

CORRELATOS NEUROANATÓMICOS Y EL DÉFICIT LINGÜÍSTICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DIAGNÓSTICO TEMPRANO*

Neuroanatomical correlates and linguistic deficit in alzheimer disease: early diagnosis

Alina Vélez Valle**
Alma Delia Luna Cortés***

* Este artículo de revisión es producto de la línea de investigación “Neurociencia y Conducta”, dirigido por el profesor Rosario Iodice y Felipe Ernesto Parrado Corredor. Los derechos patrimoniales de este producto corresponden a la Universidad Católica de Pereira, los derechos morales a sus autores.

** Licenciada en Psicología, Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, séptimo semestre, Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS, Universidad de Guadalupe. Contacto: alina.velez.valle@gmail.com

*** Estudiante de la licenciatura en Psicología de la Universidad Autónoma de Nayarit. Contacto: almita_520@hotmail.com

RESUMEN:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia neurodegenerativa; conlleva la pérdida neuronal irreversible y deterioro progresivo de las funciones cognitivas. Los criterios actuales para su diagnóstico presentan el inconveniente de que, cuando se cumplen, ya se ha desarrollado una demencia, por lo que es tarde para que se modifique el curso de la enfermedad mediante una intervención. Este trabajo se ha dado a la tarea de revisar estudios sobre las correlaciones hechas de las áreas cerebrales tempranamente afectadas (hipocampo, corteza entorrinal, neocorteza) y aquellas pruebas neuropsicológicas que detecten cambios cognitivos, especialmente lingüísticos, en la EA prodrómica. Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 15 años.

PALABRAS CLAVES:

Alzheimer preclínico, EA prodrómica, diagnóstico precoz, análisis de la voz.

ABSTRACT:

The Alzheimer disease (AD) is the most common cause of neurodegenerative *insanity* that leads to irreversible neuronal loose and progressive deterioration of cognitive functions. The actual criteria to diagnosis present the drawback that when they're done an insanity has already developed, so that is late to modify the disease path through an intervention.

Because of that, this paperwork has given the job to review studies about the correlations made in early affected brain areas (hippocampus, entorhinal cortex, and neocortex), and those neuropsychological trials that detect cognitive changes, especially linguistic, in prodromal AD. The used methodology consist in the bibliographic research of the last 15 years.

KEY WORDS:

Pre-clinical Alzheimer, prodromal AD, early diagnosis, voice analysis.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia neurodegenerativa, responsable del 70 al 76% de los casos de demencia en los países desarrollados (Molinuevo, 2011). Esta enfermedad de inicio insidioso lleva a la pérdida neuronal irreversible y deterioro progresivo de las funciones cognitivas, como la memoria, el lenguaje, el juicio, la toma de decisiones y la orientación al entorno físico, entre otras (Selkoe, 2001), y causa finalmente la muerte.

En el año 2006, el número de individuos mayores de 65 años excedió los 700 millones de personas en el mundo. Predicciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2020 gran parte de América Latina tendrá 10% de su población mayor de 60 años de edad, lo que incrementará el número de casos de demencia (Llibre, 2008). Indudablemente esto aumentará la prevalencia de enfermedad de Alzheimer (EA), así como los otros tipos de demencias (Mimenza y Aguilar, 2013) ya que la edad es el principal factor de riesgo para estos padecimientos.

Según el Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM), se estima un 6,1% de prevalencia de demencia con una incidencia de 27,3/1000 personas al año. En Colombia se ha determinado una prevalencia de demencia de 1,8 y 3,4% en grupos de pacientes mayores a 65 y 75 años respectivamente (Ruiz, Nariño y Muñoz, 2010). En 2015, la Primera Conferencia Ministerial de la OMS sobre la Acción

Mundial contra la Demencia estimó en 47,5 millones el número de casos en el mundo.

En lo que concierne a la EA se ha observado que años antes de que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas ya se evidencian cambios estructurales en diferentes áreas cerebrales. Se han identificado varios mecanismos por los que se produce la EA (Figura 1); sin embargo, en términos simples, son dos cambios neuropatológicos fundamentales: los depósitos extracelulares cerebrales de amiloide (A β , péptido resultante de la degradación de la proteína precursora de amiloide) en forma de placas seniles; y una degeneración intracelular neurofibrilar (ovillos de neurofilamentos) de la proteína tau hiperfosforilada, que es parte del citoesqueleto y habla de la gravedad de la enfermedad. En las zonas tempranamente afectadas por estos procesos patológicos, se observa menor volumen cerebral y crecimiento ventricular, siendo este daño la huella de la EA preclínica (Moon et al., 2015, p.6).

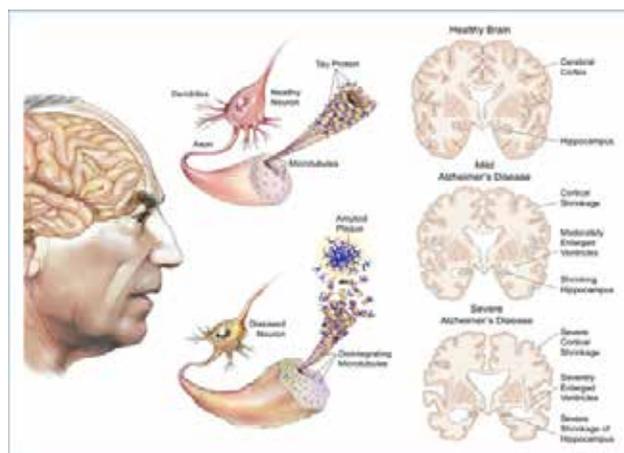


Figura 1. Daños producidos en la EA¹

1. Extraído de <http://alzheimer-premedico.blogspot.mx>

El término de EA prodrómica o preclínica se refiere a la fase previa al desarrollo de las manifestaciones clínicas características de la EA. Este concepto se sustenta en la evidencia de que el proceso patológico cerebral de la EA empieza años antes del cuadro clínico -como ya se mencionó en el párrafo anterior- (Molinuevo, 2011). En este grupo de pacientes se pueden observar ya desde ese momento, pequeños déficits en la memoria episódica y semántica, presentan también dificultades incipientes en la recuperación de datos semánticos, lo que nos hablaría de una afectación en el lenguaje (Valls-Pedret, Molinuevo y Rami, 2010). Por otro lado, el resto de dominios cognitivos se encuentra dentro del rango de funcionamiento normal. Ardila et al. (2000) 78 females mencionan que las quejas de memoria junto con déficits atencionales sutiles podrían ser los síntomas más tempranos de la EA, cuando no hay sintomatología clínica objetiva.

