50 – 53.99)	9.64	-1.57	23	.066 ^{NS}	N.S.	-5.85	.072 ^{NS}	.097
	- 16	53.88 (49.99 – 57.63)	8.58							
TMT-A (Pd)	+ 9	49.11 (35.85 – 63.22)	25.33	2.69	23	.013 *	9.19 – 38.87	23.17	.036 *	.239
	- 16	25.94 (22.63 – 29.08)	6.72							
TMT-A (Z)	+ 9	-0.67 (-1.14 – -0.28)	0.60	-3.05	23	.033**	0.45 – 1.77	-1.06	.002**	.288
	- 16	0.40 (-0.01 – 0.85)	0.94							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 15: Test de diferencia de medias. Variables de LENGUAJE. 3ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Denominación Boston (Pd)	+	9	50.78 (45.44 – 56.00)	8,86	-2.28	23	.016 *	040 – 11.30	-5.60	.047 *	.184
	-	16	56.38 (54.69 – 57.81)	3.36							
Denominación Boston (Z)	+	9	0.26 (-0.56 – 1.19)	1.43	-1.25	23	.112 NS	N.S.	-0.69	.117 NS	.064
	-	16	0.94 (0.28 – 1.52)	1.23							
FVS Animales (Pd)	+	9	22.11 (17.22 – 27.67)	8.05	-1.55	23	.069 NS	N.S.	-4.45	.069 NS	.095
	-	16	26.56 (23.50 – 29.56)	6.16							
FVS Animales (Z)	+	9	0.00 (-0.67 – 0.68)	1.01	-0.93	23	.182 NS	N.S.	-0.42	.176 NS	.036
	-	16	0.42 (-0.15 – 0.96)	1.11							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 16: Test de diferencia de medias. Variables de MEMORIA. 3ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
CERAD 3er (Pd)	+	9	7.44 (6.67 – 8.11)	1.42	-2.41	23	.012 *	0.39 – 2.44	-1.37	.009**	.202
	-	16	8.81 (8.25 – 9.31)	1.33							
CERAD 3er (Z)	+	9	-0.63 (-1.27 – -0.05)	1.02	-2.31	23	.015 *	0.28 – 1.91	-1.06	.013 *	.188
	-	16	0.42 (-0.08 – 0.90)	1.14							
CERAD R. diferido (Pd)	+	9	6.33 (5.11 – 7.56)	2.12	-0.98	23	.170 NS	N.S.	-0.92	.170 NS	.040
	-	16	7.25 (6.19 – 8.25)	2.32							
CERAD R. diferido (Z)	+	9	-0.47 (-1.17 – 0.22)	1.06	-0.79	23	.220 NS	N.S.	-0.39	.216 NS	.026
	-	16	-0.08 (-0.63 – 0.47)	1.24							
CERAD Reconoci. (Pd)	+	9	19.78 (19.56 – 20.00)	0.44	0.58	23	.285 NS	N.S.	0.15	.286 NS	.014
	-	16	19.63 (19.31 – 19.94)	0.72							
CERAD Reconoci. (Z)	+	9	0.24 (-0.03 – 0.47)	0.40	0.98	23	.167 NS	N.S.	0.25	.138 NS	.040
	-	16	-0.01 (-0.36 – 0.30)	0.71							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) ** = Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 17: Test de diferencia de medias. Variables de FUNCIONES VISUOCONSTRUCTIVAS. 3ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
Cubos (Pd)	+	9	34.44 (19.89 – 46.00)	21.06	-2.13	23	.022 *	0.84 – 31.33	-14.87	.041 *	.165
	-	16	49.31 (42.63 – 55.81)	13.96							
Cubos (Z)	+	9	0.33 (-0.81 – 1.22)	1.49	-1.67	23	.054 ^{NS}	N.S.	-0.96	.057 ^{NS}	.108
	-	16	1.29 (0.65 – 1.88)	1.31							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 18: Test de diferencia de medias. Variables de FUNCIONES EJECUTIVAS. 3ª Visita

Variable / Mutación	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test Student para MI			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
TMT-B (Pd)	+	9	83.14 (55.16 - 117-43)	44.97	1.42	23	.085 NS	N.S.	22.83	.125 NS	.084
	-	16	60.31 (48.08 - 76.79)	30.81							
TMT-B (Z)	+	9	0.05 (-0.87 - 0.90)	1.47	-0.22	23	.415 NS	N.S.	-0.12	.424 NS	.002
	-	16	0.17 (-0.44 - 0.65)	1.10							
Semejanzas (Pd)	+	9	20.00 (17.14 - 23.00)	4.58	-1.23	23	.166 NS	N.S.	-2.25	.166 NS	.064
	-	16	22.25 (20.44 - 24.25)	3.79							
Semejanzas (Z)	+	9	0.71 (0.24 - 1.24)	0.89	-1.14	23	.137 NS	N.S.	-0.41	.149 NS	.056
	-	16	1.12 (0.77 - 1.48)	0.75							
FVF-P (Pd)	+	9	18.71 (13.80 - 23.57)	7.48	-0.90	23	.190 NS	N.S.	-2.16	.190 NS	.036
	-	16	20.88 (18.88 - 22.94)	4.16							
FVF-P (Z)	+	9	0.52 (-0.14 - 1.19)	1.15	-0.18	23	.430 NS	N.S.	-0.08	.438 NS	.001
	-	16	0.60 (0.14 - 1.12)	0.92							
Aritmética (Pd)	+	9	14.86 (12.43 - 17.14)	4.10	0.78	23	.222 NS	N.S.	1.30	.222 NS	.027
	-	16	13.56 (11.91 - 15.13)	3.48							
Aritmética (Z)	+	9	1.14 (0.48 - 1.81)	1.17	1.08	23	.146 NS	N.S.	0.58	.149 NS	.050
	-	16	0.56 (0.02 - 1.10)	1.19							
WCST Error persev. (Z)	+	9	-0.69 (-1.29 - -0.08)	1.00	-0.35	23	.340 NS	N.S.	-0.13	.340 NS	.006
	-	16	-0.56 (-0.79 - -0.26)	0.55							
WCST Error no persev. (Z)	+	9	-0.78 (1-25 - -0.28)	0.80	-1.51	23	.073 NS	N.S.	-0.64	.073 NS	.094
	-	16	-0.14 (-0.72 - 0.42)	1.05							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	+	9	-0.96 (-1.56 - -0.36)	0.97	-1.75	23	.047 *	0.07 - 1.25	-0.66	.047 *	.122
	-	16	-0.30 (-0.73 - 0.08)	0.83							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 19: Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª medida de las variables de SCREENING.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Vocabulario (Pd)	V2	18	51.57 (48.07 – 54.57)	6.71	4.48	17	.000**	2.68 – 6.5	4.43	.001**	.607
	V1		47.14 (43.52 – 50.14)	6.82							
Vocabulario (Z)	V2	18	1.38 (1.07 – 1.719)	0.70	4.11	17	.000**	0.33 – 0.88	0.59	.001**	.565
	V1		0.79 (0.49 – 1.10)	0.66							
A-GRN+											
Vocabulario (Pd)	V2	13	35.18 (25.70 – 44.19)	17.62	-0.92	12	.190 ^{NS}	N.S.	-2.00	.381 ^{NS}	.077
	V1		37.18 (31.00 – 43.59)	11.60							
Vocabulario (Z)	V2	13	0.33 (-0.21 – 0.88)	1.02	0.00	12	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.000
	V1		0.33 (-0.09 – 0.72)	0.83							

