

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Validación de un test de estrés de memoria verbal para el
diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer preclínica y
prodrómica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Vallés Salgado

DIRIGIDA POR

Jorge Matías-Guiu Guía
Jordi Matías-Guiu Antem

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE UN TEST DE ESTRÉS DE MEMORIA VERBAL PARA EL
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECLÍNICA Y
PRODRÓMICA.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA VALLES SALGADO

DIRECTORES

JORGE MATÍAS-GUIU GUÍA y JORDI MATÍAS-GUIU ANTEM

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas



**VALIDACIÓN DE UN TEST DE ESTRÉS DE MEMORIA
VERBAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER PRECLÍNICA Y PRODRÓMICA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Valles Salgado

Directores:
Jorge Matías-Guiu Guía
Jordi Matías-Guiu Antem

Madrid, 2025

Los trabajos incluidos en esta tesis doctoral han sido financiados por el Instituto de Salud Carlos III (Madrid), a través del contrato predoctoral PI20/000145.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo científico tiene un carácter colectivo que potencia su valor social y, a la vez, subraya el necesario rigor y adecuación a los criterios vigentes en una comunidad científica. Por eso creo necesario, antes de iniciar la exposición de este trabajo, significar la gratitud debida a quienes han contribuido, en primer lugar, a mi formación y orientación en el ámbito de la Neuropsicología; y, en segundo lugar, a quienes han vivido el trabajo diario con los pacientes, transmitiéndome su experiencia y buen hacer:

Al doctor Jorge Matías-Guiu Guía, que desde diciembre de 2012 apostó por mí cuando me quedaba todo por aprender, dándome la oportunidad de formarme como neuropsicóloga en un Servicio de referencia. Y sigo aprendiendo.

Al doctor Jordi Matías-Guiu Antem, por su apoyo continuado en mi formación y en mi trabajo. Siempre dispuesto a compartir sus conocimientos y su experiencia, desde la amistad.

Al doctor David Loewenstein y la doctora Rosie Curiel Cid, del Center for Cognitive Neuroscience and Aging de la Universidad de Miami, por su inestimable colaboración en la realización de esta tesis.

A la doctora Teresa Moreno Ramos, por transmitirme su entusiasmo por la Neurología, generosidad, expectativas y habilidades clínicas que no se aprenden en los libros.

A los doctores José Luis Carreras y María Nieves Cabrera, del Servicio de Medicina Nuclear, por su colaboración en diferentes momentos de este trabajo.

A las doctoras María José Gil Moreno, Marta Fernández Matarrubia y Teresa Rognoni Trueba por su apoyo en diferentes momentos de mi formación.

A todo el personal de la Unidad de Neurología Cognitiva y del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Y agradecimiento muy especial a los pacientes y sus familias que han participado en este estudio.

A Javier Benito Muñoz, mi profesor de Filosofía del Bachillerato, ya fallecido, por abrirme las puertas al conocimiento de la mente, y ayudar a definir mi vocación.

A mi familia. A las de siempre.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
INDICE	7
TABLAS.....	7
FIGURAS.....	8
ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN.....	13
ABSTRACT	16
1. INTRODUCCIÓN	20
1.1. Enfermedad de Alzheimer.	21
1.2. Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.	28
1.3. Evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.	33
1.3.1. Generalidades de la evaluación neuropsicológica.	33
1.3.2. Cribado cognitivo.....	34
1.3.3. Evaluación neuropsicológica específica.	38
1.3.4. Nuevos paradigmas: “test de estrés cognitivo”.....	40
1.3.5. LASSI-L.....	44
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	50
3. MATERIAL Y MÉTODOS	52
4. RESULTADOS	61
5. DISCUSIÓN	102
6. CONCLUSIONES.....	118
REFERENCIAS.....	120

TABLAS

Tabla 1. Tiempo de administración de las pruebas de cribado (página 35).

Tabla 2. Funciones cognitivas de cada prueba de cribado (página 37).

Tabla 3. Principales estudios que evalúan los correlatos de neuroimagen de LASSI-L (página 48).

FIGURAS

Figura 1. Búsqueda de cambios cognitivos iniciales a través de pruebas de cribado (página 42).

Figura 2. Administración y puntuaciones de LASSI-L (página 46).

ABREVIATURAS

ACE-III:	Addenbrooke's Cognitive Examination-III.
aMCI:	Amnesic Mild Cognitive Impairment.
ANCOVA:	Análisis de Covarianza.
AUC:	Área bajo la curva.
BNT:	Boston Naming Test.
CDR:	Clinical Dementia Scale.
CIE-10:	Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.
CRA1:	Recuerdo con claves lista A.
CRA2:	Segundo recuerdo con claves lista A.
CRB1:	Recuerdo con claves lista B.
CRB2:	Segundo recuerdo con claves lista B.
CR-L1:	Número de elementos recordados en la lista 1.
CR-L2:	Número de elementos recordados en la lista 2.
CRN:	Recuerdo de nombres.
CRO:	Recuerdo de ocupaciones.
DR:	Recuerdo diferido libre.
DSM-IV:	Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales.

EA:	Enfermedad de Alzheimer.
EMA:	European Medicines Agency.
FAQ:	Functional Activities Questionary.
FCRO:	Figura Compleja de Rey-Osterrieth.
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test.
FDA:	Food and Drug Administration.
FRA1:	Recuerdo libre lista A.
FRB1:	Recuerdo libre lista B.
GDS:	Global Deterioration Scale.
IDDD:	Interview for Deterioration in Daily Life in Dementia.
ILN:	Fase inicial de evocación de los pares de caras y nombres.
ILO:	Fase inicial de evocación de caras y ocupaciones.
IQCODE:	The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
IWG:	International Working Group.
JLO:	Judgment of Line Orientation.
LASSI-L	Loewenstein-Acevedo Scale for Semantic Interference and Learning.
LCR:	Líquido cefalorraquídeo.
LINEAR:	Modelo Lineal Automático.

MBT:	Memory Binding Test.
MCI:	Mild Cognitive Impairment.
MiniACE	Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination.
MIS:	Memory Impairment Screening.
MMSE:	Mini Mental Scale Examination.
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment.
NINCDS-ADRDA:	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Related Disorders Association Criteria for Alzheimer's Disease.
NIA-AA:	National Institute of Aging and the Alzheimer's Association Workgroup.
PI:	Interferencia proactiva.
PIE:	Porcentaje de errores de intrusión
PIE-B1:	Porcentaje de errores de intrusión para CRB1.
PIE-B2:	Porcentaje de errores de intrusión para CRB2.
PIP:	Número de pares recordados con pista en la condición emparejada.
PET-FDG:	Tomografía Axial Computerizada con 18F-Fluorodesoxiglucosa.
Pre-MCI:	Pre-mild cognitive impairment.
QSM:	Quejas Subjetivas de Memoria.
RI:	Interferencia retroactiva.
RM:	Resonancia Magnética.

RUDAS:	Rowland Universal Dementia Assessment.
SdCRA:	Recuerdo diferido con claves lista A.
SdFRA:	Recuerdo diferido libre lista A.
SDMT:	Symbol Digit Modalities Test.
SPECT:	Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único.
TAC:	Tomografía Axial Computerizada.
TIP:	Número total de elementos recordados con pistas en la condición emparejada.
TMT:	Trail Making Test.
ToL:	Torre de Londres.
VOSP:	Visual Object and Space Perception Battery.

RESUMEN

Título: Validación de un test de estrés de memoria verbal para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer preclínica y prodrómica.

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común de las enfermedades neurodegenerativas. En los últimos años, el objetivo de los clínicos es capturar la enfermedad en las primeras fases, cuando aún no se ha producido el deterioro global, para poder aplicar las terapias lo más pronto posible y retrasar el avance de la misma. La evaluación neuropsicológica es una parte fundamental para realizar un diagnóstico correcto de las enfermedades neurodegenerativas con afectación cognitiva. Las pruebas de evaluación pueden ser de cribado o específicas para cada función.

Síntesis: Los objetivos principales de esta tesis fueron valorar la capacidad diagnóstica de las pruebas de cribado cognitivo principalmente usadas en la práctica clínica, y valorar las propiedades diagnósticas y su relación con los diferentes mecanismos fisiopatológicos que se afectan de forma incipiente en la EA de una prueba de “estrés cognitivo” de memoria verbal denominada LASSI-L.

Las pruebas de cribado comparadas fueron: MMSE, MIS, MoCA, ACE-III, MiniACE y RUDAS. Hay pocos estudios en la literatura que comparen la capacidad diagnóstica de pruebas de cribado cognitivo en deterioro cognitivo ligero (MCI), o suelen compararse con el MMSE. La muestra del estudio se compuso de 140 sujetos que consultaron por pérdida de memoria, sin afectación funcional. Se realizó una evaluación clínica y neurológica, test de screening y la batería Neuronorma. Los resultados mostraron que el test ACE-III, y su versión reducida MiniACE, obtuvieron mejores propiedades diagnósticas en MCI, en comparación con otras pruebas de cribado.

La prueba LASSI-L se utiliza para evaluar la memoria verbal desde un nuevo paradigma que ha surgido a partir de las pruebas tradicionales de memoria. Se desarrolló en

EEUU para evaluar las fases precoces de la EA. Evalúa el aprendizaje mostrando explícitamente las categorías semánticas, así como la interferencia semántica y el beneficio con claves. Con esta prueba, el fallo de la recuperación tras la interferencia semántica proactiva podría ser un marcador más precoz que el aprendizaje y el recuerdo (pruebas tradicionales). El objetivo fue analizar las bases cognitivas y neurales del fallo de la recuperación de la interferencia semántica proactiva y la interferencia semántica retroactiva utilizando el test LASSI-L. La muestra del estudio incluyó a 155 sujetos que consultaron por pérdida de memoria sin afectación funcional. Se aplicó a los sujetos una evaluación neuropsicológica (Neuronorma y LASSI-L), así como pruebas de PET-FDG y LCR, diferenciándose a partir de las mencionadas pruebas cuatro grupos diagnósticos: MCI-EA, PreMCI-EA, QSM y MCI-NN. Se analizó la PET-FDG (correlatos neurales y conectividad metabólica), de lo que se concluyó que la disfunción de la memoria episódica y la afectación del lóbulo temporal medial, precúneo y cíngulo posterior conforman la base del fallo en la recuperación de la interferencia proactiva y la interferencia retroactiva en el LASSI-L. La función ejecutiva y el lóbulo frontal parecen tener un menor papel. Estos resultados apoyan el uso de esta prueba en la detección, seguimiento y predicción de los resultados en las primeras etapas de la EA.

No hay estudios publicados en la literatura que hayan examinado la validez biológica del LASSI-L con los biomarcadores del LCR de la EA. Estos biomarcadores están afectados antes de la distribución del amiloide en el cerebro y otros cambios que se puedan ver en las pruebas de imagen. Los objetivos del estudio fueron determinar la relación entre LASSI-L y los biomarcadores de LCR (β amiloide y tau), y determinar la capacidad de LASSI-L en la detección de depósito de amiloide. La muestra a este respecto se compuso de 179 sujetos que consultaron por pérdida de memoria sin afectación funcional. Se realizó evaluación neuropsicológica (Neuronorma y LASSI-L) y análisis de LCR. Este estudio apoyó la validez

biológica del LASSI-L para detectar los primeros cambios fisiopatológicos en la EA mediante un nuevo paradigma basado en una prueba de estrés cognitivo.

ABSTRACT

Title: Validation of a Verbal Memory Stress Tests for the Diagnosis of Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease

Introduction:

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease. In recent years, clinicians have aimed to detect the disease in its earliest stages, before global deterioration occurs, to enable the early application of therapies and delay its progression.

Neuropsychological evaluation is a fundamental part of making an accurate diagnosis of neurodegenerative diseases with cognitive impairment. Assessment tests can be either screening tools or tests specific to each function.

Summary:

The main objectives of this thesis were to evaluate the diagnostic capacity of the cognitive screening tests most commonly used in clinical practice and to assess the diagnostic properties and their relationship with different pathophysiological mechanisms that are initially affected in AD using a "cognitive stress" verbal memory tests called LASSI-L.

The cognitive screening tests compared were MMSE, MIS, MoCA, ACE-III, MiniACE, and RUDAS. Few studies in the literature compare the diagnostic capacity of cognitive screening tests in mild cognitive impairment (MCI), or they are often compared only with the MMSE.

The study sample consisted of 140 subjects who consulted for memory loss without functional impairment. A clinical and neurological evaluation, screening tests, and the Neuronorma battery were conducted. The results showed that the ACE-III tests and its shortened version, MiniACE, had better diagnostic properties in MCI compared to other screening tests.

The LASSI-L tests is used to assess verbal memory from a new paradigm derived from traditional memory tests. It was developed in the United States to evaluate the early stages of AD. It assesses learning by explicitly showing semantic categories, as well as semantic interference and the benefit of semantic cues. Using this tests, failure in retrieval following proactive semantic interference could be an earlier marker than learning and recall (traditional tests).

The objective was to analyze the cognitive and neural bases of the failure in retrieval of proactive semantic interference and retroactive semantic interference using the LASSI-L tests. The study sample included 155 subjects who consulted for memory loss without functional impairment. Participants underwent neuropsychological evaluation (Neuronorma and LASSI-L), PET-FDG, and CSF analysis. Four diagnostic groups were identified: AD-MCI, PreAD-MCI, SMQ, and Non-neurodegenerative MCI. Neural correlates and metabolic connectivity were analyzed using PET-FDG.

It was concluded that episodic memory dysfunction and impairment of the medial temporal lobe, precuneus, and posterior cingulate form the basis of failure in retrieval of proactive and retroactive interference on the LASSI-L. Executive function and the frontal lobe appear to play a lesser role. These results support the use of this tests in the detection, monitoring, and prediction of outcomes in the early stages of AD.

No studies published in the literature have examined the biological validity of LASSI-L with AD CSF biomarkers. These biomarkers are affected before amyloid distribution in the brain and other changes detectable through imaging tests. The objectives of the study were to determine the relationship between LASSI-L and CSF biomarkers (β -amyloid and tau) and to determine the capacity of LASSI-L in detecting amyloid deposition in both MCI and PreMCI. The sample consisted of 179 subjects who consulted for memory loss without functional

impairment. Neuropsychological evaluation (Neuronorma and LASSI-L) and CSF analysis were conducted.

This study supported the biological validity of LASSI-L in detecting the earliest pathophysiological changes in AD using a new paradigm based on a cognitive stress tests.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad de Alzheimer.

El estudio de las demencias es una prioridad del sistema sanitario y un problema que afecta a la sociedad en su conjunto (Alzheimer's disease facts and figures, 2024). Las enfermedades neurodegenerativas incluyen una serie de trastornos que producen un deterioro progresivo de una o varias partes del sistema nervioso central. De las diferentes enfermedades neurodegenerativas, la más frecuente es la EA. Al inicio, los síntomas son inexistentes o leves; después de este período asintomático o prodrómico, la enfermedad sigue un curso progresivo que puede durar años y que con frecuencia acaba conduciendo a la demencia (Peña Casanova et al., 2012).

El concepto de demencia ha evolucionado a lo largo de los años, según organismos o autores, pero todos incluyen las siguientes características comunes (Jicha, 2010):

- Carácter adquirido.
- Causa orgánica.
- Deterioro de múltiples funciones cognitivas.
- No alteración del nivel de conciencia.
- Incapacidad funcional progresiva.

Los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su 10.^a versión (CIE-10) (WHO, 1992) definen la demencia como:

- Deterioro de la memoria.
- Deterioro del pensamiento y del razonamiento.
- Interferencia en la vida cotidiana.
- Nivel de conciencia normal (posibles alteraciones episódicas).
- Deficiencias presentes al menos durante seis meses.

Según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (APA, 1994), la demencia quedaría definida como:

- Deterioro de la memoria y alguna de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia, funciones ejecutivas.
- Las alteraciones anteriores tienen una intensidad suficiente como para afectar las actividades de la vida diaria y suponen un deterioro con respecto a la actividad previa.
- Las alteraciones no aparecen solo durante un síndrome confusional agudo.
- Evidencia clínica o mediante pruebas de que se debe a una causa orgánica o al efecto de alguna sustancia clínica.

Las clasificaciones de la CIE-10 (y su propuesta posterior, CIE-11) y la del DSM-IV resultan ligeramente simples para la complejidad que presentan y con el conocimiento actual que se tiene. Se excluyen la definición de cuadros precoces de la enfermedad y de variaciones de la misma (Ancelin et al., 2006).

La clasificación del DSM-V (APA, 2013) sustituye el término “demencia” por el de “trastorno neurocognitivo”, diferenciando en este entre mayor (equivalente a demencia) y menor (equivalente a deterioro cognitivo leve). Al ser una clasificación de enfermedades, no contempla los estados preclínicos, pero sí se refiere a un estado pre-demencia igual al definido por Petersen como deterioro cognitivo leve (Petersen et al., 1999). En el trastorno neurocognitivo menor se observa un declive modesto en las funciones cognitivas, el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas está de una a dos desviaciones estándar por debajo de lo esperado y la alteración no afecta al desempeño de la vida diaria. De otro modo, el trastorno neurocognitivo mayor contempla un declive sustancial de las funciones cognitivas, el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas está dos o más desviaciones estándar por debajo de lo esperado, y sí hay una afectación funcional en la persona.

Estos criterios tienen la limitación de incluir la afectación de la memoria como característica necesaria para que se defina como “demencia”, lo que excluye del diagnóstico a otras enfermedades neurodegenerativas diferentes de la EA típica. Debido a esta cuestión, los criterios se han modificado, incluyendo la afectación de dos dominios cognitivos, sin ser necesaria la pérdida de memoria.

En España destaca la definición de demencia acordada en la Sociedad Española de Neurología (Robles et al., 2002):

- Inicio en la edad adulta.
- Aparición insidiosa (meses o años).
- Evolución lentamente progresiva.
- Afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetivada en la exploración.
- Ausencia en fases iniciales de: parkinsonismo espontáneo, inestabilidad en la marcha y caídas frecuentes, síndrome cerebeloso, síndrome piramidal, alucinaciones visuales, depresión mayor, alteraciones importantes del comportamiento).

La EA es la causa de demencia más común. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2017 se estimó que afectaba a cuarenta y siete millones de personas en todo el mundo (en torno al 5% de la población), y ese dato se ha ido incrementando a medida que pasan los años, debido al aumento de la esperanza de vida de la población. Sin embargo, es una estimación a escala mundial. En España, se estima que alrededor de 800,000 personas viven con demencia, de las cuales aproximadamente el 60-70% son casos de la EA, aunque generalmente las estimaciones se basan en estudios epidemiológicos poblacionales, bases de datos de hospitales o registros de historias clínicas (Garre-Olmo, 2018).

El impacto familiar y social de la enfermedad es muy alto. Es una enfermedad crónica que provoca una situación de dependencia (Alzheimer's Association Report, 2024) y eso conlleva una serie de costes personales, familiares y sociales.

La enfermedad fue descubierta por Alois Alzheimer, en 1906. La manifestación clínica inicial más frecuente es el trastorno en la memoria episódica. Progresivamente, el trastorno de memoria va afectando a las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria. La afectación de la memoria sigue un gradiente temporal: los recuerdos más antiguos son los que más prevalecen, y los recuerdos más recientes son los que antes desaparecen (Müller et al., 2016). En el curso de la enfermedad también pueden aparecer síntomas neuropsiquiátricos (Geda et al., 2013).

La EA es una enfermedad de larga duración, aunque los estudios de mortalidad no siempre contemplan esa idea (Scheltens et al., 2021). Un estudio realizado en Estados Unidos sitúa la supervivencia en cuatro años desde el diagnóstico (Mayeda et al., 2017); otro estudio europeo estimó que la media son unos seis años (Rhodius-Meester et al., 2019). Sin embargo, la esperanza de vida de una persona con EA varía considerablemente y depende de factores como la edad en el momento del diagnóstico, la salud general y el acceso a cuidados de calidad. En promedio, la esperanza de vida después del diagnóstico suele oscilar entre 8 y 10 años, aunque puede variar entre 3 y 20 años según el caso (Alzheimer's Association Report, 2024).

Desde el punto de vista del grado de deterioro cognitivo que se produce en la EA, se suelen diferenciar tres estadios: fase preclínica (cognición normal), fase prodrómica (deterioro cognitivo ligero o *mild cognitive impairment*-MCI) y fase de demencia (con afectación funcional) (Vermunt et al., 2019).

Para valorar la evolución clínica de la enfermedad, dos escalas de evaluación han sido ampliamente aceptadas: GDS (*Global Deterioration Scale*) y CDR (*Clinical Dementia*

Rating). La escala GDS (Reisberg et al., 1988) presenta siete fases de clasificación, desde la normalidad (GDS 1-2) hasta la etapa más grave (GDS 7). Se basa en la teoría de la retrogénesis, que explica el deterioro asociado a la EA como un aprendizaje inverso al orden en que se produce el desarrollo infantil normal. Por su parte, la escala CDR (Hughes et al. 1982) emplea un sistema de clasificación de cinco puntos basado en la repercusión funcional en seis ámbitos (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, capacidad en la comunidad, habilidades domésticas y aficiones, y cuidado personal). Las puntuaciones globales son: 0 (sin demencia), 0,5 (demencia muy leve), 1 (demencia leve), 2 (demencia moderada) y 3 (demencia grave).

En la EA se produce un deterioro progresivo de la cognición. Los fallos de memoria son el síntoma que suele aparecer primero y son uno de los principales motivos de consulta (Matias-Guiu et al., 2015; Bondi et al., 2017). Progresivamente, el trastorno de memoria comienza a afectar al funcionamiento de la vida diaria de la persona, interfiriendo en las actividades básicas e instrumentales durante un período de varios años. Pueden surgir también otros síntomas cognitivos y conductuales. La función ejecutiva también se ve afectada, con problemas en la organización, planificación de tareas, búsqueda de soluciones, mantenimiento de la tarea, etc. En el lenguaje aparece una anomia creciente, con dificultades para encontrar la palabra requerida y con un empobrecimiento semántico y finalmente, gramatical. También pueden surgir síntomas visuoespaciales, con desorientación, problemas para reconocer objetos, y problemas de apraxia. Aunque el síntoma inicial suele ser los fallos en la memoria, el avance de la enfermedad conduce a un estado de demencia global (Lezak, et al., 2012).

Desde una perspectiva neuropsicológica, el primer cambio que se produce habitualmente es en la memoria episódica, y los fallos de memoria son la causa más frecuente de consulta y preocupación (Alzola et al., 2024). En la valoración de la misma son útiles las

pruebas neuropsicológicas que incluyen una lista de palabras para que el paciente se las aprenda y posteriormente se comprueba su recuerdo. Un ejemplo de prueba útil para el diagnóstico en fases iniciales es el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke et al., 1974), ya que en ella se empiezan a observar déficits antes de que aparezca afectación en la vida diaria. Es la prueba recomendada por el International Working Group (IWG) (Dubois et al., 2014). En la ejecución se suele observar una curva de aprendizaje plana, con un recuerdo diferido pobre y con frecuencia aparecen intrusiones o repeticiones. Cuando se evalúa el reconocimiento proporcionando claves, no suele haber beneficio, lo que indica que hay fallo en el aprendizaje y consolidación de la memoria. También es recomendable evaluar la memoria visual; una prueba de uso común es la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Lezak et al., 2012). La función de memoria se altera de forma precoz en la enfermedad, lo que hace que sea de utilidad en el diagnóstico, pero generalmente las pruebas más sensibles alcanzan un “efecto suelo”, lo que implica menor utilidad en el seguimiento de la enfermedad, especialmente desde la fase de demencia. Para ello existen otras pruebas como la fluencia verbal, denominación o praxis constructiva, entre otras. La fluencia verbal se puede evaluar mediante la producción de una categoría semántica (evocación categorial) durante un minuto (como animales) o la de palabras que empiecen por una letra (evocación formal) (como la letra p) (Lezak et al., 2012). La denominación por confrontación visual se puede evaluar mediante una prueba de lenguaje, como el Boston Naming Test (BNT) (Kaplan et al., 1983). Más adelante comienzan a afectarse otros dominios cognitivos. Se produce desorientación espacial y temporal, así como fallos en atención, en concreto en atención dividida, como se puede observar en la ejecución de la prueba Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1955). Igualmente se afectan la función ejecutiva, praxis y las funciones visuoespaciales. Todos los déficits descritos anteriormente provocan un cuadro de deterioro total e irreversible de las funciones cognitivas. Es frecuente también la aparición de síntomas

conductuales en algún momento de la enfermedad, tales como apatía, depresión, desinhibición, agitación, alucinaciones, o agresividad (Zhao et al., 2016).

Tradicionalmente, la EA se ha diagnosticado en fases avanzadas, cuando ya era evidente el deterioro porque afectaba a la vida diaria. Actualmente, los esfuerzos de los clínicos se centran en hacer un diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad, ya que el objetivo de los fármacos que se están estudiando es actuar en las fases tempranas, antes de que se produzca el deterioro multidominio (Cummings, et al., 2007). Se trata de identificar pacientes en riesgo o en fases muy iniciales (prodrómicos – MCI), con el objetivo de poder aplicar tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad. A medida que aumenta el conocimiento de la enfermedad, surgen nuevas dianas terapéuticas y tratamientos que pretenden modificar el curso y serán más beneficiosos en fases iniciales (Bondi et al., 2017).

De los intentos de avanzar en un diagnóstico más precoz surgió el concepto de MCI (mild cognitive impairment), que se refiere a un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. Los pacientes clasificados como MCI muestran un rendimiento cognitivo inferior al esperado para su edad, pero son independientes para la vida diaria y no cumplen los criterios de demencia (Sperling, 2011). Hay estudios diferentes que han estimado la tasa de progresión de MCI a demencia, definiéndola como variable. De los estudios realizados se puede concluir que la presencia de MCI supone una situación de riesgo para el desarrollo de demencia (Garg et al., 2024), aunque no implica necesariamente progresión.

Para el diagnóstico de MCI hay una serie de criterios que han ido variando con el tiempo. Los más usados son los de Petersen y colaboradores (1999).

- Quejas subjetivas de memoria.
- Trastorno objetivado con pruebas neuropsicológicas (al menos -1,5 desviación estándar por debajo de la normalidad).
- Función cognitiva general normal.

- Independiente para las actividades de la vida diaria.
- Ausencia de demencia.

El concepto de MCI tiene algunas limitaciones. A veces se convierte en un término inespecífico donde se clasifica a pacientes con múltiples síntomas leves. Debido a su manifestación clínica, en ocasiones puede ser difícil diferenciar MCI de demencia.

Asimismo, la frecuencia e implicaciones del diagnóstico de MCI pueden cambiar según la longitud o complejidad de las pruebas neuropsicológicas de cribado que se empleen, o según el uso de unos datos normativos u otros. De cualquier modo, son importantes los cuestionarios de valoración de la funcionalidad de la vida diaria y una anamnesis completa.

Actualmente, para el diagnóstico se emplean pruebas neuropsicológicas, de imagen y biomarcadores (Bondi et al., 2017).

1.2. Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.

El diagnóstico de las demencias es fundamentalmente clínico. Se pueden dar tres tipos de manifestaciones: neurológicas (parkinsonismo, ataxia, pérdida de fuerza, etc.), cognitivas (pérdida de memoria, problemas para encontrar palabras, etc.) y conductuales (apatía, depresión, desinhibición). Por ello, la valoración de los pacientes debe incluir cada una de las dimensiones anteriores, mediante la exploración neurológica, evaluación neuropsicológica y valoración neuropsiquiátrica, respectivamente.

Los avances en el conocimiento de la EA han llevado a los investigadores e instituciones a desarrollar un conjunto de criterios diagnósticos para abordar el manejo integral de la enfermedad. Una primera síntesis a tener en cuenta fueron los criterios diagnósticos del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria for Alzheimer's Disease (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984).

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el MMSE de Folstein, escala Blessed de demencia u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- Sin alteración del nivel de conciencia.
- Comienzo entre los cuarenta y noventa años, con mayor frecuencia después de los sesenta y cinco años.
- Ausencia de alteraciones sistémicas o cerebrales que pudieran explicar el deterioro progresivo.

Posteriormente, Dubois y colaboradores del IWG publicaron en el año 2007 nuevos criterios para definir la EA (Dubois et al., 2007). El concepto de MCI se sustituye por el de “EA prodrómica”. Los criterios para diagnosticar la EA son los siguientes (A y alguno de B, C o D):

- A. Presencia de un trastorno de memoria episódica inicial y significativo, que incluya: pérdida de memoria progresiva y gradual confirmada por paciente o informador fiable, objetivar los déficits mediante pruebas neuropsicológicas, aparición o no de otras funciones alteradas aparte de la memoria.
- B. Presencia de atrofia en el lóbulo temporal.
- C. Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo.
- D. Alteraciones en pruebas de neuroimagen funcional con PET.

En 2011 se revisaron los criterios NINCDS-ADRDA, conocidos como criterios NIA-AA (National Institute of Aging and the Alzheimer’s Association Workgroup) (McKhann, 2011). Con respecto a la clasificación de 1984, estos criterios se actualizaron para distinguir los cambios patológicos de las manifestaciones clínicas y para descartar la condición

progresiva de la enfermedad. Se definieron tres estados de la enfermedad: etapa asintomática (EA preclínica), etapa prodrómica (MCI relacionado con EA) y EA propiamente dicha. Estos estados ayudan a una mejor clasificación de la enfermedad y de los pacientes que participan en ensayos clínicos de EA. Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:

- Interfieren en la capacidad de actuar normalmente en el trabajo o en actividades habituales.
- Reflejan un deterioro con respecto al funcionamiento previo.
- No se explican por delirium o trastorno depresivo mayor.
- Se detectan y diagnostican por la unión de una historia clínica obtenida del paciente y de un informador fiable o una evaluación cognitiva.
- La alteración cognitiva incluye dos o más de los siguientes aspectos: capacidad alterada de adquirir y retener nueva información, alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio, alteración de capacidades perceptivas o visuoespaciales, de lenguaje, y cambio en la personalidad o el comportamiento.
- El paciente cumple los criterios de NIA-AA y, además: inicio insidioso, historia clara de empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado y el déficit inicial puede ser de tipo amnésico (con afectación de al menos otro dominio cognitivo) o no amnésico (lenguaje, visual o ejecutivo).

Según los criterios del IWG, se necesita evidencia clínica y de biomarcadores para señalar las etapas y la patología de la EA. En los criterios NIA-AA, el uso de biomarcadores es opcional y la información clínica podría ser suficiente para el diagnóstico de MCI o EA probable.

La tendencia en estos momentos de actuación frente a la enfermedad por parte de los clínicos es abordar la EA desde las fases más incipientes cuando aparecen los primeros síntomas. Con la disponibilidad de biomarcadores, puede hacerse un diagnóstico *in vivo* con síntomas concretos y biomarcadores específicos (Jack et al., 2011). Recientemente, los criterios diagnósticos de investigación han sido actualizados (Jack et al., 2024), profundizando en la vertiente biológica de los mismos respecto al diagnóstico clínico-biológico (Dubois et al., 2024), si bien esto aún es motivo de controversia.

Sin embargo, para realizar un diagnóstico certero, se recomienda hacer una valoración integral del paciente. Una vez recogida la información clínica (anamnesis, exploración neurológica, evaluación cognitiva y conductual, y pruebas de funcionalidad), es necesario realizar una prueba de imagen (Narayanan et al. 2016). Tradicionalmente, las pruebas de imagen (normalmente una Tomografía Axial Computarizada – TAC) tenían el objetivo de descartar la existencia de lesiones estructurales, tales como tumores, hemorragias, etc., conocidas como “causas secundarias o potencialmente reversibles” de demencia.

En las enfermedades neurodegenerativas se produce pérdida neuronal y, por lo tanto, atrofia cerebral en la neuroimagen, pero con frecuencia no se observa en fases iniciales con TAC. La Resonancia Magnética (RM) puede aportar más información, siendo más sensible a la atrofia y también a la existencia de otro tipo de lesiones como las vasculares, si bien la sensibilidad y especificidad a nivel individual mediante análisis visual es limitada (Lezak et al., 2012).

Existen, asimismo, pruebas de imagen funcional y molecular. Entre las pruebas de imagen funcional destacan dos: Single Photon Emission Computed Tomography de perfusión (SPECT) y Tomografía Axial Computarizada con ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). La SPECT de perfusión (Accorsi, 2008) es una técnica que permite evaluar procesos funcionales y que se ha utilizado para valorar la perfusión cerebral (HMPAO) y la integridad de la vía

nigroestriada (Ioflupano). Sin embargo, la PET ha ido sustituyendo a la SPECT por su mayor resolución y sensibilidad (Tai et al., 2004). En la PET-FDG se puede evaluar el metabolismo cerebral. Es una medida de la función sináptica y permite detectar en las enfermedades neurodegenerativas las regiones alteradas. Las alteraciones en el metabolismo cerebral aparecen de forma temprana y esto permite hacer un diagnóstico precoz. Asimismo, el patrón del metabolismo cerebral es diferente según sea la enfermedad, por ello puede ayudar a hacer un diagnóstico diferencial. Además, en el año 2012 se aprobó el uso de trazadores PET que permiten detectar el depósito de la proteína amiloide (Altomare et al., 2021). Desde hace unos años también se está investigando el uso de trazadores en otras proteínas, como tau. El primer trazador tau aprobado por la EMA (European Medicines Agency) y la FDA (Food and Drug Administration) ha sido flortaucipir, en 2020 y 2024, respectivamente (FDA, 2020).

En el caso de la imagen de PET amiloide, la interpretación de las imágenes se realiza de forma dicotómica: los estudios se clasifican en positivo (presencia de depósito significativo de amiloide) o en negativo (ausencia de depósito significativo de amiloide). La prueba tiene un alto valor predictivo negativo: la ausencia de depósito de amiloide (estudio negativo) descarta prácticamente la enfermedad; sin embargo, un estudio positivo no confirma necesariamente la presencia de la enfermedad, ya que hay estudios positivos en sujetos sanos, especialmente en personas de mayor edad (Robinson et al., 2017).

Entre los biomarcadores que evalúan los procesos fisiopatológicos, es especialmente importante el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) (Janeiro et al., 2020). Actualmente está aceptado que los primeros procesos fisiopatológicos de la EA comienzan años o incluso décadas antes de manifestarse los primeros síntomas. La posibilidad de detectar alteraciones biológicas antes de que aparezcan los déficits puede ayudar a hacer un diagnóstico temprano y a buscar nuevas dianas de tratamiento. El LCR muestra un reflejo de los procesos metabólicos del cerebro, de una forma más directa que otros fluidos corporales (Robinson et

al., 2017). Es una prueba que otorga más precisión al diagnóstico, especialmente en fases prodrómicas de la enfermedad. Su principal limitación es la forma de adquisición, mediante punción lumbar, por lo que se considera una prueba invasiva. Para el diagnóstico de la EA se emplean principalmente los siguientes biomarcadores del LCR: A β 1-42, ratio A β 1-42/A β 1-40, t-Tau y p-Tau.

Recientemente, nuevas plataformas de análisis ultrasensibles están permitiendo la detección de biomarcadores también en sangre, tanto en suero como en plasma. El análisis en sangre de biomarcadores tiene como ventaja la forma de obtención. Es mínimamente invasiva, se puede generalizar a la población y permite hacer estudios de seguimiento con mayor facilidad. (Janeiro et al., 2020).

1.3. Evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

1.3.1. Generalidades de la evaluación neuropsicológica.

La evaluación neuropsicológica tiene por objetivo estudiar las manifestaciones psicológicas y conductuales del daño cerebral (Lezak et al., 2012). Es la prueba de elección cuando se quiere determinar el estado cognitivo de un paciente. La primera vez que apareció la palabra “neuropsicología” en la literatura fue de la mano de Hebb en 1949 (Morris, 1999), y su teoría sobre que la concurrencia de la actividad neuronal es la base para el aprendizaje y la memoria. La neuropsicología, como área de conocimiento básica y como área clínica aplicada, es una disciplina en la que convergen el análisis neurológico y el análisis psicológico (Ardilla et al., 2012). Es decir, se sitúa entre la neurología-biología, por una parte, y la psicología-ciencias comportamentales, por otra.

La evaluación neuropsicológica tiene como objetivos (Ardilla et al., 2007):

- Determinar el estado cognitivo actual.

- Analizar síntomas y signos neuropsicológicos para identificar una demencia subyacente.
- Diagnóstico diferencial.
- Proponer procedimientos terapéuticos o de rehabilitación.
- Seguimiento.
- Determinar la evolución de la demencia.

La evaluación neuropsicológica emplea pruebas o test cognitivos para evaluar las funciones cerebrales de forma sistematizada. Estas pruebas han de estar normalizadas y adaptadas a la edad y nivel educativo de los sujetos, ajustando sus puntuaciones a ambos parámetros (Peña Casanova et al., 2010).

La evaluación neuropsicológica emplea pruebas para evaluar las siguientes áreas: funcionamiento cognitivo general, atención, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas, praxis, función ejecutiva, y pensamiento y abstracción (Rosselli et al., 2012). Las fases de la evaluación cognitiva se pueden dividir en:

- Anamnesis y motivo de consulta.
- Evaluación neuropsicológica y conductual.
- Evaluación funcional.
- Análisis de resultados e informe neuropsicológico.
- Plan de intervención o tratamiento.

Conocer las funciones cognitivas preservadas y alteradas ayuda a determinar las regiones afectadas, y esto da información importante para el diagnóstico. La evaluación neuropsicológica de la EA (y otras demencias) supone una parte fundamental para la práctica clínica.

1.3.2. Cribado cognitivo.

La evaluación neuropsicológica varía en su extensión y en las pruebas aplicadas. Existen pruebas de cribado cognitivo y pruebas de evaluación de las diferentes funciones cerebrales. Con frecuencia, la evaluación neuropsicológica comienza con la aplicación de pruebas de “screening” o cribado cognitivo (Olazarán et al., 2016).

Las pruebas de cribado son instrumentos de valoración del estado cognitivo general. Son breves e informan si hay deterioro o no. Son útiles para el seguimiento y la respuesta al tratamiento. No tienen efectos secundarios y son de bajo coste. Se pueden aplicar a un gran número de pacientes. Algunos ejemplos de pruebas de cribado son: Mini-Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke’s Cognitive Examination-III (ACE-III) y su versión reducida Mini-ACE-III, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Memory Impairment Screening (MIS), Rowland Universal Dementia Assessment (RUDAS).

