

ALTERACIÓN DE LA COGNICIÓN SOCIAL EN LA DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL

doi: 10.5872/psiencia/5.2.31
© 2013 · www.psiencia.org

IMPAIRMENT OF SOCIAL COGNITION IN FRONTO-TEMPORAL DEMENTIA

Recibido/Received:
17/6/2013

Aceptado/Accepted:
29/9/2013

Daniel Serrani

Universidad Nacional de Rosario
danielserrani@argentina.com

Resumen: En el presente artículo se revisa el deterioro de cognición social (CS), reconocimiento de rostros y emociones, Teoría de la Mente (TM) y juicio moral en Demencia Frontotemporal variante frontal, y se comparan con psicopatías, trastorno de personalidad antisocial (TPA), demencia tipo Alzheimer (DTA) y Esquizofrenia (E). La DFT afecta casi todas las tareas de CS, correlaciona con atrofia cortical y reducción del metabolismo cerebral en lóbulos temporal y órbita frontal. Psicopatías y TPA sólo alteran el reconocimiento de las emociones. La DTA tiene déficits menos severos en tareas de reconocimiento de emociones y la E muestra déficits selectivos en TM pero no conductas psicopáticas. La DFT representa una enfermedad neurodegenerativa rápida, mientras que los trastornos psicopáticos y E son más lentos. Esta diferencia es importante para el patrón diferencial de deterioro clínico.

Palabras clave: *Demencia Fronto-temporal – Teoría de la Mente – Reconocimiento de emociones – Psicopatías – Trastorno de Personalidad antisocial – Alzheimer – Esquizofrenia*

Abstract: Damages in social cognition processes are revised, such as face and emotions recognition, Theory of Mind (TM) and moral judgment in frontal variant of frontotemporal dementia, and are compared with psychopathic and antisocial personality disorder (APD), Alzheimer dementia (AD) and Schizophrenia (S). Patients with the frontal variant of the frontotemporal dementia have impairments in almost all processes of social cognition, correlated with atrophy severity and reduction in brain metabolism, particularly in temporal and prefrontal lobes (orbitofrontal). Damages in social cognition tasks which were found in psychopathic and APD are limited to disturbances in facial emotional recognition. AD has lesser emotional recognition tasks impairments and S shows selective impairments in TM tasks. Orbitofrontal cortex is one of the foremost areas for social cognition, but as frontotemporal dementia represents an acute and fast developing neurodegenerative illness, psychopathic diseases and S are a slow growing process bound to neurodevelopment. This difference stands as an important factor for differential impairment pattern in clinical conditions.

Keywords: *Frontotemporal dementia – Theory of Mind – Emotion recognition – Psychopathic personality Antisocial personality disorder – Alzheimer – Schizophrenia*

ALTERAÇÃO DE COGNIÇÃO SOCIAL EM DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

Resumo: Este artigo prejudicada cognição social (CS), reconhecer rostos e emoções, Teoria da Mente (TM) e julgamento moral em demência frontotemporal variante frontal é revisada e comparada com a psicopatia, transtorno de personalidade anti-social (TPA), demência de Alzheimer (DTA) e esquizofrenia (E) tipo. A DFT afeta quase todas as tarefas de CS, correlacionados com atrofia cortical e redução no metabolismo cerebral nos lobos temporal e frontal orbital. Psicopatologia e só TPA alterar o reconhecimento das emoções. A DTA tem menos graves déficits em tarefas de reconhecimento de emoção e mostra déficits seletivos E TM mas o comportamento não psicopata. DFT representa uma doença neurodegenerativa rápida, das perturbações psicóticas, enquanto e E são mais lentos. Essa diferença é importante para o padrão diferencial de deterioração clínica.

Palavras-chave: *Demência fronto-temporal – Teoria da Mente – Reconhecimento de emoções Psicopatias – Transtorno da Personalidade Anti-Social – Alzheimer – Esquizofrenia*

INTRODUCCIÓN

Se entiende por cognición social (CS) el conjunto de las capacidades que hacen posible a un sujeto la construcción de las representaciones mentales de las relaciones entre el sujeto y los demás, al tiempo que permite la utilización de esas representaciones para desarrollar conductas adaptadas al contexto de vida y finalistas en sus objetivos (Adolphs, 1999; Dunbar, 1998). En este sentido los procesos de CS y sus respectivas bases neurales están en el centro de interés de una nueva rama del conocimiento y de las neurociencias que se ha dado en llamar las neurociencias sociales (Adolphs, 2009). Estas últimas por intermedio de instrumentos de evaluación e indagación propios de las neurociencias cognitivas, tienen como objeto de estudio el comportamiento social. Como reflejo del rápido crecimiento de la investigación en este terreno han surgido numerosas publicaciones especializadas que han adoptado un paradigma de investigación en tres niveles de complejidad: (a) el nivel social, (b) el neural y (c) el cognitivo (Singer, & Lamm, 2009).

Las neurociencias sociales intentan identificar los correlatos neurales de los recursos cognitivos empleados en el procesamiento de la información socialmente relevante y esto con el objetivo de indagar si las que han sido llamadas las funciones psicológicas superiores (como la memoria, la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas), son de por sí suficientes para describir las competencias sociales o se hace necesaria la integración de procesos más específicos cuya misión sería el análisis de la información de naturaleza eminentemente social. Esta elaboración de información social requiere de la activación de circuitos cerebrales complejos que conectan entre sí estructuras corticales y sub-corticales, tanto las destinadas a la elaboración emocional de los estímulos como la amígdala, como de aquellas cuya función es el procesamiento de la información cognitiva retenida en los estímulos como ocurre con el giro ténoro-occipital y la corteza pre-frontal medial (Van Overwalle, 2009).