N.S. = NO significativo (P>.05)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 20: Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª medida de las variables de ATENCIÓN.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Dígitos Total (Pd)	V2	18	17.92 (16.00 – 20.15)	4.25	0.57	17	.288 ^{NS}	N.S.	0.31	.287 ^{NS}	.027
	V1		17.62 (15.54 – 19.92)	4.65							
Dígitos Total (Z)	V2	18	1.10 (0.67 – 1.62)	0.95	1.74	17	.053 ^{NS}	N.S.	0.26	.052 ^{NS}	.202
	V1		0.85 (0.38- 1.33)	1.00							
CPT Inatención	V2	18	44.98 (43.31 – 46.60)	3.62	-0.11	17	.455 ^{NS}	N.S.	-0.10	.460 ^{NS}	.000
	V1		45.08 (43.73 – 46.45)	2.90							
CPT Impulsividad	V2	18	46.77 (45.23- 48.80)	3.57	1.09	17	.149 ^{NS}	N.S.	1.13	.149 ^{NS}	.118
	V1		45.63 (44.15 – 47.52)	3.23							
CPT Vigilancia	V2	18	48.72 (45.67 – 51.56)	5.90	-0.55	17	.296 ^{NS}	N.S.	-1.65	.296 ^{NS}	.001
	V1		50.38 (46.21 – 55.09)	8.51							
TMT-A (Pd)	V2	18	27.62 (23.31 – 32.28)	9.58	1.02	17	.164 ^{NS}	N.S.	2.62	.139 ^{NS}	.118
	V1		25.00 (22.08- 28.38)	6.73							
TMT-A (Z)	V2	18	0.26 (-0.17 – 0.77)	0.89	-0.40	17	.348 ^{NS}	N.S.	-0.12	.330 ^{NS}	.030
	V1		0.38 (0.00 – 0.79)	0.79							
A-GRN+											
Dígitos Total (Pd)	V2	13	13.73 (11.36 – 16.27)	4.54	0.22	12	.415 ^{NS}	N.S.	0.18	.423 ^{NS}	.005
	V1		13.55 (11.82 – 15.55)	4.20							
Dígitos Total (Z)	V2	13	0.45 (-0.21 – 1.15)	1.34	0.48	12	.320 ^{NS}	N.S.	0.12	.318 ^{NS}	.023
	V1		0.33 (-0.09 – 0.79)	0.95							
CPT Inatención	V2	13	48.69 (45.01 – 52.58)	6.74	-1.23	12	.123 ^{NS}	N.S.	-2.47	.178 ^{NS}	.122
	V1		51.16 (46.92 – 56.57)	8.75							
CPT Impulsividad	V2	13	52.52 (46.65 – 60.33)	14.01	1.01	12	.169 ^{NS}	N.S.	2.99	.183 ^{NS}	.085
	V1		49.53 (45.74 – 53.93)	7.01							
CPT Vigilancia	V2	13	49.53 (46.91 – 52.23)	4.72	0.91	12	.192 ^{NS}	N.S.	2.38	.193 ^{NS}	.080
	V1		47.15 (40.63 – 52.35)	9.23							
TMT-A (Pd)	V2	13	57.64 (34.37 – 84.55)	44.96	1.51	12	.081 ^{NS}	N.S.	10.82	.100 ^{NS}	.157
	V1		46.82 (34.27 – 61.08)	25.53							
TMT-A (Z)	V2	13	-0.33 (-1.06 – 0.42)	1.58	0.00	12	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.001
	V1		-0.33 (-0.86 – 0.21)	1.06							

N.S. = NO significativo (P>.05)

Anexo 21 Test de diferencia de medias. Seguimiento 2^a medida vs 1^a medida de las variables de LENGUAJE.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Denominación Boston (Pd)	V2	18	57.00 (56.28 – 57.77)	1.88	2.93	17	.004**	0.72 – 2.50	1.56	.005**	.335
	V1		55.44 (54.44 – 56.33)	2.26							
Denominación Boston (Z)	V2	18	1.04 (0.70 – 1.39)	0.78	3.82	17	.000*	0.31 – 0.89	0.61	.000**	.462
	V1		0.43 (0.09 – 0.74)	0.70							
FVS Animales (Pd)	V2	18	27.61 (25.33 – 29.98)	4.95	2.02	17	.030 *	0.44 – 4.71	2.50	.028 *	.194
	V1		25.11 (22.97 – 27.22)	5.03							
FVS Animales (Z)	V2	18	0.57 (0.17 – 1.01)	0.88	2.06	17	.028 *	0.06 – 0.87	0.44	.028 *	.200
	V1		0.13 (-0.22 – 0.48)	0.83							
A-GRN+											
Denominación Boston (Pd)	V2	13	51.36 (45.55 – 56.36)	9.70	1.00	12	.170 NS	N.S.	1.00	.116 NS	.091
	V1		50.36 (46.18 – 54.36)	7.74							
Denominación Boston (Z)	V2	13	0.42 (-0.27 – 1.10)	1.42	1.38	12	.099 NS	N.S.	0.36	.145 NS	.160
	V1		0.06 (-0.55 – 0.79)	1.40							
FVS Animales (Pd)	V2	13	22.18 (18.00 – 26.27)	8.07	-2.70	12	.011 *	1.36 – 5.46	-3.27	.016 *	.411
	V1		25.45 (22.45 – 2.27)	5.48							
FVS Animales (Z)	V2	13	0.00 (-0.55 – 0.55)	1.07	-2.10	12	.036 *	0.14 – 1.00	-0.54	.033 *	.314
	V1		0.54 (0.21 – 0.91)	0.58							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 22: Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª medida de las variables de MEMORIA.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
CERAD 3er (Pd)	V2	18	9.38 (9.00 – 9.77)	0.77	1.00	17	.169 ^{NS}	N.S.	0.31	.165 ^{NS}	.077
	V1		9.08 (8.62 – 9.54)	0.86							
CERAD 3er (Z)	V2	18	0.86 (0.52 – 1.19)	0.67	1.00	17	.168 ^{NS}	N.S.	0.27	.164 ^{NS}	.077
	V1		0.59 (0.18 – 0.99)	0.75							
CERAD R. diferido (Pd)	V2	18	8.69 (8.23 – 9.15)	1.03	1.40	17	.099 ^{NS}	N.S.	0.54	.103 ^{NS}	.140
	V1		8.15 (7.54 – 8.77)	0.73							
CERAD R. diferido (Z)	V2	18	0.64 (-0.09 – 1.10)	0.78	1.25	17	.120 ^{NS}	N.S.	0.29	.118 ^{NS}	.136
	V1		0.35 (-0.19 – 0.84)	1.25							
CERAD Reconoci. (Pd)	V2	18	19.92 (19.85 – 20.00)	0.28	0.00	17	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.000
	V1		19.92 (19.85 – 20.00)	0.28							
CERAD Reconoci. (Z)	V2	18	0.13 (-0.11 – 0.30)	0.45	0.09	17	.466 ^{NS}	N.S.	0.01	.411 ^{NS}	.001
	V1		0.12 (-0.03 – 0.27)	0.44							
A-GRN+											
CERAD 3er (Pd)	V2	13	7.20 (6.30 – 8.26)	1.48	-1.41	12	.097 ^{NS}	N.S.	-0.60	.083 ^{NS}	.180
	V1		7.80 (7.10 – 8.40)	1.23							
CERAD 3er (Z)	V2	13	-0.76 (-1.42 – 0.08)	1.02	-0.93	12	.189 ^{NS}	N.S.	-0.35	.186 ^{NS}	.087
	V1		-0.41 (-1.02 – 0.11)	0.95							
CERAD R. diferido (Pd)	V2	13	5.90 (4.60 – 7.10)	1.85	-0.22	12	.500 ^{NS}	N.S.	-0.10	.418 ^{NS}	.005
	V1		6.00 (5.40 – 6.70)	1.33							
CERAD R. diferido (Z)	V2	13	-0.11 (-0.47 – 0.21)	0.48	2.43	12	.030*	0-10-1.01	.064	0.37*	.542
	V1		-0.74 (-1.02 – -0.42)	0.43							
CERAD Reconoci. (Pd)	V2	13	19.00 (18.30 – 19.60)	1.16	-0.94	12	.500 ^{NS}	N.S.	-0.40	.190 ^{NS}	.089
	V1		19.40 (19.20 – 16.90)	0.52							
CERAD Reconoci. (Z)	V2	13	-0.39 (-0.86 – 0.07)	0.76	-0.78	12	.500 ^{NS}	N.S.	-0.26	.221 ^{NS}	.063
	V1		-0.13 (-0.38 – 0.15)	0.52							

