

Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer

Lorena Rami, Cinta Valls-Pedret, David Bartrés-Faz, Claudia Caprile, Cristina Solé-Padullés, Magdalena Castellví, Jaume Olives, Beatriz Bosch, José L. Molinuevo

Introducción. La reserva cognitiva define la capacidad del cerebro adulto de minimizar la manifestación clínica de un proceso neurodegenerativo. La adquisición de la reserva cognitiva se ha asociado a la realización de determinadas actividades intelectuales y cognitivas a lo largo de toda la vida.

Objetivos. Crear un nuevo cuestionario de reserva cognitiva (CRC), establecer su relación con las funciones cognitivas y obtener los valores normativos en la población española anciana cognitivamente sana.

Sujetos y métodos. 55 controles cognitivamente sanos y 53 pacientes con enfermedad de Alzheimer. A todos los sujetos se les administró el CRC, que consta de ocho ítems con varias opciones de respuesta, así como una batería neuropsicológica breve.

Resultados. La edad no tuvo una influencia significativa en la puntuación obtenida en el CRC en ninguno de los grupos; sin embargo, los años de escolaridad sí influyeron significativamente. En ambos grupos, se encontraron correlaciones significativas entre la puntuación en el CRC y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que miden la función ejecutiva.

Conclusiones. El CRC es un cuestionario útil para evaluar el grado de reserva cognitiva en controles sanos y en pacientes con enfermedad de Alzheimer inicial. El CRC se asocia al rendimiento cognitivo de la función ejecutiva.

Palabras clave. Deterioro cognitivo. Enfermedad de Alzheimer. Envejecimiento. Memoria. Neuropsicología. Reserva cognitiva.

Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; Servicio de Neurología; Institut de Neurociències; Hospital Clínic i Universitari de Barcelona (L. Rami, C. Valls-Pedret, C. Caprile, C. Solé-Padullés, M. Castellví, J. Olives, B. Bosch, J.L. Molinuevo). Departamento de Psiquiatria y Psicobiología Clínica; Universitat de Barcelona (D. Bartrés-Faz). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS (D. Bartrés-Faz, J.L. Molinuevo). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Lorena Rami. Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos. Institut de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel, 170. E-08036 Barcelona.

Fax:

+34 934 518 240.

E-mail:

lrami@clinic.ub.es

Aceptado tras revisión externa: 12.11.10.

Cómo citar este artículo:

Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellví M, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 2011; 52: 195-201.

© 2011 Revista de Neurología

Introducción

El concepto de reserva cognitiva se ha utilizado en el campo de la investigación de la enfermedad de Alzheimer (EA) y en el envejecimiento normal para explicar la falta de correspondencia entre las características clínicas de los pacientes y los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen. Se observó que existían personas cognitivamente sanas que, al fallecer y ser sus cerebros estudiados anatomopatológicamente, éstos presentaban lesiones neuropatológicas compatibles con el diagnóstico de EA. Estas personas, no obstante, tenían en promedio un cerebro de mayor tamaño que el resto de sujetos estudiados, y los investigadores concluyeron que la mayor masa encefálica los protegía, creando una 'reserva cerebral' que retrasaba la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad aunque ésta estuviera ya avanzada, tal y como evidenciaban los resultados de estudios *post mortem* [1,2].

Se han definido diferentes variables que influyen en la reserva cerebral o cognitiva en algunos pacientes, haciendo que éstos puedan mantenerse clínicamente poco afectados a pesar de que los datos

de neuroimagen o neuropatológicos muestren un proceso avanzado de la enfermedad. Las más estudiadas son los años totales de escolaridad [3], el cociente intelectual [4], la ocupación profesional realizada a lo largo de la vida [5], las aficiones [6], la alimentación [7] y la actividad física practicada con regularidad [8], así como otras variables relacionadas con hábitos de vida saludables [9]. Para la estimación de la reserva cognitiva en nuestros estudios previos se tuvieron en cuenta variables como la inteligencia premórbida, los años de escolaridad, la ocupación laboral, la práctica de actividad física y la realización de actividades lúdicas y sociales cognitivamente estimulantes. Los resultados encontrados demostraron que estas variables son congruentes con cambios en las pruebas de neuroimagen de sujetos sanos y pacientes con EA modulados por la reserva cognitiva [10-13]. El estudio de las variables que se asocian a la formación de la reserva cognitiva es de gran relevancia para el diagnóstico de la EA en fase preclínica, ya que la reserva cognitiva podría modificar el curso de la enfermedad [14,15].