El objetivo de la presente revisión es exponer de manera sistemática la percepción, la elaboración y la reacción a los estímulos de naturaleza social en el caso de la demencia fronto-temporal (DFT), así como sus diferencias con los trastornos de personalidad antisocial (TPA) y psicopáticos; todos los cuales requieren una continua interacción entre los procesos emotivos y cognitivos. Para la definición de la DFT se siguieron los cri-

terios de Lund y Manchester (Lund & Manchester Groups, 1994).

Contextualización

La importancia de estudiar el tema radica en varios frentes. En primer lugar esta enfermedad constituye una pesada carga para los cuidadores y el sistema de salud en general (Mioshi et al., 2013). Si bien no es la demencia más frecuente su incidencia no es despreciable ya que según las diferentes series epidemiológicas, cerca del 10% de los casos de demencia degenerativa primaria corresponden a DFT, y se considera la segunda causa más frecuente de demencia en menores de 65 años.

El hecho de que se inicie habitualmente en torno a la cuarta década de la vida, cuando es mayor el desempeño laboral y familiar del paciente, y que su duración suele oscilar entre tres y cinco años (Molinuevo, Rami, & Lladó, 2007) añade mayor interés a su diagnóstico. Dado que la característica primordial de la DFT variante frontal (DFTvf) es el grave trastorno de conducta y de la personalidad del paciente, que se refleja en la dificultad para modular el comportamiento ante situaciones sociales, esta patología plantea un interés considerable para su diferenciación con otros cuadros patológicos que pueden asemejarse sintomáticamente pero que responden a diferentes organizaciones psicopatológicas y comprometen distintas estructuras neurales (Gustafson & Passant, 2002).

Se han identificado una agrupación de manifestaciones frecuentes dentro de las alteraciones usuales en esta patología, como el compromiso de los hábitos orales y relacionados con la ingesta, el consumo excesivo de tabaco y alcohol, y la exploración oral de objetos incomedibles. Frecuentemente se observan conductas rituales y estereotipadas. En la fase inicial de la enfermedad, estas alteraciones de conducta y de personalidad suelen prevalecer a los déficits cognitivos, lo que dificulta la posibilidad de un diagnóstico precoz. En los estadios precoces, la exploración neurológica convencional es normal y la capacidad cognitiva global y la memoria pueden estar conservadas. Los tests neuropsicológicos generales son normales. La memoria es normal o está poco afectada. Existe una afectación de la capacidad ejecutiva, de la fluencia verbal, del pensamiento abstracto y del razonamiento. Los fallos en los tests frontales son llamativos cuando el enfermo aún puntúa normalmente, o casi, en los tests cognitivos generales (Alberca, 2002).

En suma hay una importante prevalencia de síntomas de la esfera afectiva y ejecutiva sobre aquellos del orden de la memoria, lo cual apunta a un compromiso de las áreas neurales involucradas en el desempeño social y la toma de decisiones. Por otra parte, la DFTvf impone un desafío particularmente difícil de resolver tanto para psicólogos clínicos como para investigadores debido a la ausencia de marcadores biológicos universalmente aceptados (Robillard, 2007), su comienzo muy insidioso y casi imperceptible, sus rasgos clínicos ambiguos que a menudo transforman la identificación precisa en una empresa sumamente difícil (Lough, & Hodges, 2002), por lo cual una mejor comprensión de esta condición clínica se puede alcanzar considerando a un mismo tiempo los factores neural, cognitivo, y social como facetas integradas e igualmente importantes.

Organización de la revisión

Se realiza una descripción de la metodología de revisión de artículos, luego se exponen brevemente los antecedentes del concepto de CS, y las alteraciones encontradas en la DFTvf en los siguientes dominios: Juicio moral, empatía, Teoría de la mente (TM) y reconocimiento de emociones.

Luego de una discusión sobre la primera parte, se establecen las principales diferencias con otros trastornos como psicopatías, demencia tipo Alzheimer (DTA) y esquizofrenias (E). Finalmente se establecen las conclusiones generales

MÉTODO

Los estudios incluidos fueron identificados a través de búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: Web of Knowledge, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Review (CDSR), LILACS y SciELO. Se incluyeron estudios en inglés y español. La búsqueda final para la presente investigación se realizó en mayo de 2013 e incluyó estudios originales o revisiones comprendidos desde enero de 2001 hasta mayo de 2013, inclusive.

Las palabras claves usadas para la búsqueda fueron “demencia frontotemporal”, “variante frontal”, “Teoría de la Mente”, “reconocimiento de emociones”, “psicopatías”, “trastorno de Personalidad antisocial”, “neurociencias”, combinados con “mentalización”, “lectura de la mente”, “cerebro social”.