N.S. = NO significativo (P>.05)

Anexo 23: Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª medida de las variables de FUNCIONES VISUOCONSTRUCTIVAS.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Cubos (Pd)	V2	18	45.14 (39.14 – 50.93)	12.34	1.27	17	.113 ^{NS}	N.S.	3.19	.155 ^{NS}	.110
	V1		41.95 (32.30 – 49.29)	15.86							
Cubos (Z)	V2	18	1.00 (0.55 – 1.48)	0.95	2.69	17	.010 *	0.11 – 0.57	0.36	.012 *	.357
	V1		0.64 (0.19 – 1.10)	0.89							
A-GRN+											
Cubos (Pd)	V2	13	30.00 (22.15 – 37.55)	14.46	0.00	12	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.000
	V1		30.00 (24.40 – 35.55)	11.70							
Cubos (Z)	V2	13	0.18 (-0.42 – 0.73)	0.95	0.38	12	.357 ^{NS}	N.S.	0.06	.362 ^{NS}	.014
	V1		0.12 (-0.30 – 0.48)	0.62							
N.S. = NO significativo (P>.05)		* = Significativo al 5% (P<.050)									

Anexo 24: Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª medida de las variables de FUNCIONES EJECUTIVAS.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
TMT-B (Pd)	V2	18	51.64 (46.14 – 56.86)	11.03	0.83	17	.210 ^{NS}	N.S.	3.00	.205 ^{NS}	.140
	V1		48.64 (40.36 – 57.24)	17.64							
TMT-B (Z)	V2	18	0.45 (0.24 – 0.69)	0.53	-1.25	17	.117 ^{NS}	N.S.	-0.29	.107 ^{NS}	.171
	V1		0.74 (0.31 – 1.17)	0.92							
Semejanzas (Pd)	V2	18	22.86 (19.29 – 26.32)	5.42	1.40	17	.093 ^{NS}	N.S.	1.07	.100 ^{NS}	.179
	V1		21.79 (18.57 – 24.80)	5.44							
Semejanzas (Z)	V2	18	1.24 (0.64 – 1.91)	1.02	2.16	17	.025 *	0.03 – 0.67	0.36	.028 *	.247
	V1		0.88 (0.31 – 1.39)	0.91							
FVF-P (Pd)	V2	18	20.00 (17.13 – 23.00)	5.14	1.12	17	.142 ^{NS}	N.S.	1.50	.137 ^{NS}	.237
	V1		18.50 (15.84 – 20.79)	4.15							
FVF-P (Z)	V2	18	0.43 (-0.10 – 1.00)	0.94	1.37	17	.097 ^{NS}	N.S.	0.36	.096 ^{NS}	.278
	V1		0.07 (-0.40 – 0.50)	0.74							
Aritmética (Pd)	V2	18	16.36 (14.46 – 18.25)	3.36	1.67	17	.060 ^{NS}	N.S.	1.21	.067 ^{NS}	.176
	V1		15.14 (13.29 – 17.07)	3.76							
Aritmética (Z)	V2	18	1.36 (0.79 – 1.93)	1.00	2.07	17	.030 *	0.05 – 0.71	0.38	.030 *	.247
	V1		0.98 (0.48 – 1.54)	0.99							
WCST Error persev. (Z)	V2	18	-0.24 (-0.79 – 0.37)	1.42	0.92	17	.187 ^{NS}	N.S.	0.25	.195 ^{NS}	.057
	V1		-0.49 (-0.89 – -0.11)	0.94							
WCST Error no persev. (Z)	V2	18	0.28 (-0.29 – 0.86)	1.18	2.18	17	.023 *	0.09 – 1.36	0.74	.030 *	.253
	V1		-0.46 (-1.05 0.02)	1.10							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V2	18	-0.01 (-0.50 – 0.49)	1.11	1.86	17	.042 *	0.05 – 1.05	0.53	.049 *	.198
	V1		-0.54 (-1.11 – -0.05)	1.16							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 25: Test de diferencia de medias. Seguimiento 2ª medida vs 1ª medida de las variables de FUNCIONES EJECUTIVAS.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²
				t	gl	P		Dif. media	P	
A-GRN+										
TMT-B (Pd)	V2	110.44 (64.66 – 161.71)	95.91	0.83	12	.210 ^{NS}	N.S.	3.00	.205 ^{NS}	.004
	V1	105.89 (78.42 – 138.00)	56.30							
TMT-B (Z)	V2	-0.19 (-1.07 – 0.85)	1.52	-1.25	12	.117 ^{NS}	N.S.	-0.28	.107 ^{NS}	.084
	V1	-0.56 (-1.26 – 0.22)	1.20							
Semejanzas (Pd)	V2	17.22 (12.78 – 21.67)	6.89	1.40	12	.093 ^{NS}	N.S.	1.07	.100 ^{NS}	.005
	V1	15.89 (11.56 – 19.93)	6.55							
Semejanzas (Z)	V2	0.63 (0.04 – 1.33)	1.10	2.16	12	.049 [*]	0.03 – 0.67	0.36	.029 [*]	.120
	V1	0.30 (-0.27 – 0.81)	0.90							
FVF-P (Pd)	V2	15.00 (11.56 – 19.44)	6.65	1.12	12	.142 ^{NS}	N.S.	1.50	.138 ^{NS}	.098
	V1	14.11 (10.57 – 18.33)	6.70							
FVF-P (Z)	V2	-0.15 (-0.70 – 0.48)	0.99	1.37	12	.096 ^{NS}	N.S.	0.36	.096 ^{NS}	.120
	V1	-0.33 (-0.81 – 0.20)	0.94							
Aritmética (Pd)	V2	13.44 (11.09 – 16.00)	3.97	1.67	12	.060 ^{NS}	N.S.	1.21	.067 ^{NS}	.127
	V1	12.44 (10.11 – 14.89)	3.75							
Aritmética (Z)	V2	0.89 (0.37 – 1.52)	1.04	2.07	12	.030 [*]	0.05 – 0.62	0.39	.030 [*]	.239
	V1	0.56 (0.19 – 1.02)	0.73							
WCST Error persev. (Z)	V2	-0.56 (-0.99 – -0.08)	0.85	-1.31	12	.110 ^{NS}	N.S.	-0.30	.107 ^{NS}	.147
	V1	-0.26 (-0.64 – 0.09)	0.66							
WCST Error no persev. (Z)	V2	-0.68 (-1.25 – -0.06)	1.08	0.54	12	.365 ^{NS}	N.S.	0.10	.364 ^{NS}	.012
	V1	-0.78 (-1.11 – -0.44)	0.60							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V2	-0.68 (-1.26 – -0.04)	1.12	-0.74	12	.237 ^{NS}	N.S.	-0.23	.162 ^{NS}	.052
	V1	-0.45 (-0.86 – -0.09)	0.70							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 26: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de SCREENING