Para realizar el diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer, el criterio de referencia sigue siendo clínico e impreciso. El diagnóstico de demencia implica que las alteraciones cognitivas y conductuales produzcan un deterioro importante en la funcionalidad de la persona, afectando su desempeño en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria requiriendo asistencia (Knopma, DeKosky, Cummings, Chui, Corey Bloom, Relkin et al., 2001). Dicha situación plantea un conflicto ya que en el momento del diagnóstico, la intervención no resulta eficiente, al contrario de lo que sucedería si se detectara precozmente, antes de que ocurran los déficits irreversibles. Así, para la etapa preclínica aún no existen criterios clínicos aprobados para su diagnóstico (Albert, DeKosky, Dickson & Al., 2011; McKhann et al., 2011; Petersen, 2012).

Molinuevo (2011) explica lo que se conoce como “la forma biológica de la EA”, que considera la disminución de la proteína β amiloide $A\beta_{42}$ y el aumento de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo. El uso de los biomarcadores en LCR junto con mediciones del hipocampo, corteza entorrinal y amígdala por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones “pueden hacer posible efectuar diagnósticos más tempranos y etiológicos” (Molinuevo, 2011, p. 39). Sin embargo, “Aunque la capacidad predictiva de los biomarcadores es muy elevada, no se ven superados con claridad por una evaluación neuropsicológica dirigida a resaltar los déficits más frecuentes de la EA (fundamentalmente memoria episódica y de lenguaje)” (García et al., 2014, p. 311), como han demostrado seguimientos longitudinales de cohortes prospectivos de pacientes categorizados clínicamente como deterioro cognitivo leve (DCL; Palmqvist et al., 2012). En adición, en lo que concierne al diagnóstico, la evaluación cognitiva es más accesible a la población, no invasiva, proporcionándonos datos clínicos valiosos. Así, Petersen (2003, citado por Montañés y Matallana, 2010), sugiere que la evaluación neuropsicológica adecuada posee gran relevancia para poder detectar tempranamente los casos de DCL, Alzheimer, entre otras patologías relacionadas.

Por lo antes expuesto, el objetivo de este artículo es hacer una revisión detallada de los estudios sobre las diferentes áreas cerebrales afectadas tempranamente en la progresión de la EA, los déficits que provocan, especialmente lingüísticos, así como determinar las técnicas de detección temprana hasta el momento, tratando de identificar aquellas pruebas que sean más sensibles, específicas, novedosas, accesibles

y de fácil aplicación. El hecho de centrarse en el lenguaje se debe a que es un área a la que no se le ha prestado gran atención en cuanto a la importancia de su evaluación para detectar esta enfermedad, lo cual implicaría un abordaje novedoso. Es preciso estar atentos a los cambios en la fluidez del lenguaje para poder detectar alteraciones sutiles que nos estarían hablando de una EA incipiente.

¿Por qué el lenguaje y no otra función?: El lenguaje constituye, para los recientes estudios de detección temprana de EA, una fuente confiable de elementos diagnósticos: “La demencia tipo Alzheimer no sólo se manifiesta desde el punto de vista clínico, sino que trae como consecuencia fallas comunicativas y discursivas” (Hernán, Valles y Rodríguez, 2015). En la investigación transcultural hispano-argentina sobre las categorías semánticas de sujetos ancianos sanos y con la enfermedad de Alzheimer, se resalta la importancia del estudio de patologías, como el deterioro semántico en la EA, considerándolo de alto valor descriptivo, diagnóstico y terapéutico.

Ahora se abordarán las áreas inicialmente afectadas en la EA. Se ha afirmado que las lesiones neurofibrilares comienzan en el lóbulo temporal medial, en la corteza entorrinal y en el hipocampo, interrumpiendo la red neuronal para la memoria episódica (Weintraub, Wicklund & Salmon, 2012) (Weintraub, Wicklund & Salmon, 2012), por lo que se ve afectado el aprendizaje de nueva información (síntoma inicial).

Se observa disminución del hipocampo en ambos hemisferios y atrofia del precuneus; esto se relaciona con el recuerdo inmediato y demorado (Stratmann et al., 2015), lo que

se manifiesta en el desenvolvimiento del lenguaje. Moon et al. (2015) señalan que existe asociación entre fallos en el recuerdo tardío y datos de neuroimagen estructural, e identifican lesiones en áreas temporal medial (hipocampo, parahipocampo y amígdala), así como lesiones en el área frontal.

A medida que la enfermedad progresa, la patología se extiende hacia la región temporal inferior y lateral, y regiones neocorticales, lo que podría explicar la disfunción temprana de la memoria semántica que se observa en pacientes que aún no presentan demencia en la EA prodrómica (Molinuevo, 2011). En cuanto a los correlatos con las tareas cognitivas, en el estudio de Gardini et al. (2015) los pacientes mostraron un extenso declive en la memoria semántica, memoria de trabajo, en la fluidez de categoría o semántica, nominación visual, nominación por definición, asociación de palabras y lectura. Los pacientes presentaron un aumento en la conectividad de la red en modo automático (*default mode network-DMN*) entre las regiones prefrontales mediales y la corteza cingulada posterior así como entre la corteza cingulada y el hipocampo anterior y parahipocampo.

