

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Desarrollo y validación de nuevas herramientas para la evaluación cognitiva en la
enfermedad de Huntington**

Andrea Horta Barba

TESIS DOCTORAL

**Desarrollo y validación de nuevas herramientas para la evaluación cognitiva en la
enfermedad de Huntington**

Autora:

Andrea Horta Barba

Directores:

Jaime Kulisevsky Bojarski y Javier Pagonabarraga Mora

Tutor:

Jaime Kulisevsky Bojarski

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

2023

A Alex y Yago, por convertir mi vida en un alboroto maravilloso que le da el mayor de los sentidos.

A Charlie, por admirarme y quererme tanto. Porque serás siempre mi mejor compañero de vida.

A mi madre, porque sin ella no sería quien soy y absolutamente nada sería posible. T'estimo.

A mi abuela, quien me transmitió mi pasión por el cuidado de los demás.

A mi padre, por tu empeño, por ser mi fuente de fortaleza.

AGRADECIMIENTOS

A **Jaime Kulisevsky**, por enseñarme que la Neurología es apasionante y que trabajar en la unidad de Trastornos de Movimiento, una suerte. Por tu comprensión, tu cercanía y tus consejos. Gracias por todo y si algún día tengo otro jefe, espero que se parezca a ti.

A **Javier Pagonabarraga**, por tu pasión por nuestro trabajo, por inspirarme, por demostrarme que lo importante son los actos médicos y el cuidado de nuestros pacientes y por hacerme mejor profesional.

A **Saül**, -mi primo, *my cousin*-, gracias por impulsarme y enseñarme prácticamente todo lo que se dé neuropsicología, por ser al mismo tiempo mi mayor crítico y mi mayor defensor. Y por ser también director de esta tesis.

A **Chus**, por fomentar que en equipo siempre somos mejores. Por tu cercanía y tu amistad.

A **Helena Bejr-Kasem, Juan Marín, Cristina Izquierdo, Arnau Puig, Fred Sampedro, Antonia Campolongo, Berta Pascual, Asun, Ramón Fernández de Bobadilla, Nacho Aracil, Elisa Rivas y Carmen García** por acompañarme durante todos estos años y por hacer del hospital el mejor lugar donde trabajar.

Y, ante todo, gracias a **todas las personas y familias afectadas por la enfermedad de Huntington**. Gracias por enseñarme tanto y por hacer de mi vida, una vida mejor. Me habéis enseñado que todos somos vulnerables, que nuestra vida puede venirse abajo en cualquier momento y que, mientras tanto, hay que intentar reír y vivirla de la mejor manera. Espero que sintáis que cuidamos bien de vosotros. Seguiremos trabajando duro para intentar ofrecer un futuro mejor.

*Puede que la enfermedad de Huntington le quite tiempo a la vida,
pero puede darle vida al tiempo que queda.*

Anónimo

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

CAG: Citosina – Adenina – Guanina

DBS: *Disease Burden Score* (carga patológica de la enfermedad)

DCL: *Diagnostic Confidence level* (nivel de confianza diagnóstica)

EA: Enfermedad de Alzheimer

EH: Enfermedad de Huntington

EHJ: Enfermedad de Huntington juvenil

EP: Enfermedad de Parkinson

HD-ISS: Huntington's Disease Integrated Staging System

HTT: Huntingtina

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MCI: *Mild Cognitive impairment*

mHTT: Huntingtina mutante

NFL: Neurofilamento

TFC: *Total Functional Capacity* (Capacidad funcional total)

UHDRS: *Unified Huntington's Disease Rating Scale*

IS: *Independence Score*

UHDRS-TMS: *Unified Huntington's Disease Rating Scale – Total Motor Score*

UHDRS-Cogscore: *Unified Huntington's Disease Rating Scale – Total Cognitive Score*

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 10 |
| SUMMARY | 13 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 15 |
| 1.1. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON..... | 15 |
| 1.1.1 Genética en la enfermedad de Huntington | 16 |
| 1.1.2 Características clínicas en la enfermedad de Huntington..... | 18 |
| 1.1.2.1 Síntomas motores..... | 21 |
| 1.1.2.2 Síntomas neuropsiquiátricos | 22 |
| 1.1.2.3 Síntomas cognitivos | 26 |
| 1.1.3 Criterios diagnósticos en la enfermedad de Huntington | 28 |
| 1.1.4 Neuropatología en la enfermedad de Huntington..... | 29 |
| 1.1.4.1 Ganglios basales en la enfermedad de Huntington | 29 |
| 1.1.4.2 Mecanismos neuropatológicos en la enfermedad de Huntington..... | 30 |
| 1.1.4.3 Neuroimagen en la enfermedad de Huntington | 31 |
| 1.2. DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON | 33 |
| 1.2.1 Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo y demencia en la enfermedad de Huntington | 33 |
| 1.2.2 Instrumentos estandarizados para evaluar la cognición en la enfermedad de Huntington | 36 |
| 1.2.3 Evaluación de la funcionalidad cognitiva en la enfermedad de Huntington | 39 |
| 2. HIPÓTESIS | 41 |
| 3. OBJETIVOS..... | 42 |
| 3.1. Objetivo principal..... | 42 |
| 3.2. Objetivos secundarios | 42 |
| 4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES | 43 |
| 4.1. Artículo 1 | 43 |
| 4.2. Artículo 2 | 54 |
| 4.3. Artículo 3 | 64 |
| 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS | 75 |
| 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN..... | 78 |

| | |
|---------------------------|----|
| 7. CONCLUSIONES..... | 81 |
| 8. LÍNEAS DE FUTURO | 82 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 84 |

RESUMEN

Las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Huntington se han considerado históricamente típicas de una demencia subcortical secundaria a los procesos patológicos que producen la marcada atrofia de los ganglios de la base del cerebro que caracteriza a esta enfermedad.

En la enfermedad de Huntington predomina un perfil neuropsicológico caracterizado por un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, déficits en el control y mantenimiento atencional y en las funciones ejecutivas. Actualmente sabemos que las alteraciones cognitivas en esta enfermedad son muy heterogéneas entre pacientes y se acompañan de signos de compromiso en procesos lingüísticos, visuoperceptivos y espaciales y mnésicos que difícilmente pueden explicarse de forma exclusiva como consecuencia de un síndrome fronto-subcortical.

A pesar de ser una enfermedad donde el deterioro cognitivo es parte fundamental de la triada característica de la enfermedad -corea, alteraciones psiquiátricas, demencia- y que, más tarde o más temprano afecta a todos los pacientes, existe una evidente limitación en cuanto a una definición uniforme de los criterios diagnósticos para los diversos síndromes neuropsicológicos asociados con la enfermedad (deterioro cognitivo leve, demencia), así como una escasez de instrumentos neuropsicológicos diseñados específicamente para la evaluación neuropsicológica en la enfermedad de Huntington.

Debido a su naturaleza genética y a la posibilidad de realizar un test predictivo en ausencia de manifestaciones clínicas, la enfermedad de Huntington permite estudiar tanto los cambios neuroradiológicos como los signos que preceden el debut motor de la enfermedad, el cual, por convención señala el inicio de la enfermedad clínicamente manifiesta. De este modo, el estudio de portadores asintomáticos ha permitido identificar el conjunto de cambios que, a nivel neuroradiológico, pero también de funcionamiento cognitivo, preceden al inicio de la enfermedad. Ello ha puesto de manifiesto además de la característica atrofia de regiones fronto-subcorticales, la presencia de cambios estructurales progresivos en extensos territorios corticales posteriores. Asimismo, utilizando medidas neuropsicológicas generalmente no empleadas en las exploraciones de rutina, y por tanto, medidas más allá de las relativas a la velocidad de procesamiento,

atención o función ejecutiva, se ha encontrado un menor rendimiento en dominios cognitivos, típicamente relacionados con alteraciones corticales-posteriores.

Sin embargo, el aumento del conocimiento científico sobre la heterogeneidad cognitiva no se ha acompañado del desarrollo de nuevos instrumentos capaces de detectar de manera temprana alteraciones cognitivas. Igualmente, la ausencia de criterios específicos para la clasificación o diagnóstico de los síndromes neuropsicológicos propios de la enfermedad de Huntington, dificulta el seguimiento y agrupación de los pacientes acorde a su estado cognitivo con las consecuentes limitaciones tanto para la práctica clínica como para el diseño de ensayos clínicos. Además, siguen existiendo también profundas limitaciones en cuanto a la posibilidad de caracterizar los cambios funcionales derivados del deterioro cognitivo.

Atendiendo a estas limitaciones en el estado actual del conocimiento de la enfermedad de Huntington, se diseñaron los trabajos que configuran la presente tesis, que tiene por objetivos principales:

- 1) Estudiar y comparar las propiedades discriminativas de diferentes instrumentos de cribado cognitivo que se emplean en la enfermedad de Huntington, así como, determinar su sensibilidad al cambio.
- 2) Desarrollar y validar una nueva escala, la Huntington's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (HD-CFRS), para la evaluación del impacto de las alteraciones cognitivas sobre la funcionalidad
- 3) Explorar las propiedades psicométricas de diferentes instrumentos de evaluación cognitiva y detectar aquellos que nos ofrezcan una mayor información sobre el perfil cognitivo de los portadores con EH, incluso en estadios presintomáticos.
- 4) Diseñar y explorar la sensibilidad de una tarea dirigida a la evaluación de los procesos aritméticos, así como sus correlatos neuronales en población sintomática y presintomática.

Estimamos que de los resultados de esta tesis se derivan nuevas aportaciones que contribuyen a:

- definir la utilidad y sensibilidad de distintos instrumentos de cribado del estado cognitivo global;

- disponer de un instrumento validado para la evaluación de las repercusiones funcionales causadas por las alteraciones cognitivas sobrevenidas en los pacientes;
- aumentar la evidencia acerca de la diversidad de los procesos cognitivos que ya se ven comprometidos durante la fase presintomática y los cambios cerebrales que los sustentan.

SUMMARY

Cognitive impairments in Huntington's disease have historically been considered typical of a subcortical dementia secondary to the pathological processes that lead to the marked atrophy of the basal ganglia in the brain, which characterizes this disease.

Huntington's disease is characterized by a neuropsychological profile characterized by a slowing in processing speed, deficits in attentional control and maintenance, and deficits in executive functions. Currently, we know that cognitive impairments in this disease are highly heterogeneous among patients and are accompanied by signs of impairment in linguistic, visuo-perceptual, spatial, and mnemonic processes that can hardly be explained exclusively as a result of a fronto-subcortical syndrome.

Despite being a disease where cognitive decline is a fundamental part of the characteristic triad of the disease - chorea, psychiatric disturbances, dementia - that eventually affects all patients, there is a clear limitation in terms of a uniform definition of diagnostic criteria for the various neuropsychological syndromes associated with the disease (mild cognitive impairment, dementia), as well as a scarcity of neuropsychological instruments specifically designed for the assessment of Huntington's disease.

Due to its genetic nature and the possibility of predictive testing in the absence of clinical manifestations, Huntington's disease allows the study of both neuroradiological changes and signs that precede the motor onset of the disease, which conventionally marks the onset of clinically manifest disease. In this way, the study of asymptomatic carriers has identified a set of changes that precede the onset of the disease both in terms of neuroimaging and cognitive functioning. This has also revealed, in addition to the characteristic atrophy of fronto-subcortical regions, the presence of progressive structural changes in extensive posterior cortical territories. Furthermore, by using neuropsychological measures generally not employed in routine assessments, and therefore measures beyond those related to processing speed, attention, or executive function, lower performance has been found in cognitive domains typically associated with posterior cortical alterations.

However, the increase in scientific knowledge about cognitive heterogeneity has not been accompanied by the development of new instruments capable of detecting early cognitive

impairments. Likewise, the absence of specific criteria for the classification or diagnosis of neuropsychological syndromes specific to Huntington's disease complicates the monitoring and grouping of patients according to their cognitive status, with consequent limitations for both clinical practice and clinical trial design. Moreover, there are still significant limitations in characterizing the functional changes resulting from cognitive impairment.

Given these limitations in the current state of knowledge about Huntington's disease, the studies that make up this thesis were designed with the following main objectives:

- 1) Study and compare the discriminative properties of different cognitive screening instruments used in Huntington's disease, as well as determine their sensitivity to change.
- 2) Develop and validate a new scale, the Huntington's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (HD-CFRS), for assessing the impact of cognitive impairments on functionality.
- 3) Explore the psychometric properties of different cognitive assessment instruments and identify those that provide the most information about the cognitive profile of individuals with Huntington's disease, even in presymptomatic stages.
- 4) Design and explore the sensitivity of a task aimed at evaluating arithmetic processes and their neural correlates in symptomatic and presymptomatic populations.

We believe that the results of this thesis will lead to new contributions that help:

- Define the utility and sensitivity of different global cognitive screening instruments;
- provide a validated instrument for evaluating the functional consequences of cognitive impairments in patients;
- and increase the evidence about the diversity of cognitive processes that are already compromised during the presymptomatic phase and the underlying brain changes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa, de origen genético que sigue un patrón de herencia autosómica dominante, siendo una enfermedad minoritaria con una prevalencia estimada de aproximadamente 5-12 personas por cada 100.000 en la población general.(1,2) Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de síntomas conductuales, cognitivos y motores, que conducen a un declive progresivo en la capacidad funcional, la independencia y, en última instancia, la muerte.(3)

La enfermedad recibe su nombre del médico George Huntington quien en 1872 realizó en su trabajo “*on Chorea*” la primera descripción pormenorizada de la enfermedad y de sus características, destacando el carácter hereditario, la posibilidad de presentarse a cualquier edad, los movimientos involuntarios, los trastornos psiquiátricos y la tendencia a la demencia y al suicidio.(4)

Los síntomas de la enfermedad de Huntington pueden presentarse en cualquier momento a lo largo de la vida, pero a menudo aparecen cuando las personas tienen entre 30 y 50 años, afectando por igual a hombres y mujeres.(5) La mayoría de personas con EH son sujetos sanos durante la juventud y primeros años de la vida adulta antes de que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas. Estas incluyen cambios sutiles en la coordinación, movimientos involuntarios, cambios cognitivos, así como alteraciones conductuales. No obstante, en estas etapas iniciales, los pacientes son capaces de desarrollar sus actividades cotidianas y obligaciones laborales. La esperanza de vida de las personas afectadas es de entre 15 y 20 años, siendo la neumonía la principal causa de muerte y el suicidio una causa también común.(6,7) Si la clínica se presenta antes de los 20 años, se considera una forma de enfermedad de Huntington infanto-juvenil (EHJ), que representa un 6-10% del total de casos. La EHJ presenta un fenotipo clínico característico y distinto al de la enfermedad de Huntington clásica. Es común que en la EHJ predomine una mayor rigidez y lentitud en ausencia de corea, y que estos síntomas se acompañen también de deterioro cognitivo y conductual cuya progresión suele ser mucho más rápida, afectando significativamente a la capacidad de aprendizaje y condicionando una esperanza de vida menor que en la enfermedad de Huntington adulta.(8) Por otro lado, en hasta un 10% de los casos, la enfermedad comenzará en edades más avanzadas, siendo casos de inicio

tardío, que, aunque las características clínicas son las mismas que en la enfermedad de Huntington adulta, esta forma tardía suele producir un fenotipo más benigno, con un curso más prolongado.(9)

1.1.1 Genética en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington está causada por una única mutación que da lugar a una repetición anormalmente larga de tripletes CAG en el extremo N-terminal del gen IT-15 (gen HTT), localizado en el brazo corto del cromosoma 4.(10,11) Esta mutación fue identificada en 1993 gracias al trabajo colaborativo realizado por un grupo de científicos liderados por la Dra. Nancy Wexler, que durante años estudió a los habitantes de la región de San Luis, en Maracaibo (Venezuela) donde la prevalencia de la enfermedad está significativamente incrementada.(10)

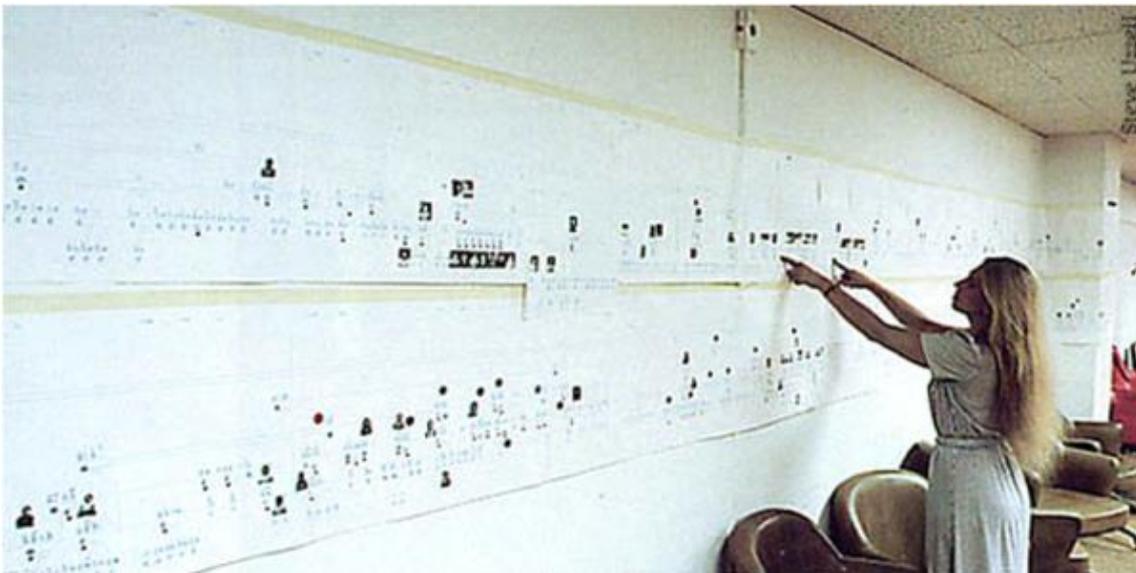


Figura 1: "Nancy Wexler examina una sección del árbol genealógico de la familia venezolana de la enfermedad de Huntington en una pared en el NIH (Instituto Nacional de Salud). El árbol genealógico ahora incluye casi 10,000 personas y tiene más de dos metros de largo."

El primer exón del gen HTT codifica para la proteína Huntingtina (HTT) y contiene un elemento de ADN que consiste en una secuencia repetida de CAG (C = Citosina, A = Adenina y G = Guanina). Esta secuencia de CAG se repite un número determinado de veces, que varía de persona en persona. En las personas que desarrollaran la enfermedad, esta región presenta un número de repeticiones CAG igual o superior a 40. Esta expansión anormal tiene como consecuencia la producción de una forma mutada de la proteína huntingtina, conocida como mHTT, que altera la estructura y función normal de la huntingtina. La mHTT tiene una tendencia a plegarse de manera anormal y a formar

agregados tóxicos dentro de las células. Estos agregados resultan en alteraciones intracelulares, toxicidad y pérdida de neuronas.(12–14)

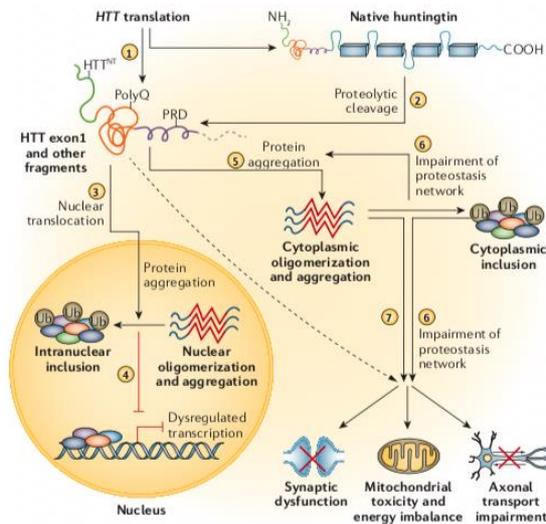


Figura 2: Mecanismos celulares patogénicos en la enfermedad de Huntington. Bates, G., Dorsey, R., Gusella, J., et al. (2015). Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15005.

En condiciones normales, y en personas sin antecedentes familiares de la enfermedad de Huntington, el número de repeticiones de CAG en esta región oscila en un rango de entre 10 a 26 repeticiones. Mientras que, y como hemos comentado previamente, en individuos con la enfermedad de Huntington, hay una expansión por encima de las 40 repeticiones.(15–17) Cuando una persona tiene entre 36 y 39 repeticiones CAG, presenta lo que se denomina una penetrancia incompleta. Estas personas tienen riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque las manifestaciones suelen ser más sutiles, con un curso más benigno y comienzo en una edad más avanzada, conformando los casos que se han conocido como ‘corea senil’.(18) Los individuos con un rango de repeticiones entre las 27 y las 35 repeticiones se consideran en el “rango intermedio”.(19) Estas personas no deberían desarrollar la enfermedad, pero sus descendientes pueden heredar expansiones en rango patológico, son gran parte de los casos aparentemente “de novo” y que representan el 10% del total.(20) La herencia de un mayor número de repeticiones por parte de los descendientes y el consecuente debut más temprano que sus predecesores se conoce como fenómenos de anticipación y en la enfermedad de Huntington, resultan como consecuencia de la inestabilidad genética y como ello, añade riesgo a que las generaciones futuras hereden un número de copias CAG mayor. Esto sucede en mayor medida cuando la mutación se transmite por parte de un hombre y es con frecuencia lo

que sucede en los casos de formas de inicio juvenil, donde es común encontrar un número de repeticiones CAG mayor a 55.(21,22)

A pesar de que existe una clara relación entre el tamaño de la expansión de repeticiones de CAG y la edad de inicio de la enfermedad de Huntington, es importante destacar que esta última presenta una notable variabilidad, incluso entre individuos con un número idéntico de repeticiones, pudiendo ser esta de hasta 20 años. Aunque el tamaño de la expansión de las repeticiones de CAG explica alrededor del 60% de esta variabilidad, hay aproximadamente un 40% que se atribuye a mecanismos aun parcialmente conocidos.(23,24) Diferentes estudios sugieren que un mayor nivel educativo y un estilo de vida saludable, que incluye una buena alimentación, practicar ejercicio regular, una adecuada gestión del estrés y apoyo emocional, puede tener un impacto positivo en la calidad de vida y en la edad de inicio de la enfermedad.(25–27) También son importantes, entre otros factores todavía incompletamente conocidos, los hallazgos realizados mediante estudios de asociación genética (GWAS) que han confirmado la participación de determinados alelos en los cromosomas 15 y 8 y que jugarían un papel en la anticipación y el retraso en la edad de inicio de la enfermedad de Huntington.(28)

1.1.2 Características clínicas en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington se caracteriza por el desarrollo lentamente progresivo de síntomas motores, cognitivos y conductuales; y puede acompañarse también de otros síntomas comunes como problemas de deglución, pérdida de peso o trastornos del sueño, entre otros.(3,5) Estos síntomas pueden variar en gravedad y pueden manifestarse de manera diferente en cada persona, pero siempre se acompañarán de una progresiva pérdida de funcionalidad e independencia.

Esta pérdida de la funcionalidad, define los distintos estadios de la enfermedad acorde a la clasificación de Shoulson y Fahn.(29) El nivel de funcionalidad se evalúa y determina con la escala *Total Functional Capacity* (TFC) o “capacidad funcional total”, que es un instrumento estandarizado que forma parte de la “Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS). Este instrumento evalúa la independencia y la capacidad para realizar actividades diarias en la gestión de finanzas, capacidad para mantener un empleo remunerado, capacidad para mantener las tareas domésticas, capacidad para su autocuidado personal y nivel de cuidados externos requeridos. La TFC tiene una

puntuación que va de 0 a 13, donde 13 indica un funcionamiento normal y 0 indica una incapacidad total. De acuerdo con las puntuaciones obtenidas en la TFC, los estadios de Shoulson y Fahn clasifican a los pacientes acorde a cinco posibles estadios: Estadio I o inicial (TFC > 10), estadio II o inicial intermedio (TFC = 7 – 10), estadio III o intermedio (TFC = 3 – 6), estadio IV o intermedio-avanzado (TFC = 1 – 2) y estadio V o avanzado (TFC = 0).(29,30) A medida que la enfermedad de Huntington avanza, la puntuación de TFC tiende a disminuir, reflejando la progresión de los síntomas y la pérdida de habilidades funcionales.

La disponibilidad de un test diagnóstico permite identificar a las personas en riesgo que portan la mutación causante de la enfermedad, incluso si aún no han manifestado síntomas inequívocos de la enfermedad de Huntington. Esta fase, que se define como la fase asintomática, abarca el período desde el nacimiento hasta el diagnóstico clínico en individuos portadores de la mutación. En función de su proximidad al tiempo estimado de inicio de la enfermedad y de la aparición de algunos signos o síntomas motores, cognitivos o conductuales, podemos subdividir la fase asintomática en dos etapas: una preclínica o pre-manifiesta, donde no se detectan signos ni síntomas de la enfermedad, y una prodrómica, donde pueden surgir sutiles indicios de afectación cognitiva y ciertos cambios conductuales. Generalmente, esta etapa abarca el período que va desde 10 a 15 años antes del tiempo estimado de inicio de la enfermedad. En las etapas más avanzadas de la fase prodrómica, que suelen ocurrir durante los 5 años previos al inicio estimado de la enfermedad, algunos de estos signos sutiles pueden agravarse y podrían ser detectables en una evaluación clínica.(31–34)

Derivado del conocimiento obtenido de diversos estudios sobre la relación entre el número de repeticiones CAG, la edad y los cambios neuropatológicos asociados, podemos calcular la carga patológica de la enfermedad o *Disease Burden Score* (DBS) mediante una fórmula [$EDAD \times (CAG - 33,6)$], que nos permite obtener un valor relativo al tiempo de exposición a la mHTT a lo largo de la vida y nos ayuda a determinar el daño acumulado así como, determinar el tiempo estimado hasta el inicio de la enfermedad.(16,35) Con este cálculo, que principalmente debe usarse en contexto de investigación, podemos clasificar a la población asintomática como personas “lejos” del inicio, con un tiempo estimado al inicio mayor a 15 años; “cerca” del inicio, con un

tiempo estimado menor a 5 años; o, en la franja “intermedia” si el inicio de la enfermedad se encuentra entre ambos valores.(17,35)

En la actualidad sabemos que aun en estadios asintomáticos, pueden ya ser cuantificables alteraciones en biomarcadores patológicos como: un aumento de mHTT, NFL, atrofia cerebral en áreas específicas, un aumento de proteínas relacionadas con daño neuronal o alteración de los niveles de BDNF, entre otros.(32,36,37) Recientemente se ha descrito un nuevo sistema de clasificación que evalúa la progresión de la enfermedad incluyendo criterios para definir biológicamente las diferentes etapas de la enfermedad de Huntington. Si bien sigue utilizándose el ya referido modelo propuesto por Shoulson y Fahn, este nuevo modelo tiene el interés -que además es compartido por la comunidad científica-, de que permite clasificar de manera más adecuada y predecible a los pacientes en estadios presintomáticos. Esto es debido a que se postula que el inicio del tratamiento debe ser antes del comienzo clínico de la enfermedad, ya que será la manera más eficaz para retrasar tanto su inicio como su progresión. Para ello, este sistema de estadificación, llamado *Huntington's Disease Integrated Staging System* (HD-ISS) tiene en cuenta al individuo desde el nacimiento hasta la muerte. El HD-ISS clasifica a los pacientes en 4 etapas o estadios, siendo estos secuenciales y progresivos. El estadio 0 es desde el nacimiento hasta que el individuo tiene algún cambio detectable. Los individuos pasarán al estadio 1 cuando se puedan objetivar alteraciones en determinados biomarcadores, siendo los principales, el tamaño de putamen y de caudado. En el estadio 2 deberán ser detectables signos clínicos sutiles, que pueden ser motores o cognitivos. Los sujetos pasaran al estadio 3 cuando, además, existan dificultades en el funcionamiento diario. En este estadio, se divide el deterioro funcional en leve, moderado y grave. Se clasifica como leve cuando las personas necesitan de un mayor tiempo, pero no necesitan ayuda; moderado, cuando requieran ayuda con algunas tareas y grave, cuando se requiera de ayuda con prácticamente todas las tareas.(38)

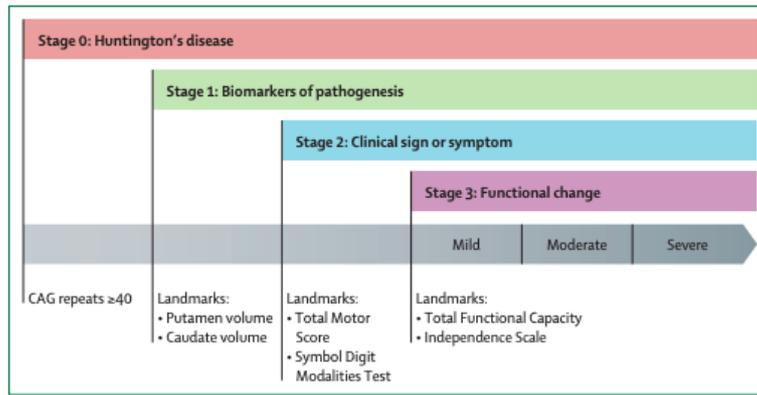


Figura 3: Marco de estadificación y puntos de referencia del HD-ISS. Tabrizi, S., et al. (2022) A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. *Lancet Neurol.*

1.1.2.1 Síntomas motores

La enfermedad de Huntington a menudo se manifiesta con corea, un síntoma caracterizado por movimientos involuntarios, irregulares, impredecibles, sin propósito, arrítmicos, abruptos, rápidos, cortos, que parecieran migrar de un segmento corporal a otro. En esta enfermedad, es común que los movimientos coreicos afecten áreas como la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Cuando afecta a las extremidades, habitualmente comienzan a nivel distal, generalmente en los dedos y, con el tiempo, se vuelven más evidentes en las partes proximales del cuerpo. La así llamada 'impersistencia motora' es frecuente en la enfermedad de Huntington, lo que significa que las personas afectadas tienen dificultades para mantener una contracción muscular sostenida y la misma postura durante períodos relativamente prolongados como la incapacidad para mantener la protrusión de la lengua o el agarre de la mano del examinador (signo del ordeño), lo que añade más dificultad para realizar actividades que requieran precisión. Con la progresión de la enfermedad, los movimientos coreicos tienden a ampliarse y volverse más bruscos, y pueden estar acompañados de movimientos de flexión y extensión del tronco. En la enfermedad más avanzada suele hacerse más evidente la distonía y la rigidez, que podían haberse enmascarado por la corea. También se afectarán el equilibrio y la marcha, siendo esta de base ancha e inestable. Las anomalías de la motilidad ocular constituyen uno de los síntomas más precoces y comunes, observándose una alteración en el inicio de los movimientos sacádicos, con mayor latencia en su inicio, incoordinación en los movimientos de la mirada voluntaria tanto en el plano vertical como horizontal, con un componente de apraxia oculomotora.