Solo se incluyeron estudios que reportaran datos sobre alteraciones en los desempeños del cerebro social basándose en resultados obtenidos de pacientes diagnosticados de acuerdo con las guías actuales de consenso para DFTvf, TPA y psicopatías. Los estudios con tamaño de efecto menor a 0.5 (índice de Cohen) no fueron incluidos en los casos en que esta medida fuera utilizada en los resultados del estudio. Tampoco se incluyeron estudios cuyo índice de significación fuera $<.05$, con el objetivo de evitar errores de tipo II y aumentar la validez interna de la revisión, para cuya evaluación se siguieron las guías OQAQ (Overview Quality Assessment Questionnaire; Oxman & Guyatt, 1991) con 10 preguntas para analizar estrategia de búsqueda y selección, evaluación de calidad, agregación y resultados y un puntaje final que podía ir desde uno para fallos extensos, hasta siete para fallos mínimos. El árbol de decisiones para la selección de los estudios se muestra en la figura 1.

La heterogeneidad de los estudios se examinó con un gráfico de Funnel Plot (gráfico de bosque) como se muestra en la figura 2, que demuestra que no hubo sesgo de publicación.

RESULTADOS

Evolución del concepto de cerebro social

A partir del uso de neuro-imágenes funcionales se han identificado las áreas prefrontales como las más evolucionadas durante el proceso de encefalización (Mitchell, 2008; Olsson & Ochsner, 2008), hecho que se manifiesta en la expansión comparativa de su tamaño como respuesta a las demandas de los sistemas sociales, hasta el punto que existe una correlación entre complejidad del ambiente y extensión de la neo-corteza (Dunbar, 2009). Esta presión evolutiva ha motivado el desarrollo de mecanismos neurocognitivos capaces de procesar los estímulos sociales (Adolphs, 2003), tanto corticales como sub-corticales como el área prefrontal, giro occipital inferior y regiones basales del lóbulo temporal. En ellas los estímulos se categorizan como sociales y se extraen sus propiedades predictivas (animado o inanimado, específico o inespecífico; Beer, John, Scabini & Knight, 2006).

La amígdala, hipotálamo, estriado ventral y corteza orbito-frontal definen el significado emocional del estímulo (peligroso o seguro). A partir de este punto se organizan las respuestas autonómicas y