Las áreas cerebrales deterioradas llevan a las primeras manifestaciones de la afectación del lenguaje. Cullell, Bruna y Puyuelo (2006) señalan que se altera en primer lugar la fluidez semántica, con dificultad para encontrar palabras, describir escenas, y disminuye el vocabulario espontáneo; después, anomia semántica en pruebas de denominación de imágenes u objetos; posteriormente, una afasia transcortical con repetición conservada, agramatismo, errores parafásicos, empobrecimiento del contenido del lenguaje y, finalmente, una afasia con

dificultad para la comprensión y la repetición (Ullman, 2004)

En la fase media de la EA, los déficits de comprensión se hacen presentes; los pacientes evolucionan a una afasia de tipo transcortical sensorial o también denominada de Wernicke (circunvolución

temporal superior y media), una alteración en la comprensión auditiva y en la capacidad para repetir.

Finalmente, en la fase avanzada se reduce la fluidez verbal a medida que avanza el proceso degenerativo, afectando la tercera circunvolución frontal, área opercular y

Etapa de EA	Función afectada	Área afectada
Preclínica	Déficit de memoria episódica (Aprendizaje de nueva información) Déficit de memoria semántica (Recuperación de datos semánticos) Déficit atencionales Recuerdos inmediatos y demorados Declive en memoria de trabajo Declive en fluidez categórica Declive en nominación visual Declive en nominación por definición Asociación de palabras y lectura Aumento de conectividad de red en modo automático Fluidez semántica Afasia transcortical Afasia con dificultades para la comprensión y repetición	Lóbulo temporal medial (Mayor volumen cerebral y crecimiento ventricular) Corteza entorrinal Hipocampo (Disminución de volumen) Parahipocampo Giro Parahipocampal Amígdala Área frontal Medio del giro Temporal Medial Región Temporal Inferior y lateral (Pérdida de sustancia gris) Regiones neocorticales (Pérdida de sustancia gris)
Fase media	Déficits de comprensión Afasia transcortical Alteración en la comprensión auditiva y capacidad para repetir	Circunvolución temporal y media
Fase avanzada	Reducción de fluidez verbal Alteración de la comprensión Afasia global Pérdida total del lenguaje	Tercera circunvolución frontal Área opercular y triangular

Tabla 1. Correlación entre áreas cerebrales afectadas y déficits cognitivos.

triangular. También se presenta alteración de la comprensión, llevando al paciente a una afasia global y una pérdida total del lenguaje (Deramecourt et al., 2010). En la Tabla 1 se resume lo expuesto anteriormente:

Diagnóstico neuropsicológico precoz: evaluación del lenguaje

En los últimos años se ha dado gran importancia al diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, especialmente en su fase prodrómica o preclínica, donde la evaluación neuropsicológica cobra gran relevancia. Se han identificado los síntomas cognitivos y conductuales más sobresalientes y tempranos de la enfermedad, lo cual contribuye a su estatificación y seguimiento. Es también claro que los síntomas tempranos de la enfermedad representan el foco de las redes neuroanatómicas específicas con déficits clínicos compatibles con el lugar anatómico de impacto (Weintraub et al., 2012). Es por ello que resulta relevante el uso de pruebas neuropsicológicas que faciliten el diagnóstico de la EA en fases tempranas; sin embargo, la prueba más utilizada, según Cuetos, Menéndez y Calatayud (2007), es el test Minimental de Folstein, por su rapidez y fácil aplicación; el problema, mencionan los autores, es su baja sensibilidad, baja especificidad y sesgo cultural (nivel educativo alto o bajo). Como consecuencia de contar con pruebas neuropsicológicas de sencilla aplicación, rapidez y sensibilidad, se han desarrollado numerosos test al grado de perder el control sobre la aplicación o consenso de utilización por los diferentes centros de evaluación clínica.

Numerosos estudios han mostrado que los pacientes con EA tienen un desempeño deficiente en una variedad de pruebas

de memoria episódica como recuerdo espontáneo, aprendizaje de pares asociados, etc. (Salmon, 2000).

Por otro lado, en la literatura clásica sobre la EA se le ha dado mayor peso a la valoración del deterioro de la memoria, mientras que lo referente al lenguaje ha recibido poca atención. La etapa preclínica de la EA y el DCL constituyen un objetivo primordial de la investigación de marcadores tempranos de la EA. De esta manera, déficits en el lenguaje ocurren de manera temprana y el rendimiento en tareas verbales es un criterio diagnóstico importante tanto para la EA como para el DCL (Taler & Phillips, 2008).

El habla de un paciente con Alzheimer es fluida, articulada y, en general, preservada fonológica y morfosintácticamente (Martínez, Meilán, Pérez, Carro y Arana, 2012, pp. 16; Bayles, 2003) hasta las fases avanzadas de la enfermedad, salvo en los procesos lingüísticos asociados a la memoria léxico semántica (Ullman, 2004). Los pacientes con EA experimentan anomia, reducida fluidez verbal, incremento en los errores parafásicos y, en general, dificultades en el discurso que se hace más evidente conforme avanza la enfermedad (Facal et al., 2009). Todos estos déficits reflejan alteraciones en el lenguaje que implican daños en las representaciones léxico-semánticas o dificultades en su acceso (Ullman, 2004).

Actualmente, los estudios sobre los trastornos del lenguaje y la EA se enfocan en la utilidad que tienen como predictores de la progresión de posible EA, como lo establecen Tosto et al. (2015). Al analizar en un estudio transversal una muestra de 153 sujetos con EA leve, de los cuales el 37% fue clasificado como pacientes de progresión rápida, a través del componente ejecutivo/

lenguaje del MMSE el cual predijo un rápido descenso, se concluyó que el deterioro del lenguaje es altamente predictivo de una rápida progresión de la EA.