La dificultad en la capacidad de hablar también es un síntoma frecuente a medida que la enfermedad avanza. La disartria inicial, puede eventualmente progresar a anartria, lo que hace que la comunicación sea extremadamente difícil. La disfagia, la dificultad para tragar, es otro síntoma constante a lo largo de la enfermedad, lo que supone un riesgo de broncoaspiración, que es una de las principales causas de fallecimiento en pacientes con esta enfermedad, junto con las caídas. En algún momento de la evolución de la enfermedad las personas afectadas pueden requerir alimentación a través de una gastrostomía.(3,12,39)

La evaluación de los síntomas motores en la enfermedad de Huntington se realiza de manera estandarizada mediante los ítems motores de la escala UHDRS o UHDRS-TMS. Esta escala evalúa la clínica de afectación motora (movimientos involuntarios, problemas de coordinación, equilibrio y fuerza muscular) mediante diferentes ítems, distinguiendo el grado de afectación con un gradiente de puntuación para cada ítem que va desde 0 (normal) hasta 4 (severamente afectado) y ofreciendo también una puntuación total. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la severidad de los síntomas motores en el paciente. Acorde a la exploración realizada, el evaluador determinará el *diagnostic confidence level* (DCL) o nivel de confianza diagnóstica, acorde a su convencimiento de que los síntomas motores solo pueden ser explicables por la enfermedad de Huntington. El rango es de 0 a 4 para establecer los distintos niveles de confianza diagnóstica (DCL), donde 0 = Normal (sin alteraciones); 1 = sin alteraciones motoras específicas (< 50% de confianza); 2 = alteraciones motoras que podrían ser signos de la enfermedad de Huntington (50% - 89% de confianza); 3 = alteraciones motoras que son signos probables de enfermedad de Huntington (90% - 98% de confianza) y; 4 = alteraciones motoras que son signos inequívocos de enfermedad de Huntington(>99% de confianza).(30)

1.1.2.2 Síntomas neuropsiquiátricos

Las alteraciones neuropsiquiátricas son un síntoma cardinal en la enfermedad de Huntington y suponen la mayor fuente de malestar para las familias que conviven con esta enfermedad.(40) A lo largo del curso de la enfermedad, la práctica totalidad de las personas afectas desarrollaran algún tipo de alteración conductual de variable gravedad, pudiendo variar significativamente entre los individuos, así como, pueden fluctuar a lo largo del tiempo en el mismo individuo.(41–44)

En los estadios presintomáticos y sobre todo, en las fases prodrómicas, podemos encontrar los primeros cambios conductuales en personas que aún no presentan alteración motora. Los síntomas suelen ser sutiles pero perceptibles por el paciente o sus familiares, ya que las conductas o pensamientos resultan inusuales en comparación con su personalidad anterior. Suelen referir cambios leves en el estado de ánimo, ligero aumento de la irritabilidad, o mayor inestabilidad emocional, o mayor aislamiento social o tendencia a evitar situaciones sociales, entre otras. En estudios de prevalencia de los síntomas conductuales que típicamente acompañan a la enfermedad de Huntington, se ha visto que en este estadio, los más prevalentes son: síntomas de depresión, aumento de irritabilidad/comportamiento agresivo y apatía.(43)

Sabemos que convivir con esta enfermedad en la familia, supone un gran estresor vital y por ello diversos estudios han comparado la prevalencia de estos síntomas en portadores asintomáticos y en personas a riesgo con resultado genético negativo. Estos estudios han demostrado que la apatía y la irritabilidad son síntomas mucho más prevalentes en pacientes presintomáticos en comparación con familiares negativos o controles que viven en el mismo entorno, lo que no sucede con la depresión-ansiedad.(41,43,44) También se ha demostrado que la apatía es el único síntoma conductual que está estrechamente relacionado con la progresión de la enfermedad, siendo el riesgo de presentar apatía hasta 15 veces mayor en sujetos premanifiestos en comparación con controles sanos y por ende, la convierte en el síntoma neuropsiquiátrico más representativo de la enfermedad.(31,32,41,43,45)

En estadios manifiestos, la depresión, la irritabilidad/agresividad, el comportamiento perseverativo y la apatía son los síntomas neuropsiquiátricos más prevalentes y los que definen el fenotipo conductual de los pacientes con enfermedad de Huntington.(41,42,46)

La sintomatología depresiva tiene una prevalencia entre el 9-65% en la población con enfermedad de Huntington, llegando a alcanzar hasta casi en un 60% en los familiares, reflejando el impacto emocional que tiene la enfermedad de Huntington en los cuidadores. En esta línea, la depresión no parece estar relacionada con la progresión de la neuropatología de la enfermedad de Huntington. Se atribuye a la incertidumbre en la evolución de los síntomas, al miedo al futuro con la enfermedad de Huntington, a las

dificultades en el manejo de la EH, así como a la gran y constante preocupación por el futuro, entre otros factores asociados.(41,42,44)

La sintomatología ansiosa a menudo coexiste con la depresión y puede acompañar a la enfermedad de Huntington en cualquiera de sus etapas, pudiendo desencadenarse por cambios en la rutina cada vez que avanza la enfermedad, ansiedad anticipatoria al adecuado desempeño de tareas habituales, por alteraciones cognitivas/físicas, o por vergüenza social a los síntomas visibles, entre otros. (42,44,47)

Como hemos comentado previamente, la apatía constituye el síntoma neuropsiquiátrico central en la enfermedad de Huntington y hasta un 90% de los pacientes desarrollará formas graves de alteración de la motivación a lo largo de la enfermedad.(43,46,48) Conforme la enfermedad progresa, la frecuencia, gravedad e impacto de la apatía sobre la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes y cuidadores es cada vez mayor. La apatía en la enfermedad de Huntington supone una condición multidimensional en cuya patogénesis participan diversas estructuras de los ganglios basales, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal ventromedial y el área motora suplementaria, entre otras.(45) Debido a que la degeneración estriatal y del córtex prefrontal se presentan años antes del inicio de los síntomas motores, la apatía podría ser un hallazgo esperado en esta enfermedad. En cuanto a las características clínicas, las personas afectas pueden parecer desinteresadas de su entorno, perder el entusiasmo y la espontaneidad, tener una menor motivación, una pérdida de interés por actividades que antes disfrutaban, así como una mayor indiferencia hacia las emociones y preocupaciones de los demás.(45,49)

El comportamiento y pensamiento perseverativo que se confunde con la sintomatología obsesivo-compulsivo (TOC) es un síntoma igualmente muy característico, y con falta de distinción entre ambas entidades, los trabajos publicados sobre el tema refieren una prevalencia cercana al 50% de los casos. No obstante, la observación clínica sugiere una prevalencia significativamente mayor.(40,47) En la enfermedad de Huntington observamos típicamente que los individuos se “atascan” en una idea o conducta, los pensamientos y el comportamiento se vuelven inflexibles y presentan dificultades para cambiar de actividad y por tanto para hacer frente a las rutinas. No obstante, y a diferencia del TOC, estos síntomas no generan ansiedad o malestar y el objetivo de la persona con

enfermedad de Huntington, no suele ser tratar de aliviar esa ansiedad mediante comportamientos repetitivos. Por lo tanto, aunque el TOC y los comportamientos y pensamientos perseverativos comparten algunas características como la recurrencia de pensamiento y en muchas ocasiones comportamientos repetitivos, el pensamiento perseverativo se asocia con una mayor rigidez cognitiva y escaso o nulo malestar, y el TOC se acompaña de sufrimiento emocional. Reforzando la idea de que la perseverancia, pero no el TOC es muy común en la enfermedad de Huntington, encontramos en muchas ocasiones que los pacientes no son conscientes de tener esta sintomatología y la niegan con rotundidad.(50)

La irritabilidad en la enfermedad de Huntington se caracteriza por cambios en el estado emocional de las personas que resultan en una mayor propensión a reaccionar de manera exagerada o desproporcionada a estímulos o situaciones que normalmente no provocarían una respuesta emocional tan intensa. En el contexto de la enfermedad de Huntington, la irritabilidad puede mostrarse como cambios de humor repentinos y extremos en situaciones que no justificarían una reacción emocional tan intensa, dificultades para manejar la frustración o la impaciencia, en ocasiones desencadenados por algún estímulo del entorno. También puede deberse a una menor capacidad para afrontar situaciones frustrantes. Tanto la irritabilidad como el comportamiento perseverante están relacionados con el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva. Ambos procesos se alteran en la enfermedad de Huntington y juegan un papel fundamental en el control del temperamento y en el comportamiento perseverante. Algunas personas pueden, además, tener reacciones, comportamientos verbales o físicos violentos, así como cambios en el autocontrol que se traducen en comportamientos agresivos. La prevalencia reportada varía en torno al 38% y el 73% de los casos.(51–54)

La sintomatología psicótica, definida por la presencia de ideación delirante y en menor frecuencia de alucinaciones, tiene una prevalencia en torno a 3-13%, situándola como un síntoma poco prevalente, pero con cifras mayores a las que se observan en la población general. Asimismo, se ha descrito un componente de agregación familiar y hay familias en las que varios miembros siguen un patrón en el que la enfermedad de Huntington se manifiesta en forma de trastorno psicótico.(40,55)

La ideación suicida, es una realidad común y dramática. La prevalencia se sitúa de 8 a 12 veces por encima de la estimada en la población general y se aprecia un incremento del riesgo suicida con el inicio de los síntomas.(56–58)

1.1.2.3 Síntomas cognitivos

La progresiva degeneración cerebral de la enfermedad de Huntington provoca una serie de alteraciones cognitivas que inevitablemente afectan a todas las personas con enfermedad de Huntington y que incluso pueden preceder al diagnóstico motor.(59–64) Al igual que sucede con las alteraciones conductuales, los trastornos cognitivos suponen una mayor carga para las familias, están asociados a un mayor deterioro funcional y su gravedad puede predecir la institucionalización.

La enfermedad de Huntington ha sido tradicionalmente considerada el modelo por excelencia de demencia subcortical(65–67) secundaria a la marcada degeneración estriatal con el consecuente compromiso de múltiples procesos relacionados con la función fronto-estriatal. Es por ello por lo que el perfil neurocognitivo prototípico del paciente con enfermedad de Huntington esté caracterizado por una reducción en la velocidad de procesamiento y una afectación de las funciones ejecutivas, con una progresiva alteración del mantenimiento atencional, de la planificación, de la flexibilidad cognitiva y de la memoria de trabajo.(60,61,68) No obstante, en la actualidad sabemos que la afectación cognitiva en la EH es más compleja y que procesos como el lenguaje, las funciones visuoespaciales/visuoperceptivas, la memoria episódica y autobiográfica, así como el reconocimiento de expresiones faciales y capacidades relativas a la cognición social, también pueden verse afectadas.(69–73)

Durante la fase prodrómica, algunas personas afectadas refieren dificultades cognitivas sutiles en tareas que requieren una alta demanda, dificultades de planificación y reducción en la velocidad de procesamiento, que no llegan a interferir plenamente su funcionalidad. Si bien en esta fase, su rendimiento en tareas neuropsicológicas no se encuentra alterado, estas personas obtienen peores puntuaciones que los controles sanos en tareas que evalúan la velocidad de procesamiento y la atención.(74,75) Además, hay que tener en cuenta, que muchos pacientes en esta fase de la enfermedad, tienen sintomatología de tipo ansiosa-depresiva que pueden influir negativamente en los resultados de las pruebas cognitivas.

En estadios iniciales, la presencia de alteraciones cognitivas en tareas de velocidad de procesamiento o de funcionamiento ejecutivo suele detectarse en la práctica totalidad de los pacientes.(60,76) Asimismo, en esta fase y a medida que progresa la enfermedad, las alteraciones en otros dominios cognitivos también puede ponerse de manifiesto con una exploración neuropsicológica reglada que suele evidenciar que estas alteraciones son heterogéneas entre pacientes.(47,77,78) Es común que los pacientes refieran dificultades en el mantenimiento atencional mientras leen, que necesiten de esfuerzos mentales más prolongados cuando realizan operaciones mentales o que presenten francas dificultades en llevar a cabo más de una tarea a la vez o dificultades en la planificación de sus actividades. No es raro tampoco encontrar pacientes con problemas en recuperar información previamente aprendida y con dificultades para codificar nueva información.(79) En cuanto al lenguaje, pueden encontrarse dificultades en la pragmática y en la gramática, y un pobre empleo del lenguaje con vocabulario escaso y enunciados cortos con estructuras sintácticas más simples y con mayor comisión de errores gramaticales.(80,81) También encontramos alteraciones en funciones visuoespaciales y visuoperceptivas, así como en la rotación mental de objetos.(69,82–84) Si bien es más difícil que un paciente o su familiar verbalicen este tipo de dificultades, en ocasiones comentarán que no calculan bien las distancias durante la conducción, o cuando quieren alcanzar un objeto, así como que tienen problemas en reconocer imágenes.(85) De igual forma, también podemos encontrar alteraciones en el reconocimiento de las expresiones faciales de emociones y disfunciones relativas a la cognición social.(86–88) Los individuos con enfermedad de Huntington pueden tener dificultades en interpretar las emociones y las intenciones de los demás, lo que supone conflictos en las interacciones y en las relaciones sociales. Asimismo, pueden percibir erróneamente señales sociales, trasladándose en respuestas socialmente inadecuadas o un mayor retraimiento social, que, sumados a la alteración conductual típica, puede afectar sus relaciones con familiares, amigos y cuidadores.(89,90)

En los estadios intermedios, las alteraciones cognitivas se vuelven más pronunciadas e impactan significativamente sobre la autonomía del paciente con lo que muchos sujetos afectos cumplen criterios de demencia.(63,70,77) En este estadio, las alteraciones neuropsicológicas que encontramos se caracterizan por una combinación de déficits en varios dominios cognitivos. La velocidad de procesamiento se encuentra considerablemente disminuida y los tiempos necesarios para pensar y dar respuesta son

muy lentos. Asimismo, los pacientes presentarán muchas dificultades para mantener la atención o concentrarse en tareas o conversaciones durante un tiempo prolongado. En cuanto a la memoria, las dificultades ya no son exclusivas de dificultades ejecutivas de codificación y recuerdo libre, pudiendo resultar complicado recuperar información aprendida previamente por daño de estructuras más temporo-hipocampales.(91,92) En relación al lenguaje, se presentan dificultades para encontrar las palabras, para construir oraciones o incluso para comprender estructuras complejas. También podemos encontrar desorientación, dificultad con el reconocimiento de objetos y problemas para realizar tareas motoras, consecuencia de una mayor afectación cortical posterior.(62,63,93,94) Las dificultades en el espectro de la cognición social, son aún más evidentes y junto con una mayor dependencia y alteración conductual, suelen condicionar un mayor aislamiento del paciente. Asimismo, es importante destacar que es común que las personas afectadas presenten una menor autoconciencia de sus déficits (anosognosia), lo que supone un mayor desafío tanto para ellas como para sus cuidadores.(95,96)

1.1.3 Criterios diagnósticos en la enfermedad de Huntington

El diagnóstico de la enfermedad de Huntington requiere de una evaluación integral en la que se incluya la revisión de los antecedentes familiares y un examen neurológico para evaluar la presencia o no de los signos y síntomas característicos de la enfermedad de Huntington. De manera consensuada, las alteraciones motoras deberán ser, desde el punto de vista del evaluador, síntomas probables (DCL = 3) o inequívocos (DCL = 4) de enfermedad de Huntington.

El test genético predictivo no supone un diagnóstico en sí, ya que es necesaria la existencia de síntomas motores compatibles con la enfermedad de Huntington. No obstante, una prueba genética donde se confirme la expansión anormal de repeticiones CAG supone un apoyo diagnóstico en personas cuyas manifestaciones clínicas sugieren una posible enfermedad de Huntington, aun en ausencia de antecedentes familiares conocidos.(97–99) La realización del test genético predictivo para la enfermedad de Huntington debe hacerse siguiendo las recomendaciones elaboradas por la *Huntington's Disease Society of America*. Estas sugerencias deben seguirse durante todo el consejo genético, siempre con un acompañamiento a la persona en estudio atendiendo a que puede ser un proceso emocionalmente desafiante y a la repercusión que puede suponer el resultado para el individuo y los familiares.(100)

1.1.4 Neuropatología en la enfermedad de Huntington

1.1.4.1 Ganglios basales en la enfermedad de Huntington

Los ganglios basales (GGBB) son estructuras subcorticales implicadas en el control voluntario del movimiento, el aprendizaje procedimental, la formación de hábitos, la cognición, la emoción y la motivación. Están formados por un conjunto de núcleos situados en la base del cerebro que se encuentran interconectados con la corteza cerebral, el tálamo y el tronco cerebral. En la enfermedad de Huntington se produce de manera característica una atrofia del estriado (núcleo caudado y putamen) y con la progresión de la enfermedad, la atrofia se va haciendo extensiva a otras regiones del cerebro. El estriado forma parte del sistema motor subcortical de los ganglios basales y manda señales a la corteza cerebral a través del tálamo. Este sistema, del que también participan otras estructuras subcorticales como el globo pálido, la sustancia negra o el núcleo subtalámico, son determinantes en el control del movimiento, en la conducta y en la cognición. A través de un sistema complejo de circuitos cerebrales, distintos territorios de los ganglios basales, reciben y proyectan a distintos territorios corticales.(101,102)

Estas conexiones conforman al menos tres grandes circuitos fronto-subcorticales, funcionalmente conectados que son: motor, asociativo y límbico.(103)

- Circuito motor: este circuito está involucrado en la planificación, la iniciación y la regulación de los movimientos voluntarios. Encontramos conexiones de la vía directa e indirecta. En cuanto a la vía directa, es la corteza motora que envía señales excitatorias al núcleo caudado y al putamen. Estos núcleos transmiten señales excitatorias al globo pálido interno (GPi) y sustancia negra pars reticulata (SNr). A su vez, el GPi y la SNr envían señales inhibitorias a los núcleos del tálamo, que luego transmiten señales excitatorias a la corteza motora para facilitar la ejecución de movimientos. En cuanto a la vía indirecta, la corteza motora también envía señales excitatorias al núcleo caudado y al putamen, pero estos núcleos transmiten señales inhibitorias al globo pálido externo (GPe). El GPe envía señales inhibitorias al núcleo subtalámico (NST), que a su vez envía señales excitatorias al GPi y la SNr. Como resultado, se produce una inhibición disminuida del tálamo y una mayor liberación de señales excitatorias hacia la corteza motora. La interacción entre las vías directa e indirecta permite un control preciso y equilibrado de los movimientos.

- Circuito asociativo: el circuito asociativo de los ganglios basales está involucrado en la planificación y la ejecución de movimientos más complejos, así como en la integración de información sensorial y cognitiva. Incluye conexiones entre el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido y regiones corticales asociativas, como la corteza prefrontal. Este circuito ayuda a coordinar movimientos secuenciales y aprender nuevas habilidades motoras.
- Circuito límbico: el circuito límbico de los ganglios basales está relacionado con las emociones, la motivación y la toma de decisiones. Incluye conexiones entre el núcleo caudado, el putamen y regiones límbicas como la amígdala y el hipocampo. Este circuito juega un papel importante en la regulación de las respuestas emocionales y la integración de la información emocional con la cognición.

1.1.4.2 Mecanismos neuropatológicos en la enfermedad de Huntington

La proteína huntingtina (HTT) se encuentra altamente expresada en el sistema nervioso central y en otros tejidos donde interactúa con otras proteínas implicadas en la expresión de una variedad de procesos celulares y génicos y es esencial para el desarrollo embrionario. De manera más específica, a nivel celular, la huntingtina en su forma normal, se encuentra implicada en el transporte de vesículas, en la transcripción, en la comunicación interneuronal, en la degradación celular y resulta importante para la neurogénesis. La huntingtina mutada (mHTT) es asimismo más susceptible a la fragmentación proteolítica. La generación de fragmentos proteicos más pequeños, por su capacidad tóxica puede contribuir también a la disfunción celular y a la muerte neuronal. La interferencia con el transporte de vesículas y orgánulos en las células, puede afectar a la entrega adecuada de proteínas y otros componentes celulares a diferentes regiones y resultar en disfunción neuronal. Por tanto, la presencia de mHTT y su capacidad tóxica, desencadena una cascada de procesos que a nivel cerebral promueven principalmente la muerte masiva de las neuronas gabaérgicas espinosas de tamaño mediano que constituyen aproximadamente el 95% de la totalidad de las neuronas del estriado, condicionando un patrón característico de atrofia cortical, de sustancia blanca subcortical, de los núcleos caudados, del tálamo y de otras regiones cerebrales.(104–108)

1.1.4.3 Neuroimagen en la enfermedad de Huntington

El desarrollo de técnicas de neuroimagen ha sido crucial para mejorar nuestra comprensión de la patología subyacente y de las alteraciones cerebrales asociadas con la enfermedad de Huntington. Desde hace algunas décadas, los estudios de neuroimagen han proporcionado evidencia de la extensa participación de distintos territorios cerebrales, más allá de la progresiva degeneración estriatal.

Los estudios de RM en pacientes asintomáticos que se encuentran relativamente cerca del inicio de síntomas han revelado que existe neurodegeneración principalmente en los ganglios basales, así como una expansión del espacio de LCR.(31) Asimismo, se ha visto que la pérdida de volumen en los ganglios basales, en especial la disminución del núcleo caudado y putámen, se hace más evidente a medida que los pacientes se encuentran más cerca al inicio de síntomas.(109) Algunos estudios han puesto de manifiesto que, junto a esta reducción, también hay un menor volumen de la amígdala, el tálamo, la corteza insular y las regiones occipitales cuando se han comparado las imágenes con controles sanos.(31,33) En estudios de metabolismo mediante tomografía de emisión de positrones (PET) de ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), se ha observado un patrón de hipometabolismo frontal, con una disminución de captación del trazador en los núcleos caudado y lenticular (putámen y pálido).(110) A su vez, estudios de volumetría cortical muestran que existe una notable y progresiva disminución del grosor cortical, que afecta principalmente a extensos territorios corticales-posteriores.(111)

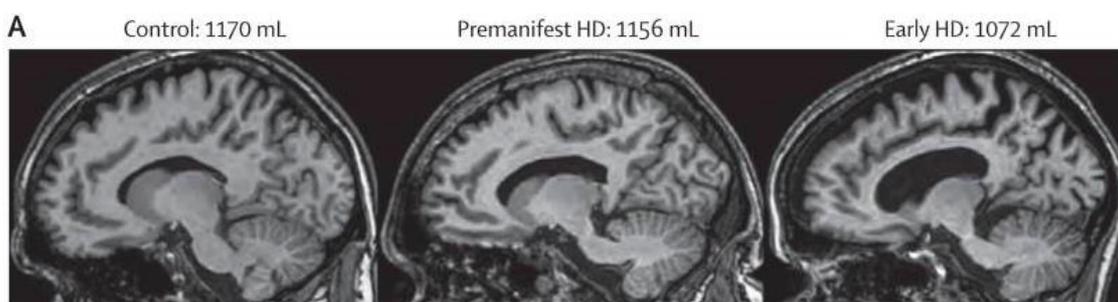


Figura 4. Imagen de resonancia magnética volumétrica de 3T en un control de 50 años normal, un individuo de 55 años con pre-HD y un paciente de 49 años con enfermedad de Huntington temprana. Los volúmenes cerebrales están corregidos según el volumen intracraneal. Tabrizi, S. J., et al. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*.

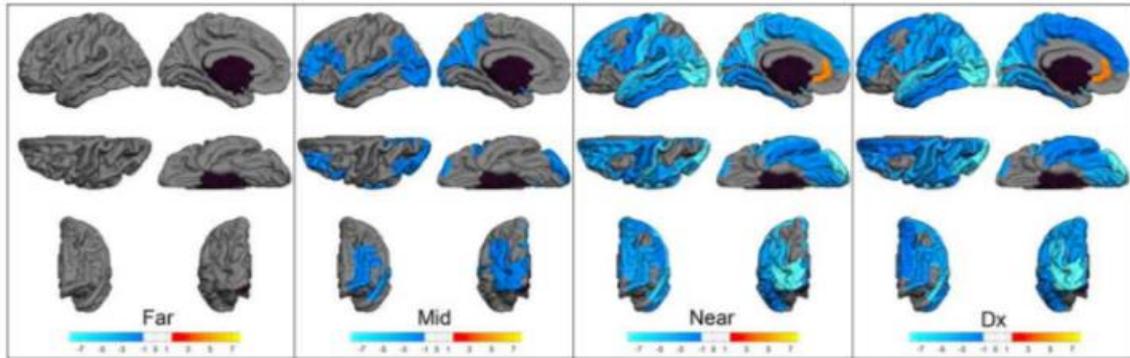


Figura 5. Volumen de regiones corticales. Comenzando desde la izquierda, cada grupo de seis mapas representa la comparación del volumen de regiones corticales separadas entre cada grupo de pacientes con HD (en fase prodrómica) y los controles (Dx = diagnosticados). Solo se muestra el hemisferio izquierdo. Nopoulos, P. C., et al. (2010). Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiology of Disease*.

En pacientes sintomáticos de diagnóstico reciente, la atrofia suele ser de predominio subcortical, extendiéndose a una atrofia más generalizada que afecta a regiones corticales como la corteza frontal inferior, corteza premotora, sensoriomotora, cingulada media, frontoparietal y temporoparietal, progresión que se halla en creciente relación con la conversión clínica y el progreso de la enfermedad.(112,113) En este estadio de progresión, acompañando e incluso precediendo a la atrofia cortical en extensos territorios parieto-occipitales se pueden objetivar alteraciones funcionales con hipometabolismo en extensos territorios fronto-temporales, todo lo cual sugiere que muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son consecuencia de la desintegración funcional de circuitos fronto-subcorticales, otras consecuencia de la pérdida neuronal que se manifiesta como atrofia cerebral y otras todavía, consecuencia de la relación entre ambas situaciones.

En cuanto a la asociación entre los hallazgos en estudios de neuroimagen y el rendimiento cognitivo, y de modo breve, la atrofia de las cortezas prefrontales, junto con la degeneración temprana del núcleo caudado puede conducir a déficits en la atención, la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo a través de interrupciones de las redes ganglios basales-tálamocorticales.(114)(115) Por otro lado, la reducción de volumen del córtex cingulado se ha asociado con deterioro de la memoria de trabajo visual, el reconocimiento de emociones negativas y alteraciones conductuales.(116)(117) A su vez, la atrofia de la corteza parietal inferior y el surco intraparietal desempeñan un papel importante en la integración somatosensorial y visuomotora.(118) La reducción del volumen de la ínsula se asocia con una deficiencia en el procesamiento de emociones,(119) y la red central que subyace a la producción del habla implica la ínsula,

los ganglios basales, el cerebelo, así como el córtex premotor.(120)(71) Estos hallazgos y sus diversas variantes en cada sujeto afecto explican en gran medida la heterogeneidad clínica y cognitiva que observamos en la enfermedad de Huntington.

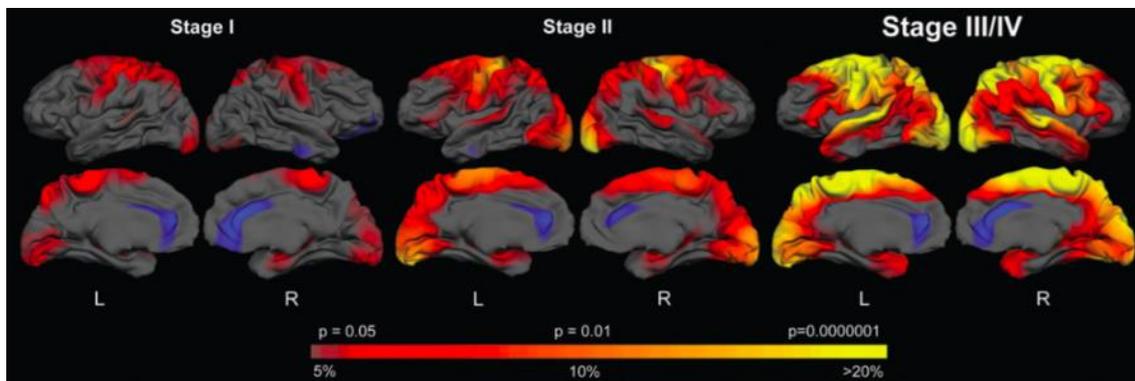


Figura 6: Un modelo de progresión de la enfermedad donde los pacientes fueron agrupados según su estadio. La escala de colores en la parte inferior representa la significancia de la diferencia de grosor, donde el rojo a amarillo indica regiones con adelgazamiento más significativo en la EH en comparación con los controles, $P < 0.05$ a $P < 0.0000001$. La magnitud del cambio de grosor también se muestra, transitando desde el rojo (pérdida del 5%) hasta el amarillo (pérdida $>20\%$). Rosas, H.D, et al. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. Brain.

1.2 Deterioro cognitivo asociado a la Enfermedad de Huntington

1.2.1 Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo y demencia

En la enfermedad de Huntington, a diferencia de otros trastornos neurodegenerativos, no se dispone de criterios específicos para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (*MCI-mild cognitive impairment*) y de demencia.(77,121) Esta falta de criterios diagnósticos específicos para diferenciar a los pacientes con deterioro cognitivo leve de aquellos con deterioro cognitivo moderado o demencia, e incluso de aquellos con cognición normal, explica en gran medida a que sean pocos los estudios que abordan los mecanismos implicados en la expresión diferencial del deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington.(59,67,70,74,121,122) Siguiendo criterios estándares, propuestos inicialmente para la enfermedad de Alzheimer, sospecharemos de deterioro cognitivo leve cuando observemos una alteración en el correcto desempeño de alguna medida neuropsicológica y esta se encuentre por debajo del promedio ajustado por edad, sexo y educación y, además cuando el impacto en las actividades de la vida diaria (AVD) sea nulo o mínimo. En cuanto a los criterios para el diagnóstico de demencia, los más utilizados son los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). Estos incluyen: a) la presencia de déficits cognitivos en, al menos, un dominio cognitivo, y b) que esta alteración provoque un deterioro significativo respecto al nivel

previo de independencia en las actividades de la vida diaria.(123) En la enfermedad de Huntington, y como consecuencia de las carencias ya comentadas de criterios específicos y de instrumentos específicos para esta enfermedad, la prevalencia de MCI y demencia solo puede abordarse indirectamente y dependerá mucho de los criterios e instrumentos utilizados. En un primer estudio (n=307)(70) y utilizando instrumentos de evaluación estandarizados y el punto de corte de $>1,5$ desviaciones estándar por debajo de la media, se reportó un 84% de personas con MCI y un 5% con demencia al inicio de los síntomas motores de la enfermedad de Huntington. Tras un seguimiento longitudinal a 5 años, el 24% de los pacientes cumplían criterios de MCI y el 69% de demencia. En este mismo estudio se reportó que la disfunción ejecutiva y una menor velocidad de procesamiento estaba presente en alrededor del 70% de los participantes, encontrando deterioro del lenguaje en el 55% de los sujetos y déficits de memoria en el 53%. También se postuló que existen al menos 3 subtipos de MCI ya desde estadios iniciales y que el deterioro cognitivo leve puede caracterizarse por ser predominantemente ejecutivo (el más común), pero además que puede haber disfunción cognitiva en tareas de lenguaje o de memoria, indicativo de una alteración más de tipo temporo-parietal. Si bien este estudio nos aporta información muy relevante, los tests utilizados han sido mayormente de evaluación de dominios fronto-subcorticales. Por tanto, se tendría que comprobar si estos datos varían si los sujetos a estudio son evaluados con una batería neuropsicológica extensa que vaya más allá de las pruebas atencionales-ejecutivas y que incluya un mínimo de 2 pruebas por dominio cognitivo. En otro estudio(74) en el que se evaluó la incidencia del MCI en la cohorte extensa (n=575) de pacientes en estadios premanifiestos del estudio PREDICT-HD, con un tiempo estimado de 14 años hasta el diagnóstico motor de la enfermedad, se describió lo siguiente. Determinaron que el subtipo de MCI no-amnésico era el doble de común que el subtipo amnésico y que el MCI de un único dominio era más común que el MCI multidominio, así como se confirmó una vez más que la disminución de la velocidad de procesamiento era la alteración más frecuente. Este estudio también puso de manifiesto que el riesgo de MCI estaba relacionado con la carga genética, y, que, a medida que los individuos se acercan a la fecha de estimada de inicio de síntomas mediante la fórmula DBS, tienen un mayor riesgo de tener MCI, siendo este del 27,3% en aquellos pacientes lejos de diagnóstico y de 54,1% en aquellos cerca del diagnóstico.