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Vocabulario (Pd)	V3	13	49.00 (45.56 – 52.00)	5.10	-2.91	12	.010 *	1.67 – 6.44	-4.22	.044 *	.514
	V2		53.22 (50.11 – 56.33)	5.14							
Vocabulario (Z)	V3	13	1.07 (0.67 – 1.52)	0.74	-2.83	12	.011 *	0.15 – 0.70	-0.44	.040 *	.500
	V2		1.52 (1.11 – 2.00)	0.75							
A-GRN+											
Vocabulario (Pd)	V3	9	35.29 (25.72 – 46.28)	13.09	-1.05	8	.168 ^{NS}	N.S.	-4.57	.202 ^{NS}	.155
	V2		39.86 (30.14 – 49.30)	14.08							
Vocabulario (Z)	V3	9	0.33 (-0.19 – 0.92)	0.84	-1.05	8	.167 ^{NS}	N.S.	-0.24	.158 ^{NS}	.155
	V2		0.57 (-0.05 – 1.14)	0.94							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 27: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de ATENCIÓN

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Dígitos Total (Pd)	V3	13	17.63 (15.50 – 19.88)	3.29	-1.78	12	.060 ^{NS}	N.S.	-1.50	.065 ^{NS}	.310
	V2		19.13 (16.13 – 22.50)	4.85							
Dígitos Total (Z)	V3	13	1.17 (0.62 – 1.79)	0.89	-1.18	12	.137 ^{NS}	N.S.	-0.17	.145 ^{NS}	.167
	V2		1.33 (0.67 – 2.04)	1.07							
CPT Inatención	V3	13	45.44 (43.33 – 47.72)	3.28	1.18	12	.138 ^{NS}	N.S.	0.74	.146 ^{NS}	.008
	V2		44.71 (42.58 – 46.78)	3.43							
CPT Impulsividad	V3	13	45.44 (44.82 – 45.93)	0.74	-0.33	12	.376 ^{NS}	N.S.	-0.29	.374 ^{NS}	.060
	V2		45.73 (44.56 – 47.02)	2.45							
CPT Vigilancia	V3	13	49.35 (44.04 – 55.49)	8.24	-0.08	12	.468 ^{NS}	N.S.	-0.32	.457 ^{NS}	.008
	V2		49.67 (46.60 – 53.19)	5.53							
TMT-A (Pd)	V3	13	27.38 (23.88 – 30.88)	5.73	0.78	12	.231 ^{NS}	N.S.	2.50	.226 ^{NS}	.000
	V2		24.88 (19.88 – 30.00)	7.85							
TMT-A (Z)	V3	13	0.21 (-0.38 – 0.75)	0.69	-0.57	12	.294 ^{NS}	N.S.	-0.21	.302 ^{NS}	.009
	V2		0.42 (-0.08 – 0.92)	0.87							
A-GRN+											
Dígitos Total (Pd)	V3	9	13.71 (10.71 – 16.71)	4.15	-2.98	8	.012 [*]	0.57 * 2.57	-1.57	.012 [*]	.596
	V2		15.29 (12.00 – 18.29)	4.15							
Dígitos Total (Z)	V3	9	0.62 (-0.27 – 1.52)	1.25	-1.37	8	.110 ^{NS}	N.S.	-0.24	.140 ^{NS}	.238
	V2		0.86 (-0.01 – 1.95)	1.17							
CPT Inatención	V3	9	51.34 (44.54 – 58.44)	10.44	2.25	8	.033 [*]	0.13 – 9.44	5.03	.049 [*]	.417
	V2		46.31 (43.21 – 49.48)	4.65							
CPT Impulsividad	V3	9	51.68 (45.42 – 58.09)	9.43	1.56	8	.086 ^{NS}	N.S.	4.34	.120 ^{NS}	.281
	V2		47.04 (44.51 – 49.20)	2.78							
CPT Vigilancia	V3	9	46.98 (39.71 – 53.62)	10.72	-1.13	8	.150 ^{NS}	N.S.	-4.35	.157 ^{NS}	.226
	V2		51.33 (48.52 – 54.03)	4.29							
TMT-A (Pd)	V3	9	54.57 (37.80 – 71.71)	26.41	2.96	8	.012 [*]	3.28 – 19.29	10.43	.021 [*]	.507
	V2		44.14 (28.71 – 62.70)	26.83							
TMT-A (Z)	V3	9	-0.67 (-1.09 – -0.25)	0.69	-2.56	8	.022 [*]	0.28 – 1.38	-0.76	.046 [*]	.570
	V2		0.09 (-0.67 – 0.90)	1.30							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 28: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de LENGUAJE