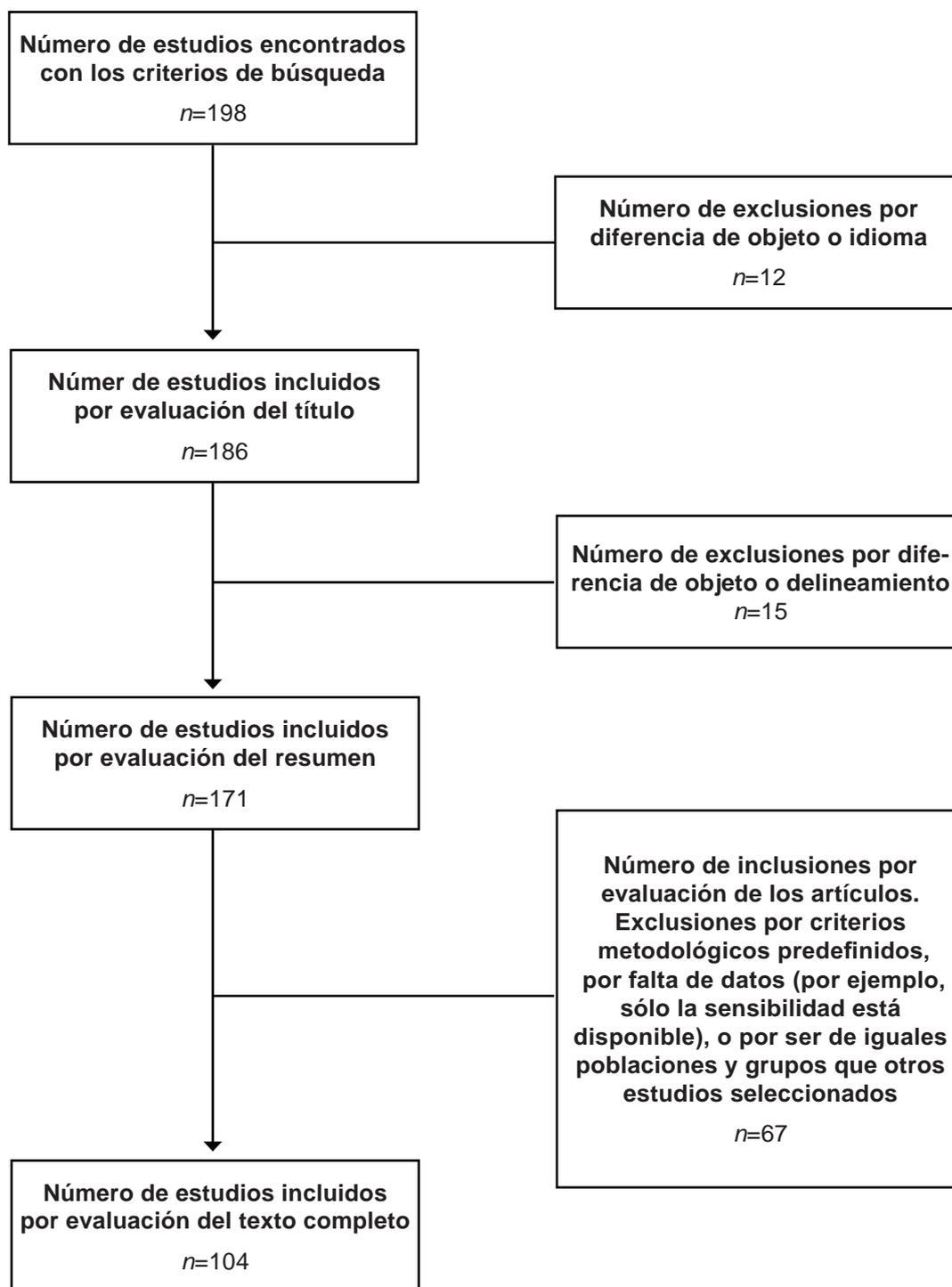


Figura 1. *Árbol de decisiones para la selección de estudios*

motoras (afrentamiento o evitación). Finalmente las áreas pre-frontales adecuan dichas respuestas al contexto social infiriendo los estados mentales de los demás (TM). Estos tres circuitos operan secuencialmente (figura 3).

La CS del hombre sigue un patrón evolutivo desde el nacimiento, donde se activan: a) giro fusiforme (área facial fusiforme) en respuesta selectiva a rostros (Kanwisher & Yovel, 2006), b) amígdala para reconocimiento de las emociones faciales orientando la atención hacia los ojos (Kumfor & Piquet, 2012), c) surco temporal superior para detectar la dirección de la mirada ajena (atraída por algo significativo) y distinguir entre movimiento mecánico y biológico (no lineal y auto mantenido); d) surco temporal superior izquierdo y corteza pre-frontal derecha para atribución de intencionalidad a formas animadas o individuos (Freedman, Binns, Black, Murphy, & Stuss, 2013); e) surco temporal superior izquierdo, giro frontal superior, polo temporal izquierdo y lóbulo parietal inferior derecho para situarse en la perspectiva ajena y tomar decisiones desde ese lugar (perspectiva de tercera persona), con respecto a lo que haría la propia persona (perspectiva en primera persona). En la adolescencia estos sistemas darían cuenta de las dificultades emotivas y comportamentales propias de esta etapa (Yurgelun-Todd, 2007).

La TM o "Mentalización" (Lough et al., 2006) asume que los demás tienen estados mentales diferentes del propio y se la considera sustentada en dos concepciones contrapuestas: a) módulo específico que infiere una relación causal entre los estados mentales ajenos (deseos, creencias) y los eventos del mundo (Duval et al., 2012) con defectos en su ontogenia en autistas y esquizofrénicos (Pickup, 2008); b) sistema inespecífico formado por neuronas espejo activadas en respuesta a la observación de comportamientos ajenos (Rizzolatti, & Craighero, 2004), simulando (y comprendiendo) dicha acción en el observador. Habría innumerables sistemas espejos en condiciones de simular emociones y sensaciones ajenas usando (dolor, expresiones faciales; Shackman et al., 2011), dando lugar a la simulación "incorporada o encarnada" (Gallese, 2007) como mecanismo común para imitación de acciones y empatía. El primer enfoque sería cognitivo, donde la mente manipula de manera explícita símbolos según algoritmos para inferir la mente ajena, y el segundo es simulador, resultado de la evolución y la selección de diferentes teorías sobre el mundo físico y social para "comprender implícita y automática-

mente" comportamientos de objetos y personas (Focquaert, Braeckman, & Platek, 2008).

En sujetos adultos la TM se investiga con neuro-imágenes que emplean estímulos verbales y no verbales que requieren la comprensión de los estados mentales de los demás para dar una respuesta y se comparan los patrones de activación cerebral de tres áreas: lóbulo pre-frontal medial, surco temporal superior y amígdala. Hay 4 modelos para indagar la TM: a) Tareas de falsa creencia para distinguir entre la creencia ajena (verdadera) y la propia (falsa). El test de falsa creencia de 1º orden infiere el estado mental ajeno (lo que piensa Juana; Adenzato, Cavallo, & Enrici, 2010), el de falsa creencia de 2º orden infiere el estado mental de dos personas (que piensa Juana acerca de lo que piensa Alberto). En el test de 1º orden corresponde a una edad mental de 3/4 años, el de 2º orden a 6/7 años de desarrollo, b) Test de faux pas (falso paso) identifica si alguien dice alguna cosa que no debería decir, basándose en el relato de una situación específica, c) "Lectura de la mente en los ojos" adquiere la información de la mirada ajena para inferir estados mentales simples y complejos (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001); d) dilemas morales personales (Ejemplo: un camión sin frenos va a atropellar 5 personas, usted puede desviarlo para evitarlas, pero al hacerlo atropellará a otras dos; ¿sería justo hacerlo?) e impersonales (Ejemplo: un camión sin frenos va a atropellar 5 personas, pero puede frenarlo si arroja una persona pesada delante del mismo ¿sería justo hacerlo?).

Los estudios indican que la mayoría de las personas considera justo el primer ejemplo, pero no el segundo (Nichols, & Mallon, 2006). En el primer juicio, rápido, se activan áreas social y emotiva del cerebro (giro frontal medial y angular, cíngulo posterior); en el segundo, más lento, las áreas de memoria de trabajo y juicio analítico (pre-frontal lateral y parietal; Greene, Sommerville, Nystrom, Darley, & Cohen, 2008).