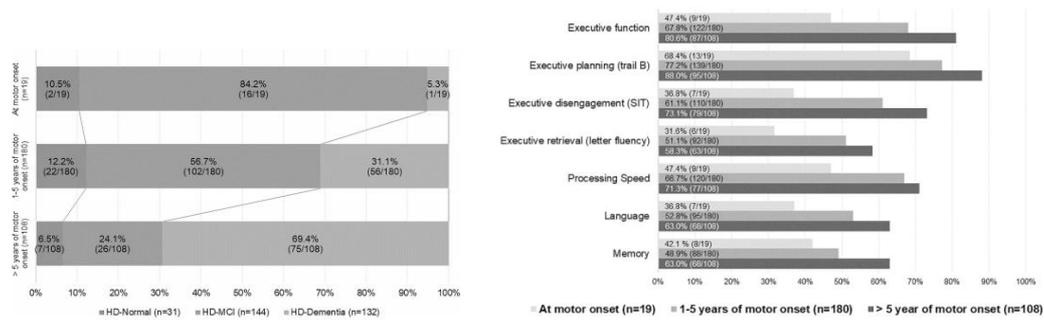


Figura 7: Porcentaje de personas con EH-normal, EH-MCI y EH-Dem en los diferentes grupos según inicio de sintomatología motora. Julayanont, P., McFarland, N. R., & Heilman, K. M. (2020). Mild cognitive impairment and dementia in motor manifest Huntington's disease: Classification and prevalence. *Journal of the Neurological Sciences*, 408, 116523.

Figura 8: Porcentaje de dominios cognitivos alterados en los diferentes grupos según inicio de sintomatología motora. Julayanont, P., McFarland, N. R., & Heilman, K. M. (2020). Mild cognitive impairment and dementia in motor manifest Huntington's disease: Classification and prevalence. *Journal of the Neurological Sciences*, 408, 116523.

Entendemos que la tasa de progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington es muy variable, y que no depende exclusivamente del número de repeticiones CAG, ni de la edad o la duración de la enfermedad. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado un artículo en el que se demuestra que existen diferentes formas de presentación y de progresión del deterioro cognitivo, apoyando la existencia de diferentes fenotipos cognitivos.(78) No obstante, aún existe un conocimiento muy limitado sobre cuáles son las alteraciones cognitivas que nos permiten identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de presentar una progresión más rápida y agresiva del deterioro cognitivo. Consideramos por ello que es muy importante seguir investigando en esta línea, con el objetivo no solo de establecer un diagnóstico más certero y consensuado de la presencia de deterioro cognitivo sino también de poder definir patrones con diferente riesgo de progresión entre estadios. Es por ello, que la obtención de una evaluación neuropsicológica formal es clave para identificar que tareas son más sensibles para definir factores pronósticos incluso en estadios iniciales de la enfermedad de Huntington. Asimismo, también se debe profundizar en la identificación de otros mecanismos biológicos o el papel que pueden tener otras proteinopatías posiblemente asociadas a la enfermedad (p.ej: Tau) y aclarar si la suma de estas alteraciones podría contribuir a la heterogeneidad cognitiva tal como ya se ha evidenciado en otras enfermedades neurodegenerativas.(124–126) De manera muy importante, la tipificación adecuada de estos pacientes permitiría homogeneizar las muestras e identificar a los mejores candidatos para los ensayos clínicos modificadores de la enfermedad, especialmente aquellos que utilicen la cognición como medida de resultado primario. Asimismo, la clasificación de los sujetos en grupos de rendimiento cognitivo normal y de

diferentes tipos de MCI puede mejorar la interpretación de los estudios de neuroimagen y contribuir al avance de la comprensión de la neurobiología del deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington.

1.2.2 Instrumentos estandarizados para evaluar la cognición en la enfermedad de Huntington

Las limitaciones comentadas anteriormente, en cuanto al conocimiento hasta la fecha incompleto acerca de las características neuropsicológicas y la fisiopatología del deterioro cognitivo leve (MCI) y la demencia en la enfermedad de Huntington, sumadas a su condición de enfermedad minoritaria, han contribuido al conocimiento incompleto de los subtipos de alteraciones cognitivas y de su mayor o menor riesgo de progresión a la demencia así como, a la falta de desarrollo de instrumentos cognitivos específicos para la enfermedad de Huntington. Además, la evaluación cognitiva de los sujetos con enfermedad de Huntington se ha llevado a cabo mayoritariamente con instrumentos o grupos de pruebas que fueron originalmente diseñados para otras enfermedades o que privilegian la exploración de aspectos atencional-ejecutivos, con el riesgo de negligir aspectos importantes del espectro cognitivo que puede resultar alterado diferencialmente entre sujetos. Llenar este vacío con instrumentos específicos de valoración, diagnóstico y seguimiento de las capacidades cognitivas en la enfermedad de Huntington puede contribuir sustancialmente a un mejor manejo clínico de las personas afectadas y a una mejor selección de sujetos que permita mejorar el rendimiento estadístico de los ensayos clínicos con poblaciones más homogéneas clasificadas según diferentes subtipos.

Como hemos mencionado, en la actualidad, los tests más utilizados tanto por los profesionales que evalúan la cognición en la enfermedad de Huntington, como los que se emplean en el estudio observacional multicéntrico de Enroll-HD (>20.000 participantes) y en los diferentes ensayos clínicos que se llevan a cabo en la enfermedad, resultan insuficientes para evaluar el espectro completo de las posibles alteraciones cognitivas o para permitir una adecuada identificación de subtipos de significación pronóstica que se aparten de las alteraciones más frecuentes presentes en la enfermedad de Huntington. Estos instrumentos de evaluación cognitiva son los que definen la parte cognitiva de la UHDRS e incluyen el Symbol Digit Modalities Test (SDMT), el test de Stroop y la evaluación de la fluidez verbal. No queremos decir que estos instrumentos no sean útiles -de hecho, se han demostrado como componentes esenciales para monitorizar la

progresión y el curso de la enfermedad de Huntington, mostrando unas correlaciones muy significativas con las escalas de evaluación motora y de funcionalidad- (31–34,61,127) pero queda claro que, dado el estado actual de conocimiento, resultan insuficientes para detectar o para categorizar el tipo de deterioro cognitivo que tiene el paciente, ya que se limitan a la evaluación de dominios fronto-ejecutivos.

La escala Huntington's Disease – Cognitive Assessment Battery HD-CAB fue la primera propuesta de batería cognitiva “diseñada” específicamente para usarse en la enfermedad de Huntington. Esta batería supuso un progreso, y se utilizó durante unos años, sobre todo en ensayos clínicos. Como parte positiva, consideraba la evaluación de diversos dominios cognitivos; y como parte negativa, era también un compendio de escalas desarrolladas para otras enfermedades. En la actualidad, su uso ha menguado, probablemente derivado de que requiere de un “elevado” tiempo para ser administrada.(128)

En el año 2018, un grupo de expertos comisionado por la Movement Disorders Society (MDS), realizó una revisión sistemática de la literatura(121) en la que se identificaron las escalas cognitivas más utilizadas en la enfermedad de Huntington, con el objetivo de poder establecer recomendaciones sobre su uso. Se identificaron y evaluaron un total de 17 escalas cognitivas, que incluían: la UHDRS cogscore, el RBANS, la MoCA, la Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), el Frontal Assessment Battery (FAB), la ACE-R, el ADAS-cog, el MMSE, y el HD-CAB entre otras. De todas estas escalas, solo se recomendó la MoCA, y con salvedades. El comité de este estudio, concluyó que se hacía necesario proceder a una validación más completa de las escalas cognitivas disponibles en la actualidad y consideró que era todavía pronto para crear nuevas escalas específicas para esta enfermedad. Siguiendo las líneas generales de estas recomendaciones, nuestro grupo administró recientemente la escala PD-CRS a la población con enfermedad de Huntington tomando como base la de ser una escala que había demostrado unas propiedades clinimétricas excelentes en la EP y que es el único instrumento disponible diseñado específicamente para subclasificar dominios cognitivos que, en la EP, resultan marcadores de progresión a la demencia(129) lo que podía, en nuestra opinión, ser útil en la enfermedad de Huntington. En efecto, si bien la enfermedad de Huntington tiene sus peculiaridades, ambas son enfermedades con un deterioro cognitivo que suele iniciarse con un importante predominio fronto-subcortical al que se le pueden acompañar alteraciones de otros dominios cuya posible afectación resulta de suma importancia

identificar desde fases tempranas. La PD-CRS fue diseñada para detectar todo el espectro de disfunción cognitiva que se presenta durante el curso de la EP y ha demostrado una elevada sensibilidad y especificidad para detectar tanto la disfunción fronto-subcortical como cortical-posterior. Los resultados del estudio recomiendan este instrumento como válido y fiable para evaluar la cognición global, así como, ofrecen por primera vez, puntos de corte para MCI y demencia en la enfermedad de Huntington.(130,131)

En nuestro grupo de investigación, y en colaboración con un grupo internacional dedicado a la enfermedad de Huntington (el Cognitive Phenotype Working Group de la European Huntington's Disease Network) administramos un amplio conjunto de subtests con el objetivo de evaluar cuál de ellos era más sensible a detectar cambios cognitivos en la población presintomática, prodrómica y en estadios iniciales de la EH. En este estudio, incluimos los subtests que forman la escala del MMSE, la PD-CRS y la UHDRS-Cogscore, así como otros procesos cognitivos de interés, que eran una tarea de rotación mental, una prueba de memoria de trabajo visual, una tarea de planificación y una tarea de resolución de problemas aritméticos. El interés en incluir estas tareas deriva de que habían demostrado ser tareas sensibles para esta población en la literatura.(69,84,132–134) La tarea de rotación mental consistió en una variación del “Vandenberg y Kuse Mental Rotation Test”(135); la tarea de memoria de trabajo visual consistía en una variación del test “Corsi Block Tapping Task and Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening”(136,137); la tarea de planificación era parecida a la “one-touch Stocking of Cambridge task”(138); y desarrollamos una tarea de resolución de problemas aritméticos que consistía en operaciones aritméticas escritas con opción de respuesta múltiple. Los resultados de estos estudios recomendaron el uso de la prueba de aritmética en esta población, y derivó en la publicación en 2021, con la autora de esta tesis como primera firmante, de un trabajo realizado específicamente para estudiar las tareas de resolución de problemas aritméticos en población presintomática y sintomática con enfermedad de Huntington.(139) Este estudio demostró que la resolución de problemas aritméticos escritos y con opción múltiple de respuesta, se veía comprometida ya desde estadios premanifiestos en aquellos participantes que se encontraban cerca del inicio del diagnóstico y de manera más notable, en pacientes sintomáticos en estadios tempranos e intermedios de la enfermedad. Asimismo, observamos una asociación significativa entre el tiempo estimado hasta el diagnóstico y el rendimiento global en la tarea de aritmética. Además, también observamos una menor tasa de aciertos a medida

que aumentaba la complejidad de la tarea. Esto no ocurrió en aquellos pacientes presintomáticos que se encontraban lejos del inicio de síntomas, los cuales rindieron igual que los participantes controles. Además, la tarea de resolución de problemas aritméticos se asoció con el rendimiento en varias medidas neuropsicológicas relacionadas con las funciones frontales, como la memoria de trabajo, la atención sostenida, la planificación y la flexibilidad cognitiva. Estas funciones que tienen un papel fundamental en la aritmética -ya que son las que permiten secuenciar, manipular y descomponer información que no se aprendió previamente-, dependen del adecuado funcionamiento del córtex frontal y de su interacción con los ganglios basales a través de los circuitos frontostriatales, que se ven típicamente afectados en la enfermedad de Huntington. Sin embargo, también encontramos asociación entre la resolución de problemas aritméticos y tareas que dependen de redes frontoparietales y corticales, como la rotación mental, la memoria de trabajo visual y las habilidades visuoperceptivas/visuoconstructivas. Aunque estos procesos son indisociables de las funciones ejecutivas por su componente de manipulación de información, nuestros resultados sugirieron la participación de circuitos más posteriores, que se encuentran involucrados en la representación cuantitativa de los números, así como de nuestra representación del espacio que utilizamos para formar imágenes mentales. Estos resultados sugieren que el rendimiento aritmético en la enfermedad de Huntington, y sobre todo cuando la tarea es compleja, puede reflejar un gradiente de disrupción sutil desde estadios iniciales.

1.2.3 Evaluación de la funcionalidad cognitiva en la Enfermedad de Huntington

La aparición de dificultades en la capacidad funcional de los sujetos para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) es una característica común en las enfermedades con deterioro cognitivo y es la base para clasificar a un sujeto en el rango de demencia además de ser un predictor de rendimiento cognitivo.(140,141). De este modo, si bien es criterio de exclusión para MCI, sabemos que las personas con deterioro cognitivo también pueden presentar dificultades en su funcionalidad, y, si bien, siguen siendo independientes, pueden tener un peor rendimiento en las AIVD respecto a controles sanos.(142,143) Si bien las pruebas cognitivas no están diseñadas para determinar la competencia funcional, un rendimiento disfuncional en la en determinado dominio cognitivo, nos puede sugerir la alteración probable de una persona en su independencia funcional y a mayor deterioro cognitivo, mayor inhibición de las funciones diarias.(144) Existen diversos estudios que han demostrado como la afectación de

determinados dominios, puede repercutir en la capacidad de un individuo para dar el consentimiento a un tratamiento específico, en su capacidad de administrar sus finanzas, en su capacidad para conducir, en su capacidad para testar, entre otras.(145–147) Sin embargo, aún se desconoce con exactitud la asociación entre las funciones cognitivas y los cambios en las funciones diarias; y esto resulta esencial no solo para que los profesionales proporcionen intervenciones adecuadas para mantener (o mejorar) el desempeño diario, sino también para que los pacientes y cuidadores puedan tener control sobre los recursos socioeconómicos que tendrán que invertir para su cuidado.(148)

En la actualidad, se sugiere que la determinación de si existe disfuncionalidad en las AIVD no se base exclusivamente en medidas cognitivas y que también intente evidenciarse basándonos en si el funcionamiento del individuo ha disminuido en comparación a su funcionamiento previo. No obstante, lo más habitual para conocer la capacidad de un individuo para poder llevar de manera independiente las gestiones financieras, el manejo de un hogar, la crianza de los niños, el auto-cuidado y los desplazamientos, entre otros muchos, es preguntar a familiares o al propio paciente sobre su capacidad. Esta determinación añade mucha subjetividad tanto por parte del clínico como del familiar, dependerá en gran medida de las preguntas realizadas, y las respuestas pueden ser consecuencia a otras dificultades (ej: afectación motora o conductual).

En la enfermedad de Huntington, que es una enfermedad con un claro componente motor capaz de alterar por sí solo la funcionalidad de los pacientes, no se dispone de instrumentos específicos para determinar el impacto diferencial del deterioro cognitivo en la capacidad funcional y en las actividades de la vida diaria, de los que sí disponen otras enfermedades neurodegenerativas.(148,149) Hasta la fecha, la evaluación funcional en la enfermedad de Huntington no distingue si la disfuncionalidad es consecuencia específicamente de una alteración cognitiva, por problemas conductuales o es consecuencia de la alteración motora. Si bien recientemente se ha sugerido el uso del Neuro-Qol en la enfermedad de Huntington, este instrumento no ha sido tampoco diseñado específicamente para la enfermedad de Huntington y no tiene en consideración las características propias de la enfermedad, como, por ejemplo, la falta de conciencia del déficit.(150,151)

Por todo lo anterior, se hace manifiesto la necesidad de disponer de un instrumento capaz de medir el impacto de la disfunción cognitiva en la EH.

2. HIPÓTESIS

1. La PD-CRS asocia una mayor sensibilidad tanto a efectos de discriminar el estado cognitivo de los pacientes entre normal, deterioro cognitivo leve y demencia, como a efectos de medir la involución cognitiva en el tiempo.
2. El desarrollo de una escala específica de evaluación cognitiva-funcional permite capturar, a través del análisis de la repercusión funcional, el estado cognitivo de los pacientes con un nivel de seguridad similar al observado empleando otras aproximaciones validadas.
3. Los procesos implicados en la resolución de tareas de aritmética empiezan a fracasar en la fase presintomática de la enfermedad, asociando un progresivo empeoramiento en relación a la disfunción de los territorios cerebrales implicados

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Estudiar y profundizar en el conocimiento de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados en la enfermedad de Huntington para ofrecer instrumentos capaces de detectar alteración cognitiva sutil en pacientes en estadios prodrómicos, así como describir los correlatos neuronales asociados y el impacto del deterioro cognitivo en la capacidad funcional para las ABVD.

3.2 Objetivos secundarios

1. Estudiar y comparar las características psicométricas de diferentes instrumentos de evaluación del estado cognitivo global para el cribado (screening) de los cambios cognitivos y de la demencia en la enfermedad de Huntington, así como, la capacidad para monitorizar la progresión del deterioro cognitivo.
2. Desarrollar y validar un instrumento específico de evaluación del impacto del deterioro cognitivo sobre la capacidad funcional.
3. Estudiar y describir los correlatos neuronales que se asocian con el rendimiento aritmético en una muestra de individuos con enfermedad de Huntington en estadio premanifiesto y en estadios tempranos.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1. Artículo 1:

Andrea Horta-Barba, Saul Martínez-Horta, Jesús Pérez-Pérez, Arnau Puig-Davi, Natascia de Lucia, Giuseppe De Michele, Elena Salvatore, Stefanie Kehrer; Josef Priller, Simone Migliore, Ferdinando Squitieri, Anna Castaldo, Caterina Mariotti, Verónica Mañanes, José Luis López-Sendon, Noelia Rodríguez, Asunción Martínez-Descals, Filipa Júlio, Cristina Januário, Marianna Delussi, Marina de Tommaso, Sandra Noguera, Jesús Ruiz-Idiago, Emilia J. Sitek, Renata Wallner, Angela Nuzzi, Javier Pagonabarraga, and Jaime Kulisevsky on behalf the Cognitive Phenotype Working Group of the European Huntington's Disease Network. **Measuring cognitive impairment and monitoring cognitive decline in Huntington's disease: A comparison of assessment instruments.** J Neurol. 2023 Jul; 18:1432-1459.



Measuring cognitive impairment and monitoring cognitive decline in Huntington's disease: a comparison of assessment instruments

Andrea Horta-Barba^{1,2,3,4,5} · Saul Martinez-Horta^{1,2,3,4,5} · Jesús Pérez-Pérez^{1,2,3,4,5} · Arnau Puig-Davi^{2,3,4,5} · Natascia de Lucia^{6,5} · Giuseppe de Michele^{5,6} · Elena Salvatore^{5,6} · Stefanie Kehrer^{5,7} · Josef Priller^{5,7} · Simone Migliore⁸ · Ferdinando Squitieri⁸ · Anna Castaldo^{5,9} · Caterina Mariotti^{5,9} · Veronica Mañanes^{5,10} · Jose Luis Lopez-Sendon^{5,10} · Noelia Rodriguez^{5,11} · Asunción Martinez-Descals^{5,11} · Filipa Júlio^{5,12,13} · Cristina Januário^{5,12,13} · Marianna Delussi^{5,14} · Marina de Tommaso^{5,14} · Sandra Noguera^{5,15} · Jesús Ruiz-Idiago^{5,15} · Emilia J. Sitek^{5,16,17} · Renata Wallner¹⁸ · Angela Nuzzi⁵ · Javier Pagonabarraga^{1,2,3,4,5} · Jaime Kulisevsky^{1,2,3,4,5} on behalf of the Cognitive Phenotype Working Group of the European Huntington's Disease Network

Received: 14 April 2023 / Revised: 30 May 2023 / Accepted: 31 May 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Background Progressive cognitive decline is an inevitable feature of Huntington's disease (HD) but specific criteria and instruments are still insufficiently developed to reliably classify patients into categories of cognitive severity and to monitor the progression of cognitive impairment.

Methods We collected data from a cohort of 180 positive gene-carriers: 33 with premanifest HD and 147 with manifest HD. Using a specifically developed gold-standard for cognitive status we classified participants into those with normal cognition, those with mild cognitive impairment, and those with dementia. We administered the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), the MMSE and the UHDRS cogscore at baseline, and at 6-month and 12-month follow-up visits. Cutoff scores discriminating between the three cognitive categories were calculated for each instrument. For each cognitive group and instrument we addressed cognitive progression, sensitivity to change, and the minimally clinical important difference corresponding to conversion from one category to another.

Results The PD-CRS cutoff scores for MCI and dementia showed excellent sensitivity and specificity ratios that were not achieved with the other instruments. Throughout follow-up, in all cognitive groups, PD-CRS captured the rate of conversion from one cognitive category to another and also the different patterns in terms of cognitive trajectories.

Conclusion The PD-CRS is a valid and reliable instrument to capture MCI and dementia syndromes in HD. It captures the different trajectories of cognitive progression as a function of cognitive status and shows sensitivity to change in MCI and dementia.

Keywords Huntington's disease · Cognition · Neuropsychology · Disease progression · Mild cognitive impairment · Dementia

Introduction

Huntington disease (HD) is a neurodegenerative disorder caused by a CAG repeat expansion in the HTT gene. It is characterized by the progressive development of motor, cognitive and behavioral alterations. Although clinical diagnosis is based on the presence of unequivocal motor abnormalities, almost all individuals with HD develop a gradual process of cognitive deterioration that runs from mild cognitive

impairment, with minimal impact on functional independence, to frank dementia with a dramatic impact on functionality [1–5]. Moreover, relatively subtle cognitive and behavioural changes often precede the motor-based diagnosis of HD by several years [6–8]. However, given the lack of HD-specific approaches to the diagnosis of the various cognitive syndromes occurring in HD [9], the prevalence of the different categories of cognitive impairment at different stages of the disease remains unclear. Besides, the clinimetric properties of the cognitive instruments in use are presently underdeveloped [10].

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 18 July 2023

Springer

While deficits in frontal-executive function, attention, and processing speed have been conceptualized [11, 12] as the most characteristic and representative cognitive features of the disease [13, 14], cognitive impairment in HD appears to be more complex, and several cognitive domains may be affected along the trajectory of neurodegeneration [15–17]. Large multicentric studies, such as the Enroll-HD Study [18], have focused on identifying reliable measures that offer sufficient sensitivity to track disease progression over time. Several cognitive measures with a strong dependence on frontal-related processes, but not devoid of a motor component (i.e.: the Symbol Digit Modality Test (SDMT) or the Stroop Word Reading Test (SWRT)), have demonstrated a strong sensitivity to change [13, 19, 20]. Such measures have become essential components when building composite scores to monitor HD progression [21, 22]. Still, compared with measures for other neurological diseases, instruments currently available are insufficient to classify the degree of CI (i.e.: MCI, dementia) in the HD population. What's more, this deficiency cannot be solved on the basis of addressing a single cognitive process or domain, such as when using the SDMT or the SWRT score. Currently, the only diagnostic approach available is that proposed by the DSM-5 and the use of cutoffs established in other diseases [23–26]. At the present time, therefore, it is difficult to select HD subjects for inclusion in studies of cognitive modifiers and to rate changes in cognition in these patients.

To further our knowledge regarding the utility of the currently instruments we took advantage of the collaborative effort of an international task force and designed a prospective multicentre study in which we administered a set of cognitive tests that addressed global cognitive function. Using a reliable gold-standard for cognitive status, we determined the prevalence of various categories of cognitive impairment in different HD groups. We then addressed and compared the discriminative properties of the UHDRS cog-score and two other global cognitive instruments that have also been used in HD (the MMSE and the PD-CRS). We determined the sensitivity to change of these assessments in the overall sample and in each cognitive group.

Participants and methods

Participants

This multicentre international HD study was coordinated by the Cognitive Phenotype Working Group (CPWG) of the European Huntington's Disease Network (EHDN). Subjects were recruited from 10 centers in Spain, Italy, Germany, Portugal and Poland, and all were participants in the Enroll-HD study [18]. All participants were adults with no neurological disorder other than HD and free of concomitant

illnesses such as history of head injury, drug/alcohol abuse, severe language difficulties, and major psychiatric illness potentially interfering with their performance.

We included 180 gene mutation carriers ($CAG \geq 39$). Participants were classified as premanifest HD (PreHD) if they had a Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) total motor score (TMS) below 5, a diagnostic confidence level (DCL) < 3 and a Total Functional Capacity (TFC) of 13. They were classified as manifest HD (HD) if they had a UHDRS-TMS > 4 and a diagnostic confidence level (DCL) = 4, which means that motor abnormalities are unequivocal signs of HD with $\geq 99\%$ confidence. We calculated the disease burden score assumed as a measure of lifelong exposure to mutant HTT using the formula $DBS = [(CAG - 35.5) \times age]$ [27].

Assessments

We recorded clinical and sociodemographic data regarding age, gender, education, and CAG repeat length. The severity of motor symptoms was rated using the Unified Huntington's Disease Rating Scale Total Motor Score (UHDRS-TMS). The TFC and the UHDRS Independence Scale (IS) were administered to assess patients' functionality [28]. Disease stage was determined based on Shoulson and Fahn criteria [29]. Therefore, patients were classified as Stage I when TFC > 10 , Stage II when TFC was between 6 and 10, and Stage III when TFC < 6 . Patients in stage IV and V were excluded.

To meet the minimum standards to deal with the lack of a validated gold standard for global cognitive status in HD, and in absence of specific and well-defined criteria, we developed a two-step approach similar to those previously used [4, 23]. The first step was the administration of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR) [30] and the Functional Independence Score (FIS). The CDR is a global rating scale which assesses performance in memory, orientation, judgment and problem solving, community affairs, home and hobbies, and personal care. It is based on a scale from 0 to 3, where 0 = no cognitive impairment (CDR = 0), 0.5 = mild cognitive impairment (CDR = 0.5), and ≥ 1 = moderate to severe dementia (CDR ≥ 1). In a second step, a rater blinded to the CDR and FIS score collected the clinician's impression of the patient's cognitive status based on a Likert-like scale, where 0 = absence of significant cognitive impairment, 1 = minor or mild cognitive impairment, and 2 = major cognitive impairment or dementia. Based on this two-step procedure, patients were classified into a given cognitive category when there was an agreement of 100% between the two raters. Accordingly, patients were categorised as cognitively normal (HD-NC) when they had a CDR = 0, a FIS score $> 80\%$, and a second rater impression = 0. Cognitive impairment (HD-MCI) was considered

mild if a CDR = 0.5, a FIS score > 80% and a second rater impression was 1. Dementia (HD-Dem) was categorized as a CDR > 0.5, a FIS score < 80%, and a second rater's impression of 2 [4, 23, 31].

Neuropsychological assessment

Global cognitive status was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) [32] and the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) [33] as screening measures. The MMSE is part of the Enroll-HD protocol and the PD-CRS has recently shown to be a reliable instrument to assess global cognition in HD [23]. The MMSE covers orientation to time and place, attention-concentration, short-term memory, language skills, visuo-constructional abilities and ability to understand and follow instructions. The total MMSE score provides a general measure of global cognition and various cut-off scores are used to classify patients into cognitive categories ranging from mild cognitive impairment to severe dementia. The PD-CRS is composed of 9 subtests that assess immediate verbal memory, confrontation naming, sustained attention, verbal working memory, unprompted drawing of a clock, copy of a clock, delayed free recall, alternating verbal fluency and action verbal fluency. The PD-CRS provides a total score that both in HD and in Parkinson's disease demonstrated to be psychometrically reliable in terms of differentiating patients into cognitive categories [33].

Cognition was also assessed using the set of cognitive tests comprising the UHDRS cognitive section or "cog-score". Accordingly, we administered the Stroop color-naming, the word-reading and interference tests, the phonetic verbal fluency test with letters F, A and S (FAS), and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT). There is no standard regarding the meaning of the total UHDRS cogscore in terms of classification of the severity of cognitive impairment based in this measure. Following randomization, the tests were administered at baseline visit and at two consecutive follow-up visits at 6 and at 12 months.

The study was approved by the local ethics committee at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, and reviewed by the institutional review board at each participating institution. The study was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. All procedures were performed after completion of the written informed consent signed by each participant. The data used in this study are available under request.

Statistical analysis

Data are expressed as means \pm standard deviation (SD) for the continuous variables and as mean range for the ordinal variables. Differences between groups were analyzed using

independent two-tailed *t* tests and analyses of variance (ANOVA) for continuous variables, the Mann–Whitney test for ordinal data, and the χ^2 test for categorical variables. The discriminative capacity of the various cognitive approaches was assessed using a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis to determine the sensitivity, specificity and Area under the Curve (AUC) of the different cut-off scores. Sensitivity to change over time was addressed following several approaches as a function of the interest of the analysis. First, we addressed the mean change from baseline at each time-point and group for each cognitive instrument. The percentage of change from baseline was subjected to repeated measures ANOVA to test for the existence of any kind of interaction in terms of change as a function of group category, time-point and instrument. To address the existence of differences in the dynamics on the rate of change between groups in all of these cognitive measures, we also performed between-groups ANOVA analysis comparing the scores obtained between visits. To compare differences between groups in the mean change between visits, we used a generalized linear mixed-effects model using age, education and UHDRS-TMS. This statistical model was used to mitigate the data missing from the follow-up visits. We also calculated the rate of change from one cognitive category to another along visits using the gold-standard approach. Using a sensitivity-based and specificity-based approach, we then estimated the minimally clinical relevant change associated with an increased risk of moving from one cognitive category to another at 12 months. Finally, we determined the Minimal Clinically Important Difference (MCID) at 6 months and at 12 months for each cognitive variable using an approach based on the determination of the minimum score 1.645 SD away from the mean \pm SD of the difference (CI = 90%). All analysis was performed using IBM-SPSS software (version 26; SPSS, Inc. Armonk, NY) and significance was set at $p < 0.05$.

