



ORIGINAL

Dificultades en la afasia progresiva primaria. A propósito de un caso

Sergio Benabarre Ciria^{a,*}, Marta Charte Gascón^b, Javier Olivera Pueyo^c
y Carmelo Pelegrín Valero^d

^aPsicólogo. Fundación Agustín Serrate, Huesca, profesor asociado, Facultad de Ciencias Humanas y de la Educación, Universidad de Zaragoza, Huesca, España

^bLogopeda, Servicio de Rehabilitación Hospital San Jorge, Huesca, España

^cMédico psiquiatra y médico de familia, Programa Psicogeriatría, Hospital San Jorge, Huesca, España

^dMédico psiquiatra, jefe del Servicio Psiquiatría Hospital San Jorge (Huesca), profesor asociado Facultad de Ciencias de la Salud y el Deporte, Universidad de Zaragoza, Huesca, España

PALABRAS CLAVE

Afasia;
Lenguaje;
Demencia;
Rehabilitación;
Pronóstico

Resumen Mujer de 45 años de edad, diestra, sin antecedentes patológicos de interés y con buen nivel educativo. Acude a la consulta por quejas subjetivas de memoria y problemas en el lenguaje. Diagnosticada de afasia progresiva primaria (APP) desde hace 3 años y en tratamiento logopédico por sus problemas con el lenguaje desde hace un año. La exploración psicopatológica es normal, con evidente deterioro en la fluencia verbal categorial, aunque con una buena capacidad de comprensión y conversación, praxis normales y rendimiento dentro de la normalidad en el test de cribado cognitivo. Las quejas subjetivas de memoria fueron evaluadas con pruebas de memoria verbales. Además, los familiares informaron de cambios de conducta, especialmente irritabilidad. Estos problemas no le afectan para las actividades de la vida diaria, manteniendo un buen nivel de actividad.

Este caso muestra las dificultades para clasificar los casos dentro de los diferentes subtipos de APP definidos, así como para valorar una posible evolución de los problemas que actualmente presenta la paciente.

© 2011 AELFA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Aphasia;
Language;
Dementia;
Rehabilitation;
Prognosis

Difficulties in progressive primary aphasia. Presentation of a case

Abstract

A 45 year-old woman, right handed, with no medical history of interest, and a good level of education was seen in the clinic due to subjective complaints of memory and language problems. She was diagnosed with primary progressive aphasia (PPA) three years ago and had received speech therapy for a year. The psychopathological examination was normal, with categorical

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sbenabarre@hotmail.com (S. Benabarre Ciria).

verbal fluency impairment, although with good comprehension and speaking ability, normal praxis and normal performance in the cognitive screening test. The subjective complains of memory were assessed by test of verbal memory. Furthermore, behaviour changes, particularly irritability, were reported by family. These problems did not affect her activities of daily living.

The present case shows the difficulties in classifying cases into different subtypes of PPA and the problems in making a possible prognosis.

© 2011 AELFA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Marcel Mesulam definió el término “afasia lentamente progresiva” en un artículo publicado en 1982 donde describió a 6 paciente que presentaban un deterioro progresivo del lenguaje. Posteriormente el término pasó a denominarse afasia progresiva primaria o síndrome de Mesulam. La dificultad para encontrar palabras fue el rasgo clínico más llamativo en estos pacientes, cuya edad oscilaba entre los 48 y 69 años de edad. Años más tarde, Mesulam detectó una importante reducción en el habla espontánea, acompañada de agramatismo, estereotipias verbales y algunas parafrasis fonémicas, con relativa preservación de la comprensión oral y lectora. Además, se observó un deterioro gradual e irreversible únicamente en el ámbito de la función lingüística, sin afectación de otras capacidades cognitivas, con independencia para las habilidades de la vida diaria, buen ajuste social y reconocimiento de familiares y amigos. Sin embargo, tras varios años de evolución, dos de los pacientes desarrollaron una demencia generalizada (Espert et al, 1986).