Se han propuesto dos hipótesis sobre las bases cerebrales de la reserva cognitiva, basadas en los

hallazgos realizados en diferentes estudios. Por una parte, la hipótesis estructural o pasiva defiende que la capacidad del cerebro de sobrellevar el daño anatomopatológico se da gracias a un mayor volumen cerebral, así como un mayor número de neuronas y conexiones sinápticas. Para el estudio de este tipo de reserva cognitiva se han diseñado investigaciones centradas principalmente en el uso de técnicas de neuroanatomía estructural o anatomía patológica. En estos trabajos se ha comprobado que los pacientes con EA con un mayor grado de educación o actividad intelectual (es decir, con mayor reserva cognitiva) presentan mayor atrofia cerebral y cambios microscópicos propios de la enfermedad en comparación con pacientes con EA clínicamente comparables, pero con menores niveles de reserva cognitiva. Estos resultados reflejan una mayor 'resistencia cerebral' (evidenciada por un funcionamiento clínico al mismo nivel) en las personas con mayor reserva cognitiva, a pesar de sufrir un proceso neurodegenerativo más avanzado [16-18]. De esta manera, cuando un paciente con alta reserva cognitiva manifieste los primeros síntomas de la enfermedad, tendrá mayor afectación cerebral, lo que se traducirá en una progresión más rápida de la enfermedad y, por lo tanto, mayor mortalidad [19].

Por otra parte, el estudio del componente funcional o activo de la reserva cognitiva pretende estudiar las estrategias alternativas utilizadas por algunos pacientes para seguir rindiendo clínica y funcionalmente a pesar del proceso patológico subyacente. Las técnicas de elección para el estudio de la variante activa de la reserva cognitiva suelen ser las de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf). Mediante estas técnicas se puede estudiar la actividad cerebral durante la realización de una tarea para intentar explicar la relación entre la gravedad del daño cerebral y el funcionamiento clínico de los pacientes.

Otra línea de investigación en el campo de la reserva cognitiva propone el estudio de las dos variables de la reserva cognitiva (estructural y funcional) de forma conjunta, buscando las relaciones existentes entre ellas. Se encontró que en sujetos ancianos sanos, una mayor reserva cognitiva se asociaba a mayor volumen cerebral y un uso más eficiente de éste durante pruebas cognitivas, es decir, necesitaban menos activación para realizar correctamente una tarea comparados con aquellos sujetos con menor reserva cognitiva [10-13].

Puesto que la reserva cognitiva se considera un factor importante de estudio, se han propuesto algunos instrumentos para medirla. El más relevante

es el *Lifetime of Experiences Questionnaire* (LEQ) de Valenzuela y Sachdev [20], que realiza una estimación de la reserva cognitiva de los sujetos mediante la medida de la realización de diferentes actividades a lo largo de la vida. La estructura del cuestionario está subdividida en tres etapas (adulto-joven, mediana edad y mayores de 65 años), en las que se evalúan para cada edad diferentes actividades subdivididas en intelectuales (educación formal y cursos de formación) y no intelectuales (practicar deporte, tocar música, viajar, leer, etc.). El LEQ mide de forma exhaustiva la reserva cognitiva, por lo que su administración requiere 30 minutos aproximadamente, hecho que dificulta su aplicación clínica.

Otra prueba validada para la estimación de la reserva cognitiva es la *Cognitive Activities Scale*, que evalúa si el individuo ha llevado un estilo de vida cognitivamente activo. Para ello mide la frecuencia con que se han desempeñado siete actividades cognitivas en diferentes períodos vitales [21]. Este cuestionario fue ampliado posteriormente por Scarmeas, quien lo utilizó en sus estudios sobre reserva cognitiva [22].