Results

Clinical and sociodemographic data

The sample consisted of 180 HD gene-mutation carriers (mean age = 49.6 \pm 11.7; mean years of education = 12.3 \pm 4.4; mean TFC = 10.4 \pm 2.8). As seen in Table 1, from the total HD sample, 33 participants were classified as PreHD (mean age = 40.9 \pm 8.7; mean CAG = 42.7 \pm 2.5; mean years of education = 14.5 \pm 4.4; mean TFC = 12.9 \pm 0.4), and 147 as manifest HD (mean age = 51.6 \pm 11.4; mean CAG = 43.5 \pm 2.9; mean years of education = 11.8 \pm 4.2; mean TFC = 9.8 \pm 2.8). No discrepancies were found between raters regarding the cognitive status of patients. According to the gold-standard, among

Table 1 Clinical and sociodemographic characteristics of the sample

| | PreHD (n=33) | HD-NC (n=52) | HD-MCI (n=49) | HD-Dem (n=46) | P |
|------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---|
| Age | 40.9±8.7 | 49.5±9.6 | 52.3±11.1 | 53.2±13.4 | ^a 0.003; ^b <0.001; ^c <0.001; ^d 0.585; ^e 0.340; ^f <0.974 |
| Gender (female/male) | 25/8 | 33/19 | 23/26 | 23/23 | ^a $\chi^2=0.235$; ^b 0.009; ^c 0.021; ^d 0.095; ^e 0.179; ^f <0.765 |
| Education | 14.5±4.4 | 14.4±3.3 | 11.2±4.0 | 9.5±3.8 | ^a 0.999; ^b 0.001; ^c <0.001; ^d <0.001; ^e <0.001; ^f <0.126 |
| CAG | 42.7±2.5 | 42.8±2.4 | 43.4±2.3 | 44.3±3.7 | ^a 0.993; ^b 0.702; ^c 0.069; ^d 0.782; ^e 0.059; ^f <0.388 |
| DBS ¹ | 288.4±98.5 | 349.1±81.9 | 394.3±97.9 | 430.6±113.9 | ^a 0.036; ^b <0.001; ^c <0.001; ^d 0.102; ^e <0.001; ^f 0.281 |
| UHDRS-TMS ² | 1.1±1.6 | 16.8±11.2 | 35.5±15.0 | 47.9±19.7 | ^a <0.001; ^b <0.001; ^c <0.001; ^d <0.001; ^e <0.001; ^f <0.001 |
| TFC ³ | 12.9±0.4 | 12.1±1.0 | 9.9±1.6 | 7.1±2.7 | ^a 0.162; ^b <0.001; ^c <0.001; ^d <0.001; ^e <0.001; ^f <0.001 |
| Disease stage | | | | | |
| Premanifest | 33 | – | – | – | |
| Stage I | – | 49 | 21 | 2 | |
| Stage II | – | 3 | 28 | 34 | |
| Stage III | – | – | – | 10 | |

¹Disease burden score²Unified Huntington's disease rating scale-Total motor score³Total functional capacity⁴Mini-mental state examination⁵Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale^aPreHD vs HD-NC^bPreHD vs HD-MCI^cPreHD vs HD-Dem^dHD-NC vs HD-MCI^eHD-NC vs HD-Dem^fHD-MCI vs HD-Dem

the symptomatic HD group, 52 were classified as HD-NC (mean age = 49.5 ± 9.6; mean CAG = 42.8 ± 2.4; mean years of education = 14.4 ± 3.3; mean TFC = 12.1 ± 1.0), 49 were classified as HD-MCI (mean age = 52.3 ± 11.1; mean CAG = 43.4 ± 2.3; mean years of education = 11.2 ± 4.0; mean TFC = 9.9 ± 1.6) and 46 were classified as HD-Dem (mean age = 53.2 ± 13.4; mean CAG = 44.3 ± 3.7; mean years of education = 9.5 ± 3.8; mean TFC = 7.1 ± 2.7). No participants in the PreHD group were classified as having mild or severe cognitive impairment.

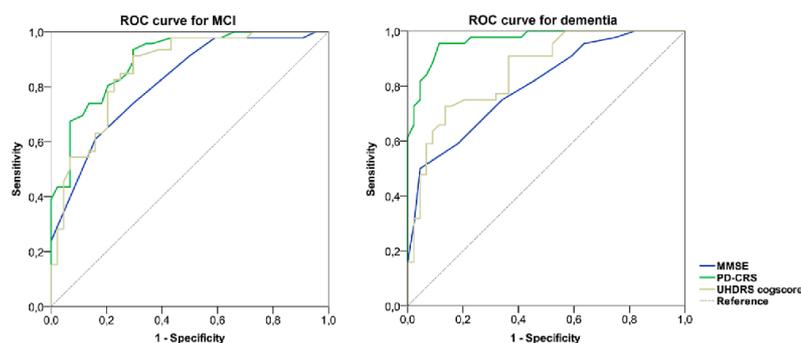
Discriminative capacity of the cognitive approaches

In terms of discriminating between cognitive categories, the validity and reliability of the PD-CRS, the MMSE and the UHDRS cogscore were determined based on Analysis Under The Curve (AUC). This analysis was restricted to the sample of symptomatic participants because all preHD participants were classified as cognitively intact.

As seen in Fig. 1, a PD-CRS total score of 81/82 had a sensitivity of 0.83 and specificity of 0.81 (AUC = 0.898) to discriminate HD patients in the NC group from those in the MCI group. A MMSE total score of 25/26 had a sensitivity of 0.97 and a specificity of 0.39 (AUC = 0.816). Regarding the UHDRS cogscore, a score of 165/166 achieved a sensitivity of 0.84 and a specificity of 0.75 (AUC = 0.863). Focusing on the category of dementia, we found a PD-CRS total score of 61/62 had a sensitivity of 0.88 and specificity of 0.93 (AUC = 0.968). The MMSE total score 20/21 had a sensitivity of 0.97 and specificity of 0.36 (AUC = 0.803), and a UHDRS cogscore of 93/95 had a sensitivity of 0.90 and specificity of 0.54 (AUC = 0.856) to discriminate between the categories MCI and dementia.

Bivariate correlation analysis showed the expected significant associations between the total scores of the various cognitive instruments, with the strongest associations being found between the PD-CRS total score and the UHDRS cogscore ($r = 0.886$; $p < 0.0001$), and between the PD-CRS total score and the MMSE ($r = 0.742$; $p < 0.0001$). The MMSE

Fig. 1 Receiver operating characteristic (ROC) curves illustrating the discriminative properties of the PD-CRS, the MMSE and the UHDRS cogscore



showed a mild but significant association with the UHDRS cogscore ($r=0.656$; $p<0.0001$).

Sensitivity to change over time

Sensitivity to change was addressed in the available population at 6 and 12 months.

Table 2 depicts the mean change at each time-point for each of the cognitive measures in each group based on a linear mixed-effects model using age, education and UHDRS-TMS as covariables. Repeated measures ANOVA showed a significant time \times group interaction in terms of rate of change for the PD-CRS [$F(6,59)=2.337$; $p=0.039$], but not for the MMSE or for the UHDRS cogscore.

For the PD-CRS, in the preHD group, there was a significant change between baseline and 6-month visit [$t(33)=-2.2$; $p=0.045$] in terms of an improvement of 2.9 ± 5.3 points, mostly attributed to learning effects. No significant differences were found between other visits, either for the PD-CRS or the other instruments.

Focusing on the HD-NC, we observed a significant change between 6 and 12 months [$t(52)=2.5$; $p=0.028$] in terms of an improvement of 10.1 ± 16 points for the UHDRS cogscore. No significant differences were found between other visits with any instrument.

In the HD-MCI, there was a significant change for the PD-CRS between baseline and 12-month visit [$t(49)=-3.6$; $p=0.001$] in terms of a decrease of -5.8 ± 8.4 points. We also noted a significant change between the 6-month and 12-month visit [$t(49)=2.2$; $p=0.046$] in terms of an improvement of 5.5 ± 9.7 points. No significant differences were found between baseline and 6-month visit. For the MMSE, no significant differences were found between visits. And for the UHDRS cogscore, significant differences were found between baseline and 12-months [$t(49)=2.2$; $p=0.035$] in terms of an improvement of 9.0 ± 19.3 points. No significant differences were found between baseline and the 6-month visit, or between the 6-month and 12-month visit.

The HD-Dem showed a significant change for the PD-CRS between baseline and 12-month visit [$t(46)=-3.4$; $p=0.002$], consisting of a decrease of -4.6 ± 7.7 points. No significant differences were found between other visits. For the MMSE and the UHDRS cogscore, no significant differences were found between any visits.

Figure 2 depicts the trajectories of changes (represented as percentage of change) in cognitive measures and groups. Both the HD-MCI and HD-Dem groups showed a pattern of progressive worsening, clearly captured with the PD-CRS and with the UHDRS cogscore, but not with the MMSE. In the preHD group, no instrument captured significant decreases in performance, but learning effects were observed between baseline and 6-month follow-up.

At the 12-month visit we calculated the rate of conversion from one category to another, both for the HD-NC and HD-MCI groups. For the HD-NC group, 7.7% of participants converted to HD-MCI, and 1.9% converted to HD-Dem. In the HD-MCI group, the proportion of participants who converted to HD-Dem reached 16.3%. To estimate the minimally clinical relevant change associated with an increased risk for moving from one category to another at 12 months, we performed a sensitivity-based and specificity-based approach. In the overall sample of symptomatic participants, ROC curves indicated that a change of 9/10 points in the PD-CRS total score indicated a significant change associated with moving to another cognitive category (sensitivity = 0.984; specificity = 0.800, AUC = 0.972; 95% CI 0.935–1.000). Regarding the other cognitive measures, we found an AUC = 0.436 for the MMSE, and AUC = 0.323 for the UHDRS cogscore. Thus, these measures did not reach minimal significance of AUC > 0.5.

Regarding each category, in the HD-NC group, a change of 5/6 points in the PD-CRS (sensitivity = 0.875; specificity = 1, AUC = 0.981; 95% CI 0.939–1.000) was associated with the transition to another cognitive category. With an AUC = 0.419 and an AUC = 0.452, neither the MMSE nor the UHDRS cogscore reached minimal significance. In the HD-MCI, a decrease of 7/8 points in the PD-CRS

Table 2 Linear mixed-effects models with covariables (age, education and UHDRS)

| | PreHD | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------|-------------------|-------------|------------|------------|----------|-------------------|
| | HD-NC | | | | | HD-MCI | | | | |
| | Baseline | 6 months | 12 months | P global | P dif groups | Baseline | 6 months | 12 months | P global | P dif groups |
| PD-CRS ⁵ total score | 105.7 ± 1.9 | 107.7 ± 1.9 | 106.6 ± 2.2 | 0.211 | 0.438/1.000/1.000 | 93.2 ± 1.6 | 95.6 ± 2.2 | 92.6 ± 2.2 | 0.101 | 0.090/0.654/0.043 |
| MMSE ⁴ | 28.8 ± 0.3 | 29.4 ± 0.4 | 28.9 ± 0.4 | 0.204 | 0.249/1.000/0.953 | 28.4 ± 0.2 | 28.5 ± 0.4 | 28.5 ± 0.3 | 0.944 | 0.842/0.753/0.965 |
| UHDRS Cogscore | 262.3 ± 6.5 | 269.5 ± 7.7 | 262.1 ± 7.1 | 0.443 | 1.000/1.000/0.657 | 211.2 ± 7.0 | 216 ± 7.5 | 206 ± 7.9 | 0.286 | 0.984/0.140/0.215 |
| | HD-DEM | | | | | HD-DEM | | | | |
| | Baseline | 6 months | 12 months | P global | P dif groups | Baseline | 6 months | 12 months | P global | P dif groups |
| PD-CRS ⁵ total score | 72.9 ± 1.5 | 72.3 ± 2.2 | 67.0 ± 2.1 | 0.003 | 0.679/0.001/0.019 | 46.8 ± 1.6 | 45.4 ± 1.8 | 41.8 ± 1.7 | 0.003 | 0.387/0.001/0.021 |
| MMSE ⁴ | 25.9 ± 0.3 | 24.3 ± 1.4 | 25.3 ± 0.4 | 0.189 | 0.202/0.085/0.369 | 22.3 ± 0.5 | 22.7 ± 0.7 | 21.0 ± 0.6 | 0.042 | 0.390/0.027/0.014 |
| UHDRS Cogscore | 142.6 ± 6.1 | 140.6 ± 7.8 | 133.1 ± 7.2 | 0.076 | 0.715/0.023/0.203 | 88.6 ± 4.6 | 81.1 ± 5.9 | 77.6 ± 6.8 | 0.231 | 0.180/0.103/0.538 |

(sensitivity, 0.850%; specificity 1.000%, AUC = 0.975; 95% CI 0.927–1.000) indicated a significant change. The AUC for the other cognitive measures did not reach significance (AUC = 0.412 for the MMSE, and AUC = 0.176 for the UHDRS cogscore).

Regarding the MCID, Table 3 shows the minimum change with a 90% CI for being a significant change between visits, for each cognitive instrument and group.

Discussion

In this study, we aimed to determine the discriminative properties of cognitive instruments to establish a more reliable approach to the study of cognitive status in HD patients. We addressed the sensitivity of these instruments to change at different time-points, determined the rate of conversion among categories, and computed the minimum change expected to occur in the different scales as a function of an increased risk for worsening in terms of category conversion.

Our results favor the PD-CRS over the MMSE and the UHDRS cogscore, and provide reliable cutoff scores to differentiate cognitive categories in HD. Notably, these cutoff scores were equivalent to those obtained in a previous study and cohort, and showed excellent sensitivity and specificity values. Our results confirm both the validity of the PD-CRS to assess global cognitive status in HD individuals and the reliability of cutoff scores of 81/82 to discriminate HD subjects with MCI and with dementia, respectively. For the MMSE, the common cutoffs of 25/26 and 20/21, respectively, showed the best discriminative capacity between MCI and dementia. However, the sensitivity and specificity values associated with these cutoffs were significantly lower than the minimum standards required to consider the instrument valid [34]. Thus, according to our results, the MMSE does not appear to qualify as a suitable instrument to detect MCI and/or dementia in the context of HD.

The UHDRS cogscore has been used for several years in the context of multicenter observational clinical trials [18, 35]. Several measures comprising this composite score are extremely sensitive to overall disease progression as has been shown in previous studies. However, to date, no study has provided a meaningful clinical significance of the UHDRS cogscore in terms of its use to determine the cognitive status of the patients. Our study fills this gap and shows that the UHDRS cogscore cutoffs obtained for MCI and dementia have an acceptable sensitivity and specificity relationship. However, the UHDRS cogscore is still a combination of tests based primarily on executive, attentional and psychomotor processes that certainly do not cover the broad spectrum of cognitive impairment that can be heterogeneously present in HD people. Therefore, although our findings indicate that it is useful to discriminate between cognitive

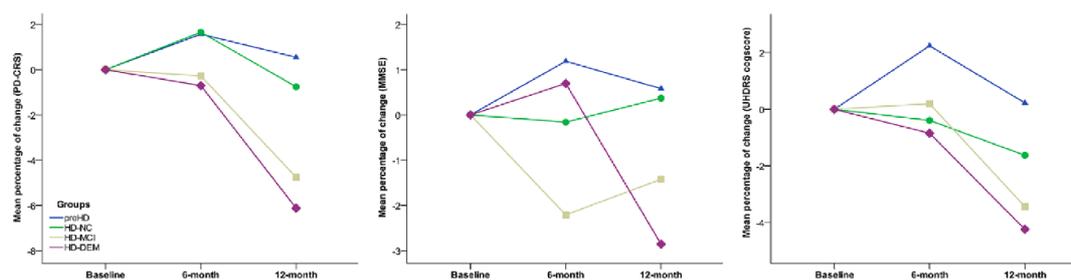


Fig. 2 Cognitive trajectory in terms of percentage of change with respect to baseline along follow-up visits for each cognitive instrument and group

Table 3 Minimally Clinically Important Difference (MCID) for each group, timepoint, and instrument

| | preHD | | Overall sample (symptomatic) | | HD-NC | | HD-MCI | | HD-Dem | |
|----------|---------|----------|------------------------------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
| | 6-month | 12-month | 6-month | 12-month | 6-month | 12-month | 6-month | 12-month | 6-month | 12-month |
| PD-CRS | 9.8 | 10.7 | 9.9 | 13.4 | 12.6 | 10.8 | 9.4 | 15.8 | 10.5 | 13.8 |
| MMSE | 3.7 | 3.4 | 5.9 | 4.3 | 3.7 | 3 | 8.9 | 4 | 3.9 | 5.9 |
| Cogscore | 45.2 | 20.8 | 22.8 | 29.3 | 19.3 | 24 | 23.3 | 29.8 | 28.6 | 40.1 |

categories, a more global scale should be preferred when the objective is also to explore the global cognitive status of an HD subject.

In relation to sensitivity to change, it is noteworthy that the only instrument that showed significant differences in the rate of progression at 6 and 12 months was the PD-CRS. This means that while the UHDRS cogscore or any measure sensitive to disease progression changes over time, the trajectory of this change when using instruments such as the MMSE or the UHDRS cogscore is the same regardless of the cognitive status of the patients. Because it is conceptually evident that the trajectory of cognitive changes can be expected to differ depending on the cognitive status of the patients, it could be assumed that, from the point of view of cognitive assessment, an efficient instrument should be able to distinguish trajectories of the different cognitive groups. This does not occur in the case of the MMSE or the UHDRS cogscore, but it is evident and significant in the case of the PD-CRS. Specifically, the PD-CRS is the only instrument that showed significant involucional changes throughout the 12-month follow-up in both the HD-MCI group and the HD-Dem group.

Regarding the rate of conversion from one cognitive category to another one, we provide evidence that in our cohort, during the follow-up period, 7.7% of participants from the HD-NC group converted to HD-MCI, 1.9% converted to dementia, and 16.3% converted from HD-MCI to dementia. We consider that taking these category changes into account

is relevant once we have been able to show that the trajectory of cognitive measures differs depending on the category to which the subjects belong. This implies that when monitoring the trajectory of HD patients (i.e., in the context of a clinical trial) it is essential to know each patient's cognitive status to be able to accurately understand the meaning of the changes or stability observed in the measures used.

Analysis of the changes in the various cognitive measures associated with the rate of conversion from one category to another showed that a change of 9/10 points in the PD-CRS was associated with a change in cognitive category regardless of the category to which the subjects belonged. Focusing on individuals in the HD-NC group, a 5/6-point change was reliably associated with conversion from one category to the other, whereas in the HD-MCI group, a 7/8-point change was required for transition to dementia. These measures of relevant cognitive changes were statistically valid only for the PD-CRS, and the values obtained for the MMSE or the UHDRS cogscore did not reach the minimum required. In this regard, this does not call into question the demonstrated sensitivity of the UHDRS cogscore to track disease progression, but it does demonstrate that it lacks validity for the purpose of tracking conversion to MCI or to dementia.

Finally, we considered it useful to study the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for each instrument in the whole sample and in each group. This approach allows us to determine whether an observed change—regardless of whether we are talking about

transition or change of cognitive category—is statistically significant. This is particularly useful in the context of monitoring disease progression, such as in interventional studies. Our results show that the MCID is different for each instrument, group, and time point. Therefore, when these instruments are used in the monitoring of cognitive status in people with HD, they must be adjusted according to the time interval studied and the group or cognitive category.

In summary, current diagnostic criteria for the cognitive syndromes in HD are limited and the need for reliable instruments to assess cognitive status is evident. The PD-CRS shows excellent discriminative properties that have been replicated in two studies and in two different cohorts [4, 23]. Despite the lack of specific definitions of MCI and dementia in HD, this tool shows adequate discrimination between cognitive groups. It is sensitive to change both in relation to conversion from one cognitive category to another and also in relation to monitoring the progression of cognitive deterioration. Besides, it is the only instrument available to date that is able to show the different trajectories of cognitive deterioration. In parallel, we provide the cutoffs that can be used for the PD-CRS, MMSE, and UHDRS cogscore to discriminate between cognitive groups. Especially with regard to the UHDRS cogscore, we believe our findings are particularly useful as these tests continue to be widely used in observational studies of large cohorts of patients (i.e.: Enroll-HD). Having this approximation based on the cutoffs thus allows us to exploit the data from this study according to this type of classification.

We are fully aware that the PD-CRS is merely a screening approach for overall cognitive status, which, although it has several strengths compared to other screening instruments, is not without limitations. Cognitive manifestations in HD encompass changes in processes that are not covered by the PD-CRS. This means that a comprehensive assessment of patients' cognitive status should follow the standards of neuropsychological assessment, taking into account the role of processes such as certain language impairments [36, 37] or social cognition [38–40], as well as specific neuropsychiatric manifestations [41, 42]. Also, the PD-CRS does not explore relevant processes in the HD context such as psychomotor speed and word reading [11, 43]. However, further analysis of present data showing that a global scale such as the PD-CRS performs well in an HD population may serve to complement or recombine current instruments and contribute to the design of new tools.

This study has other points to consider. First, other instruments, such as the MoCA, could be explored in future studies for their discriminative capacity and sensitivity to change in HD. Second, the restrictions imposed by the pandemic contributed to an unexpectedly high rate of follow-up losses that may have somehow influenced some results.

Nevertheless, a considerably representative sample was still examined at the three time points of the study.

Acknowledgements The authors wish to thank all the study participants and their families for taking part in the study.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations

Conflicts of interest Nothing to report.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Hart EP, Dumas EM, Giltay EJ, Middelkoop HAM, Roos RAC (2013) Cognition in Huntington's disease in manifest, premanifest and converting gene carriers over ten years. *J Huntingtons Dis* 2(2):137–147
- Zhang Y, Zhou J, Gehl CR, Long JD, Johnson H, Magnotta VA et al (2021) Mild cognitive impairment as an early landmark in Huntington's disease. *Front Neurol* 12(July):1–10
- Duff K, Paulsen J, Mills J, Beglinger LJ, Moser DJ, Smith MM et al (2010) Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology* 75(6):500–507
- Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Pérez-Pérez J, Sampedro F, Puig-Davi A, Pagonabarraga J et al (2022) Measuring the functional impact of cognitive impairment in Huntington's disease. *J Neurol [Internet]* 269(7):3541–3549. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10955-2>
- Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B et al (2020) Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease. *NeuroImage Clin [Internet]* 28(1):102415. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102415>
- Walker FO (2007) Huntington's disease. *Lancet* 369(9557):218–228
- Paulsen JS, Miller AC, Hayes T, Shaw E (2017) Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis [Internet]. *Handbook of clinical neurology*, vol 144, 1st edn. Elsevier, Oxford, pp 69–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7>
- Paulsen JS, Smith MM, Long JD (2013) Cognitive decline in prodromal Huntington disease: implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(11):1233–1239
- Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC et al (2019) Movement disorder society task force viewpoint: Huntington's disease diagnostic categories. *Mov Disord Clin Pract* 6(7):541–546

10. Mestre TA, Bachoud-Lévi AC, Marinus J, Stout JC, Paulsen JS, Como P et al (2018) Rating scales for cognition in Huntington's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 33(2):187–195
11. Snowden JS (2017) The neuropsychology of Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 32(7):876–887
12. Ross CA, Tabrizi SJ (2011) Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 10(1):83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
13. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D et al (2009) Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* [Internet]. 8(9):791–801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70170-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70170-X)
14. Dogan I, Eickhoff SB, Schulz JB, Shah NJ, Laird AR, Fox PT et al (2013) Consistent neurodegeneration and its association with clinical progression in huntington's disease: a coordinate-based meta-analysis. *Neurodegener Dis* 12(1):23–35
15. Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B et al (2008) Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 131(4):1057–1068
16. Sampedro F, Martínez-Horta S, Perez-Perez J, Horta-Barba A, Martin-Lahoz J, Alonso-Solis A et al (2019) Widespread increased diffusivity reveals early cortical degeneration in huntington disease. *Am J Neuroradiol* 40(9):1464–1468
17. Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Perez-Perez J, Sampedro F, De LN, De MG et al (2021) Arithmetic word-problem solving as cognitive marker of progression in pre-manifest and manifest Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 10(4):459–468
18. Landwehrmeyer GB, Fitzer-Attas CJ, Giuliano JD, Gonçalves N, Anderson KE, Cardoso F et al (2017) Data analytics from Enroll-HD, a global clinical research platform for Huntington's disease. *Mov Disord Clin Pract* 4(2):212–224
19. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RAC, Durr A, Leavitt B, Owen G et al (2012) Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* [Internet] 11(1):42–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70263-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70263-0)
20. Abeyesinghe PM, Long JD, Razi A, Pustina D, Paulsen JS, Tabrizi SJ et al (2021) Tracking Huntington's disease progression using motor, functional, cognitive, and imaging markers. *Mov Disord* 36(10):2282–2292
21. Tabrizi SJ, Schobel S, Gantman EC, Mansbach A, Borowsky B, Konstantinova P et al (2022) A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. *Lancet Neurol* [Internet]. 21(7):632–644. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00120-X)
22. Schobel SA, Palermo G, Auinger P, Long JD, Ma S, Khwaja OS et al (2017) Motor, cognitive, and functional declines contribute to a single progressive factor in early HD. *Neurology* 89(24):2495–2502
23. Martínez-Horta S, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Sampedro F, de Lucia N, De Michele G et al (2020) Utility of the Parkinson's disease-Cognitive Rating Scale for the screening of global cognitive status in Huntington's disease. *J Neurol* [Internet] 267(5):1527–1535. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09730-6>
24. Ringkøbing SP, Larsen IU, Jørgensen K, Vinther-Jensen T, Vogel A (2020) Cognitive screening tests in Huntington gene mutation carriers: examining the validity of the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment. *J Huntingtons Dis* 9(1):59–68
25. Beglinger LJ, Duff K, Allison J, Theriault D, O'Rourke JJF, Leserman A et al (2010) Cognitive change in patients with Huntington disease on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *J Clin Exp Neuropsychol* 32(6):573–578
26. Toh EA, MacAskill MR, Dalrymple-Alford JC, Myall DJ, Livingston L, Macleod SAD et al (2014) Comparison of cognitive and UHDRS measures in monitoring disease progression in Huntington's disease: a 12-month longitudinal study. *Transl Neurodegener* 3(1):1–10
27. Penney JB, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH (1997) CAG repeat number governs the development rate of pathology in huntington's disease. *Ann Neurol* 41(5):689–692
28. Group HS (1996) Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 11(2):136–142
29. I Shoulson Sf. Huntington disease: clinical care and evaluation. 1979. p. 1–3.
30. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140(6):566–572
31. Peavy GM, Jacobson MW, Goldstein JL, Hamilton JM, Kane A, Gamst AC et al (2010) Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord* 25(9):1163–1169
32. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The mini-mental state examination. *J Am Geriatr Soc* 40:922–935
33. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A (2008) Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(7):998–1005
34. Trevethan R (2017) Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilitys, and pitfalls in research and practice. *Front Public Heal* 5(November):1–7
35. Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett S, Wild EJ, Tabrizi SJ et al (2011) Observing Huntington's disease: The European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(12):1409–1412
36. Jacquemot C, Bachoud-Lévi AC (2020) Striatum and language processing: where do we stand? *Cognition* 2021(213):104785
37. De Diego-Balaguer R, Couette M, Dolbeau G, Dürr A, Youssov K, Bachoud-Lévi AC (2008) Striatal degeneration impairs language learning: evidence from Huntington's disease. *Brain* 131(11):2870–2881
38. Eddy CM, Rickards HE (2014) Interaction without intent: the shape of the social world in Huntington's disease. *Soc Cogn Affect Neurosci* 10(9):1228–1235
39. Puig-Davi A, Martínez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Campolongo A et al (2021) Cognitive and affective empathy in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 10(3):323–334
40. Sprengelmeyer R, Young AW, Baldas EM, Ratheiser I, Sutherland CAM, Müller HP et al (2016) The neuropsychology of first impressions: evidence from Huntington's disease. *Cortex* [Internet]. 85:100–115. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.10.006>
41. Van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H et al (2014) Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(12):1411–1418
42. Martínez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J et al (2016) Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 25:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008>
43. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ané MN et al (2003) Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 61(12):1702–1706

Authors and Affiliations

Andrea Horta-Barba^{1,2,3,4,5}  · Saul Martínez-Horta^{1,2,3,4,5} · Jesús Pérez-Pérez^{1,2,3,4,5} · Arnau Puig-Davi^{2,3,4,5} · Natascia de Lucia^{6,5} · Giuseppe de Michele^{5,6} · Elena Salvatore^{5,6} · Stefanie Kehrer^{5,7} · Josef Priller^{5,7} · Simone Migliore⁸ · Ferdinando Squitieri⁸ · Anna Castaldo^{5,9} · Caterina Mariotti^{5,9} · Veronica Mañanes^{5,10} · Jose Luis Lopez-Sendon^{5,10} · Noelia Rodríguez^{5,11} · Asunción Martínez-Descals^{5,11} · Filipa Júlio^{5,12,13} · Cristina Januário^{5,12,13} · Marianna Delussi^{5,14} · Marina de Tommaso^{5,14} · Sandra Noguera^{5,15} · Jesús Ruiz-Idiago^{5,15} · Emilia J. Sitek^{5,16,17} · Renata Wallner¹⁸ · Angela Nuzzi⁵ · Javier Pagonabarraga^{1,2,3,4,5} · Jaime Kulisevsky^{1,2,3,4,5} on behalf of the Cognitive Phenotype Working Group of the European Huntington's Disease Network

✉ Jaime Kulisevsky
jkulisevsky@santpau.cat

- ¹ Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona (UAB), Bellaterra, Spain
- ² Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain
- ³ Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain
- ⁴ Centro de Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain
- ⁵ European Huntington's Disease Network (EHDN), Ulm, Germany
- ⁶ University of Naples "Federico II", Naples, Italy
- ⁷ Department of Neuropsychiatry, Charité-Universitätsmedizin in, Berlin, Germany
- ⁸ Huntington and Rare Diseases Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo Della Sofferenza Research Hospital, San Giovanni Rotondo, Italy
- ⁹ Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy

- ¹⁰ Department of Neurology, Hospital Universitario Ramon Y Cajal, Madrid, Spain
- ¹¹ Department of Neurology, Fundación Jimenez Diaz, Madrid, Spain
- ¹² Coimbra Institute for Biomedical Imaging and Translational Research-CIBIT, University of Coimbra, Coimbra, Portugal
- ¹³ Neurology Department, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal
- ¹⁴ Applied Neurophysiology and Pain Unit, Apulian Center for Huntington's Disease SMBNOS Department, "Aldo Moro" University, Bari, Italy
- ¹⁵ Hospital Mare de Deu de La Mercè, Barcelona, Spain
- ¹⁶ Department of Neurological and Psychiatric Nursing, Faculty of Health Science Medical, University of Gdansk, Gdańsk, Poland
- ¹⁷ Department of Neurology, St. Adalbert Hospital, Copernicus, Gdańsk, Poland
- ¹⁸ Department of Psychiatry, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland

4.2. Artículo 2:

Andrea Horta-Barba, Saül Martínez-Horta, Jesus Pérez-Pérez, Frederic Sampedro, Arnau Puig-Davi, Javier Pagonabarraga, Jaime Kulisevsky. **Measuring the functional impact of cognitive impairment in Huntington's disease.** J Neurol. 2022 Jul; 269 (7): 3541-3549.



Measuring the functional impact of cognitive impairment in Huntington's disease

Andrea Horta-Barba^{1,2,3,4,5} · Saül Martínez-Horta^{1,2,3,4,5} · Jesus Pérez-Pérez^{1,2,3,4,5} · Frederic Sampedro^{1,3} · Arnau Puig-Davi^{1,3} · Javier Pagonabarraga^{1,2,3,4} · Jaime Kulisevsky^{1,2,3,4,5}

Received: 1 September 2021 / Revised: 28 December 2021 / Accepted: 29 December 2021 / Published online: 21 January 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Background Patients with Huntington's disease (HD) exhibit a variable predominance of cognitive, behavioral and motor symptoms. A specific instrument focusing on the impact of cognitive impairment in HD over functional capacity is lacking.

Objective To address the need for a brief and specifically developed HD questionnaire able to capture functional aspects suspected to be sensitive to cognitive impairment.

Methods We developed and validated the "Huntington's Disease-Cognitive Functional Rating Scale" (HD-CFRS) in 78 symptomatic carriers of the Huntington's disease mutation. We also administered the HD-CFRS to a knowledgeable informant to measure the level of agreement. To explore the association between HD-CFRS scores and participants' cognitive status, we administered objective measures of cognition. Participants were classified as cognitively preserved (HD-NC), as having mild cognitive impairment (HD-MCI), or as having dementia (HD-Dem).

Results The HD-CFRS showed concurrent validity and internal consistency in the three groups. HD carriers and informants in the HD-NC group obtained similar HD-CFRS scores. However, in patients with mild cognitive impairment and dementia, informants reported greater functional impairment than HD participants. The HD-CFRS total score showed strong correlations with measures assessing cognition.