La afasia progresiva primaria (APP) se considera un síndrome poco frecuente que es diagnosticado cuando otras facultades mentales, como la memoria para eventos de la vida diaria, las habilidades visuales y espaciales (evaluados mediante tests de dibujo y reconocimiento) y el comportamiento permanecen relativamente intactos, y el lenguaje es el única área de disfunción por lo menos en los dos primeros años de la enfermedad. Sin embargo, se observa una gran heterogeneidad, tanto en la evolución de la sintomatología lingüística y cognitiva como neuropatológica. El mismo Mesulam considera la APP como una forma de demencia porque causa un deterioro cognitivo progresivo hasta el punto de que las actividades de la vida diaria comienzan a estar comprometidas, pero es una demencia inusual porque las funciones de memoria centrales permanecen preservadas por tiempo (Mesulam, 2003).

No obstante, el diagnóstico, la terminología utilizada y la clasificación de APP pueden constituir un reto. Los artículos más recientes sobre el tema se centraban en las diferencias entre APP y la enfermedad de Alzheimer (Mesulam, 1987; Mesulam, 2001). En este sentido, al menos durante 2 décadas, casos de APP fueron clasificados en *demencia semántica* (DS) frente a *afasia progresiva no fluente* (APNF), o en otros estudios como fluente o no fluente. No obstante, había un número de APP que no cumplían los criterios para ser clasificados en estas clasificaciones binarias (Grossman & Ash, 2004). Por ello, una tercera variante clínica fue descrita y denominada como *logopénica* o *afasia progresiva fonológica* por Gorno-Tempini et al (Gorno-Tempini, 2004). La APNF se caracteriza por habla laboriosa, con dificultades

para encontrar palabras, agramatismo en la producción, prosodia interrumpida, con comprensión relativamente conservada aunque con problemas para comprender instrucciones sintácticas complejas. La DS se caracteriza por un habla fluente y gramaticalmente correcta, con pérdida grave de significado de palabras y objetos, dislexia superficial y comprensión relativamente preservada. Por último, la afasia progresiva logopénica (APL) es la más reciente variante descrita de las APP y se caracteriza por déficit para encontrar palabras y en la repetición de frases, con producción del habla disminuida, con pausas frecuentes debido a los problemas para la búsqueda de palabras y relativa preservación en comprensión de palabras (Gorno-Tempini, 2004; Gorno-Tempini, 2011).

Caso clínico

Mujer de 64 años de edad, diestra y sin antecedentes patológicos de interés. Casada y con dos hijos. Trabajó en un puesto administrativo durante más de 40 años. Visita por primera vez la consulta en junio de 2010 con quejas subjetivas de memoria, que nota especialmente cuando acude a la Universidad de la Experiencia, así como dificultades en la denominación (anomia). Esta en estudio por un diagnóstico de APP en un centro privado de otra comunidad desde hace 3 años.

La exploración psicopatológica resulta normal (orientada, lenguaje adecuado tanto en producción como en comprensión, no presenta alteraciones del pensamiento, comportamiento adecuado, aspecto cuidado, eutímica y con sueño adecuado). En el primer cribado cognitivo se observa un deterioro en la fluencia verbal categorial (8 animales), no así en las praxias (test del reloj perfecto), y obtiene una puntuación normal en el cuestionario abreviado del Estado Mental (SPMSQ).

Evaluación y tratamiento logopédico

La paciente fue derivada a la consulta de logopedia (servicio de rehabilitación) desde el servicio de neurología, para la valoración y el tratamiento de la afasia, si procedía.

En noviembre de 2010 realizamos la primera entrevista. La paciente refiere ser una persona muy culta pero que desde hace un tiempo nota problemas de lenguaje y memoria, fundamentalmente dificultades para encontrar palabras mientras conversa con otras personas. Todo ello le ocasiona alguna limitación en su vida diaria y de manera especial en la Universidad de la Experiencia, a la que ella acude como alumna. Cree que el origen de su problema radica en un microinfarto y que por tanto se resolverá.