Cognición social y demencia

La CS en demencia sólo se ha estudiado recientemente, a diferencia de la memoria, lenguaje, praxias, gnosias, atención, funciones ejecutivas y funciones visuoespaciales. La DFTvf ha sido la más estudiada, ya que se asocia a trastornos del comportamiento y del lenguaje. Las otras variantes son la temporal (DFTt), con afasia progresiva primaria progresiva por degeneración del sistema

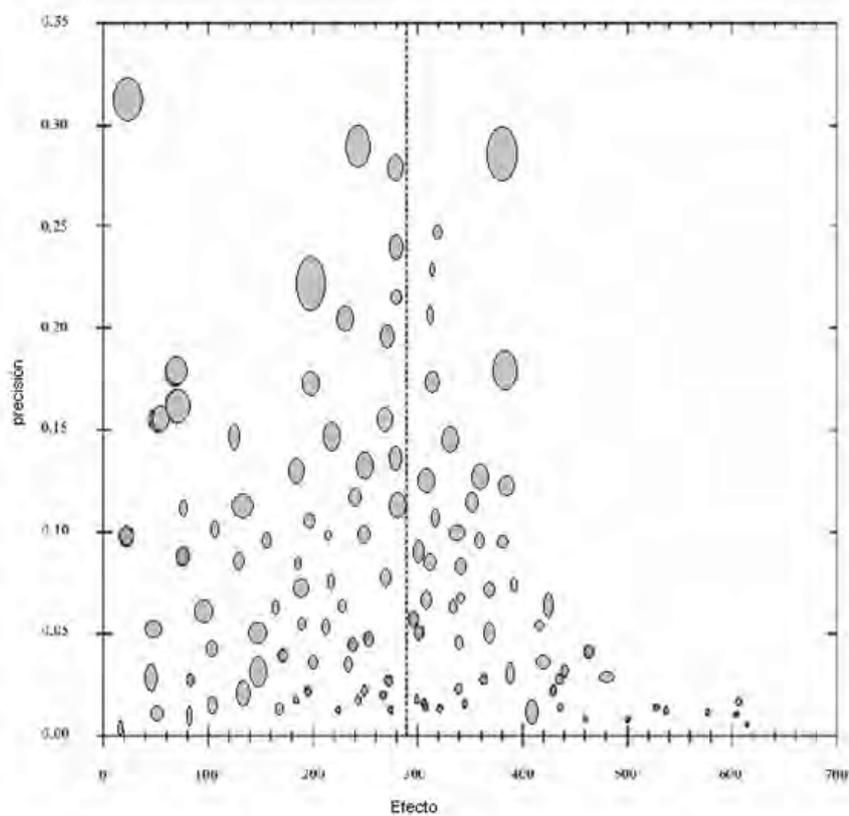


Figura 2. Heterogeneidad de estudios seleccionados sobre cognición social alterada en DFT

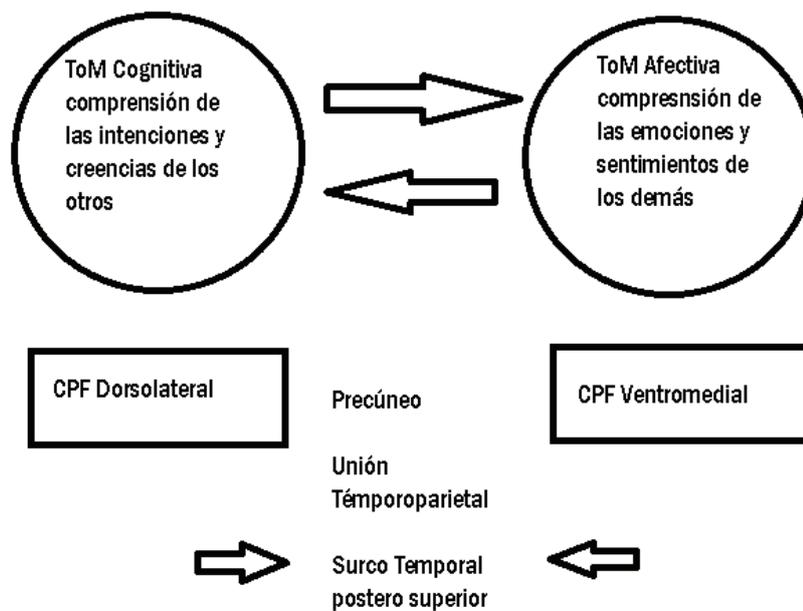


Figura 3. Dimensiones cognitiva y afectiva de la TM y sus relaciones con áreas cerebrales convergentes y divergentes.

conceptual semántico; y la degeneración cortico-basal (DFTcb) caracterizada por déficit motores como la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de motoneurona inferior (Seelaar, Rohrer, Pijnenburg, Fox, & van Swieten, 2011). En esta presentación se hará hincapié en la DFTvf, por afectar sobre todo la conducta interpersonal y social. Se caracteriza por un marcado cambio en el comportamiento social, comienzo gradual, deterioro precoz de la personalidad, déficit de regulación de la conducta social, disminución de la reactividad emocional y falta de insight. Se agregan un deterioro de la higiene, cuidados personales, la dieta (atracones; Wolley et al., 2007), rigidez e inflexibilidad mental, fácil distractibilidad, hiperoralidad, perseveraciones y comportamiento manipulativo.