El objetivo principal de este estudio es la creación de un nuevo cuestionario de reserva cognitiva (CRC) que sea útil y rápido de administrar en la consulta, basado en la medición de los parámetros más relevantes vinculados con la formación de reserva cognitiva. También se pretende obtener valores normativos en población española anciana cognitivamente sana y estudiar la asociación entre el CRC y las funciones cognitivas.

Sujetos y métodos

Muestra

El grupo control estaba formado por 55 voluntarios cognitivamente sanos. Los sujetos eran mayores de 65 años, sin diagnóstico o antecedentes de enfermedad neurológica. Padecer una enfermedad psiquiátrica aguda, haber consultado en alguna ocasión por quejas subjetivas de memoria o tener una puntuación en el test minimal de Folstein (MMSE) [23] ≤ 24 se consideró motivo de exclusión para participar en el estudio como voluntario.

El grupo de pacientes, constituido por 53 pacientes con EA leve, se obtuvo de la unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos del Hospital Clínic de Barcelona. El diagnóstico de EA se estableció mediante los criterios NINCDS-ADRDA [24], y el estadio leve se definió con un 4 según la escala de deterioro global [25].

Cuestionario de reserva cognitiva

El CRC está formado por ocho ítems que miden diversos aspectos de la actividad intelectual del sujeto, ya que según la bibliografía previa son las variables más importantes para la formación de la reserva cognitiva [3] (Tabla I). Se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, la escolaridad de los padres, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas. Además, se indaga sobre la frecuencia aproximada con que se han realizado actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida, como son la lectura y la práctica de juegos intelectuales, como crucigramas y ajedrez.

Para la obtención de la puntuación total del CRC, se suman los resultados de cada ítem, siendo el máximo de 25 puntos. A puntuaciones más elevadas, mayor reserva cognitiva.

El tiempo de administración medio del cuestionario fue de 2 minutos aproximadamente y, en el caso de los pacientes con EA, se administró bajo la supervisión de un familiar que corroboró las respuestas.

Evaluación cognitiva

Además del CRC, se administró una batería neuropsicológica que contenía los siguientes test, pertenecientes a diferentes dominios: MMSE [23], que evalúa de forma global algunas funciones cognitivas, el test de alteración de memoria [26], que evalúa diferentes subtipos de memoria, dígitos directos e inversos de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS-III) [27], memoria de caras del *Rivermead Behavioural Memory Test* [28], fluencia semántica de animales [29], fluencia fonética [30], test de acentuación de palabras [31] y *Trail Making Test A* (TMT-A) [32].

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las diferentes variables demográficas y se compararon entre los diferentes grupos del estudio mediante el test *t* de Student para muestras independientes. Para evaluar la posible influencia de variables demográficas sobre el resultado del CRC en el grupo control y en el grupo de EA, se realizó un análisis de regresión lineal. Las variables demográficas que resultaron significativas se consideraron como covariables en el análisis de la variancia que se utilizó para establecer si había una diferencia en el CRC entre los dos grupos del estudio. Se utilizaron análisis de correla-

Tabla I. Cuestionario de reserva cognitiva (puntuación máxima: 25).

Escolaridad	
Sin estudios	0
Lee y escribe de manera autodidacta	1
Básica (< 6 años)	2
Primaria (≥ 6 años)	3
Secundaria (≥ 9 años)	4
Superior (diplomatura/licenciatura)	5
Escolaridad de los padres (marcar el de mayor escolaridad)	
No escolarizados	0
Básica o primaria	1
Secundaria o superior	2
Cursos de formación	
Ninguno	0
Uno o dos	1
Entre dos y cinco	2
Más de cinco	3
Ocupación laboral	
No cualificado (incluye 'sus labores')	0
Cualificado manual	1
Cualificado no manual (incluye secretariado, técnico)	2
Profesional (estudios superiores)	3
Directivo	4
Formación musical	
No toca ningún instrumento ni escucha música frecuentemente	0
Toca poco (aficionado) o escucha música frecuentemente	1
Formación musical reglada	2
Idiomas (mantiene una conversación)	
Solamente el idioma materno	0
Dos idiomas (incluye catalán, gallego, euskera, castellano)	1
Dos/tres idiomas (uno diferente al catalán, gallego o euskera)	2
Más de dos idiomas	3
Actividad lectora	
Nunca	0
Ocasionalmente (incluye diario/un libro al año)	1
Entre dos y cinco libros al año	2
De 5 a 10 libros al año	3
Más de 10 libros al año	4
Juegos intelectuales (ajedrez, puzzle, crucigramas)	
Nunca o alguna vez	0
Ocasional (entre 1 y 5 al mes)	1
Frecuente (más de 5 al mes)	2