En noviembre de 2010 se le realiza una exploración con el Test Barcelona (versión completa), en el que se obtuvieron los siguientes resultados:

- En el lenguaje espontáneo, la descripción de la lámina y la narración temática resultaron ser muy pobres en cuanto a contenido informativo. Se observó anomia, así como la aparición de alguna parafasia semántica. Ante la anomia la paciente utilizaba como recurso algún gesto con la mano, que no ayudaba a la comprensión de la palabra que quería decir, y usaba de manera repetida muletillas como “esto” “esta” en sustitución de la palabra no evocada.
- En la fluencia y la prosodia obtuvo puntuaciones de normalidad en ambos aspectos, pese a la anomia.
- En los ítems de orientación, dígitos, lenguaje automático—control mental, praxis orofonatoria, repetición verbal, repetición de error semántico, comprensión verbal, lectura—, verbalización, comprensión lectora, mecánica de la escritura y dictado, obtuvo un rendimiento normal. En el ítem de escritura solo tuvo dificultad de evocación en una palabra en el subtest de escritura narrativa.

Los ítems más afectados de todo el test fueron:

- Denominación visuo-verbal de imágenes (10/14). No se beneficiaba de las ayudas que se le fueron facilitando, como la clave fonológica o los gestos.
En los ítems de denominación verbo-verbal y en el completamiento denominando no presentó ningún fallo.
- Evocación categorial en asociaciones: evocó 9 animales en un minuto y 9 palabras iniciadas con /p/ en 3 minutos (una en el primer minuto, dos en el segundo minuto y seis durante el tercer minuto).
Después de esta evaluación se le propone un programa de logopedia para rehabilitar los aspectos afectados. El tratamiento se organizó en dos sesiones semanales individuales de media hora de duración. En ellas se trabaja fundamentalmente para mejorar la anomia, y para ello se han realizado los siguientes tipos de actividades.

Actividades de evocación por categoría semántica

Consiste en evocar elementos de una misma categoría, que puede ser muy amplia o más concreta. Por ejemplo, durante algunas de las sesiones se trabajó el tema del “esquí”.

La paciente es una gran aficionada a este deporte que sigue practicando de manera habitual. El trabajo de evocación al principio fue muy general, pidiéndole que evocara cualquier elemento que estuviera relacionado con el tema. Después se le fue pidiendo la evocación por subcategorías: estaciones de esquí de la zona, material necesario para la práctica de este deporte, organización de las pistas... El tema le era muy motivador, aunque también se frustraba al darse cuenta de las dificultades que presentaba.

Durante estas sesiones se utilizó, entre otros recursos, material de la oficina de turismo sobre las estaciones de esquí.

Actividades de completamiento de frases

Suelen ser más motivadoras, ya que en ellas el número de fracasos se reduce notablemente, así que siempre se introducen en la sesión.

Se le plantean de diferentes formas, que se muestran en las tablas 1 a 4.

Actividades de descripciones

En ellas ha de describir el estímulo que se le da. A veces se realizan sobre temas ya trabajados en consulta, y otras veces sobre temas que no se han tratado en ella. Se le han pedido descripciones tanto de elementos estáticos como de elementos dinámicos, así como de elementos muy concretos (coches) y de otros más abstractos (el cariño).

En ocasiones, de manera previa organizamos las ideas que de manera obligatoria deben aparecer en cada una de las descripciones.

Por ejemplo, en una sesión que se realizó sobre material de oficina (recordemos que ella desempeñó tareas administrativas durante muchos años) debía describir como mínimo, de cada elemento que se le proponía, la forma, el tamaño y la utilidad. Se le propusieron, entre otros, estímulos como clips, grapadora, fotocopiadora, ordenador, bolígrafo, goma, trituradora de papel, impresora, etc.

Si le valía el estímulo auditivo para iniciar la descripción, no se presentaba la imagen del elemento que se iba a describir.

En su domicilio rellenó un cuadro (tabla 5) para reforzar lo trabajado en la sesión.