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Denominación Boston (Pd)	V3	13	57.15 (55.85 – 58.23)	2.67	-0.44	12	.333 ^{NS}	N.S.	-0.23	.334 ^{NS}	.016
	V2		57.38 (56.62 – 58.15)	1.76							
Denominación Boston (Z)	V3	13	1.23 (0.74 – 1.64)	1.02	0.51	12	.309 ^{NS}	N.S.	0.10	.307 ^{NS}	.021
	V2		1.13 (0.74 – 1.50)	0.80							
FVS Animales (Pd)	V3	13	28.00 (25.08 – 30.85)	5.84	-0.52	12	.307 ^{NS}	N.S.	-0.85	.316 ^{NS}	.022
	V2		28.85 (26.31 – 31.33)	4.45							
FVS Animales (Z)	V3	13	0.72 (0.20 – 1.15)	0.97	-0.18	12	.431 ^{NS}	N.S.	-0.05	.440 ^{NS}	.003
	V2		0.77 (0.36 – 1.23)	0.77							
A-GRN+											
Denominación Boston (Pd)	V3	9	51.88 (45.96 – 56.50)	8.79	-2.31	8	.027 [*]	0.50 – 2.38	-1.38	.043 [*]	.432
	V2		53.25 (46.64 – 58.13)	9.00							
Denominación Boston (Z)	V3	9	0.42 (-0.47 – 1.20)	1.44	-2.83	8	.013 [*]	0.12 – 0.58	-0.37	.023 [*]	.533
	V2		0.79 (-0.12 – 1.62)	1.48							
FVS Animales (Pd)	V3	9	23.13 (18.38 – 27.52)	7.97	-0.42	8	.342 ^{NS}	N.S.	-0.37	.351 ^{NS}	.057
	V2		23.50 (18.63 – 28.15)	8.33							
FVS Animales (Z)	V3	9	0.08 (-0.58 – 0.67)	1.05	-0.89	8	.201 ^{NS}	N.S.	-0.13	.205 ^{NS}	.148
	V2		0.21 (-0.46 – 0.83)	1.10							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 29: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de MEMORIA

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
CERAD 3er (Pd)	V3	13	9.00 (8.33 – 9.67)	1.12	-0.32	12	.380 ^{NS}	N.S.	-0.11	.390 ^{NS}	.012
	V2		9.11 (8.67 – 9.56)	0.78							
CERAD 3er (Z)	V3	13	0.64 (0.04 – 1.12)	0.92	0.07	12	.472 ^{NS}	N.S.	0.02	.462 ^{NS}	.001
	V2		0.62 (0.23 – 1.01)	0.68							
CERAD R. diferido (Pd)	V3	13	7.00 (5.33 – 8.44)	2.34	-1.94	12	.044 [*]	N.S.	-1.56	.052 ^{NS}	.320
	V2		8.56 (7.89 – 9.22)	1.13							
CERAD R. diferido (Z)	V3	13	-0.19 (-0.91 – 0.45)	1.25	-1.90	12	.047 [*]	0.07 - 1.58	-0.79	.060 ^{NS}	.311
	V2		0.60 (0.06 – 1.029)	0.77							
CERAD Reconoci. (Pd)	V3	13	19.56 (19.22 – 19.89)	0.73	-1.84	12	.052 ^{NS}	N.S.	-0.44	.059 ^{NS}	.296
	V2		20.00 (Cte)	0.00							
CERAD Reconoci. (Z)	V3	13	-0.07 (-0.51 – 0.27)	0.71	-1.80	12	.054 ^{NS}	N.S.	-0.43	.061 ^{NS}	.289
	V2		0.36 (0.35 – 0.36)	0.04							
A-GRN+											
CERAD 3er (Pd)	V3	9	7.14 (6.43 – 7.86)	1.46	-1.80	8	.047 [*]	0.14 – 1.29	-0.71	.039 [*]	.397
	V2		7.86 (7.14 – 8.57)	1.46							
CERAD 3er (Z)	V3	9	-0.84 (-1.39 – -0.29)	1.04	-1.99	8	.057 ^{NS}	0.08 – 1.24	-0.57	.047 [*]	.363
	V2		0.27 (-0.92 – 0.33)	1.11							
CERAD R. diferido (Pd)	V3	9	5.71 (4.86 – 6.57)	1.80	-1.85	8	.110 ^{NS}	N.S.	-0.71	.116 ^{NS}	.238
	V2		6.43 (5.57 – 7.14)	1.62							
CERAD R. diferido (Z)	V3	9	-0.65 (-1.32 – -0.06)	0.94	1.40	8	.110 ^{NS}	N.S.	-0.45	.098 ^{NS}	.282
	V2		-0.20 (-0.83 – 0.37)	0.80							
CERAD Reconoci. (Pd)	V3	9	19.86 (19.71 – 20.00)	0.38	1.92	8	.052 ^{NS}	0.14 – 1.00	0.57	.049 [*]	.381
	V2		19.29 (18.57 – 19.86)	1.11							
CERAD Reconoci. (Z)	V3	9	0.36 (0.14 – 0.50)	0.25	2.07	8	.042 [*]	0.14 – 0.95	0.48	.048 [*]	.417
	V2		-0.12 (-0.68 – 0.36)	0.81							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 30: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de FUNCIONES VISUOCONSTRUCTIVAS

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Cubos (Pd)	V3	13	48.44 (36.28 – 60.26)	16.78	0.71	12	.250 ^{NS}	N.S.	1.78	.247 ^{NS}	.059
	V2		46.67 (38.05 – 56.56)	12.92							
Cubos (Z)	V3	13	1.37 (0.18 – 2.41)	1.56	1.08	12	.157 ^{NS}	N.S.	0.26	.151 ^{NS}	.127
	V2		1.11 (0.44 – 1.78)	1.09							
A-GRN+											
Cubos (Pd)	V3	9	27.43 (15.29 – 39.14)	18.24	-1.50	8	.092 ^{NS}	N.S.	-5.57	.100 ^{NS}	.273
	V2		33.00 (26.57 – 39.86)	12.12							
Cubos (Z)	V3	9	-0.10 (-1.19 – 0.90)	1.41	-1.19	8	.140 ^{NS}	N.S.	-0.57	.154 ^{NS}	.190
	V2		0.48 (0.00 – 0.95)	0.72							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) **= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 31: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de FUNCIONES EJECUTIVAS.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
TMT-B (Pd)	V3	13	53.67 (44.79 – 62.22)	17.32	0.43	12	.340 ^{NS}	N.S.	2.22	.337 ^{NS}	.006
	V2		51.44 (45.89 – 56.89)	9.89							
TMT-B (Z)	V3	13	0.41 (-0.04 – 0.81)	0.62	-0.13	12	.450 ^{NS}	N.S.	-0.04	.453 ^{NS}	.004
	V2		0.44 (0.19 – 0.67)	0.47							
Semejanzas (Pd)	V3	13	22.67 (19.78 – 25.33)	4.39	-3.50	12	.004**	1.22 – 3.44	-2.33	.012 *	.160
	V2		25.00 (22.22 – 27.56)	4.53							
Semejanzas (Z)	V3	13	1.22 (0.76 – 1.70)	0.85	-3.00	12	.008 **	0.15 – 0.52	-0.33	.017 *	.005
	V2		1.56 (0.96 – 2.11)	1.03							
FVF-P (Pd)	V3	13	21.56 (19.78 – 23.22)	3.00	0.80	12	.225 ^{NS}	N.S.	1.22	.229 ^{NS}	.043
	V2		20.33 (17.78 – 23.00)	5.29							
FVF-P (Z)	V3	13	0.70 (0.15 – 1.26)	0.95	0.57	12	.292 ^{NS}	N.S.	0.18	.300 ^{NS}	.034
	V2		0.52 (-0.04 – 1.06)	1.02							
Aritmética (Pd)	V3	13	14.78 (13.33 – 16.22)	2.82	-3.73	12	.003**	1.33 – 3.11	-2.22	.004**	.635
	V2		17.00 (14.77 – 19.00)	3.32							
Aritmética (Z)	V3	13	1.07 (0.59 – 1.63)	1.05	-2.23	12	.028 *	0.15 – 0.78	-0.41	.047 *	.384
	V2		1.48 (0.79 – 2.15)	1.13							
WCST Error persev. (Z)	V3	13	-0.49 (-0.76 – -0.17)	0.57	-1.27	12	.118 ^{NS}	N.S.	-0.46	.128 ^{NS}	.128
	V2		-0.03 (-0.75 – 0.76)	1.54							
WCST Error no persev. (Z)	V3	13	-0.10 (-0.88 0.65)	1.16	-2.15	12	.028 *	0.02 – 1.48	-0.82	.030 *	.295
	V2		0.72 (0.26 – 1.19)	0.80							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V3	13	-0.27 (-0.79 – 0.18)	0.80	-2.12	12	.029 *	0.08 – 1.24	-0.64	.036 *	.289
	V2		0.37 (0.00 – 0.88)	0.89							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 32: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 2ª medida de las variables de FUNCIONES EJECUTIVAS.