Tabla II. Media y desviación estándar de las variables sexo, edad, escolaridad, TAP, MMSE y puntuaciones del cuestionario de reserva cognitiva de los grupos control y con EA.

	Controles (media $\pm$ DE)	Grupo con EA (media $\pm$ DE)	Significación (p)
Edad (años)	73,8 $\pm$ 6,0	77,7 $\pm$ 5,0	< 0,001
Sexo (mujeres)	51%	58%	No significativo
Escolaridad (años)	9,2 $\pm$ 4,1	9,2 $\pm$ 4,2	No significativo
MMSE	28,2 $\pm$ 1,4	21,8 $\pm$ 3,4	< 0,001
CRC	10,7 $\pm$ 4,5	9,6 $\pm$ 5,6	No significativo
TAP	20,4 $\pm$ 6,2	18,9 $\pm$ 7,6	No significativo

CRC: cuestionario de reserva cognitiva; DE: desviación estándar; EA: enfermedad de Alzheimer; MMSE: test minimental de Folstein; TAP: test de acentuación de palabras.

ción de Pearson para determinar la asociación entre el CRC y los rendimientos cognitivos de controles y enfermos. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS v. 15.0.

Resultados

La tabla II muestra las características demográficas, así como los estadísticos descriptivos del CRC y de la prueba cognitiva de cribado en cada uno de los grupos del estudio (control y EA-4). No se encontraron diferencias significativas en los años de escolaridad ni el sexo entre los dos grupos. En cambio, la diferencia de edad entre los pacientes con EA-4 y el grupo control sí resultó estadísticamente significativa, por lo que las pruebas estadísticas se ajustaron por la variable edad.

El análisis de la varianza (ANOVA), ajustado por edad, no mostró diferencias en las puntuaciones del CRC entre el grupo control (10,7 $\pm$ 4,5) y el grupo con EA (9,6 $\pm$ 5,6).

Los resultados de la regresión lineal, tanto para el grupo control como para el grupo de pacientes con EA-4, indican que la puntuación del CRC está influenciada significativamente por la variable años de escolaridad. Las variables grupo, edad y sexo no alcanzaron la significación estadística.

Los datos normativos del CRC se determinaron mediante el uso de cuartiles. De esta manera, una puntuación igual o menor de 6 puntos, que pertenece al cuartil 1 ($\leq$ C1), situaría el grado de reserva cognitiva del sujeto en el rango inferior. Entre 7 y 9

puntos (C1-C2) correspondería a una reserva cognitiva situada en el rango medio-bajo, mientras que entre 10 y 14 (C2-C3) se consideraría medio-alto. Aquellas puntuaciones $\geq$ 15 puntos se clasificarían como una reserva cognitiva situada en la categoría superior ($\geq$ C4).

Por lo que se refiere a las correlaciones del CRC con las pruebas neuropsicológicas administradas (Tabla III), se observaron correlaciones significativas con el test de fluencia fonética, fluencia semántica y dígitos directos e inversos (WAIS-III) en el grupo control. Para el grupo con EA, se encontraron correlaciones con el MMSE, fluencia semántica, fluencia fonética, dígitos directos e inversos (WAIS-III) y TMT-A. Se debe destacar que tanto en el grupo control como en el grupo con EA se encontró una correlación altamente significativa ($r = 0,62$ y $r = 0,745$, respectivamente) entre el rendimiento en el CRC y el test de acentuación de palabras, que estima el nivel de inteligencia verbal premórbida (Tabla III).

La media de puntuación del CRC obtenida por el grupo control (17,5 $\pm$ 6,6) no resultó significativamente mejor que la del grupo con EA-4 (15,1 $\pm$ 7,7) (Tabla II).