Tabla 1

Prueba de cribado	Tiempo de administración (minutos)
MMSE	10
ACE-III	15
MiniACE	5
MIS	5
MoCA	10
RUDAS	10

Tiempo de administración de las pruebas de cribado cognitivo.

La prueba más conocida es el Mini-Mental State Examination (MMSE), de Folstein (Folstein et al., 1975). Es la que más se usa y la más traducida en el mundo. Su puntuación abarca de 0-30 puntos. Tiene una parte de orientación (temporal y espacial), registro de

memoria (tres palabras), distracción y recuerdo de las palabras. También tiene ítems de denominación de objetos, repetición de una frase, realizar una orden con tres pasos, escritura, lectura y ejecución de una orden y praxis constructiva. A pesar de su popularidad, tiene una serie de limitaciones y algunos autores han sugerido que probablemente ha llegado el momento de buscar otras alternativas de evaluación (Carnero Pardo, 2014). La información que proporciona es muy general; puede mostrar falsos positivos (obtener la puntuación dentro de la normalidad y existir déficits) y la escolaridad influye de forma relevante.

El test Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III) se desarrolló a partir del MMSE. (Hsieh et al., 2013). La versión española se validó en el año 2014 (Matías-Guiu et al., 2014). Cuenta con la parte de orientación, registro, distracción y recuerdo, igual que el MMSE; sin embargo, se amplía el estudio con evocación verbal (formal y categorial), registro de nombre y dirección, memoria episódica, lenguaje (órdenes, escritura, repetición de palabras y frases, denominación, memoria semántica y lectura de palabras extranjeras), praxis constructiva, pruebas visuoperceptivas y visuoespaciales, y recuerdo-reconocimiento de la dirección. La puntuación comprende de 0-100 puntos. Cuenta con buenas propiedades psicométricas para la detección de la demencia. Existe además una versión abreviada, llamada Mini-ACE-III (Hsieh et al., 2015).

La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) es una prueba que evalúa atención, recuerdo de palabras, denominación, praxis, repetición, semejanzas, fluencia formal, cálculo, lenguaje y orientación. La escolaridad tiene mucha influencia en los resultados. La versión canadiense sí mostró buenas propiedades diagnósticas, sin embargo, la versión española no parece tener los mismos resultados favorables, quizá debido a la adaptación realizada para nuestro país (Lozano Gallego, 2009).

La prueba MIS (Memory Impairment Screening) (Buschke et al., 1999) es una versión reducida del test original de Buschke. Evalúa el aprendizaje verbal y recuerdo posterior de

cuatro palabras. Su puntuación va de 0 a 8 puntos. Es un test indicado especialmente para la detección de la EA y ha sido validado en nuestro medio (Böhm et al. 2005) (Pérez-Martínez et al., 2005).

La prueba RUDAS (Rowland Universal Dementia Assessment) (Storey et al., 2004) fue diseñada con el propósito de reunir propiedades multiculturales y de aplicación a personas con bajo nivel de estudios. Su puntuación va de 0 a 30 puntos. Tiene una parte de registro y recuerdo de palabras (una lista de la compra, lo que le proporciona validez ecológica), evaluación de la propiocepción, praxis constructiva, resolución de problemas y fluencia categorial. Ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas diagnósticas. También ha sido validada en nuestro medio (Coelho-Guimarães et al., 2021).

Tabla 2

FUNCIONES	TAREAS	ACE-III	MiniACE	MMSE	MoCA	RUDAS	MIS
ORIENTACIÓN	Orientación temporal	x	x	x	x		
	Orientación espacial	x		x	x		
ATENCIÓN	Cálculo	x		x			
	TMT-B abreviado				x		
	Span verbal				x		
MEMORIA	Palabras	x		x	x	x	x
	Nombre y dirección	x	x				
FLUENCIA VERBAL	Fluencia formal	x			x		
	Fluencia categorial	x	x			x	
LENGUAJE	Denominación objetos	x		x	x		
	Otras tareas de lenguaje	x		x			
PRAXIS Y FUNCIÓN VISUOESPACIAL	Praxis constructiva	x	x	x	x		
	Tarea visuoespacial	x					
	Tarea visuoperceptiva	x					
	Praxis					x	
	Orientación corporal					x	
FUNCIÓN EJECUTIVA	Razonamiento abstracto				x		
	Resolución de problemas					x	

Funciones cognitivas de cada prueba de cribado.

Desde una perspectiva teórica, las pruebas de cribado no permiten diagnosticar; son la primera aproximación al estado cognitivo. En numerosas ocasiones en la práctica clínica son

la única valoración que recibe el paciente, por razones de tiempo, disponibilidad de los clínicos habilitados al efecto, o porque el paciente presenta un grado de deterioro importante. Se recomienda una evaluación neuropsicológica completa en un contexto clínico si las pruebas de cribado están en un rango de normalidad, pero hay afectación funcional; si son normales o no, pero hay sospecha de que influya alguna limitación; o si no son normales, pero la afectación cognitiva es atípica (Peña-Casanova et al., 2010).

1.3.3. Evaluación neuropsicológica específica.

Una vez realizada la prueba de cribado, para los pacientes que lo requieran, es necesario realizar una evaluación neuropsicológica completa. Esta exploración incluye un conjunto de pruebas que evalúan varios dominios cognitivos. En nuestro medio, una de las herramientas con mayor apoyo bibliográfico es la batería NEURONORMA (Peña-Casanova et al., 2009). Está formada por un conjunto de test neuropsicológicos de referencia internacional que evalúan las diferentes funciones cognitivas, con datos normativos de la población española procedentes de un estudio multicéntrico. Es una batería válida para el estudio de la EA, pero también de otras condiciones neurológicas. La batería se compone de las siguientes pruebas (Peña-Casanova et al., 2009):

- Span verbal.
- Span visual (Cubos de Corsi).
- Trail Making Test (TMT).
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT).
- Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT).
- Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO).
- Token Test.
- Stroop Test.
- Torre de Londres (versión Drexel) (ToL).

- Judgment of Line Orientation (JLO)
- Visual Object and Space Perception Battery (VOSP): decisión de objeto, siluetas progresivas, discriminación de posición y localización del número (selección de cuatro subtest).

La evaluación neuropsicológica debe tener también en cuenta el funcionamiento del paciente. Se obtiene información de un informador fiable a través de escalas de valoración funcional. Estas escalas cuantifican el grado de afectación del paciente en su vida diaria, debida al deterioro cognitivo (Gold et al., 2012). Algunas de las escalas más usadas son FAQ (Functional Activities Questionnaire) (Pfeffer et al., 1982), IDDD (Interview for Deterioration in Daily Life in Dementia) (Teunisse et al., 1991), IQCODE (The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Eldery) (Jorm et al., 1989), que han sido previamente adaptadas y validadas en nuestro medio (Peña Casanova et al., 1997; Morales et al., 1992; Olazarán et al., 2005).

Desde el punto de vista cognitivo, con la edad también se producen una serie de cambios. Durante el envejecimiento normal se observa un declive en algunas funciones cognitivas, que se traduce en un rendimiento más bajo en las pruebas neuropsicológicas (Harada et al., 2013). Ese deterioro cognitivo se puede observar sobre todo en la memoria y la velocidad psicomotora, más que en otras funciones como, por ejemplo, el lenguaje (Tenchov et al., 2024). Algunos autores proponen que la disminución de la velocidad psicomotora podría afectar a otros dominios cognitivos, haciendo que se obtenga un rendimiento menor (Salthouse et al., 2012). El rendimiento en los test de memoria disminuye con los años, pero el reconocimiento parece estar preservado. En la función de lenguaje, el vocabulario suele estar mantenido, pero algunos estudios han encontrado una disminución del rendimiento en la denominación por confrontación (Zec et al., 2005). En funciones perceptivas, el reconocimiento de figuras básicas está preservado, pero disminuye el de las

complejas; también hay más problemas en tareas de praxis constructiva compleja (Howieson et al., 1993). Por último, hay un cierto deterioro en atención y función ejecutiva (Oosterman et al., 2010), traducido en una menor flexibilidad mental y problemas para el pensamiento abstracto. Debido a estos cambios que se producen en el envejecimiento normal, son necesarios datos normativos en la población de las pruebas neuropsicológicas ajustados por edad y años de escolaridad para poder diferenciar los fallos asociados a la edad o el comienzo de algún tipo de deterioro debido a una enfermedad (Peña-Casanova et al., 2009).

1.3.4. Nuevos paradigmas: “test de estrés cognitivo”.

Las pruebas tradicionales de memoria fueron diseñadas durante el siglo XX, cuando el concepto de la EA era diferente y el diagnóstico se realizaba en fases de demencia. Han demostrado ser muy útiles en la práctica clínica para el diagnóstico de la EA y han permitido investigar la enfermedad a través de estudios longitudinales. Sin embargo, su eficacia se ve reducida para detectar la EA en estadios precoces, para hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, o cómo se relacionan con técnicas de neuroimagen o biomarcadores específicos (Blennow, 2017).

Las pruebas tradicionales que evalúan la memoria se han basado en un paradigma de aprendizaje de listas de palabras. Se fundamenta en el procedimiento publicado por Rey y colaboradores en 1964 (Rey et al., 1964), pero ese paradigma ya se había empleado por otros autores en años anteriores. Grober y colaboradores (Grober et al., 1992) proponen una tarea de aprendizaje de palabras apoyada por claves semánticas, o de aprendizaje verbal controlado para la evaluación de la EA. Se evalúa el recuerdo inmediato (libre y con claves) y el recuerdo diferido (libre y con claves). Se fundamenta en el principio de especificidad en la codificación mientras se da el aprendizaje y el recuerdo; este principio supone que la información se procesa de manera precisa, es decir, semánticamente. El hecho de que se codifique de forma específica es una acción que se da de forma eficiente en sujetos normales,

no siendo así en personas con problemas en la memoria. Esto dota a la tarea de mayor sensibilidad para detectar fallos iniciales en la EA. El aprendizaje de listas evalúa diferentes aspectos de la memoria (aprendizaje inicial, curvas de aprendizaje, almacenamiento, consolidación, recuperación inmediata, diferida, etc.). Otros paradigmas tradicionales han estudiado la memoria a través del aprendizaje de historias o de pares de palabras. Estas pruebas han permitido conocer más aspectos del funcionamiento de la memoria en diversas enfermedades, pero no son tan efectivas para evaluar cambios cognitivos que se dan en etapas preclínicas y prodrómicas de la EA (Rentz et al., 2013).

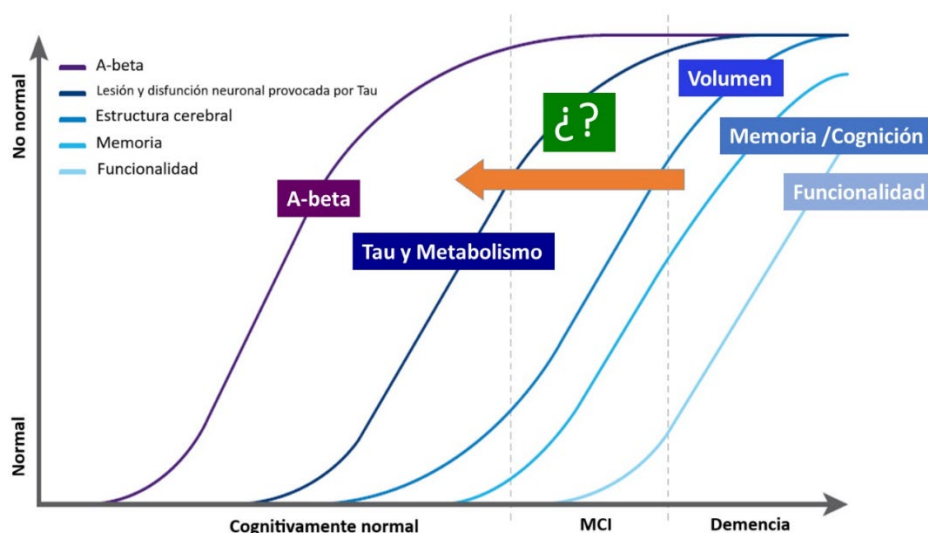
Además de los problemas que tienen los pacientes con EA prodrómica para beneficiarse de claves semánticas en el recuerdo, parece que también son susceptibles a la interferencia semántica; ésta se define como dificultad para gestionar representaciones de palabras competitivas de la misma categoría semántica durante la fase de aprendizaje (Loewenstein et al., 2003).

El desarrollo de un nuevo paradigma estaría relacionado con la necesidad de conocer el deterioro en las primeras fases para buscar nuevas dianas terapéuticas en las fases más incipientes de la enfermedad (Loewenstein et al., 2018). Es más probable que el tratamiento sea más eficaz antes del deterioro global; se busca detectar los primeros cambios cognitivos que se producen en la enfermedad.

El objetivo es desarrollar paradigmas cognitivos que no sean susceptibles a la variabilidad individual de estrategias de aprendizaje, y no se vean limitados por los mecanismos compensatorios susceptibles a los primeros cambios que se dan en el deterioro cognitivo. Por analogía, estos nuevos paradigmas se han comparado al estudio de la cardiopatía isquémica: los nuevos test de memoria serían equivalentes a una prueba de esfuerzo (electrocardiograma durante una prueba de estrés físico), mientras que las tradicionales serían equivalentes a un electrocardiograma en reposo. Estas pruebas de “estrés

cognitivo” pretenderían captar los cambios cognitivos sutiles que se dan en las primeras etapas de la EA (Loewenstein et al., 2017).

Figura 1



Búsqueda de cambios cognitivos iniciales a través de pruebas neuropsicológicas.

Las principales pruebas de “estrés cognitivo” reportadas en la literatura son las siguientes: Memory Binding Test, Face-Name y LASSI-L (Loewenstein-Acevedo Scale for Semantic Interference and Learning).

La prueba Memory Binding Test (MBT) (Buschke, 2014) fue desarrollada por Buschke y supone el aprendizaje inicial de una lista de dieciséis objetivos en dos listas que se asocian con una clave de categoría diferente en la codificación. Después se emplean las mismas claves para el recuerdo. Los elementos se pueden presentar en forma de palabras o imágenes. La duración total de la prueba está en torno a seis minutos. Esta prueba emplea un aprendizaje controlado y recuerdo con claves para ver la especificidad de la codificación y obtener lo máximo en la recuperación. Se diferencia del FCSRT en que no usa elementos emparejados (Buschke et al., 2017). Se generan cuatro índices principales:

- CR-L1: número de elementos recordados con pista en la lista 1.

- CR-L2: número de elementos recordados con pista en la lista 2.
- PIP: número de pares recordados con pista en la condición emparejada.
- TIP: número total de elementos recordados con pistas en la condición emparejada.

PIP y TIP son puntuaciones relacionadas con la vinculación de la memoria. Se utilizó CRL1 menos CR-L2 para evaluar los efectos de la interferencia semántica (Loewenstein et al., 2003). Se pueden añadir tres pasos más a la prueba: recuerdo inmediato, recuerdo diferido (a los 30 minutos) y recuerdo diferido con claves. El rendimiento en MBT se ha asociado con las primeras etapas de la EA definidas por biomarcadores (Papp et al., 2015). La prueba se ha validado para población española (Gramunt et al., 2015) y hay publicados estudios longitudinales recientes (Rapos Pereira et al., 2024).

La prueba llamada Face-Name (Rentz et al., 2011) utiliza un paradigma de desafío cognitivo muy exigente en el que se muestran dieciséis pares de cara-nombre y pares-de-ocupación presentados en cuatro caras por página; un total de treinta y dos estímulos para ser recordados. Es un paradigma más desafiante que las pruebas tradicionales. Tiene varias fases:

- Fase inicial de codificación de pares de caras y nombres (una sola exposición).
- Fase inicial de evocación de los pares de caras y nombres (ILN).
- Fase inicial de codificación de caras y ocupaciones.
- Fase inicial de evocación de caras y ocupaciones (ILO).
- Fase de recuerdo asociado: recuerdo de nombres (CRN) y recuerdo de ocupaciones (CRO).

Ha demostrado buenas propiedades psicométricas para detectar síntomas iniciales de deterioro de la memoria (Amariglio et al., 2012). Es una prueba fácil de administrar y ha demostrado ser útil para detectar el deterioro de la memoria relacionado con la carga de β amiloide en sujetos cognitivamente sanos (Rentz et al., 2011). En el año 2015 se validó la prueba en nuestro país (Alegret et al., 2015) y se denomina S-FNAME; tiene buenas

propiedades psicométricas, por lo que ha demostrado ser consistente con hallazgos previos. Es una prueba sensible para detectar daños sutiles en la memoria asociados con un envejecimiento cerebral anormal.

La existencia de estas pruebas de mayor sensibilidad, que permiten detectar cambios cognitivos sutiles, ha generado también el concepto de pre-MCI, como una fase intermedia entre la fase preclínica (totalmente asintomática y sin ningún tipo de déficit) y la fase prodrómica (síntomas y déficit detectables mediante pruebas tradicionales). La fase Pre-MCI incluye pacientes con síntomas mínimos o ausentes en que puede detectarse alteraciones mediante pruebas cognitivas más sensibles como las mencionadas (Duara et al., 2011).

1.3.5. LASSI-L.

Se trata de un test cognitivo de estrés que consiste en la presentación de dos listas de palabras (de quince palabras cada lista) con las mismas categorías semánticas: frutas, instrumentos musicales y prendas de vestir. Se presenta la primera lista a un intervalo de cuatro segundos por palabra. El paciente debe leer las palabras en voz alta. Luego se hace un recuerdo libre (un minuto) (FRA1) y un recuerdo con claves (CRA1) (veinte segundos por categoría). Se lee la primera lista y se hace un recuerdo con claves (CRA2). Se hace la misma operación con la segunda lista: lectura, recuerdo libre (FRB1)-recuerdo con claves (CRB1) y lectura, recuerdo con claves (CRB2). Después se pregunta por la primera lista (sin lectura): recuerdo libre (sdFRA) y recuerdo con claves (sdCRA). Pasados veinte minutos se hace un recuerdo libre (DR) (Crocco et al. 2014). Es una prueba breve (treinta minutos contando con el recuerdo diferido), aunque hay estudios que demuestran su eficacia diagnóstica sin la parte de recuerdo a los veinte minutos, reduciendo su aplicación a 8-10 minutos. (Crocco et al., 2020). Es una prueba no invasiva y sin coste, de cara a hacer una comparación con otras formas de detectar la EA, como una punción lumbar o pruebas de neuroimagen (Blennow et al., 2017).

Un aspecto importante de los nuevos paradigmas de interferencia semántica es que la vulnerabilidad de una persona a la interferencia semántica proactiva (PSI) y retroactiva y, lo que es más importante, la capacidad de recuperación tras la interferencia semántica proactiva (frPSI), podría mostrar la fuerza de su aprendizaje y memoria iniciales; el rendimiento en un ensayo puede no estar relacionado exclusivamente con la edad o la escolaridad, sino que permite hacer la comparación con la adquisición y recuperación inicial. Este aspecto hace más sensibles a estas pruebas para detectar enfermedades preclínicas y déficits muy sutiles (Buschke, 2014).

Aunque la interferencia semántica (PI) es común en la EA, no ha habido intentos de investigar la capacidad de superar sus efectos a través de pruebas de aprendizaje tradicionales (Curiel Cid et al., 2022). La literatura emergente sobre esta cuestión sugiere que la frPSI puede ser una característica distintiva de la EA prodrómica, así como ser sensible a los marcadores de la enfermedad (Matías-Guiu et al. 2017; Loewenstein et al., 2018; Loewenstein et al., 2018; Loewenstein et al., 2004).

Las puntuaciones del LASSI-L evalúan diferentes procesos de memoria. A continuación, aparece cada puntuación y su proceso principal, pero al igual que en otras pruebas de memoria, las puntuaciones no son independientes entre sí:

- FRA1 y CRA1: aprendizaje inicial.
- CRA2 (Cued A2): almacenamiento máximo.
- FRB1 y CRB1 (Cued B1): efecto de la PSI.
- CRB2 (Cued B2): frPSI.
- SdFRA y SdCRA: influencia producida por los efectos de la interferencia semántica retroactiva.
- DR: recuerdo diferido.

Los déficits en las subpruebas de LASSI-L, particularmente en la PSI y en la frPSI, y deficiencias en el control inhibitorio semántico han sido sugeridos como marcadores neuropsicológicos de la EA preclínica y prodrómica (Curiel Cid et al., 2020).

El paradigma de LASSI-L es único y distinto de otras evaluaciones de memoria, debido a que los ítems para el recuerdo con claves se presentan de forma explícita; así mismo, la interferencia semántica y los efectos de las claves también se evalúan mientras se controla el nivel inicial del daño en la memoria. Esto es un procedimiento interesante, ya que el paciente sirve a sí mismo como control (Crocco et al., 2014). La interferencia proactiva (PI) se refiere a que el aprendizaje antiguo interfiere con el aprendizaje nuevo; la interferencia retroactiva (RI) alude a que el aprendizaje nuevo interfiere con el aprendizaje antiguo. Estos efectos (PI y RI) se pueden observar mejor cuando el paciente tiene que aprender dos listas de palabras competitivas de categorías semánticas concretas.

Figura 2



Administración y puntuaciones de LASSI-L.

En nuestro medio, LASSI-L fue adaptado y validado de forma clínica para diagnóstico de MCI y EA en fase de demencia inicial (Matias-Guiu et al., 2017). Posteriormente, se comparó de forma directa con el FCSRT, mostrando una capacidad diagnóstica más favorable respecto a esta última prueba utilizando el metabolismo cerebral como referencia (Matías-Guiu et al., 2018). Asimismo, se obtuvieron datos de normalidad ajustados por edad y años de escolaridad, en personas a partir de cincuenta años (Matías-Guiu et al., 2017).

La EA comienza a producir cambios décadas antes de que se detecten los primeros síntomas. A nivel metabólico y molecular también se suceden estos cambios. A lo largo de la corta existencia del LASSI-L, se han publicado trabajos que demuestran que habría una correlación entre los déficits observados en el test y alteración del metabolismo cerebral, mediante la PET (Loewenstein et al., 2016); (Kitaigorodsky et al., 2021); (Abulafia et al., 2019). A nivel estructural, también se han asociado déficits en puntuaciones del test LASSI-L y cambios en el volumen cerebral, mediante resonancia magnética (Loewenstein et al., 2017). Se ha asociado la frPSI con una reducción del volumen cerebral de zonas relacionadas con el deterioro en la EA. Estos hallazgos sitúan a frPSI como un marcador sensible de EA temprana.

En el recuerdo de los ítems objetivo se puede dar la aparición de intrusiones (palabras que no forman parte de las listas, pero de la misma categoría semántica, palabras de alguna de la lista competitiva, o palabras que no tienen que ver con la prueba). Mediante el análisis de los errores de intrusión, se puede diferenciar entre pacientes con aMCI (MCI amnésico) con depósito de amiloide positivo y pacientes con aMCI con depósito de amiloide negativo en PET (Curiel Cid et al., 2023) (Loewenstein et al., 2018). Según el tipo de errores de intrusión que se cometan, se pueden ver diferencias entre pacientes con MCI y EA (Torres et al., 2019).

Tabla 3

Publicación	Número de participantes	Diagnóstico	Neuroimagen	Resultados
Loewenstein, et al., 2016	93	18 QSM, 15 preMCI, 29 MCI, 31 control	PET-FDG	Correlación con depósito de amiloide, especialmente con CRB2.
Loewenstein et al., 2017	67	38 control, 29 MCI	MRI	Correlación con hipocampo, precúneo, lóbulo temporal inferior, lóbulo parietal superior, polo temporal y medio, volúmenes frontales (especialmente CRB2).
Loewenstein et al., 2017	45	45 aMCI	MRI	Correlación con hipocampo, precúneo, polo temporal, lóbulo parietal superior, lóbulo temporal inferior.
Sánchez et al., 2017	41	20 control, 21 O-LOAD	MRI	Errores de intrusión en CRB2 se relacionan inversamente con conectividad entre tálamo anterodorsal y cíngulo posterior contralateral en los descendientes de pacientes con EA.
Kitaigorodsky, et al., 2021	86	25 control, 28 MCI amiloide+, 33 amiloide-	MRI, PET-FDG	Fuerte relación entre carga amiloide y pérdida de volumen en regiones sensibles a la EA, como hipocampus, corteza entorrinal, regiones frontales, región inferior, ventrículo lateral, precúneo, lóbulos temporales inferiores, polos temporales, lóbulos parietales superiores y cíngulo posterior.
Crocco et al., 2018	73	53 control, 23 preMCI	MRI	Correlación de CRB2 con hipocampo, precúneo, lóbulo parietal superior, cíngulo posterior, circunvolución frontal superior, supramarginal y frontal medio rostral.
Abulafia et al., 2019	45	18 controles, 27 familiares de pacientes con EA de inicio tardío.	MRI, PET	Correlación de las intrusiones en CRB2 con corteza medial posterior parietal, corteza temporooccipital izquierda y giro frontal superior derecho en descendientes de pacientes con EA.

Principales estudios que evalúan los correlatos de neuroimagen de LASSI-L.

El test LASSI-L se ha empleado para la investigación en la EA y sus estadios precoces, pero no exclusivamente. Es una prueba novedosa y el estudio de su funcionamiento ha abierto un campo de conocimiento aplicable a otro tipo de enfermedades con afectación

cognitiva, como son la enfermedad de Huntington (Sierra et al., 2023) o la esclerosis múltiple (EM) (Matías-Guiu et al., 2020). El objetivo es detectar cambios a nivel cognitivo, aprovechando este nuevo paradigma que no sólo contempla el continuo aprendizaje-recuerdo, sino que introduce la interferencia semántica y la recuperación de sus efectos, lo que requiere el uso de otras funciones de tipo ejecutivo para su correcta realización.

LASSI-L también ha demostrado su validez diagnóstica en ámbitos multiculturales (Curiel Cid et al., 2019), lo que es relevante debido a la globalización y a los movimientos migratorios actuales.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Del análisis y revisión de la literatura, parece evidente el gran interés que puede presentar el estudio de pruebas de evaluación neuropsicológica sensibles a los primeros cambios en la cognición que podrían apuntar al inicio de una enfermedad neurodegenerativa. De cara a la prueba que se intenta validar, explorar sus posibilidades en relación con el metabolismo cerebral, por un lado, y por otro lado, a su posible validez biológica. Para ello, se formularon las siguientes hipótesis:

1. Existen diferencias en la capacidad diagnóstica de los diferentes test de cribado para el diagnóstico clínico de MCI.
2. El LASSI-L, y especialmente el fallo en la frPSI, se asocia con las regiones cerebrales afectadas de forma más precoz en la EA.
3. El LASSI-L se relaciona con los eventos fisiopatológicos más precoces de la EA (depósito de amiloide y tau).
4. El LASSI-L es capaz de detectar pacientes con depósito de amiloide en personas que consultan por fallos de memoria sin repercusión funcional, tanto en estadios prodrómicos como preclínicos.

A partir de las mencionadas hipótesis, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Evaluar y comparar la capacidad diagnóstica de múltiples pruebas de cribado cognitivo (ACE-III y MiniACE, MIS, MMSE, MoCA y RUDAS) para el diagnóstico clínico de MCI en pacientes que consultan por pérdida de memoria.
2. Determinar los correlatos neuropsicológicos y neurales del test LASSI-L.
3. Determinar la correlación entre LASSI-L y niveles de amiloide y tau en LCR.
4. Determinar la capacidad del test LASSI-L de detectar la presencia de depósito de amiloide en pacientes con síntomas mnésicos sin repercusión funcional en estadios prodrómicos y preclínicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis se basa en los estudios publicados en varios artículos en revistas científicas. Las pruebas de cribado cognitivo son elementos de evaluación neuropsicológica que suponen la primera forma de valorar a los pacientes que consultan por su memoria. El primer artículo se centra en la búsqueda del diagnóstico temprano del deterioro cognitivo, a través de la comparación de la capacidad diagnóstica de cinco pruebas de cribado en la detección de MCI (ACE-III, MiniACE, MMSE, MIS, MoCA y RUDAS). Los otros artículos se basan fundamentalmente en el estudio de la prueba LASSI-L, un test de estrés cognitivo para detectar la EA de forma precoz.

El primer artículo a analizar de esta tesis se publicó en agosto de 2024 en la revista *Journal of Clinical Medicine*. Su título es: *Comparison of the Diagnostic Accuracy of Five Cognitive Screening Tests for Diagnosing Mild Cognitive Impairment in Patients Consulting for Memory Loss*. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos. Todos los participantes (o representantes legales) firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El objetivo del estudio fue comparar la capacidad diagnóstica de cinco pruebas de cribado cognitivo para MCI en pacientes que consultan por pérdida de memoria. Se trata de un estudio consecutivo. Los participantes se incluyeron en dos períodos: septiembre de 2021-marzo 2022, y septiembre 2023-marzo 2024. La muestra estuvo compuesta por 140 participantes que consultaron por pérdida de memoria. Los participantes se clasificaron en dos grupos, teniendo en cuenta los criterios de participación: 84 sujetos con quejas subjetivas de memoria (QSM) (66.7% mujeres) y 56 sujetos con MCI (55.4% mujeres). La edad media de la muestra estuvo en 74 años (74.06 ± 8.64 para el grupo de QSM y 74.98 ± 5.73 para el grupo MCI). La media en años de escolaridad estuvo en 10 (10.05 ± 5.35 años para el grupo de QSM, y de 9.20 ± 5.6 en el grupo de MCI). Todos los participantes tenían el castellano como lengua materna; todos eran de nacionalidad española,

excepto 3 sujetos del grupo de QSM y 1 sujeto del grupo MCI (Latinoamérica). Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Síntomas cognitivos, principalmente de memoria, referidos por paciente o informante.
- Sin afectación funcional (escala FAQ).
- Ausencia de demencia.
- Lengua: castellano.

Los criterios de exclusión fueron:

- Presencia de enfermedad neurológica, sistémica o psiquiátrica con afectación cognitiva, o asociada con daño cognitivo.
- Problemas visuales o auditivos que impidan realizar el estudio.

Se realizó una evaluación clínica y neurológica, evaluación mediante los test de screening, y la batería Neuronorma. Esta batería se utilizó para la categorización (QSM vs. MCI). Los test de screening no formaron parte del diagnóstico. Los test de screening incluidos fueron:

- Mini-Mental State Examination (MMSE).
- Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III).
- Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (Mini-ACE).
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA).
- Memory Impairment Screening (MIS).
- Rowland Universal Dementia Assessment (RUDAS).

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v26.0. Se contó con la prueba Chi-cuadrado para variables cuantitativas y la prueba t de Student para dos muestras independientes para variables cuantitativas. Se calcularon las curvas ROC y área bajo la

curva (AUC) y el test de DeLong para comparar AUCs. Se calculó el tamaño del efecto mediante d de Cohen. Un p -valor $<0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

El segundo artículo que se analiza en esta tesis se publicó en 2022, en la revista *Journal of Alzheimer's Disease* y cuyo título es “*Neuropsychological, Metabolic, and Connectivity Underpinnings of Semantic Interference Deficits Using the LASSI-L*”. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos. Todos los participantes (o representantes legales) firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El objetivo del estudio fue el análisis de las bases cognitivas y neurales del fallo de la PSI y la interferencia semántica retroactiva utilizando el test LASSI-L. La muestra del estudio estuvo compuesta por 155 pacientes que consultaron por fallos de memoria, sin afectación funcional. La edad media de la muestra fue de $71.75 \pm 7.60,78$ (50.3% eran mujeres). La media de años de escolaridad fue de 11.15 ± 4.88 . Todos los pacientes tenían nacionalidad española y su lengua materna era el español. Se realizó una exploración neurológica, evaluación neuropsicológica y una PET-FDG, y muestra de LCR en algunos casos (52 participantes tienen LCR). La prueba LASSI-L se administró a todos los participantes, pero no fue usada para determinar el diagnóstico. Se administró en la primera sesión de evaluación. La evaluación neuropsicológica se realizó mediante la batería Neuronorma, que incluye datos normativos ajustados por edad y años de escolaridad. La prueba de memoria verbal que incluye es FCSRT, la versión de dieciséis palabras. LASSI-L y FCSRT se administraron en sesiones diferentes. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para los participantes. Los criterios de inclusión fueron:

- Nacionalidad española.
- Evaluación neuropsicológica completa.
- Tiempo entre evaluación neuropsicológica e imágenes no superior a dos meses.
- LASSI-L y FCSRT en diferentes sesiones de evaluación.

Los criterios de exclusión fueron:

- Lesiones vasculares.
- Trastornos neurodegenerativos no relacionados con EA.

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos diagnósticos, cuyas características aparecen a continuación:

- **MCI-EA (deterioro cognitivo leve debido a EA) (n=71):**
 - quejas de memoria, sin deterioro funcional. FCSRT con escalar ajustado por edad y escolaridad ≤ 6 .
 - presencia de patología EA si al menos un biomarcador alterado (PET-FDG y/o LCR).
 - LCR en 23 sujetos.
 - seguimiento medio 36.56 ± 26 meses (diagnóstico confirmado).
- **PreMCI por EA (pre-deterioro cognitivo leve debido a EA) (n=39):**
 - quejas de memoria sin deterioro funcional. FCSRT ≥ 7 .
 - presencia de patología EA si al menos un biomarcador alterado (PET-FDG y/o LCR).
 - LCR en 17 sujetos.
 - seguimiento medio 37.66 ± 24 meses.
- **Quejas subjetivas de memoria (QSM) (n=32):**
 - quejas de memoria sin deterioro funcional FCSRT ≥ 7 .
 - no presencia de patología EA (sin biomarcadores alterados en PET-FDG y/o LCR).
 - LCR en 8 sujetos.
- **MCI sin evidencia de neurodegeneración (deterioro cognitivo leve sin evidencia de neurodegeneración) (N=13):**
 - quejas de memoria sin deterioro funcional. FCSRT ≤ 6 .
 - no presencia de anomalías en biomarcadores (PET-FDG y/o LCR).
 - LCR en 4 sujetos.

·seguimiento en 36 ± 27 meses.

Los sujetos con lesiones vasculares significativas o síntomas clínicos sugerentes de un trastorno neurodegenerativo no relacionado con EA fueron excluidos.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS v24.0. Se realizó un ANCOVA para observar las diferencias entre los grupos diagnósticos, controlado por edad y años de escolaridad, y un análisis post-hoc con correlación de Bonferroni. Se calcularon los tamaños del efecto usando eta cuadrado. Se empleó un Modelo Lineal Automático (LINEAR) para identificar las pruebas más predictoras de las puntuaciones del LASSI-L. Se seleccionaron los mejores conjuntos mediante Akaike Information Criterion.

Las imágenes de la PET se adquirieron de acuerdo a los estándares europeos para imágenes de cerebro mediante PET-FDG (Varrone et al. 2009). Se empleó el Mapeo Paramétrico Estadístico (v12) para el preprocesamiento de las imágenes y el análisis de mapeo cerebral basado en vóxeles. El cerebelo se usó para la normalización espacial. Se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar la asociación entre las puntuaciones de LASSI-L y el metabolismo cerebral, controlado por edad, sexo y años de escolaridad. La topología de las redes cerebrales metabólicas se realizó usando varios parámetros de la teoría de grafos. La matriz de conectividad de todo el cerebro se creó considerando las 166 regiones del atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

El último artículo que conforma este trabajo se publicó en junio de 2024 en la revista *Frontiers in Psychology*. Se titula: *Detection of cerebrospinal fluid biomarkers changes os Alzheimer's disease using a cognitive stress test in persons with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment*. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos. Todos los participantes (o representantes legales) firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Los objetivos del estudio fueron determinar la relación entre LASSI-L y biomarcadores de LCR (beta-amiloide y tau), y

determinar la capacidad del LASSI-L en la detección de depósito de amiloide. Los pacientes se evaluaron en el período entre enero de 2019 y junio de 2023. La muestra inicial estuvo conformada por 199 sujetos; finalmente se redujo a 179 (51.95% de mujeres), ya que algunos pacientes presentaban una patofisiología no-Alzheimer en LCR. La edad media de la muestra fue de $70,52 \pm 7.16$. La media de los años de educación fue de 11.16 ± 4.82 . Todos los participantes tenían nacionalidad española y su lengua materna fue el castellano. Se realizó una evaluación neurológica, exploración neuropsicológica y análisis de LCR. La evaluación neuropsicológica se realizó mediante la batería Neuronorma, con datos normativos de nuestro medio, y la prueba de memoria LASSI-L. LASSI-L no se utilizó con fines diagnósticos, para evitar circularidad, ni para la decisión de realización de punción lumbar. Igualmente, se establecieron criterios de inclusión y exclusión para los participantes. Se registraron los errores de intrusión en cada ensayo; las intrusiones se categorizaron como intrusiones de la otra lista, respecto a la que se pide el recuerdo. Se calculó el porcentaje de errores de intrusión (PIE) mediante la siguiente fórmula para CRB1 (PIE-B1):

$$\frac{(\text{errores de intrusión totales})}{(\text{errores de intrusión totales} + \text{respuestas correctas totales})}$$

La fórmula empleada para CRB2 (PIE-B2) fue:

$$\frac{(\text{errores de intrusión totales})}{(\text{errores totales de intrusión} + \text{total de respuestas correctas})}$$

Los criterios de inclusión fueron:

- Consultar por pérdida de memoria.
- Ausencia de deterioro funcional (escala FAQ < 2).
- Presencia de al menos un criterio sugestivo de riesgo de EA (antecedentes familiares, edad de aparición de síntomas cognitivos >60 años, características de la pérdida de memoria y perfil neuropsicológico sugestivo de EA prodrómica; ausencia de

explicaciones alternativas a las quejas de memoria como depresión, comorbilidades médicas o neurológicas con posibles consecuencias cognitivas).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Contraindicaciones de la punción lumbar.
- Trastornos neurológicos potencialmente asociados con deterioro cognitivo o sesgo de deterioro en el examen cognitivo (accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedad psiquiátrica, depresión, trastorno bipolar).
- Abuso de sustancias.
- Discapacidad visual, auditiva u otra discapacidad sensorial que pueda afectar al desempeño de la prueba.