Tabla 1. Expresiones contrarias

Agua caliente	→	<i>Agua fría</i>
Botellas llenas	→	
Pan tierno	→	
Alimentos crudos	→	

Tabla 2. Expresiones contrarias

Pie es a planta como mano es a	<u>palma</u>
Verano es a playa como invierno es a	_____
Ceniza es a cenicero como papel es a	_____
Abeja es a colmena como pájaro es a	_____

Tabla 3. Respondiendo a preguntas cerradas

¿Dónde se encierra a los pájaros?	<u>En la jaula</u>
¿Dónde llevamos la ropa cuando vamos de viaje?	_____
¿Quién es el presidente del ayuntamiento?	_____
¿Qué nos ponemos para ir a dormir?	_____

Tabla 4. Completando frases por su significado

El que cose trajes es el	<u>sastre</u>
Se fríen los huevos en la	_____
El frigorífico conserva los	_____
Se afeita la cara con	_____

Tabla 5. Cuadro con los datos trabajados en la sesión

	Forma	Tamaño	Utilidad
Impresora			
Grapadora			
Fotocopiadora			
Clips			

Actividades de síntesis sémica

La paciente debe englobar toda la información que se le da en un solo elemento.

Conjunto de platos, vasos, cubiertos que se guarda en el armario y que empleamos para comer = *vajilla*.

Actividades de análisis sémico

Son actividades completamente contrarias a las anteriores, en las que hay definir los distintos elementos del estímulo que se da:

Manzana: *fruta, redonda, jugosa, dulce o ácida...*

Todos los ejercicios se realizan tanto sobre centros de interés próximos a la paciente como sobre centros de interés menos estimulantes para ella. En general se trabajan a nivel oral durante la sesión, para posteriormente repetirlos en casa de manera escrita. De este modo los ejercicios realizados en casa actúan como refuerzo de lo trabajado en la sesión. Siempre trae la tarea de casa hecha, aunque de manera incompleta. Hay ocasiones en las que quiere volver a llevarse las mismas fichas para intentar memorizar o comprender aquello en lo que ha tenido dificultad.

Una herramienta muy útil de trabajo durante las sesiones ha sido el buscador de imágenes por Internet. Esto ha permitido que en cualquier momento de las sesiones obtuviéramos la fotografía de conceptos que surgían de manera espontánea y que la paciente era incapaz de evocar.

Es un objetivo importante del tratamiento que sea capaz de utilizar y generalizar estrategias de compensación ante la falta de evocación de las palabras. Así, se le motiva para que recurra a descripciones, uso de gestos o incluso al dibujo cuando no evoca alguna palabra. En este aspecto del tratamiento presenta serias dificultades, ya que sigue tendiendo a usar de manera espontánea muletillas del tipo “esto” o “esta”, en lugar de los recursos trabajados.

Sí que se han observado mejorías significativas ante la respuesta que da ante ayudas como la clave fonológica, el gesto representativo o la descripción, bien sea por la forma o la funcionalidad de la palabra no evocada.

Un aspecto que cabe destacar durante el tiempo en que se lleva trabajando con la paciente es su comportamiento fluctuante. Ella siempre se muestra educada y correcta, pero hay días en los que se muestra distante, desconfiada y obcecada, y en los que apenas admite ningún tipo de corrección ni de ayuda. Por ejemplo, en una sesión de trabajo que se hizo con ella sobre los refranes se observó que no era capaz de evocar los finales de los refranes que se le decían. Ella aseguraba que en su vida había oído esas expresiones, que eran muy vulgares y que seguro que ella no las había utilizado jamás, y era imposible continuar la sesión con di-

cho material de trabajo. Sin embargo, en otras sesiones se mostraba muy interesada sobre los contenidos que se planteaban en ellas.

La paciente es consciente de los déficit que tiene en su lenguaje y lo que le condicionan a la hora de comunicarse. Esto le preocupa mucho, aunque a su vez piensa en el tratamiento logopédico como algo transitorio, que probablemente finalizara tras la siguiente visita con su neuróloga. Ella no contempla el hecho de que nuestra relación profesional/personal va a ser más larga, que debemos seguir trabajando juntas para mejorar los aspectos afectados e identificar y tratar los posibles déficit que la APP y su evolución le irá ocasionando con el paso del tiempo.