Conclusions These findings support the utility of the HD-CFRS as a brief and reliable instrument to measure functional defects associated with cognitive impairment in HD. We believe this questionnaire could be a useful tool both for clinical practice and research.

Keywords Huntington's disease · Cognition · Functional assessment · Functionality · Cognitive impairment

Introduction

Huntington's disease (HD) is an autosomal-dominant monogenetic neurodegenerative disease caused by a cytosine–adenine–guanine (CAG) trinucleotide repeat expansion in the *HTT* gene [1]. Clinically, HD is characterized by a complex constellation of progressive motor abnormalities, cognitive decline and neuropsychiatric symptoms starting around mid-adulthood [2]. In association with the worsening of HD symptoms, all patients experience a progressive loss of functional independence [3]. The clinical stages of HD are defined on the basis of the degree of independence in functional capacity [4]. In HD, functionality is commonly addressed using the Total Functional Capacity (TFC) score and the Functional Assessment Scale (FAS) from the functional assessment of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) [5]. The TFC rates the level of functional

✉ Jaime Kulisevsky
jkulisevsky@santpau.cat

¹ Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas 90, 08041 Barcelona, Spain

² Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (U.A.B.), Barcelona, Spain

³ Institut d'Investigacions Biomèdiques-Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain

⁴ Centro de Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain

⁵ European Huntington's Disease Network (EHDN), Ulm, Germany

independence in five domains: occupation, finances, domestic chores, activities of daily living (ADLs), and care. Each of these domains is rated based on the patient's capacity to independently perform these activities. The FAS scale is based on 25 yes/no questions and qualifies abilities to independently perform ADLs. Given that both the TFC and the FAS provide a global measure of patients' functional capacity, these instruments have been extensively used as outcome measures and classification parameters in clinical trials and in other research settings [6, 7].

Patients with HD present a variable predominance and severity of cognitive, motor, and behavioral symptoms, all of which may contribute to functional capacity in a different way. However, the TFC and the FAS do not distinguish between the independent contribution of each of these domains, or those of mixed domains, to patients' global functionality. Further characterizing the influence of each domain on overall functioning may help routine clinical practice and research because changes in functional independence may be driven differently by motor, cognitive, or behavioral symptoms. Functional HD-specific instruments that can be used to assess the contribution of each of these symptoms are needed.

Progressive cognitive impairment is an essential feature of HD and the development of dementia is an inevitable consequence [8, 9]. Cognitive changes have an enormous impact on functional capacity in patients with neurodegenerative disease [10–12] or other conditions involving damage to the central nervous system damage [13]. Accordingly, instruments focusing on the impact of cognitive impairment on functional capacity have been developed in clinical contexts such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and stroke [14–18]. Although functional assessment instruments in HD include items that can be influenced by cognitive changes, none of the instruments currently available is able to specifically isolate the impact of cognitive impairment on functionality. It was recently suggested that the Neuro-Qol cognitive measure questionnaire has psychometric properties [19] that are appropriate for HD and could reliably address cognitive status by assessing executive functions and general concerns [20, 21]. However, although it focuses on daily living, the Neuro-Qol is not exactly a cognitive-functional assessment instrument. It was not specifically developed for HD and it does not consider the influence of patients' lack of awareness.

To overcome the lack of HD-specific cognitive-functional assessment instruments, we developed the "Huntington's Disease-Cognitive Functional Rating Scale" (HD-CFRS). The approach we used was the one we used previously to develop a Parkinson's disease-specific cognitive-functional assessment scale [14].

The HD-CFRS is a 5-min questionnaire specifically developed to capture a wide range of functional aspects

considered to be affected by cognitive impairment but not by motor and neuropsychiatric symptoms. It is composed of 12 items that determine the degree of difficulty in performing activities of daily living involving dual tasking, sustained attention, planning and organization, problem solving, verbal expression, comprehension, temporal and spatial orientation, and memory.

The main aims of the present study were to study the psychometric properties of the HD-CFRS so as to provide the HD community with a specific screening method to capture the impact of cognitive changes on daily living functionality and an instrument of potential usefulness as a functional outcome measure in interventional trials.

Methods

Participants

We prospectively recruited 78 symptomatic, early-to-mild gene-mutation carriers (CAG > 39) from the HD outpatient clinic in the Movement Disorders Unit at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona. Each gene-mutation carrier was accompanied by a knowledgeable informant (KI) such as their caregiver, partner, or family member. Exclusion criteria were presence of a neurological disorder other than HD, history of head trauma, epilepsy, drug abuse, non-corrected visual problems, active major psychotic or delusional syndrome, and severe language difficulties.

All patients and KI gave written informed consent. The study protocol was reviewed and approved by the local research ethics committee at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and the study was performed in compliance with the 1964 Declaration of Helsinki and latter amendments.

Procedure

We recorded sociodemographic and clinical data, including age, education level, CAG repeat length, cognitive status and severity of neuropsychiatric symptoms. Each study visit included the administration of a battery of cognitive, behavioral, motor and functional assessments. Motor status and disease severity were assessed by a neurologist. Disease stage was determined according to the Shoulson and Fahn staging for HD [4]. Motor symptoms were rated using the UHDRS total motor score (UHDRS-TMS). The disease burden score (DBS) was calculated using the formula $([CAG - 35.5] \times \text{age})$ [22]. Functionality was assessed with the UHDRS Functional Assessment Scale (FAS), the Independence scale (IS) and the TFC.

Behavioral symptoms were assessed using the short form of the Problem Behavior Assessment for HD (PBA-s) [23]. The PBA-s consists of a semi-structured interview designed

to cover several neuropsychiatric symptoms occurring in HD by assessing their severity and frequency over the past 4 weeks. The PBA-s was administered simultaneously to both the HD carrier and the KI.

The screening measures used to assess global cognitive status were the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS). The PD-CRS has shown to be a reliable instrument to assess global cognition in HD, allowing patients to be classified into groups according to the severity of cognitive impairment [24]. The MMSE has been tested as a cognitive screening test for use in HD [25, 26], and despite, its limitations in terms of sensitivity to cognitive changes in this disorder, it provides measurements that are not covered by the PD-CRS and that may be relevant for the present study (i.e., temporal and spatial orientation). As additional cognitive measures, we administered the Stroop color-naming test, the word-reading and interference tests, the phonetic verbal fluency test with letters F, A and S (FAS), the semantic verbal fluency test (animals), parts A and B of the Trail Making Test (TMT), and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

The HD-CFRS was administered to all participants and KI to measure the agreement between them. Because HD is associated with a significant pattern of lack of awareness about the severity and functional repercussion of symptoms [27, 28], we compared the HD-CRS total score provided by the KI to the total score provided by gene-mutation carriers. We also calculated the time it took to administer the HD-CFRS to both participants and KI. Global cognitive status, behavior and the HD-CFRS were assessed by a trained neuropsychologist, expert in HD.

To explore the discriminative capacity of the HD-CFRS to classify patients according to global cognitive status, we used an approach based on the combination of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR) and the Independence Scale (IS) [24, 29]. The CDR is used to characterize cognitive and functional performance in memory, orientation, judgment and problem solving, community affairs, home and hobbies, and personal care. A CDR rated as 0 means absent cognitive impairment, 0.5 indicates questionable/very mild cognitive impairment, and ratings between 1 and 3 indicate the presence of mild-to-severe cognitive deficits. The IS scale is based on 25 yes/no questions and qualifies the ability to independently perform ADLs. Based on the answers provided, a score of "independence" is computed, ranging from 100% (no special care needed) to 10% (tube-fed, total bed care). A score above 80% means that the participant remains employed, does household chores, and manages finances. Accordingly, patients with a CDR score of 0 and IS score > 80% were classified as cognitively preserved (HD-NC), those with a CDR of 0.5 and IS score > 80% were classified as having mild cognitive impairment (HD-MCI), and those with a CDR \geq 1 and IS score \leq 80% were classified as

having major cognitive impairment in the range of dementia (HD-Dem).

HD-CFRS development and administration

The HD-CFRS is a semi-structured interview designed to measure cognitive-related functional changes in HD. It comprises 12 items, scored in a Likert-like manner, that have been specifically developed to take into account the prototypical neuropsychological characteristics of HD [8, 9, 30]. For the item development, expert members of an HD specialized unit met and generated items that were sufficiently sensitive to detect the most affected cognitive domains in HD. In addition, they examined the wording to make sure it was comprehensible. In a pre-testing stage, the interview was then randomly administered to patients visiting the HD unit. After receiving input from patients and informants, we modified the scale slightly to make it more understandable, and decided to administer it as a semi-structured interview. The items comprising the HD-CFRS assess dual tasking, sustained attention, organization, problem solving, language, orientation, and memory in daily living scenarios. Scoring is based on the frequency of having or not having some difficulty in performing the activities listed for each item (0 = none; 1 = some of the time; 2 = most of the time; 8 = subject has never done the activity in the past). When answers are scored "8", this score is replaced by the mean score obtained in all the other items. The scale was developed and administered in Spanish. For the purposes of this manuscript, the HD-CFRS in Spanish was sent to an external language review service for translation into English (Appendix).

Statistical analysis

Data are expressed as means \pm standard deviations (SDs) for continuous variables and as percentages for categorical variables. Group differences were analyzed using analyses of variance (ANOVAs) and *t* tests for continuous variables, the Mann–Whitney test for ordinal data, and χ^2 for categorical variables. Normality analysis was carried out from frequency distribution and Kruskal–Wallis test was used for asymmetric variables. Internal consistency was assessed using Cronbach's α coefficients and intraclass correlation coefficients (ICC, two-way mixed model and absolute agreement) were used to examine agreement between patients and caregivers regarding HD-CFRS scores. The association between HD-CFRS scores and the various cognitive measures was assessed using partial correlation coefficients, controlling for the effects of age, education, CAG, UHDRS-TMS, PBA-s and gender. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were generated to determine the HD-CFRS cutoff scores that best discriminated between the three

cognitive groups. Sensitivity, specificity, and positive (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for the HD-CFRS cutoff points.

All statistical procedures were performed using SPSS software, and a p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Clinical and sociodemographic data

The HD sample consisted of 78 symptomatic gene-mutation carriers (59% females, mean age 53.1 ± 10.9 years, mean CAG repeat length = 43.4 ± 2.8 , mean years of education 11.2 ± 4.1). Twenty of the 78 were classified as HD-NC (mean age = 52.2 ± 9.5 ; mean CAG = 42.9 ± 2.4 ; mean years of education = 13.1 ± 3.7 ; mean TFC = 12.1 ± 1), 33 as HD-MCI (mean age = 51.7 ± 9.2 ; mean CAG = 43.1 ± 2.3 ; mean years of education = 11.2 ± 4.0 ; mean TFC = 10.6 ± 0.9) and 25 as HD-Dem (mean age = 55.6 ± 13.8 ; mean CAG = 44.0 ± 3.4 ; mean years of education = 9.9 ± 4.3 ; mean TFC = 7.0 ± 2.4).

Participants in the HD-NC were not significantly younger than HD-MCI [$t(52) = 0.209$; $p = 0.835$] or HD-Dem [$t(44) = -0.921$; $p = 0.362$] participants. Furthermore, HD-NC participants had a similar level of education to the HD-MCI [$t(52) = 1.634$; $p = 0.108$] group. However, HD-NC had a significantly higher level of education than the HD-Dem group [$t(44) = 2.516$; $p = 0.016$]. As expected, functional capacity and motor values differed significantly between cognitive HD groups (see details in Table 1).

Focusing on behavioral variables, we found significant differences between HD-NC and HD-MCI and HD-Dem groups regarding apathy severity (see details in Table 1). Regarding global cognitive status, HD-MCI participants scored significantly lower than HD-NC in the PD-CRS [$t(52) = 5.141$; $p < 0.001$] and in the MMSE [$t(52) = 2.960$; $p = 0.005$]. HD-Dem participants scored significantly lower in the PD-CRS [$t(57) = -6.833$; $p < 0.001$] and in the MMSE tests [$t(57) = -4.959$; $p < 0.001$] than participants in HD-MCI group (see details in Table 1).

Regarding the total score of the HD-CFRS, and as seen in Table 1, HD-MCI almost had a significantly higher score than HD-NC in the HD-CFRS total score [$t(52) = -1.991$; $p = 0.052$] when the HD-CFRS was answered by the participant. When it was answered by KI, the differences

Table 1 Clinical and sociodemographic characteristics of the sample

| | HD ($n = 78$) | HD-NC ($n = 20$) | HD-MCI ($n = 33$) | HD-Dem ($n = 25$) | p |
|------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------|--|
| Age | 53.1 ± 10.9 | 52.2 ± 9.5 | 51.7 ± 9.2 | 55.6 ± 13.8 | ^a 0.835; ^b 0.362; ^c 0.203 |
| Gender (f/m) | 46/32 | 14/6 | 17/16 | 15/10 | $\chi^2 = $ ^a 0.150; ^b 0.352; ^c 0.354 |
| Education | 11.2 ± 4.1 | 13.1 ± 3.7 | 11.2 ± 4.0 | 9.9 ± 4.3 | ^a 0.108; ^b 0.016; ^c 0.249 |
| CAG | 43.4 ± 2.8 | 42.9 ± 2.4 | 43.1 ± 2.3 | 44.0 ± 3.4 | ^a 0.806; ^b 0.215; ^c 0.198 |
| DBS ^A | 396 ± 103.7 | 375.5 ± 97.1 | 375.7 ± 88.3 | 436.6 ± 117.4 | ^a 0.992; ^b 0.073; ^c 0.031 |
| UHDRS-TMS ^B | 38 ± 22.8 | 20.1 ± 16.3 | 34.6 ± 16.5 | 57.2 ± 21.4 | ^a 0.004; ^b < 0.001 ; ^c < 0.001 |
| TFC ^C | 9.8 ± 2.6 | 12.1 ± 1 | 10.6 ± 0.9 | 7.0 ± 2.4 | ^a < 0.001 ; ^b < 0.001 ; ^c < 0.001 |
| IS | 79.6 ± 12.6 | 92.9 ± 8.3 | 80.7 ± 7.6 | 67.9 ± 8.7 | ^a < 0.001 ; ^b < 0.001 ; ^c < 0.001 |
| MMSE | 24.9 ± 3.8 | 28.1 ± 1.4 | 25.8 ± 2.9 | 21.5 ± 3.5 | ^a 0.005; ^b < 0.001 ; ^c < 0.001 |
| PD-CRS | 73.5 ± 19.9 | 94.7 ± 11.1 | 75.7 ± 13.5 | 53.3 ± 9.1 | ^a < 0.001 ; ^b < 0.001 ; ^c < 0.001 |
| HD-CFRS | 5.6 ± 4 | 3.6 ± 2.8 | 5.2 ± 3.0 | 7.8 ± 4.9 | ^a 0.052; ^b 0.001; ^c 0.016 |
| HD-CFRS (KI) | 10.2 ± 6.5 | 3.2 ± 2.5 | 9.1 ± 3.2 | 17.2 ± 4.6 | ^a < 0.001 ; ^b < 0.001 ; ^c < 0.001 |
| PBA-s | | | | | |
| Depression | 3.4 ± 4.9 | 3.0 ± 3.3 | 3.8 ± 6.3 | 3.2 ± 3.9 | ^a 0.625; ^b 0.920; ^c 0.655 |
| Irritability | 3.5 ± 5.1 | 2.2 ± 3.2 | 4.7 ± 6.4 | 2.9 ± 4.1 | ^a 0.120; ^b 0.542; ^c 0.235 |
| Apathy | 4.6 ± 4.1 | 2.3 ± 3.0 | 4.4 ± 3.7 | 6.5 ± 4.3 | ^a 0.061; ^b 0.001; ^c 0.049 |
| Psychosis | 0.5 ± 1.9 | 0.4 ± 1 | 0.4 ± 1.3 | 0.6 ± 2.8 | ^a 0.930; ^b 0.757; ^c 0.756 |
| Executive dysfunction | 3.7 ± 4.4 | 2.6 ± 3.6 | 3.1 ± 4.8 | 5.4 ± 4.2 | ^a 0.736; ^b 0.027; ^c 0.065 |

^ADisease burden score

^BUnified Huntington's disease rating scale-total motor score

^CTotal functional capacity

^aHD-NC vs HD-MCI

^bHD-NC vs HD-Dem

^cHD-MCI vs HD-Dem

between HD-MCI and HD-NC groups were significant [$t(52) = -6.935$; $p < 0.001$]. HD-Dem scored significantly higher than HD-MCI in the HD-CFRS total score corresponding to the participant [$t(58) = 2.474$; $p = 0.016$] and when answered by KI [$t(58) = 7.874$; $p < 0.001$].

The average time needed for the researcher to complete the HD-CFRS together with a semi-structured interview was 8 ± 2 min for HD participants and 5 ± 1 min for KI.

Agreement between HD participants and KI in HD-CFRS

Looking at the whole HD sample, we found significant differences between answers provided by participants and KI [$t(78) = -7.232$; $p < 0.001$]. Total scores in the HD-CFRS were lower for HD participants than for KI.

Focusing on the HD-NC group, we found no significant differences between answers provided by participants and those by KI regarding the HD-CRS total score [$t(20) = -0.972$; $p = 0.343$]. The average ICC was 0.927 with a 95% confidence interval ranging from 0.82 to 0.971 [$F(1,19) = 13.735$, $p < 0.001$]. Correlation analysis between the HD-CFRS total score provided by participants and KI showed a significantly positive association ($r = 0.870$; $p < 0.001$). These associations remained strongly significant when age, education, CAG, UHDRS-TMS, PBA-s and gender were controlled in the partial correlation analysis ($r = 0.802$; $p = 0.002$).

Focusing on the HD-MCI group, we found significant differences when comparing HD-CFRS scores provided by participants and those provided by KI [$t(33) = -6.026$; $p < 0.001$]. The average ICC was 0.463 with a 95% confidence interval ranging from -0.087 to 0.735 [$F(1,32) = 1.863$, $p = 0.058$]. Correlation analysis between the HD-CFRS total score provided by participants and KI did not show a significant positive association ($r = 0.302$; $p = 0.088$). These associations were worse when age, education, CAG, UHDRS-TMS, PBA-s and gender were controlled in the partial correlation analysis ($r = 0.323$; $p = 0.107$).

Focusing on the HD-Dem group, we observed significant differences when comparing HD-CFRS scores between gene-mutation carriers and KI [$t(25) = -7.875$; $p < 0.001$]. The average ICC was 0.354 with a 95% confidence interval ranging from -0.466 to 0.715 [$F(1,24) = 1.548$, $p = 0.146$]. Correlation analysis between the HD-CFRS total score provided by participants and KI did not show a significant positive association ($r = 0.215$; $p = 0.301$). These associations were worse when age, education, CAG, UHDRS-TMS, PBA-s and gender were controlled in the partial correlation analysis ($r = -0.041$; $p = 0.869$).

Correlations between HD-CFRS and cognitive measures

Partial bivariate correlation analysis was performed between HD-CFRS and global cognitive measures. Responses provided by HD participants showed a significant association between the HD-CRS and the total PD-CRS scores ($r = -0.336$; $p = 0.004$), and the MMSE total score ($r = -0.245$; $p < 0.044$). When answers were provided by the KI, strong correlations were found between the HD-CFRS total score and the PD-CRS total score ($r = -0.753$; $p < 0.001$), and the MMSE total score ($r = -0.722$; $p < 0.001$). Partial correlation coefficients controlling for age, education, CAG, UHDRS-TMS, PBA-s and gender showed mild-to-strong correlations between the HD-CFRS answered by KI and the PD-CRS total score ($r = -0.560$; $p < 0.001$), and the MMSE total score ($r = -0.631$; $p < 0.001$). When covariables were added, no significant association was found between the HD-CRS answered by HD participants and cognitive measures.

Based on the findings regarding the discrepancies between scores provided by KI and scores provided by gene-mutations carriers, we performed the following correlation analyses using the HD-CFRS total score provided by KI.

In the HD-NC group, no significant association was found between the HD-CFRS and disease stage ($r = -0.287$; $p = 0.233$). In the HD-NC group, the association with the TFC was not significant ($r = -0.393$; $p = 0.096$). In the HD-MCI group, no association was found between the HD-CFRS and the disease stage ($r = -0.201$; $p = 0.357$) or with the TFC ($r = 0.235$; $p = 0.281$). In addition, in the HD-Dem, significant associations were found between HD-CFRS and the disease stage ($r = 0.666$; $p = 0.004$), and also between HD-CFRS and the TFC ($r = -0.593$; $p = 0.012$).

The HD-CFRS showed significant associations with several subscores for all the cognitive measures obtained. All these associations remained significant after controlling for the effects of age, education, CAG, UHDRS-TMS, PBA-s and gender. In the MMSE, associations were found between the HD-CFRS total score and orientation ($r = -0.532$; $p < 0.001$), attention ($r = -0.503$; $p < 0.001$), recall ($r = -0.319$; $p < 0.01$), writing ($r = -0.391$; $p = 0.005$), and copy of a pentagon ($r = -0.458$; $p = 0.001$). In the PD-CRS, associations were found with immediate recall ($r = -0.264$; $p < 0.05$), naming ($r = -0.290$; $p < 0.05$), attention ($r = -0.455$; $p = 0.001$), working memory ($r = -0.530$; $p < 0.001$), drawing of a clock ($r = -0.418$; $p < 0.005$), copy of a clock ($r = -0.318$; $p < 0.05$), delayed recall ($r = -0.264$; $p < 0.05$), alternate fluency ($r = -0.472$; $p < 0.001$), fronto-subcortical score ($r = -0.521$; $p < 0.001$), and posterior-cortical score ($r = -0.350$; $p < 0.05$). In the other cognitive measures, associations were found with the SDMT ($r = -0.485$; $p < 0.001$), semantic fluency ($r = -0.416$;

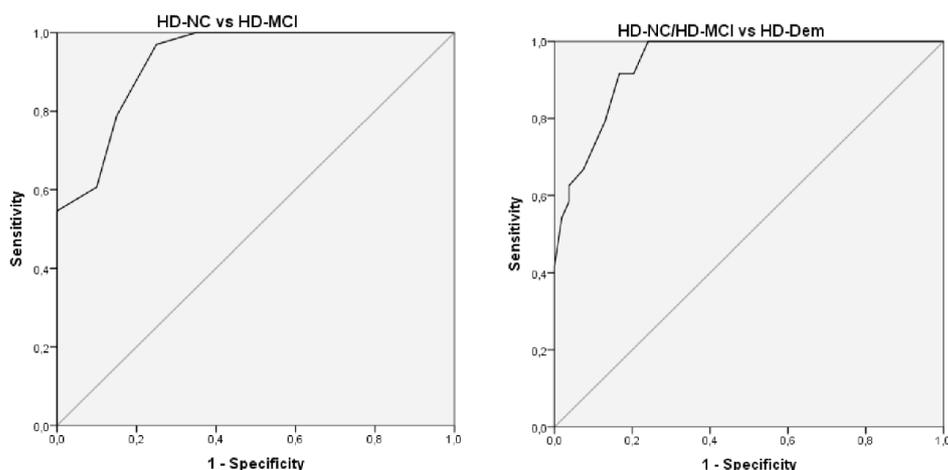


Fig. 1 Receiver-operating characteristic (ROC) curves illustrating the discriminative properties of the HD-CFRS (KI)

Table 2 Accuracy measures for the screening of MCI and dementia using different HD-CFRS (KI) cutoff scores

| HD-CFRS cutoff for MCI | Sensitivity | Specificity |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| 3.5/4.5 | 0.97 | 0.75 |
| 4.5/5.5 | 0.88 | 0.80 |
| 5.5/6.5 | 0.79 | 0.85 |
| HD-CFRS cutoff for dementia | Sensitivity | Specificity |
| 10.5/11.5 | 0.92 | 0.79 |
| 11.5/12.5 | 0.92 | 0.83 |
| 12.5/13.5 | 0.79 | 0.87 |

$p = 0.002$), Stroop color-naming ($r = -0.397$; $p < 0.05$), Stroop word-reading ($r = -0.299$; $p < 0.05$), Stroop interference test ($r = -0.519$; $p = 0.001$), TMT-A ($r = 0.392$; $p < 0.01$), TMT-B ($r = 0.516$; $p < 0.001$) and verbal fluency ($r = -0.446$; $p = 0.001$).

Discriminative capacity of HD-CFRS

Discriminant ROC analysis showed that a HD-CFRS total score $\geq 5.5/6.5$ was the optimal cutoff to discriminate between HD-NC and HD-MCI [sensitivity, 88%; specificity, 80%; PPV, 93%; NPV, 86%; area under the curve (AUC) = 0.929; 95% CI 0.859–0.999]. A HD-CFRS total score $\geq 11.5/12.5$ was the optimal cutoff to discriminate between HD-Dem and HD-MCI/NC [sensitivity, 92%; specificity, 83%; PPV, 92%; NPV, 68%; area under the curve (AUC) = 0.944; 95% CI 0.899–0.989] (Fig. 1; Table 2).

Discussion

In the present study, we developed a brief HD-specific cognitive-functional assessment instrument and explored its main psychometric properties. We found it had good psychometric attributes and was sensitive to discriminate between patients with varying degrees of cognitive impairment.

The highly significant differences between scores rated by a symptomatic HD participant with mild-to-severe cognitive impairment and scores rated by KI suggest that cognitive-functional assessment in HD should focus on an interview with a reliable informant.

The HD-CFRS appeared to capture the functional impact of cognitive defects in the HD population. Specific cutoff scores were determined to detect patients with cognitive-functional deficits in the range of mild cognitive impairment (HD-CFRS cutoff $\geq 5.5/6.5$), and in the range of dementia (HD-CFRS cutoff $\geq 11.5/12.5$).

Our results also confirmed a strong association between cognitive impairment and functional alterations in HD, and showed that these functional alterations can be appropriately measured with the HD-CFRS. We also found correlations with several cognitive measures of sustained attention, cognitive flexibility, working memory, dual tasking, and processing speed. These cognitive alterations have been characteristically associated with the frontal-striatal damage typical of HD disease. The associations found thus highlight the functional impact of deficits at the levels of these processes. We also observed associations in items related to orientation, semantic integrity, writing, memory, and constructional praxis.

This study has some limitations. First, the scale was not developed together with an expert panel. It was guided by the review of the literature in the field and input from a group of experts working together in an HD unit. The purpose was to illustrate the usefulness of an instrument focused on the cognitive-functional aspects of HD. However, the scale will require revision; additional items should be explored, a 5-point or 7-point rating could be used for the rating scale format, and consensus by specialists should be reached. Therefore, as both Spanish and English versions of the HD-CFRS will require further validation they are not yet ready for use in clinical practice or research. Second, future studies with larger samples are needed as the sample sizes after group stratification were relatively small. Third, language and communication should be assessed in greater detail. Fourth, a KI is needed. Finally, longitudinal studies should be performed to demonstrate the ability of the HD-CFRS to detect functional changes over time.

Despite these shortcomings, the study has two main strengths. Above all, it is the first attempt to develop an HD-specific cognitive-functional rating scale. Furthermore, it can be completed in a short amount of time, usually taking no more than 5 min. It is also of note that we found appropriate psychometric attributes in terms of discriminative capacity and that we determined specific cutoffs to detect patients with cognitive-functional deficits in the range of mild cognitive impairment and in the range of dementia. The HD-CFRS could be considered for use both in clinical practice and for the design of interventional trials. Since functionality is a primary endpoint in interventional trials and because cognitive aspects of HD are a main target of these trials, an instrument able to measure specific cognitive-functional aspects of the disease is of major interest.

Conclusions

The HD-CFRS appears to be a valid and reliable instrument to measure cognitive-functional changes in HD. We believe this questionnaire can be useful both in clinical and research contexts.

Appendix

Huntington's disease cognitive functional rating scale (HD-CFRS)

| | | Score |
|----|--|---------|
| 1 | Do you have difficulties performing two tasks at the same time? (such as chatting while walking, or listening to someone while doing something else) | 0 1 2 8 |
| 2 | Do you have difficulties concentrating or paying attention? (e.g., following the plot of a movie or a book, or the thread of a conversation) | 0 1 2 8 |
| 3 | Do you have difficulties organizing what you have to do throughout the day? (and at the end of the day you have not done all the things you intended to) | 0 1 2 8 |
| 4 | Do you have difficulties planning or organizing your vacations or get-togethers with your family or friends? | 0 1 2 8 |
| 5 | Do you have difficulties controlling your correspondence, doctor visits, or times when to take medication, etc.? | 0 1 2 8 |
| 6 | Do you have trouble solving unforeseen or unexpected problems? | 0 1 2 8 |
| 7 | Do you have a hard time explaining what you want to say? | 0 1 2 8 |
| 8 | Do you have difficulties understanding what you read: books, magazines, newspapers? | 0 1 2 8 |
| 9 | Do you have a hard time remembering what day it is? | 0 1 2 8 |
| 10 | Do you have difficulties using public transport because it is difficult for you to understand which line to take? | 0 1 2 8 |
| 11 | Do you have difficulties finding your way in unfamiliar places? | 0 1 2 8 |
| 12 | Do you have a hard time remembering the things you have to do? | 0 1 2 8 |

| | Score |
|--|--------|
| 0: Never or almost never | Total |
| 1: Some of the time | score: |
| 2: Most of the time | — |
| 8: Subject has never done the activity in the past | (0–24) |

Acknowledgements The authors wish to thank all the study participants and their families for taking part in the study, and Miriam Llorens and Elisabet Tejero for their collaboration.

Author contributions AH-B: research project conception, organization, execution, and design; formal analysis; writing—original draft. SM-H: research project conception, organization, execution, design; formal analysis; writing—original draft. JP-P: research project organization and execution; writing—review and critique. FS: statistical analysis execution; writing—review and critique. AP-D: research project organization and execution; writing—review and critique. JP: research project organization and execution; writing—review and critique. JK: research project conception, organization, design; formal analysis; writing—original draft.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona. This study was partially funded by a Spanish Government Grant (PI17/001885).

Data availability Data supporting the findings in this study are available on request from the corresponding author. Such data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Declarations

Conflicts of interest Nothing to report.