Se utilizó el FCSRT para el diagnóstico de aMCI, clasificándose los pacientes en los siguientes dos grupos:

- aMCI: -1,0 desviación típica en puntuaciones que miden aprendizaje o recuerdo diferido del FCSRT (escalar ≤ 7).
- Pre-MCI o deterioro cognitivo sutil: puntuaciones normales FCSRT (escalar ≥ 8).

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS v26.0. Se emplearon correlaciones de Pearson para determinar la asociación de variables cuantitativas (puntuaciones de LASSI-L y niveles de biomarcadores). La comparación de medias entre grupos se hizo a través del test Mann-Whitney's U y comparaciones post-hoc corregidas por Bonferroni. También se tuvo en cuenta la edad y la escolaridad debido a su asociación con el rendimiento cognitivo y el depósito de amiloide. Se hizo un análisis de regresión logística. Se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar el rendimiento del modelo ($p > 0,05$ indica un buen ajuste del modelo de regresión logística). La discriminación del modelo se evaluó con precisión y área bajo la curva (AUC). Se calculó la capacidad del LASSI-L de

detectar la presencia de alteración en biomarcadores en las dos etapas: prodrómica (aMCI) y preclínica (o preMCI).

Se obtuvo la muestra de LCR mediante punción lumbar. Se determinaron los siguientes biomarcadores: A β 1-42, A β 1-40, tau fosforilada-181 (p-tau181) y tau total (t-tau). Estos parámetros se midieron utilizando una técnica disponible con marcado CE-IVD (Lumipuse®Fujirebio). Se calculó la relación A β 1-42/A β 1-40, debido a que ha demostrado mejores propiedades diagnósticas de depósito de amiloide que A β 1-42 (Hansson et al. 2019). Los puntos de corte fueron proporcionados por el fabricante:

- 0,068 para la relación A β 1-42/A β 1-40.
- 723 pg/ml para A β 1-42.
- 59 pg/ml para tau181.
- 410 pg/ml para t-tau.
- 11,8 para A β 1-42/pTau181.

La muestra se distribuyó de la siguiente manera:

- 82 (45,8%) A-T-N-
- 76 (42,5) A+T+N+
- 2 (1,1%) A+T-N+
- 7 (3,9%) A+T+N-
- 12 (6,7%) A+T-N-

4. RESULTADOS

Esta tesis doctoral, de acuerdo con el informe correspondiente de los directores de tesis y el Órgano responsable del Programa de Doctorado, se presenta como un compendio de tres artículos previamente publicados. Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son las siguientes:

- **Valles Salgado, M.**, Matias-Guiu, J. A., Delgado Álvarez, A., Delgado Alonso, C., Gil Moreno, M. J., Valiente Gordillo, E., López Carbonero, J. I., Fernández Romero, L., Peña DeDiego, L., Oliver Mas, S., Matías-Guiu, J., Díez Cirarda, M. (2024). Comparison of the Diagnostic Accuracy of Five Cognitive Screening Tests for Diagnosing Mild Cognitive Impairment in Patients Consulting for Memory Loss. *Journal of Clinical Medicine* 13(16):4695. Doi: 10.3390/jcm13164695. PMID: 39200837; PMCID: PMC11354893.
- **Valles Salgado, M.**, Cabrera Martín, M. N., Curiel-Cid, R. E., Delgado Álvarez, A., Delgado Alonso, C., Gil Moreno, M. J., Matías-Guiu, J., Loewenstein, D. A., Matias-Guiu, J. A. (2022). Neuropsychological, Metabolic, and Connectivity Underpinnings of Semantic Interference Deficits Using the LASSI-L. *Journal of Alzheimer's Disease* 90(2):823-840. Doi: 10.3233/JAD-220754. PMID: 36189601.
- **Valles Salgado, M.**, Gil Moreno, M. J., Curiel-Cid, R. E., Delgado Álvarez, A., Ortega Madueño, I., Delgado Alonso, C., Palacios Sarmiento, M., López Carbonero, J. I., Cárdenas, M. C., Matías-Guiu, J., Díez Cirarda, M., Loewenstein, D. A., Matias-Guiu, J. A. (2024). Detection of cerebrospinal fluid biomarkers changes of Alzheimer's disease using a cognitive stress test in persons with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychology* 15:1373541. Doi: 10.3389/fpsyg.2024.1373541. PMID: 38988382; PMCID: PMC11233766.



Article

Comparison of the Diagnostic Accuracy of Five Cognitive Screening Tests for Diagnosing Mild Cognitive Impairment in Patients Consulting for Memory Loss

Maria Valles-Salgado ¹, Jordi A. Matias-Guiu ¹ , Alfonso Delgado-Álvarez ^{1,2} , Cristina Delgado-Alonso ¹, María José Gil-Moreno ¹, Esther Valiente-Gordillo ¹, Juan Ignacio López-Carbonero ¹ , Lucía Fernández-Romero ¹, Lidia Peña-DeDiego ¹ , Silvia Oliver-Mas ¹, Jorge Matias-Guiu ¹ and Maria Diez-Cirarda ^{1,*}

¹ Department of Neurology, San Carlos Institute for Health Research (IdISSC), Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; dunadelsahara@hotmail.com (M.V.-S.); jordi.matias-guiu@salud.madrid.org (J.A.M.-G.); matiasguiu@gmail.com (J.M.-G.)

² Department of Psychobiology & Behavioral Sciences Methods, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: mdcirarda@salud.madrid.org; Tel.: +34-91-303-000



Citation: Valles-Salgado, M.; Matias-Guiu, J.A.; Delgado-Álvarez, A.; Delgado-Alonso, C.; Gil-Moreno, M.J.; Valiente-Gordillo, E.; López-Carbonero, J.I.; Fernández-Romero, L.; Peña-DeDiego, L.; Oliver-Mas, S.; et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Five Cognitive Screening Tests for Diagnosing Mild Cognitive Impairment in Patients Consulting for Memory Loss. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4695. <https://doi.org/10.3390/jcm13164695>

Academic Editor: Daniel H. S. Silverman

Received: 9 July 2024

Revised: 31 July 2024

Accepted: 6 August 2024

Published: 9 August 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: **Objectives:** We aimed to evaluate and compare the diagnostic capacity of five cognitive screening tests for the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) in patients consulting by memory loss. **Methods:** A cross-sectional study involving 140 participants with a mean age of 74.42 ± 7.60 years, 87 (62.14%) women. Patients were classified as MCI or cognitively unimpaired according to a comprehensive neuropsychological battery. The diagnostic properties of the following screening tests were compared: Mini-Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and Mini-Addenbrooke (M-ACE), Memory Impairment Screen (MIS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS). **Results:** The area under the curve (AUC) was 0.861 for the ACE-III, 0.867 for M-ACE, 0.791 for MoCA, 0.795 for MMSE, 0.731 for RUDAS, and 0.672 for MIS. For the memory components, the AUC was 0.869 for ACE-III, 0.717 for MMSE, 0.755 for MoCA, and 0.720 for RUDAS. Cronbach's alpha was 0.827 for ACE-III, 0.505 for MMSE, 0.896 for MoCA, and 0.721 for RUDAS. Correlations with Free and Cued Selective Reminding Test were moderate with M-ACE, ACE-III, and MoCA, and moderate for the other tests. The M-ACE showed the best balance between diagnostic capacity and time of administration. **Conclusions:** ACE-III and its brief version M-ACE showed better diagnostic properties for the diagnosis of MCI than the other screening tests. MoCA and MMSE showed adequate properties, while the diagnostic capacity of MIS and RUDAS was limited.

Keywords: Addenbrooke's Cognitive Examination; Memory Impairment Screen; mild cognitive impairment; Mini-Mental State Examination; Montreal Cognitive Assessment; neuropsychological assessment; screening; Rowland Universal Dementia Assessment Scale

1. Introduction

Neurodegenerative diseases, and especially Alzheimer's disease (AD), are the most frequent cause of cognitive impairment [1]. The early detection of cognitive impairment is increasingly relevant, as it facilitates an accurate diagnosis, treatment interventions, and patient and caregiver support. Furthermore, the new therapies recently approved or under development for AD are targeting the earliest stages of the disease [2].

Mild cognitive impairment (MCI) is a stage characterized by a decline in episodic memory or other cognitive functions, in which patients are at higher risk of developing dementia due to Alzheimer's disease or other causes [3]. MCI patients show abnormal cognitive functions compared with the expected performance according to age and education levels, but without significant impairment in daily living activities. Neuropsychological

assessment is an essential tool in the diagnostic framework of patients with MCI. Cognitive screening tests have been recommended as a first-line assessment of patients consulting by cognitive issues [4]. Cognitive screening tests are carried out at different assistance levels, guiding the decisions to refer patients to more specialized centers (e.g., from primary care to neurology, or from general neurology to memory units) and for indicating neuroimaging or fluid biomarkers. The Mini-Mental State Examination (MMSE) is the most used cognitive screening test to assess patients [5]. However, several studies have concluded a limited capacity to detect early stages of AD and especially to detect patients with MCI [6]. In this regard, several tests have been developed and validated for detecting MCI [7,8].

Among the different cognitive screening tests, some of them have gained some popularity due to different reasons. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) includes some tasks to assess attention and executive function and could be more helpful in detecting the early stages [9]. The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-III) was developed as an expansion of the MMSE, but it added more visuospatial, executive, language, and memory tasks [10]. Although the administration time is longer than the other tests, an abbreviated version (Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination, M-ACE) seems to have greater sensitivity for screening [11]. The Rowland Universal Dementia Assessment (RUDAS) has some advantages due to its favorable cross-cultural properties and low susceptibility to the educational level [12,13]. Finally, the Memory Impairment Screen (MIS) is focused on the assessment of episodic memory and, given its brevity, has been suggested for screening uses in primary care [14–16]. Nevertheless, even though these tests have been previously validated in different languages and clinical contexts, especially in comparison to the MMSE, as far as we know, few investigations have directly assessed the diagnostic capacity of multiple cognitive screening tests within the same study [17].

In this study, we aimed to evaluate and compare the diagnostic capacity of five cognitive screening tests (ACE-III and M-ACE, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS) for the diagnosis of MCI in patients consulting by memory loss.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

We conducted a cross-sectional investigation including patients consulting by memory loss to the Department of Neurology of a tertiary-care hospital in Madrid, Spain. The research protocol was approved by the Ethics Committee of our center. Written informed consent was obtained from all participants.

The patients met the following inclusion criteria: (a) cognitive symptoms mainly focused on memory complaints referred by the patients and/or confirmed by an informant; (b) absence of significant functional impairment according to the Functional Activities Questionnaire (FAQ) [18]; (c) absence of dementia; (d) Spanish-native speaker. The exclusion criteria were as follows: (a) neurological, systemic, or psychiatric disorder potentially impacting cognitive performance or associated with cognitive impairment (e.g., history of stroke, epilepsy, major depression, etc.); (b) visual or auditory impairment that may impair test performance.

The participants were consecutively enrolled among those patients referred for neuropsychological assessment in two periods: September 2021–March 2022 and September 2023–March 2024. Patients were referred to neuropsychological assessment after a consultation by a neurologist, who assessed clinical data reported by the patient and family. No cognitive instruments were administered in this consultation.

Patients underwent a comprehensive neuropsychological examination which included the following tests: verbal span (forward and backward) [19], Corsi block-tapping test (forward and backward) [20], Trail Making Test [21], Symbol Digit Modalities Test [22], Boston Naming Test [23], Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [24], Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory at 3 and 30 min, and recognition) [25], Visual Object and Space Perception Battery (subtests object decision, progressive silhouettes, position discrimination, and number location) [26], Judgment of Line Orientation [27],

Stroop Color-Word Interference test [28], and Tower of London-Drexel version [29]. These tests belong to a neuropsychological battery co-normed and validated for the Spanish population in our setting [30–32]. Neuropsychological assessment was conducted by trained neuropsychologists.

The total sample comprised 140 participants, 87 (62.14%) women, with a mean age of 74.42 ± 7.60 years and 9.70 ± 5.24 years of formal education. MCI was defined according to one of the following criteria: (a) at least one of the scores of the FCSRT measuring learning or delayed recall (total free recall, total recall, delayed recall) below seven age- and education-adjusted scaled scores (corresponding to >1 SD below the norms); (b) at least two impaired scores (>1 SD below the norms) within the same cognitive domain. These criteria are based on the Jack/Bondi criteria [33] but emphasize the importance of FCSRT in the early diagnosis due to the higher sensitivity of this test to capture the early stages of prodromal AD [34,35]. Accordingly, the patients were classified as cognitively unimpaired (CU) ($n = 84$) or MCI ($n = 56$).

The main clinical and demographic characteristics of each group are presented in Table 1.

Table 1. Main characteristics of the sample.

	CU	MCI	Statistic (<i>p</i> -Value)	Cohen's <i>d</i>
Number of subjects <i>N</i>	84	56	-	-
Age	74.06 ± 8.64	74.98 ± 5.73	$-0.702 (0.484)$	-
Sex (females) <i>N</i> (%)	56 (66.7%)	31 (55.4%)	-	-
Years of education	10.05 ± 5.35	9.20 ± 5.06	$0.941 (0.348)$	-
Country of birth	81 (96.4%) Spain	55 (98.2%) Spain	$0.386 (0.534)$	-
	3 (3.6%) Latin America	1 (1.8%) Latin America		
ACE-III	84.30 ± 9.43	66.75 ± 13.38	$9.100 (<0.001)$	1.570
M-ACE	23.99 ± 3.70	17.02 ± 4.92	$9.554 (<0.001)$	1.648
MIS	5.99 ± 1.96	4.55 ± 2.36	$3.895 (<0.001)$	0.672
MMSE	28.30 ± 1.88	24.98 ± 3.45	$7.323 (<0.001)$	1.263
MoCA	23.43 ± 4.78	17.23 ± 5.79	$6.895 (<0.001)$	1.190
RUDAS	26.38 ± 3.37	22.89 ± 4.61	$5.162 (<0.001)$	0.891

2.2. Cognitive Screening Assessments

Five cognitive screening assessments were administered during a single session, with the sequence of administration changed every thirty cases. Tasks that overlapped across different cognitive tests (such as drawing a clock or specific orientation questions) were presented only once. The following tests were conducted in their Spanish versions: ACE-III [36,37], MIS [39], MMSE [40], MoCA [41], and RUDAS [38].

Normative data were available for all these tests in our specific setting [39,40,42–44]. Raw data for all the tests were adjusted for age and education, following the procedures specified for each test, and scaled scores were calculated for ACE-III and MoCA, while corrected scores were computed for MMSE and MIS. For the RUDAS, *z*-scores were calculated.

These tests were selected based on the availability of a Spanish version, the use in our setting, and the previous literature suggesting their use in MCI. A summary of the main cognitive functions assessed in each test is depicted in Figure 1.

The time of administration for each test was as follows: 15 min for ACE-III, 5 min for M-ACE, 10 min for MMSE, 10 min for MoCA, 10 min for RUDAS, and 5 min for MIS. The five cognitive tests showed favorable psychometric properties according to previous studies, with high internal consistency. According to Cronbach's alpha, the internal reliability was 0.92 for ACE-III [10], 0.610 for MMSE [45], 0.83 for M-ACE [11], 0.88 for MoCA [9], and 0.876 for RUDAS [46]. The inter-rater and test-retest reliability was high for all tests [9–11,45,46].

Functions	Tasks	ACE-III	M-ACE	MMSE	MoCA	RUDAS	MIS
Orientation	Temporal orientation	✓	✓	✓	✓		
	Spatial orientation	✓		✓	✓		
Attention	Serial subtractions	✓		✓			
	Abbreviated TMT-B				✓		
	Digit span				✓		
Memory	Memory words	✓		✓	✓	✓	✓
	Memory name and address	✓	✓				
Verbal fluency	Letter fluency	✓			✓		
	Semantic fluency	✓	✓			✓	
Language	Object naming	✓		✓	✓		
	Other language tasks	✓		✓			
Praxis and visuospatial function	Constructive praxis	✓	✓	✓	✓		
	Visuospatial task	✓					
	Visuoperceptive task	✓					
	Praxis					✓	
	Body orientation					✓	
Executive function	Abstract reasoning				✓		
	Problem-solving task					✓	

Figure 1. Summary of the main cognitive functions and tasks assessed by each cognitive screening test.

2.3. Sample Size Estimation

To determine the sample size necessary for comparing two ROC curves using DeLong's method [47], we calculated first the variance of the difference between the AUC from the 95% intervals of the AUCs. According to our previous study comparing the different cognitive tests in AD dementia [48], it was less than 0.005 in all cases. Then, we calculated that a sample size of 140 individuals would detect a minimum significant difference of 0.0167 between the AUC, assuming a significance level of 0.05 and a statistical power of 0.80.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using IBM®SPSS Statistics 26.0, Jamovi 2.3.21, and R3.6.3 (pROC package). The results are presented as frequencies (percentages) or mean $\pm$ standard deviation. Comparisons were made using Student's *t*-test (for independent samples) or chi-square tests as appropriate. Cronbach's alpha was used to estimate the internal consistency of each test. This parameter was interpreted as quite reliable (0.41–0.60), reliable (0.61–0.80), and very reliable (0.81–1.00). Receiver operating characteristic (ROC) curves and the areas under the curves (AUC) were employed to assess the discriminatory ability of each test between MCI and the control group (i.e., patients consulting due to cognitive symptoms but with the standardized neuropsychological assessment battery within normal limits). The method by DeLong et al. was used to compare the ROC curves [47]. ROC curves were generated for both raw scores and adjusted scores using normative data. Youden's index *J* was applied to determine the optimal cut-off points. Cohen's *d* was calculated to determine effect size, while Pearson's coefficient was used to measure correlations between tests and between memory scores and the FCSRT. Effect sizes were classified as small ($d = 0.2$ – 0.49), moderate ($d = 0.5$ – 0.79), and large ($d \geq 0.8$). Correlation coefficients <0.40 were interpreted as weak correlations, 0.40 – 0.69 as moderate, and >0.69 as strong. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Additionally, we estimated the diagnostic capacity of each cognitive test adjusted by the time of administration, as a measure of the efficiency of each tool. Accordingly, we divided the AUC of each total score by the mean time of administration of each test

according to the literature [48]. It quantifies how much the diagnostic capacity increases per minute of test administration.

3. Results

3.1. Diagnostic Validity and Reliability

Patients with MCI showed lower scores in all the cognitive screening tests compared to the control group. Effect sizes were large in M-ACE followed by ACE-III, MMSE, MoCA, and RUDAS, and moderate in MIS (Table 1).

For the total scores, the AUC was 0.861 (0.802–0.921, 95% confidence interval) for ACE-III, 0.867 (0.805–0.929) for M-ACE, 0.791 (0.715–0.867) for MoCA, 0.795 (0.719–0.872) for MMSE, 0.731 (0.648–0.815) for RUDAS, and 0.672 (0.582–0.762) for MIS. All the ROC curves were statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 2A).

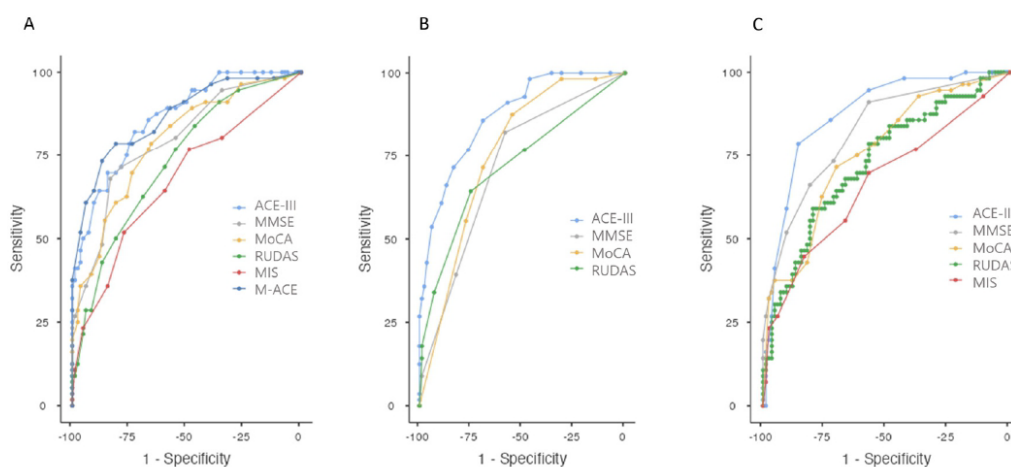


Figure 2. ROC curve analysis for the discrimination between MCI and CU. (A) Using total raw scores; (B) Using memory scores; (C) Using total adjusted scores. ACE-III is shown in blue (M-ACE in dark blue), MMSE in grey, MoCA in yellow, RUDAS in green, and MIS in red.

The AUC for ACE-III was greater than the AUC of MMSE ($p = 0.0234$), MoCA ($p < 0.001$), RUDAS ($p < 0.001$), and MIS ($p < 0.001$). The AUC for M-ACE was greater than the AUC of MMSE ($p = 0.03$), MoCA ($p = 0.003$), RUDAS ($p < 0.001$) and MIS ($p < 0.001$). The AUC of MoCA was greater than the AUC of MIS ($p = 0.006$). There were no statistically significant differences in the following ROC curve comparisons: M-ACE vs. ACE-III ($p = 0.755$), MoCA vs. MMSE ($p = 0.891$), MoCA vs. RUDAS ($p = 0.0782$), MMSE vs. RUDAS ($p = 0.088$), and MIS vs. RUDAS ($p = 0.216$). The optimal cut-off points, according to the Youden's index, are shown in Table 2.

For the memory components, the AUC was 0.869 (0.812–0.927) for ACE-III, 0.717 (0.630–0.803) for MMSE, 0.755 (0.676–0.835) for MoCA, and 0.720 (0.630–0.810) for RUDAS. All the ROC curves were statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 2B). The AUC of ACE-III (memory) was greater than the AUC of MMSE ($p < 0.001$), MoCA ($p < 0.001$), and RUDAS ($p < 0.001$). There were no statistically significant differences in the following ROC curve comparisons: MMSE vs. MoCA ($p = 0.381$), MMSE vs. RUDAS ($p = 0.938$), and MoCA vs. RUDAS ($p = 0.442$). The optimal cut-off points, according to the Youden's index, are shown in Table 2.

For the adjusted scores by age and education, the AUC was 0.875 (0.816–0.934) for ACE-III, 0.822 (0.751–0.893) for MMSE, 0.758 (0.677–0.839) for MoCA, 0.667 (0.573–0.762) for MIS, and 0.729 (0.643–0.815) for RUDAS. All the ROC curves were statistically significant

($p < 0.001$) (Figure 2C). The AUC of ACE-III ($p < 0.001$) and MMSE ($p = 0.023$) were greater than RUDAS (all $p < 0.001$). The AUC of ACE-III was greater than MoCA ($p = 0.001$) and MIS ($p < 0.001$). The AUC of MMSE was greater than MIS ($p = 0.001$). There were no statistically significant differences in the following ROC curve comparisons: ACE-III vs. MMSE ($p = 0.084$), MMSE vs. MoCA ($p = 0.068$), MoCA vs. MIS ($p = 0.054$), MoCA vs. RUDAS ($p = 0.518$), MIS vs. RUDAS ($p = 0.227$). The optimal cut-off points, according to the Youden's index, are shown in Table 2.

Regarding reliability, the Cronbach's alpha was 0.827 for ACE-III, 0.505 for MMSE, 0.896 for MoCA, and 0.721 for RUDAS.

Table 2. Optimal cut-off points, sensitivity, specificity, predictive values, and Youden index of each test.

	Optimal Cut-Off	Youden Index J	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Total raw scores						
ACE-III	78	0.548	82.14%	72.62%	66.69%	84%
Mini-ACE	20	0.601	78.57%	80.95%	73.33%	85%
MIS	5	0.292	51.79%	77.38%	60.42%	70.65%
MMSE	26	0.512	67.86%	83.33%	73.08%	79.55%
MoCA	22	0.440	78.57%	65.48%	60.27%	82.09%
RUDAS	13	0.315	62.50%	69.05%	57.38%	73.42%
Adjusted scores						
ACE-III *	8	0.643	78.57%	85.71%	78.57%	85.71%
MMSE	29	0.482	91.07%	57.14%	58.62%	90.57%
MoCA *	7	0.417	71.43%	70.24%	61.54%	78.67%
MIS	4	0.280	44.64%	83.33%	64.1%	69.31%
RUDAS *	−1.59	0.375	58.93%	79.76%	66%	74.44%
Memory scores						
ACE-III	14	0.548	85.71%	69.05%	64.86%	87.88%
MMSE	3	0.405	82.14%	58.33%	56.79%	83.05%
MoCA	3	0.423	87.5%	54.76%	56.32%	86.79%
RUDAS	4	0.393	64.29%	75%	63.16%	75.9%

* Adjusted scores are shown in scaled scores for ACE-III and MoCA and z-scores for RUDAS.

3.2. Correlations between Tests

Correlations between the total scores of the tests were all strong, except between the MIS and the other tests, which were moderate. All the correlations between the memory scores were moderate, except between MIS and MMSE (memory score), which was weak. All the correlations were statistically significant (Table 3).

Table 3. Correlations between tests.

		ACE-III	MIS	MMSE	MoCA	RUDAS
Correlations (Total Scores)						
ACE-III	Correlations (memory scores)	-	0.507	0.799	0.886	0.720
MIS		0.512	-	0.489	0.566	0.485
MMSE		0.637	0.352	-	0.764	0.671
MoCA		0.640	0.518	0.478	-	0.739
RUDAS		0.617	0.510	0.496	0.555	-

The correlation between ACE-III and FCSRT (free total recall, total recall, delayed free recall, and delayed total recall) was 0.796, 0.754, 0.743, and 0.703, respectively. The correlation between M-ACE and FCSRT was 0.805, 0.809, 0.773, and 0.743. The correlation between MMSE and FCSRT was 0.665, 0.683, 0.604, and 0.621, respectively. The correlation between MoCA and FCSRT was 0.77, 0.742, 0.716, and 0.685. The correlation between RUDAS and FCSRT was 0.718, 0.712, 0.705, and 0.673. Finally, the correlation between MIS and FCSRT was 0.629, 0.65, 0.555, and 0.593. All correlations were statistically significant (<0.001).

3.3. Efficiency of Each Cognitive Test

The AUC divided per minute of test administration was 0.057 (0.053–0.061) for ACE-III, 0.173 (0.161–0.185) for M-ACE, 0.079 (0.071–0.086) for MoCA, 0.0795 (0.071–0.087) for MMSE, 0.073 (0.064–0.081) for RUDAS, and 0.134 (0.116–0.152) for MIS.

4. Discussion

Our study showed that the five cognitive tests distinguished between patients with MCI and the cognitively unimpaired, according to a diagnosis of MCI based on a comprehensive and co-normed neuropsychological battery. This finding is consistent with previous studies validating each individual test [7,8]. However, the main aim of the study and the most interesting finding was the comparison between the different screening tests. In this regard, the ACE-III and its brief version (M-ACE) showed greater diagnostic accuracy than the other cognitive tests, including MoCA, MMSE, MIS, and RUDAS. As M-ACE may be administered in only 5 min [49], our findings suggest that the M-ACE should be the best option considering time of assessment and diagnostic accuracy to screen patients with MCI consulting due to memory loss. In this regard, we calculated an index to measure the increase in AUC per minute of administration time for each cognitive test, confirming that the M-ACE is the most appropriate test for screening, considering the balance between diagnostic capacity and time. This observation may be justified by the fact that the M-ACE only includes the most sensitive items in the early stages of MCI (i.e., temporal orientation, semantic fluency, verbal memory task, clock drawing), whereas the other tests include other items that, although informative about other cognitive domains, are impaired in later stages or in atypical cases (e.g., constructive praxis, naming) [50] (Figure 1). Additionally, the ACE-III provides a more complete assessment of cognitive functions than the other cognitive screening assessments.

As expected, the AUC of each test was reduced compared with a similar study in which we used the same tests for the discrimination between healthy controls and patients with mild dementia [48]. However, the AUC values are still noteworthy and warrant the use of screening cognitive tests for the assessment of patients with memory complaints with no functional impairment. Another important finding is the assessment of reliability. In this regard, reliability was especially high for the ACE-III, good for MoCA and RUDAS, and low for MMSE.

The best cut-off points were estimated according to the Youden's index, which tries to maximize sensitivity and specificity. The optimal cut-off points estimated for the other tests are the same or similar to those proposed in other studies validating each test in our setting [16]. Regarding the MMSE, the best cut-off was 26 or 29, which is relatively high and seems to confirm previous studies suggesting that MMSE is not sensitive enough to the early stages [51]. However, the choice of cut-off point can also be adapted to the specific setting, according to the clinical needs of higher sensitivity, higher specificity, or predictive values.

Another interesting result is the correlation between the cognitive screening tests with the FCSRT. This test was selected because it is specifically recommended for the diagnosis of early stages of AD [52]. Correlations were higher for M-ACE and ACE-III followed by MoCA and the other tests. These correlations may be interpreted as some sort of concurrent validity of cognitive screening tests, due to the high diagnostic capacity of FCSRT [53].

Our findings have important implications for clinical practice. Memory complaints are a frequent cause of medical consultation in the elderly population and are frequent symptoms in the general population. The early diagnosis and treatment of early stages of AD and other neurodegenerative disorders are increasingly necessary, as MCI patients are at risk of clinical progression. Our findings suggest the superiority of ACE-III and M-ACE over the other cognitive tests in detecting patients with MCI.

Importantly, when considering the time of administration, M-ACE is the most efficient test, whereas other tests like MoCA, MMSE, and RUDAS become more efficient than the ACE-III. This introduces the time of administration as a relevant parameter in selecting

the most appropriate cognitive tool, which could be adapted according to different clinical scenarios and the available time to assess each patient. The search for brief tests, considering the time of administration and the associated economic costs, may be especially relevant when implementing modifications in clinical protocols [54]. Additionally, the new landscape of pathology-modifying therapies necessitates optimizing available resources to limit the costs associated with screening, diagnosis, and follow-up [55]. In this regard, our study evaluated the diagnostic capacity of several tests. However, the simultaneous or sequential administration of several brief cognitive tests [56], the incorporation of technological solutions [57–59], or the combination between a cognitive tool with a biological biomarker may be of great interest to increase diagnostic accuracy [60] and should be investigated in future investigations about cognitive screening tools.

Our study has some limitations. First, the MoCA optional items for memory were not administered and the MoCA-Memory Index Score was not calculated [61]. Similarly, the MoCA has shown low performances in other Spanish cohorts, which could suggest limitations in the adaptation of the test to the Spanish population that could not be present in other versions [40,50]. Second, the M-ACE was calculated after the administration of the ACE-III, but it was not administered specifically. This could imply a higher diagnostic performance because the time from the registration and recall of the memory task is longer in the ACE-III than in the M-ACE. Third, our study was performed in a tertiary center, although with direct access from primary care. Thus, the PPV and NPV are calculated for this sample, in which the prevalence of MCI was relatively high (40%). Fourth, our study was performed on Spanish-speaking patients to avoid cultural issues in the definition of MCI according to the neuropsychological battery. Future studies should evaluate the comparative diagnostic performance of cognitive screening instruments in multicultural settings [62].

5. Conclusions

In conclusion, our study found that the ACE-III and its brief version M-ACE showed better diagnostic properties for the diagnosis of MCI than the other screening tests. MoCA and MMSE showed adequate properties, while the diagnostic capacity of MIS and RUDAS was limited. The M-ACE showed the best balance between diagnostic capacity and time of administration. Future studies combining screening tests and other accessible biomarkers (e.g., plasma biomarkers) would be necessary to define the best strategy to identify patients at risk of developing dementia.

Author Contributions: Conceptualization and design of the study: J.A.M.-G. and M.D.-C.; data curation: A.D.-Á., C.D.-A., M.J.G.-M., E.V.-G., J.I.L.-C., L.F.-R., L.P.-D., and S.O.-M.; formal analysis: M.V.-S., A.D.-Á., and J.A.M.-G.; funding acquisition: J.A.M.-G. and J.M.-G.; investigation: all; methodology: A.D.-Á., J.A.M.-G., J.M.-G., and M.D.-C.; supervision: J.M.-G., J.A.M.-G., and M.D.-C.; writing—original draft: M.V.-S. and J.A.M.-G.; writing—review and editing: A.D.-Á., C.D.-A., and M.D.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Jordi A Matias-Guiu is supported by the Instituto de Salud Carlos III through the project INT20/00079 and INT23/00017 (co-funded by the European Regional Development Fund “A way to make Europe”). María Valles-Salgado is supported by the Instituto de Salud Carlos III through a predoctoral contract (FI20/000145) (co-funded by the European Regional Development Fund “A way to make Europe”). María Díez-Cirarda is funded by a Sara Borrell postdoctoral fellowship from the Instituto de Salud Carlos III (CD22/00043) (co-funded by the European Regional Development Fund “A way to make Europe”). Silvia Mas-Oliver is supported by the Fundación para el Conocimiento madri+d through project G63-HEALTHSTARPLUS-HSP4. Juan Ignacio Lopez-Carbonero is supported by the Instituto de Salud Carlos III through a predoctoral contract (CM23/00094) (co-funded by the European Regional Development Fund “A way to make Europe”).

Institutional Review Board Statement: The research protocol was approved by the local Ethics Committee on 20 March 2019 (code 19/126-E) (CEIm Hospital Clínico San Carlos). The research was conducted according to the Declaration of Helsinki and its later amendments.

Informed Consent Statement: All the participants signed written informed consent.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request, due to ethical committee restrictions.

Acknowledgments: We want to thank all the participants involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Knopman, D.S.; Amieva, H.; Petersen, R.C.; Chetelat, G.; Holtzman, D.M.; Hyman, B.T.; Nixon, R.A.; Jones, D.T. Alzheimer disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2021**, *7*, 33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nasreddine, Z.; Garibotto, V.; Kyaga, S.; Padovani, A. The early diagnosis of Alzheimer's disease: A patient-centred conversation with the care team. *Neurol. Ther.* **2023**, *12*, 11–23. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Anderson, N.D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr.* **2019**, *24*, 78–87. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gauthier, S.; Reisberg, B.; Zaudig, M.; Petersen, R.C.; Ritchie, K.; Broich, K.; Belleville, S.; Brodaty, H.; Bennet, D.; Chertkow, H.; et al. Mild Cognitive Impairment. *Lancet* **2006**, *367*, 1262–1270. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Shulman, K.I.; Herrmann, N.; Brodaty, H.; Chiu, H.; Lawlor, B.; Ritchie, K.; Scanlan, J.M. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int. Psychogeriatr.* **2006**, *18*, 281–294. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mitchell, A.J. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr. Res.* **2009**, *43*, 411–431. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Zhuang, L.; Yang, Y.; Gao, J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J. Neurol.* **2021**, *268*, 1615–1622. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- De Roock, E.E.; De Deyn, P.P.; Dierckx, E.; Engelborghs, S. Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer. Res. Ther.* **2019**, *11*, 21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nasreddine, Z.S.; Phillips, N.A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I.; Cummings, H.L.; Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2005**, *53*, 696–699. [\[CrossRef\]](#)
- Hsieh, S.; Schubert, S.; Hoon, C.; Mioshi, E.; Hodges, J.R. Validation of the Addenbrooke's cognitive examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2013**, *36*, 242–250. [\[CrossRef\]](#)
- Hsieh, S.; McGrory, S.; Leslie, F.; Dawson, K.; Ahmed, S.; Butler, C.R.; Rowe, J.B.; Mioshi, E.; Hodges, J.R. The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: A new assessment tool for dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2015**, *39*, 1–11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rowland, J.T.; Basic, D.; Storey, J.E.; Conforti, D.A. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) and the Folstein MMSE in a multicultural cohort of elderly persons. *Int. Psychogeriatr.* **2006**, *18*, 111–120. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nielsen, T.R.; Jorgensen, K. Cross-cultural dementia screening using the Rowland Universal Dementia Assessment Scale: A systematic review and meta-analysis. *Int. Psychogeriatr.* **2020**, *32*, 1031–1044. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Buschke, H.; Kuslansky, G.; Katz, M.; Stewart, W.F.; Sliwinski, M.J.; Eckholdt, H.M.; Lipton, R.B. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* **1999**, *52*, 231–238. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kuslansky, G.; Buschke, H.; Katz, M.; Sliwinski, M.; Lipton, R.B. Screening for Alzheimer's disease: The memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2002**, *50*, 1086–1091. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Olazarán, J.; Hoyos-Alonso, M.C.; del Ser, T.; Garrido Barral, A.; Conde-Sala, J.L.; Bermejo-Pareja, F.; Lopez-Pousa, S.; Pérez-Martínez, D.; Villarejo-Galende, A.; Cacho, J.; et al. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia* **2016**, *31*, 183–194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Breton, A.; Casey, D.; Amaoutoglou, N.A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2019**, *34*, 233–242. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Olazarán, J.; Mouronte, P.; Bermejo, F. Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. *Neurologia* **2005**, *20*, 395–401. [\[PubMed\]](#)
- Kaplan, E. *WAIS-R as a Neuropsychological Instrument (WAIS-R NI)*; Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1991.
- Milner, B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin. Neurosurg.* **1972**, *19*, 421–446. [\[CrossRef\]](#)
- Crowe, S.F. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J. Clin. Psychol.* **1998**, *54*, 585–591. [\[CrossRef\]](#)
- Smith, A. Symbol digit modalities test. *Clin. Neuropsychol.* **1973**. [\[CrossRef\]](#)
- Kaplan, E.; Harold, G.; Sandra, W. Boston naming test. *Clin. Neuropsychol.* **2001**.
- Buschke, H. Cued recall in amnesia. *J. Clin. Neuropsychol.* **1984**, *6*, 433–440. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Osterrieth, P.A. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Arch. Psychol.* **1944**, *30*, 286–356.
- Rapport, L.J.; Millis, S.R.; Bonello, P.J. Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery. *J. Clin. Exp. Neuropsych.* **1998**, *20*, 211–220. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Benton, A.L. *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1994.
- Stroop, G.C.J. *Test de Colores y Palabras—Edición Revisada*; TEA: Madrid, Spain, 2020.