De igual modo, un meta-análisis concluye que el detrimento del lenguaje muestra un efecto significativo de deterioro cognitivo en pacientes preclínicos con EA, años antes del establecimiento del diagnóstico clínico (Bäckman, Jones, Berger, Laukka & Small, 2005; Deramecourt et al., 2010), lo que lo hace especialmente útil para la detección del deterioro cognitivo leve.

Existe evidencia de que las personas con DCL con impedimentos en varios dominios, incluyendo el lenguaje, son más propensas a desarrollar Alzheimer que quienes tienen un deterioro solamente de memoria. Por lo tanto, la comprensión de la naturaleza del trastorno del lenguaje y, posiblemente, la identificación de medidas sensibles de deterioro lingüístico constituyen una herramienta vital en la detección precoz de la EA (Taler & Phillips, 2008; Tosto et al., 2015).

Las pruebas neuropsicológicas más usadas para evaluar el procesamiento semántico son el test de fluidez verbal y el de nominación. Las pruebas de fluidez se dividen en fonológica y semántica. Se han observado mayores deficiencias en fluidez semántica (más en verbos que en sustantivos) que en fonológica en DCL y puede ser un factor predictivo positivo de demencia (Mueller et al., 2015). Así, la utilidad diagnóstica de la fluencia semántica en cuanto a la EA en etapas tempranas tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,5% (Taler & Phillips, 2008).

Las alteraciones en fluidez fonológica no son muy comunes en DCL y EA temprana, lo que nos indicaría que no son resultado de disfunción ejecutiva o inhibitoria, como lo pudiera ser en el aspecto semántico. Estas pruebas son consideradas como un indicador fiable del deterioro del lenguaje (Laws, Duncan & Gale, 2010), de la EA y del DCL (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson & Hodges, 2006; Taler & Phillips, 2008). No obstante, en otra revisión se menciona que descensos más pronunciados en ambas medidas de fluidez, distinguen la EA preclínica de las personas con deterioro cognitivo (Clark et al., 2014; Clark, Gatz, Zheng, Chen & Mack, 2010).

Las pruebas de nominación evalúan otro aspecto del deterioro del lenguaje que aparece tempranamente en el curso de la EA: la falta de etiqueta verbal o anomia. El Test de denominación de Boston explora esta dimensión. En nuestro medio contamos con una versión del test de Boston adaptada y normalizada. También, esta subprueba de denominación se halla en el WAIS (Escala de Inteligencia Weschler para Adultos), donde en combinación con el Test de Boston se ha demostrado que es sensible a los cambios cognitivos asimétricos a principios de la EA, donde un hemisferio se ve afectado más que el otro (Taler & Phillips, 2008). Por otro lado, Storandt et al. (2002) reportaron tasas más rápidas de declive en el Test de Boston conforme el deterioro cognitivo progresa.

De particular interés, los déficits en denominación de caras famosas fue altamente predictivo de conversión a EA en individuos con EA preclínica. En una línea similar, Semenza, Mondini, Borgo, Pasini y Sgara-Mella (2003) demostraron que las

pruebas de recuperación de nombre propio, tanto en la descripción como en nombrar las caras, eran más sensibles en EA temprano (comparable con DCL) que en otros.

En cuanto al procesamiento semántico, los resultados de las pruebas de lenguaje estandarizadas, como el Token Test, sugieren que los individuos con DCL a menudo presentan déficits manifiestos en el procesamiento semántico (como es la comprensión), aunque esto no es siempre el caso (Alexopoulos et al., 2006; Sacuiu et al., 2005). Ribeiro et al. (2006) encontraron dificultades significativas en esta prueba en un 33,7% de sus participantes con DCL. Como tal, las herramientas para la detección de los déficits sutiles en el dominio léxicosemántico son de particular interés, ya que estos permitirían una mayor sensibilidad de pronóstico para AD (Taler & Phillips, 2008).

Forbes, Venneri, y Shanks (2002) evaluaron el habla espontánea de los pacientes con EA temprano y controles. Utilizaron una tarea de descripción de una imagen simple y una compleja; encontraron que, si bien ambas tareas permiten distinguir pacientes con EA de los controles, solo la tarea de la imagen compleja fue capaz de diferenciar entre pacientes con EA temprano y sujetos control sanos. Se observaron diferencias significativas en producción de parafasias semánticas, retrasos para encontrar palabras, evaluación de errores y la información transmitida. El patrón de los errores observados en estos estudios apunta a un deterioro en el funcionamiento léxicosemántico en estos individuos (Forbes-McKay, Shanks & Venneri, 2013).

Existen test estandarizados que conjuntan las pruebas antes mencionadas, como el Test de Cuetos-Vega y el Evaluación Cognitiva

de Montreal. Este último (Nasreddine et al., 2005) evalúa una serie de funciones cognitivas, incluyendo nombres de animales, fluidez fonológica y repetición de frases. Tanto la fluidez y la denominación discriminan adecuadamente entre la EA, DCL y ancianos sanos, con 90% de sensibilidad y especificidad del 100% para DCL. Sin embargo, en la adaptación al español depende en gran medida del grado de educación de los pacientes, por lo que necesario un ajuste en este sentido para que sea posible discriminar a los pacientes de escolaridad baja y demencia (Zhou et al., 2015).