Ethical standard The study was approved by the ethical committee of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Spain). Written informed consent was obtained from all participants and the study was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Walker FO (2007) Huntington's disease. *Lancet* 369(9557):218–228
- Ross CA, Tabrizi SJ (2011) Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 10(1):83–98
- Ross CA, Pantelyat A, Kogan J, Brandt J (2014) Determinants of functional disability in Huntington's disease: role of cognitive and motor dysfunction. *Mov Disord* 29(11):1351–1358
- Shoulson I, Fahn S (1979) Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 29(1):1–3
- H. S. Group (1996) Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 11(2):136–142
- Salem L et al (2014) The most appropriate primary outcomes to design clinical trials on Huntington's disease: meta-analyses of cohort studies and randomized placebo-controlled trials. *Fundam Clin Pharmacol* 28(6):700–710
- Paulsen JS et al (2010) Challenges assessing clinical endpoints in early Huntington disease. *Mov Disord* 25(15):2595–2603
- Paulsen JS, Smith MM, Long JD (2013) Cognitive decline in prodromal Huntington disease: implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(11):1233–1239
- Martinez-Horta S et al (2020) Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease. *Neuroimage Clin* 28:102415
- Atchison TB, Massman PJ, Doody RS (2007) Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Arch Clin Neuropsychol* 22(1):99–107
- Goldman JG et al (2018) Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Park Dis* 4(1):1–11
- Mioshi E, Hodges JR (2009) Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28(5):419–426
- Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E (1994) Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(2):202–207
- Kulisevsky J et al (2013) Parkinsonism and related disorders measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale. *Park Relat Disord* 19(9):812–817
- Morris JC (1997) Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 9(SUPPL. 1):173–176
- Cumming TB, Blomstrand C, Bernhardt J, Linden T (2010) The NIH stroke scale can establish cognitive function after stroke. *Cerebrovasc Dis* 30(1):7–14
- Kounti F, Tsolaki M, Kiosseoglou G (2006) Functional cognitive assessment scale (FUCAS): a new scale to assess executive cognitive function in daily life activities in patients with dementia and mild cognitive impairment. *Hum Psychopharmacol* 21(5):305–311
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140(6):566–572
- Carlozzi NE (2021) Psychometric properties and responsiveness of Neuro-QoL Cognitive.pdf. *Qual Life Res* 29(5):1393–1403
- Cella D (2021) Neuro-QoL. Brief measures of health-related quality of life for clinical research in neurology. *Neurology* 78(23):1860–1867
- Lai JS et al (2018) Evaluating cognition in individuals with Huntington disease: Neuro-QoL cognitive functioning measures. *Qual Life Res* 27(3):811–822
- Penney JB, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH (1997) CAG repeat number governs the development rate of pathology in huntington's disease. *Ann Neurol* 41(5):689–692
- Callaghan J et al (2015) Reliability and factor structure of the short problem behaviors assessment for Huntington's disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 27(1):59–64

24. Martinez-Horta S et al (2020) Utility of the Parkinson's disease-Cognitive Rating Scale for the screening of global cognitive status in Huntington's disease. *J Neurol* 267(5):1527–1535
25. Ringkøbing SP, Larsen IU, Jørgensen K, Vinther-Jensen T, Vogel A (2020) Cognitive screening tests in huntington gene mutation carriers: examining the validity of the mini-mental state examination and the Montreal cognitive assessment. *J Huntingtons Dis* 9(1):59–68
26. Landwehrmeyer GB et al (2017) Data analytics from Enroll-HD, a global clinical research platform for Huntington's disease. *Mov Disord Clin Pract* 4(2):212–224
27. Hoth KF, Paulsen JS, Moser DJ, Tranel D, Clark LA, Bechara A (2007) Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *J Clin Exp Neuropsychol* 29(4):365–376
28. Sitek EJ, Thompson JC, Craufurd D, Snowden JS (2014) Unawareness of deficits in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 3(2):125–135
29. Peavy GM et al (2010) Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord* 25(9):1163–1169
30. Julayanont P, McFarland NR, Heilman KM (2020) Mild cognitive impairment and dementia in motor manifest Huntington's disease: classification and prevalence. *J Neurol Sci* 408:116523

4.3 Artículo 3:

Andrea Horta-Barba, Saul Martinez-Horta, Frederic Sampedro, Jesús Pérez-Pérez, Valle Camacho, Jaime Kulisevsky. **Structural and metabolic brain correlates of arithmetic word-problem solving in Huntington's disease.** J Neurosci Res. 2023;101: 990–999.

Structural and metabolic brain correlates of arithmetic word-problem solving in Huntington's disease

Andrea Horta-Barba^{1,2,3,4,5} | Saul Martinez-Horta^{1,2,3,4,5} | Frederic Sampedro^{1,2,3} |
 Jesús Pérez-Pérez^{1,2,3,4,5} | Valle Camacho⁶ | Javier Pagonabarraga^{1,2,3,4,5} |
 Jaime Kulisevsky^{1,2,3,4,5}

¹Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

²Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain

³Centro de Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain

⁴Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona (UAB), Bellaterra, Spain

⁵European Huntington's Disease Network (EHDN)

⁶Department of Nuclear Medicine, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain

Correspondence

Jaime Kulisevsky, Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas 90, Barcelona 08041, Spain.
 Email: jkulisevsky@santpau.cat

Funding information

Huntington's Disease Society of America (HD Human Biology Project); Spanish Government, Grant/Award Number: P117/001885

Abstract

Individuals with pre-manifest and early symptomatic Huntington's disease (HD) have shown deficits in solving arithmetic word-problems. However, the neural correlates of these deficits in HD are poorly understood. We explored the structural (gray-matter volume; GMV) and metabolic (18F-FDG PET; SUVr) brain correlates of arithmetic performance using the recently developed HD-word problem arithmetic task (HD-WPA) in seventeen preHD and sixteen HD individuals. Symptomatic participants showed significantly lower scores in the HD-WPA than preHD participants. Lower performance in the HD-WPA was associated with reduced GMV in subcortical, medial frontal, and several posterior-cortical clusters in HD participants. No significant GMV loss was found in preHD participants. 18F-FDG data revealed a widespread pattern of hypometabolism in association with lower arithmetic performance in all participants. In preHD participants, this pattern was restricted to the ventrolateral and orbital prefrontal cortex, the insula, and the precentral gyrus. In HD participants, the pattern extended to several parietal-temporal regions. Word-problem solving arithmetic deficits in HD is subserved by a pattern of asynchronous metabolic and structural compromise across the cerebral cortex as a function of disease stage. In preHD individuals, arithmetic deficits were associated with prefrontal alterations, whereas in symptomatic HD patients, more severe arithmetic deficits are associated with the compromise of several frontal-subcortical and temporo-parietal regions. Our results support the hypothesis that cognitive deficits in HD are not exclusively dominated by frontal-striatal dysfunctions but also involve fronto-temporal and parieto-occipital damage.

KEYWORDS

arithmetic, cognition, Huntington's disease, neuroimaging, neuropsychology

1 | INTRODUCTION

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder inherited in an autosomal-dominant manner and caused by an abnormal cytosine-adenine-guanine (CAG) repeat expansion in the Huntington

(HTT) gene (Walker, 2007). The basal ganglia and the cerebral cortex become affected from the prodromal and early stages of the disease (Rosas et al., 2008). The core symptoms are characterized as a complex triad of movement disorders together with cognitive impairment and behavioral symptoms (Ross & Tabrizi, 2011). The

[Correction added on March 17, 2023 after first online publication. The co-author 'Valle Camacho' has been included in this version.]
 Edited by Cristina Antonella Ghiani and Maite A. Castro Gallastegui. Reviewed by Carme Uribe and Renata Ferranti Leoni.

prototypical and most evident cognitive and behavioral symptoms are frontal dysexecutive disorders that affect planning, reasoning, attention, and learning. Other features include irritability, apathy, and lack of perseverance (Martinez-Horta et al., 2021; Rowe et al., 2010; Sampedro et al., 2018).

Given the involvement of the basal ganglia and related frontal-striatal circuits in executive functions, the dysexecutive symptoms of HD have been ascribed to the concurrent damage to basal ganglia that characteristically occurs in HD (Dogan et al., 2013; Tabrizi et al., 2009). However, in keeping with the well-known extension of brain damage beyond the basal ganglia to the whole cortex (Nopoulos et al., 2010; Sampedro et al., 2019; Tabrizi et al., 2009), several cognitive manifestations can be found in HD besides those attributable to executive dysfunction (i.e., visuo-perceptive/visuo-constructive, visuomotor, autobiographical and spatial memory, language deficits) (Harris et al., 2019; Johnson et al., 2007; Labuschagne et al., 2016). The relationship between regional-specific brain damage and neuropsychological deficits of HD is only partially understood. It has been proposed that early and progressive degeneration of posterior-cortical regions such as the lateral and medial occipital cortex, the parietal lobe, and the superior and inferior temporal gyrus may account for several non-frontal-executive deficits characterizing HD (Martinez-Horta, Horta-Barba, et al., 2020; Martinez-Horta, Sampedro, et al., 2020; Nopoulos et al., 2010; Tabrizi et al., 2009).

Deficits in arithmetic word-problem solving are evident in both pre-manifest and manifest HD (Allain et al., 2005; Horta-Barba et al., 2021; Nanetti et al., 2018). It was recently demonstrated in a large sample of participants that arithmetic performance is not only associated with planning, sustained attention, and working memory but also with more posterior-cortical-related processes such as visuoconstructive and mental rotation abilities (Horta-Barba et al., 2021; Nanetti et al., 2018; Teichmann et al., 2008). These findings support previous reports in the healthy population and in the context of various diseases (Bellon et al., 2020; Rosselli et al., 1998; Zamarian, Ischebeck, et al., 2009). Arithmetic reasoning requires the deployment of several cognitive processes subserved by a complex interaction of different brain systems (Horta-Barba et al., 2021). This includes attention and working memory, executive functions, and visuospatial reasoning (Andersson, 2008; Menon, 2008; Träff et al., 2018). These processes allow basic number processing (i.e., number and symbol recognition, magnitude judgment), simple mathematic computations through calculation or automatic retrieval, and complex mathematic computations through the sequencing of several operations (Arán Filippetti & Richaud, 2017; Zamarian, Ischebeck, et al., 2009). Among the several brain regions contributing to these processes, frontal-striatal regions such as the basal ganglia, the dorsal-lateral prefrontal cortex (DLPFC) and the anterior cingulate cortex have a central role. However, extending beyond frontal-striatal systems, regions of the parietal and temporal lobe such as the posterior parietal cortex, the intra-parietal sulcus, the angular gyrus, the supramarginal gyrus, and the perisylvian cortex, also play a key role in arithmetic reasoning. Lesions in these regions may therefore impair arithmetic reasoning and dyscalculia (Ardila & Rosselli, 2002; Halpern et al., 2003; Stanescu-Cosson et al., 2000).

Significance

Arithmetic word-problem solving deficits have been found early in the course of Huntington's disease (HD). However, the neural correlates of these deficits in HD are poorly understood. Therefore, the purpose of this study was to understand the neural correlates supporting arithmetic word-problem solving in individuals with pre-manifest and early symptomatic HD. We found that in preHD individuals, arithmetic word-problem solving deficits were associated with prefrontal alteration, whereas in symptomatic HD patients, more severe arithmetic word-problem solving deficits were associated with the compromise of several frontal-subcortical and temporo-parietal regions.

In HD, several posterior-cortical regions can be affected throughout the course of the disease (Nopoulos et al., 2010; Tabrizi et al., 2009). These regions include most of the territories that are critical for arithmetic computations. However, the differential contribution of frontal-striatal and posterior-cortical deficits in arithmetic performance in HD has not been explored in depth, and little is known about the specific brain correlates of this clinical feature of the disease.

To approach this question, we explored the structural and metabolic brain correlates involved in solving arithmetic word-problems of different complexity in a sample of premanifest and early-stage HD participants.

2 | METHODS

2.1 | Participants

We included thirty-three gene mutation carriers in the full penetrance range (CAG length ≥ 39) from the outpatient clinic of the Movement Disorders Unit at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. Seventeen participants were classified as premanifest HD (preHD) and sixteen participants were classified as early-symptomatic HD (HD). Participants were classified as preHD if they scored below 5 in the total motor score of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS-TMS) and had a diagnostic confidence level (DCL) below 4 and a total functional capacity (TFC) equal to 13. Participants were classified as early symptomatic HD based on a UHDRS-TMS ≥ 5 , a DCL = 4, and a TFC between 11 and 13 (Huntington's Study Group, 1996; Shoulson & Fahn, 1979). The disease burden score (DBS) was calculated using the formula $[(CAG - 35.5) \times age]$ (Penney et al., 1997) and the estimated years to onset were calculated for the preHD participants using Langbehn's formula (Langbehn et al., 2010). All participants were free of any neurological or psychiatric disorder other than HD. Other exclusion criteria were history of head trauma or neurosurgery, drug abuse, non-corrected visual problems, and

language disturbances that could affect the understanding of tasks. Global cognitive status of all participants was addressed using the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), a method that was recently shown to be a reliable instrument to address cognitive status of different severity in HD (Martinez-Horta, Horta-Barba, et al., 2020; Pagonabarraga et al., 2008).

All procedures were approved by the local ethics committee at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona. All participants were informed about the nature and objective of the study and signed the informed consent before participation. The study was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

2.2 | Arithmetic word-problem solving assessment

Arithmetic performance was assessed using the recently developed arithmetic word-problem solving task (HD-WPA) (Horta-Barba et al., 2021). The HD-WPA consists of six-word, written arithmetic operations requiring addition, subtraction, multiplication, or division of increasing difficulty. A detailed description of the task can be found in our previous work (Horta-Barba et al., 2021). All arithmetic problems were presented in a written sentence. To minimize the direct effects of working memory load, participants were allowed to read each sentence as many times as needed for 60 s. Participants had to choose one of four possible multi-choice responses provided below each problem.

2.3 | Neuroimaging acquisition and analysis

Structural magnetic resonance imaging (T1-MRI) scans were acquired in a 3-Tesla Philips Achieva station using a dedicated axial T13D-magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) protocol with the following parameters: TR/TE 500/50ms, flip angle 8°, FOV = 23cm, in plane resolution 256×256 and 1 mm of slice thickness.

¹⁸F-FDG-PET scans were acquired on a Philips Gemini TF station 60 min after the intravenous injection of 277 MBq/mL of radiotracer, following the European Association of Nuclear Medicine procedural guidelines for PET brain imaging (Varrone et al., 2009).

Two neuroimaging analysis pipelines were performed. First, we applied standard gray matter volume voxel-based-morphometry (GMV-VBM) preprocessing using previously described procedures (Martinez-Horta et al., 2021). Briefly, using the SPM12 software (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) we computed probabilistic GM segmentation maps. These maps were normalized to MNI space using DARTEL and smoothed using an isotropic filter of 8 mm full-width at half maximum (FWHM).

Second, a standard surface-based vertexwise cortical thickness analysis was performed using the FreeSurfer 6.0 software package. The specific methods used for cortical reconstruction of volumetric images have been fully described elsewhere (Fischl & Dale, 2000). Briefly, optimized surface-deformation models following intensity

gradients accurately identify white matter and gray matter boundaries in the cerebral cortex, from which cortical thickness is computed at each vertex.

Lastly, F-FDG-PET uptake analysis was studied through the PetSurfer pipeline (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/PetSurfer>). PetSurfer uses a surface-based approach to quantify intracortical FDG-PET uptake, providing notable advantages with respect to common volumetric techniques (Greve et al., 2014). Specific details on the preprocessing steps applied in a HD sample are described in our previous work (Sampedro et al., 2019). Briefly, PET images were coregistered to their associated T1-MRI scans and intensity-scaled with respect to the pons region so as to obtain relative standardized uptake values (SUVR). The pons region is the reference of choice in this context as pons metabolism has shown to be highly preserved during HD progression (López Mora et al., 2019). Next, after applying partial-volume correction (PVC) using the Müller-Gartner method, intracortical FDG-PET uptake values were sampled halfway the cortical ribbon, thereby obtaining standardized surface-based vertexwise SUVR data. Average subcortical PVC-SUVR values were also computed in common subcortical structures (caudate, putamen, accumbens, pallidum, amygdala, thalamus, and hippocampus).

The preprocessed voxel-wise (VBM) and vertex-wise (PET) maps were then entered into a general linear model (GLM) to obtain the structural and metabolic correlates of arithmetic performance scores. These correlates were computed in the total group and also separately in preHD and HD groups. We included the following nuisance covariates in the GLMs: age, education, and CAG repeat length. When considering all HD participants, we also included UHDRS-TMS as a covariate.

Only the clusters surviving $p < .05$ and family-wise error (FWE) correction for multiple comparisons were considered significant. The SPM's FWE correction is based on Random Field Theory (RFT) (Brett et al., 2003). Briefly, RFT includes three steps: (1) determine the number of resels in the statistical map (i.e., blocks of pixels of the same size as the FWHM smoothing); (2) compute the expected Euler Characteristics (EC), i.e., the number of blobs in the image after it has been voxelwise thresholded; (3) these expected ECs can be used to give the correct threshold for the required control of false positives (alpha). RFT correction has shown a better performance than Bonferroni correction in neuroimaging analyses. A Monte Carlo simulation with 10,000 repeats was used for vertexwise PET analyses as implemented in FreeSurfer. Only cortical regions showing peak t -values >3.5 and a minimum surface area involvement of 200mm² were included in the surface-based cluster description table. This statistical methods criteria for VBM-SPM analyses have been included in other published papers and in previous works in HD (Martinez-Horta et al., 2019, 2021; Sampedro et al., 2018).

2.4 | Statistical analysis

Sociodemographic and clinical variables are expressed as means ± standard deviations for continuous variables and as

percentages for categorical variables. Comparisons across groups were conducted using independent two-sample t-test analysis for continuous variables and χ^2 for categorical variables. Partial correlation coefficients controlling for the effect of age, CAG, UHDRS-TMS, and educational level were performed to explore the association between the HD-WPA and other clinical variables. The significance level was set at $p < .05$. Data analysis was performed using the SPSS v21.0 statistical software package.

3 | RESULTS

3.1 | Clinical and sociodemographic data

Seventeen preHD participants (mean age = 38.2 ± 7.9 ; mean CAG length = 43.1 ± 2.1 ; mean DBS = 265.4 ± 93.7 ; mean UHDRS-TMS = 1.0 ± 1.7 ; mean TFC = 13) and sixteen HD (mean age = 51.2 ± 12.7 ; mean CAG length = 43.7 ± 3.1 ; mean DBS = 391.9 ± 96.0 ; mean UHDRS-TMS = 26.7 ± 18.9 ; mean TFC = 11.7 ± 0.9) were included in the study. As seen in Table 1, preHD participants were significantly younger than HD individuals [$t(33) = -3.47$; $p = .002$], had higher TFC scores [$t(33) = 4.59$; $p < .001$], lower UHDRS-TMS [$t(33) = -5.39$; $p < .001$], and better global cognitive status [$t(33) = 5.53$; $p < .001$], but education level was equivalent.

3.2 | Arithmetic word-problem solving performance across HD stages

Significant differences were found between preHD and HD participants in the total score of the arithmetic word-problem solving. HD participants obtained a total HD-WPA score that was significantly lower than that of preHD participants [$t(33) = 3.81$; $p = .001$]. As seen in Table 2, preHD participants solved 100% of the problems

TABLE 1 Clinical and sociodemographic data.

| | preHD (n = 17) | HD (n = 16) | p |
|---------------------|-------------------|------------------|-------|
| Age | 38.2 ± 7.9 | 51.2 ± 12.7 | .002 |
| Sex (% female) | 64.7 | 37.5 | .118 |
| Education | 13.7 ± 3.1 | 11.1 ± 4.5 | .058 |
| CAG | 43.1 ± 2.1 | 43.7 ± 3.1 | .495 |
| DBS | 265.4 ± 93.7 | 391.9 ± 96.0 | .001 |
| UHDRS-TMS | 1.0 ± 1.7 | 26.7 ± 18.9 | <.001 |
| TFC | 12.9 ± 0.3 | 11.7 ± 0.9 | <.001 |
| PD-CRS total | 106.8 ± 12.9 | 78.8 ± 15.9 | <.001 |
| Frontal-subcortical | 77.8 ± 12.3 | 52.2 ± 14.3 | <.001 |
| Posterior-cortical | 29.0 ± 1.2 | 26.6 ± 3.1 | .006 |

Abbreviations: DBS, disease burden score; PD-CRS, Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale; TFC, total functional capacity; UHDRS-TMS, unified Huntington's disease rating scale-total motor score.

TABLE 2 HD-WPA performance.

| | preHD (n = 17) | HD (n = 16) | p |
|--|-------------------|----------------|------|
| HD-WPA total score | 7.7 ± 2.2 | 4.6 ± 2.5 | .001 |
| Two operations (% correct) | 100 | 62.5 | .009 |
| Three operations (% correct) | 94.1 | 43.8 | .002 |
| Four or more operations (% correct) | 58.8 | 25 | .051 |

that involved two operations, 94.1% of the problems involving three operations, and 58.8% of the problems requiring four or more operations. HD participants solved 62% of problems involving two operations, 43.8% of problems which needed three operations, and 25% of those which required four or more operations. The performance between groups was therefore significantly dissimilar when comparing the frequencies of correct responses in items requiring two operations ($p = .009$), three operations ($p = .002$), and four or more operations ($p = .051$).

3.3 | Structural and metabolic brain correlates of arithmetic performance in HD

In the GM-VBM analysis, after adjusting for age, education, CAG repeat length, and UHDRS-TMS, arithmetic performance was associated with reduced GMV in subcortical, medial frontal, and several posterior-cortical clusters. Specifically, worse arithmetic performance was associated with lower GMV in the left caudate nucleus, the dorsal anterior cingulate cortex (BA 32), the primary and secondary visual cortex (BA17 and BA18), the left and right mid occipital gyri, the bilateral precentral gyrus, the bilateral somatosensory processing area (BA5), the left angular gyrus, and the right fusiform gyrus (see details in Table 3).

No significant VBM associations were found within the preHD group (Figure 1).

At the uncorrected level, the surface-based cortical thickness analysis showed an association between lower arithmetic performance and reduced cortical thickness in the frontal and parietal regions in this sample. However, no cluster survived FWE correction using this metric.

When assessing the metabolic correlates in the overall sample we found a widespread pattern of reduced intracortical 18F-FDG PET uptake in association with lower performance in the word-problem arithmetic task. Figure 2 and Table 4 show significant correlates at the metabolic level. This pattern included several fronto-temporal, parietal, and subcortical territories. More specifically, we found significant associations between arithmetic performance and 18F-FDG uptake in the precentral gyrus, the pars orbitalis, the orbital and the dorsal-lateral prefrontal cortex, the pars triangularis, the paracentral lobe, the anterior cingulate cortex, the rostral middle and superior frontal cortex, the precuneus, the supramarginal gyrus, the superior and inferior parietal cortex, the posterior cingulate the middle,

TABLE 3 Cluster description table for the VBM-GMV analysis.

| Brain regions showing a positive correlation between GMV and arithmetic performance | | | |
|---|--------------|---------|---------------------------|
| Anatomical regions | Cluster size | T value | MNI coordinates (x, y, z) |
| <i>HD</i> | | | |
| Dorsal anterior cingulate cortex (BA 32) | 6235 | 6.32 | 3, -35, 50 |
| Left angular gyrus (BA39) | 3538 | 6.35 | -38, -60, 35 |
| Left secondary visual cortex (BA18) | 905 | 5.65 | -21, -80, -14 |
| Right somatosensory processing area (BA5) | 1062 | 5.18 | 51, 0, 41 |
| Bilateral mid occipital gyrus (BA19) | 1992 | 4.96 | 50, -69, 24 |
| Left somatosensory processing area (BA5) | 1506 | 4.82 | -47, 9, 33 |
| Left primary visual cortex (BA17) | 1816 | 4.69 | -12, -90, -2 |
| Right fusiform (BA37) | 835 | 4.40 | 26, -48, -20 |
| Left caudate | 997 | 4.15 | -6, 11, 5 |

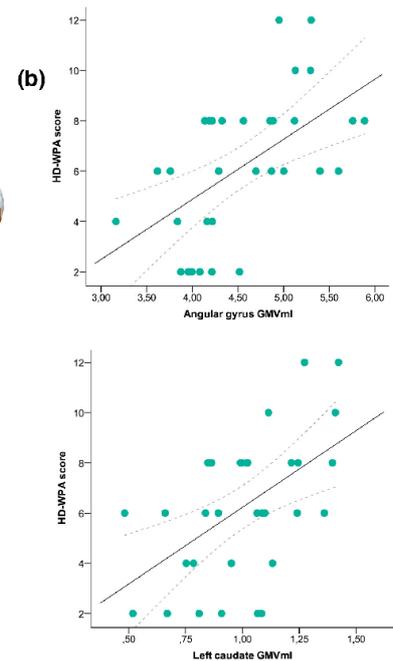
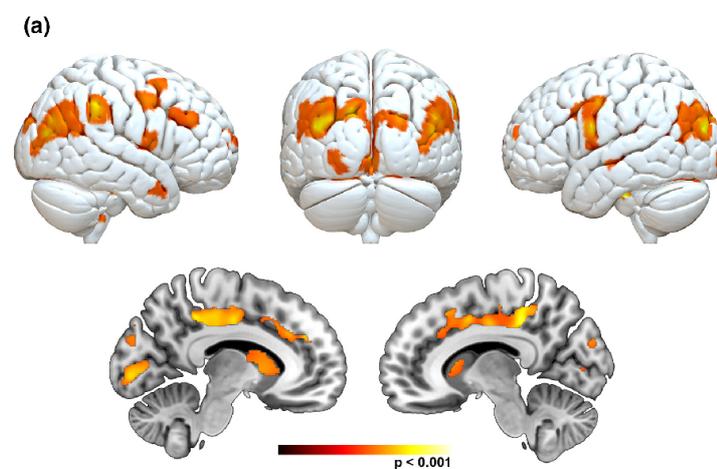


FIGURE 1 GMV correlates of mental arithmetic performance in HD. (a) GMV-VBM correlates of arithmetic performance in HD. Only the clusters surviving $p < .001$ were considered significant. Age, education, CAG repeat length, and UHDRS-TMS scores (for the HD group) were used as covariates of no interest. The red-yellow colormap represents increasing positive correlation strength. (b) Linear regression analysis depicting correlations between GMV-VBM clusters and HD-WPA total score.

superior, and inferior temporal cortex, the entorhinal cortex, the parahippocampal gyrus, and the fusiform gyrus. In the preHD group, worse arithmetic performance was restricted to regions of the prefrontal cortex such as the ventrolateral and orbital prefrontal cortex, the insula, and the precentral gyrus. Conversely, in symptomatic HD participants, the hypometabolic pattern extended from frontal regions to several parietal-temporal regions; the left temporal pole and left middle temporal gyrus, the rostral and caudal anterior cingulate cortex, the entorhinal cortex, the parahippocampal gyrus, the medial orbital prefrontal cortex, and the angular gyrus (Figure 2).

4 | DISCUSSION

In the present study, we explored the neural correlates of arithmetic word-problem solving deficits in premanifest and early-stage HD participants. Our results in symptomatic patients show an association between poorer arithmetic performance and lower GMV in subcortical, medial frontal regions, and in several posterior-cortical clusters. No VBM associations were found in the preHD group. Regarding the metabolic correlates, the pattern between groups differed. Poorer arithmetic performance in preHD participants was restricted to regions of the prefrontal cortex, such as the ventrolateral and orbital prefrontal cortex, the insula, and the precentral gyrus.

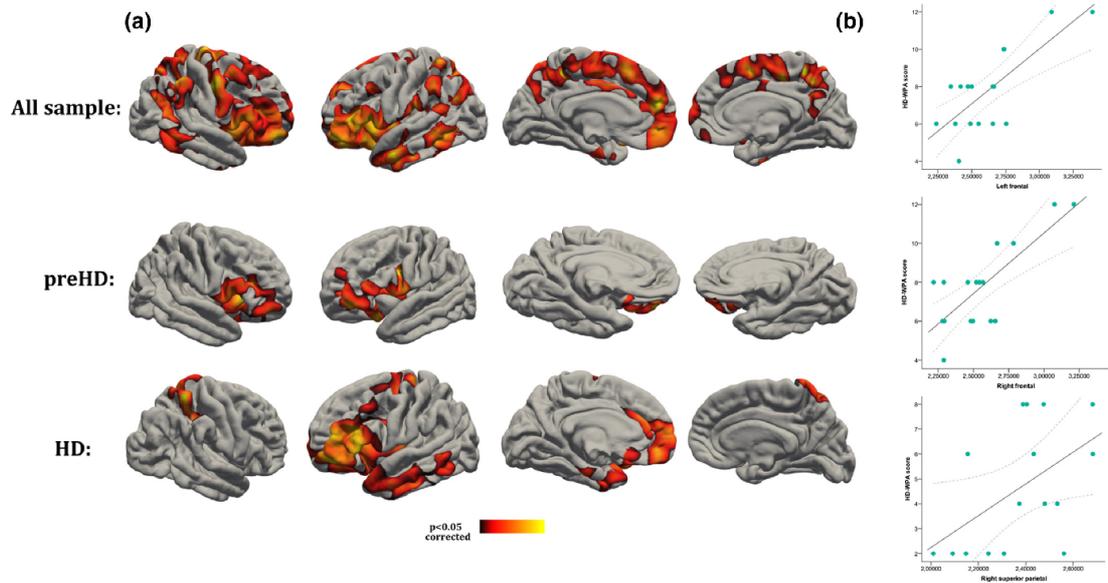


FIGURE 2 Cortical FDG-PET correlates of mental arithmetic performance in HD. (a) Cortical FDG-PET correlates of arithmetic performance in the total sample (top), preHD (middle), and HD (bottom), $p < .05$ corrected. Age, education, CAG repeat length, and UHDRS-TMS scores (for the HD group) were used as covariates of no interest. Greater task scores correlated with increased FDG-PET uptake, and the red-yellow colormap represents increasing positive correlation strength. (b) Linear regression analysis depicting correlations between FDG-PET clusters and HD-WPA total score.

Conversely, in symptomatic HD participants, the hypometabolic pattern was observed not only in frontal regions such as the medial orbital prefrontal cortex and the rostral and caudal anterior cingulate cortex, but also in several parietal-temporal regions, namely, the left temporal pole and left middle temporal gyrus, the entorhinal cortex, the parahippocampal gyrus, and the angular gyrus. These findings suggest that deficits in word-problem arithmetic tasks in preHD participants are intimately associated with regions subserving frontal-executive processes, whereas deficits in symptomatic HD are subserved by more widespread brain alterations involving frontal-striatal and posterior-cortical regions (Coppen et al., 2018; Rosas et al., 2005, 2008; Tabrizi et al., 2009).

The basal ganglia plays a central role in arithmetic reasoning (Supekar et al., 2013; Zamarian, Bodner, et al., 2009) and is particularly affected in HD (Ross & Tabrizi, 2011). Disturbances of the basal ganglia have been associated with deficits in mental calculation and a disruption of conceptual understanding of arithmetic word-problems (Nanetti et al., 2018; Supekar et al., 2013; Zamarian, Bodner, et al., 2009). These disturbances have been attributed to the concurrent dysfunction of the frontal-striatal systems due to basal ganglia disruption, and consequently, with difficulties in working memory and executive functions such as dual tasking, set-shifting, planning, sustained attention, inhibition of interference, and conceptual knowledge (Zamarian, Ischebeck, et al., 2009; Zheng et al., 2011). All these cognitive processes have a close relationship with the DLPFC and the middle PFC. In this regard, we found

significant associations between worse arithmetic performance and lower GMV in clusters of the middle, inferior, and superior frontal cortex, the DLPFC, and the anterior cingulate cortex. All these regions maintain direct connections with the basal ganglia and have a central role in arithmetic reasoning. Therefore, alterations in these structures due to direct damage or to disruption of the frontal-striatal circuitry can lead to arithmetic disturbances and dyscalculia (Arsalidou & Taylor, 2011; Dehaene & Cohen, 1997).

Besides executive functions, efficient arithmetic reasoning requires the participation of other mechanisms. The temporal and the parietal lobe, and specifically the left angular gyrus, have repeatedly been reported to participate in arithmetic reasoning (Chang et al., 2019; Grabner, Ansari, et al., 2009). Indeed, we found significant associations between structural and metabolic integrity of several parietal-temporal regions and arithmetic performance. Structures of the parietal and temporal lobe play a fundamental role in symbol and number representations, visuospatial mental manipulation, and visuospatial processing (De Graaf et al., 2010; Grabner, Ansari, et al., 2009; Peters & De Smedt, 2018). The angular and the supramarginal gyrus are multimodal associative areas contributing to several cognitive processes. In the context of arithmetic reasoning, neuroimaging studies have revealed a strong link between mental calculation and the angular gyrus. The role of this structure in arithmetic processes is not fully understood but is thought to participate in the automatic mapping of arithmetic problems onto solutions stored in memory (Grabner et al., 2013; Grabner, Ischebeck, et al., 2009).