Discusión

El CRC es un nuevo cuestionario útil, fácil y rápido de administrar, que ofrece una estimación de parámetros vinculados con la formación de reserva cognitiva pertenecientes al área intelectual.

En el presente estudio se encontró una asociación entre el CRC y las puntuaciones obtenidas en los test que evalúan funciones ejecutivas, principalmente en el grupo de pacientes con EA. Este resultado podría ir a favor de trabajos previos que han estudiado la relación entre la reserva cognitiva y el rendimiento neuropsicológico, y han descrito correlaciones entre la reserva cognitiva y el rendimiento cognitivo en pruebas de fluencia semántica, velocidad perceptiva y función visuoespacial [33], pero principalmente en pruebas que evalúan funciones ejecutivas y de velocidad de procesamiento [34]. En nuestros estudios previos, se encontraron asociaciones entre la reserva cognitiva y áreas frontales. Se ha descrito en numerosas ocasiones que las áreas frontales son las que se afectan de forma más temprana como consecuencia del envejecimiento [35]. Además de una mayor atrofia cortical [36], también se puede observar deterioro de la sustancia blanca de esta región [37], lo que repercute en el rendimiento cognitivo de pruebas que implican tareas ejecutivas, como la velocidad en el pro-

cesamiento de la información o la memoria de trabajo [38].

En el análisis estadístico del CRC se tuvieron en cuenta los años de escolaridad de los sujetos, y los resultados muestran que esta variable ha tenido un papel muy importante en la puntuación final del CRC, tanto para el grupo control como para el grupo con EA. Esto sería explicable por la gran relevancia que tiene la educación formal para la formación de la reserva cognitiva. Nuestro cuestionario se centra en la evaluación de la esfera intelectual del sujeto, ya que la cognición es la variable que más influencia el desarrollo de la reserva cognitiva según numerosos estudios. Algunos autores han descrito que sujetos sanos con menor escolaridad presentaban mayor atrofia, principalmente en áreas frontales [39]. En cambio, en pacientes con EA se daba un patrón inverso, es decir, a mayor escolaridad, más atrofia [10,16]. Resultados publicados por nuestro grupo ofrecen evidencias sobre la asociación de la reserva cognitiva con el volumen cerebral, tanto si se estudia el volumen cerebral total, como si el análisis se realiza por regiones cerebrales diferenciadas. En el estudio con ancianos sanos, se encontró asociación entre la reserva cognitiva y el volumen cerebral en diferentes áreas. Es decir, a mayor reserva, más volumen de sustancia gris. En cambio, en el grupo de pacientes (EA y deterioro cognitivo leve) se encontró el patrón inverso. Por otra parte, mediante RMf, se encontró que los sujetos sanos con mayor reserva cognitiva necesitaban activar menos áreas cerebrales para rendir óptimamente, lo que indicaría un uso más eficiente de las redes neuronales. En cambio, en los grupos de pacientes, se observó que aquellos individuos con alta reserva cognitiva activaban más áreas cerebrales de las que cabría esperar, lo que supondría un mecanismo de compensación que les permitiría seguir funcionando cognitivamente a pesar de la patología cerebral subyacente [10-13]. Además, en estudios funcionales con PET, se ha encontrado que enfermos con EA con un elevado nivel de escolaridad eran capaces de rendir cognitivamente de forma similar a otros enfermos de Alzheimer con menos años de educación formal, aunque presentaban mayor patología cerebral [40-42].

Se han descrito resultados similares mediante el estudio de la sustancia blanca [13,34] o con la técnica de *cortical thickness* [43].

La reserva cognitiva define la capacidad del cerebro adulto de minimizar la manifestación clínica de un proceso neurodegenerativo. Pese a que el término reserva cognitiva se ha utilizado ampliamente en la bibliografía reciente, pocos trabajos han intentado operativizar este término o han intentado utilizar

Tabla III. Correlaciones de las puntuaciones del cuestionario de reserva cognitiva con los resultados de las pruebas neuropsicológicas en los grupos control y con EA.