Es importante mencionar que los individuos con menor número de años de educación formal comparados con los de mayor escolaridad, presentan mayor riesgo para padecer demencia. Lo anterior se encuentra relacionado con la reserva cognitiva, que permite al individuo compensar de forma apropiada los cambios cerebrales que ocurren en la EA y otras demencias. Un mayor número de años de escolaridad incrementa las conexiones sinápticas y establece nuevas redes para mejorar el procesamiento mental (Mimenza, Aguilar, López & Gutiérrez, 2014); además, dicha reserva podría enlentecer la evolución del deterioro de la fluencia lectora (Martínez, Meilán, García, Carro & Arana, 2012).

El Test de Cuetos-Vega (TCV) es una prueba de alta capacidad discriminativa del deterioro cognitivo, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 86%. Consta de 10 tareas, la mitad de ellas de lenguaje: tres pruebas de fluidez (fonológica, semántica, nombres propios); tres de denominación (por definición, objetos, nombres propios); dos de recuerdo inmediato (de lista de palabras,

de datos de una persona); y una de recuerdo demorado de los datos de una persona (Cuetos, Menéndez & Calatayud, 2007). La puntuación total máxima es de 100 puntos.

Se ha demostrado que las pruebas de lenguaje que incluye tienen un mayor valor discriminativo para la EA en las primeras etapas de la enfermedad (fluidez verbal y nominación de objetos) que las pruebas de memoria episódica habitualmente empleados, a pesar de que las pruebas de lenguaje no son específicos para el procesamiento del lenguaje, sino más bien básicamente para evaluar la memoria semántica (Martínez, Meilán, García, Carro & Arana, 2012). De la misma manera, el TCV ha manifestado ser más sensible que el MMSE a la predicción de los resultados de la fluencia lectora. Esto puede ser debido a que, de las 10 tareas que la componen, 5 de ellas evalúan lenguaje, lo que la hace más sensible a la evaluación de los aspectos relacionados con el mismo que el MMSE.

Abordaje novedoso: análisis prosódico de la voz

De este modo, la naturaleza subyacente de los déficits demostrados en las pruebas ya mencionadas se ha debatido, pero hay evidencia de que reflejan el deterioro de la estructura y el contenido de la memoria semántica (es decir, el conocimiento general de hechos, conceptos y los significados de las palabras) que soporta el lenguaje (Taler & Phillips, 2008). Parece que esto se debe a la presencia de una atrofia importante en el lóbulo temporal medial, que puede estar presente a partir de la fase prodrómica de la enfermedad.

Por otra parte, sus consecuencias características podrían ser detectadas por análisis acústico de la frecuencia de la voz, la amplitud y la periodicidad, acompañado de los parámetros de tiempo, tales como las relaciones de producción y la vacilación. Estas variables prosódicas pueden proporcionar datos sobre los procesos cognitivos, como la planificación lingüística, la organización estructural de la memoria semántica, la producción (Hoffmann et al., 2010), la palabra de nomenclatura (Tirado, Muñoz, Aguirre, Pineda y Lopera, 2004) y el acceso al léxico-memoria semántica (Valls-Pedret et al., 2010). Estas variables de voz ya han sido consideradas como biomarcadores prodrómicos detectables en otros trastornos, tales como la enfermedad de Parkinson (Martínez-Sánchez, 2010; Martínez-Sánchez et al., 2015).

Por esta misma línea lingüística, en los últimos años se ha visto que la alteración en la capacidad comunicativa es uno de los síntomas característicos de la enfermedad de Alzheimer; los cambios prosódicos del habla son un indicador temprano de ella. De esta manera, se ha estudiado la prosodia del habla espontánea en pacientes con EA, dada su facilidad de evaluación y el mínimo malestar que produce en el paciente (Hoffmann et al., 2010). En un estudio comparativo se menciona que los pacientes con EA leve a moderada requieren mayor tiempo para encontrar las palabras en su discurso y presentan mayor cantidad de frases vacías e indefinidas, las cuales son más cortas, menos complejas y con menos variedad de entonación. También, corrigen en menor medida sus errores (Forbes-McKay et al., 2013).

Es por lo anterior que en este apartado nos centraremos en evaluaciones que comprendan los aspectos característicos del habla, como lo son acento, tono, intensidad, velocidad, ritmo, movimientos melódicos, así como la duración de sonidos, sílabas, palabras, enunciados y pausas, lo que es un importante indicador de las estructuras expresivas del habla que contribuye, en su conjunto, a la percepción del habla prosódica. Esto resulta novedoso, ya que el análisis del discurso de las personas con EA temprana no se ha difundido ampliamente como método de detección precoz.

Se han empleado pruebas de lectura con fines diagnósticos en la EA, ya que implica gran dificultad el procesamiento simultáneo de componentes ortográficos, fonológicos y semánticos (Noble, Glosser & Grossman, 2000): “La prueba más utilizada, el *National Adult Reading Test*, consiste en una tarea de lectura en lengua inglesa, rápida de administrar, de palabras infrecuentes e irregularmente deletreadas, capaz de detectar el DCL así como la evolución de la EA” (Martínez et al., 2012).

En un trabajo comparativo de la Universidad de Murcia y de Salamanca se describe una técnica útil para cuantificar el grado de déficit en el habla de los pacientes con EA mediante una tarea de lectura. Se utilizó el modelo de computadora *Prosogram* para analizar los contornos prosódicos de la voz y el programa *Praat 5.1.42*, programa informático que permite realizar análisis acústicos, síntesis articulatoria, edición y manipulación de señales de audio. Los resultados indican que las variaciones normales del tono, así como en la estructura silábica, están reducidas en el grupo de EA, lo que provoca un habla prosódicamente

plana. De igual modo, los porcentajes de pausas ($t = -7,72$, $p < ,000$), tiempo sin voz e interrupciones son superiores a los del grupo control. Estos parámetros del habla pueden tener valor diagnóstico y pronóstico de esta demencia (Martínez et al., 2012).