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
A-GRN+											
TMT-B (Pd)	V3	9	94.80 (61.80 – 131.20)	48.88	2.01	8	.057 ^{NS}	N.S.	27.40	.172 ^{NS}	.425
	V2		67.40 (54.45 – 84.80)	24.69							
TMT-B (Z)	V3	9	-0.20 (-1.47 – 1.07)	1.57	-1.81	8	.077 ^{NS}	N.S.	-0.40	.066 ^{NS}	.170
	V2		0.20 (-1.00 – 1.53)	1.46							
Semejanzas (Pd)	V3	9	18.00 (15.60 – 20.40)	3.08	-0.93	8	.202 ^{NS}	N.S.	-1.40	.123 ^{NS}	.006
	V2		19.40 (15.60 – 23.80)	5.55							
Semejanzas (Z)	V3	9	0.47 (-0.13 – 1.07)	0.84	-1.51	8	.103 ^{NS}	N.S.	-0.47	.213 ^{NS}	.037
	V2		0.93 (0.07 – 2.00)	1.04							
FVF-P (Pd)	V3	9	17.00 (12.60 – 23.20)	7.65	0.00	8	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.123
	V2		17.00 (13.40 – 22.00)	7.87							
FVF-P (Z)	V3	9	0.27 (-0.33 – 1.20)	1.01	0.49	8	.324 ^{NS}	N.S.	0.13	.334 ^{NS}	.040
	V2		0.13 (-0.80 – 1.13)	1.10							
Aritmética (Pd)	V3	9	13.40 (11.00 – 16.20)	3.85	-0.88	8	.215 ^{NS}	N.S.	-1.00	.201 ^{NS}	.161
	V2		14.40 (11.62 – 16.80)	3.21							
Aritmética (Z)	V3	9	1.28 (0.13 – 1.91)	1.28	-0.59	8	.293 ^{NS}	N.S.	-0.13	.273 ^{NS}	.117
	V2		1.07 (0.20 – 2.07)	1.21							
WCST Error persev. (Z)	V3	9	-0.63 (-1.27 – 0.06)	0.95	-0.03	8	.488 ^{NS}	N.S.	-0.01	.488 ^{NS}	.000
	V2		-0.62 (-1.11 – -0.21)	0.66							
WCST Error no persev. (Z)	V3	9	-0.92 (-1.40 – -0.42)	0.87	0.12	8	.453 ^{NS}	N.S.	0.06	.448 ^{NS}	.002
	V2		-0.98 (-1.78 – -0.07)	1.21							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V3	9	-1.02 (-1.62 – -0.40)	0.93	-0.31	8	.380 ^{NS}	N.S.	-0.11	.380 ^{NS}	.012
	V2		-0.91 (-1.67 – -0.07)	1.11							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050) **= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 33: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de SCREENING

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Vocabulario (Pd)	V3	13	47.69 (45.13 – 50.38)	5.31	0.68	12	.254 ^{NS}	N.S.	0.75	.266 ^{NS}	.030
	V1		46.94 (45.13 – 48.77)	4.36							
Vocabulario (Z)	V3	13	0.90 (0.60 – 1.23)	0.65	1.45	12	.083 ^{NS}	N.S.	0.19	.088 ^{NS}	.123
	V1		0.71 (0.46 – 0.96)	0.57							
A-GRN+											
Vocabulario (Pd)	V3		28.25 (27.13 – 29.13)	1.67	-0.60	8	.285 ^{NS}	N.S.	-2.50	.288 ^{NS}	.048
	V1		37.50 (28.88 – 46.25)	13.64							
			40.00 (32.88 – 46.30)	9.35							
Vocabulario (Z)	V3	9	0.46 (-0.04 – 1.00)	0.85	-0.17	8	.434 ^{NS}	N.S.	-0.04	.437 ^{NS}	.004
	V1		0.50 (0.00 – 0.96)	0.71							

N.S. = NO significativo (P>.05)