29. Culbertson, C.W.; Zillmer, E.A. *Tower of London Drexel University (TOL DX)*; Multi-Health System: North Tonawanda, NY, USA, 2001.
30. Peña-Casanova, J.; Blesa, R.; Aguilar, M.; Gramunt-Fombuena, N.; Gómez-Ansón, B.; Oliva, R.; Molinuevo, J.L.; Robles, A.; Barquero, M.S.; Antúnez, C.; et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2009**, *24*, 307–319. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Sánchez-Benavides, G.; Peña-Casanova, J.; Casals-Coll, M.; Gramunt, N.; Molinuevo, J.L.; Gomez-Anson, B.; Aguilar, M.; Robles, A.; Antunez, C.; Martínez-Parra, C.; et al. Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). *J. Alzheimer's Dis.* **2014**, *41*, 887–901. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Matías-Guiú, J.A.; Cabrera-Martín, M.N.; Valles-Salgado, M.; Pérez-Pérez, A.; Rognoni, T.; Moreno-Ramos, T.; Carreras, J.L.; Matías-Guiú, J. Neural basis of cognitive assessment in Alzheimer disease, amnesic mild cognitive impairment, and subjective memory complaints. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2017**, *25*, 730–740. [\[CrossRef\]](#)
33. Jak, A.K.; Bondi, M.W.; Delano-Wood, L.; Wierenga, C.E.; Corey-Bloom, J.; Salmon, D.P.; Delis, D. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2009**, *17*, 368–375. [\[CrossRef\]](#)
34. Bondi, M.W.; Edmonds, E.C.; Jak, A.J.; Clark, L.R.; Delano-Wood, L.; McDonald, C.R.; Nation, D.A.; Libon, D.J.; Au, R.; Galasko, D.; et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J. Alzheimer's Dis.* **2014**, *42*, 275–289. [\[CrossRef\]](#)
35. Grober, E.; Veroff, A.E.; Lipton, R.B. Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimer's Dement.* **2018**, *10*, 161–171. [\[CrossRef\]](#)
36. Matías-Guiú, J.A.; Fernández de Bobadilla, R.; Escudero, G.; Pérez-Pérez, J.; Cortés, A.; Morenas-Rodríguez, E.; Valles-Salgado, M.; Moreno-Ramos, T.; Kulisevsky, J.; Matías-Guiú, J. Validation of the Spanish version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Neurología* **2015**, *30*, 545–551. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Matías-Guiú, J.A.; Fernández-Bobadilla, R. Validation of the Spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurología* **2016**, *31*, 646–648. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Böhm, P.; Peña-Casanova, J.; Gramunt, N.; Manero, R.M.; Terrón, C.; Quiñones-Úbeda, S. Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): Normative data and discriminant validity. *Neurología* **2005**, *20*, 402–411. [\[PubMed\]](#)
39. Blesa, R.; Pujol, M.; Aguilar, M.; Santacruz, P.; Bertran-Serra, I.; Hernández, G.; Sol, J.M.; Peña-Casanova, J.; NORMACODEM Group. Clinical validity of the 'mini-mental state for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* **2001**, *39*, 1150–1157. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Lozano-Gallego, M.; Hernández-Ferrándiz, M.; Turró-Garriga, O.; Pericot-Nierga, I.; López-Pousa, S.; Vilalta-Franch, J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer. Real Invest. Demenc.* **2009**, *43*, 4–11.
41. Ramos-Ríos, R.; Mateos-Álvarez, R.; López-Morínigo, J.D. Screening for dementia in a population with a low level of schooling. Validation of the Spanish version of the RUDAS (Rowland Universal Dementia Assessment Scale) in a sample of health care users. *Psicogeriatría* **2009**, *1*, 89–99.
42. Matías-Guiú, J.A.; Fernández-Bobadilla, R.; Fernández-Oliveira, A.; Valles-Salgado, M.; Rognoni, T.; Cortés-Martínez, A.; Moreno-Ramos, T.; Kulisevsky, J.; Matías-Guiú, J. Normative data for the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination III. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2016**, *41*, 243–250. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Ojeda, N.; Del Pino, R.; Ibarretxe-Bilbao, N.; Schretlen, D.J.; Pena, J. Montreal Cognitive Assessment Test: Normalization and standardization for Spanish population. *Rev. Neurol.* **2016**, *63*, 488–496.
44. Delgado-Álvarez, A.; Delgado-Alonso, C.; Valles-Salgado, M.; Gil-Moreno, M.J.; Fernandez-Romero, L.; Matias-Guiú, J.; Matias-Guiú, J.A. Normative data in cross-cultural neuropsychological instruments in Spaniards and Colombians living in Spain. *J. Alzheimer's Dis.* **2023**, *96*, 1231–1241. [\[CrossRef\]](#)
45. Costa, D.; Severo, M.; Fraga, S.; Barros, H. Mini-Cog and Mini-Mental State Examination: Agreement in a cross-sectional study with an elderly sample. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2012**, *33*, 118–124. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Coelho-Guimaraes, N.; Garcia-Casal, J.A.; Diaz-Mosquera, S.; Álvarez-Ariza, M.; Martínez-Abad, F.; Mateos-Álvarez, R. Validation of RUDAS: A screening tool for dementia in primary health care settings. *Aten Primaria* **2021**, *53*, 102024.
47. DeLong, E.R.; DeLong, D.M.; Clarke-Pearson, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* **1988**, *44*, 837–844. [\[CrossRef\]](#)
48. Matías-Guiú, J.A.; Valles-Salgado, M.; Rognoni, T.; Hamre-Gil, F.; Moreno-Ramos, T.; Matías-Guiú, J. Comparative diagnostic accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for screening of Alzheimer disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2017**, *43*, 237–246. [\[CrossRef\]](#)
49. Larner, A.J. MACE for diagnosis of dementia and MCI: Examining cut-offs and predictive values. *Diagnostics* **2019**, *9*, 51. [\[CrossRef\]](#)
50. Matías-Guiú, J.A.; Cortés-Martínez, A.; Valles-Salgado, M.; Rognoni, T.; Fernández-Matarrubia, M.; Moreno-Ramos, T.; Matías-Guiú, J. Addenbrooke's Cognitive Examination III: Diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int. Psychogeriatr.* **2017**, *29*, 105–113. [\[CrossRef\]](#)

51. Arevalo-Rodriguez, I.; Smailagic, N.; Roqué-Figuls, M.; Ciapponi, A.; Sanchez-Perez, E.; Giannakou, A.; Pedraza, O.L.; Bonfill Cosp, X.; Cullum, S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* **2021**, 7, CD010783. [\[PubMed\]](#)
52. Dubois, B.; Feldman, H.H.; Jacova, C.; Hampel, H.; Molinuevo, J.L.; Blennow, K.; DeKosky, S.T.; Gauthier, S.; Selkoe, D.; Bateman, R.; et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* **2014**, 13, 614–629. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Lemos, R.; Maroco, J.; Simoes, M.R.; Santiago, B.; Tomás, J.; Santana, I. The free and cued selective reminding test for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *J. Neuropsychol.* **2017**, 11, 40–55. [\[CrossRef\]](#)
54. Carnero-Pardo, C.; Espejo-Martinez, B.; Lopez-Alcalde, S.; Espinosa-Garcia, M.; Saez-Zea, C.; Vilchez-Carrillo, R.; Hernandez-Torres, E.; Navarro-Espigares, J.L. Effectiveness and costs of phototests in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol.* **2011**, 29, 92. [\[CrossRef\]](#)
55. Ross, E.L.; Weinberg, M.S.; Arnold, S.E. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for early Alzheimer disease in the US. *JAMA Neurol.* **2022**, 79, 478–487. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Carnero-Pardo, C.; López-Alcalde, S.; Florido-Santiago, M.; Espinosa-Garcia, M.; Rego-García, I.; Calle-Calle, R.; Carrera-Muñoz, I.; de la Vega-Cotarelo, R. Diagnostic accuracy and predictive validity of combined use of Fototest and Mini-Cog in cognitive impairment. *Neurologia* **2023**, 38, 653–662. [\[CrossRef\]](#)
57. Umfleet, L.G.; Bilder, R.M.; Loring, D.W.; Thames, A.; Hamphstead, B.M.; Bauer, R.M.; Drane, D.L.; Cavanagh, L. The future of cognitive screening in neurodegenerative diseases. *J. Alzheimers Dis.* **2023**, 93, 47–59. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Panzavolta, A.; Cerami, C.; Caffarra, P.; De Vita, D.; Dodich, A.; Fonti, C.; L'Abbate, F.; Laganà, V.; Lavorgna, L.; Marra, C.; et al. A digital neuropsychology platform for the diagnosis of mild cognitive impairment: From concept to certification as a medical device. *Neurol. Sci.* **2024**, 45, 3125–3135. [\[CrossRef\]](#)
59. Harris, C.; Tang, Y.; Birnbaum, E.; Cherian, C.; Mendhe, D.; Chen, M.H. Digital neuropsychology beyond computerized cognitive assessment: Applications of novel digital technologies. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2024**, 39, 290–304. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
60. Palmqvist, S.; Tideman, P.; Cullen, N.; Zetterberg, H.; Blennow, K.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Dage, J.L.; Stomrud, E.; Janelidze, S.; Mattson-Carlsson, N.; et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phosphor-tau combined with other accessible measures. *Nat. Med.* **2021**, 27, 1034–1042. [\[CrossRef\]](#)
61. Kaur, A.; Edland, S.D.; Peavy, G.M. The MoCA-Memory Index Score: An efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dis. Assoc. Disord.* **2018**, 32, 120–124. [\[CrossRef\]](#)
62. Franzen, S.; European Consortium on Cross-Cultural Neuropsychology (ECCroN); Watermeyer, T.J.; Pomati, S.; Papma, J.M.; Nielsen, T.R.; Narme, P.; Mudakam, N.; Lozano-Ruiz, A.; Ibanez-Casas, I.; et al. Cross-cultural neuropsychological assessment in Europe: Position statement of the European Consortium on Cross-Cultural Neuropsychology (ECCroN). *Clin. Neuropsychol.* **2022**, 36, 546–557. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Journal of Alzheimer's Disease 90 (2022) 823–840
DOI 10.3233/JAD-220754
IOS Press

823

Neuropsychological, Metabolic, and Connectivity Underpinnings of Semantic Interference Deficits Using the LASSI-L

María Valles-Salgado^a, María Nieves Cabrera-Martín^b, Rosie E. Curiel-Cid^c,
Alfonso Delgado-Álvarez^a, Cristina Delgado-Alonso^a, María José Gil-Moreno^a, Jorge Matías-Guiú^a,
David A. Loewenstein^c and Jordi A. Matías-Guiú^{a,*}

^aDepartment of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, San Carlos Health Research Institute (IdISSC),
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

^bDepartment of Nuclear Medicine, Hospital Clínico San Carlos, San Carlos Health Research Institute (IdISSC),
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

^cCenter for Cognitive Neuroscience and Aging, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Miller School
of Medicine, University of Miami and Center of Aging, Miami, FL, USA

Accepted 30 August 2022

Pre-press 26 September 2022

Abstract.

Background: LASSI-L is a novel neuropsychological test specifically designed for the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) based on semantic interference.

Objective: To examine the cognitive and neural underpinnings of the failure to recover from proactive semantic and retroactive semantic interference.

Methods: One hundred and fifty-five patients consulting for memory loss were included. Patients underwent neuropsychological assessment, including the LASSI-L, and FDG-PET imaging. They were categorized as subjective memory complaints (SMC) (n=32), pre-mild cognitive impairment (MCI) due to AD (Pre-MCI) (n=39), MCI due to AD (MCI-AD) (n=71), and MCI without evidence of neurodegeneration (MCI-NN) (n=13). Voxel-based brain mapping and metabolic network connectivity analyses were conducted.

Results: A significant group effect was found for all the LASSI-L scores. LASSI-L scores measuring failure to recover from proactive semantic interference and retroactive semantic interference were predicted by other neuropsychological tests with a precision of 64.1 and 44.8%. The LASSI-L scores were associated with brain metabolism in the bilateral precuneus, superior, middle and inferior temporal gyri, fusiform, angular, superior and inferior parietal lobule, superior, middle and inferior occipital gyri, lingual gyrus, and posterior cingulate. Connectivity analysis revealed a decrease of node degree and centrality in posterior cingulate in patients showing frPSI.

Conclusion: Episodic memory dysfunction and the involvement of the medial temporal lobe, precuneus and posterior cingulate constitute the basis of the failure to recover from proactive semantic interference and retroactive semantic interference. These findings support the role of the LASSI-L in the detection, monitoring and outcome prediction during the early stages of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, connectivity, FDG-PET, interference, memory, mild cognitive impairment, neuropsychological assessment

*Correspondence to: Jordi A. Matías-Guiú, Department of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, San Carlos Health Research Institute (IdISSC), Universidad Complutense de

Madrid, Profesor Martín Lagos St s/n. 28040, Madrid, Spain. E-mails: jordimatiassguiu@hotmail.com, jordi.matiassguiu@salud.madrid.org.

INTRODUCTION

The early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is one of the main research priorities in the field of neurodegenerative brain disorders. Despite the advances in the development and validation of neuroimaging techniques and other biomarkers, neuropsychological testing plays a central role in the evaluation of patients with suspected AD. In the last few years, several novel paradigms have been developed for the detection of memory impairment in the early stages of AD, including the preclinical and prodromal phases [1]. In this regard, Loewenstein et al. (2003) found that patients with AD were especially vulnerable to the effects of semantic interference [2]. Accordingly, the Loewenstein-Acevedo Scales of Semantic Interference (LASSI-L) was developed [3]. In this paradigm, two lists of 15 items belonging to three semantic categories are presented to evaluate key processes of episodic memory, such as encoding, storage and learning, free and cued recall, proactive and retroactive semantic interference, delayed recall, and uniquely, the recovery from proactive semantic interference. Importantly, this novel test has been validated for the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) and mild AD in several independent cohorts and countries [4–7] and has shown adequate cross-cultural properties [8, 9]. The assessment of recovery from proactive semantic interference using a second administration of the second list of items has been shown as one of the main advantages of the LASSI-L over other traditional memory tests. Furthermore, the interest in studying the effects of interference in episodic memory is even more important in the current society due to the increasing amount of information and data sources that are encountered in daily living.

Proactive interference occurs when previously stored memories jeopardize the learning or remembering of new information. Mechanisms underlying proactive interference and its recovery are not well understood. Executive functioning and, specifically inhibition, could play a role in interference by suppressing previously acquired information in the short-term memory [10]. A post-retrieval selection process that resolves the competition between relevant and non-relevant information has been involved, in combination with post-retrieval monitoring [11]. Both processes are associated with the detection and resolution of proactive interference [12] and have been linked to the ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortex, respectively. According to the

frontal aging hypothesis and the expected role of the frontal lobe in proactive interference, previous research found an increase in the susceptibility to proactive interference with aging in working memory, episodic memory, and associative memory [12, 13]. However, recent investigations using diffusion decision models have found that inhibitory control and proactive interference remained unimpaired with aging [14]. Similarly, studies including fMRI have shown no differences between older and young adults in their efficacy in resolving proactive interference, although middle aged asymptomatic offspring of late-onset AD patients have produced semantic intrusion errors in recovering from proactive semantic interference, which is related to cortico-limbic dysconnectivity on MRI [7]. Another interesting but less studied aspect of proactive interference is the ability to release or recover from proactive interference effects [15]. Both encoding and retrieval processes participate in the recovery from proactive interference [16]. On the one hand, encoding is challenged in the context of competing information during learning. On the other hand, at the retrieval stage, previously encoded information induces a problem of discrimination. Neuroimaging studies have associated release from proactive interference to the left ventrolateral prefrontal cortex, but also to the medial prefrontal cortex and hippocampus due to the participation of encoding and retrieval [16]. Early studies of some of these paradigms in the context of AD also suggested that failure to release from proactive interference might be a consequence of combined impairment of episodic memory and executive function emanating from frontal lobe impairment [17, 18].

Retroactive semantic interference (RSI) occurs when newer memories make difficult the retrieval of or damage previous acquired memories. Patients with mild dementia due to AD and MCI showed greater susceptibility to RSI effects [2, 19]. In contrast to proactive semantic interference, RSI did not discriminate mild AD and MCI [3]. In healthy young participants, posterior (but not anterior) hippocampal connectivity and glutamate concentrations were associated with RI [20]. In patients with MCI and non-demented community-dwelling subjects, RSI showed moderate correlations with amyloid load on ^{18}F -Florbetapir in anterior cingulate, and to a lesser extent in the precuneus, posterior cingulate and frontal lobe [4]. Correlations with medial temporal brain volumes were inconclusive [21] or non-significant [22, 23].

Table 1
Main studies evaluating the neuroimaging correlates of the LASSI-L

	Number of participants	Diagnosis	Neuroimaging technique	Main results
Loewenstein et al. 2016 [4]	31	7 controls, 11 subjective memory complaints, 3 pre-MCI, and 10 MCI	PET (18F-Florbetapir; region of interest analysis)	Correlation with amyloid load, especially CRB2.
Loewenstein et al. 2017 [22]	67	38 controls, 29 MCI	MRI (T1-weighted imaging) (cortical thickness; region of interest analysis)	Correlation with hippocampal, precuneus, inferior temporal lobe, superior parietal lobe, temporal pole, and middle frontal volumes (especially CRB2).
Loewenstein et al. 2017 [23]	45	45 MCI	MRI (T1-weighted imaging) (cortical thickness)	Correlation with hippocampus, precuneus, temporal pole, superior parietal lobe, and inferior temporal lobe.
Sánchez et al. 2017 [7]	41	21 offspring of late-onset AD and 20 controls	Functional MRI (resting-state)	CRB2 intrusion errors inversely correlated with connectivity between antero-dorsal thalamus and contralateral posterior cingulate in the offspring of patients with AD.
Crocco et al. 2018 [25]	73	53 controls, 23 Pre-MCI	MRI (T1-weighted imaging) (cortical thickness; region of interest analysis)	Correlation of CRB2 with hippocampus, precuneus, superior parietal lobule, posterior cingulate, superior frontal, supramarginal gyrus, rostral middle frontal
Abulafia et al. 2019 [26]	45	27 offspring of patients with late-onset AD and 18 controls	MRI (cortical thickness; region of interest analysis)	Correlation of intrusions in CRB2 with left medial posterior parietal cortex, left temporo-occipital cortex and right superior frontal gyrus in offspring of AD patients.
Present study	155	32 subjective memory complaints, 39 Pre-MCI, 71 MCI-AD, 13 MCI-NN	FDG-PET (voxel-based analysis, connectivity)	Correlation with brain metabolism of precuneus, fusiform gyrus, angular gyrus, lingual gyrus, supramarginal gyrus, inferior and superior parietal lobule, inferior and middle temporal gyri, superior, middle and inferior occipital, and posterior cingulate. Association with connectivity of the posterior cingulate.

Several studies have evaluated the correlation between the LASSI-L performance and main neuroimaging biomarkers of AD (Table 1). Specifically, the test has been associated with the amyloid load [1, 4, 24] and cortical thickness in several brain regions, including the hippocampus, precuneus, inferior temporal lobes, superior parietal lobules, and temporal poles [22]. Interestingly, CRB2 (Cued Recall from the List 2), the LASSI-L score measuring the failure to recover from proactive semantic interference

(frPSI), was more closely associated with brain volumes and amyloid load than other LASSI-L scores associated with encoding or storage. In addition, these findings have been reproduced in several cohorts covering the different stages of the early stages of AD, including the offspring of patients with late-onset AD, pre-MCI, and MCI [23–26]. In the pioneer study of the LASSI-L, Loewenstein et al. calculated several indices by subtracting the raw scores from the two lists [6]. Using these indices, the authors

found statistically significant differences between MCI and controls, especially for those indices associated with proactive interference and recovery from proactive interference. These indices were also calculated in the clinical validation study in MCI and AD, replicating the findings [5]. The comparison between scores is one of the strengths of the test, as the performance may be referenced against the individual's own performance and memory capacity [22]. However, these indices are less sensitive in group analysis due to the different stages of the memory impairment in the AD course and the non-normal distribution of the indices. In this regard, the CRB2 was considered a better score for capturing the frPSI according to classification analyses between groups and for neuroimaging correlation [5, 6, 22, 23, 25].

The previous results from the LASSI-L support the hypothesis that the recovery from proactive semantic interference is a valid cognitive hallmark that may be more sensitive than traditional memory paradigms in evaluating the early stages of AD [6]. However, the neuropsychological mechanisms and biological substrates of both recovery from proactive semantic interference and RSI in the context of the early stages of AD are still unclear [25].

Positron emission tomography with the ^{18}F -fluorodeoxyglucose radiotracer (FDG-PET) is a reliable biomarker of regional brain metabolism, synaptic failure, and neurodegeneration [27]. In AD, hypometabolism is highly correlated with tau deposition, and the extension of hypometabolism is associated with the stage of the disease [28]. Thus, FDG-PET is a useful technique to evaluate the neural underpinnings of cognitive function [29]. In addition, in recent years, FDG-PET has also been proposed to evaluate brain connectivity (i.e., metabolic connectivity). This method has been suggested as a reliable marker of normal and pathological cognitive function [30, 31].

In this study, we aimed to examine the cognitive and neural underpinnings of frPSI and RSI. We hypothesized that frPSI and RSI are more associated with episodic memory function than other neuropsychological domains (e.g., executive functioning), and thus, they are associated with brain regions impaired in the early stages of AD. Considering that the LASSI-L has been suggested as a sensitive test in the early stages of AD, and frPSI one of the hallmarks in the preclinical and prodromal stages of the disease, episodic memory should have a greater role than executive function because memory deficits are among the most initial and predominant

symptoms since the earliest stages of the disease [32, 33]. However, executive function could also have a role, although we hypothesized that its contribution should be lower because structures associated with executive function are less impaired in the first stages of the disease [34, 35].

To this end, we examined a large cohort of patients evaluated due to memory loss that underwent a comprehensive neuropsychological examination, including the LASSI-L and FDG-PET imaging. Patients were categorized according to the presence of AD or not, as well as the clinical stage, and we evaluated the best scores of the LASSI-L to distinguish between groups, the neuropsychological predictors of the frPSI and RSI, and their metabolic correlates.

METHODS

In this section, we report how we determined our sample size, all data exclusions, all inclusion/exclusion criteria, whether inclusion/exclusion criteria were established prior to data analysis, all manipulations, and all measures in the study.

Participants

One hundred and fifty-five patients consulting for memory loss with no functional impairment in daily living activities were included. Mean age was 71.75 ± 7.60 , 78 (50.3% were women, and mean years of education was 11.15 ± 4.88). All patients were Spaniards and were natives Spanish-speakers. All patients were examined with a comprehensive neuropsychological protocol and underwent FDG-PET imaging. Time between neuropsychological assessments and FDG-PET was less than two months. The LASSI-L was administered to all participants but not used for diagnostic purposes.

These sample sizes were determined to be sufficient to detect likely overall group effect sizes, based on empirical observations in other studies involving these aspects and this disorder, and supported by formal power calculations.

The neuropsychological protocol used for diagnosis and group classification included the following tests: digit span forward and backward, Corsi's test forward and backward, Trail Making Test (TMT) (parts A and B), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Stroop Color-Word Interference test (word reading, color naming, and interference) (SCWIT), Tower of London-Drexel version (ToL), Boston Naming Test (BNT), Free and Cued Selective

Reminding Test (FCSRT), Rey-Osterrieth Complex Figure (copy, memory at 3 and 30 min, and recognition) (ROCF), Judgment of Line Orientation (JLO), and the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (subtests object decision, progressive silhouettes, discrimination of position, and number location). This battery was co-normed in our country and has been specifically recommended to assess patients with suspected AD and other causes of dementia [36, 37]. Raw scores are transformed into age-, education-, and sex-adjusted scaled-scores (mean 10, standard deviation 3) [38, 39]. For this study, we used the word version of 16 items of the FCSRT. In this version, sixteen written words are shown with a semantic cue. Each item belongs to a different semantic category, and items are presented in sheets of four items. The examinee is asked to read aloud and identify the name of each item when the neuropsychologist says the category cue. After all the items have been read and identified, a free recall for 90 s is attempted. Items not spontaneously remembered are cued by the examiner. Free and cued recall is repeated three times. The total free recall and total recall are the sums of the words remembered during the learning trials (free recall: maximum score 48; total recall is the sum of free and cued recall; maximum score 48). Finally, a 30-minutes delayed free and cued recall is conducted (free recall, maximum score 16; total delayed recall, the sum of free and cued recall, maximum score 16).

Patients were categorized into four different groups as follows:

- A) MCI-AD (n=71): These individuals presented with subjective memory complaints and had a FCSRT (delayed recall or total recall scaled-score) equal to or below 6. The FCSRT is the test recommended explicitly by the International Working Group for the diagnosis of prodromal AD and the patients had no significant impairment in social and/or occupational function that would merit a diagnosis of major neurocognitive disorder or dementia [40]. Further, the presence of AD pathology was considered when the diagnosis was supported by at least one biomarker (temporoparietal hypometabolism in FDG-PET, and/or altered levels of amyloid- β_{1-42} and p-tau in the cerebrospinal fluid (CSF) analysis. CSF biomarkers were measured in 23 patients (32.4%). Mean follow-up of this group was 36.56 ± 26.00 months, confirming the diagnosis.
- B) Pre-MCI due to AD (Pre-MCI AD) (n=39): These individuals presented with memory complaints but had a FCSRT (delayed recall or total recall scaled-score) equal to or above 7. There was no significant impairment in social and occupational function that would merit a diagnosis of major neurocognitive disorder or dementia [41]. Further, AD was considered since the diagnosis was supported by at least one biomarker (temporoparietal hypometabolism in FDG-PET, and/or altered levels of amyloid- β_{1-42} and p-tau in the CSF analysis. CSF was performed in 17 (43.6%) patients. Mean follow-up on this group was 37.66 ± 24.14 months (45.68 ± 24.69 in those patients with no CSF available).
- C) Subjective Memory Complaints (SMC:NN) (n=32): Those with subjective memory complaints thought to be non-neurodegenerative presented with subjective memory complaints but had a FCSRT (delayed recall or total recall scaled-score) equal to or above 7. There was no significant impairment in social and occupational function that would merit a diagnosis of major neurocognitive disorder or dementia [41]. Further, AD was not considered since the diagnosis was not supported by at least one biomarker (temporoparietal hypometabolism in FDG-PET or altered levels of amyloid- β_{1-42} and p-tau in the CSF analysis). CSF was performed in 8 cases (25.0%), with normal values. Mean follow-up on this group was 36.56 ± 26.00 months (41.87 ± 26.86 in those with no CSF available), confirming the absence of cognitive or functional decline.
- D) MCI without evidence of neurodegeneration (MCI-NN) (n=13): These individuals had initial memory complaints and an abnormal FCSRT and on follow-up (delayed recall or total recall) showed a scaled-score equal to or below 6 on baseline but normal functionality upon an average follow-up of 36 ± 27.43 months and no initial abnormalities on PET or CSF biomarkers. CSF biomarkers were performed in 4 cases (30.8%) in this group, in all cases with normal values of tau and amyloid- β_{1-42} . In patients in which no CSF was performed, mean follow-up was 41.00 ± 29.45 months.

Patients with significant vascular lesions (Fazekas rating scale for white matter lesions ≥ 2) or clinical symptoms suggestive of a neurodegenerative disorder

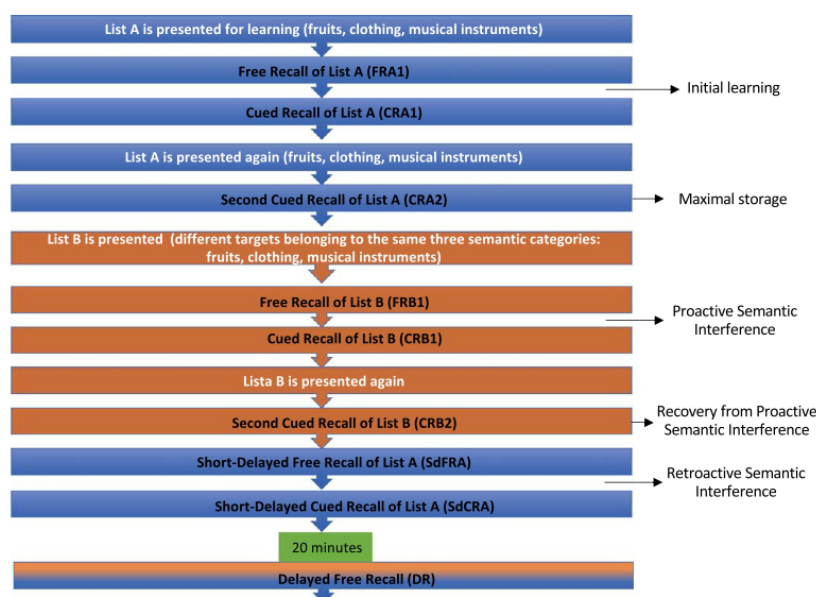


Fig. 1. LASSI-L administration procedure. The characteristics of the tests, scores, and main memory processes linked to each score are shown. Scores associated with the List A are depicted in blue, while scores associated with List B are shown in orange.

not related with AD (e.g., parkinsonism, prominent behavioral disorder, etc.) were excluded. The LASSI-L was not used for diagnosis. In all cases, LASSI-L was administered at the time of the first assessment.

LASSI-L

Patients are asked to remember two semantically competing lists of 15 words each. The words belong to three common semantic categories (fruits, musical instruments, and articles of clothing), are presented on cards (one word per card) and read aloud by the participants. A first list (list A) of 15 words is administered. The participant reads aloud the words presented one at a time at 4-s intervals. After the 15 words are read, the neuropsychologist asks the participant to recall the words. Free recall takes 60 s (Free Recall 1 list A, FRA1). Then, the semantic cues are provided (20 s for each category) (Cued Recall list A 1, CRA1). Then, the first list is administered again to maximize encoding and storage. Afterwards, a cued recall (Cued Recall list A 2, CRA2) is performed. After the second cued recall of the first list, a new list with 15 words (list B) belonging to the same semantic categories is subsequently presented. Free and cued

recall performances are again assessed using the same procedure (Free Recall 1 list B, FRB1; Cued Recall 1 list B, CRB1). Then, list B is administered again, and another cued recall is conducted which provides a unique opportunity to examine the failure to recover from proactive interference (frPSI) (Cued Recall 2 list B, CRB2). Afterwards, the patient is asked to remember list A with free and cued recall trials (Short-Delay Free Recall list A, SdFRA; Short-Delay Cued Recall list A; SdCRA). Finally, after 20 min, a delayed free recall of both lists is obtained (Delayed Recall, DR). The scores are interpreted as follows: FRA1 and CRA1 are considered the scores associated with initial learning; CRA2 measures maximal storage; FRB1 and CRB1 are the scores influenced by proactive semantic interference; CRB2 represents the recovery from proactive semantic interference; and SdFRA and SdCRA are susceptible to the effects of retroactive semantic interference [4]. The administration procedure and scores of the LASSI-L are summarized in Fig. 1. An additional index for the evaluation of recovery from interference was calculated as follows: $(CRB2 - CRB1)$.

The FCSRT and LASSI-L were administered during distinct assessment sessions.

FDG-PET acquisition, preprocessing, and analysis

PET images were acquired according to the European standards for brain FDG-PET imaging [42]. Statistical Parametric Mapping (v12) was used for preprocessing and voxel-based brain mapping analysis. Images were normalized to the Montreal Neurological Institute space using an FDG-PET template specifically validated for neurodegenerative disorders [43] and were smooth at full width at half maximum of 12 mm. The cerebellum was used for spatial normalization. A multiple regression analysis was conducted to evaluate the association between LASSI-L scores and brain metabolism, controlling by age, sex, and years of education. A p -value <0.001 and a cluster-level FWE-corrected $p < 0.05$ were applied.

The topology of metabolic brain networks was evaluated using several graph theory parameters. The whole-brain connectivity matrix was created considering the 116 regions from the AAL atlas [44]. These regions corresponded to the nodes of the graph, and the connections between them were the edges. Edges were calculated with the Pearson correlation coefficient between pairs of regions. Negative correlations were replaced by their absolute values. The weighted connectivity matrices were binarized using network densities. Metabolic connectivity analyses were conducted at the group-level. Thus, a comparison between groups with high (first tercile) and low (third tercile) performance on CRB2 was performed to evaluate the network measures associated with frPSI. Patients within the third tercile of CRB2 score were regarded as impaired and showing a frPSI. Between-group network analyses were conducted on the binary undirected graphs through 5000 non-parametric permutations across a range of densities from 10% to 35%, in steps of 1%. The following global measures were calculated: global efficiency, characteristic path length, clustering, and modularity. The following node indices were computed: node degree and closeness centrality. A two-tailed false-discovery rate corrected p -value <0.05 was used. The network analyses were carried out using BRAPH software (<http://braph.org/>) [45].

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS 24.0. Descriptive results are shown as absolute frequency (percentage) or mean $\pm$ standard deviation.

We used ANCOVA to evaluate differences between the diagnostic groups controlling by age and years of education. Homogeneity of variance was checked with the Levene test. Post-hoc analyses were corrected for multiple comparisons with the Bonferroni test. Effect sizes were evaluated using eta squared (η^2), and regarded as small (0.010), moderate (0.058), and large (0.137). A p -value <0.05 was considered statistically significant. ANCOVA results were also used to calculate the adjusted scores for CRB2.

We implemented a Random Forest supervised classification model for discriminating between AD (comprising PreMCI-AD and MCI-AD) and non-AD groups (SMC-NN and MCI-NN). The dataset was randomly divided into training (70%) and test (30%) sets. All the LASSI-L scores were introduced as features. Accuracy, F1-score, precision, recall, and area under the curve were used as evaluation metrics. Random Forest models were also used to rank the different LASSI-L scores according to their importance in the classification using the mean decrease of accuracy measure.

Automatic Linear Modeling (LINEAR) was conducted to identify the most meaningful neuropsychological tests predictors of LASSI-L scores [46], specifically for the prediction of CRB2 (as a measure of recovery from PSI) and SdCRA (indicative of RI). All patients were introduced for these analyses. This method avoids several issues of the standard linear regression analysis, permitting to search of all possible models for best subset modelling. Best subsets were selected applying the Akaike information criterion. To improve the stability of the models, we used the bootstrap aggregation method. Previous studies have used this procedure to determine the neuropsychological predictors of a test or a behavior that can be quantified with a score [47, 48]. All the raw scores of the tests included in the neuropsychological protocol were entered to identify the most important predictors of CRB2.

Standard protocol approval, registration, and patient consent

The study was conducted with the approval of our hospital's ethics committee, and all participants (or their legal representatives) gave written informed consent. No part of the study procedures or analyses was pre-registered in a time-stamped, institutional registry prior to the research being conducted, although decisions regarding design and analysis were decided a priori.

830

M. Valles-Salgado et al. / Neuropsychological, Metabolic, and Connectivity Underpinnings

RESULTS

Group comparisons

A significant group effect was found for all the LASSI-L scores, controlling for age and years of education (Table 2, Fig. 2). Post-hoc analysis showed statistically significant differences between SMC and Pre-MCI in CRB1, SdFRA, SdCRA, and DR. Patients with SMC showed higher performance on all the LASSI-L scores in comparison to MCI-AD. Pre-MCI showed better scores than MCI-AD in FRA1, CRA1, CRA2, FRB1, CRB1, CRB2, and DR. MCI-AD showed lower scores than MCI-NN in FRB1, CRB1, CRB2, and DR. Effect sizes were large for all statistically significant scores. None of the LASSI-L subscales evidenced statistically significant differences between MCI-NN versus PreMCI-AD and MCI-NN versus SMC.

Random Forest classification between AD and non-AD groups

The resulting model obtained an accuracy of 0.870, F1-score of 0.865, precision of 0.866, recall of 0.870, and area under the curve of 0.890. The three most important scores were: DR (mean decrease in accuracy 0.052), SdFRA (0.027), and CRB2 (0.022). Confusion matrix is shown in Supplementary Table 1.

Neuropsychological predictors of failure to recover from semantic interference (frPSI)

For the prediction of CRB2, precision of the models (defined as the number of true positives divided by the number of true positives plus de number of false positives) was 64.1%. Importance of the neuropsychological tests for the prediction were: FCSRT total free recall (0.14), FCSRT total recall (0.11), FCSRT delayed total recall (0.09), FCSRT delayed free recall (0.09), SDMT (0.08), BNT (0.05), Stroop part A (0.05), Stroop part C (0.05), Stroop part B (0.04), and TMT-A (0.04).

For the prediction of SdCRA, precision of the models was 44.8%. Importance of the neuropsychological tests for the prediction were: FCSRT delayed free recall (0.15), total recall (0.14), FCSRT free recall trial 1 (0.09), FCSRT delayed total recall (0.09), FCSRT total recall (0.09), BNT (0.04), Stroop part C (0.04), Corsi forward (0.04), ROCF recognition memory (0.03), and Stroop part A (0.03).