Un estudio distinto realizó un análisis de los parámetros acústicos del habla de pacientes con EA por medio del *software Praat 5.1.42* y su asociación con el déficit lingüístico característico. Los resultados muestran que el aumento en los segmentos sordos se relaciona con este padecimiento, explicando una parte significativa (34%) de la varianza de la puntuación global obtenida en la prueba neuropsicológica TCV. Este componente parece estar relacionado, principalmente, con la capacidad de fluidez fonológica del paciente. De esta forma, estudios de los segmentos sordos en el habla se han utilizado recientemente como uno de los parámetros más importantes para distinguir entre voz normal y voz patológica, lo que permite la elaboración de una prueba diagnóstica de EA (García, Martínez-Sánchez, Carro, Sánchez & Pérez, 2012).

Un estudio piloto español, se centró en el análisis del habla espontánea y respuesta emocional para detectar tempranamente la EA con el uso de nuevas tecnologías y biomarcadores, como el detector de actividad de voz automático (VAD), usando el *software Praat*, del cual se extrajo la voz y segmentos sin voz, como partes de una señal acústica. Se evaluaron las características: duración, frecuencia, tiempo y calidad. Todo esto con el respaldo de una base de datos de grabaciones multicultural y multilingual para que se pueda aplicar en ocho idiomas. Se examinó el potencial de la aplicación de algoritmos inteligentes

a las características del habla obtenidos de pacientes con EA, con el fin de contribuir a la mejora de su diagnóstico y su grado de severidad con buenos resultados. El enfoque es no invasivo, de bajo coste y sin efectos secundarios (López et al., 2013).

En otra investigación se analizaron los parámetros temporales del habla en una tarea de lectura mediante un procedimiento semiautomático. Los resultados señalan que la lectura de los pacientes con EA se caracteriza por una reducida velocidad de elocución y articulación, una baja efectividad del tiempo de fonación, así como un incremento del número y la proporción de las pausas. Los algoritmos de procesamiento de la señal aplicados a las grabaciones de fluidez lectora demostraron su capacidad para discriminar entre ambos grupos con una precisión del 80% (especificidad 74,2%; sensibilidad 77,1%) mediante la velocidad de elocución. Por ello, se llegó a la conclusión de que el análisis de dichos parámetros permite discriminar entre sujetos asintomáticos y con la EA en fase leve, a la vez que ofrece información del estado del lenguaje de estos pacientes (Martínez et al., 2012).

Con la revisión de los trabajos mencionados se concluye que “el análisis de la fluidez de lectura oral puede representar una herramienta potencial para el análisis objetivo y la cuantificación de los déficits del lenguaje en la EA” (Martínez et al., 2012, p. 325).

Por otro lado, estudios recientes han explorado si el perfil de la conducta interaccional de los pacientes en las conversaciones de la clínica de memoria con un médico puede contribuir a la diferenciación clínica entre los trastornos funcionales de memoria (TFM) y problemas de

memoria relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. Se encontró la existencia de dificultades comunicativas específicas características de los pacientes con una patología neurodegenerativa. Esas dificultades pueden ayudar a diferenciar a los pacientes con demencia de aquellos con TFM. Los resultados demuestran que los perfiles de conversación tienen potencial diagnóstico para ayudar a la detección y el proceso de derivación (Elsey et al., 2015). De este modo, el análisis de la interacción puede ser otra manera de evaluar tempranamente la EA, lo cual derivaría en futuros estudios para delimitar más claramente este punto.

Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer constituye actualmente una problemática de salud pública. Algunos autores la han considerado incluso como una enfermedad de dimensiones pandémicas, debido a la gran cantidad de población que la padece (adultos mayores generalmente). De acuerdo con las estimaciones realizadas por la OMS (2015), el número de adultos mayores ascenderá al doble del que se encuentra actualmente; como referencia, el principal factor de riesgo para la EA es la edad, por lo cual se deduce que también el número de casos con EA aumentará.

La demencia tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, ya que afecta funcionalmente todas las actividades de la vida diaria, lo que además conlleva la presencia de trastornos del estado de ánimo, como depresión. También incrementa el riesgo de muerte, ya que a mayor gravedad de la demencia la supervivencia disminuye en una relación directamente proporcional.

Por estas razones, el diagnóstico precoz permitiría desarrollar estrategias terapéuticas que prevengan o retrasen el inicio de la demencia y ofrecer un pronóstico exacto a aquellos sujetos susceptibles de desarrollar una demencia, lo que retrasaría en cierto modo, todos aquellos problemas que conlleva el tener a un enfermo de Alzheimer. Actualmente, el diagnóstico de la EA se basa en la aplicación de criterios clínicos, exigen la presencia de demencia para poder establecer el diagnóstico probable y precisan de un estudio neuropatológico para poder establecer un diagnóstico definitivo de EA.

Estos criterios implican ciertos inconvenientes de importancia. El principal es que cuando los pacientes cumplen los criterios mencionados ya han desarrollado una demencia, exhiben un deterioro significativo en varias áreas cognitivas, por lo que el grado de patología presente en el cerebro ya es generalizado. Por consiguiente, es demasiado tarde para que puedan beneficiarse de una posible intervención farmacológica y no farmacológica que modifique el curso evolutivo de la enfermedad. Además, estos criterios no permiten un diagnóstico etiológico de EA, sino que este se realiza por exclusión.

Por estos argumentos, es comprensible la necesidad imperativa de diagnosticar la EA en su fase prodrómica con métodos no invasivos, como lo son pruebas neuropsicológicas que sean sumamente sensibles a los pequeños cambios de esta fase y no tener que recurrir a los biomarcadores en el LCR o pruebas de imagen, las cuales significan mayor costo y no son fácilmente accesibles a toda la población, especialmente de Latinoamérica.