Anexo 34: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de ATENCIÓN

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Dígitos Total (Pd)	V3	13	17.56 (15.31 – 19.58)	4.02	-0.30	12	.385 ^{NS}	N.S.	-0.25	.389 ^{NS}	.006
	V1		17.81 (15.38 – 20.19)	4.75							
Dígitos Total (Z)	V3	13	0.98 (0.46 – 1.42)	0.93	1.23	12	.120 ^{NS}	N.S.	0.23	.126 ^{NS}	.091
	V1		0.75 (0.23 – 1.25)	1.05							
CPT Inatención	V3	13	45.37 (43.47 – 47.41)	4.05	0.36	12	.362 ^{NS}	N.S.	0.37	.358 ^{NS}	.008
	V1		45.00 (43.31 – 46.75)	4.09							
CPT Impulsividad	V3	13	47.74 (45.66 – 50.11)	4.23	1.26	12	.113 ^{NS}	N.S.	1.55	.117 ^{NS}	.096
	V1		46.19 (44.74 – 47.92)	4.01							
CPT Vigilancia	V3	13	53.88 (50.00 – 57.81)	8.58	0.88	12	.196 ^{NS}	N.S.	2.22	.203 ^{NS}	.049
	V1		51.66 (47.70 – 55.43)	7.70							
TMT-A (Pd)	V3	13	25.94 (22.94 – 28.91)	6.72	1.92	12	.037 [*]	0.06 – 6.30	3.06	.034 [*]	.197
	V1		22.88 (20.38 – 25.26)	5.33							
TMT-A (Z)	V3	13	0.40 (0.02 – 0.77)	0.94	-0.53	12	.303 ^{NS}	N.S.	-0.12	.295 ^{NS}	.018
	V1		0.52 (0.07 – 0.96)	0.91							
A-GRN+											
Dígitos Total (Pd)	V3	9	14.56 (12.18 – 16.93)	4.16	-0.92	8	.183 ^{NS}	N.S.	-0.67	.189 ^{NS}	.095
	V1		15.22 (12.58 – 18.22)	5.07							
Dígitos Total (Z)	V3	9	0.67 (0.04 – 1.33)	1.12	0.36	8	.364 ^{NS}	N.S.	0.07	.366 ^{NS}	.016
	V1		0.59 (0.04 – 1.22)	1.02							
CPT Inatención	V3	9	50.64 (45.45 – 57.52)	9.17	0.52	8	.310 ^{NS}	N.S.	0.60	.281 ^{NS}	.032
	V1		50.04 (45.51 – 56.29)	9.55							
CPT Impulsividad	V3	9	50.79 (45.96 – 56.13)	8.30	2.07	8	.036 [*]	0.60 – 6.18	2.98	.048 [*]	.350
	V1		47.82 (44.89 – 51.24)	5.31							
CPT Vigilancia	V3	9	48.03 (41.50 – 53.75)	9.64	-0.51	8	.312 ^{NS}	N.S.	-1.70	.312 ^{NS}	.031
	V1		49.72 (42.13 – 55.35)	10.59							
TMT-A (Pd)	V3	9	49.11 (35.56 – 64.36)	25.33	2.49	8	.018 [*]	N.S.	11.33	.090 ^{NS}	.437
	V1		37.78 (30.33 – 45.67)	14.20							
TMT-A (Z)	V3	9	-0.67 (-1.07 – -0.33)	0.60	-2.57	8	.012 [*]	0.15 – 1.15	-0.63	.021 [*]	.452
	V1		-0.04 (-0.44 – 0.44)	0.79							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 35: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de LENGUAJE

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Denominación Boston (Pd)	V3	13	56.38 (54.69 – 57.81)	3.36	2.42	12	.014 *	0.25- 2.31	1.38	.018 *	.280
	V1		55.00 (53.63 – 56.25)	2.83							
Denominación Boston (Z)	V3	13	0.94 (0.33 – 1.48)	1.23	3.34	12	.002**	0.23 – 0.94	0.62	.005**	.426
	V1		0.31 (-0.10 – 0.70)	0.83							
FVS Animales (Pd)	V3	13	25.56 (23.81 – 29.34)	6.16	1.33	12	.102 NS	N.S.	1.81	.100 NS	.105
	V1		24.75 (23.06 – 26.44)	3.99							
FVS Animales (Z)	V3	13	0.42 (-0.14 – 0.94)	1.11	1.64	12	.061 NS	N.S.	0.42	.063 NS	.152
	V1		0.00 (-0.31 – 0.31)	0.73							
A-GRN+											
Denominación Boston (Pd)	V3	9	50.78 (45.33 – 55.56)	8.86	0.72	8	.285 NS	N.S.	0.56	.246 NS	.062
	V1		50.22 (45.78 – 54.67)	7.90							
Denominación Boston (Z)	V3	9	0.26 (-0.48 – 1.13)	1.43	0.32	8	.380 NS	N.S.	0.11	.382 NS	.012
	V1		0.15 (-0.70 – 1.07)	1.52							
FVS Animales (Pd)	V3	9	22.11 (17.56 – 26.56)	8.05	-2.84	8	.011 *	1.00 – 4.33	2.56	.006**	.502
	V1		24.67 (21.33 – 27.78)	6.24							
FVS Animales (Z)	V3	9	0.00 (-0.58 – 0.54)	1.01	-2.22	8	.028 *	0.12 – 0.81	-0.44	.040 *	.381
	V1		0.44 (0.19 – 0.74)	0.58							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 36: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de MEMORIA

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
CERAD 3er (Pd)	V3	13	8.86 (8.29 – 9.43)	1.41	0.62	12	.274 ^{NS}	N.S.	0.29	.266 ^{NS}	.029
	V1		8.57 (7.93 – 9.19)	1.16							
CERAD 3er (Z)	V3	13	0.47 (-0.14 – 0.98)	1.21	0.86	12	.204 ^{NS}	N.S.	0.33	.202 ^{NS}	.053
	V1		0.14 (-0.47 – 0.71)	1.01							
CERAD R. diferido (Pd)	V3	13	7.07 (6.07 – 8.00)	2.37	-0.54	12	.298 ^{NS}	N.S.	-0.36	.289 ^{NS}	.022
	V1		7.43 (6.48 – 8.36)	1.83							
CERAD R. diferido (Z)	V3	13	-0.29 (-0.88 – 0.29)	1.24	-0.37	12	.359 ^{NS}	N.S.	-0.13	.361 ^{NS}	.011
	V1		-0.16 (-0.57 – 0.26)	0.96							
CERAD Reconoci. (Pd)	V3	13	19.71 (19.43 – 19.93)	0.61	0.27	12	.397 ^{NS}	N.S.	0.07	.402 ^{NS}	.005
	V1		19.64 (19.09 – 20.00)	0.84							
CERAD Reconoci. (Z)	V3	13	0.08 (-0.22 – 0.35)	0.59	0.34	12	.368 ^{NS}	N.S.	0.09	.365 ^{NS}	.009
	V1		-0.01 (-0.58 – 0.35)	0.84							
A-GRN+											
CERAD 3er (Pd)	V3	9	7.25 (6.50 – 7.88)	1.39	-2.76	8	.014 *	0.62 – 1.88	-1.25	.027 *	.521
	V1		8.50 (7.88 – 9.13)	1.07							
CERAD 3er (Z)	V3	9	-0.80 (-1.35 – -0.35)	0.94	-2.81	8	.013 *	0.44 – 1.41	-0.96	.038 *	.531
	V1		0.16 (-0.46 – 0.74)	0.91							
CERAD R. diferido (Pd)	V3	9	6.25 (5.13 – 7.38)	2.25	-0.55	8	.299 ^{NS}	N.S.	-0.25	.286 ^{NS}	.042
	V1		6.50 (5.88 – 7.00)	1.19							
CERAD R. diferido (Z)	V3	9	-0.28 (-1.17 – 0.57)	1.16	0.01	8	.496 ^{NS}	N.S.	0.00	.460 ^{NS}	.000
	V1		-0.28 (-0.73 – -0.21)	0.55							
CERAD Reconoci. (Pd)	V3	9	19.75 (19.50 – 19.88)	0.46	1.43	8	.098 ^{NS}	N.S.	0.38	.075 ^{NS}	.225
	V1		19.38 (19.13 – 19.63)	0.52							
CERAD Reconoci. (Z)	V3	9	0.20 (-0.08 – 0.42)	0.40	1.38	8	.105 ^{NS}	N.S.	0.35	.112 ^{NS}	.213
	V1		-0.15 (-0.47 – 0.46)	0.46							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 37: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de FUNCIONES VISUOCONSTRUCTIVAS