Voxel-based mapping analysis of semantic interference

We examined the correlations of CRB2 and SdCRA. CRB2 was positively correlated with bilateral precuneus, superior, middle and inferior temporal gyri, fusiform, angular, superior and inferior parietal

Table 2
ANCOVA. Comparison between groups for the LASSI-L scores controlling by the effect of age and years of education. Raw values of each variable are shown

	SMC-NN	PreMCI-AD	MCI-AD	MCI-NN	F (p)	Eta squared
Number of subjects	32	39	71	13	–	–
Age	67.06±8.27	74.59±5.67	73.44±7.14	65.54±4.66	12.05 (<0.001)#	0.193
Sex (females)	17 (53.1%)	23 (59.0%)	30 (42.3%)	8 (61.5%)	3.77 (0.287)*	–
Years of education	13.19±4.68	10.08±4.96	10.48±4.85	13.08±3.52	3.80 (0.012)#	0.070
MMSE	28.09±2.45	26.74±2.57	25.05±2.92	28.61±1.38	10.33 (<0.001)	0.172
FRA1 ^{b,d}	7.84±3.09	6.10±2.36	4.51±1.98	7.15±1.62	11.23 (<0.001)	0.184
CRA1 ^{b,d}	9.47±2.27	7.38±2.35	5.49±2.32	7.69±2.09	19.25 (<0.001)	0.279
CRA2 ^{b,d,f}	11.66±2.63	9.97±2.42	7.90±2.96	11.31±1.43	13.31 (<0.001)	0.211
FRB1 ^{b,d,f}	6.53±2.50	4.64±2.19	3.41±1.75	6.31±2.25	12.76 (<0.001)	0.204
CRB1 ^{a,b,d,f}	7.38±2.87	5.05±2.62	3.85±2.23	6.69±1.37	11.79 (<0.001)	0.192
CRB2 ^{b,d,f}	10.63±2.91	8.15±2.54	6.39±2.87	10.54±1.33	15.03 (<0.001)	0.232
SdFRA ^{a,b}	6.13±3.18	2.85±1.91	2.39±2.03	4.77±1.53	14.25 (<0.001)	0.223
SdCRA ^{a,b,d}	8.22±2.19	5.62±2.43	4.27±2.48	6.23±2.65	15.74 (<0.001)	0.241
DR ^{a,b,d,f}	17.00±5.46	11.26±4.99	6.42±5.88	15.77±3.89	24.86 (<0.001)	0.334
(CRB2-CRB1)	3.25±1.62	3.10±2.57	2.54±2.16	3.84±1.06	1.91 (0.13)	0.037

*Chi-Squared test; #ANOVA. Post-hoc analysis showed statistically significant differences after Bonferroni correction between: SMC versus Pre-MCI (a), SMC versus MCI-AD (b), SMC versus MCI-NN (c), Pre-MCI versus MCI-AD (d), Pre-MCI versus MCI-NN (e), MCI versus MCI-NN (f). FRA1, Free Recall trial 1 list A; CRA1, Cued Recall list A trial 1; CRA2, Cued Recall list A trial 2; FRB1, Free Recall List B trial 1; CRB1, Cued Recall List B trial 2; CRB2, Cued Recall List B trial 2; SdFRA, Short-Delay Free Recall List A; SdCRA, Short-Delay Cued Recall List A; DR, Delayed Recall.

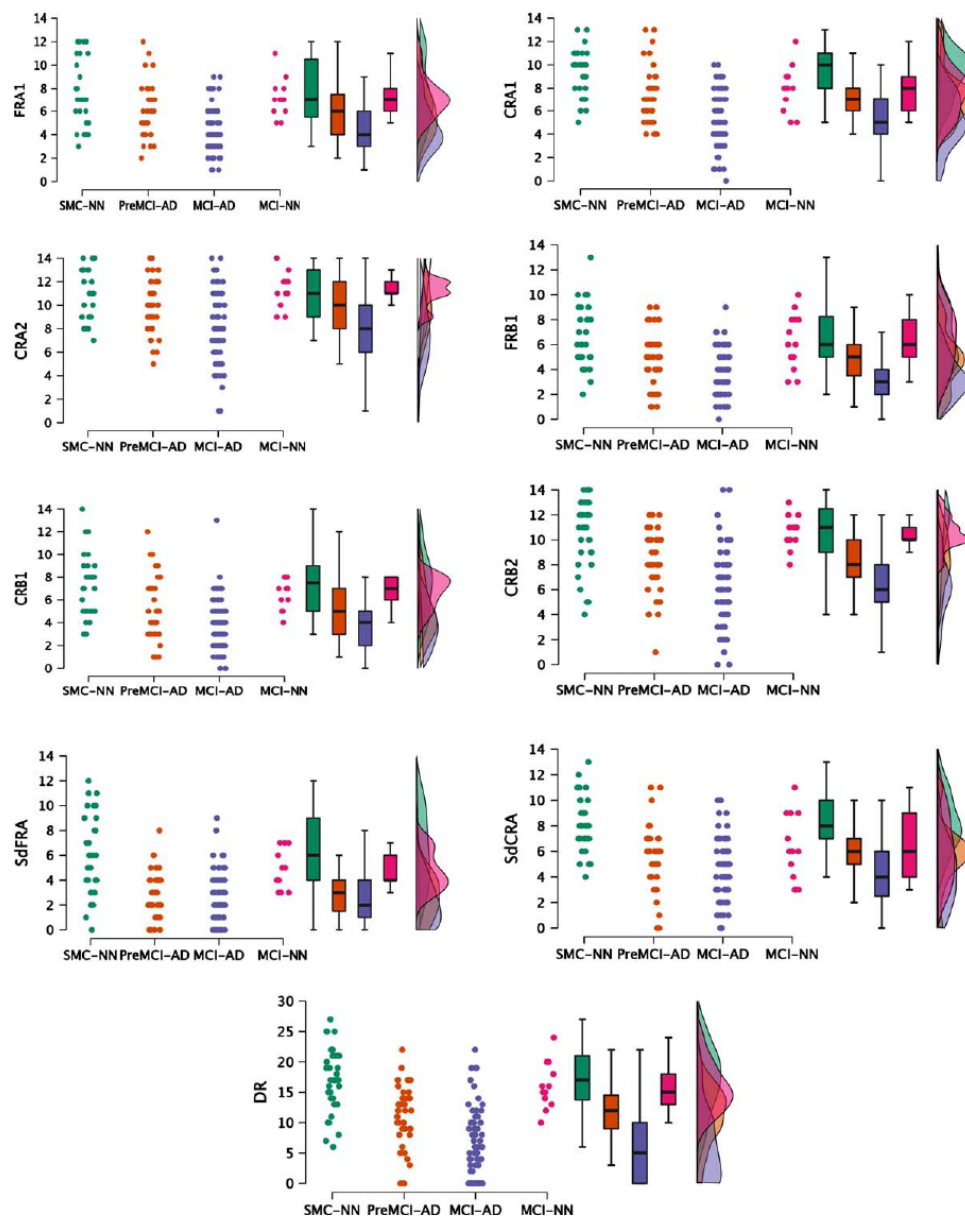


Fig. 2. Raincloud plot showing the distribution and scores of LASSI-L between groups. Left plot represents data from each patient; middle graph represents mean and standard error using a box plot; right graph shows a split-half violin plot to represent the data distribution using the probability density function of observations. SMC-NN, subjective memory complaints; Pre-MCI-AD, pre-mild cognitive impairment; MCI-AD, mild cognitive impairment due to AD; MCI-NN, mild cognitive impairment without evidence of neurodegeneration; FRA1, Free Recall trial 1 list A; CRA1, Cued Recall list A trial 1; CRA2, Cued Recall list A trial 2; FRB1, Free Recall List B trial 1; CRB1, Cued Recall List B trial 2; CRB2, Cued Recall List B trial 2; SdFRA, Short-Delay Free Recall List A; SdCRA, Short-Delay Cued Recall List A; DR, Delayed Recall.

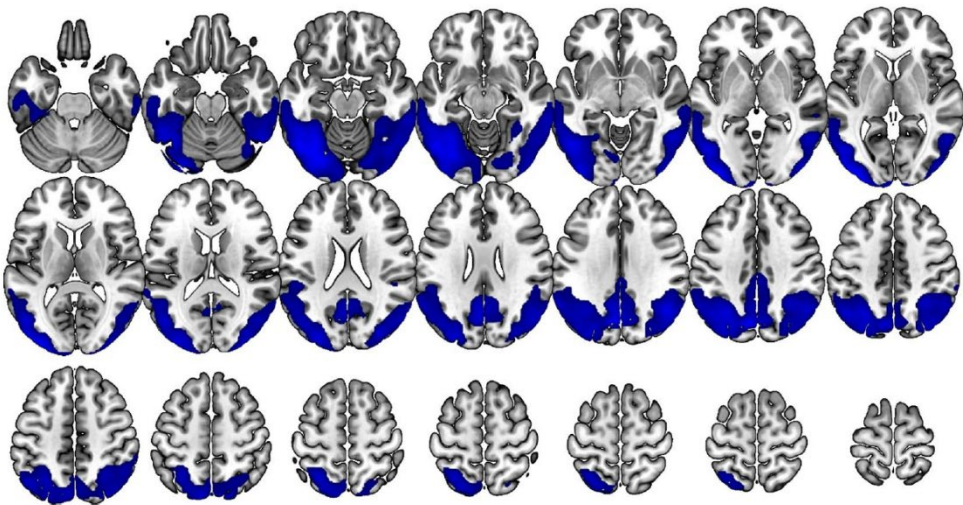


Fig. 3. Whole-brain FDG-PET analysis. Multiple regression analysis showing brain regions associated with CRB2 in blue. SPM maps are displayed on an MRI template (neurological orientation, axial view) (p-value <0.001 and FWE-cluster level <0.05).

832

M. Valles-Salgado et al. / Neuropsychological, Metabolic, and Connectivity Underpinnings

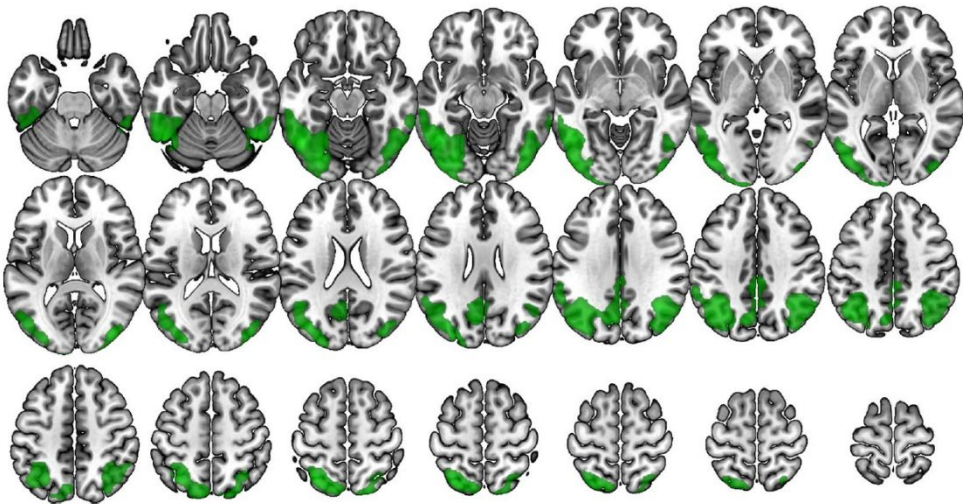


Fig. 4. Whole-brain FDG-PET analysis. Multiple regression analysis showing brain regions associated with SdCRA in green. SPM maps are displayed on an MRI template (neurological orientation, axial view) (p-value <0.001 and FWE-cluster level <0.05).

833

M. Valles-Salgado et al. / Neuropsychological, Metabolic, and Connectivity Underpinnings

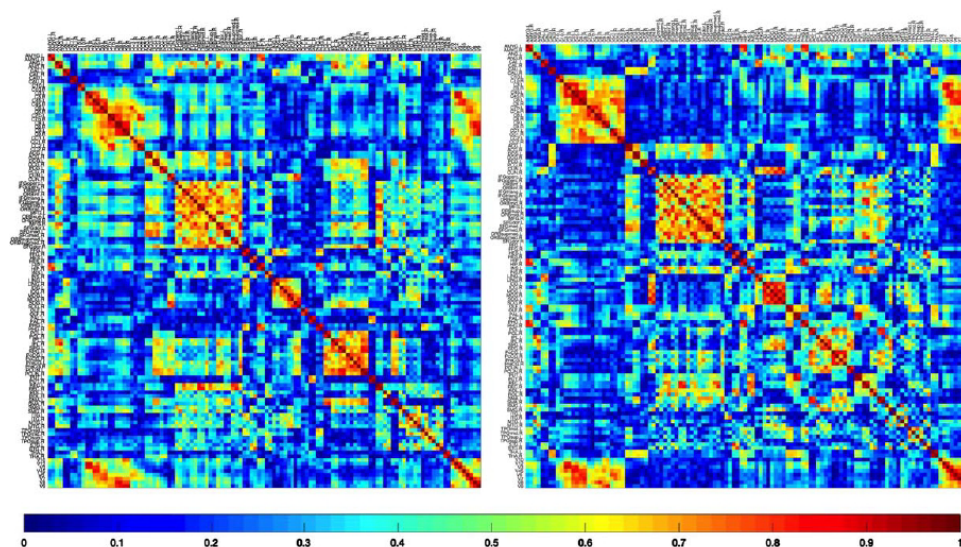


Fig. 5. Weighted correlation matrices for the groups with normal (*left*) and very low recovery (*right*) from proactive semantic interference.

lobule, superior, middle and inferior occipital gyri, lingual, and posterior cingulate (Fig. 3).

There were no statistically significant clusters for the correlation between (CRB2-CRB1) index for the prespecified threshold. We conducted an exploratory analysis reducing the statistical threshold to uncorrected p -value < 0.005 and $k=200$ voxels, the (CRB2-CRB1) index was negatively correlated with a cluster involving the right middle temporal gyrus and the right fusiform gyrus.

Similarly, SdCRA was correlated with bilateral precuneus, superior, middle, and inferior temporal gyri, fusiform, angular and supramarginal gyri, superior and inferior parietal lobules, lingual gyrus, and superior, middle, and inferior occipital gyri (Fig. 4). Complete statistics about voxel-based analysis are depicted in Supplementary Table 2.

Metabolic connectivity

Weighted correlation matrices are shown in Fig. 5. Visual analysis of the matrices showed that the group with impaired CRB2 showed lower correlations, indicating a lower connectivity weight in the networks involving the parietal (precuneus, inferior and parietal lobules) and temporal lobes (middle, inferior temporal gyri). The group with frPSI (impaired CRB2) displayed a decrease in nodal

degree and closeness centrality in the posterior cingulate. There were no statistically significant changes in the global measures (global efficiency, characteristic path length, clustering, and modularity) (Fig. 6).

DISCUSSION

The aim of our study was to disentangle the neuropsychological mechanisms and neural basis of frPSI and RSI. To this end, we studied a large cohort of patients that underwent a comprehensive cognitive examination and FDG-PET imaging, and were assessed with the LASSI-L.

We found statistically significant differences in all the LASSI-L scores with large effect sizes. These findings are noteworthy, as all patients were examined because of memory issues but with no functional impairment in daily living activities. All scores showed differences between MCI-AD and SMC, which is consistent with previous research [5]. Interestingly, scores associated with proactive semantic interference, RSI and delayed recall were impaired in Pre-MCI-AD compared to SMC. Pre-MCI-AD also showed higher scores than MCI-AD, which suggests that LASSI-L could also be useful for monitoring in the earliest stages of AD [49]. In addition, the early impairment of RSI and the absence of differences between Pre-MCI and MCI-AD suggests that

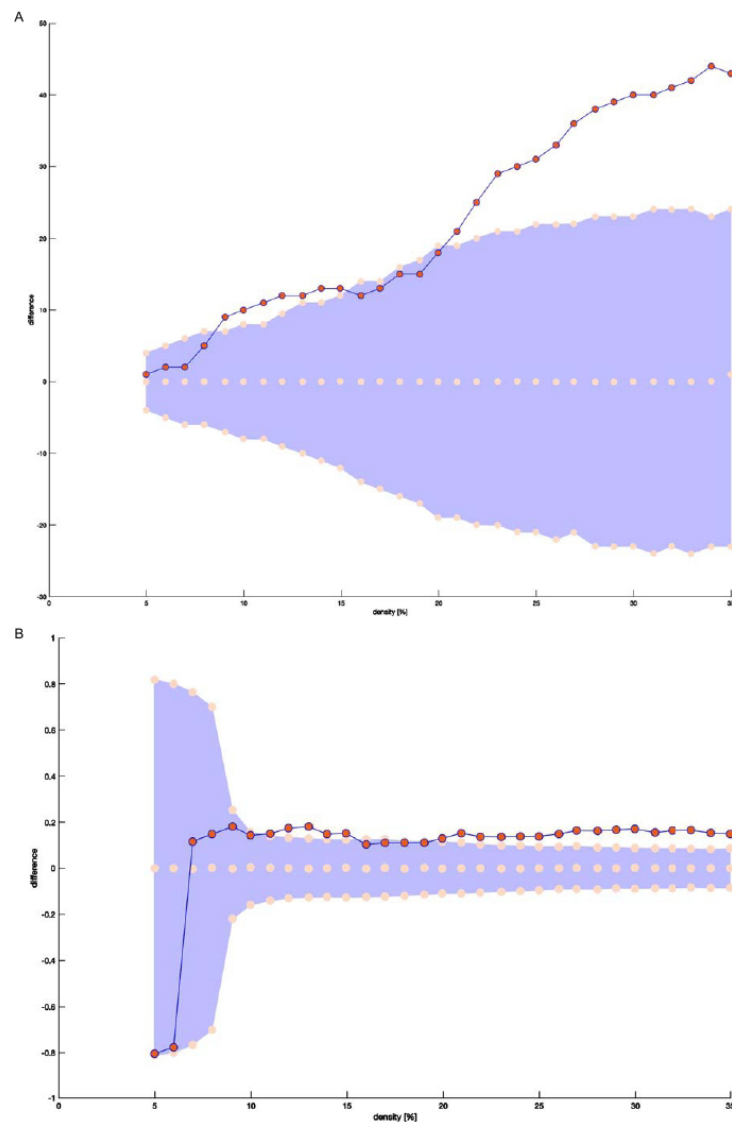


Fig. 6. Comparison between high and low performance in CRB2 in nodal graph measures. A) Node degree; B) Closeness centrality. Network densities are shown on the x-axis (from 5% to 35%, in steps of 1%). Differences between groups are shown on the y-axis (blue line with red points). The 95% confidence intervals (in violet) are shown at $p < 0.05$ (two-tailed) FDR-corrected.

this could also be an early marker. The role of RSI in the detection of the early stages has been recently suggested in a study in offspring of patients with late-onset AD, in which RSI was correlated with amyloid deposition in the left temporal lobe mea-

sured by PiB-PET [26]. Another interesting finding was the absence of differences between MCI-NN and SMC-NN on LASSI-L measures. Since the MCI-NN group was diagnosed according to the results of the FCSRT, but no signs of AD or neurodegen-

eration were observed according to CSF biomarkers and neuropsychological follow-up, this suggests that this group could have been erroneously classified as impaired according to the FCSRT or that the initial low FCSRT score at baseline represented a transitory phenomenon other than AD. Interestingly, discrepancies between FCSRT and LASSI-L were also found in a previous study, in which the LASSI-L outperformed the results of the FCSRT [6]. The greater facilitation of learning in the LASSI-L (e.g., identification as a memory task involving three-semantic categories before the test administration, and use of more prototypical semantically related words on competing word lists) could explain the higher specificity of the LASSI-L [6]. However, further studies with a face-to-face comparison between memory tests are needed to evaluate the pros and cons of each one.

Another remarkable finding of our study is the discrimination between AD and non-AD groups. The different metrics (e.g., accuracy, F1-score, etc.) showed a good classification capacity of the LASSI-L scores. These values are especially notable considering that all patients consulted by memory loss. In addition, the most important variables in the classification included DR, SdFRA, and CRB2. DR is one of the best scores for the discrimination because several memory processes are necessary to achieve adequate performance. Learning during the LASSI-L is performed under the effects of proactive interference, and recall is also sensitive to retroactive interference. Thus, these processes also play a role in DR. However, previous studies have shown still good discrimination capacity by omitting the delayed recall, which could be interesting in clinical settings to reduce the administration time from 30 to 8 min [50].

The automatic linear analysis identified the other memory tests (FCSRT, ROCF) as the best predictors of the performance on CRB2 and SdCRA. In addition, the importance of memory tasks was greater than attention tests. Specifically, Stroop test, which is associated with inhibition capacity [51], had lower importance than memory scores. Although both CRB2 and SdCRA were mainly associated with FCSRT scores, total free recall showed more importance in predicting CRB2 score, than delayed free recall in SdCRA. This suggests a more important role of learning and storage difficulties after previous exposure to a semantically similar target list in CRB2 performance/frPSI. In contrast, the delayed recall was more predictive for SdCRA, which could be more associated with accelerated forgetting. The

greater influence of memory abilities than attention and executive functioning suggests that the paradigm used in the LASSI-L may reduce the capacity of the attention system and working memory to compensate for the memory deficits [52]. This supports the conception of the semantically competing target lists employed by the LASSI-L as a “stress test” which taxes the cognitive system due to demands on source memory, attentional systems and working memory and the inhibition of previously learned material [1].

The lower importance of attention and executive functioning is consistent with the results obtained from the administration of the LASSI-L to patients with multiple sclerosis [53]. In these patients, that show a cognitive profile mainly characterized by the attention and executive deficits [54], frPSI was not prominently impaired as in AD. However, we cannot exclude that executive function deficits could be more relevant in the frPSI in other disorders or that measures such as the Stroop-Color Word Test, Trails B and Tower of London do not fully capture all the complexities of executive function. Other attention and executive tests such as the Hayling test (as a measure of inhibition capacity), N-Back (for working memory and concentration), or dual tasks paradigms may be interesting to correlate with the LASSI-L scores in future works [55–57]. In this regard, studies using LASSI-L in other settings showing different underlying characteristics of memory dysfunction (e.g., behavioral variant frontotemporal dementia, Parkinson’s disease) may be interesting to understand further the neural basis of LASSI-L and the cognitive processes involved in the test performance [58].

The association between both CRB2 and SdCRA with the bilateral temporoparietal lobes is particularly relevant because these regions are characteristically impaired in the early stages of AD. Temporoparietal hypometabolism is the most frequent finding in FDG-PET imaging in patients with AD presenting with memory loss [27]. The medial and posterior temporal lobe, precuneus, posterior cingulate and parietal lobules are regions consistently associated with episodic memory in functional neuroimaging studies using PET or fMRI [59]. These regions are interconnected with each other and with the entorhinal cortex and the posterior hippocampus, contributing to episodic memory and recall. Network analysis also revealed interesting findings. After multiple comparisons corrections, all the statistically significant findings were detected in nodal measures, which suggest the global preservation of connectivity in these patients due

to the early stages of the disease. Regarding nodal measures, node degree (a measure of the number of connections from each node to the rest of the network) was decreased specifically in the posterior cingulate. Similarly, closeness centrality was also reduced in the same region. Topological centrality refers to the capacity of a node to influence other elements of the network based on the characteristics of the connections [60]. These findings suggest that the influence on brain function of the posterior cingulate was altered in those patients with frPSI, suggesting a key role of posterior cingulate in the pathophysiology of the frPSI. The posterior cingulate is a region highly connected and a central part of the default mode network. Studies in AD has detected posterior cingulate involvement in the earliest stages of the disease. Amyloid deposition and hypometabolism are prominent in this region. In addition, default mode network connectivity alterations may be found in young people carrying the APOE ϵ 4 genotype [61]. Our network analysis findings and voxel-based brain mapping suggest a central role of posterior cingulate in frPSI, with the participation of other important regions of the temporal and parietal lobes. In this regard, precuneus and posterior cingulate are strongly connected with posterior hippocampus [62], which has also been previously associated with RI [20]. Overall, this is consistent with the view that the posterior cingulate links neocortical areas with the middle temporal memory system [63]. During AD progression, this system is gradually damaged, which causes insidious but inexorable memory degradation. The correlation between LASSI-L scores with early regions involved in AD (posterior cingulate, precuneus, etc.) and many other regions in the parieto-temporal lobes suggest that the test may be useful to detect the first stages but also to monitor the memory decline.

Our study has several strengths. First, our patients were recruited from our Department of Neurology, which has direct and easy access from primary care [64]. This suggests that our findings are representative for patients with memory consulting with complaints. Second, LASSI-L was not used for the diagnosis, which prevents the circularity of the analysis. Third, FDG-PET was analyzed with a voxel-based approach, which is not biased to any specific structure and permits a comprehensive assessment of all brain regions. In this regard, we used a strict correction for multiple comparisons for PET analysis. Forth, PET connectivity analyses were also conducted, which may provide a complementary and novel information to further understand brain-behavior relationships.

However, we should also acknowledge some limitations. On the one hand, the group MCI-NN has a small sample size, which increases the risk of type II errors. Second, we only focused on the main scores of the LASSI-L (based on the number of correct words). Although these scores are used to evaluate some cognitive processes (e.g., CRB2 for recovery from proactive interference, SdFRA and SdCRA for retroactive interference), these scores are not independent. In this regard, encoding and retrieval processes are needed for the optimal performance of the test. Thus, the LASSI-L scores do not provide a totally specific measure of each memory process. However, these scores are at least a proxy for assessing episodic memory under proactive and retroactive semantic interference conditions and the recovery from these effects. We tried to avoid this limitation by evaluating the index (CRB2 – CRB1) as a measure of the recovery from proactive semantic interference. This index showed lower values in MCI-AD than in the other groups, but it does not reach the statistical significance as in previous studies comparing with controls [5]. Similarly, an exploratory analysis uncorrected for multiple comparisons showed a correlation between this index and temporal lobe metabolism. Overall, these findings seem to support the predominant role of temporal regions in the frPSI in early stages of AD. Future studies with larger sample sizes and longitudinal data could be of interest to detect patients with specific impairment of each score or combination of scores. This type of analysis, which has been recently performed in the picture version of the FCSRT with the Stages of Objective Memory Impairment system [65], could be useful to evaluate the dynamics of the memory loss in the AD continuum and may be a good model to corroborate the neural underpinnings found for the LASSI-L in our study [66, 67]. Third, the assessment of intrusions generated during proactive semantic interference, frPSI and RSI were not evaluated. They may be of interest in future works given their relationship to amyloid deposition as well as progression over time [68, 69]. Finally, the diagnostic group classification was supported by several biomarkers and the follow-up, but amyloid biomarkers were available only in a subset of patients. In addition, in this study we did not include a healthy control group, which would be useful to evaluate the utility of the LASSI-L for the characterization of the groups SMC-NN and MCI-NN.

In conclusion, our study suggests that frPSI and RSI are related to the dysfunction of the temporopari-

etal lobes, specifically the medial temporal structures, precuneus, and posterior cingulate. Episodic memory dysfunction is the main neurocognitive mechanism underlying these phenomena, which probably reflects the difficulties in the learning and storage of new information. Conversely, inhibition and other attention/executive functioning subdomains, and frontal lobes, seems to have a lesser role. These findings support the role of the LASSI-L in the detection, monitoring and outcome prediction in the early stages of AD.

ACKNOWLEDGMENTS

JAMG is supported by Instituto de Salud Carlos III through the project INT20/00079 (co-funded by European Regional Development Fund A way to make Europe). MVS is supported by Instituto de Salud Carlos III through a predoctoral contract (FI20/000145) (co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”). DAL and RCC are supported by NIH-NIA through the projects 1R01AG061106 and 1R01AG055638, respectively.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/22-0754r1>).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/jad-220754>.

REFERENCES

- [1] Loewenstein DA, Curiel RE, Duara R, Buschke H (2018) Novel cognitive paradigms for the detection of memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Assessment* **25**, 348-359.
- [2] Loewenstein DA, Acevedo A, Schram L, Ownby R, White G, Mogosky B, Barker WW, Duara R (2003) Semantic interference in mild Alzheimer's disease: Preliminary findings. *Am J Geriatr Psychiatry* **11**, 252-255.
- [3] Crocco E, Curiel RE, Acevedo A, Czaja SJ, Loewenstein DA (2014) An evaluation of deficits in semantic cueing and proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **22**, 889-897.
- [4] Loewenstein DA, Curiel RE, Greig MT, Bauer RM, Rosado M, Bowers D, Wicklund M, Crocco E, Pontecorvo M, Joshi AD, Rodríguez R, Barker WW, Hidalgo J, Duara R (2016) A novel cognitive stress test for the detection of preclinical Alzheimer's disease: Discriminative properties and relation to amyloid load. *Am J Geriatr Psychiatry* **24**, 804-813.
- [5] Matias-Guiu JA, Curiel RE, Rognoni T, Valles-Salgado M, Fernández-Matarrubia M, Hariramani R, Fernández-Castro A, Moreno-Ramos T, Loewenstein DA, Matias-Guiu J (2017) Validation of the Spanish version of the LASSI-L for diagnosing mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **56**, 733-742.
- [6] Matias-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Curiel RE, Valles-Salgado M, Rognoni T, Moreno-Ramos T, Carreras JL, Loewenstein DA, Matias-Guiu J (2018) Comparison between FCSRT and LASSI-L to detect early stage Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **61**, 103-111.
- [7] Sánchez SM, Abulafia C, Duarte-Abritta B, de Guevara MSL, Castro MN, Drucaroff L, Sevlever G, Nemeroff CB, Vigo DE, Loewenstein DA, Villarreal MF, Guinjoan SM (2017) Failure to recover from proactive semantic interference and abnormal limbic connectivity in asymptomatic, middle-aged offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **60**, 1183-1193.
- [8] Curiel Cid RE, Loewenstein DA, Roselli M, Matias-Guiu JA, Piña D, Adjouadi M, Cabrerizo M, Bauer RM, Chan A, DeKosky ST, Golde T, Greig-Custo MT, Lizarraga G, Peñate A, Duara R (2019) A cognitive stress test for prodromal Alzheimer's disease: Multiethnic generalizability. *Alzheimers Dement (Amst)* **11**, 550-559.
- [9] Capp KE, Curiel Cid RE, Crocco EA, Stripling A, Kitaigorodsky M, Sierra LA, Melo JG, Loewenstein DA (2020) Semantic intrusion error ratio distinguishes between cognitively impaired and cognitively intact African American older adults. *J Alzheimers Dis* **73**, 785-790.
- [10] Friedman NP, Miyake A (2004) The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable analysis. *J Exp Psychol Gen* **133**, 101-135.
- [11] Badre D, Wagner AD (2007) Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* **45**, 2883-2901.
- [12] Corbett B, Duarte A (2020) How proactive interference during new associative learning impacts general and specific memory in young and old. *J Cogn Neurosci* **32**, 1607-1623.
- [13] Lustig C, Jantz T (2015) Questions of age differences in interference control: When and how, not if? *Brain Res* **1612**, 59-69.
- [14] Archambeau K, Forstmann B, Van Maanen L, Gevers W (2020) Proactive interference in aging: A model-based study. *Psychon Bull Rev* **27**, 130-138.
- [15] Wickens DD (1970) Encoding categories of words: An empirical approach to meaning. *Psychol Rev* **77**, 1-15.
- [16] Kiegl O, Bäuml KHT (2021) Buildup and release from proactive interference: Cognitive and neural mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* **120**, 264-278.
- [17] Cushman L, Como PG, Booth H, Caine ED (1988) Cued recall and release from proactive interference in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* **10**, 685-692.
- [18] Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M (1995) Release from proactive interference in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **33**, 379-384.
- [19] Loewenstein DA, Acevedo A, Luis C, Crum T, Barker WW, Duara R (2004) Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* **10**, 91-100.
- [20] Wagner G, Gussew A, Köhler S, de la Cruz F, Smesny S, Reichenbach JR, Bär KJ (2016) Resting state functional connectivity of the hippocampus along the anterior-posterior axis and its association with glutamatergic metabolism. *Cortex* **81**, 104-117.
- [21] Curiel RE, Crocco E, Acevedo A, Duara R, Agron J, Loewenstein DA (2013) A new scale for the evaluation of proactive and retroactive interference in mild cogni-

- tive impairment and early Alzheimer's disease. *Aging Sci* **1**, 102.
- [22] Loewenstein DA, Curiel RE, Wright C, Sun X, Alperin N, Crocco E, Czaja SJ, Raffo A, Penate A, Melo J, Capp K, Gamez M, Duara R (2017) Recovery from proactive semantic interference in mild cognitive impairment and normal aging: Relationship to atrophy in brain regions vulnerable to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **56**, 1119-1126.
- [23] Loewenstein DA, Curiel RE, DeKosky S, Rosselli M, Bauer R, Grieg-Custo M, Penate A, Li C, Lizarraga G, Golde T, Adjouadi M, Duara R (2017) Recovery from proactive semantic interference and MRI volume: A replication and extension study. *J Alzheimers Dis* **59**, 131-139.
- [24] Curiel Cid RE, Crocco EA, Duara R, García JM, Rosselli M, DeKosky ST, Smith G, Bauer R, Chirinos CL, Ajdoudi M, Barker W, Loewenstein DA (2020) A novel method of evaluating semantic intrusion errors to distinguish between amyloid positive and negative groups on the Alzheimer's disease continuum. *J Psychiatr Res* **124**, 131-136.
- [25] Crocco EA, Loewenstein DA, Curiel RE, Alperin N, Czaja SJ, Harvey PD, Sun X, Lenchus J, Raffo A, Peñate A, Melo J, Sang L, Valdivia R, Cardenas K (2018) A novel cognitive assessment paradigm to detect pre-mild cognitive impairment (PreMCI) and the relationship to biological markers of Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* **96**, 33-38.
- [26] Abulafia C, Loewenstein D, Curiel-Cid R, Duarte-Abrita B, Sánchez SM, Vigo DE, Castro MN, Drucaroff LJ, Vázquez S, Sevelev G, Nemeroff CB, Guinjoan SM, Villarreal MF (2019) Brain structural and amyloid correlates of recovery from semantic interference in cognitively normal individuals with or without family history of late-onset Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **31**, 25-36.
- [27] Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, van de Giessen E, Agosta F, Barkhof F, Brooks DJ, Carrillo MC, Dubois B, Fjell AM, Frisoni GB, Hansson O, Herholz K, Hutton BF, Jack Jr CR, Lammerstma AA, Landau SM, Minoshima S, Nobili F, Nordberg A, Ossenkoppele R, Oyen WJG, Perani D, Rabinovici GD, Scheltens P, Villemagne VL, Zetterberg H, Drzezga A (2020) Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol* **19**, 951-962.
- [28] Strom A, Iaccarino L, Edwards L, Lesman-Segev OH, Soleimani-Meigooni DN, Pham J, Baker SL, Landau S, Jaugust WJ, Miller BL, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, La Joie R; The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021) Cortical hypometabolism reflects local atrophy and tau pathology in symptomatic Alzheimer's disease. *Brain* **145**, 713-728.
- [29] Matías-Guiú JA, Cabrera-Martín MN, Valles-Salgado M, Pérez-Pérez A, Rognoni T, Moreno-Ramos T, Carreras JL, Matías-Guiú J (2017) Neural basis of cognitive assessment in Alzheimer disease, amnesic mild cognitive impairment, and subjective memory complaints. *Am J Geriatr Psychiatry* **25**, 730-740.
- [30] Yakushev I, Drzezga A, Habeck C (2017) Metabolic connectivity: Methods and applications. *Curr Opin Neurol* **30**, 677-685.
- [31] Sala A, Perani D (2019) Brain molecular connectivity in neurodegenerative diseases: Recent advances and new perspectives using positron emission tomography. *Front Neurosci* **13**, 617.
- [32] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **14**, 266-278.
- [33] Ho JK, Nation DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018) Neuropsychological profiles and trajectories in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **24**, 693-702.
- [34] Mickes L, Wixted JT, Fennema-Notestine C, Galasko D, Bondi MW, Thal LJ, Salmon DP (2007) Progressive impairment on neuropsychological tasks in a longitudinal study of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **21**, 696-705.
- [35] Medina LD, Woo E, Rodriguez-Agudelo Y, Chaparro Maldonado H, Yi D, Coppola G, Zhou Y, Chui HC, Ringman JM (2021) Reaction time and response inhibition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain Cogn* **147**, 105656.
- [36] Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gomez-Anson B, Oliva R, Molinuevo JL, Robles A, Barquero MS, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM (2009) Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol* **24**, 307-319.
- [37] Sanchez-Benavides G, Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Gramunt N, Molinuevo JL, Gómez-Ansón B, Aguilar M, Robles A, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández-Martínez M, Blesa R (2014) Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). *J Alzheimers Dis* **41**, 887-901.
- [38] Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, Robles A, Barquero MS, Payno M, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM, Blesa R; NEURONORMA Study Team (2009) Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Arch Clin Neuropsychol* **24**, 371-393.
- [39] Peña-Casanova J, Sanchez-Benavides G, de Sola S, Manero-Borrás RM, Casals-Coll M (2012) Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* **43**, 686-693.
- [40] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* **13**, 614-629.
- [41] American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
- [42] Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, Nagren K, Darcourt J, Kapucu OL, Tatsh K, Bartenstein P, Van Laere K.; European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee (2009) EANM Procedure guidelines for PET brain using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **36**, 2103-2110.
- [43] Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Prestia A, Caroli A, Castiglioni I, Gilardi MC, Frisoni G, Frison K, Ashburner J, Perani D, EADC-PET Consortium (2014) A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial nor-