De esta forma, se encontraron estudios que correlacionaron las áreas cerebrales afectadas tempranamente (por los ovillos neurofibrilares y las placas seniles de amiloide ocasionando disminución de materia gris) en el curso de la EA con déficits cognitivos leves que nos indicarían las manifestaciones precoces de esta enfermedad. Así, las primeras lesiones se encuentran en el lóbulo temporal medial, es decir, corteza entorrinal e hipocampo; allí el hipocampo izquierdo está relacionado con el rendimiento en tareas de memoria; el giro temporal izquierdo con el rendimiento de tareas de lenguaje; las áreas bilaterales frontales, parietales y occipitales, se correlacionan con el rendimiento de pruebas que comprenden múltiples dominios.

Este trabajo encontró pruebas neuropsicológicas de detección temprana de la EA, especialmente aquellas que se centran en la evaluación del lenguaje. Se observaron mayores deficiencias en pruebas de fluidez semántica que en fonológica, lo que puede ser un factor predictivo positivo de demencia. Así, la utilidad diagnóstica de la fluencia semántica en cuanto a la EA en etapas tempranas tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,5%.

Igualmente, los déficits en denominación de caras famosas fue altamente predictivo de conversión a EA en individuos con EA preclínica. En una línea similar, se demostró que las pruebas de recuperación de nombre propio, tanto en la descripción como en nombrar las caras, eran más sensibles en EA temprano que en otros. Por otro lado, en tareas de descripción de imágenes, solo la tarea de imagen compleja fue capaz de diferenciar entre pacientes con EA temprano y sujetos control sanos.

Existen test estandarizados que conjuntan las pruebas antes mencionadas, como el Test de Cuetos-Vega y el Evaluación Cognitiva de Montreal. Sin embargo, el primero al combinar pruebas de fluidez verbal y nominación, que tienen un mayor poder discriminativo, le da una alta capacidad de detección del deterioro cognitivo, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 86%. De la misma manera, el TCV ha manifestado ser más sensible que el MMSE a la predicción de los resultados de la fluencia lectora.

Por otro lado, un hallazgo relevante de esta investigación en cuanto a la detección precoz, es encontrar que el análisis de la fluencia lectora y las características de la voz en personas con deterioro cognitivo leve puede ser un importante predictor de la EA. De este modo, en la investigación de la Universidad de Salamanca se analizaron los parámetros temporales del habla en una tarea de lectura, usando el *software* analizador de voz *Praat 5.1.42*. Los resultados señalan que la lectura de estos pacientes se caracteriza por una reducida velocidad de elocución y articulación, una baja efectividad del tiempo de fonación, así como un incremento del número y la proporción de las pausas. Los algoritmos de procesamiento demostraron su capacidad para discriminar entre ambos grupos, con una precisión del 80% (especificidad 74,2% y sensibilidad 77,1%) mediante la velocidad de elocución.

Por tanto, se concluye que este último tipo de evaluación sería una herramienta potencial, sensible, de fácil y rápida aplicación para detectar tempranamente los cambios del lenguaje presentes en el estadio prodrómico para intervenir precozmente, haciendo posible un enlentecimiento de la progresión

de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Futuros trabajos deberían valorar la utilidad del procedimiento implementado en el estudio novedoso de análisis de la voz en pacientes con DCL, así como mediante el empleo de diseños longitudinales, con el objeto de estimar su utilidad en el *screening* de la EA, así como enfocarse su valor predictivo positivo (a través de la sensibilidad y especificidad).

Se espera que con los hallazgos de esta investigación se haga posible la extensión de este conocimiento hacia la comunidad científica que trabaja con algún aspecto de la enfermedad en cuestión y en especial a aquellos especialistas que tratan con pacientes que sufren EA, para facilitar su aplicación en la detección temprana de este padecimiento. Se espera que, en un futuro, se realice un modelo de intervención adecuado para enlentecer la progresión de la EA, todo en beneficio de la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

- Adlam, A.-L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 42(5), 675–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909626>
- Albert, M., DeKosky, S., Dickson, D., & Al., E. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's dis-

ease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270–279.

Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., ... Kosik, K. S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515–528. [http://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00041-4](http://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00041-4)

Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520–31. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>

Bayles, K. A. (2003). Effects of working memory deficits on the communicative functioning of Alzheimer's dementia patients. *Journal of Communication Disorders*, 36(3), 209–19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742668>

Clark, D. G., Kapur, P., Geldmacher, D. S., Brockington, J. C., Harrell, L., DeRamus, T. P., ... Marson, D. C. (2014). Latent information in fluency lists predicts functional decline in persons at risk for Alzheimer disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 55, 202–18. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.12.013>

Clark, L. J., Gatz, M., Zheng, L., Chen, Y., & Mack, W. J. (2010). Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical and

prevalent Alzheimer disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 24(6), 461–468. <http://doi.org/10.1177/1533317509345154>. Longitudinal

Cuetos-Vega, F., Menéndez-González, M., & Calatayud-Noguera, T. (2007). Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. Retrieved July 15, 2015, from <file:///Users/ezequielvelezgomez/Downloads/02e7e5320288f6dae7000000.pdf>

Deramecourt, V., Lebert, F., Debachy, B., Mackowiak-Cordoliani, M. A., Bombois, S., Kerdraon, O., Pasquier, F. (2010). Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*, 74(1), 42–9. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7198e>

Elsley, C., Drew, P., Jones, D., Blackburn, D., Wakefield, S., Harkness, K., ... Reuber, M. (2015). Towards diagnostic conversational profiles of patients presenting with dementia or functional memory disorders to memory clinics. *Patient Education and Counseling*, pii: S0738. <http://doi.org/10.1016/j.pec.2015.05.021>

Forbes-McKay, K., Shanks, M. F., & Veneri, A. (2013). Profiling spontaneous speech decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Acta Neuropsychiatrica*, 25(6), 320–7. <http://doi.org/10.1017/neu.2013.16>

García, G., Sendón, J. L., & García, J. (2014). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 58(7), 308–317.