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
Cubos (Pd)	V3	13	49.31 (43.10 – 55.27)	13.96	2.71	12	.008**	1.94 – 7.97	4.95	.012 *	.329
	V1		44.40 (36.00 – 51.71)	15.84							
Cubos (Z)	V3	13	1.29 (0.71 – 1.85)	1.31	3.20	12	.003**	0.25 – 0.83	0.54	.003**	.406
	V1		0.75 (0.29 – 1.23)	1.02							
A-GRN+											
Cubos (Pd)	V3	9	34.44 (21.33 – 47.74)	21.06	-0.85	8	.210 ^{NS}	N.S.	-2.22	.196 ^{NS}	.083
	V1		36.67 (28.17 – 45.78)	14.33							
Cubos (Z)	V3	9	0.33 (-0.59 – 1.22)	1.49	-0.60	8	.283 ^{NS}	N.S.	-0.22	.267 ^{NS}	.043
	V1		0.56 (0.15 – 1.00)	0.73							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

**= Altamente significativo al 1% (P<.010)

Anexo 38: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de FUNCIONES EJECUTIVAS

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
GRN-											
TMT-B (Pd)	V3	13	60.31 (48.83 – 74.98)	30.81	1.77	12	.048 *	N.S.	13.25	.076 NS	.173
	V1		47.06 (39.57 – 54.49)	15.55							
TMT-B (Z)	V3	13	0.17 (-0.47 – 0.65)	1.10	-2.30	12	.018 *	0.08 – 1.21	-0.65	.017 *	.260
	V1		0.81 (0.37 – 1.23)	0.97							
Semejanzas (Pd)	V3	13	22.25 (20.46 – 24.19)	3.79	0.30	12	.385 NS	N.S.	0.25	.385 NS	.006
	V1		22.00 (19.40 – 24.79)	4.98							
Semejanzas (Z)	V3	13	1.12 (0.75 – 1.52)	0.75	1.70	12	.055 NS	N.S.	0.29	.057 NS	.161
	V1		0.83 (0.37 – 1.29)	0.90							
FVF-P (Pd)	V3	13	20.88 (19.25 – 22.44)	4.16	2.51	12	.012 *	1.01 – 5.62	3.50	.012 *	.296
	V1		17.38 (15.13 – 19.63)	4.73							
FVF-P (Z)	V3	13	0.60 (0.23 – 0.97)	0.92	2.97	12	.050 *	0.31 – 1.21	0.79	.050 *	.370
	V1		-0.18 (-0.58 – 0.25)	0.87							
Aritmética (Pd)	V3	13	13.56 (11.81 – 15.25)	3.48	-2.88	12	.055 NS	0.62 – 2.94	-1.88	.013 *	.356
	V1		15.44 (13.38 – 17.57)	4.10							
Aritmética (Z)	V3	13	0.56 (-0.06 – 1.22)	1.19	-2.03	12	.030 *	0.02 – 0.79	-0.42	.032 *	.216
	V1		0.98 (0.42 – 1.62)	1.10							
WCST Error persev. (Z)	V3	13	-0.54 (-0.80 – -0.26)	0.58	-0.45	12	.330 NS	N.S.	-0.08	.325 NS	.015
	V1		-0.46 (-0.91 – -0.01)	0.88							
WCST Error no persev. (Z)	V3	13	-0.23 (-0.75 – 0.25)	1.09	0.79	12	.222 NS	N.S.	0.29	.227 NS	.046
	V1		-0.51 (-1.13 0.06)	1.24							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V3	13	-0.38 (-0.79 – -0.03)	0.86	0.53	12	.303 NS	N.S.	0.11	.298 NS	.021
	V1		-0.49 (-1.04 – -0.00)	1.09							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.050)

Anexo 39: Test de diferencia de medias. Seguimiento 3ª medida vs 1ª medida de las variables de FUNCIONES EJECUTIVAS

Variable / Medida	N	Media (IC 95%)	D.E.	Test MR: Student			IC 95% de la diferencia absoluta	Bootstrap		Tamaño efecto R ²	
				t	gl	P		Dif. media	P		
A-GRN+											
TMT-B (Pd)	V3	9	83.14 (57.29 - 112.00)	44.97	1.30	8	.121 ^{NS}	N.S.	15.43	.202 ^{NS}	.219
	V1		67.71 (54.63 - 83.51)	25.87							
TMT-B (Z)	V3	9	0.05 (-0.97 1.14)	1.47	0.17	8	.436 ^{NS}	N.S.	0.05	.432 ^{NS}	.005
	V1		0.00 (-0.90 0.89)	1.23							
Semejanzas (Pd)	V3	9	20.00 (17.14 - 23.11)	4.58	-0.75	8	.241 ^{NS}	N.S.	-0.86	.247 ^{NS}	.022
	V1		20.86 (16.89 - 24.14)	5.700							
Semejanzas (Z)	V3	9	0.71 (0.24 - 1.19)	0.89	-0.55	8	.302 ^{NS}	N.S.	-0.14	.297 ^{NS}	.010
	V1		0.86 (0.19 - 1.33)	0.88							
FVF-P (Pd)	V3	9	18.71 (13.86 - 24.00)	7.48	0.29	8	.389 ^{NS}	N.S.	0.29	.390 ^{NS}	.002
	V1		18.43 (13.00 - 24.14)	8.50							
FVF-P (Z)	V3	9	0.52 (-0.14 - 1.24)	1.15	0.83	8	.218 ^{NS}	N.S.	0.19	.212 ^{NS}	.043
	V1		0.33 (-0.33 - 1.10)	1.25							
Aritmética (Pd)	V3	9	14.86 (12.43 - 17.14)	4.10	0.00	8	.500 ^{NS}	N.S.	0.00	.500 ^{NS}	.000
	V1		14.86 (12.71 - 17.00)	3.85							
Aritmética (Z)	V3	9	1.14 (0.48 - 1.86)	1.17	0.73	8	.246 ^{NS}	N.S.	0.19	.257 ^{NS}	.063
	V1		0.95 (0.52 - 1.43)	0.80							
WCST Error persev. (Z)	V3	9	-0.54 (-1.18 - 0.10)	0.89	-0.51	8	.313 ^{NS}	N.S.	-0.17	.312 ^{NS}	.042
	V1		-0.37 (-0.68 - -0.19)	0.42							
WCST Error no persev. (Z)	V3	9	-0.70 (-1.27 - -0.17)	0.83	-0.56	8	.296 ^{NS}	N.S.	-0.14	.298 ^{NS}	.050
	V1		-0.56 (-0.88 - -0.26)	0.50							
WCST Respuestas conceptuales (Z)	V3	9	-0.76 (-1.37 - -0.19)	0.82	-1.84	8	.086 ^{NS}	N.S.	-0.43	.073 ^{NS}	.361
	V1		-0.33 (-0.70 - 0.00)	0.57							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.050)