Déficit de la cognición social en la DFT

Teoría de la Mente. Después de los primeros casos, que referían un déficit de TM independiente de las funciones ejecutivas (Eslinger, Moore, Anderson, & Grossman, 2011), un estudio realizado sobre pacientes con DFTvf ha demostrado que los sujetos tienen mayor dificultad en TM que los pacientes con DTA (Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011). Los mismos déficits han sido reportados con interpretación de material visual y verbal y lectura de la mente en los ojos.

Mientras que pacientes con Corea de Huntington falsifican los significados de las historias, los pacientes con DFTvf realizan interpretaciones concretas y literales (Snowden et al., 2003). Tales resultados indican que las diferentes patologías degenerativas, sea que causen daños en nivel cortical (DFTvf) o sub-cortical (Corea de Huntington especialmente en el estriado), pueden llevar a distintos errores, diferentes déficits en los procesos de la TM. En otro estudio (Torralva et al., 2007) se indagan los rendimientos de pacientes con DFTvf en tareas de TM y Iowa Gambling Task que implica tomar decisiones. Los pacientes tienen rendimientos deficitarios en todas las tareas, pero mientras que las performances en tareas de TM están estrechamente correlacionadas entre sí, no lo están con las tareas del Iowa Gambling Task, a pesar de que ambas son dependientes de la corteza orbito frontal.

En un nivel anatómico está involucrada una disociación de la corteza orbital, entre la porción lateral y la medial. En efecto, la patología cerebral de la demencia DFTvf generalmente comienza en

la región orbito frontal en un nivel medial superior e involucra además otras áreas cerebrales prefrontales con el avance de la enfermedad. Otro estudio investiga los rendimientos de pacientes con DFTvf y con afasia progresiva primaria (DFTt), en tareas de TM y predicción de comportamientos en situaciones sociales (Marra et al., 2007). Los resultados indican peores prestaciones en DFTvf, y correlacionan con atrofia de la corteza orbito frontal y temporal superior, occipital y cingulada posterior (hemisferio derecho).

Toma de perspectiva. La tarea de toma de perspectiva, es decir de observar una situación desde el punto de vista de otro tratando de imaginar como se comportaría, activa corteza prefrontal ventromedial y polo temporal. Se investigó en estudios de Toma de Perspectiva y correlato neural en DFT, contrastados con familiares o cuidadores, sobre juicios de rasgos de personalidad y predicción del comportamiento en situaciones sociales y emocionales. Además se realizaron mediciones de metabolismo cerebral con Tomografía por Emisión de Positrones (por sus siglas en inglés: PET, Ruby et al., 2007).

Los pacientes fueron tan precisos como los controles al describir la personalidad de sus familiares, pero fallaron al predecir el comportamiento del mismo en situaciones sociales o emocionales. En relación con sí mismos, los pacientes estaban deteriorados en la valoración de la personalidad propia actual y en la predicción de su propio comportamiento. Las dos mediciones de auto-evaluación no correlacionaron. Solo la anosognosia del paciente para el comportamiento social se relacionó con una disminución de la actividad metabólica en el polo temporal izquierdo. Tales resultados sugieren que la anosognosia para la habilidad social en DFT se origina en un deterioro en el procesamiento de información autobiográfica emocional, que lleva a una auto-representación que no se ajusta con el comportamiento actual.

La discapacidad en toma de perspectiva participa en la anosognosia, impidiendo que los pacientes corrijan su auto-representación inadecuada basándose en la perspectiva de sus familiares. Los pacientes con DFT mantienen sin embargo la capacidad de juicio sobre otras personas, aún cuando cambian su personalidad reciente, por lo que las diferencias de puntaje entre el familiar o cuidador sobre el paciente en el estado actual respecto a un tiempo pasado son importantes. Los pacientes tienen dificultades para predecir el comportamiento de su familiar en una situación social hipotética, por la diferencia entre la perspectiva en

tercera persona del paciente y los puntajes en primera persona del familiar (Bertoux et al., 2013). La diferencia no se encuentra entre el juicio de la propia personalidad del familiar donde coinciden los puntajes del paciente y la auto-valoración del familiar. Este fenómeno se debe a que los pacientes tienen déficit de memoria semántica, sobre todo con variante temporal, y es de este reservorio de memoria que los pacientes obtienen características de personalidad propia y del familiar. Como las características de personalidad en un sujeto sano y adulto como el familiar son estables, los pacientes buscan información semántica antigua y dan juicios fidedignos sobre la personalidad del familiar.

A diferencia de la tarea de toma de perspectiva del comportamiento de otra persona en una situación social específica, que es una operación más compleja y requiere uso de memoria autobiográfica reciente, razonamiento inductivo y distinción entre representaciones propias y ajenas. Este proceso estaría más alterado en pacientes con DFT. Otros autores (Ruby & Decety, 2004) refieren este fenómeno en tareas con material visual y con historias figuradas. Esta discrepancia es el índice de la pérdida de insight del paciente con DFT de la propia condición, que es uno de los criterios de diagnóstico fundamental. En otro estudio (Lough et al., 2006) se demuestra que los comportamientos sociales son tempranos y distintivos de las variantes frontal y temporal de DFT.

En un estudio con resonancia magnética funcional (Noonan, Jefferies, Garrard, Eshan, & Lam-

bon Ralph, 2013) se identificó que la región antero-superior del lóbulo temporal derecho (LTDas) muestra una activación selectiva en “concepto social” (educado, tacaño) comparado con conceptos que describen comportamientos animales menos relevantes socialmente (adiestrable, nutricional; figura 4).