García Meilán, J. J., Martínez-Sánchez, F., Carro, J., Sánchez, J. a., & Pérez, E. (2012).

Acoustic Markers Associated with Impairment in Language Processing in Alzheimer's Disease. *The Spanish Journal of Psychology*, 15(2), 487–494. http://doi.org/10.5209/rev_SJOP.2012.v15.n2.38859

Gardini, S., Venneri, A., Sambataro, F., Cuetos, F., Fasano, F., Marchi, M., ... Caffarra, P. (2015). Increased functional connectivity in the default mode network in mild cognitive impairment: a maladaptive compensatory mechanism associated with poor semantic memory performance. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 45(2), 457–70. <http://doi.org/10.3233/JAD-142547>

Hoffmann, I., Nemeth, D., Dye, C. D., Pákáski, M., Irinyi, T., & Kálmán, J. (2010). Temporal parameters of spontaneous speech in Alzheimer's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(1), 29–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380247>

Laws, K. R., Duncan, A., & Gale, T. M. (2010). "Normal" semantic-phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(5), 595–601. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.04.009>

López-de-Ipiña, K., Alonso, J.-B., Travieso, C. M., Solé-Casals, J., Egiraun, H., Faundez-Zanuy, M., ... Martínez de Lizardui, U. (2013). On the selection of non-invasive methods based on speech analysis oriented to automatic Alzheimer disease diagnosis. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 13(5), 6730–45. <http://doi.org/10.3390/s130506730>

Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J. G., García-Sevilla, J., Carro, J., & Arana, J. M.

(2012). Oral reading fluency analysis in patients with Alzheimer disease and asymptomatic control subjects. *Neurologia*, 28(6), 325–331.

Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J. G., García-Sevilla, J., Carro, J., & Arana, J. M. (2012). Análisis de la fluencia lectora en pacientes con la enfermedad de Alzheimer y controles asintomáticos. *Neurologia*, 28(6), 325–331. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.07.012>

Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J. G., Pérez, E., Carro, J., & Arana, J. M. (2012). Patrones de prosodia expresiva en pacientes con enfermedad de alzheimer. *Psicothema*, 24(1), 16–21.

Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J., Carro, J., Gómez Íñiguez, F., Millian-Morelle, L., Pujante Valverde, I. M., ... López, D. E. (2015). Estudio controlado del ritmo del habla en la enfermedad de Parkinson. *Elsevier Neurología*, (xxxx), 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.03.040>

Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., ... Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 302(4), 385–93. <http://doi.org/10.1001/jama.2009.1064>

McKhann, G., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B., Jack, C. R., Kawas, C., ... Phelps, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 263–269.

<http://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.

Mimenza, A., & Aguilar, S. (2013). *Guía práctica de demencias* (1st ed.). México, DF.: Editorial Corinter.

Mimenza Alvarado, A. J., Aguilar Navarro, S. G., López Bernal, C., & Gutiérrez Gutiérrez, L. A. (2014). Demencias. In C. D'Hyver & L. M. Gutiérrez Robledo (Eds.), *Geriatría* (3rd ed., pp. 418–439). México: Manual Moderno.

Molinuevo Guix, J. L. (2011). Papel de los biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Retrieved July 8, 2015, from http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90058656&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=124&ty=138&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=124v46n-Supl.1a90058656pdf001.pdf

Moon, S. W., Dinov, I. D., Hobel, S., Zamanyan, A., Choi, Y. C., Shi, R., ... Toga, A. W. (2015). Structural Brain Changes in Early-Onset Alzheimer's Disease Subjects Using the LONI Pipeline Environment. *Journal of Neuroimaging*, n/a–n/a. <http://doi.org/10.1111/jon.12252>

Noble, K., Glosser, G., & Grossman, M. (2000). Oral reading in dementia. *Brain and Language*, 74(1), 48–69. <http://doi.org/10.1006/brln.2000.2330>

Palmqvist, S., Hertzze, J., Minthon, L., Wattno, C., Zetterberg, H., Blennow, K., ... Hansson, O. (2012). Comparison of brief cognitive tests and CSF biomarkers in predicting Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: six-year follow-up study. *PLoS*

One, 7(6), e38639. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0038639>

Petersen, R. C. (2012). New clinical criteria for the Alzheimer's disease spectrum. *Minnesota Medicine*, 95, 42–45.

Ruiz de Sánchez, C., Nariño, D., & Muñoz Cerón, J. F. (2010). Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer. [http://doi.org/Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup\(3:1\):87-94](http://doi.org/Acta%20Neurol%20Colomb%202010;26:Sup(3:1):87-94)

Stratmann, K., Heinsen, H., Korf, H.-W., Del Turco, D., Ghebremedhin, E., Seidel, K., ... Rüb, U. (2015). Precortical phase of Alzheimer's disease (AD)-related tau cytoskeletal pathology. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*. <http://doi.org/10.1111/bpa.12289>

Sutphen, C. L., Jasielec, M. S., Shah, A. R., Macy, E. M., Xiong, C., Vlassenko, A. G., ... Fagan, A. M. (2015). Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. *JAMA Neurology*. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1285>

Taler, V., & Phillips, N. a. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 501–556. <http://doi.org/10.1080/13803390701550128>

Ullman, M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition*, 92(1-2), 231–70. <http://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.008>

Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfer-

edad de Alzheimer: Fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*, 51(8), 471–480.

Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>

Zhou, Y., Ortiz, F., Nuñez, C., Elashoff, D., Woo, E., Apostolova, L. G., ... Ringman, J. M. (2015). Use of the MoCA in Detecting Early Alzheimer's Disease in a Spanish-Speaking Population with Varied Levels of Education. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(1), 85–95. <http://doi.org/10.1159/000365506>