TABLE 4 Cluster description table for the surface-based FDG-PET analysis.

| Cortical regions showing a positive correlation between FDG-PET uptake and arithmetic performance | | | |
|---|--------------|---------|---------------------------|
| Anatomic regions | Cluster size | T value | MNI coordinates (x, y, z) |
| <i>All sample</i> | | | |
| Bilateral precentralgyrus | 4141.54 | 6.73 | 16.4, -20.6, 71.3 |
| Bilateral inferior frontal gyrus (pars opercularis/pars triangulari/pars orbitalis/IOPFC/Insula/IACC) | 1112.2 | 5.34 | -41.1, 22.8, 8.8 |
| Left middle frontal gyrus | 4085.92 | 5.67 | -32.6, 48.8, -10.7 |
| Bilateral precuneus | 2872.93 | 5.50 | 15.1, -43.9, 58.9 |
| Right paracentral lobule | 1300.98 | 5.19 | 15.1, -41.3, 59.1 |
| Bilateral superior frontal gyrus | 5304.89 | 4.94 | -9, 50.4, 16.5 |
| Right supramarginal gyrus | 2443.01 | 4.86 | 52.9, -42.5, 43 |
| Left middle temporal gyrus | 2265.56 | 4.81 | -56.6, -4.6, -25.3 |
| Left inferior temporal gyrus | 2245.31 | 4.46 | -53.3, -54, -5.7 |
| Left superior parietal gyrus | 3059.42 | 4.45 | -34.5, -48.9, 60.2 |
| Left superior temporal gyrus | 1811.74 | 4.38 | -51.1, -6.7, -24.2 |
| Left supramarginal gyrus | 3229.12 | 4.32 | -51.6, -23.4, 21.9 |
| Bilateral inferiorparietal gyrus | 3877.43 | 4.21 | 48.3, -46.2, 37 |
| Left lateral occipital cortex | 540.59 | 3.62 | -39.4, -65.2, -7 |
| Left entorhinal cortex | 324.53 | 3.59 | -27.5, -17.9, -30.5 |
| <i>preHD</i> | | | |
| Bilateral precentral gyrus | 300.53 | 5.52 | 53.4, 6.6, 1.6 |
| Bilateral inferior frontal gyrus (pars opercularis/pars triangulari/pars orbitalis/IOPFC/Insula) | 960.64 | 4.11 | 29.0, 24.5, -2.1 |
| Left middle frontal gyrus | 816.76 | 3.71 | 36.5, 32.5, 15.6 |
| <i>HD</i> | | | |
| Bilateral inferior frontal gyrus (pars opercularis/pars triangulari/pars orbitalis/IOPFC/Insula/IACC) | 1732.29 | 6.52 | -25.4, 32.0, -10.0 |
| Left superior temporal gyrus | 640.97 | 6.20 | -45.0, 10.1, -23.7 |
| Right superior parietal gyrus | 1596.32 | 6.04 | 33.8, -50.7, 59.0 |
| Left middle frontal gyrus | 2214.56 | 5.21 | -32.6, 48.8, -10.7 |
| Right postcentral gyrus | 155.80 | 5.12 | 10.3, -39.4, 75.2 |
| Left middle frontal gyrus | 808.93 | 4.40 | -27.7, 10.4, 46.3 |
| Left superior frontal gyrus | 1576.63 | 4.18 | -23.6, 10.2, 48.9 |
| Right supramarginal gyrus | 559 | 3.84 | 33.5, -37.3, 38.5 |
| Left inferior temporal gyrus | 653.95 | 3.70 | -53.5, -21.8, -27.7 |
| Left entorhinal cortex | 219.77 | 3.60 | -30.9, -3.9, -34.2 |

Mental imagery is strongly associated with visuospatial reasoning and also plays a central role in arithmetic reasoning (Bates et al., 2021; Clearman et al., 2017; Hayes, 1973). Our results indicate that arithmetic performance is associated with regions of the visual system (inferior occipito-temporal cortex structures) that are associated with the recognition of numbers and written words (Zamarian, Ischebeck, et al., 2009) and participate in visual imagery. Damage to these regions can contribute to difficulties in number processing and symbolic math calculation. We also found an association between arithmetic performance and the left parahippocampal and left entorhinal areas. Both these associations have been linked to memory, pre-processing information, and memory formation/consolidation

(V. Menon, 2018). In this regard, several components of arithmetic solving are based on the retrieval of stored facts regarding arithmetic solutions (Grabner et al., 2013). Some arithmetic difficulties can therefore be explained by impairment across memory systems.

Several limitations of the present study must be pointed out. The main limitation of this study is the relatively small sample size. This can be explained in part by the low participation of premanifest individuals in research studies. Second, an age-matched healthy control group is missing. Third, a more extensive arithmetic word-problem solving assessment would have provided the possibility to break the task down and identify more specific associations of brain differences with more specific task performance. And fourth, functional

magnetic resonance imaging while performing the task would be a more specific approach to localizing the extended brain pattern activated while doing an arithmetic task.

To our knowledge, this is the first study addressing the neural correlates of arithmetic word-problem solving in HD. Our findings reveal a pattern of asynchronous metabolic compromise across the cerebral cortex in HD as a function of disease stage and in strong association with arithmetic performance. Moreover, we demonstrate the association between arithmetic performance and the degree of structural integrity (GMV) of several brain regions. Based on our results, arithmetic word-solving deficits in HD can be conceptualized as the result of the compromise of several processes. In the pre-manifest stage, arithmetic difficulties result from frontal-executive deficits, whereas in the early stage of HD, worsening of arithmetic competencies results from added deficits due to the disruption of parietal-temporal-related processes; and frontal function seems to be intensely compromised. As seen in the context of other clinical symptoms of HD, these results highlight the critical involvement of regions other than only the basal ganglia in the complex expression of cognitive deficits in HD. This finding reinforces the idea that cognitive deficits of HD are not exclusively dominated by frontal-striatal dysfunction and involves frontotemporal and parieto-occipital damage (Martinez-Horta, Sampedro, et al., 2020; Paulsen et al., 2014; Tabrizi et al., 2012).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrea Horta-Barba: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Writing—original draft; Writing—review and editing. **Saul Martinez-Horta:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Writing—original draft; Writing—review and editing. **Frederic Sampedro:** Data curation; Formal analysis; Methodology; Writing—original draft; Writing—review and editing. **Jesús Pérez-Pérez:** Conceptualization; Data curation; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration. **Valle Camacho:** Data curation; Formal analysis; Methodology; Writing—review and editing. **Javier Pagonabarraga:** Conceptualization; Resources; Writing—review and editing. **Jaime Kulisevsky:** Conceptualization; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Writing—original draft; Writing—review and editing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank all the study participants and their families for taking part in this study.

FUNDING INFORMATION

The present study was partially funded by a Spanish Government Grant (PI17/001885) and by the Huntington's Disease Society of America (HD Human Biology Project).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None to report.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://pubsonline.informaworld.com/publon/10.1002/jnr.25174>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Andrea Horta-Barba <https://orcid.org/0000-0003-0050-5466>

Saul Martinez-Horta <https://orcid.org/0000-0003-0125-7249>

Frederic Sampedro <https://orcid.org/0000-0002-3933-1355>

Jesús Pérez-Pérez <https://orcid.org/0000-0002-9835-0484>

Valle Camacho <https://orcid.org/0000-0003-0748-0847>

Javier Pagonabarraga <https://orcid.org/0000-0002-3248-704X>

Jaime Kulisevsky <https://orcid.org/0000-0003-4870-1431>

REFERENCES

- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Pinon, K., Bonneau, D., Dubas, F., & Gall, D. L. (2005). Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 57(1), 1–3.
- Andersson, U. (2008). Working memory as a predictor of written arithmetical skills in children: The importance of central executive functions. *British Journal of Educational Psychology*, 78(2), 181–203.
- Arán Filippetti, V., & Richaud, M. C. (2017). A structural equation modeling of executive functions, IQ and mathematical skills in primary students: Differential effects on number production, mental calculus and arithmetical problems. *Child Neuropsychology*, 23(7), 864–888.
- Ardila, A., & Rosselli, M. (2002). Acalculia and dyscalculia. *Neuropsychology Review*, 12(4), 179–231.
- Arsalidou, M., & Taylor, M. J. (2011). Is $2 + 2 = 4$? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *Neuroimage*, 54(3), 2382–2393.
- Bates, K. E., Gilligan-Lee, K., & Farran, E. K. (2021). Reimagining mathematics: The role of mental imagery in explaining mathematical calculation skills in childhood. *Mind, Brain, and Education*, 15(2), 189–198.
- Bellon, E., Fias, W., Ansari, D., & De Smedt, B. (2020). The neural basis of metacognitive monitoring during arithmetic in the developing brain. *Human Brain Mapping*, 41(16), 4562–4573.
- Brett, M., Penny, W., & Kiebel, S. (2003). Introduction to random field theory. *Human Brain Function*, 2, 867–879.
- Chang, T. T., Lung, T. C., Ng, C. T., & Metcalfe, A. W. S. (2019). Fronto-insular-parietal network engagement underlying arithmetic word problem solving. *Human Brain Mapping*, 40(6), 1927–1941.
- Clearman, J., Klinger, V., & Szűcs, D. (2017). Visuospatial and verbal memory in mental arithmetic. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 70(9), 1837–1855.
- Coppen, E. M., Grond, J. v. d., Hafkemeijer, A., Barkey Wolf, J. J. H., & Roos, R. A. C. (2018). Structural and functional changes of the visual cortex in early Huntington's disease. *Human Brain Mapping*, 39(12), 4776–4786.
- De Graaf, T. A., Roebroeck, A., Goebel, R., & Sack, A. T. (2010). Brain network dynamics underlying visuospatial judgment: An fMRI connectivity study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9), 2012–2026.
- Dehaene, S., & Cohen, L. (1997). Cerebral pathways for calculation: Double dissociation between rote verbal and quantitative knowledge of arithmetic. *Cortex*, 33(2), 219–250.
- Dogan, I., Eickhoff, S. B., Schulz, J. B., Shah, N. J., Laird, A. R., Fox, P. T., & Reetz, K. (2013). Consistent neurodegeneration and its association

- with clinical progression in Huntington's disease: A coordinate-based meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases*, 12(1), 23–35.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050–11055.
- Grabner, R. H., Ansari, D., Koschutnig, K., Reishofer, G., & Ebner, F. (2013). The function of the left angular gyrus in mental arithmetic: Evidence from the associative confusion effect. *Human Brain Mapping*, 34(5), 1013–1024.
- Grabner, R. H., Ansari, D., Koschutnig, K., Reishofer, G., Ebner, F., & Neuper, C. (2009). To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving. *Neuropsychologia*, 47(2), 604–608.
- Grabner, R. H., Ischebeck, A., Reishofer, G., Koschutnig, K., Delazer, M., Ebner, F., & Neuper, C. (2009). Fact learning in complex arithmetic and figural-spatial tasks: The role of the angular gyrus and its relation to mathematical competence. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2936–2952.
- Greve, D. N., Svarer, C., Fisher, P. M., Feng, L., Hansen, A. E., Baare, W., Rosen, B., Fischl, B., & Knudsen, G. M. (2014). Cortical surface-based analysis reduces bias and variance in kinetic modeling of brain PET data. *Neuroimage*, 92, 225–236.
- Halpern, C., McMillan, C., Moore, P., Dennis, K., & Grossman, M. (2003). Calculation impairment in neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 208(1–2), 31–38.
- Harris, K. L., Armstrong, M., Swain, R., Erzincinoglu, S., das, T., Burgess, N., Barker, R. A., & Mason, S. L. (2019). Huntington's disease patients display progressive deficits in hippocampal-dependent cognition during a task of spatial memory. *Cortex*, 119, 417–427.
- Hayes, J. R. (1973). *Visual information processing on the function of visual imagery in elementary mathematics*. Academic Press, Inc.
- Horta-Barba, A., Martínez-Horta, S., Pérez-Pérez, J., Sampedro, F., De Lucia, N., De Michele, G., Salvatore, E., Kehrer, S., Priller, J., Migliore, S., & Squitieri, F. (2021). Arithmetic word-problem solving as cognitive marker of progression in pre-manifest and manifest Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, 10(4), 459–468.
- Huntington's Study Group. (1996). Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*, 11(2), 136–142.
- Johnson, S. A., Stout, J. C., Solomon, A. C., Langbehn, D. R., Aylward, E. H., Cruce, C. B., Ross, C. A., Nance, M., Kayson, E., Julian-Baros, E., Hayden, M. R., Kiebertz, K., Guttman, M., Oakes, D., Shoulson, I., Beglinger, L., Duff, K., Penziner, E., Paulsen, J. S., & the Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2007). Beyond disgust: Impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain*, 130(7), 1732–1744.
- Labuschagne, I., Cassidy, A. M., Scahill, R. I., Johnson, E. B., Rees, E., O'Regan, A., Queller, S., Frost, C., Leavitt, B. R., Dürr, A., Roos, R., Owen, G., Borowsky, B., Tabrizi, S. J., Stout, J. C., & the TRACK-HD Investigators. (2016). Visuospatial processing deficits linked to posterior brain regions in premanifest and early stage Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(6), 595–608.
- Langbehn, D. R., Hayden, M. R., Paulsen, J. S., & the PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(2), 397–408.
- López Mora, D. A., Sampedro, F., Camacho, V., Fernández, A., Fuentes, F., Duch, J., Pérez-Pérez, J., Martínez-Horta, S., Marín-Lahoz, J., Domènech, A., & Flotats, A. (2019). Selection of reference regions to model neurodegeneration in Huntington disease by 18F-FDG PET/CT using imaging and clinical parameters. *Clinical Nuclear Medicine*, 44(1), e1–e5.
- Martínez-Horta, S., Horta-Barba, A., Pérez-Pérez, J., Sampedro, F., de Lucia, N., De Michele, G., Kehrer, S., Priller, J., Migliore, S., Squitieri, F., & Castaldo, A. (2020). Utility of the Parkinson's disease-cognitive rating scale for the screening of global cognitive status in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 267(5), 1527–1535.
- Martínez-Horta, S., Moreu, A., Pérez-Pérez, J., Sampedro, F., Horta-Barba, A., Pagonabarraga, J., Gomez-Anson, B., Lozano-Martínez, G. A., Lopez-Mora, D. A., Camacho, V., Fernández-León, A., Carrió, I., & Kulisevsky, J. (2019). The impact of bilingualism on brain structure and function in Huntington's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 60, 92–97.
- Martínez-Horta, S., Sampedro, F., & Horta-Barba, A. (2020). Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease. *Neuroimage: Clinical*, 28, 102415.
- Martínez-Horta, S., Sampedro, F., Horta-Barba, A., Pérez-Pérez, J., Pagonabarraga, J., Gomez-Anson, B., & Kulisevsky, J. (2021). Structural brain correlates of irritability and aggression in early manifest Huntington's disease. *Brain Imaging and Behavior*, 15(1), 107–113.
- Menon, V. (2008). Developmental cognitive neuroscience of arithmetic: Implications for learning and education. *Bone*, 23(1), 1–7.
- Menon, V. (2018). Memory and cognitive control circuits in mathematical cognition and learning. *Progress in Brain Research*, 176(5), 139–148.
- Nanetti, L., Contarino, V. E., Castaldo, A., Sarro, L., Bachoud-Levi, A.-C., Giavazzi, M., Frittoli, S., Ciammola, A., Rizzo, E., Gellera, C., Bruzzone, M. G., Taroni, F., Grisoli, M., & Mariotti, C. (2018). Cortical thickness, stance control, and arithmetic skill: An exploratory study in premanifest Huntington disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 51, 17–23.
- Nopoulos, P. C., Aylward, E. H., Ross, C. A., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Juhl, A. R., Pierson, R. K., Mills, J., Langbehn, D. R., Paulsen, J. S., & PREDICT-HD Investigators Coordinators of Huntington Study Group (HSG). (2010). Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiology of Disease*, 40(3), 544–554.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998–1005.
- Paulsen, J. S., Long, J. D., Johnson, H. J., Aylward, E. H., Ross, C. A., Williams, J. K., Nance, M. A., Erwin, C. J., Westervelt, H. J., Harrington, D. L., & Bockholt, H. J. (2014). Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: A decade of the PREDICT-HD study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1–11.
- Penney, J. B., Vonsattel, J.-P., Macdonald, M. E., Gusella, J. F., & Myers, R. H. (1997). CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 41(5), 689–692.
- Peters, L., & De Smedt, B. (2018). Arithmetic in the developing brain: A review of brain imaging studies. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 265–279.
- Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., & Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, 65(5), 745–747.
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., Greve, D., Hevelone, N., & Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: Complexity and heterogeneity. *Brain*, 131(4), 1057–1068.
- Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurology*, 10(1), 83–98.
- Rosselli, M., Ardila, A., Arvizu, L., Kretzmer, T., Standish, V., & Liebermann, J. (1998). Arithmetical abilities in Alzheimer disease. *International Journal of Neuroscience*, 96(3–4), 141–148.
- Rowe, K. C., Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Duff, K., Beglinger, L. J., Wang, C., O'Rourke, J. J. F., Stout, J. C., Moser, D. J., & PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). Self-paced

- timing detects and tracks change in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 24(4), 435–442.
- Sampedro, F., Martínez-Horta, S., Pérez-Pérez, J., Horta-Barba, A., López-Mora, D. A., Camacho, V., Fernández-León, A., Gómez-Anson, B., Carrió, I., & Kulisevsky, J. (2019). Cortical atrophic-hypometabolic dissociation in the transition from premanifest to early-stage Huntington's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(5), 1111–1116.
- Sampedro, F., Pagonabarraga, J., Horta-Barba, A., & Carceller-sindreu, M. (2018). Structural and metabolic brain correlates of apathy in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 33(7), 1151–1159.
- Shoulson, I., & Fahn, S. (1979). Huntington disease: Clinical care and evaluation. *Neurology*, 29, 1–3.
- Stanescu-Cosson, R., Pinel, P., van de Moortele, P. F., Le Bihan, D., Cohen, L., & Dehaene, S. (2000). Understanding dissociations in dyscalculia: A brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation. *Brain*, 123, 2240–2255.
- Supekar, K., Swigart, A. G., Tenison, C., Jolles, D. D., Rosenberg-Lee, M., Fuchs, L., & Menon, V. (2013). Neural predictors of individual differences in response to math tutoring in primary-grade school children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(20), 8230–8235.
- Tabrizi, S. J., Langbehn, D. R., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Durr, A., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S. L., Fox, N. C., Scahill, R. I., Borowsky, B., Tobin, A. J., Rosas, H. D., Johnson, H., Reilmann, R., Landwehrmeyer, B., Stout, J. C., & TRACK-HD Investigators. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: Cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurology*, 8(9), 791–801.
- Tabrizi, S. J., Reilmann, R., Roos, R. A., Durr, A., Leavitt, B., Owen, G., Jones, R., Johnson, H., Craufurd, D., Hicks, S. L., Kennard, C., Landwehrmeyer, B., Stout, J. C., Borowsky, B., Scahill, R. I., Frost, C., Langbehn, D. R., & TRACK-HD Investigators. (2012). Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurology*, 11(1), 42–53.
- Teichmann, M., Gaura, V., Demonet, J.-F., Supiot, F., Delliaux, M., Verny, C., Renou, P., Remy, P., & Bachoud-Levi, A.-C. (2008). Language processing within the striatum: Evidence from a PET correlation study in Huntington's disease. *Brain*, 131(4), 1046–1056.
- Träff, U., Olsson, L., Skagerlund, K., & Östergren, R. (2018). Cognitive mechanisms underlying third graders' arithmetic skills: Expanding the pathways to mathematics model. *Journal of Experimental Child Psychology*, 167, 369–387.
- Varrone, A., Asenbaum, S., Vander Borght, T., Booij, J., Nobili, F., Nägren, K., Darcourt, J., Kapucu, O. L., Tatsch, K., Bartenstein, P., van Laere, K., & European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee. (2009). EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(12), 2103–2110.
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *Lancet*, 369(9557), 218–228.
- Zamarian, L., Bodner, T., Revkin, S. K., Benke, T., Boesch, S., Donnemiller, E., & Delazer, M. (2009). Numerical deficits in a single case of basal ganglia dysfunction. *Neurocase*, 15(5), 390–404.
- Zamarian, L., Ischebeck, A., & Delazer, M. (2009). Neuroscience of learning arithmetic-evidence from brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(6), 909–925.
- Zheng, X., Swanson, H. L., & Marcoulides, G. A. (2011). Working memory components as predictors of children's mathematical word problem solving. *Journal of Experimental Child Psychology*, 110(4), 481–498.

How to cite this article: Horta-Barba, A., Martínez-Horta, S., Sampedro, F., Pérez-Pérez, J., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., & Camacho, V. (2023). Structural and metabolic brain correlates of arithmetic word-problem solving in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 101, 990–999. <https://doi.org/10.1002/jnr.25174>

4. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Nuestro primer trabajo se nutre del esfuerzo colaborativo de un grupo internacional dedicado a la enfermedad de Huntington (el Cognitive Phenotype Working Group de la European Huntington's Disease Network) y su objetivo ha sido el de comparar las propiedades discriminativas de **diferentes instrumentos** que se utilizan en la población con EH. En concreto se ha buscado determinar la sensibilidad al cambio de estos instrumentos en diferentes momentos longitudinales, determinar la tasa de conversión entre categorías cognitivas y calcular el cambio mínimo esperado en las diferentes escalas como función de un mayor riesgo de empeoramiento en términos de conversión de una categoría cognitiva a otra. Nuestros resultados ofrecen puntos de corte para diferenciar las categorías cognitivas en la enfermedad de Huntington, de las tres medidas evaluadas. Los puntos de corte de la PD-CRS para discriminar sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia y que mostraron valores de sensibilidad y especificidad excelentes, fueron equivalentes (81/82) a los que habíamos descrito en un estudio reciente. Para la prueba de cribaje del MMSE, los puntos de corte para deterioro cognitivo leve y demencia fueron 25/36 y 20/21, respectivamente. Sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad se encontraban por debajo de los estándares mínimos para considerar el instrumento válido. El Cogscore UHDRS, ha mostrado ser extremadamente sensible a la progresión general de la enfermedad en estudios previos, pero no se habían proporcionado hasta ahora puntuaciones para determinar el estado cognitivo de los pacientes. Nuestro estudio llena este vacío y demuestra que lo hace con unas aceptables propiedades psicométricas. No obstante, hay que tener en cuenta que este instrumento, que puede ser muy útil para determinar la progresión de la enfermedad, no cubre el amplio espectro de posible deterioro cognitivo que puede estar presente de manera heterogénea entre los portadores, al ser una combinación de pruebas que evalúan dominios exclusivamente fronto-subcorticales. En relación a la sensibilidad al cambio, la PD-CRS fue el único de los instrumentos evaluados que mostró diferencias significativas en la tasa de progresión a los 6 y a los 12 meses, siendo también el único instrumento capaz de distinguir trayectorias entre los diferentes grupos cognitivos. Nuestro estudio también nos ha permitido demostrar que, tras 12 meses de seguimiento, algunos participantes se mantendrán estables, mientras que otros progresarán a deterioro cognitivo, así como otros, en menor medida, presentarán una demencia de manera incipiente. Asimismo, demostramos que un cambio de 9/10 puntos en la PD-CRS se asocia con el cambio de

conversión de una categoría a otra, independientemente de la categoría a la que pertenecieran los sujetos. Si nos centramos en individuos sin alteración cognitiva en el momento inicial, un cambio de 5/6 puntos se asocia con la conversión a deterioro cognitivo leve, mientras que un decremento en la puntuación de 7/8 puntos supone la transición de deterioro cognitivo leve a demencia. Estas cifras permiten, entre otras aplicaciones en la práctica clínica, determinar diferentes trayectorias de deterioro cognitivo y permiten realizar el seguimiento de la progresión del deterioro cognitivo. Paralelamente, proporcionamos puntos de corte para diferenciar entre grupos cognitivos de otras medidas que continúan siendo ampliamente utilizadas.

La **“Huntington’s Disease Cognitive Functional Rating Scale” (HD-CFRS)** o Escala de evaluación cognitivo-funcional de la Enfermedad de Huntington, diseñada por nuestro grupo, ha demostrado buenas características psicométricas en los diferentes grupos según alteración cognitiva y requiere de un breve tiempo para ser administrada. El instrumento mostró elevadas correlaciones con varias medidas cognitivas de atención sostenida, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo o velocidad de procesamiento, que se han asociado característicamente con el daño fronto-estriatal típico de la enfermedad de Huntington. Igualmente, se asoció con tareas que evalúan la orientación, la integridad semántica, la escritura, la memoria o las praxis constructivas. Asimismo, el instrumento capturó el impacto funcional de los déficits cognitivos en esta población y se determinaron puntuaciones de corte específicas para detectar pacientes con déficits cognitivos que impactan en la funcionalidad en el rango de deterioro cognitivo leve o en el rango de demencia. Por último, también es importante destacar, que, en pacientes sintomáticos, resulta mejor administrar el cuestionario a un informador fiable; mientras que, en las personas asintomáticas, puede administrarse al portador de la enfermedad de Huntington, dado el solapamiento de puntuaciones. Consideramos de gran interés los resultados derivados de este trabajo que apoyan que la HD-CFRS podría emplearse en la práctica clínica como usarse cual objetivo primario o co-primario en ensayos terapéuticos, para monitorizar de qué manera y en qué sentido las alteraciones cognitivas comprometen la funcionalidad.

Nuestro tercer trabajo, deriva de la publicación realizada en el año 2021, en la que se sugería la evaluación de la resolución de problemas aritméticos en la población con enfermedad de Huntington. En nuestro primer trabajo, vimos que un adecuado

rendimiento se asociaba con la adecuada resolución de toda una serie de dominios cognitivos, que se extienden mucho más allá de las funciones ejecutivas y que también dependía de la participación de circuitos cerebrales más posteriores. Estos resultados motivaron nuestro segundo trabajo al respecto, en el que tratamos de comprender las **correlaciones estructurales y metabólicas de la resolución de problemas aritméticos** en individuos portadores de la mutación genética de la enfermedad de Huntington en estadio presintomático y sintomático. Los resultados de este estudio demostraron que, en individuos presintomáticos, los déficits en tareas de resolución de problemas aritméticos no se deben a una pérdida significativa de volumen de materia gris, sino a un patrón generalizado de hipometabolismo del cortex prefrontal ventrolateral y orbital, la ínsula y el giro precentral. Por otro lado, en pacientes sintomáticos, se encontró que un menor rendimiento en las pruebas de resolución de problemas de aritmética se asociaba con un patrón extenso de menor volumen de materia gris en el núcleo caudado izquierdo, la corteza cingulada anterior dorsal (BA 32), la corteza visual primaria y secundaria (BA17 y BA18), los giros occipitales medios izquierdo y derecho, el giro precentral bilateral, el área de procesamiento somatosensorial bilateral (BA5), el giro angular izquierdo y el giro fusiforme derecho. Además, el patrón de hipometabolismo se extendió desde regiones frontales hasta varias regiones parieto-temporales; el polo temporal izquierdo y el giro temporal medio izquierdo, la corteza cingulada anterior rostral y caudal, la corteza entorrinal, el giro parahipocampal, la corteza prefrontal orbital medial y el giro angular. Por tanto, estos resultados respaldan la hipótesis de que los déficits cognitivos en la enfermedad de Huntington no están exclusivamente dominados por disfunciones fronto-estriatales, sino que también involucran daño fronto-temporal y parieto-occipital, así como que existe un patrón de compromiso metabólico y estructural disociado y asincrónico en la corteza cerebral en función del estadio de la enfermedad.

5. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

El desarrollo de deterioro cognitivo y la demencia son consecuencias inevitables en la enfermedad de Huntington. En la enfermedad de Huntington, no disponemos de criterios diagnósticos ni instrumentos específicos para evaluar la cognición. Resultado a haber sido considerada tradicionalmente una “demencia subcortical”, los pacientes han sido sobre explorados con pruebas que miden el rendimiento de funciones ejecutivas, e infra explorados en cuanto al rendimiento en pruebas que evalúan otros dominios cognitivos. Estos instrumentos, tan frecuentemente utilizados en la enfermedad de Huntington, han mostrado ser muy sensibles a la progresión de la enfermedad, pero no son capaces de determinar si existe o no deterioro cognitivo. Así como, tampoco son capaces de determinar el funcionamiento cognitivo de otras regiones cerebrales, que como hemos visto en estudios de neuroimagen y de exploración de otros dominios cognitivos, pueden verse afectadas incluso en estadios presintomáticos. Resulta de enorme interés, detectar alteraciones cognitivas en individuos sanos que se encuentren en fase preclínica, pudiendo así ser tratados antes de que la progresión y propagación del daño cerebral, así como, la acumulación de proteínas tóxicas ya sea extensa y el daño probablemente irreparable.

A pesar de haberse administrado diferentes instrumentos de cribaje para evaluar el rendimiento cognitivo, ninguno de ellos ha sido recomendado sin limitaciones para su uso en esta población. Asimismo, y a excepción de la PD-CRS, no contamos con puntos de corte específicos para estas medidas, lo que resulta en una mayor dificultad para identificar rápidamente a pacientes con deterioro cognitivo, sobre todo si este es leve. Además, no se han realizado estudios de seguimiento a corto plazo con estas medidas y, se desconoce cuánto ha de variar el resultado de un paciente para que el cambio sea considerado clínicamente significativo. Esto es un hecho que resulta crucial para la comprensión real del curso del MCI en los pacientes con enfermedad de Huntington, así como, para la valoración de la posible eficacia o fracaso de futuros fármacos candidatos para tratamiento. Con nuestro primer trabajo, ofrecemos puntos de corte para las diferentes categorías cognitivas (cognición intacta, deterioro cognitivo y demencia) de los diferentes instrumentos, así como, identificamos la conversión de un estadio cognitivo a otro a los 6 y a los 12 meses. Los resultados de nuestro estudio demuestran que la PD-CRS es el mejor de los 3 instrumentos administrados para dar respuesta a nuestro

objetivo. Se demuestra que la PD-CRS tiene una adecuada sensibilidad para detectar cambios cognitivos en la enfermedad de Huntington, que no tiene el MMSE ya que no cumple con los estándares mínimos para considerarse como un instrumento válido para su uso en esta población. Por primera vez, ofrecemos puntos de corte para deterioro cognitivo leve y demencia, utilizando el UHDRS cogscore, que es la escala más utilizada en este colectivo. En cuanto a la sensibilidad al cambio a los 6 y 12 meses, la PD-CRS también fue la única que demostró ser capaz de distinguir la progresión del estado cognitivo. Nuestros resultados constatan que el curso cognitivo de la enfermedad de Huntington no ocurre de manera progresivamente lineal e igual en todos los pacientes. Y que, habrá algunos que se mantendrán estables a nivel cognitivo durante más tiempo, mientras que otros tendrán deterioro cognitivo o demencia desde fases iniciales. Nuestro estudio también ha sido capaz de ofrecer a la comunidad científica, una puntuación que nos permite detectar usando la PD-CRS, a aquellos pacientes que cambian de categoría cognitiva.