Finalmente, y después de la rehabilitación que la paciente había comenzado, volvemos a valorarla en abril de 2011. Una de sus hijas refiere cambios conductuales en su madre y señala que tiene más tendencia a enfadarse y contestar mal. La exploración psicopatológica sigue siendo normal, su lenguaje es adecuado, tanto en producción como en comprensión. Presenta déficit en fluidez semántica nombrando 8 animales y cuatro palabras que comienzan por “p”. La lectura de frases simples también resulta normal. Llamen la atención las quejas subjetivas sobre la memoria que presenta, ya que continúa con ganas de seguir un año más en la Universidad de la Experiencia y es totalmente independiente para las actividades de la vida diaria; no obstante, se queja de que ahora para cocinar necesita el libro de recetas porque no se acuerda de algunas cosas. Se le administran varias pruebas más orientadas a la valoración de otros recursos cognitivos para valorar las quejas sobre la pérdida de memoria:

- Mini Mental State Examination (MMSE): 27 puntos sobre 30.
- Cuestionario abreviado del estado mental (SPMSQ): 0 errores.
- Test 7 minutos: la puntuación corresponde al percentil 33.
- Denominación test 7 minutos: 11/16.
- Recuerdo inmediato test 7 minutos: 9/16.
- Recuerdo libre test 7 minutos: 1/16.
- Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) (denominación: 3/6; recuerdo libre: 2/6; recuerdo facilitado: 6/6).
- Fluencia verbal categorial: 8 animales.
- Fluencia verbal semántica: 4 palabras que empiecen por “p”.
- Dibujo del reloj perfecto.
- Trail Making (parte A: 60 segundos; parte B: 3 minutos).
- Test Go-no Go: realiza varios fallos.
- Abstracción (semejanzas correcto; interpretación de refranes incorrecto).
- Cubos del WAIS-III: realiza todas las figuras sencillas sin problemas. Las complejas las realiza todas excepto dos.

La paciente muestra un rendimiento bajo en algunas de las pruebas de cribado cognitivo. Aunque no se observa deterioro en el MMSE y en el SPMSQ, se aprecia un importante deterioro de memoria en el test de 7 minutos, al recordar únicamente un elemento de los 16 posibles. El mismo rendimiento muestra en el Camcog.

Respecto a las pruebas verbales, se observa un bajo rendimiento en casi todas las pruebas, como son la fluencia verbal categorial y, sobre todo, la fluencia verbal semántica; no obstante, la lectura de frases simples es normal.

Para finalizar, el dibujo del reloj es perfecto, así como las figuras con los cubos del WAIS-III. Sin embargo, en las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas el rendimiento muestra deterioro en el Trail Making, Abstracción y Test Go-no Go.

Discusión

Mesulam afirma que la APP debe tratarse como una entidad clínica independiente pero, excepto en casos prototípicos, el diagnóstico es difícil, especialmente si se basa en rasgos clínicos puros, ya que la APP ha sido descrita dentro de una variedad de tipos de enfermedades de degeneración cerebral como la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. Además, resulta también difícil clasificar los diferentes subtipos de APP, ya que los casos suelen compartir rasgos clínicos de varios subtipos debido a la naturaleza de cada proceso individual (Schwarz, 1998; Mesulam, 2001).

En el caso descrito, el principal síntoma es la afasia, que interfiere especialmente en la búsqueda de nombre de objetos (anomia). Esta dificultad puede ser atribuida, al menos en parte, a interferencias semánticas causadas por la codificación de ruido léxico, de forma que el nombre apropiado no puede ser diferenciado de distractores semánticos relacionados (Rogalski, & Mesulam, 2009). Además, el diagnóstico principal de APP es de varios años de evolución, durante los que la paciente mantiene relativamente preservados la memoria para eventos recientes, el reconocimiento de familiares y personas conocidas, así como el razonamiento y el comportamiento (Mesulam, 2007). No obstante, y como se puede observar en las pruebas administradas de la última evaluación, aun sin mostrar deterioro en los test de cribado cognitivo, sí que se puede observar un deterioro importante en memoria reciente, pudiendo aprovechar las pistas para recordar características que la diferencian de una demencia de Alzheimer. Además, debemos tener en cuenta que la afasia característica de la demencia es de tipo fluente y no suele presentarse de manera aislada. No obstante, nos llama la atención la dificultad de la paciente para adquirir y utilizar estrategias de compensación.