- malization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics* **12**, 575-593.
- [44] Tzourio-Mayozer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* **15**, 273-289.
- [45] Mijalkov M, Kakaei E, Pereira JB, Westman E, Volpe G (2017) BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PLoS One* **12**, e0178798.
- [46] Yang H (2013) The case for being automatic: Introducing the automatic linear modeling (LINEAR) procedure in SPSS statistics. *Multiple Linear Regression Viewpoints* **39**, 27-37.
- [47] Flanagan EC, Lagarde J, Hahn V, Guichart-Gomez E, Sarazin M, Homberger M, Bertoux M (2018) Executive and social-cognitive determinants of environmental dependency syndrome in behavioral frontotemporal dementia. *Neuropsychology* **32**, 377-384.
- [48] Delgado-Álvarez A, Cabrera-Martín MN, Pytel V, Delgado-Alonso C, Matías-Guiú J, Matías-Guiú JA (2021) Design and verbal fluency in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Clinical and metabolic correlates. *J Int Neuropsychol Soc*, doi:10.1017/S1355617721001144.
- [49] Kitaigorodsky M, Curiel Cid RE, Crocco E, Gorman KL, González-Jiménez CJ, Greig-Custo M, Barker WW, Duara R, Loewenstein DA (2021) Changes in LASSI-L performance over time among older adults with amnesic MCI and amyloid positivity: A preliminary study. *J Psychiatr Res* **143**, 98-105.
- [50] Crocco E, Curiel-Cid RE, Kitaigorodsky M, González-Jiménez CJ, Zheng D, Duara R, Loewenstein DA (2020) A brief version of the LASSI-L detects prodromal Alzheimer's disease states. *J Alzheimers Dis* **78**, 789-799.
- [51] Matías-Guiú JA, Cabrera-Martín MN, Valles-Salgado M, Rognoni T, Galán L, Moreno-Ramos T, Carreras JL, Matías-Guiú J (2019) Inhibition impairment in frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and Alzheimer's disease: Clinical assessment and metabolic correlates. *Brain Imaging Behav* **13**, 651-659.
- [52] Darby RR, Brickhouse M, Wolk DA, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017) Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **88**, 794-802.
- [53] Matías-Guiú JA, Cortés-Martínez A, Curiel RE, Delgado-Álvarez A, Fernández-Oliveira A, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T, Loewenstein DA, Matías-Guiú J (2020) Memory impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis using a challenging semantic interference task. *Front Neurol* **11**, 309.
- [54] Matías-Guiú JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, Oreja-Guevara C, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T, Matías-Guiú J (2017) Functional components of cognitive impairment in multiple sclerosis: A cross-sectional investigation. *Front Neurol* **68**, 643.
- [55] Foley JA, Kaschel R, Logie RH, Della Sala S (2011) Dual-task performance in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal ageing. *Arch Clin Neuropsychol* **26**, 340-348.
- [56] Pérez-Pérez A, Matías-Guiú JA, Cáceres-Guillén I, Rognoni T, Valles-Salgado M, Fernández-Matarrubia M, Moreno-Ramos T, Matías-Guiú J (2016) The Hayling Test: Development and normalization of the Spanish version. *Arch Clin Neuropsychol* **31**, 411-419.
- [57] Stark GF, Avery EW, Rosenberg MD, Greene AS, Gao S, Scheinost D, Constable RT, Chun MM, Yoo K (2021) Using functional connectivity models to characterize relationships between working and episodic memory. *Brain Behav* **11**, e02105.
- [58] Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiú JA, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Carreras JL, Matías-Guiú J (2017) Episodic memory dysfunction in behavioral variant frontotemporal dementia: A clinical and FDG-PET study. *J Alzheimers Dis* **57**, 1251-1264.
- [59] Cabeza R, Nyberg L (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* **12**, 1-47.
- [60] Fomito A, Zalesky A, Bullmore E (2016) *Fundamentals of brain network analysis*. Elsevier Academic Press.
- [61] Leech R, Sharp DJ (2014) The role of the posterior cingulate in cognition and disease. *Brain* **137**, 12-32.
- [62] Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI (2014) Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci* **15**, 655-669.
- [63] Rolls ET (2019) The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct* **224**, 3001-3018.
- [64] Matías-Guiú JA, García-Azorín D, García-Ramos R, Basoco E, Elvira C, Matías-Guiú J (2015) Study of outpatient neurological care in the Region of Madrid: The impact of implementing free choice of hospital. *Neurologia* **30**, 479-487.
- [65] Grober E, Veroff AE, Lipton RB (2018) Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimers Dement (Amst)* **10**, 161-171.
- [66] Grober E, Papp KV, Rentz DM, Sperling RA, Johnson KA, Amariglio RE, Schultz A, Lipton RB, Ezzati A (2021) Neuroimaging correlates of Stages of Objective Memory Impairment (SOMI) system. *Alzheimers Dement (Amst)* **13**, e12224.
- [67] Grober E, Lipton RB, Sperling RA, Papp KV, Johnson KA, Rentz DM, Veroff AE, Aisen PS, Ezzati A (2022) Associations of stages of objective memory impairment with amyloid PET and structural MRI: The A4 Study. *Neurology* **98**, e1327-1336.
- [68] Torres VL, Rosselli M, Loewenstein DA, Curiel RE, Vélez Uribe I, Lang M, Arruda F, Penate A, Vaillancourt DE, Greig MT, Barker WW, Bauer RM, Duara R (2019) Types of errors on a semantic interference task in mild cognitive impairment and dementia. *Neuropsychology* **33**, 670-684.
- [69] Zheng DD, Curiel Cid RE, Duara R, Kitaigorodsky M, Crocco E, Loewenstein DA (2021) Semantic intrusion errors as a function of age, amyloid, and volumetric loss: A confirmatory path analysis. *Int Psychogeriatr*, doi: 10.1017/S1041610220004007



OPEN ACCESS

EDITED BY
Tommaso Piccoli,
University of Palermo, Italy

REVIEWED BY
Makrina Daniilidou,
Karolinska Institutet (KI), Sweden
Qiang Qiang,
Fudan University, China

*CORRESPONDENCE
Jordi A. Matias-Guiu
✉ jordi.matias-guiu@salud.madrid.org
Marta Díez-Cirarda
✉ maria.diezcirarda@gmail.com

RECEIVED 19 January 2024
ACCEPTED 14 June 2024
PUBLISHED 26 June 2024

CITATION
Valles-Salgado M, Gil-Moreno MJ,
Curiel Cid RE, Delgado-Álvarez A,
Ortega-Madueño I, Delgado-Alonso C,
Palacios-Sarmiento M, López-Carbonero JL,
Cárdenas MC, Matias-Guiu J, Díez-Cirarda M,
Loewenstein DA and Matias-Guiu JA (2024)
Detection of cerebrospinal fluid biomarkers
changes of Alzheimer's disease using a
cognitive stress test in persons with subjective
cognitive decline and mild cognitive
impairment.
Front. Psychol. 15:1373541.
doi: 10.3389/fpsyg.2024.1373541

COPYRIGHT
© 2024 Valles-Salgado, Gil-Moreno, Curiel
Cid, Delgado-Álvarez, Ortega-Madueño,
Delgado-Alonso, Palacios-Sarmiento,
López-Carbonero, Cárdenas, Matias-Guiu,
Díez-Cirarda, Loewenstein and Matias-Guiu.
This is an open-access article distributed
under the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](#). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is cited,
in accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

Detection of cerebrospinal fluid biomarkers changes of Alzheimer's disease using a cognitive stress test in persons with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment

Maria Valles-Salgado¹, María José Gil-Moreno¹,
Rosie E. Curiel Cid², Alfonso Delgado-Álvarez¹,
Isabel Ortega-Madueño³, Cristina Delgado-Alonso¹,
Marta Palacios-Sarmiento¹, Juan I. López-Carbonero¹,
María Cruz Cárdenas³, Jorge Matias-Guiu¹,
María Díez-Cirarda^{*}, David A. Loewenstein² and
Jordi A. Matias-Guiu^{*}

¹Department of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, San Carlos Health Research Institute (IdiSSC), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain, ²Center for Cognitive Neuroscience and Aging, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Miller School of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, United States, ³Department of Clinical Analysis, Institute of Laboratory, Hospital Clínico San Carlos, San Carlos Health Research Institute (IdiSSC), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Introduction: Timely and accurate diagnosis of the earliest manifestations of Alzheimer's disease (AD) is critically important. Cognitive challenge tests such as the Loewenstein Acevedo Scales for Semantic Interference and Learning (LASSI-L) have shown favorable diagnostic properties in a number of previous investigations using amyloid or FDG PET. However, no studies have examined LASSI-L performance against cerebrospinal fluid biomarkers of AD, which can be affected before the distribution of fibrillar amyloid and other changes that can be observed in brain neuroimaging. Therefore, we aimed to evaluate the relationship between LASSI-L scores and CSF biomarkers and the capacity of the cognitive challenge test to detect the presence of amyloid and tau deposition in patients with subjective cognitive decline and amnesic mild cognitive impairment (MCI).

Methods: One hundred and seventy-nine patients consulting for memory loss without functional impairment were enrolled. Patients were examined using comprehensive neuropsychological assessment, the LASSI-L, and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers (Aβ1-42/Aβ1-40 and ptau181). Means comparisons, correlations, effect sizes, and ROC curves were calculated.

Results: LASSI-L scores were significantly associated with CSF biomarkers Aβ1-42/Aβ1-40 in patients diagnosed with MCI and subjective cognitive decline, especially those scores evaluating the capacity to recover from proactive semantic interference effects and delayed recall. A logistic regression model for the entire sample including LASSI-L and age showed an accuracy of 0.749 and an area under the curve of 0.785 to detect abnormal amyloid deposition.

Conclusion: Our study supports the biological validity of the LASSI-L and its semantic interference paradigm in the context of the early stages of AD. These findings emphasize the utility and the convenience of including sensitive cognitive challenge tests in the assessment of patients with suspicion of early stages of AD.

KEYWORDS

Alzheimer's disease, semantic interference, memory, mild cognitive impairment, neuropsychological assessment, cerebrospinal fluid biomarkers

1 Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder pathologically characterized by the presence of beta-amyloid plaques and tau neurofibrillary tangles (Braak and Braak, 1991). The first pathophysiological events of the disease often begin many years before the development of dementia, and patients slowly progress from absent or minimal symptoms (preclinical stages) to mild cognitive impairment (prodromal AD), when the first cognitive deficits are typically identified. Eventually, the dementia syndrome or Major Neurocognitive Disorder by DSM-5 criteria occurs (American Psychiatric Association, 2022), which is characterized by clear functional impairment. Recently, the first disease pathology modifying therapies have shown some efficacy (van Dyck et al., 2023). However, one of the most challenging issues in the field remains the early and accurate diagnosis of AD, since the success of the earliest treatments are dependent on capturing the disease before the occurrence of multi-system degeneration or the "Alzheimer's cascade" (Jucker and Walker, 2023).

Better clinical characterization of patients at the earliest possible stages of disease represents an important advancement that is needed in the field. For example, patients clinically diagnosed with amnesic MCI (aMCI) are at greater risk than other non-memory phenotypes and this clinical phenotype may signal the prodromal phase of AD. However, even in patients with aMCI, the underlying causes are heterogeneous (Petersen, 2016), and a significant percentage have no amyloid deposition. The capacity of traditional neuropsychological measures to accurately detect the presence of disease states with specificity or predict the progression of illness during the earliest stages has yielded mixed results (Duke Han et al., 2017; Thomas et al., 2018; Pan et al., 2020; Stricker et al., 2020; Kehl-Floberg et al., 2023; Curiel Cid et al., 2023b), particularly when only subtle cognitive decline may be present. Thus, further refinement of clinical and cognitive characterization is necessary for a better stratification of patients with regards to both early cognitive impairment and their suspected etiologies (Bondi et al., 2017; Curiel Cid et al., 2023a).

One of the most relevant advances in the field of neuropsychological assessment has been the development of new and sensitive cognitive tools focused on an early and accurate diagnosis. These tools have been categorized under the term "cognitive stress" or "cognitive challenge tests" (Loewenstein et al., 2018; Curiel Cid et al., 2023b). A more refined characterization of memory deficits could be useful to distinguish patients with amyloid deposition, at least in aMCI (Tomadesso et al., 2019). Combining such measures would provide the ability to track cognitive changes and facilitate early interventions. In this regard, the

Loewenstein-Acevedo Scales for Semantic Interference and Learning (LASSI-L) is a novel cognitive stress paradigm that uses controlled learning and cued recall to maximize the storage of a list of 15 words that belong to one of three semantic categories (Crocco et al., 2014). A relevant characteristic of this paradigm is the presentation of a second list of 15 different and semantically competing words. That is, all 15 words on the second list belong to the identical semantic categories as the first list. Both lists are presented twice, allowing to evaluate whether proactive semantic interference impacted performance and, uniquely, whether the patient is able to recover from the effects of proactive semantic interference. This test has shown favorable diagnostic properties for the diagnosis of aMCI and AD dementia (Crocco et al., 2014; Matias-Guiu et al., 2017) and has been associated with grey matter volumes and brain metabolism of regions closely linked to the first stages of AD (Loewenstein et al., 2017; Valles-Salgado et al., 2022). Furthermore, the test scores have been associated with amyloid load in community-dwelling elders (Loewenstein et al., 2016) and participants from an Alzheimer's Disease Research Center with many cases referred by a specialty memory disorders clinic (Zheng et al., 2022).

In this investigation, we hypothesized that LASSI-L would detect the first pathophysiological events related to amyloid and/or tau deposition in a large cohort of patients with memory complaints with no evidence of functional impairments. Thus, we aimed to evaluate the relationship between the LASSI-L scores and CSF biomarkers and the capacity of the LASSI-L cognitive challenge test to detect the alterations in amyloid and tau CSF biomarkers.

2 Methods

2.1 Participants

We enrolled patients consulting to our center for memory loss but with no significant functional impairment in daily living activities. All patients were Spaniards, and Spanish was their native language. They were enrolled between January 2019 and June 2023. All patients were examined with a comprehensive neuropsychological protocol and the LASSI-L. The LASSI-L was not used for diagnostic purposes to avoid circularity. For this study, we selected patients with cerebrospinal fluid biomarkers.

Inclusion criteria were as follows: (a) Patients consulting due to memory loss; (b) Absence of functional impairment in daily-living activities (Functional Activities Questionnaire <2) (Olazarán et al., 2005); (c) At least one clinical criterion suggestive of risk of AD (family history of AD; age of onset of cognitive symptoms >60 years-old;

TABLE 1 Main clinical and demographic characteristics.

	Initial sample	Final sample
Sample size	199	179
Age	70.67 ± 7.06	70.52 ± 7.16
Years of education	11.00 ± 4.75	11.16 ± 4.82
Sex (% Females)	106 (53.3%)	93 (51.95%)
ACE-III	78.47 ± 11.96	78.52 ± 12.32
Aβ1-42/Aβ1-40 ratio	0.074 ± 0.046	0.071 ± 0.031
Aβ1-42 (pg/mL)	958.49 ± 461.88	895.73 ± 409.18
p-tau181 (pg/mL)	77.73 ± 58.60	78.36 ± 61.46
t-tau (pg/mL)	497.65 ± 319.64	495.26 ± 335.81
Aβ1-42/ptau181 ratio	20.12 ± 14.84	19.82 ± 15.26

The final sample was obtained after excluding those patients with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology according to CSF results. ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination.

clinical characteristics of the memory loss; neuropsychological profile suggestive of amnesic MCI); (d) absence of alternative explanations to memory complaints such as depression, medical or neurological comorbidities with potential cognitive consequences. Exclusion criteria included: (a) Contraindications for lumbar puncture; (b) neurological disorders potentially associated with cognitive impairment or biasing cognitive examination (e.g., stroke, epilepsy, etc.); (c) active psychiatric disease (e.g., depression, bipolar disorder, etc.); (d) substance abuse; (e) visual, auditory, or other sensory impairment that could impair test performance. The main clinical and demographic characteristics are shown in Table 1. The table shows the comparison between the initial and the final sample after excluding those patients with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology according to the CSF results (abnormal t-tau with amyloid within normal limits) (Jack et al., 2016a).

The local Ethics Committee approved the research protocol, and all participants gave written informed consent to be included in the study.

2.2 Neuropsychological assessment

A comprehensive neuropsychological assessment was conducted, which encompassed the Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) (Matias-Guiu et al., 2015a) and a standardized neuropsychological battery that examines the main cognitive domains and has been co-normed in our setting (Peña-Casanova et al., 2009). The complete protocol has been specified elsewhere (Valles-Salgado et al., 2022). The Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) was used to categorize patients with aMCI. Briefly, those patients showing a -1.5 SD in the age and education-adjusted scores in at least one of the scores measuring learning or delayed recall (total free recall, total recall, delayed free recall, and delayed total recall) were classified as aMCI. We used the FCSRT for supporting the aMCI diagnosis, because it has been specifically recommended for the diagnosis of prodromal stages of AD (Dubois et al., 2014; Lemos et al., 2015). Those patients that had complained of memory loss but not meeting these criteria (FCSRT within normal limits) were considered as subjective cognitive decline (SCD). The FCSRT was unavailable in four patients.

According to the specified criteria, 103 patients were categorized as MCI and 72 patients as SCD. Patients with MCI showed lower levels

than SCD in Aβ1-42/Aβ1-40 (0.064 ± 0.029 vs. 0.077 ± 0.031; $U=2,762$, $p=0.007$) and Aβ1-42/ptau181 (16.84 ± 14.15 vs. 23.32 ± 15.93; $U=4,689$, $p=0.003$), and higher levels of ptau181 (89.43 ± 68.40 vs. 65.21 ± 47.51; $U=2,947$, $p=0.021$) and t-tau (551.85 ± 363.56 vs. 418.53 ± 270.06; $U=2,873$, $p=0.011$). There were no statistically significant differences in age (71.50 ± 6.71 in MCI vs. 69.56 ± 7.63 in SCD; $U=3,159$, $p=0.096$), years of education (11.12 ± 4.73 vs. 11.07 ± 4.98; $U=3,674$, $p=0.914$), and sex (52.4 and 51.4% were women, respectively; $X^2=0.018$, $p=1.0$).

2.3 LASSI-L

Patients are instructed to memorize two sets of 15 words each, both characterized by semantic competition. These words are categorized into three common semantic groups: fruits, musical instruments, and articles of clothing. They are presented individually on cards at intervals of 4 s, and the patients read them out loud. Initially, the patients are presented with the first set of words, known as "list A." After reciting all 15 words, they are given 60 s to freely recall them. Subsequently, semantic cues are provided for each category, allowing 20 s for each. To enhance encoding and storage, list A is then presented once more. Following this, another cued recall test is conducted (Cued Recall 2 list A [Cued A2]).

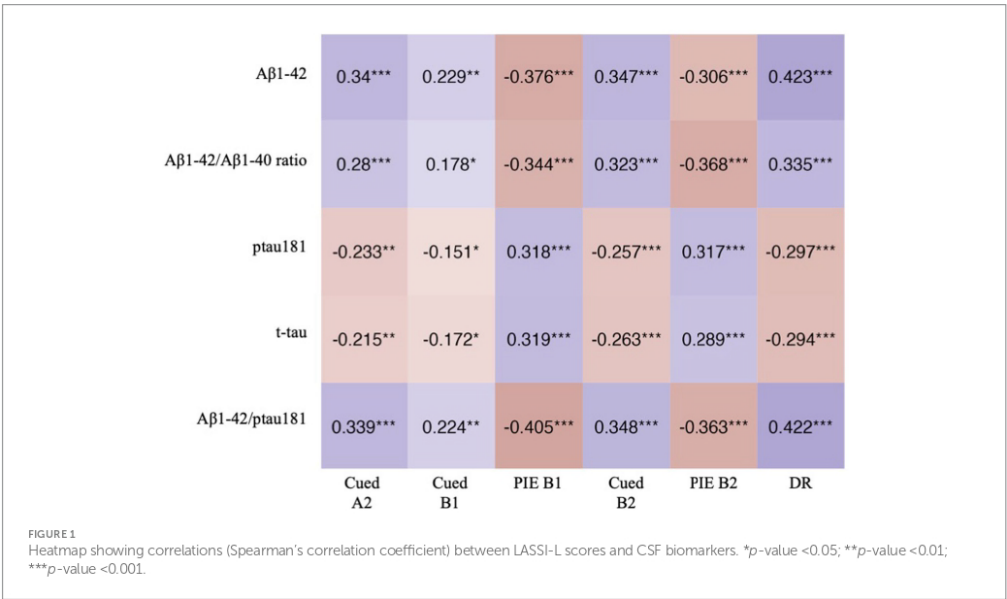
Upon completing the second cued recall for list A, a new set of 15 words (list B), also grouped into the same semantic categories, is introduced. The patient's performance in free and cued recall is evaluated using a parallel procedure (Cued Recall 1 list B, [Cued B1]). List B is subsequently presented again, facilitating the examination of the failure to recover from proactive interference (frPSI) through another cued recall (Cued Recall 2 list B, [Cued B2]).

After this, patients are asked to recall list A, both freely and with cues, in short-delay trials. Finally, after a 20-min delay, a delayed free recall test is conducted for both lists (Delayed Recall, [DR]). The scores are interpreted as follows: Cued A2 measures maximal storage, Cued B1 reflects the impact of proactive semantic interference, and Cued B2 represents recovery from proactive semantic interference (Loewenstein et al., 2016). The administration procedure and the scores of the LASSI-L are summarized in Figure 1.

We also registered the semantic intrusion errors made during each trial. Intrusions were categorized as intrusions from the other list (e.g., during the recall of list B, the patient evokes a word from the same semantic category but from the list A). Intrusions almost always comprise words from the competing list or semantic category. Curiel Cid et al. (2023b) has argued that the effects of intrusion errors may not be amply captured by those who have a low rate of responses in a particular recall trial. As such, we calculated the percentage of intrusion errors (PIE) as follows: [(total intrusion errors)/(total intrusion errors + total correct responses)] for Cued B1 (PIE-B1) and [(total intrusion errors)/(total intrusion errors + total correct responses)] CuedB2 (PIE-B2).

2.4 CSF analysis

The following biomarkers were determined in cerebrospinal fluid obtained by lumbar puncture: Aβ1-42, Aβ1-40, phosphorylated tau181 (p-tau181), and total tau (t-tau). These parameters were measured using a commercially available technique with CE-IVD marked (Lumipulse® Fujirebio). They were determined in the



Lumipulse G600 II platform using the following reagents (product number 230336 and 230343 for Aβ1-42, product number 231524 and 231531 for Aβ1-40, product number 230350 and 230367 for ptau181, and 230312 and 230329 for total tau). Quarterly external quality controls from the University of Gothenburg (The Alzheimer's Association QC program for CSF and blood biomarkers)¹ were passed. We calculated the ratio: Aβ1-42/Aβ1-40, which has shown better diagnostic properties of amyloid deposition than Aβ1-42 (Hansson et al., 2019). The cut-off points were 0.068 for Aβ1-42/Aβ1-40 ratio, 723 pg/mL for Aβ1-42, 59 pg/mL for ptau181, 410 pg/mL for total tau. These cutoffs were provided by the manufacturer, and they were obtained from the participants of a study enrolling subjects with no cognitive issues and no progression to dementia after two years of follow-up (Wallin et al., 2016). According to the results, the manufacturer derived the values from percentiles 10th and 90th, and these were used as reference ranges. These cutoffs are similar to those obtained in independent cohorts comparing controls and patients with AD according to clinical criteria confirmed by follow-up and/or amyloid PET (Alcolea et al., 2019; Leitao et al., 2019). We also used 11.8 for Aβ1-42/ptau181, as calculated by Leitao et al. (2019) using the same platform.

2.5 Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using IBM® SPSS version 26.0, JASP version 0.18.1 and Jamovi 2.3.21. The normality of the distributions

was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test, revealing that all the LASSI-L scores, age, and years of education showed a non-normal distribution. Mann–Whitney's *U* test was used to compare quantitative variables between two groups. Spearman's correlation coefficient (*rho*) was used to measure the linear association between pairs of continuous variables. Correlations were interpreted as weak (<0.3), moderate (0.3–0.69), and strong (0.7–1). Effect sizes were evaluated using rank biserial correlation and regarded as small (0.10–0.29), medium (0.30 and 0.49), and large (≥0.50) (Lakens, 2013). Logistic regression analyses (backward stepwise conditional method) were conducted to investigate the relationship between LASSI-L scores and the likelihood of Aβ1-42/Aβ1-40 and ptau181 alterations. We introduced the raw LASSI-L scores and the age and years of education in the logistic regression analysis. Age and education were also entered due to their association with cognitive performance and amyloid deposition (Hönig et al., 2024). Bootstrapping with 1,000 resamples was used to obtain a more robust estimate of model coefficients and their associated estimated intervals. Hosmer–Lemeshow test was used to assess the performance of the model (*p*>0.05 indicates good logistic regression model fit). Additionally, the model's discrimination was assessed with accuracy and area under the curve (AUC).

3 Results

3.1 Correlation between LASSI-L scores and CSF biomarkers

Cued A2 showed moderate correlations with Aβ1-42 and Aβ1-42/ptau181, and weak correlations with ratio Aβ1-42/Aβ1-40, ptau181, and t-tau. The correlations with all the biomarkers were weak for Cued B1 but moderate for PIE-B1. Cued B2 showed moderate correlations

1 <https://www.gu.se/en/neuroscience-physiology/the-alzheimers-association-qc-program-for-csf-and-blood-biomarkers>

TABLE 2 Comparison between groups according to their amyloid status (amyloid ratio) in the LASSI-L scores.

	Amyloid negative (n = 82)	Amyloid positive (n = 97)	Mann Whitney's U	Rank biserial correlation
Age	67.12 ± 7.83	73.39 ± 5.00	2016(<0.001)	-
Years of education	11.92 ± 4.51	10.52 ± 5.01	4,624 (0.058)	-
Sex (% Females)	41 (50.0%)	52 (53.60%)	0.232 (0.630)*	-
Cued A2	10.48 ± 2.26	8.77 ± 2.49	2,480(<0.001)	0.37
Cued B1	5.32 ± 2.79	4.15 ± 2.18	3,048(0.007)	0.233
PIE-B1	39.98 ± 22.68	56.09 ± 20.43	1,632(<0.001)	0.39
Cued B2	8.90 ± 2.75	6.92 ± 2.61	5,546(<0.001)	0.39
PIE B2	20.17 ± 16.63	32.86 ± 19.82	1,685(<0.001)	0.37
DR	12.96 ± 6.51	8.03 ± 5.76	5,678(<0.001)	0.42

*X²-squared test. Cued A2, Cued Recall 2 list A; Cued B1, Cued Recall 1 list B; Cued B2, Cued Recall 2 list B; DR, Delayed Recall. PIE, Percentage of Intrusion Errors for Cued B1 (PIE-B1) and Cued B2 (PIE-B2). Statistically significant p-values are shown in bold.

with Aβ1-42, Aβ1-42/Aβ1-40 and Aβ1-42/ptau181, and weak with ptau181 and t-tau. PIE-B2 showed moderate correlations with Aβ1-42, Aβ1-42/Aβ1-40, ptau181, and Aβ1-42/ptau181, and weak correlation with t-tau. DR showed moderate correlations with Aβ1-42, Aβ1-42/Aβ1-40 and Aβ1-42/ptau181, and weak with ptau181 (Figure 1).

3.2 LASSI-L performance according to the amyloid status

In the whole sample, patients with amyloid deposition defined as a reduced Aβ1-42/Aβ1-40 ratio, showed lower scores in Cued A2, Cued B1, Cued B2, and DR, and higher scores in PIE-B1 and PIE-B2, evidencing worse performance. Effect sizes were medium for all the scores, except for Cued B1, that was small (Table 2).

3.3 LASSI-L performance in aMCI according to amyloid ratio and ptau181 levels

Patients in the aMCI group, 65 (63.10%) showed amyloid deposition according to the amyloid ratio. Patients with reduced amyloid ratio had worse performance on the LASSI Cued A2 (maximum learning capacity), Cued B2 (failure to recover from proactive semantic interference), DR and a higher percentage of intrusions in PIE-B1 and PIE-B2 compared with those with amyloid ratio within the normal limits. Effect sizes were medium for all these scores (Table 3).

Considering ptau181 levels, 55 (53.3%) patients showed measurements above the cutoff. These patients showed lower scores in DR and higher intrusions on PIE-B1 and PIE-B2 compared to patients displaying ptau181 within normal limits. Effect sizes were medium for PIE-B1, PIE-B2, and DR (Table 3).

Using the Aβ1-42/ptau181 ratio, 59 (57.28%) showed abnormal levels. These patients showed lower scores in CuedA2, CuedB2, and DR, and higher intrusions on PIE-B1 and PIE-B2. Effect sizes were medium for CuedA2, PIE-B1, and PIE-B2, and large for DR (Table 3).

The percentage of agreement in MCI for the classification of patients according to amyloid ratio (altered vs. normal values) and ptau181 (altered vs. normal values) was 90.28%. The disagreements (10, 9.70%) were all patients considered altered according to amyloid ratio and within normal limits using ptau181.

The percentage of agreement between Aβ1-42/ptau181 ratio classification and amyloid ratio and between Aβ1-42/ptau181 ratio and ptau181 was 94.17% in both cases. The disagreements in the first case were 6 cases classified as abnormal according to amyloid ratio and normal with Aβ1-42/ptau181 ratio. In the comparison between Aβ1-42/ptau181 ratio and ptau181, the disagreements were 5 cases classified as abnormal according to Aβ1-42/ptau181 ratio and within normal limits using ptau181, and 1 case classified as abnormal according to ptau181 and normal using the Aβ1-42/ptau181 ratio.

3.4 LASSI-L performance in subjective cognitive decline according to amyloid ratio and ptau181 levels

In the group with SCD, 31 (43.05%) patients showed amyloid deposition according to the amyloid ratio. Patients with impaired amyloid ratio showed lower scores in Cued B2 and DR. Effect sizes were medium for Cued B2 and small for DR (Table 4).

Considering ptau181 levels, 28 (38.88%) patients showed measurements above the cutoff. These patients showed lower scores in Cued A2, Cued B2 and DR compared to patients displaying ptau181 within normal limits. There was a trend toward significance in PIE-B1 and PIE-B2. Effect sizes were medium for Cued A2, Cued B2, DR, PIE-B1, and PIE-B2. (Table 4).

Using the Aβ1-42/ptau181 ratio, 26 (36.11%) showed abnormal levels. There were no statistically significant differences in the LASSI-L scores between the groups displaying normal or abnormal Aβ1-42/ptau181 ratio.

The percentage of agreement in SCD between amyloid ratio and ptau181 was 95.82%. The disagreements (3, 4.16%) were all patients considered altered according to amyloid ratio and within normal limits using ptau181. The percentage of agreement between Aβ1-42/ptau181 ratio and amyloid ratio was 93.05%, and between Aβ1-42/ptau181 ratio and ptau181 was 94.44%. The disagreements in the first case were 5 patients classified as abnormal according to the amyloid ratio. In the comparison between Aβ1-42/ptau181 ratio and ptau181, the disagreements were 3 cases classified as abnormal according to the ptau181 and 1 case categorized as abnormal using the Aβ1-42/ptau181 ratio.

Frontiers in Psychology

Vallés-Salgado et al.

TABLE 3 LASSI-L performance in MCI according to amyloid ratio, ptau181 levels, and Aβ1-42/ptau181.

	Amyloid ratio				ptau181				Aβ1-42/ptau181			
	Normal (n = 38)	Abnormal (n = 65)	Mann–Whitney's U (p-value)	Rank biserial correlation	Normal (n = 48)	Abnormal (n = 55)	Mann–Whitney's U (p-value)	Rank biserial correlation	Normal (n = 44)	Abnormal (n = 59)	Mann–Whitney's U (p-value)	Rank biserial correlation
Cued A2	9.65±2.12	8.10±2.29	1,68(0.002)	0.36	9.04±2.33	8.36±2.32	1,501 (0.227)	0.13	9.45±2.22	8.10±2.28	1,689(0.009)	0.30
Cued B1	4.44±2.17	3.65±1.65	1,480 (0.090)	0.19	4.33±2.01	3.56±1.73	1,583 (0.078)	0.20	4.40±2.10	3.55±1.65	1,567 (0.069)	0.20
PIE-B1	45.01±21.62	60.28±17.69	555(0.001)	0.40	46.79±20.43	61.63±18.22	557(0.001)	0.42	46.12±21.05	60.65±18.06	582(0.002)	0.39
Cued B2	7.81±2.59	6.36±2.36	1,608(0.010)	0.30	7.41±2.50	6.45±2.50	1,569 (0.097)	0.19	7.65±2.53	6.33±2.41	1,658(0.015)	0.28
PIE-B2	24.92±18.17	35.88±18.37	618(0.008)	0.33	26.61±18.45	36.43±18.40	681(0.017)	0.30	25.60±19.27	36.24±17.52	653(0.011)	0.31
DR	10.73±5.61	6.13±4.48	1,688(0.001)	0.46	9.77±5.59	6.14±4.62	1818(0.001)	0.37	10.63±5.46	5.74±4.31	1952(0.001)	0.50

Cued A2, Cued Recall 2 list A; Cued B1, Cued Recall 1 list B; Cued B2, Cued Recall 2 list B; DR, Delayed Recall. PIE, Percentage of Intrusion Errors for Cued B1 (PIE-B1) and Cued B2 (PIE-B2). Statistically significant p-values are shown in bold.

06

TABLE 4 LASSI-L performance in SCD according to amyloid ratio, ptau181 levels, and Aβ1-42/ptau181.

	Amyloid ratio				Ptau181				Aβ1-42/ptau181			
	Normal (n = 41)	Abnormal (n = 31)	Mann–Whitney's U (p-value)	Rank biserial correlation	Normal (n = 44)	Abnormal (n = 28)	Mann–Whitney's U (p-value)	Rank biserial correlation	Normal (n = 46)	Abnormal (n = 26)	Mann–Whitney's U (p-value)	Rank biserial correlation
Cued A2	11.31±1.91	10.12±2.41	804 (0.053)	0.244	11.34±1.90	9.96±2.42	807(0.026)	0.31	11.08±1.97	10.30±2.54	681 (0.328)	0.13
Cued B1	6.24±3.10	5.32±2.71	743 (0.219)	0.113	6.18±3.03	5.32±2.80	717 (0.243)	0.16	6.02±3.04	5.53±2.83	649 (0.552)	0.08
PIE-B1	35.15±23.20	45.49±23.35	295 (0.134)	0.171	34.70±22.89	47.52±23.23	258 (0.063)	0.30	35.29±23.38	45.18±23.59	272 (0.194)	0.22
Cued B2	9.90±2.60	8.16±2.73	857(0.011)	0.302	9.84±2.63	8.07±2.70	831(0.013)	0.34	9.60±2.65	8.34±2.87	739 (0.096)	0.23
PIE-B2	15.97±14.06	25.25±21.72	297 (0.136)	0.166	15.47±13.93	27.25±21.81	253 (0.051)	0.31	16.40±14.43	26.38±22.60	261 (0.135)	0.25
DR	15.19±6.57	12.25±5.91	823(0.033)	0.267	15.25±6.51	11.85±5.79	816(0.021)	0.32	14.58±6.65	12.76±5.94	712 (0.18)	0.19

Cued A2, Cued Recall 2 list A; Cued B1, Cued Recall 1 list B; Cued B2, Cued Recall 2 list B; DR, Delayed Recall. PIE, Percentage of Intrusion Errors for Cued B1 (PIE-B1) and Cued B2 (PIE-B2). Statistically significant p-values are shown in bold.

frontiersin.org

10.3389/fpsyg.2024.137541

TABLE 5 Logistic regression analysis.

Variable	Coefficient (β)	Wald	Odds Ratio (OR)	95% confidence interval for OR	p-value
Aβ1-42/Aβ1-40 ratio below the cutoff					
DR	−0.103	12.674	0.904	0.853–0.955	<0.001
Age	0.133	20.512	1.142	1.078–1.210	<0.001
Constant	−8.162	14.789	0.008	-	<0.001
ptau181 above the cutoff					
DR	−0.100	8.683	0.905	0.847–0.967	0.003
Age	0.081	6.680	1.084	1.020–1.152	0.010
PIE-B2	0.021	3.828	1.021	1.00–1.042	0.050
Constant	−5.622	6.114	0.004	-	0.013
Aβ1-42/ptau181 ratio					
DR	−0.105	9.551	0.900	0.842–0.962	0.002
Age	0.084	7.171	1.088	1.023–1.157	0.007
PIE-B2	0.022	4.174	1.022	1.001–1.043	0.041
Constant	−5.751	6.312	0.003	-	0.012

Estimated coefficients and odds ratio. DR, Delayed Recall; PIE-B2, Percentage of Intrusion Errors for Cued Recall 2 list B.

3.5 Logistic regression models for the prediction of CSF biomarkers abnormalities

Based on the aforementioned findings that DR was the score with the largest effect size, we estimated several logistic regression models based on this score, intrusions related to proactive semantic interference, and age (Table 5).

The model for predicting amyloid deposition according to Aβ1-42/Aβ1-40 ratio (presence of amyloid vs. absence), included the variables DR and Age. The accuracy was 0.749 and AUC 0.785 (95% CI 0.716–0.855; $p < 0.001$). The Hosmer and Lemeshow Test was not significant ($X^2 = 10.264$, $p = 0.247$), which means that the model fit the data well. For the MCI and SCD groups, the AUC was 0.742 (95% CI 0.635–0.848; $p < 0.001$) and 0.799 (95% CI 0.695–0.902; $p < 0.001$), respectively (Figure 2A).

The model for predicting increased ptau181 levels included the variables DR, age, and PIE-B2. The accuracy was 0.687 and AUC 0.771 (95% CI 0.696–0.845; $p < 0.001$). Hosmer and Lemeshow Test was not significant ($X^2 = 7.534$, $p = 0.480$) (Figure 2B). For the MCI and SCD groups, the AUC was 0.720 (95% CI 0.614–0.825; $p < 0.001$) and 0.791 (95% CI 0.668–0.914, $p < 0.001$).

The model for predicting reduced Aβ1-42/ptau181 ratio included the variables DR, age, and PIE-B2. The accuracy was 0.714 and the AUC 0.788 (95% CI 0.715–0.860; $p < 0.001$) (Figure 2C). Hosmer and Lemeshow test was not significant ($X^2 = 9.225$, $p = 0.324$). For the MCI and SCD, the AUC was 0.770 (95% CI 0.672–0.869; $p < 0.001$) and 0.714 (95% CI 0.568–0.861; $p = 0.011$).

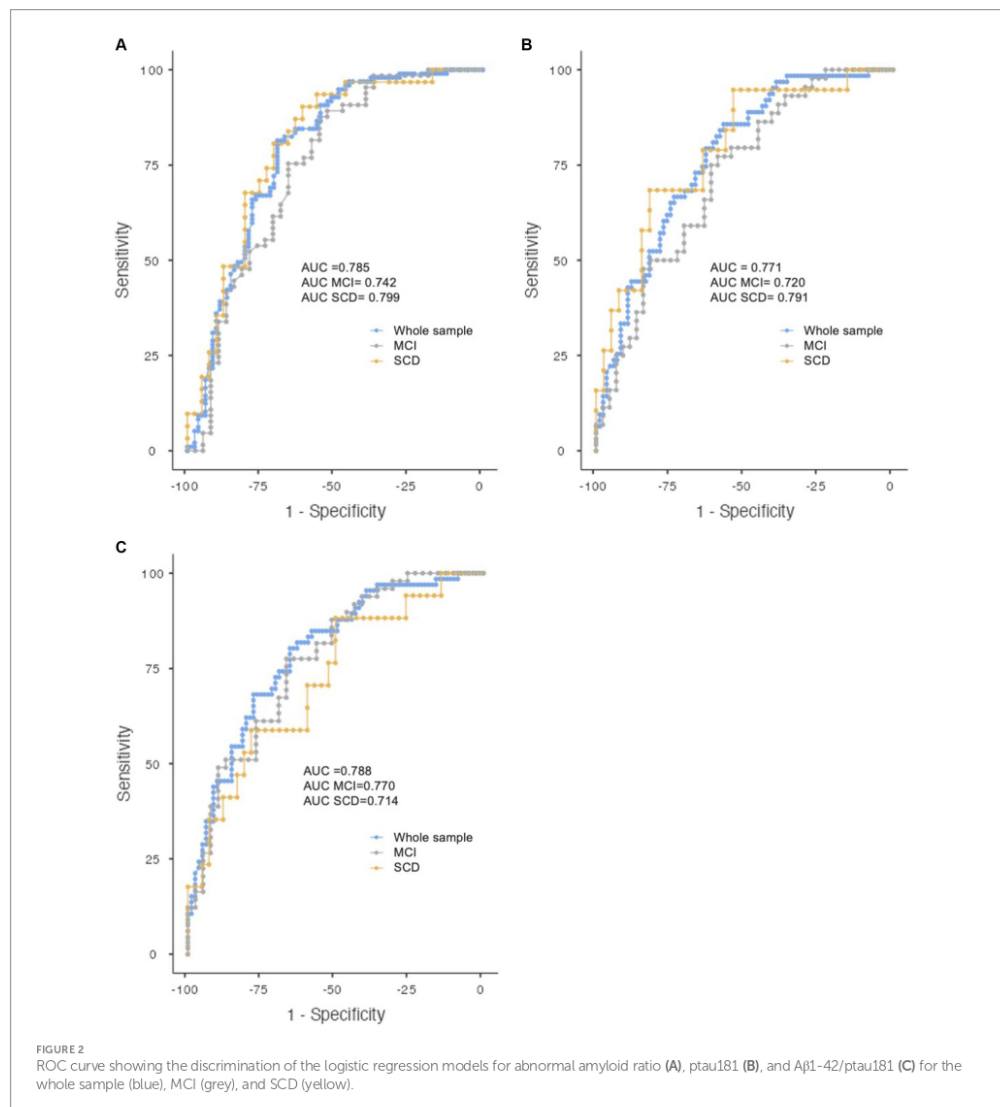
4 Discussion

In this study, we aimed to determine the biological correlates of the LASSI-L. We included a large cohort of patients examined with CSF biomarkers as a proxy of brain amyloid and tau deposition using well-accepted CSF assays. These patients consulted for memory loss

with no evidence of functional impairment. Patients were classified as aMCI or SCD, according to the results of the FCSRT and these individuals were biologically characterized with CSF biomarkers (Jack et al., 2016b).