También se valoró el consumo de glucosa mediante PET (PETFDG) y una tarea de discriminación semántica que evaluaba el conocimiento de conceptos de función social y animal en pacientes con DFTcb, que rindieron pobremente en conceptos de función animal, en tanto que los pacientes con DFTvf mostraron mayor deterioro en concepto social, con hipometabolismo en LTDas, mayores niveles de comportamiento social inapropiado (desinhibición) e hipometabolismo en polo temporal izquierdo y corteza pre-frontal lateral, órbita frontal y dorso-medial derechos (Zahn et al, 2009). Combinando ambos grupos de DFT, se deduce que el LTDas se asocia con deterioro selectivo de conceptos sociales.

En otro estudio (Mendez, & Shapira, 2011) se demuestra pérdida de insight y anosognosia emocional (anosodiaforia) como criterio central de DFTvf, mientras que la anosognosia corporal es reportada frecuentemente en DTA. La anosognosia se midió con un score de discrepancia entre paciente y cuidador en DTA y DFTvf.

Los resultados indicaron que los cuidadores valoraban los síntomas más severamente que los pacientes, pero ambos refirieron cambios en afecto (depresión o irritabilidad). La anosognosia fue

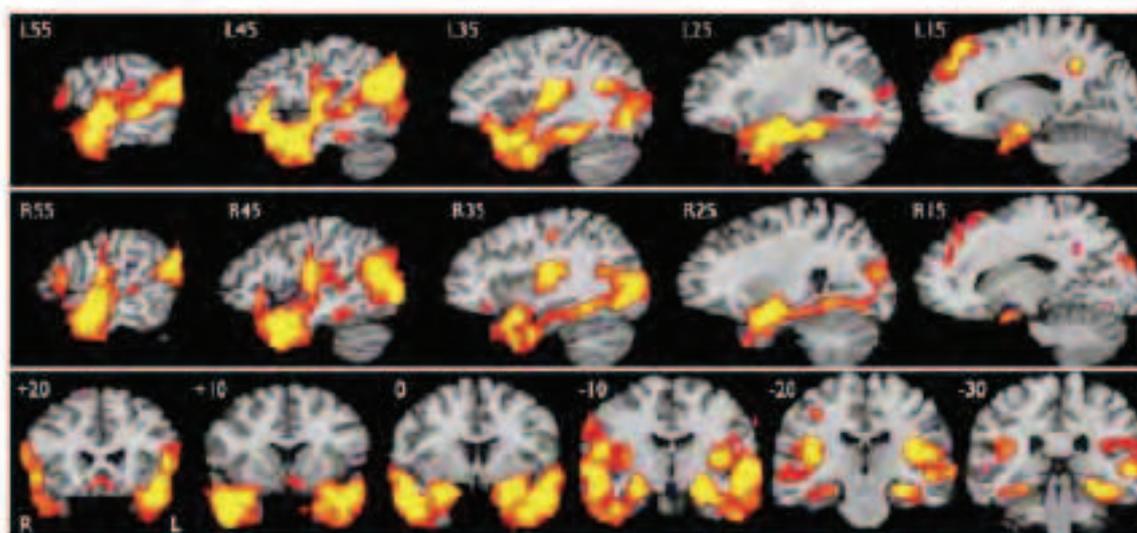


Figura 4. Resonancia Magnética funcional en activación lóbulo temporal para “concepto social”

mayor en DFTvf para lenguaje y tareas ejecutivas, y para cambios en comportamiento diario. En resumen, en los estudios se observa reducción del metabolismo en corteza órbita frontal, prefrontal lateral del lóbulo temporal anterior izquierdo. La anosognosia del paciente se correlaciona negativamente con metabolismo en lóbulo temporal inferior izquierdo y superior derecho. Esto indica que la activación de las áreas temporales es necesaria para elicitar información autobiográfica con relación al propio comportamiento en situación social pasada. La disminución del metabolismo de estas áreas haría más difícil recuperar información, perturbando el juicio del paciente sobre sí mismo.

Juicio moral. La capacidad de juicio moral en DFTvf se explora en varios estudios (Mendez, Anderson, & Shapira, 2005) que refieren que el conocimiento de reglas de convivencia social impersonales está disminuido con relación a los controles normales. Las lesiones pre-frontales ventromediales, al no ofrecer respuestas emotivas mediatas, obligan a efectuar elecciones utilitarias (en el ejemplo de juicio moral impersonal ofrecido más arriba, por ejemplo, escogerían arrojar al hombre delante del camión para salvar a los otros 5 sujetos). Mientras que los sujetos normales rechazan las opciones utilitarias por sus emociones sociales, los pacientes con lesiones ventromediales tratan los dilemas personales e impersonales como si fueran iguales, y no activan el circuito neural de la región pre-frontal ventromedial derecha, corteza órbita frontal y amígdala, que resulta necesario para la connotación emocional de los juicios morales.

Empatía. El deterioro de la empatía en pacientes con DFTvf se explora con el Índice de reactividad interpersonal (Fernandez-Duque, Hodges, Baird, & Black, 2010), en los que arroja puntajes más bajos comparados con pacientes con DTA y controles. La empatía correlaciona positivamente con volumen de polo temporal y el giro fusiforme, el caudado y el giro subcaloso, todos derechos. Esto permite suponer la existencia de un circuito temporal-frontal-estriatal, sobretodo en hemisferio derecho, que interviene en el procesamiento de la emoción.