	Control	EA
MMSE	No significativo	$r = 0,478^b$
Dígitos directos	$r = 0,300^a$	$r = 0,456^a$
Dígitos inversos	$r = 0,379^b$	$r = 0,381^b$
Trail Making Test A	No significativo	$r = -0,531^b$
Fluencia semántica	$r = 0,448^b$	$r = 0,423^b$
Fluencia fonética	$r = 0,490^b$	$r = 0,590^b$
Test de acentuación de palabras	$r = 0,620^b$	$r = 0,745^b$
Test de alteración de memoria	No significativo	No significativo
Memoria de caras (RBMT)	No significativo	No significativo

EA: enfermedad de Alzheimer; MMSE: test minimental de Folstein; r : coeficiente de regresión de Pearson; RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,001$.

medidas objetivas que evalúan las diferentes áreas. En la mayoría de investigaciones publicadas en las que la reserva cognitiva desempeña un papel importante en los resultados descritos, ésta se estima a partir de datos escasos y poco representativos, como son únicamente los años de escolaridad, o bien de datos sobre la ocupación profesional del sujeto, sin indagar en otras esferas intelectuales. Este cuestionario nos permite preguntar sobre diferentes variables que pueden modificar la reserva cognitiva del sujeto y nos ofrece mucha más información que se puede utilizar en clínica y en investigación.

El cerebro mantiene la capacidad de plasticidad en las diferentes etapas de la vida, incluso durante la vejez. Aunque la fase del desarrollo del sistema nervioso en la infancia es fundamental para la creación de conexiones neuronales, es a lo largo de toda la vida que éstas se consolidan y contribuyen en la formación de la reserva cognitiva. Por este motivo, en el CRC se evalúa la práctica de diversas actividades cognitivamente estimulantes durante todo el período vital. Además, es frecuente que las personas mayores no recuerden la frecuencia con que realizaban determinadas actividades en la infancia, y solamente recuerden los años de escolaridad y otras variables académicas, de manera que preguntando por todas las etapas de forma global, se pue-

de obtener una media representativa de lo que han hecho la mayor parte de su vida.

Una limitación del CRC es que no evalúa la práctica de algunas actividades intelectuales o aficiones actuales o pasadas que pueden ser relevantes para la formación de la reserva cognitiva de cada persona. Pero la finalidad de este trabajo era desarrollar un cuestionario breve y que se adaptase a la mayoría de la población. Por este motivo, se han tenido en cuenta un número de actividades generales limitado. En concreto, aquéllas que se conoce que influyen en mayor medida en el desarrollo de la reserva cognitiva. Existen otros cuestionarios para evaluar la reserva cognitiva [20-22] que tienen en cuenta más factores, incluyen un número mucho mayor de variables y probablemente ofrezcan un perfil más detallado de la reserva cognitiva de cada paciente, pero el tiempo de administración es muy superior al nuestro, lo que hace complicado que se puedan utilizar de forma rutinaria.

Por otra parte, el CRC puede resultar un buen instrumento para mejorar el método en diseños científicos que tienen como objetivo estudiar la reserva cognitiva, ya que, si se realizaran preguntas de respuesta abierta, resultaría muy complicado valorar la información de forma cuantitativa, y esto impediría la replicación de los resultados por otros grupos. No obstante, puede que trabajos muy específicos sobre reserva cognitiva requieran un cuestionario más exhaustivo.

En resumen, el CRC ofrece información de forma sencilla, rápida y eficaz, permitiéndonos, así, objetivar el grado de reserva cognitiva para ser utilizado en la práctica clínica o para estudios de investigación.