The current findings yielded significant correlations between the LASSI-L scores and CSF biomarkers. According to previous studies using structural, functional, or molecular imaging, the most informative scores about the pathophysiology of AD have been Cued B2 and DR. In the present investigation, these same cognitive performance measures showed moderate correlations with Aβ1-42/Aβ1-40. Conversely, the magnitude of the correlation was lower for Cued A2, which represents maximum storage under a traditional approach of controlled learning and cued recall. These findings confirm that the assessment of memory with the LASSI-L and the use of the semantic interference paradigm is informative of the biological processes associated with the early stages of AD, especially amyloid deposition. The association with biomarkers was present for the raw measurement of amyloid and the Aβ1-42/Aβ1-40 ratio, which mitigate the effect of preanalytical confounders and CSF dynamics problems (Campbell et al., 2021).

The most discriminative score for the detection of amyloid ratio and ptau181 impairment was DR, followed by Cued B2, and Cued B2 PIE, as well Cued A2. These scores examine delayed recall at 20 min for the two lists, the recovery from proactive semantic interference, intrusions that occurred during the effects of proactive semantic interference, and maximum storage, respectively. This confirms that these processes are already impaired at early stages and associated with amyloid deposition. Among the different scores, DR outperformed the others because preservation of key memory processes is necessary to obtain a good performance (e.g., adequate encoding, learning under the effects of proactive interference, recall, etc.). However, it is worth mentioning that the behavior of the different scores showed some differences when analyzing the findings in aMCI and SCD. In the SCD group, only Cued B2 and DR showed statistically significant differences in the comparison of patients showing altered and preserved amyloid ratio and tau. Additionally, the effect size for



Cued B2 was slightly better than DR, whereas the other scores were not statistically significant. This supports the hypothesis upon which the LASSI-L is founded, asserting that challenges in recovering from proactive semantic interference, as assessed by Cued B2, constitute a process impaired in the initial stages of AD.

Logistic regression models showed areas under the curve and accuracy levels acceptable for diagnosis. A combination of DR, intrusion errors on Cued B2, and age were the most common variables included in the models. It is worth noting that the variables selected and the capacity of prediction are very similar across amyloid ratio, ptau181 and Aβ1-42/ptau181 ratio, due to the interrelation between

them. In this regard, the amyloid ratio is considered a surrogate of brain amyloidosis, while ptau181 is influenced by amyloid deposition, tau deposition and gray matter loss, depending on the disease stage (Lorenzini et al., 2022; Ossenkoppele et al., 2022). The ratio ptau181/Aβ1-42 (or the inverse quotient Aβ1-42/ptau181, as we preferred in this study to follow a previously validated cutoff with the same platform) has also been highly associated with amyloid PET status (Campbell et al., 2021). Importantly, ROC curves were similar in the aMCI and SCD. This suggests that the LASSI-L would also be sensitive in detecting amyloid deposition in patients with SCD according to the FCSRT. Furthermore, our results at the aMCI stage suggest that the

LASSI-L seems to surpass the capacity of detection of amyloid positivity found in other studies with traditional tests in aMCI patients (Alves et al., 2021). However, specific studies directly comparing diagnostic performance are necessary. Overall, considering the area under the curve, future research combining more cognitive tests, genetic information, and/or other biomarkers (plasma, neuroimaging) to improve the accuracy of the statistical models is warranted.

These findings have important implications in clinical practice and research settings. LASSI-L could be used in clinical trials as an enrichment strategy and in clinical practice to guide the selection of patients before doing lumbar puncture or PET in order to increase the likelihood of AD. Additionally, a recent study has shown that the LASSI-L could also be combined with plasma biomarkers to improve the likelihood of amyloidosis in PET compared with plasma tau alone (Curiel Cid et al., 2023b). Overall, the recent developments of the most sensitive and non-invasive tools, including neuropsychological tests such as the LASSI-L and plasma biomarkers, suggest the convenience of reconsidering the screening strategies in the field. Despite the great development of imaging and fluid biomarkers, cognitive tools are necessary since the main objective of therapies is to delay or prevent cognitive decline. Thus, tools capturing early changes are needed. This should also be conducted considering the current diversity of many of the world's populations, and in this regard, LASSI-L has also shown favorable cross-cultural properties (Curiel Cid et al., 2019).

Our study has some limitations. First, we used statistical models that assume linearity. However, the dynamics of the change of CSF biomarkers and the course in LASSI-L performance may require more complex models (Sepälä et al., 2011). Future studies using longitudinal designs and larger sample sizes are required to define the course of impairment in the LASSI-L and the relationship between LASSI-L performance and the different biomarkers and pathophysiological mechanisms (Krance et al., 2019). In this regard, the use of PET imaging may provide additional information by considering the topography of tau deposition and neurodegeneration. Similarly, the APOE status could also be useful in future studies. APOE4 status modulates the probability of amyloid deposition, although no direct effect on LASSI-L performance has been detected in a previous study (Zheng et al., 2022). Second, patients were attended in a memory clinic, although our center has direct access to primary care (Matias-Guiu et al., 2015b). However, our findings could not be applicable to other different settings (e.g., population-based studies). Third, neuropsychological examination (except LASSI-L) was one of the criteria for obtaining CSF biomarkers. For this reason, we did not evaluate the added value of any other neuropsychological test beyond the LASSI-L in the detection of amyloid or tau deposition.

In conclusion, our study supports the biological validity of the LASSI-L and its semantic interference paradigm in the context of the early stages of AD. The capacity of the test to detect early pathophysiological changes of AD suggests the usefulness of the test as a cognitive tool to guide the performance of invasive or expensive biomarkers (e.g., CSF, PET), or as an instrument to detect early memory loss and contextualize the results of more available but not specific biomarkers (e.g., plasma biomarkers).

Data availability statement

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

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) Hospital Clínico San Carlos. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

MV-S: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. MG-M: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. RC: Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization. AD-Á: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. IO-M: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. CD-A: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. MP-S: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. JL-C: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. MC: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. JM-G: Writing – review & editing, Supervision, Investigation, Funding acquisition, Data curation. MD-C: Writing – review & editing, Supervision, Investigation, Funding acquisition. DL: Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization. JAM-G: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Supervision, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. JAM-G was supported by Instituto de Salud Carlos III through the project INT20/00079 and INT23/00017 (co-funded by European Regional Development Fund A way to make Europe). MV-S was supported by Instituto de Salud Carlos III through a predoctoral contract (FI20/000145) (co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”). MD-C was supported by a Sara Borrell postdoctoral fellowship from the Instituto de Salud Carlos III (CD22/00043) (co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”). JL-C was supported by a Rio Hortega fellowship from the Instituto de Salud Carlos III (CM23/00094) (co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”).

Conflict of interest

DL and RC are co-developers of intellectual property mentioned in the manuscript.

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

The author(s) declared that they were an editorial board member of Frontiers, at the time of submission. This had no impact on the peer review process and the final decision.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated

organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Alcolea, D., Pegueroles, J., Muñoz, L., Camacho, V., López-Mora, C., Fernández-León, A., et al. (2019). Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 6, 1815–1824. doi: 10.1002/acn3.50873
- Alves, L., Cardoso, S., Silva, D., Mendes, T., Maroco, J., Nogueira, J., et al. (2021). Neuropsychological profile of amyloid-positive versus amyloid-negative amnesic mild cognitive impairment. *J. Neuropsychol. Suppl.* 15, 41–52. doi: 10.1111/jnp.12218
- American Psychiatric Association (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Edn. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., and Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: past, present, and future. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23, 818–831. doi: 10.1017/S15561771700100X
- Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259. doi: 10.1007/BF00308809
- Campbell, M. R., Ashrafzadeh-Kian, S., Petersen, R. C., Mielke, M. M., Syrjanen, J. A., van Harten, A. C., et al. (2021). P-tau/Aβ42 and Aβ42/40 ratios in CSF are equally predictive of amyloid PET status. *Alzheimer's Dement (Amst)* 13:e12190. doi: 10.1002/dad2.12190
- Crocce, E., Curiel, R. E., Acevedo, A., Czaja, S. J., and Loewenstein, D. A. (2014). An evaluation of deficits in semantic cueing and proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 889–897. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.066
- Curiel Cid, R. E., Loewenstein, D. A., Rosselli, M., Matias-Guiu, J. A., Piña, D., Adjouadi, M., et al. (2019). A cognitive stress test for prodromal Alzheimer's disease: multiethnic generalizability. *Alzheimer's Dement (Amst)* 11, 550–559. doi: 10.1016/j.dadm.2019.05.003
- Curiel Cid, R. E., Matias-Guiu, J. A., and Loewenstein, D. A. (2023a). A review of novel cognitive challenge tests for the assessment of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 37, 661–672. doi: 10.1037/neu0000883
- Curiel Cid, R. E., Ortega, A., Croco, E. A., Hincapié, D., McFarland, K. N., Duara, R., et al. (2023b). Semantic intrusion errors are associated with plasma Ptau-181 among persons with amnesic mild cognitive impairment who are amyloid positive. *Front. Neurol.* 14:1179205. doi: 10.3389/fneur.2023.1179205
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IW-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13, 614–629. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., and Nation, D. A. (2017). Detectable neuropsychological differences in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychol. Rev.* 27, 305–325. doi: 10.1007/s11065-017-9345-5
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., and Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF amyloid β (Aβ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 11:34. doi: 10.1186/s13195-019-0485-0
- Hönl, M., Altomare, D., Caprioglio, C., Collij, L., Barkhof, F., Van Berckel, B., et al. (2024). Association between years of education and amyloid burden in patients with subjective cognitive decline, MCI, and Alzheimer disease. *Neurology* 102:e208053. doi: 10.1212/WNL.000000000000208053
- Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., et al. (2016b). A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 87, 539–547. doi: 10.1212/WNL.00000000000002923
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Chételat, G., Dickson, D., Fagan, A. M., Frisoni, G. B., et al. (2016a). Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology—concept and controversy. *Nat. Rev. Neurol.* 12, 117–124. doi: 10.1038/nrneuro.2015.251
- Jucker, M., and Walker, L. C. (2023). Alzheimer's disease: from immunotherapy to immunoprevention. *Cell* 186, 4260–4270. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.021
- Kehl-Floberg, K. E., Marks, T. S., Edwards, D. F., and Giles, G. M. (2023). Conventional clock drawing tests have low to moderate reliability and validity for detecting subtle cognitive impairments in community-dwelling older adults. *Front. Aging Neurosci.* 15:1210585. doi: 10.3389/fnagi.2023.1210585
- Krance, S. H., Cogo-Moreira, H., Rabin, J. S., Black, S. E., and Swardfager, W. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Reciprocal predictive relationship between amyloid and tau biomarkers in Alzheimer's disease progression: an empirical model. *J. Neurosci.* 39, 7428–7437. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1056-19.2019
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 4:863. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Leitao, M. J., Silva-Spinola, A., Santana, I., Olmedo, V., Nadal, A., Le Bastard, N., et al. (2019). Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 11:91. doi: 10.1186/s13195-019-0550-8
- Lemos, R., Simoes, M. R., Santiago, B., and Santana, I. (2015). The free and cued selective reminding test: validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neuropsychol.* 9, 242–257. doi: 10.1111/jnp.12048
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., and Buschke, H. (2018). Novel cognitive paradigms for the detection of memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Assessment* 25, 348–359. doi: 10.1177/1073191117691608
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Greig, M. T., Bauer, R. M., Rosado, M., Bowers, D., et al. (2016). A novel cognitive stress test for the detection of preclinical Alzheimer's disease: discriminative properties and relation to amyloid load. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 24, 804–813. doi: 10.1016/j.jagp.2016.02.056
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Wright, C., Sun, X., Alperin, N., Crocco, E., et al. (2017). Recovery from proactive semantic interference in mild cognitive impairment and normal aging: relationship to atrophy in brain regions vulnerable to Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 56, 1119–1126. doi: 10.3233/JAD-160881
- Lorenzini, L., Ingala, S., Wotschel, V., Wink, A. M., Mutsaerts, H. J. M. M., Haller, S., et al. (2022). Gray matter network properties show distinct associations with CSF p-tau 181 levels and amyloid status in individuals without dementia. *Aging Brain* 2:100054. doi: 10.1016/j.nbas.2022.100054
- Matias-Guiu, J. A., Curiel, R. E., Rognoni, T., Valles-Salgado, M., Fernandez-Matarrubia, M., Harirani, R., et al. (2017). Validation of the Spanish version of the LASSI-L for diagnosing mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 56, 733–742. doi: 10.3233/JAD-160866
- Matias-Guiu, J. A., Fernandez de Bobadilla, R., Escudero, G., Perez-Perez, J., Cortés, A., Morenas-Rodríguez, E., et al. (2015a). Validation of the Spanish version of Addenbrooke's cognitive examination III for diagnosing dementia. *Neurologia* 30, 545–551. doi: 10.1016/j.nrl.2014.05.004
- Matias-Guiu, J. A., García-Azorín, D., García-Ramos, R., Basoco, E., Elvira, C., and Matias-Guiu, J. (2015b). Study of outpatient neurological care in the region of Madrid: the impact of implementing free choice of hospital. *Neurologia* 30, 479–487. doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.005
- Olazarán, J., Mouronte, P., and Bermejo, F. (2005). Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. *Neurologia* 20, 395–401
- Ossenkopp, R., van der Kant, R., and Hansson, O. (2022). Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol.* 21, 726–734. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5
- Pan, F. F., Huang, L., Chen, K. L., Zhao, Q. H., and Guo, Q. H. (2020). A comparative study on the validations of three cognitive screening tests in identifying subtle cognitive decline. *BMC Neurol.* 20:78. doi: 10.1186/s12883-020-01657-9
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gomez-Ansón, B., Oliva, R., et al. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): methods and sample characteristics. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 24, 307–319. doi: 10.1093/arclin/acp027
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *Continuum (Mimic Minn)* 22, 404–418. doi: 10.1212/CON.0000000000000313
- Sepälä, T. T., Koivisto, A. M., Hartikainen, P., Helisalmi, S., Soininen, H., and Herukka, S. K. (2011). Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 25, 583–594. doi: 10.3233/JAD-2011-101911
- Stricker, N. H., Lundt, E. S., Albertson, S. M., Machulda, M. M., Pudumjee, S. B., Kremers, W. K., et al. (2020). Diagnostic and prognostic accuracy of the Cogstate brief battery and auditory verbal learning test in preclinical Alzheimer's disease and incident mild cognitive impairment: implications for defining subtle objective cognitive impairment. *J. Alzheimer's Dis.* 76, 261–274. doi: 10.3233/JAD-200087
- Thomas, K. R., Edmonds, E. C., Eppig, J., Salmon, D. P., and Bondi, M. W. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018). Using neuropsychological process scores to identify subtle cognitive decline and predict progression to mild cognitive impairment. *J. Alzheimer's Dis.* 64, 195–204. doi: 10.3233/JAD-180229
- Tomadesso, C., Gonneaud, J., Egret, S., Perrotin, A., Pélerin, A., de Flores, R., et al. (2019). Is there a specific memory signature associated with Aβ-PET positivity with amnesic cognitive impairment? *Neurobiol. Aging* 77, 94–103. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.017
- Valles-Salgado, M., Cabrera-Martin, M. N., Curiel-Cid, R. E., Delgado-Alvarez, A., Delgado-Alonso, C., Gil-Moreno, M. J., et al. (2022). Neuropsychological, metabolic, and connectivity underpinnings of semantic interference deficits using the LASSI-L. *J. Alzheimer's Dis.* 90, 823–840. doi: 10.3233/JAD-220754
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., et al. (2023). Lecanemab in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 388, 9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948

Valles-Salgado et al.

10.3389/fpsyg.2024.1373541

Wallin, A., Nordlund, A., Jonsson, M., Lind, K., Edman, A., Göthlin, M., et al. (2016). The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36, 114–131. doi: 10.1038/jcbfm.2015.147

Zheng, D. D., Curiel Cid, R. E., Duara, R., Kitaigorodsky, M., Crocco, E., and Loewenstein, D. A. (2022). Semantic intrusion errors as a function of age, amyloid, and volumetric loss: a confirmatory path analysis. *Int. Psychogeriatr.* 34, 991–1001. doi: 10.1017/S1041610220004007

5. DISCUSIÓN

Este trabajo tiene como objetivo principal contribuir al conocimiento de instrumentos de valoración cognitiva que puedan detectar de forma precoz los cambios asociados al comienzo de enfermedades neurodegenerativas, en concreto la EA desde las fases más incipientes de MCI o antes. La evaluación neuropsicológica aplicada a la clínica supone el desempeño de pruebas para detectar cambios en la cognición. Estas pruebas pueden ser de cribado cognitivo (breves) o más especializadas, evaluando de forma completa una función cognitiva. Los artículos incluidos se centran en el estudio comparativo de varias pruebas de cribado cognitivo (ACE-III, Mini-ACE, MMSE, MIS, MoCA y RUDAS) de amplio uso, y en la capacidad diagnóstica de LASSI-L, una prueba de estrés cognitivo de memoria verbal para detectar la EA de forma temprana.

Comparación de múltiples test de cribado para el diagnóstico clínico de MCI.

El primero de los trabajos que engloba esta tesis estudia la comparativa diagnóstica de cinco pruebas de cribado cognitivo empleadas habitualmente en la práctica clínica. Las quejas de memoria son la causa más frecuente de consulta en la población de mayor edad en nuestro medio (Matias-Guiu et al., 2015), y son un problema frecuente en la población general. En cuanto al funcionamiento práctico de la atención médica, el tiempo es limitado, y es de gran ayuda contar con herramientas de valoración breves, fiables, sencillas y de bajo coste para el cribado de los pacientes (Anderson, 2019). La prueba más conocida y empleada es el MMSE (Folstein et al., 1975). Su tiempo de aplicación son de siete a diez minutos. Es un instrumento recomendado por las guías de práctica clínica internacionales, sobre todo en fase de demencia. Sin embargo, es una prueba que parece tener una serie de limitaciones comentadas anteriormente (breve, escolaridad, falsos positivos) (Carnero, 2024). Aparte de sus inconvenientes, es una prueba de evaluación vigente y mundialmente usada, por ello era necesaria su inclusión en este estudio comparativo. La prueba ACE-III se desarrolló a partir

del MMSE, ampliando la evaluación de dominios (Hsieh et al., 2015). Su versión reducida, Mini-ACE, ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas en la detección del deterioro cognitivo (Hsieh et al., 2015). La prueba MoCA parece tener mejores características diagnósticas que MMSE (Dong et al., 2012), ya que evalúa más dominios cognitivos. Sin embargo, la adaptación española presenta algunas limitaciones. La prueba MIS es una versión reducida del test de Buschke (Pérez Martínez et al., 2005) y evalúa únicamente el dominio de memoria mediante el recuerdo libre de cuatro ítems, y recuerdo con claves. La prueba RUDAS ha mostrado buenas propiedades culturales y parece que compensa la influencia del factor educativo (Coelho et al., 2021).

Las pruebas de cribado se recomiendan como instrumentos de medida para el diagnóstico del deterioro cognitivo (McKhann, et al., 2011). Existen muchas pruebas de cribado y por ello es una necesidad conocer cuáles tienen mejores propiedades diagnósticas, para optimizar su uso. Se han publicado estudios comparativos entre pruebas, pero normalmente con el MMSE como referencia (Pinto et al., 2019) o en muestras de población mayor (Dreo et al., 2024). Tras una revisión de la literatura, se incluyeron las pruebas de uso más frecuente.

En el año 2017, nuestro grupo publicó un estudio comparativo de estas cinco pruebas de cribado para evaluar la capacidad diagnóstica en la detección de la EA en fase de demencia inicial (Matías-Guiu et al., 2017). Los resultados mostraron la mayor capacidad diagnóstica del test ACE-III, con elevadas áreas bajo la curva. Con esta nueva investigación se ha querido dar continuidad a ese trabajo, pero intentando buscar las mejores propiedades psicométricas para el deterioro cognitivo ligero. El MCI es más complicado de perfilar que la EA, debido a que en ésta hay una mayor afectación de los dominios cognitivos. En el anterior estudio, la muestra ya tenía afectación funcional; en esta investigación, los participantes de la muestra presentaban ausencia de afectación en la vida diaria. Actualmente, la tendencia en la

clínica es la búsqueda de deterioro cognitivo de forma cada vez más precoz, al igual que ocurre en los tratamientos farmacológicos, que buscan su eficacia antes de que se produzca el daño cognitivo generalizado (Nasreddine et al., 2023). Por ello, es importante buscar pruebas cognitivas breves pero eficaces en esa detección temprana del deterioro cognitivo.

Las pruebas anteriormente descritas han demostrado en nuestro estudio su capacidad de distinguir entre controles y pacientes con demencia, y en algunos casos entre controles y pacientes con MCI. Sin embargo, los estudios comparativos entre diferentes pruebas diagnósticas son muy escasos, especialmente en la fase de MCI. La prueba ACE-III y su versión reducida, MiniACE, mostraron mayor capacidad diagnóstica que el resto de las pruebas (MoCA, MMSE, MIS y RUDAS). El test ACE-III proporciona una evaluación más completa de las funciones cognitivas que el resto de las pruebas, ya que es la que evalúa más dominios; sin embargo, en cuanto a tiempo de administración, es menor en el resto de las pruebas que en el ACE-III. La prueba MiniACE se tarda en torno a cinco minutos en administrarse. Es la prueba que obtiene un mejor balance entre capacidad diagnóstica y tiempo de administración. La mayor capacidad diagnóstica se justifica porque incluye ítems que son más sensibles en las primeras etapas de MCI, como son orientación temporal, memoria verbal, fluencia semántica y prueba del reloj.

El AUC (área bajo la curva) fue menor, como era de esperar, comparando con el estudio previo que utilizó el mismo procedimiento para discriminar en sujetos sanos y pacientes con demencia inicial (Matías-Guiu et al., 2017). Las AUC fueron destacables (por ejemplo, 0,867 para MiniACE) en el estudio actual y apoyan la validez de las pruebas de cribado cognitivo para evaluar pacientes con quejas de memoria sin deterioro funcional. Asimismo, se evaluó la validez concurrente con otros test, y especialmente destaca con el FCSRT, por ser éste el test recomendado específicamente por el International Working Group para su aplicación a la fase prodrómica de la EA (Dubois et al., 2017). Las correlaciones

fueron mayores para MiniACE y para ACE-III, seguidas de MoCa y el resto de las pruebas, lo que nuevamente confirma la validez de MiniACE y ACE-III.

Este estudio muestra una serie de limitaciones que se detallan a continuación. La prueba MiniACE se obtuvo a partir del test ACE-III, es decir, no se evaluó a los pacientes con el MiniACE como prueba aislada. Esto podría influir en los resultados del subtest de memoria (en el ACE-III hay más tiempo para el recuerdo). En el test MoCA no se emplearon los ítems opcionales de memoria, y es una prueba que tiene un peor rendimiento en población española, por lo que sería importante replicar el estudio también en población anglosajona, donde el MoCA ha demostrado mejor capacidad diagnóstica. Por último, la muestra estuvo compuesta por personas hispanohablantes; en el futuro y debido al estado multicultural de nuestra sociedad, es cada vez más relevante contar con pruebas que muestren buenas propiedades transculturales. No obstante, la mayoría de los test estudiados tienen versiones para un gran número de idiomas y culturas.

Los resultados del estudio, por lo tanto, sugieren la superioridad diagnóstica de ACE-III y MiniACE sobre otras pruebas cognitivas para detectar pacientes con MCI. El diagnóstico y tratamiento temprano de etapas iniciales de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas son cada vez más necesarios, ya que los pacientes con MCI tienen el riesgo de progresar a demencia. Buscando ese diagnóstico precoz, de cara al futuro puede ser interesante comparar las pruebas de cribado con biomarcadores disponibles (por ejemplo, en plasma). En este sentido, este primer estudio determinó la capacidad diagnóstica respecto al diagnóstico clínico de MCI. En los siguientes estudios, se evaluó la capacidad diagnóstica de LASSI-L respecto a los eventos fisiopatológicos más precoces de la EA: cambios en la función sináptica y metabolismo cerebral, y el depósito de beta-amiloide y proteína tau fosforilada.

Bases neurales y neuropsicológicas del LASSI-L en las primeras etapas de la EA.

En el estudio descrito en el apartado anterior se evaluó la capacidad diagnóstica de los diferentes test de screening frente al diagnóstico clínico y neuropsicológico de MCI, de acuerdo con la batería neuropsicológica Neuronorma (Peña-Casanova et al., 2009). Sin embargo, es cada vez más importante la detección de pacientes que muestren cambios fisiopatológicos de la EA, independientemente de que puedan mostrar alteraciones cognitivas en las pruebas neuropsicológicas convencionales, de cara a beneficiarse de los nuevos tratamientos. Por este motivo, en los siguientes estudios se evalúa la capacidad del test LASSI-L de capturar dichas alteraciones, teniendo en cuenta que este test se ha diseñado específicamente para detectar cambios cognitivos sutiles, aun cuando el resto de test cognitivos convencionales no muestren alteraciones.

El estudio tiene como objetivo conocer los mecanismos neuropsicológicos y las bases neurales del LASSI-L, en concreto de frPSI y RSI. LASSI-L es una prueba de estrés cognitivo que evalúa la memoria verbal bajo un nuevo paradigma, que no sólo tiene en cuenta en la prueba el aprendizaje y recuerdo de ítems objetivo, sino que incluye otra lista de palabras competitiva (con las mismas categorías semánticas) que mide los efectos de la PSI, sus efectos y, de forma única, la frPSI, así como la interferencia semántica retroactiva. Para cumplir este objetivo, estudiamos una muestra de pacientes con una valoración cognitiva completa, PET-FDG y el test LASSI-L. Todos los participantes presentan fallos de memoria sin afectación funcional. De acuerdo con los resultados de la evaluación neuropsicológica, los pacientes se clasifican en cuatro grupos diagnósticos: MCI-AD, PreMCI-AD, MCI-NN, QSM. Este estudio es el primero que aparece en la literatura (hasta el año de publicación, 2022) que incluye una muestra amplia de participantes (155) con PET-FDG y muestra de LCR. Los estudios anteriores han empleado en su mayoría RM como prueba de imagen (Curiel et al., 2013; Sánchez, et al., 2017; Crocco et al., 2018).

Las QSM se definen como la experiencia o percepción de una persona sobre los fallos que tiene de memoria y que pueden ser interpretados como señal del inicio de una afectación cognitiva progresiva (González García, et al., 2024). El grupo de QSM queda definido en el trabajo como participantes con quejas subjetivas de memoria que no se consideran dentro de un proceso neurodegenerativo; deben tener una puntuación en el FCSRT igual o superior a 7 (escalar) y sin afectación significativa de la vida social o laboral que pudiera suponer un trastorno neurocognitivo mayor o demencia (APA, 2013). Es importante definir y acotar el concepto de QSM, ya que podría ser un síntoma inicial de EA. En 2017 se publicó una propuesta de criterios para las QSM en estudios de investigación (Molinuevo et al., 2017). Es importante identificar las primeras manifestaciones clínicas de la EA y hay autores que plantean si las QSM podrían ser un marcador preclínico de la EA. En los fallos de memoria es importante la metacognición, ya que hay pacientes que presentan anosognosia (Chapman et al., 2022). Estos autores plantean si una mejor metamemoria sería un elemento de fiabilidad para las QSM. En la evaluación neuropsicológica se incluyó el test LASSI-L. Los resultados de este estudio apoyan parcialmente la hipótesis de que la metamemoria podría moderar la asociación entre QSM y la ejecución de la memoria. Se necesita más investigación, pero sí podría ser una vía de investigación la evaluación de la metamemoria cuando el motivo de consulta sean las QSM.

En el segundo trabajo de esta tesis, todas las puntuaciones de LASSI-L muestran diferencias entre MCI-EA y QSM; esto es consistente con lo encontrado en la literatura (Curiel et al., 2013; Crocco et al., 2014; Crocco et al., 2018). Las puntuaciones asociadas con la PSI, RSI y recuerdo diferido sugieren también cambios en pre-MCI en comparación con QSM. El grupo PreMCI muestra puntuaciones más elevadas que MCI-AD, lo que a su vez apoya la idea de que LASSI-L podría ser usado para monitorizar las primeras etapas de EA (Kitaigorodsky et al., 2021). El daño temprano en RSI y la ausencia de diferencias entre

PreMCI y MCI-AD sugieren que podría ser un marcador temprano de deterioro, aplicable tanto en fases preclínicas/Pre-MCI como prodrómicas.

Del mismo modo, el hecho de que no existan diferencias entre MCI-NN (diagnosticado en base a los resultados de FCSRT, pero sin signos de EA u otras neurodegenerativas de acuerdo con LCR y otras pruebas diagnósticas) y QSM en las puntuaciones de LASSI-L, podría sugerir como primera posibilidad que este grupo haya sido diagnosticado de forma inespecífica según el FCSRT (Matías-Guiu et al., 2018), lo cual es consistente con la heterogeneidad y escasa especificidad del diagnóstico de MCI en ausencia de biomarcadores.

Los resultados muestran buena discriminación entre los grupos EA y no EA. Las puntuaciones más importantes en la clasificación incluyen recuerdo diferido, SdFRA y CRB2. El recuerdo diferido es una de las mejores puntuaciones para la discriminación entre pacientes, probablemente porque son necesarios varios procesos de memoria para almacenar de forma correcta.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante una batería cognitiva normalizada en nuestro medio (batería Neuronorma). Esta batería incluye la prueba FCSRT, un test tradicional de memoria y recomendado para la detección precoz de la enfermedad (Dubois et al., 2017). El análisis lineal automático identifica otras pruebas como mejores predictores de ejecución en CRB2 y SdCRA. Destaca el FCSRT, en el que su puntuación de recuerdo libre total es la más importante para predecir CRB2; igualmente, su puntuación de recuerdo diferido total sería la más adecuada para predecir SdCRA. Esto sugiere un papel importante en la dificultad de aprendizaje y almacenamiento después de una exposición previa a una lista semánticamente relacionada en la ejecución de CRB2/frPSI. En cuanto a otras pruebas analizadas, como el test de Stroop, asociado tradicionalmente con inhibición, tiene menor importancia que las pruebas de memoria. La mayor influencia de la capacidad de memoria,

más que atención y función ejecutiva, sugiere que el paradigma empleado en LASSI-L podría minimizar la capacidad del sistema de atención y la memoria de trabajo para compensar los fallos de memoria. Por ello, las listas semánticas competitivas que emplea LASSI-L como prueba de estrés ponen a prueba el sistema cognitivo, debido a que tiene que responder a la demanda de memoria, sistemas de atención, memoria de trabajo e inhibición del material que ha aprendido previamente. La menor importancia de atención y función ejecutiva es consistente con los resultados obtenidos en la aplicación del LASSI-L en pacientes con otras patologías, como esclerosis múltiple, donde predominan los déficits atencionales/ejecutivos y frPSI no está especialmente afectada (Matías-Guiu et al., 2020).

La asociación de puntuaciones de LASSI-L, como CRB2 y SdCRA, con los lóbulos temporoparietal bilaterales es especialmente importante porque estas regiones están típicamente dañadas en etapas tempranas de la EA. En la PET-FDG se suele observar hipometabolismo temporoparietal de forma frecuente en pacientes que presentan pérdida de memoria (Chételat et al., 2020). En estudios previos de neuroimagen funcional usando PET o fMRI, se han asociado el lóbulo temporal medial y posterior, precúneo, cíngulo posterior y lóbulos parietales, con la memoria episódica (Cabeza et al., 2000). El análisis de redes realizado en este estudio revela hallazgos interesantes, ya que se encuentra conexión en medidas nodales, lo que sugiere una preservación global de la conectividad en estos pacientes debido a las etapas iniciales de la EA. Sin embargo, destaca el cíngulo posterior, que tiene menos conexiones. A partir de este hallazgo, se puede sugerir que la función cerebral del cíngulo posterior está alterada en estos pacientes con frPSI, y por ello se le otorga a esta zona un papel clave en la patofisiología del frPSI. En la literatura sobre EA se ha detectado la intervención del cíngulo posterior en las etapas tempranas, considerándose la región cerebral que primero se altera en la EA en PET-FDG. Asimismo, el depósito de amiloide y el hipometabolismo son importantes en esta región (Fornito et al., 2016).

El análisis de red realizado mediante mapeo cerebral basado en vóxels sugiere un papel central del cíngulo posterior en frPSI, con la colaboración de otras regiones importantes de los lóbulos temporal y parietal. Precúneo y cíngulo posterior están fuertemente conectados con el hipocampo posterior, lo que se asocia previamente con RI. La correlación entre las puntuaciones de LASSI-L con regiones cerebrales involucradas tempranamente con la EA y otras regiones en los lóbulos parietotemporales, sugiere que esta prueba puede ser usada para detectar estadios precoces de la enfermedad, pero también para hacer un seguimiento y ver la evolución del deterioro de la memoria.

Este estudio presenta una serie de limitaciones que se señalan a continuación. La muestra de algún grupo diagnóstico, como de MCI-NN, es pequeña. No incluyó un grupo control, y podría haber sido interesante para comparar los resultados. Se analizaron las principales puntuaciones del LASSI-L, interpretándose en base al principal proceso cognitivo con el que se relaciona cada puntuación, si bien las puntuaciones no son independientes entre sí.

Según este estudio, la prueba LASSI-L tiene un papel importante en la detección, monitorización y predicción de resultados en las etapas iniciales de la EA. Es importante destacar que, buscando ese diagnóstico precoz y a la vez intentando reducir el tiempo de evaluación debido a la demanda de la propia actividad clínica, han surgido pruebas que contemplan la interferencia semántica en su ejecución, ya que ésta se considera como marcador predictivo de EA inicial. En 2016 se desarrolló una prueba llamada Miami Test of Semantic Interference and Learning (MITSI-L) (Curiel et al., 2016). Es un test breve, computarizado y de pares asociados, y mide la fuerza de la vinculación de la memoria de pares de palabras semánticamente relacionadas e introduce la condición de la PSI. En 2021 se desarrolló una versión reducida y computarizada a partir de LASSI-L, y se denomina LASSI-BC (Curiel et al., 2021). Esta versión mostró buenas propiedades diagnósticas para detectar

aMCI en población mayor. Las pruebas computarizadas presentan ventajas en cuanto a precisión en el registro y tiempo de evaluación, pero también aspectos a tener en cuenta, como instalación y mantenimiento de los sistemas o sesgos en la evaluación (semiología, atención).

Por último, y en relación con el primer trabajo que compone esta tesis sobre las pruebas de cribado cognitivo, en 2020 se ha desarrollado una versión breve de LASSI-L para detectar EA prodrómica (Crocco et al., 2020), teniendo en cuenta un número reducido de escalas del test. Esto puede tener implicaciones en la práctica clínica, al reducir el tiempo de evaluación de 30 minutos a 8 minutos.

Bases biológicas del LASSI-L y detección de los primeros eventos fisiopatológicos del *continuum* de la EA.

Una vez comprobado que las bases neurales y neuropsicológicas del LASSI-L incluyen las regiones cerebrales alteradas funcionalmente en las etapas más precoces de la enfermedad, el siguiente trabajo tiene como objetivo evaluar los correlatos biológicos del test, referidos a las proteínas de depósito amiloide y tau. Esto es relevante porque el depósito amiloide y posteriormente, el depósito de tau ocurre de forma precoz en la EA, previamente a la disfunción sináptica y pérdida neuronal que se detecta con PET-FDG. Asimismo, los tratamientos modificadores de la enfermedad tienen como dianas principales estas dos proteínas de depósito (van Dyck et al., 2023).

En este sentido, el último de los artículos incluidos en este trabajo tuvo como objetivo principal determinar los correlatos biológicos del test LASSI-L. Es el primer estudio que aparece en la literatura (hasta la fecha de publicación, junio de 2024) que pretende analizar la validez biológica del LASSI-L, mediante los marcadores de LCR de la EA. Se han estudiado las concentraciones de ciertos biomarcadores en LCR, y éstas reflejan las características

fisiopatológicas de la EA (Campbell et al., 2021). Los marcadores en LCR han demostrado tener un potencial importante para la evaluación de la EA en pacientes presintomáticos y sintomáticos (Schindler et al., 2018).