En otro sentido, no podemos olvidar la información de los familiares que refieren cambios de comportamiento en su madre, con explosiones de ira de aparición relativamente reciente, síntomas que se han podido observar en algunas sesiones de rehabilitación donde la paciente se muestra distante, desconfiada, sin admitir correcciones ni ayuda con actitud de enfado, síntomas que pueden formar parte de los criterios diagnósticos de demencia frontotemporal.

Esto nos lleva a otro debate dentro de las APP, que es la evolución desde su aparición. Según algunos autores, en la APPNF se desarrolla con mayor probabilidad demencia frontotemporal; sin embargo, la APL es más heterogénea y evoluciona más probablemente hacia una enfermedad de Alzheimer (Mesulam et al, 2008).

Como conclusión, en nuestro caso de APP podemos observar las dificultades para clasificar este tipo de enfermedad

según los tres subtipos definidos. La paciente, que ha sido diagnosticada de APP desde hace 3 años, puede clasificarse dentro de una APL por su dificultad para encontrar palabras y la relativa preservación de la sintaxis, la gramática y la comprensión. Las mayores dudas las podemos tener para valorar posibles evoluciones, ya que la familia refiere cambios conductuales en la paciente, que es independiente para las actividades de la vida diaria y con una memoria relativamente preservada, que podría coincidir con un problema frontotemporal. Pero, por otro lado, el rendimiento en pruebas de recuerdo verbal es deficiente, aunque no la memoria autobiográfica, lo cual puede ser consecuencia de la misma afasia. Por esto, vemos la necesidad, al igual que en la bibliografía consultada, de valorar las dificultades mnésicas mediante pruebas no verbales.

Como limitaciones debemos destacar, a nivel psicométrico, la no utilización de pruebas no verbales para medir el rendimiento real de la memoria, cosa que esperamos subsanar en futuras evaluaciones. Además cabe destacar también lo relativamente reciente de nuestro trabajo con la paciente. Para futuras evaluaciones debemos evaluar también con mayor profundidad las alteraciones conductuales de las que nos ha informado la familia. De esta forma intentaremos realizar una posible previsión sobre la evolución de este caso que, aunque no pueda clasificarse dentro de una APL, no está claro que derive con mayor probabilidad hacia una enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía general

- Esport, R., Navarro, K.F., Deus J, Gadea, M., & Chirivella, J. (1982). Afasia Progresiva Primaria (Síndrome de Mesulam): 1982-1996. *Psicología Conductual*, 4, 437-452.
- Gorno-Tempini, M.L., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phengrasamy, L., Rosen, H.J., Johnson, J.K., Weiner, M.W. & Miller, B.L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55, 335-346.
- Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M., Rohrer, J.D., Black, S., Boeve, B.F., Manes, F., Dronkers, N.F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B.L., Knopman, D.S., Hodges, J.R., Mesulam M.M. & Grossman, M. (2011). Classification of Primary Progressive Aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006-1014.
- Grossman, M & Ash, S. (2004). Primary progressive aphasia: a review. *Neurocase*, 10, 3-18.
- Mesulam M.M. (2003). Primary progressive aphasia. A language-based dementia. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1535-42.
- Mesulam, M.M. (1987). Primary progressive aphasia: Differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 37, 1448-53.
- Mesulam, M.M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49, 425-32.
- Mesulam, M.M. (2007). Primary Progressive Aphasia. A 25-year Retrospective. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 4, S8-S11.
- Mesulam, M.M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G.C., Rademaker, A., Weintraub, S & Bigio, E.H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 2008, 63, 709-719.
- Rogalski, E.J., & Mesulam, M.M. (2009). Clinical trajectories and biological features of Primary Progressive Aphasia (PPA). *Current Alzheimer Research*, 6, 331-336.
- Schwarz, M., De Bleser, R., Poeck, & Weis, J. (1998). A case of primary progressive aphasia. A 14-year follow-up study with neuropathological findings. *Brain*, 121, 115-126.