Bibliografía

- Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-24.
- Snowdon D. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 450-4.
- Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999; 53: 1942-7.
- Plassman BL, Welsh KA, Helms M, Brandt J, Page WF, Breitner JC. Intelligence and education as predictors of cognitive state in late life: a 50-year follow up. *Neurology* 1995; 45: 1446-50.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 1004-10.
- Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1749-54.
- Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline and risk of dementia. *JAMA* 2009; 302: 638-48.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 627-37.
- Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol* 2010; 51: 259-62.
- Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1114-24.
- Bartrés-Faz D, Solé-Padullés C, Junqué C, Rami L, Bosch B, Bargalló N, et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 2009; 80: 256-9.
- Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Urquijo EM, Fernández-Espejo D, Junqué C, et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Cortex* 2009; 46: 451-61.
- Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Lluch R, Junqué C, Solé-Padullés C, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging* 2010; [Epub ahead of print].
- Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51: 471-80.
- Berthier ML, Dávila G. Anticipando el futuro: diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en las fases predemencia y prodrómica. *Rev Neurol* 2010; 51: 449-50.
- Kidron D, Black SE, Stanchev P, Buck B, Szalai JP, Parker J, et al. Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education. *Neurology* 1997; 49: 1504-12.
- Silver MH, Jilinskaia E, Perls TT. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *J Gerontol Ser B-Psychol Sci Soc Sci* 2001; 56: 134-40.
- Riley KP, Snowden DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-77.
- Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol* 1995; 37: 590-5.
- Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med* 2007; 37: 1015-25.
- Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 634-42.
- Scarmeas N, Levy G, Tang M, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 2236-42.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- Reisberg B, Ferris SH, DeLeon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
- Rami L, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 294-304.
- Wechsler D. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III (WAIS-III). Madrid: TEA; 1999.

28. Wilson B, Cockburn J, Baddeley A. The Rivermead Behavioral Memory Test. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test; 1985.
29. Ramier AM, Hécaen H. Rôle respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la fluence verbal. *Rev Neurol (Paris)* 1970; 133: 571-4.
30. Goodglass, H, Kaplan EF. Evaluación de la afasia y de los trastornos relacionados. 2 ed. Madrid: Panamericana; 1996.
31. Del Ser T, González-Montalvo JJ, Martínez SE, Delgado CV, Bermejo F. Estimation of the premorbid intelligence in Spanish patients with the Word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn* 1997; 33: 343-56.
32. Partington J, Leiter R. Partington's Pathways Test. Psychological Service Center Bulletin 1949; 1: 11-20.
33. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742-8.
34. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK, et al. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging* 2009; [Epub ahead of print].
35. Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G. Age-related changes in brain activity across the adult life span. *J Cogn Neurosci* 2006; 18: 227-41.
36. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain JM, Briggs SD, et al. Selective aging of human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 1997; 7: 268-82.
37. Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madden DJ, Cabeza R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 2009; 46: 530-41.
38. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology* 2000; 14: 224-32.
39. Meguro K, Shimada M, Yamaguchi S, Ishizaki J, Ishii H, Shimada Y, et al. Cognitive function and frontal lobe atrophy in normal elderly adults: implications for dementia not as aging-related disorders and the reserve hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 565-72.
40. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 359-65.
41. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtoff V, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD FDG-PET evidence. *Neurology* 2008; 71: 1342-9.
42. Perneczky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, Schmid G, Wohlschläger A, Kars S, et al. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1060-63.
43. Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* 2009; 132: 2036-47.

Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease

Introduction. The term cognitive reserve describes the capacity of the adult brain to minimise the clinical manifestation of a neurodegenerative process. The acquisition of cognitive reserve has been linked to the performance of certain intellectual and cognitive activities throughout the whole of the individual's life.

Aims. To create a new cognitive reserve questionnaire (CRQ), to establish its relation with the cognitive functions and to obtain the standard values in the cognitively healthy elderly Spanish population.

Subjects and methods. The sample consisted of 55 cognitively healthy controls and 53 patients with Alzheimer's disease. All the subjects were asked to complete the CRQ, which consists of eight items with several different possible answers, together with a brief neuropsychological battery.

Results. Age had no significant influence on the score obtained on the CRQ in either of the groups, yet the number of years of schooling did exert a significant effect. In both groups significant correlations were found between the score on the CRQ and performance in neuropsychological tests that measure executive functioning.

Conclusions. The CRQ is a useful questionnaire for assessing the degree of cognitive reserve in healthy controls and in patients in the early stages of Alzheimer's disease. The CRQ is associated with the cognitive performance of executive functioning.

Key words. Ageing. Alzheimer's disease. Cognitive impairment. Cognitive reserve. Memory. Neuropsychology.