Se examina una amplia cohorte de pacientes (finalmente 179) con análisis de biomarcadores en LCR, como indicadores del depósito de amiloide y tau en el cerebro. Los pacientes consultan por pérdida de memoria y no tienen deterioro funcional, encontrándose por lo tanto en fases prodrómicas o preclínicas de la enfermedad, o no estaban afectados por ninguna condición neurodegenerativa. Se clasifican, de acuerdo con la prueba de memoria verbal FCSRT, como MCIA o PreMCI y se caracterizan biológicamente con marcadores de LCR (Jack et al., 2016).

Se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones del LASSI-L y los biomarcadores del LCR. De acuerdo con los estudios previos que emplearon imágenes estructurales, funcionales o moleculares, las puntuaciones más informativas sobre fisiopatología de la EA fueron CRB2 y DR (Crocco et al., 2028; Crocco et al., 2020). En este estudio, estas puntuaciones muestran correlaciones moderadas tanto con $A\beta 1-42/A\beta 1-40$, como con $A\beta 1-42$. Se observa una menor correlación entre los biomarcadores y CRA2, que representa el almacenamiento máximo bajo un enfoque tradicional de aprendizaje controlado y recuerdo con claves. Estos hallazgos confirman que la evaluación de la memoria mediante la prueba LASSI-L y el uso de su paradigma de interferencia semántica y su recuperación informa de los procesos biológicos asociados con las primeras etapas de la EA, en concreto del depósito de amiloide.

La puntuación más discriminativa para detectar la proporción de amiloide y el deterioro de ptau181 es DR, seguida de CRB2, PIE y CRA2. Esto confirma que estos procesos ya están alterados en las primeras etapas de la enfermedad y se asocian con el

depósito de amiloide. DR fue la puntuación que supera a las demás, porque la preservación de los procesos de memoria con clave es necesaria para obtener un buen rendimiento.

Con relación a los grupos diagnósticos (MCIa vs. PreMCI), se observan diferencias en el comportamiento de algunas puntuaciones. En el grupo PreMCI, sólo CRB2 y DR muestran diferencias estadísticamente significativas en la comparación de pacientes que mostraban alteraciones y una proporción de amiloide y tau preservadas. En este grupo, el tamaño del efecto es mayor para CRB2 que para DR. Estos resultados apoyan la hipótesis en la que se sustenta LASSI-L, ya que los problemas para recuperarse tras la PSI, según lo que evalúa CRB2, suponen un proceso que está deteriorado en las primeras etapas de la EA, aun cuando la capacidad de aprendizaje en condiciones habituales está preservada.

En los resultados, los modelos de regresión logística muestran una AUC y niveles de precisión aceptables para el diagnóstico. Las variables más comunes incluidas en los modelos son una combinación de recuerdo diferido, errores de intrusión en CRB2 y la edad. Las curvas ROC fueron similares en los dos grupos diagnósticos, lo que sugiere que LASSI-L podría ser también sensible para detectar el depósito de amiloide en etapas previas al MCI, como el PreMCI y etapas preclínicas. Los resultados obtenidos en la etapa de MCI sugieren que LASSI-L parece ser superior en la capacidad de detección de positividad de amiloide encontrada en otros estudios con pruebas tradicionales de memoria en pacientes con MCI (Alves et al., 2021). No obstante, teniendo en cuenta el AUC de 0,785, es importante remarcar que, en caso de que en un futuro se busque detectar pacientes con depósito de amiloide independientemente de su condición clínica, el LASSI-L no podría ser utilizado de forma aislada. Esto tiene sentido dada la larga fase preclínica de la EA, incluso sin síntomas cognitivos, y justifica en este caso la combinación de pruebas cognitivas como LASSI-L con otro tipo de test diagnósticos (como biomarcadores plasmáticos o marcadores de riesgo genético) para mejorar la detección. Existen actualmente estudios publicados que investigan

el depósito de amiloide en plasma y su relación con los errores de intrusión en LASSI-L (Curiel et al., 2023; Curiel et al., 2024).

Este estudio presenta también una serie de limitaciones. Se usan modelos estadísticos para el análisis que asumen linealidad, pero la dinámica de cambio de los biomarcadores del LCR y el curso del rendimiento en LASSI-L pueden requerir modelos más complejos. Por último, no se evaluó el valor añadido de ninguna otra prueba neuropsicológica en la detección de depósito de amiloide dado que las otras pruebas neuropsicológicas se utilizan en la clasificación de los pacientes y, por lo tanto, fue necesario para evitar la circularidad. No obstante, en futuros estudios sería interesante evaluar la asociación de LASSI-L y otras pruebas.

Aportación general

Teniendo en cuenta los resultados anteriormente expuestos, el uso del test LASSI-L puede tener numerosas implicaciones en la práctica clínica. Dadas las propiedades de detección temprana adecuadas que ha mostrado LASSI-L, puede ser una prueba utilizada en la selección de pacientes para participar en ensayos clínicos. Igualmente, en la práctica clínica diaria podría orientar sobre a qué pacientes sería necesario realizar otras pruebas más invasivas o costosas, como punción lumbar o PET. Dado el auge reciente de los biomarcadores en sangre, también será interesante estudiar el papel del LASSI-L en combinación con biomarcadores plasmáticos.

En los últimos años ha habido un gran desarrollo de técnicas de imagen cerebral y el uso de biomarcadores, pero las herramientas de evaluación cognitiva siguen siendo necesarias, ya que el principal objetivo de los tratamientos es retrasar o prevenir el deterioro cognitivo. Se necesitan instrumentos que capturen cambios cognitivos tempranos, atendiendo

también a la variedad cultural de las sociedades, con buenas propiedades transculturales (como ha demostrado tener el LASSI-L).

Dada la inespecificidad de ciertos procesos fisiopatológicos precoces, como el depósito de amiloide, es necesario disponer de instrumentos que ayuden a contextualizar los hallazgos de los biomarcadores, en caso de que su uso llegue a generalizarse. En este sentido, los resultados de la tesis muestran cómo, entre los test de cribado, MiniACE es el que muestra un mejor balance entre capacidad diagnóstica y tiempo de administración si se persigue un diagnóstico clínico de aMCI. Sin embargo, el LASSI-L se relaciona con los primeros eventos fisiopatológicos de la EA. En este trabajo se ha ido evaluando la capacidad del LASSI-L de detectar las alteraciones en los diferentes eventos fisiopatológicos de la EA, desde más tardíos a más precoces. En este sentido, se relaciona topográficamente con el metabolismo cerebral de las primeras regiones afectadas en PET-FDG, y especialmente con el cíngulo posterior. Posteriormente, se evaluó la asociación con el depósito de beta-amiloide y tau, encontrando también correlaciones significativas, y observando cómo el rendimiento en el test es capaz de detectar aquellos pacientes con cambios fisiopatológicos de EA en LCR.

Al margen de la validación de los instrumentos específicos utilizados, este estudio es relevante en la concepción de la EA como una entidad clínico-biológica. El avance en los últimos años en el desarrollo de biomarcadores ha sugerido para algunos autores la necesidad de priorizar la definición biológica de la enfermedad, lo que ha sido reconocido en los recientes criterios de investigación publicados por la Alzheimer's Association (Jack et al., 2024). Sin embargo, los resultados de esta tesis demuestran que un instrumento más novedoso y basado en nuevos paradigmas es capaz de detectar los primeros eventos fisiopatológicos de la enfermedad, lo que apoya seguir considerando a la EA como una entidad clínico-biológica. En este sentido, es importante continuar desarrollando y validando

nuevos instrumentos clínicos adaptados a las nuevas necesidades, y el LASSI-L y los test de estrés cognitivo son una buena muestra de ello.

6. CONCLUSIONES

A continuación, se enumeran las conclusiones de esta tesis:

1. Mini-ACE y ACE-III muestran mejores propiedades diagnósticas para el diagnóstico clínico de MCI comparado con otros test de cribado de uso frecuente.
2. El LASSI-L y el fallo en la recuperación tras la interferencia semántica proactiva se relacionan con las regiones cerebrales afectadas de forma más precoz en la FDG-PET, incluyendo la conectividad metabólica del cíngulo posterior.
3. El rendimiento cognitivo en el LASSI-L, y especialmente las puntuaciones que reflejan la recuperación tras la interferencia semántica proactiva y el recuerdo diferido, se relacionan con los niveles en líquido cefalorraquídeo de beta-amiloide y tau.
4. El LASSI-L es capaz de detectar la presencia de depósito de amiloide según los resultados de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, tanto en estadios prodrómicos como preclínicos.

REFERENCIAS

- Abulafia, C., Loewenstein, D., Curiel-Cid, R., Duarte-Abritta, B., Sánchez, S. M., Vigo, D. E., Castro, M. N., Drucaroff, L. J., Vázquez, S., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Guinjoan, S. M., & Villarreal, M. F. (2019). Brain structural and amyloid correlates of recovery from semantic interference in cognitively normal individuals with or without family history of late-onset Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(1), 25–36.
- Accorsi, R. (2008). Brain single-photon emission CT physics principles. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(7), 1247–1256.
- Alegret, M., Valero, S., Ortega, G., Espinosa, A., Sanabria, A., Hernández, I., Rodríguez, O., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Martín, E., Ruíz, A., Tárraga, L., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., & Boada, M. (2015). Validation of the spanish version of the face name associative memory exam (S-FNAME) in cognitively normal older individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 30(7), 712–720.
- Altomare, D., Caprioglio, C., Assal, F., Allali, G., Mendes, A., Ribaldi, F., Ceyzeriat, K., Martins, M., Tomczyk, S., Stampacchia, S., Dodich, A., Boccardi, M., Chicherio, C., Frisoni, G. B., & Garibotto, V. (2021). Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2200–2211.
- Alves, L., Cardoso, S., Silva, D., Mendes, T., Marôco, J., Nogueira, J., Lima, M., Tábuas-Pereira, M., Baldeiras, I., Santana, I., de Mendonça, A., Guerreiro, M. (2021). Neuropsychological profile of amyloid-positive versus amyloid-negative amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology* 1:41-52.

- 2024 Alzheimer's disease facts and figures. (2024). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(5), 3708–3821.
- Alzola, P., Carnero, C., Bermejo-Pareja, F., Sánchez-Benavides, G., Peña-Casanova, J., Puertas-Martín, V., Fernández-Calvo, B., & Contador, I. (2024). Neuropsychological assessment for early detection and diagnosis of dementia: Current knowledge and new insights. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12), 3442.
- Amariglio, R. E., Frishe, K., Olson, L. E., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2012). Validation of the Face Name Associative Memory Exam in cognitively normal older individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34, 580–587.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (1994).
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). (2019). *Central Nervous System Spectrum* 24(1):78-87.
- Association, N. A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.M., Touchon, J., Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *British Medical Journal*, 25;332(7539):455-9.
- Ardila, A., Rosselli, M. (2007). *Evaluación neuropsicológica en Neuropsicología clínica*. (pp. 255-282). Editorial Manual Moderno.
- Ardila, A., Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*.
http://medinapsicologia.ugr.es/moodle/file.php/7/Documentos/Libros/Ardila_Ostrosky_2012_Guia_para_el_Diagnostico_Neuropsicologico.pdf. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias 125.

- Blennow, K. A. (2017). Review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood. *Neurology Therapy. Suppl 1*:15-24.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Salmon, D. P. (2017) Alzheimer's Disease: past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychology Society*.23(9-10):818-831.
- Böhm, P., Peña-Casanova, J., Gramunt, N., Manero, R. M., Terrón, C., Quiñones-Ubeda, S. (2005) Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): datos normativos y de validez discriminativa [Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): normative data and discriminant validity]. *Neurología*. 20(8):402-11. Spanish.
- Brandt, J., Spencer, M., Folstein, M. (1988). The telephone interview for cognitive status. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1(2):111-117.
- Buschke, H., Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 24(11):1019-25.
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., Lipton, R. B. (1999) Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 52(2):231-8.
- Buschke, H. Rationale of the Memory Binding Test. (2014) In: Nilsson, L-G., Ohta, N., editors. *Dementia and memory*. (pp.55-68) Hove, England: Psychology Press; 2014.
- Buschke, H., Mowrey, W. B., Ramratan, W. S., Zimmerman, M. E., Loewenstein, D. A., Katz, M. J., Lipton, R. B. (2017) Memory Binding Test distinguishes amnesic mild cognitive impairment and dementia from cognitively normal elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology* 32(1):29-39.
- Cabeza, R., Nyberg, L. (2000) Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 12(1):1-47.
- Campbell, M. R., Ashrafzadeh-Kian, S., Petersen, R. C., Mielke, M. M., Syrjanen, J. A., van Harten, A. C., Lowe, V. J., Jack, C. R., Jr Bornhorst, J. A., Algeciras-Schimnich, A.

- (2021). P-tau/A β 42 and A β 42/40 ratios in CSF are equally predictive of amyloid PET status. *Alzheimer's and Dementia (Amst.)* 13(1): e12190.
- Carlew, A. R., Fatima, H., Livingstone, J. R., Reese, C., Lacritz, L., Pendergrass, C., Bailey, K. C., Presley, C., Mokhtari, B., Cullum, C. M. (2020). Cognitive assessment via telephone: a scoping review of instruments. *Archives of Clinical Neuropsychology* 35(8):1215-1233.
- Carnero Pardo, C. (2014). Should the mini-mental state examination be retired? *Neurología* 29(8):437-481.
- Chapman, S., Joyce, J. L., Barker, M. S., Sunderaraman, P., Rizer, S., Huley, E. D., Dworkin, J., Gu, Y., Consetino, S. (2022). Subjective cognitive decline is more accurate when metamemory is better. *Frontiers in Aging Neuroscience* 14: 787552.
- Chasles, M. J., Joubert, S., Cole, J., Delage, E., Et Rouleau, I (2023) Learning and vulnerability to phonological and semantic interference in normal aging: an experimental study. *Memory* 31(2):297-314.
- Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Law, I., Morbelli, S., van de Giessen, E., Agosta, F., Barkhof, F., Brooks, D. J., Carrillo, M. C., Dubois, B., Fjell, A. M., Frisoni, G. B., Hansson, O., Herholz, K., Hutton, B. F., Jack, C. R., Jr, Lammertsma, A. A., Landau, S. M., Minoshima, S., Nobili, F., Nordberg, A., Ossenkoppele, R., Oyen, W. J. G., Perani, D., Rabinovici, G. D., Scheltens, P., Villemagne, V. L., Zetterberg, H., Drzezga, A. (2020). Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurology* 19(11):951-962.
- Coelho-Guimarães, N., García-Casal, J. A., Díaz-Mosquera, S., Álvarez-Ariza, M., Martínez-Abad, F., Mateos-Álvarez, R. (2021). Validación del RUDAS como instrumento de cribado de población con demencia en atención primaria [Validation of RUDAS: A

- screening tool for dementia in Primary Health Care settings]. *Atención Primaria* 53(5):102024.
- Crocco, E., Curiel, R. E., Acevedo, A., Czaja, S. J., Loewenstein, D. A. (2014). An evaluation of déficits in semantic cuing, proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22(9):889-897.
- Crocco, E. A., Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Alperin, N., Czaja, S., J., Harvey, P. D., Sun, X., Lenchus, J., Raffo, A., Peñate, A., Melo, J., Sang, L., Valdivia, R., Cardenas, K. (2018). A novel cognitive assessment paradigm to detect pre-mild cognitive impairment (PreMCI) and the relationship to biological markers of Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research* 96:33-38.
- Crocco, E., Curiel-Cid, R. E., Kitaigorodsky, M., González-Jiménez, C. J., Zheng, D., Duara, R., Loewenstein, D. A. (2020). A brief version of the LASSI-L Detects Prodromal Alzheimer's disease states. *Journal of Alzheimer's Disease* 78(2):789-799.
- Cummings, J. L., Doody, R., Clark, C. (2007). Disease-modifying therapies for Alzheimer disease. *Neurology*, 69(16), 1622-1634.
- Curiel, R. E., Crocco, E., Acevedo, A., Duara, R., Agron, J., Loewenstein, D. A. (2013). A new scale for the evaluation of proactive and retroactive interference in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Journal of Aging Science* 1:1.
- Curiel, R. E., Crocco, E., Rosado, M., Duara, R., Greig, M. T., Raffo, A., Loewenstein, D. A. (2016). A brief computeized paired associate test for the detection of mild cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Journal of Alzheimer's Disease* 54(2):793-799.
- Curiel-Cid, R. E., Loewenstein, D. A., Rosselli, M., Matias-Guiu, J. A., Piña, D., Adjouadi, M., Cabrerizo, M., Bauer, R. M., Chan, A., DeKosky, S. T., Golde, T., Greig-Custo,

- M. T., Lizarraga, G., Peñate, A., Duara, R. (2019). A cognitive stress test for prodromal Alzheimer's disease: multiethnic generalizability. *Alzheimer's and Dementia* 2;11:550-559.
- Curiel-Cid, R. E., Crocco, E. A., Duara, R., Garcia, J. M., Rosselli, M., DeKosky, S. T., Smith, G., Bauer, R., Chirinos, C. L., Adjouadi, M., Barker, W., Loewenstein, D. A. (2020). A novel method of evaluating semantic intrusion errors to distinguish between amyloid positive and negative groups on the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Psychiatric Research*. 124:131-136.
- Curiel-Cid, R. E., Crocco, E. A., Kitaigorodsky, M., Beaufils, L., Peña, P. A., Grau, G., Visser, U., Loewenstein, D. A. (2021). A novel computerized cognitive stress test to detect mild cognitive impairment. *Journal of Prevention Alzheimer's Disease* 8(2):135-141.
- Curiel-Cid, R. E., Ortega, A., Crocco, E. A., Hincapie, D., McFarland, K. N., Duara, R., Vaillancourt, D., DeKosky, S. T., Smith, G., Sfakianaki, E., Rosselli, M., Barker, W. W., Adjouadi, M., Barreto, Y., Feito, Y., Loewenstein, D. A. (2023). Semantic intrusion errors are associated with plasma Ptau-181 among persons with amnesic mild cognitive impairment who are amyloid positive. *Frontiers in Neurology*. 14:1179205.
- Curiel-Cid, R.E., Matias-Guiu, J.A., Loewenstein, D. A. (2023). A review of novel cognitive challenge tests for the assessment of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 37(6):661-672.
- Curiel Cid, R. E., Ortega, A., Vaillancourt, D., Asken, B., Crocco, E. A., Amstrong, M. J., Duara, R., Crenshaw, K., Adjouadi, M., Roselli, M., Wang, W. E., Loewenstein, D. A. (2024). The association between plasma amyloid- β 42/40 and percentage of

semantic intrusion errors in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 101(4):1195-1204.

Dong, Y., Lee, W. Y., Basri, N. A., Collinson, S. L., Merchant, R. A., Venketasubramanian, N., Chen, C. L. (2012). The Montreal Cognitive Assessment is superior to the Mini-Mental State Examination in detecting patients at higher risk of dementia. *International Psychogeriatrics* 24(11)1749-1755.

Dreo, J., Jug, J., Pavlovčič T., Ogrin A., Demšar A., Aljaž B., Agatić F., Marusic U. (2024). Comparative performance of five cognitive screening tests in a large sample of seniors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 53(6)289-298.

Duara, R., Loewenstein, D.A., Greig, M. T., Potter, E., Barker, W., Raj, A., Schinka, J., Borenstein, A., Schoenberg, M., Wu, Y., Banko. J., Potter, H. (2011). Pre-MCI and MCI: neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 19(11):951-60.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L. C., Vellas, B., Visser, P. J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology* 13(6):614-29.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., Scheltens, P. (2017). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* 6(8):734-46.

- Dubois, B., Villain, N., Schneider, L., Fox, N., Campbell, N., Galasko, D., Kivipelto, M., Jessen, F., Hanseeuw, B., Boada, M., Barkhof, F., Nordberg, A., Froelich, L., Waldemar, G., Frederiksen, K. S., Padovani, A., Planche, V., Rowe, C., Bejanin, A., Ibanez, A., Cappa, S., Caramelli, P., Nitrini, R., Allegri, R., Slachevsky, A., de Souza, L. C., Bozoki, A., Wiedera, E., Blennow, K., Ritchie, C., Agronin, M., Lopera, F., Delano-Wood, L., Bombois, S., Levy, R., Thambisetty, M., Georges, J., Jones, D. T., Lavretsky, H., Schott, J., Gatchel, J., Swantek, S., Newhouse, P., Feldman, H. H., Frisoni, G. B. (2024). Alzheimer's disease as a clinical-biological construct-An International Working Group Recommendation. *Journal of American Medical Association Neurology* 81(12):1304-1311.
- FDA approves first drug to image tau pathology in patients being evaluated for Alzheimer's disease | FDA n.d. (2020).<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-firstdrug-image-tau-pathology-patients-being-evaluated-alzheimersdisease>.
- 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 Psychiatry Research* 12(3):189–198.
- Fornito, A., Zalesky, A., Bullmore, E. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Elsevier Academic Press.
- Garg, M., Hejazi, S., Fu, S., Vassilaki, M., Petersen, R. C., St Sauver, J., Sohn, S. (2024). Characterizing the progression from mild cognitive impairment to dementia: a network analysis of longitudinal clinical visits. *BioMed Central Medical Informatics and Decision Making*. 24(1):305.
- Garre-Olmo, J. (2018). *Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias*. *Revista de Neurología* 66(11):377-386.

- Geda, Y. E., Schneider, L. S., Gitlin, L. N., Miller, D. S., Smith, G. S., Bell, J., Evans, J., Lee, M., Porsteinsson, A., Lanctôt, K. L., Rosenberg, P. B., Sultzer, D. L., Francis, P. T., Brodaty, H., Padala, P. P., Onyike, C. U., Ortiz, L. A., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D. L., Martin, J. L., Vitiello, M. V., Yaffe, K., Zee, P. C., Herrmann, N., Sweet, R. A., Ballard, C., Khin, N. A., Alfaro, C., Murray, P. S., Schultz, S., Lyketsos, C. G. (2013). Neuropsychiatric syndromes professional interest area of ISTAART. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's and Dementia* 9(5):602-8.
- Gold, D. A. (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 34(1):11-34.
- González García, J., García Aguilar, E., Vilchez Quino, T., Blanco, M., Barrull, C. (2024). Prevalence of subjective memory complaints: Population study in Spain. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 59(1): 101426.
- Gramunt, N., Buschke, H., Sánchez-Benavides, G., Lipton, R. B., Peña-Casanova, J., Diéguez-Vide, F., Masramon, X., Gispert, J. D., Fauria, K., Camí, J., Molinuevo, J. L. (2015). Reference data of the Spanish Memory Binding Test in a midlife population from the ALFA STUDY (Alzheimer's and Family). *Journal of Alzheimer's Disease* 48(3):613-25.
- Grober, E., Gitlin, H.L., Bang, S., Buschke, H. (1992). Implicit and explicit memory in young, old, and demented adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 14(2):298-316.
- Guerrero Pertíñez, G., García Linares, A. (2015). Plataformas de rehabilitación neuropsicológica: estado actual y líneas de trabajo [Online platforms for

- neuropsychological rehabilitation: current status and lines of work]. *Neurología* 30(6):359-66.
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy* 11(1):34.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine* 29(4):737-52.
- Howieson, D. B., Holm, L. A., Kaye, J. A., Oken, B. S., Howieson, J. (1993). Neurologic function in the optimally healthy oldest old. Neuropsychological evaluation. *Neurology* 43(10):1882-6.
- Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E., Hodges, J. R. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 36(3-4):242-250.
- Hsieh, S., McGrory, S., Leslie, F., Dawson, K., Ahmed, S., Butler, C. R., Rowe, J. B., Mioshi, E., Hodges, J. R. (2015). The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: a new assessment tool for dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 39(1-2):1-11.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry* 140:566-72.
- Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workoups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 7(3):257-62.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W., J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C.,

- Scheltens, P., Sperling, R. A., Dubois, B. (2016). A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 87(5):539-547.
- Jack, C. R. Jr., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's and Dementia* 20(8):5143-5169.
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., Ramírez, M. J. (2020). Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine* 2(1):27-50.
- Jicha, G. A., Carr, S. A. (2010). Conceptual evolution in Alzheimer's disease: implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 19(1), 253-272.
- Jorm, A. F., Jacomb, P. A. (1989). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine* 19(4):1015-22.
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger
- Kitaigorodsky, M., Curiel-Cid, R. E., Crocco, E., Gorman, K. L., González-Jiménez, C. J., Greig-Custo, M., Barker, W. W., Duara, R., Loewenstein, D. A. (2021). Changes in LASSI-L performance over time among older adults with amnesic MCI and amyloid positivity: A preliminary study. *Journal of Psychiatric Research* 143:98-105.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press. New York, 2012 (5ª edición).

- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Schram, L., Ownby, R., White, G., Mogosky, B., Barker, W. W., Duara, R. (2003). Semantic interference in mild Alzheimer disease: preliminary findings. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 11(2):252-5.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 10(1):91-100.
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Greig, M. T., Bauer, R. M., Rosado, M., Bowers, D., Wicklund, M., Crocco, E., Pontecorvo, M., Joshi, A. D., Rodríguez, R., Barker, W. W., Hidalgo, J., Duara, R. (2016). A novel cognitive stress test for the detection of preclinical Alzheimer disease: discriminative properties and relation to amyloid load. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 24(10):804-13.
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Wright, C., Sun, X., Alperin, N., Crocco, E., Czaja, S. J., Raffo, A., Penate, A., Melo, J., Capp, K., Gamez, M., Duara, R. (2017). Recovery from proactive semantic interference in mild cognitive impairment and normal aging: relationship to atrophy in brain regions vulnerable to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 56(3):1119-1126.
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., DeKosky, S., Bauer, R. M., Rosselli, M., Guinjoan, S. M., Adjouadi, M., Peñate, A., Barker, W. W., Goenaga, S., Golde, T., Greig-Custo, M. T., Hanson, K. S., Li, C., Lizarraga, G., Marsiske, M., Duara, R. (2018). Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology* 91(10):e976-e984.
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., Buschke, H. (2018). Novel cognitive paradigms for the detection of memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Assessment* 25(3):348-359.

- Lozano Gallego, M., Hernández, M., Turro, O., Pericot, I., López-Pousa, S., Vilalta, J. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer: Realidades e Investigación en Demencias* 43:411.
- Matias-Guiu, J. A., Fernández de Bobadilla, R., Escudero, G., Pérez Pérez, J., Cortés, A., Morenas-Rodríguez, E., Valles Salgado, M., Moreno Ramos, T., Kulisevsky, J., Matías-Guiu, J. (2014). Validación de la versión española del test Addenbrooke's Cognitive Examination III para el diagnóstico de demencia. *Neurología* 30(9):545-51.
- Matías-Guiu, J. A., García Azorín, D., García-Ramos, R., Basoco, E., Elvira, C., Matías-Guiu, J. (2015). Study of outpatient neurological care in the Region of Madrid: The impact of implementing free choice of hospital. *Neurología* 30(8):479-87.
- Matias-Guiu, J. A., Fernández-Bobadilla, R. (2016). Validation of the spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurología* 31(9):646-648.
- Matías-Guiu, J. A., Curiel, R. E., Rognoni, T., Valles-Salgado, M., Fernández-Matarrubia, M., Hariramani, R., Fernández-Castro, A., Moreno-Ramos, T., Loewenstein, D. A., Matías-Guiu, J. (2017). Validation of the spanish version of the LASSI-L for diagnosing mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 56(2):733-742.
- Matías-Guiu, J. A., Valles-Salgado, M., Rognoni, T., Hamre-Gil, F., Moreno-Ramos, T., Matías-Guiu, J. (2017). Comparative diagnostic accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for screening of Alzheimer disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 43(5-6):237-246.
- Matias-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Curiel, R. E., Valles-Salgado, M., Rognoni, T., Moreno-Ramos, T., Carreras, J. L., Loewenstein, D. A., Matías-Guiu, J. (2018).

Comparison between FCSRT and LASSI-L to detect early stage Alzheimer's disease.

Journal of Alzheimer's Disease 61(1):103-111.

Matias-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Curiel, R. E., Delgado-Álvarez, A., Fernández-

Oliveira, A., Pytel, V., Montero, P., Moreno-Ramos, T., Loewenstein, D. A., Matías-

Guiu, J. (2020). Memory impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis using a challenging semantic interference task. *Frontiers in Neurology* 11:309.

Mayeda, E. R., Glymour, M. M., Quesenberry, C. P., Johnson, J. K., Perez-Stable, E. J.,

Whitmer, R. A. (2017). Survival after dementia diagnosis in five racial/ethnic groups. *Alzheimer's and Dementia* 13: 761–69.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, M. (1984).

Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34:939-44.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr, Kawas, C.

H., Klunk, W. E., Koroshetz, W.J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J.

C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.

H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 7(3):263-9.

Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Armariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Ewers,

M., Hampel, H., Klöppel, S., Rami, L., Reisberg, B., Saykin, A. J., Sikkes, S., Smart,

C. M., Snitz, B. E., Sperling, R., van der Flier, W. M., Wagner, M., Jessen, F. (2017).

Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's and Dementia* 13(3)296-311.

- Morales González, J. M., González-Montalvo, J. I., Del Ser Quijano, T., Bermejo Pareja, F. (1992). Estudio de validación del S-IQCODE: la versión española del Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly [Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly]. *Archivos de Neurobiología* 55(6):262-6.
- Morris, R. G. (1999) *D.O. Hebb: The Organization of Behavior*, Wiley: New York; 1949. *Brain Research Bulletin* 50(5-6):437.
- Müller, S., Mychajliw, C., Reichert, C., Melcher, T., Leyhe, T. (2016) Autobiographical memory performance in Alzheimer's disease depends on retrieval frequency. *Journal of Alzheimer's Disease* 52(4):1215-25.
- Narayanan, L., Murray, A. D. (2016). What can imaging tell us about cognitive impairment and dementia? *World Journal of Radiology* 8(3):240-54.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatric Society* 53(4):695-9.
- Nasreddine, Z., Garibotto, V., Kyaga, S., Padovani, A. (2023). The early diagnosis of Alzheimer's Disease: a patient-centred conversation with the care team. *Neurology and Therapy* 12(1):11-23.
- Olazarán, J., Mouronte, P., Bermejo, F. (2005). Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer [Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease]. *Neurología* 20(8):395-401.
- Olazarán, J., Hoyos-Alonso, M. C., del Ser, T., Garrido Barral, A., Conde-Sala, J. L., Bermejo-Pareja, F., López-Pousa, S., Pérez-Martínez, D., Villarejo-Galende, A.,

- Cacho, J., Navarro, E., Oliveros-Cid, A., Peña-Casanova, J., Carnero-Pardo, C. (2016). Practical application of brief cognitive tests. *Neurología* 31(3):183-94.
- Oosterman, J. M., Vogels, R. L., van Harten, B., Gouw, A. A., Poggesi, A., Scheltens, P., Kessels, R. P., Scherder, E. J. (2010). Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the Trail Making Test in elderly people. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24(2):203-19.
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Hedden, T., Dekhytar, M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Rentz, D. M. (2015). Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 73:169-75.
- Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Bertran-Serra, I., Santacruz, P., Hernández, G., Insa, R., Pujol, A., Sol, J. M., Blesa, R. (1997). Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia (NORMACODEM) (I): objetivos, contenidos y población [Normalization of cognitive and functional assessment instruments for dementia (NORMACODEM) (I): objectives, content and population]. *Neurología* 12(2):61-8.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M. (2009) for the NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24:307-319.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Sanz, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J.

- M., Blesa, R. (2009). NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24(4):321-41.
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Aguilar, M. D., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R. (2009). NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Visual Object and Space Perception battery-abbreviated, and Judgment of Line Orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24(4):355-70.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R. (2009). NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24(4):371-93.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R. (2009). NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop Color-Word Interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24(4):413-29.

- Peña-Casanova, J. (2010). *La exploración neuropsicológica de la enfermedad de Alzheimer*. En: Alberca R, López-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4ª edición). Ed Panamericana. Madrid.
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research* 43(8):686-93.
- Pérez-Martínez, D. A., Baztán, J. J., González-Becerra, M., Socorro, A. (2005). Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo [Evaluation of the diagnostic value of a Spanish adaptation of the Buschke Memory Impairment Screen in the detection of dementia and cognitive impairment]. *Revista de Neurología* 40(11):644-8.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 56(3):303-8.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Jr, Chance, J. M., Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology* 37(3):323-9.
- Pinto, T. C. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L. G., Ximenes, R. C. C., Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics* 31(4): :491-504.
- Plan Integral de Alzheimer y otras demencias 2019-2023. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España (2019).

- Quaranta, D., L'Abbate, F., Pelosi, A., Arighi, A., Asoni, G., Bagattini, C., Bessi, V., Bonanni, L., Bortoletto, M., Bruni, A. C., Cagnin, A., Cappa, S. F., Giubilei, F., Guarino, M., Iavarone, A., Isella, V., Luca, A., Monastero, R., Pellegrini, F. F., Perini, M., Piccoli, T., Rainero, I., Tedeschi, G., Marra, C., Caffarra, P. (2024). Itel MMSE: a short phone screening test for cognitive decline. Italian Validation study by the SIndem Neuropsychology Working Group. *Journal of the Neurological Sciences*.
- Rapos Pereira, F., George, N., Dalla Barba, G., Dubois, B., La Corte, V. (2024). INSIGHT-preAD study group. The Memory Binding Test detects early subtle episodic memory decline in preclinical Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Journal of Alzheimer's Disease* 98(2):465-479.
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 19(5):393-4.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Crook, T. (1988) Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacology Bulletin* 24(4):661-3.
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., Carmasin, J., Maye, J. E., Johnson, K. A., Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia* 49(9):2776-83. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006.
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimer's Research and Therapy* 5(6):58.
- Rey, A. (1964) *L'examen clinique en psychologie (The Clinical Psychological Examination)*. Presse Universitaires de France, Paris.

- Rhodus-Meester, H. F. M., Tijms, B. M., Lemstra, A. W., Prins, N. D., Pijnenburg, Y. A. L., Bouwman, F., Scheltens, P., van der Flier, W. M. (2019). Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 90(6):726-728.
- Robinson, R.A., Amin, B., Guest, P. C. (2017). Multiplexing biomarker methods, proteomics and considerations for Alzheimer's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 974:21-48.
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña-Casanova, J. (2002). Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer [Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease]. *Revista de Neurología* 17(1):17-32.
- Rosselli, M., Jurado, M. B. (2012). Evaluación neuropsicológica de la demencia. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 99-132.
- Rosselli, M., Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Penate, A., Torres, V. L., Lang, M., Greig, M. T., Barker, W. W., Duara, R. (2019). Effects of bilingualism on verbal and nonverbal memory measures in mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society* 25(1):15-28.
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual Review of Psychology* 63:201-26.
- Sánchez, S. M., Abulafia, C., Duarte-Abritta, B., Ladrón de Guevara, M. S., Castro, M. N., Drucaroff, L., Sevilleja, G., Nemeroff, C. B., Vigo, D. E., Loewenstein, D. A., Villareal, M. F., Guinjoan, S. M. (2017). Failure to recover from proactive semantic interference and abnormal limbic connectivity in asymptomatic, middle-aged

offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 60(3):1183-1193.

Sánchez-Vincitore, L. V., Cubilla-Bonnetier, D., Marte-Santana, H., Duñabeitia, J. A. (2023).

Cognitive decline monitoring through a web-based application. *Frontiers in Aging Neuroscience* 15:1212496.

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E.,

Cummings, J., van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet* 397(10284):1577-1590.

Schindler, S. E., Gray, J. D., Gordon, B. A., Xiong, C., Batrla-Utermann, R., Quan, M.,

Wahl, S., Benzinger, T. L. S., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Fagan, A. M. (2018). Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging. *Alzheimer and Dementia* 14(11):1460-1469.

Sierra, L. A., Hughes, S. B., Ullman, C. J., Hall, A., Pandeya, S. R., Schubert, R., Frank, S.

A., Halko, M. A., Corey-Bloom, J., Laganieri, S. (2023). LASSI-L detects early cognitive changes in pre-motor manifest Huntington's disease: a replication and validation study. *Frontiers in Neurology* 14:1191718.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M.,

Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer S & Dementia*, 7(3), 280-292.

- Storey, J. E., Rowland, J. T., Basic, D., Conforti, D. A., Dickson, H. G. (2004). The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS): a multicultural cognitive assessment scale. *International Psychogeriatrics* 16(1):13-31.
- Tai, Y. F., Piccini, P. (2004). Applications of positron emission tomography (PET) in neurology. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75(5):669-76.
- Tenchov, R., Sasso, J. M., Zhou, Q. A. (2024). Alzheimer's Disease: exploring the landscape of cognitive decline. *ACS Chemical Neuroscience* 15(21):3800-3827.
- Teunisse, S., Derix, M. M., van Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology* 48(3):274-7.
- Torres, V. L., Rosselli, M., Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Vélez Uribe, I., Lang, M., Arruda, F., Penate. A., Vaillancourt, D. E., Greig, M. T., Barker, W. W., Bauer, R. M., Duara, R. (2019). Types of errors on a semantic interference task in mild cognitive impairment and dementia. *Neuropsychology* 33(5):670-684.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15(1):273-89.
- Van Dick, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R., J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Reyderman, L. D., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizzary, M., Kramer, L. D., Iwatsubo, T. (2023). Lacanemab in early Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 388(1):9-21.
- Varrone, A., Asenbaum, S., Vander Borght, T., Booij, J., Nobili, F., Någren, K., Darcourt, J., Kapucu, O. L., Tatsch, K., Bartenstein, P., Van Laere, K. (2009). European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee. EANM procedure

guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36(12):2103-10.

Vermunt, L., Sikkes, S. A. M., van den Hout, A., Handels, R., Bos, I., van der Flier, W. M., Kern, S., Ousset, P. J., Maruff, P., Skoog, I., Verhey, F. R. J., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Wallin, Å. K., Olde Rikkert, M., Soininen, H., Spuru, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Scheltens, P., Muniz-Terrera, G., Visser, P. J. (2019). Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative; AIBL Research Group; ICTUS/DSA study groups. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's Dementia* 15(7):888-898.

Word Alzheimer Report (2023). Alzheimer's Disease International.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization. Geneva, 1992.

Zec, R. F., Markwell, S. J., Burkett, N. R., Larsen, D. L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the "normal" elderly. *Journal of International Neuropsychological Society* 11(6):716-26.

Zhao, Q. F., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., Xu, W., Li, J. Q., Wang, J., Lai, T. J., Yu, J. T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 190:264-271.