En cuanto a la evaluación de la funcionalidad en la enfermedad de Huntington, la *Huntington's Disease Cognitive Functional Rating Scale* (HD-CFRS), que es un cuestionario que se tarda 5 minutos en administrar, ha demostrado ser un instrumento válido y fiable para capturar los cambios funcionales que son consecuencia de la alteración cognitiva. Además, ha demostrado una buena validez discriminativa entre las diferentes categorías de deterioro cognitivo, así como, una alta correlación con escalas de evaluación cognitiva. Nuestro trabajo recomienda la administración de este cuestionario a un informador fiable, ya que, hemos visto que, a mayor deterioro cognitivo, los pacientes sintomáticos, consecuencia de la anosognosia que acompaña a la enfermedad de Huntington, describían mayor independencia de la que referían sus familiares/cuidadores.

En relación al estudio de los correlatos neurales asociados a la resolución de problemas aritméticos en la enfermedad de Huntington, se encontró que, en pacientes sintomáticos, un peor rendimiento en la tarea, se asociaba con un menor volumen de materia gris en regiones subcorticales y frontales medias, así como, en diversas regiones corticales posteriores. Por otro lado, en pacientes presintomáticos, no se encontró un menor volumen de materia gris, pero se distinguió un patrón generalizado de hipometabolismo en la corteza prefrontal, ventrolateral y orbital, la ínsula y la circunvolución precentral en

asociación con un peor rendimiento en la tarea de aritmética. Este mismo patrón se extendía también a regiones parieto-temporales en los pacientes sintomáticos con menor rendimiento en la tarea. Estos resultados son concordantes con los resultados de nuestro artículo previo de resolución de problemas aritméticos,(139) donde vimos que realizar adecuadamente estas tareas dependía del adecuado funcionamiento de multitud de procesos cognitivos que dependen de regiones cerebrales con una topografía extensa. Por consiguiente, estos resultados apoyan el uso de problemas aritméticos complejos para detectar cambios cognitivos en pacientes asintomáticos y sintomáticos.

Por último, si bien esta tesis aporta un mayor conocimiento del rendimiento y la evaluación cognitiva en la enfermedad de Huntington, aún queda mucho camino por recorrer y es necesario saber reconocer signos que nos permitan detectar a aquellos pacientes más susceptibles a presentar deterioro cognitivo o demencia, así como ver si estos se asocian a otros mecanismos neuropatológicos secundarios, que aún son poco comprendidos en la enfermedad de Huntington.

6. CONCLUSIONES

- La PD-CRS, además de tener propiedades psicométricas muy buenas para detectar deterioro cognitivo y demencia en la enfermedad de Huntington, muestra también mejores propiedades psicométricas que otros instrumentos frecuentemente utilizados para monitorizar los cambios cognitivos en pacientes con enfermedad de Huntington a los 6 y 12 meses. Nuestro estudio ofrece puntos de corte para detectar cuándo una variación en los resultados indica una progresión del deterioro cognitivo. Estos hallazgos son relevantes y nos demuestran, que la PD-CRS es un instrumento útil también para monitorizar el curso cognitivo de la enfermedad de Huntington lo que la convierte en una herramienta eficaz para utilizar en la práctica clínica y en los ensayos terapéuticos.
- La HD-CFRS, ha sido desarrollada y validada para la enfermedad de Huntington y ha demostrado ser un instrumento breve y fiable para medir el deterioro funcional asociado al deterioro cognitivo de la enfermedad de Huntington. Por tanto, es un cuestionario útil y recomendable para ser utilizado tanto en la práctica clínica como en la investigación y en ensayos clínicos.
- La resolución de problemas aritméticos se ve comprometida desde estadios prodrómicos y durante todo el curso evolutivo de la enfermedad. En pacientes presintomáticos, los déficits en la resolución de problemas aritméticos están asociados con la disfunción de regiones frontales. En pacientes sintomáticos estos déficits están asociados con el compromiso de regiones fronto-subcorticales y regiones temporo-parietales. Estos hallazgos apoyan que los déficits cognitivos en la enfermedad de Huntington no están dominados exclusivamente por disfunciones fronto-estriatales sino que también implican daño fronto-temporal y parieto-occipital. Nuestros resultados consideran el HD-WPA un instrumento útil para ser utilizado en esta población.

7. LÍNEAS DE INVESTIGACION FUTURAS

La mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad se ha acompañado en los últimos años de un crecimiento significativo en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Huntington, y actualmente son muchos los ensayos clínicos en activo. Si bien prima la cautela, existe un indiscutible optimismo de que, en el futuro próximo, se dispondrá de más opciones terapéuticas para ofrecer a las personas y familias afectadas por la enfermedad de Huntington. El conocimiento solo hace que progresar y algunos de los resultados son alentadores y es posible que nos encontremos en una nueva era de la terapia de la enfermedad de Huntington. No obstante, estudios recientes también nos han demostrado que el camino no será fácil, y que, es probable que la mejora en la calidad de vida y el enlentecimiento del curso degenerativo de esta enfermedad, sea a expensas de la combinación de varios tratamientos que aún están por llegar. Asimismo, ahora también sabemos que es probable que el tratamiento se deba administrar a portadores que se encuentren en estadios muy iniciales de la enfermedad, y no en estadios avanzados, donde el daño ya es tal, que resulta difícilmente reparable.

La PD-CRS ha demostrado ser un instrumento muy útil tanto para detectar alteración cognitiva como para monitorizar el estado cognitivo a 6 y 12 meses, tiempo adecuado para la duración de ensayos terapéuticos dirigidos específicamente a la cognición o que utilicen el rendimiento cognitivo como co-variable de progresión de la enfermedad. En nuestro grupo de investigación, hemos seguido administrando este instrumento de manera longitudinal, con el objetivo de evaluar si el rendimiento a los 24 y 36 meses sigue siendo tan bueno y puede recomendarse su uso también a largo plazo. En la actualidad, también estamos evaluando a los pacientes con una exploración neuropsicológica extensa, en la que administramos, como mínimo 2 test por dominio y en un futuro cercano, intentaremos describir los diferentes fenotipos cognitivos que pueden darse en la enfermedad de Huntington. También, intentaremos identificar la ratio de deterioro cognitivo y demencia en esta población, así como, identificar el patrón de neurodegeneración que acompaña a los pacientes que desarrollan demencia de manera insidiosa y con una progresión rápida.

El cuestionario breve que hemos desarrollado y validado para evaluar el impacto de la alteración cognitiva en la capacidad funcional de una persona, ofrece la posibilidad de conocer dicho impacto, en tan solo 5 minutos. Esto lo convierte en un instrumento muy

útil para ser administrado en la práctica clínica y en los ensayos clínicos por el poco tiempo de inversión que supone. En el futuro no descartamos desarrollar un instrumento similar que nos permita evaluar cómo la sintomatología conductual impacta en la independencia del paciente y sus familiares.

Hemos demostrado que es posible desarrollar tareas cognitivas con la suficiente capacidad para detectar alteraciones cognitivas sutiles incluso en pacientes en estadios presintomáticos, que son personas que muchas veces, son tan independientes funcionalmente como los controles sanos. Esto abre la puerta al desarrollo de más instrumentos de este tipo con la capacidad de ser utilizados en esta población que aun trabaja y rinde adecuadamente de manera autónoma. Del mismo modo, intentaremos desarrollar también instrumentos específicos que nos permitan distinguir los diferentes dominios cognitivos alterados en la enfermedad de Huntington e intentaremos detectar, ya desde estadios iniciales, que pacientes tendrán una mayor probabilidad de deterioro cognitivo en el futuro.

Por último, tenemos una línea de investigación activa en la que intentaremos explicar el papel de TAU, de la mHTT, de los NFL y otros mecanismos, en la variabilidad fenotípica de la enfermedad y especialmente en la gravedad del deterioro cognitivo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2012;27(9):1083–91.
2. Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJW, et al. The prevalence of huntington's disease. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):144–53.
3. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369(9557):218–28.
4. Huntington G. On chorea. George Huntington, M.D. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(1):109–12.
5. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: Natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(4):204–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.24>
6. Solberg OK, Filkuková P, Frich JC, Feragen KJB. Age at Death and Causes of Death in Patients with Huntington Disease in Norway in 1986-2015. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(1):77–86.
7. Rodrigues FB, Abreu D, Damásio J, Goncalves N, Correia-Guedes L, Coelho M, et al. Survival, Mortality, Causes and Places of Death in a European Huntington's Disease Prospective Cohort. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(5):737–42.
8. Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, De Luca A, Barbagallo G, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(11):986–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30294-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30294-1)
9. Oosterloo M, Bijlsma EK, van Kuijk SM, Minkels F, de Die-Smulders CE, Bachoud-Lévi AC, et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Huntington's disease. *Park Relat Disord.* 2019;61:101–5.
10. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature.* 1983;306(5940):234–8.
11. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993;72(6):971–83.
12. McColgan P, SJ T. Huntington's disease: a clinical review. *Int J Lab Hematol.*

- 2016;38(1):42–9.
13. Bates GP. The molecular genetics of Huntington disease - A history. *Nat Rev Genet.* 2005;6(10):766–73.
 14. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(April):1–21.
 15. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology.* 2012;78(10):690–5.
 16. Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS, Johnson H, Aylward E, Biglan K, et al. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington Disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. Vol. 153, *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2010. p. 397–408.
 17. Langbehn DR, Stout JC, Gregory S, Mills JA, Durr A, Leavitt BR, et al. Association of CAG Repeats with Long-term Progression in Huntington Disease. *JAMA Neurol.* 2019;76(11):1375–85.
 18. Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, Almqvist E, Biancalana V, Cassiman JJ, et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet.* 1996;59(1):16–22.
 19. Ha AD, Beck CA, Jankovic J. Intermediate CAG repeats in huntington’s disease: Analysis of COHORT. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements.* 2012;2:1–7.
 20. Semaka A, Creighton S, Warby S, Hayden MA. Predictive testing for Huntington disease: Interpretation and significance of intermediate alleles. *Clin Genet.* 2006;70(4):283–94.
 21. Telenius H, Kremer HPH, Thellmann J, Andrew SE, Almqvist E, Anvret M, et al. Molecular analysis of juvenile huntington disease: The major influence on (CAG)_n repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet.* 1993;2(10):1535–40.
 22. Nørremølle A, Sørensen SA, Fenger K, Hasholt L. Correlation between magnitude of CAG repeat length alterations and length of the paternal repeat in paternally inherited Huntington’s disease. *Clin Genet.* 1995;47(3):113–7.
 23. Wexler NS. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington’s disease age of onset. *PNAS.* 2004;101(10).

24. al. R et. Identification of genetic factors that modify clinical onset of Huntington's disease. *Cell*. 2015;162(3):516–26.
25. Griffin BA, Booth MS, Busse M, Wild EJ, Setodji C, Warner JH, et al. Estimating the causal effects of modifiable, non-genetic factors on Huntington Disease progression using propensity score weighting. *Park Relat Disord*. 2021;83:56–62.
26. López-Sendón JL, Royuela A, Trigo P, Orth M, Lange H, Reilmann R, et al. What is the impact of education on Huntington's disease? *Mov Disord*. 2011;26(8):1489–95.
27. Cain KK, Flanigan JL, Dalrymple WA, Patrie J, Harrison MB, Barrett MJ. The Effect of Education on Symptom Onset and Severity of Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(4):555–62.
28. Becanovic K, Nørremølle A, Neal SJ, Kay C, Collins JA, Arenillas D, et al. A SNP in the HTT promoter alters NF- κ B binding and is a bidirectional genetic modifier of Huntington disease. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):807–16.
29. I Shoulson Sf. Huntington disease: clinical care and evaluation. 1979. p. 1–3.
30. Group HS. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord*. 1996;11(2):136–42.
31. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(9):791–801. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70170-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70170-X)
32. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;12(7):637–49. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
33. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RAC, Durr A, Leavitt B, Owen G, et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(1):42–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70263-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70263-0)
34. Stout JC, Jones R, Labuschagne I, O'Regan AM, Say MJ, Dumas EM, et al.

- Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):687–94.
35. Penney JB, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH. CAG repeat number governs the development rate of pathology in huntington's disease. *Ann Neurol*. 1997;41(5):689–92.
 36. Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*. 2004;63(1):66–72.
 37. Eve Dumas , Simon van den Bogaard , Huub Middelkoop RR. A review of cognition in Huntington's disease. *Front Biosci*. 2013;5:1–18.
 38. Tabrizi SJ, Schobel S, Gantman EC, Mansbach A, Borowsky B, Konstantinova P, et al. A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. *Lancet Neurol [Internet]*. 2022;21(7):632–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00120-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00120-X)
 39. Bachoud-Lévi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease. *Front Neurol*. 2019;10(JUL):1–18.
 40. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):310–4.
 41. Van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1411–8.
 42. Van Duijn E, Kingma EM, Van Der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):441–8.
 43. Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Park Relat Disord [Internet]*. 2016;25:58–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008>
 44. Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC. Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease before Diagnosis: The Predict-HD Study.

- Biol Psychiatry. 2007;62(12):1341–6.
45. Martinez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Horta-barba A, Carceller-sindreu M. Structural and Metabolic Brain Correlates of Apathy in Huntington ' s Disease. 2018;00(00):1–9.
 46. Anderson KE, Van Duijn E, Craufurd D, Drazinic C, Edmondson M, Goodman N, et al. Clinical management of neuropsychiatric symptoms of huntington disease: Expert-based consensus guidelines on agitation, anxiety, apathy, psychosis and sleep disorders. *J Huntingtons Dis*. 2018;7(4):355–66.
 47. Paulsen JS, Miller AC, Hayes T, Shaw E. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis [Internet]. 1st ed. Vol. 144, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2017. 69–91 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7>
 48. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):191–7.
 49. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(5):518–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8)
 50. Oosterloo M, Craufurd D, Nijsten H, Van Duijn E. Obsessive-Compulsive and Perseverative Behaviors in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2019;8(1):1–7.
 51. Karagas NE, Rocha NP, Stimming EF. Irritability in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2020;9(2):107–13.
 52. McLauchlan DJ, Linden DEJ, Rosser AE. Excessive response to provocation rather than disinhibition mediates irritable behaviour in Huntington's disease. *Front Neurosci*. 2022;16(December):1–13.
 53. Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B, et al. Structural brain correlates of irritability and aggression in early manifest Huntington's disease. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(1):107–13.
 54. Duijn E Van. Treatment of Irritability in Huntington's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(5):424–33.
 55. Martínez-Horta S, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Sampedro F, Horta-Barba A, Blanke O, et al. Autoscopical phenomena as an atypical psychiatric presentation of Huntington's disease: A case report including longitudinal clinical and

- neuroimaging data. *Cortex*. 2020;125:299–306.
56. Wetzel HH, Gehl CR, Dellefave-Castillo L, Schiffman JF, Shannon KM, Paulsen JS. Suicidal ideation in Huntington disease: The role of comorbidity. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011;188(3):372–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.006>
 57. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington’s disease. *J Med Genet*. 1993;30(4):293–5.
 58. Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington’s disease. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):725–31.
 59. Zhang Y, Zhou J, Gehl CR, Long JD, Johnson H, Magnotta VA, et al. Mild Cognitive Impairment as an Early Landmark in Huntington’s Disease. *Front Neurol*. 2021;12(July):1–10.
 60. Paulsen JS, Smith MM, Long JD. Cognitive decline in prodromal Huntington disease: Implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1233–9.
 61. Paulsen JS, Long JD. Onset of Huntington’s disease: Can it be purely cognitive? *Mov Disord*. 2014;29(11):1342–50.
 62. Papoutsis M, Labuschagne I, Tabrizi SJ, Stout JC. The cognitive burden in Huntington’s disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Mov Disord*. 2014;29(5):673–83.
 63. Martinez-horta S, Sampedro F, Horta-barba A. NeuroImage : Clinical Structural brain correlates of dementia in Huntington ’ s disease. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2020;28(September):102415. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102415>
 64. Snowden JS. The Neuropsychology of Huntington’s Disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32(7):876–87.
 65. Lundervold AJ, Karlsen NR, Reinvang WAR. Huntington ’ s disease , Parkinson ’ s disease , multiple sclerosis and A l DS by a neuropsychological screening battery. 1994;48–55.
 66. Paulsen JS, Butters N, Sadek JR, Johnson SA, Salmon DP, Swerdlow NR, et al. Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology*. 1995;45(5):951–6.
 67. Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington’s disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(4):565–78.

68. Beglinger LJ, O'Rourke JF, Wang C, Langbehn DR, Duff K, Paulsen JS. Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):414–8.
69. Lawrence AD, Watkins LHA, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: Implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain.* 2000;123(7):1349–64.
70. Julayanont P, McFarland NR, Heilman KM. Mild cognitive impairment and dementia in motor manifest Huntington's disease: Classification and prevalence. *J Neurol Sci.* 2020;408(October 2019):116523.
71. De Diego-Balaguer R, Couette M, Dolbeau G, Dürr A, Youssov K, Bachoud-Lévi AC. Striatal degeneration impairs language learning: Evidence from Huntington's disease. *Brain.* 2008;131(11):2870–81.
72. Harris KL, Armstrong M, Swain R, Erzinclioglu S, Das T, Burgess N, et al. Huntington's disease patients display progressive deficits in hippocampal-dependent cognition during a task of spatial memory. Vol. 119, *Cortex.* 2019. p. 417–27.
73. Novak MJU, Warren JD, Henley SMD, Draganski B, Frackowiak RS, Tabrizi SJ. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain.* 2012;135(4):1165–79.
74. Duff K, Paulsen J, Mills J, Beglinger LJ, Moser DJ, Smith MM, et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology.* 2010;75(6):500–7.
75. Rowe KC, Paulsen JS, Langbehn DR, Duff K, Beglinger LJ, Wang C, et al. Self-Paced Timing Detects and Tracks Change in Prodromal Huntington Disease. *Neuropsychology.* 2010;24(4):435–42.
76. Paulsen JS, Wang C, Duff K, Barker R, Nance M, Beglinger L, et al. Challenges assessing clinical endpoints in early Huntington disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2595–603.
77. Peavy GM, Jacobson MW, Goldstein JL, Hamilton JM, Kane A, Gamst AC, et al. Cognitive and functional decline in Huntington's disease: Dementia criteria revisited. *Mov Disord.* 2010;25(9):1163–9.
78. Martínez-Horta S, Perez-Perez J, Oltra-Cucarella J, Sampedro F, Horta-Barba A, Puig-Davi A, et al. Divergent cognitive trajectories in early stage Huntington's disease: A 3-year longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2023;30(7):1871–9.

79. Andrea C. Solomon, B.S.1, Julie C. Stout, Ph.D.1, Shannon A. Johnson, Ph.D.1, Douglas R. Langbehn, M.D., Ph.D.2, Elizabeth H. Aylward, Ph.D.3, Jason Brandt, Ph.D.4, Christopher A. Ross, M.D., Ph.D.4, Leigh Beglinger, Ph.D.5, Michael R. Hayden, M.D., Ph.D. PD 1. the P-HI of the HSG. Verbal Episodic Memory Declines Prior to Diagnosis in Huntington's Disease. *Neuropsychologia*. 2007;45(8):1767–1776.
80. Vogel AP, Shirbin C, Churchyard AJ, Stout JC. Speech acoustic markers of early stage and prodromal Huntington's disease: A marker of disease onset? *Neuropsychologia* [Internet]. 2012;50(14):3273–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.011>
81. Kouba T, Frank W, Tykalova T, Mühlbäck A, Klempíř J, Lindenberg KS, et al. Speech biomarkers in Huntington's disease: A cross-sectional study in pre-symptomatic, prodromal and early manifest stages. *Eur J Neurol*. 2023;30(5):1262–71.
82. Shahin Nasra B, , Herminia D. Rosasa, b, c D. Impact of Huntington's Disease on Mental Rotation Performance in Motor Pre-Symptomatic Individuals. *J Huntingtons Dis*. 2019;8(3):139–48.
83. Bylsma FW, Brandt J, Strauss ME. Personal and Extrapersonal Orientation in Huntington's Disease Patients and those at Risk. *Cortex* [Internet]. 1992;28(1):113–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452\(13\)80169-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452(13)80169-4)
84. Labuschagne I, Cassidy AM, Scahill RI, Johnson EB, Rees E, O'Regan A, et al. Visuospatial Processing Deficits Linked to Posterior Brain Regions in Premanifest and Early Stage Huntington's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(6):595–608.
85. Martínez-Horta S, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Antoran M, Pagonabarraga J, Sampedro F, et al. Impaired face-like object recognition in premanifest Huntington's disease. *Cortex*. 2020;123:162–72.
86. Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res* [Internet]. 2016;297:131–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.001>
87. Larsen IU, Vinther-Jensen T, Gade A, Nielsen JE, Vogel A. Do i misconstrue? Sarcasm detection, emotion recognition, and theory of mind in huntington disease. *Neuropsychology*. 2016;30(2):181–9.

88. Johnson SA, Stout JC, Solomon AC, Langbehn DR, Aylward EH, Cruce CB, et al. Beyond disgust: Impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain*. 2007;130(7):1732–44.
89. Puig-Davi A, Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Campolongo A, et al. Cognitive and Affective Empathy in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2021;10(3):323–34.
90. Fisher A, Lavis A, Greenfield S, Rickards H. What does social cognition look like in everyday social functioning in Huntington's disease? A protocol for a scoping review to explore and synthesise knowledge about social cognition alongside day-to-day social functioning of people with Huntington's dis. *BMJ Open*. 2023;13(7):e073655.
91. Troster AI, Butters N, Salmon DP, Cullum CM, Jacobs D, Brandt J, et al. The diagnostic utility of savings scores: Differentiating Alzheimer's and Huntington's diseases with the logical memory and visual reproduction tests. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15(5):773–88.
92. Davis MY, Keene CD, Jayadev S, Bird T. The Co-Occurrence of Alzheimer's Disease and Huntington's Disease: A Neuropathological Study of 15 Elderly Huntington's Disease Subjects. *J Huntingtons Dis*. 2014;3(2):209–17.
93. Hödl AK, Hödl E, Otti D V., Herranhof B, Ille R, Bonelli RM. Ideomotor limb apraxia in Huntington's disease. *J Neurol*. 2008;255(3):331–9.
94. Shelton PA, Knopman DS. Ideomotor Apraxia in Huntington's Disease. *Arch Neurol*. 1991;48(1):35–41.
95. Sitek EJ, Thompson JC, Craufurd D, Snowden JS. Unawareness of deficits in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis*. 2014;3(2):125–35.
96. Wibawa P, Zombor R, Dragovic M, Hayhow B, Lee J, Panegyres PK, et al. Anosognosia Is Associated With Greater Caregiver Burden and Poorer Executive Function in Huntington Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020;33(1):52–8.
97. Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC, et al. Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's Disease Diagnostic Categories. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(7):541–6.
98. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord*. 2014;29(11):1335–41.
99. Liu D, Long JD, Zhang Y, Raymond LA, Marder K, Rosser A, et al. Diagnostic Confidence Level. 2016;262(12):2691–8.

100. Nance MA. Genetic counseling and testing for Huntington's disease: A historical review. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(1):75–92.
101. Matz OC, Spocter M. The Effect of Huntington's Disease on the Basal Nuclei: A Review. *Cureus*. 2022;14(4).
102. Novak MJU, Seunarine KK, Gibbard CR, Mccolgan P, Draganski B, Friston K, et al. Basal ganglia-cortical structural connectivity in Huntington's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(5):1728–40.
103. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):266–71.
104. Byrne LM, Rodrigues FB, Johnson EB, Wijeratne PA, De Vita E, Alexander DC, et al. Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci Transl Med*. 2018;10(458).
105. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, et al. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2307–16.
106. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011;10(1):83–98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
107. Molero AE, Arteaga-Bracho EE, Chen CH, Gulinello M, Winchester ML, Pichamoorthy N, et al. Selective expression of mutant huntingtin during development recapitulates characteristic features of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(20):5736–41.
108. Weiss A, Träger U, Wild EJ, Grueninger S, Farmer R, Landles C, et al. Mutant huntingtin fragmentation in immune cells tracks Huntington's disease progression. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3731–6.
109. Van Den Bogaard SJA, Dumas EM, Acharya TP, Johnson H, Langbehn DR, Scahill RI, et al. Early atrophy of pallidum and accumbens nucleus in Huntington's disease. *J Neurol*. 2011;258(3):412–20.
110. Sampedro F, Martínez-Horta S, Perez-Perez J, Horta-Barba A, Lopez-Mora DA, Camacho V, et al. Cortical atrophic-hypometabolic dissociation in the transition from premanifest to early-stage Huntington's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1111–6.
111. Nopoulos PC, Aylward EH, Ross CA, Johnson HJ, Magnotta VA, Juhl AR, et al. Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol Dis*

- [Internet]. 2010;40(3):544–54. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2010.07.014>
112. Dogan I, Eickhoff SB, Schulz JB, Shah NJ, Laird AR, Fox PT, et al. Consistent neurodegeneration and its association with clinical progression in huntington's disease: A coordinate-based meta-analysis. *Neurodegener Dis*. 2013;12(1):23–35.
 113. Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: Complexity and heterogeneity. *Brain*. 2008;131(4):1057–68.
 114. Alexander G. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9(1):357–81.
 115. Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(1):21–9.
 116. Hobbs NZ, Pedrick A V., Say MJ, Frost C, Dar Santos R, Coleman A, et al. The structural involvement of the cingulate cortex in premanifest and early Huntington's disease. *Mov Disord*. 2011;26(9):1684–90.
 117. Thu DCV, Oorschot DE, Tippett LJ, Nana AL, Hogg VM, Synek BJ, et al. Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease. *Brain*. 2010;133(4):1094–110.
 118. Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A. The role of parietal cortex in visuomotor control: What have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia*. 2006;44(13):2668–84.
 119. Kipps CM, Duggins AJ, McCusker EA, Calder AJ. Disgust and happiness recognition correlate with anteroventral insula and amygdala volume respectively in preclinical Huntington's disease. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(7):1206–17.
 120. Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1896):2399–421.
 121. Mestre TA, Bachoud-Lévi AC, Marinus J, Stout JC, Paulsen JS, Como P, et al. Rating scales for cognition in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2018;33(2):187–95.
 122. Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B, et al. Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2020;28(April):102415. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102415>

123. APA APA-. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed. --.). Madrid Editor Médica Panam. 2014;
124. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(4):414–25.
125. Siciliano M, De Micco R, Russo AG, Esposito F, Sant’Elia V, Ricciardi L, et al. Memory Phenotypes In Early, De Novo Parkinson’s Disease Patients with Mild Cognitive Impairment. *Mov Disord.* 2023;(May):1–13.
126. Kim Y, Jiang X, Giancardo L, Pena D, Bukhbinder AS, Amran AY, et al. Multimodal Phenotyping of Alzheimer’s Disease with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Function Data. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-62263-w>
127. Paulsen JS, Long JD, Johnson HJ, Aylward EH, Ross CA, Williams JK, et al. Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: A decade of the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(APR):1–11.
128. Stout JC, Queller S, Baker KN, Cowlshaw S, Sampaio C, Fitzer-Attas C, et al. HD-CAB: A cognitive assessment battery for clinical trials in Huntington’s disease. *Mov Disord.* 2014;29(10):1281–8.
129. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson’s disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord.* 2013;28(10):1376–83.
130. Martinez-Horta S, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Sampedro F, de Lucia N, De Michele G, et al. Utility of the Parkinson’s disease-Cognitive Rating Scale for the screening of global cognitive status in Huntington’s disease. *J Neurol [Internet].* 2020;267(5):1527–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09730-6>
131. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson’s disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2008;23(7):998–1005.
132. Allain P, Verny C, Aubin G, Pinon K, Bonneau D, Dubas F, et al. Arithmetic word-problem-solving in Huntington’s disease. *Brain Cogn.* 2005;57(1):1–3.

133. Nanetti L, Contarino VE, Castaldo A, Sarro L, Bachoud-Levi AC, Giavazzi M, et al. Cortical thickness, stance control, and arithmetic skill: An exploratory study in premanifest Huntington disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018;51:17–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.033>
134. Watkins LHA, Rogers RD, Lawrence AD, Sahakian BJ, Rosser AE, Robbins TW. Impaired planning but intact decision making in early Huntington’s disease: Implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*. 2000;38(8):1112–25.
135. Vandenberg SG, Kuse AR. Mental rotations, a group test of three-dimensional spatial visualization. *Percept Mot Skills*. 1978;47(2):599–604.
136. Kessels RPC, Van Zandvoort MJE, Postma A, Kappelle LJ, De Haan EHF. The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and normative data. *Appl Neuropsychol*. 2000;7(4):252–8.
137. Torralva T, Roca M, Gleichgerricht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(5):777–86.
138. Mörkl S, Müller NJ, Blesl C, Wilkinson L, Tmava A, Wurm W, et al. Problem solving, impulse control and planning in patients with early- and late-stage Huntington’s disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(7):663–71.
139. Horta-Barba A, Martinez-Horta S, Perez-Perez J, Sampedro F, Lucia N De, Michele G De, et al. Arithmetic Word-Problem Solving as Cognitive Marker of Progression in Pre-Manifest and Manifest Huntington’s Disease. *J Huntingtons Dis*. 2021;10(4):459–68.
140. Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Kochan NA, Draper B, Slavin MJ, et al. Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: The Sydney memory and ageing study. *Psychol Med*. 2013;43(11):2437–45.
141. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: A systematic review. *Alzheimer’s Res Ther*. 2015;7(1).
142. Pirogovsky file:///Volumes/AndreaHorta/Doctorado UC of S-RP in IA of DL and P of D pd. E, Schiehser DM, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, Song DD, et al. Instrumental activities of daily living are impaired in parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2014;28(2):229–37.

143. Aretouli E, Brandt J. Everyday functioning in mild cognitive impairment and its relationship with executive cognition. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(3):224–33.
144. Reppermund S, Sachdev PS, Crawford J, Kochan NA, Slavin MJ, Kang K, et al. The relationship of neuropsychological function to instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):843–52.
145. Okonkwo OC, Griffith HR, Copeland JN, Belue K, Lanza S, Zamrini EY, et al. Medical decision-making capacity in mild cognitive impairment: A 3-year longitudinal study. *Neurology*. 2008;71(19):1474–80.
146. Hegde S, Ellajosyula R. Capacity issues and decision-making in dementia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(5):S34–9.
147. Parmigiani G, Del Casale A, Mandarelli G, Barchielli B, Kotzalidis GD, D’Antonio F, et al. Decisional capacity to consent to treatment and research in patients affected by Mild Cognitive Impairment. A systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics*. 2021;529–42.
148. Lee MT, Jang Y, Chang WY. How do impairments in cognitive functions affect activities of daily living functions in older adults? *PLoS One*. 2019;14(6):1–14.
149. Kulisevsky J, Fernández R, Bobadilla D, Pagonabarraga J, Martínez-horta S, Campolongo A, et al. Parkinsonism and Related Disorders Measuring functional impact of cognitive impairment : Validation of the Parkinson ’ s Disease Cognitive Functional Rating Scale. *Park Relat Disord* [Internet]. 2013;19(9):812–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>
150. Lai JS, Goodnight S, Downing NR, Ready RE, Paulsen JS, Kratz AL, et al. Evaluating cognition in individuals with Huntington disease: Neuro-QoL cognitive functioning measures. *Qual Life Res* [Internet]. 2018;27(3):811–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-017-1755-6>
151. Carlozzi NE, Boileau NR, Chou KL, Rebecca E, Cella D, McCormack MK, et al. HDQLIFE and neuro-QoL physical function measures: Responsiveness in persons with huntington’s disease. *Mov Disord*. 2020;Feb;35(2):326–36.