Reconocimiento de las emociones. Los estudios de reconocimiento de la expresión facial de las emociones en DFTvf refieren dificultades en reconocimiento de rabia, tristeza y disgusto (Virani, Jesso, Kertesz, Mitchell, & Finger, 2012) y emociones positivas (felicidad). Esto se correlaciona con atrofia del lóbulo temporal infero-lateral

bilateral y sobre todo derecho. Los datos de neuro-imágenes correlacionan con prestaciones deficitarias en lóbulo prefrontal (ventromedial/orbital) y temporal. Hay correlación directa entre disminución del metabolismo órbita frontal y gravedad de conducta antisocial de la DFT.

En la enfermedad de Parkinson (Suzuki, Hoshino, Shigemasu, & Kawamura, 2006) y en la Corea de Huntington (Hayes, Stevenson, & Coltheart, 2007) se mantienen intactas las tareas que exploran la TM, aunque tienen dificultad en reconocimiento de expresiones faciales. Los sujetos con altos puntajes en Checklist de Psicopatía (Hare, 1991) tienen rendimientos similares a controles en test de falso paso y lectura de la mente en los ojos; incluso durante la adolescencia. Estos datos sugieren que la dificultad de reconocimiento de expresiones faciales (rabia) se correlaciona con los comportamientos antisociales, y apuntan al rol defectuoso de las cortezas órbita frontal, frontopolar y temporal anterior, del surco temporal superior de la ínsula y la amígdala (Blair, 2007).

DISCUSIÓN

En las secciones anteriores se han revisado los estudios en los cuales se reportan déficits en los desempeños de los pacientes con DFTvf, especialmente en aquellas tareas sensibles a los procesos de CS. Por un lado estos estudios han tenido el objetivo de delimitar el modo en que estos procesos se transforman en deficitarios en la medida en que sus bases neurales son afectadas progresivamente por una neuro-degeneración a expensas de la corteza pre-frontal.

Se destacan los déficits de procesos singulares y las correlaciones entre los mismos, sobre la base de un deterioro de las funciones neuropsicológicas clásicas, sumado a los datos aportados por las neuro-imágenes estructurales y funcionales. El conjunto de estas informaciones permiten indagar en los circuitos neurales que subyacen a los procesos de CS y los trastornos del comportamiento interpersonal y de la conducta social en los pacientes con DFT.

Resumiendo, los pacientes con DFT tienen dificultades para:

- Inferir los estados mentales de otras personas, como se demuestra a partir de los esfuerzos para cumplir las tareas referidas a la TM.

- Evaluar correctamente situaciones específicas en las cuales se infringen las reglas de convivencia social, además de predecir correctamente las consecuencias de dichos actos
- Asimilar de modo adecuado la propia condición, particularmente los cambios de personalidad y de comportamiento en concordancia con el progreso de la enfermedad
- Estimar la moralidad o inmoralidad de determinadas acciones en situaciones sociales específicas, sobre todo aquéllas de orden personal que requieren la intervención del sujeto más allá de un conocimiento integral de las reglas de convivencia.
- Manifestar capacidades empáticas personales e interpersonales, dentro del contexto de una reducida expresividad emocional
- Reconocer y categorizar correctamente las expresiones faciales de las emociones.

Todas estas dificultades se suman a los importantes déficits en la capacidad de tomar decisiones, que generalmente se asocia a perturbaciones de la conducta interpersonal y social, por ejemplo en pacientes con lesiones traumáticas o vasculares de la corteza ventro-medial. Los datos obtenidos a partir de neuro-imágenes (de Oliveira-Souza et al., 2008) muestran una correlación entre los desempeños deficitarios de los pacientes con DFT en las tareas de CS y las señales de daño neurodegenerativo tanto de tipo estructural, revelado por los índices de atrofia cortical, como de tipo funcional a partir de indicios de reducción del metabolismo cerebral en más áreas corticales, sobretodo las que están a cargo de los lóbulos pre-frontales (en particular a nivel de la porción ventro-medial/orbitaria) y temporal.

El conjunto de déficits en la elaboración de los estímulos sociales (los estados mentales de los demás individuos, el quiebre de las reglas de convivencia social, la expresión de emociones, la moralidad de una acción y el impacto social del propio comportamiento) pueden dar cuenta de la perturbación del comportamiento interpersonal y de la conducta social del paciente con DFT. En efecto, se ha reportado una correlación significativa entre el grado de reducción del metabolismo cerebral en la corteza órbito-frontal, una de las principales sedes anatómicas de los procesos de CS, y la gravedad de la conducta antisocial de los pacientes con DFTv.

DIFERENCIAS EN LAS ALTERACIONES DE COGNICIÓN SOCIAL ENTRE DFT Y OTRAS PATOLOGÍAS.

Además de la DFT, se encuentran déficits en los rendimientos de CS en algunos estados psicopatológicos caracterizados por desórdenes del comportamiento interpersonal y de la conducta social, como el TPA, las psicopatías, la DTA y las esquizofrenias.

Psicopatías y Trastorno de Personalidad Antisocial (TPA)

En estos casos el patrón de déficit en la CS no es superponible con el de los pacientes con DFT. Por ejemplo, los sujetos con psicopatía o TPA tienen una dificultad particular en el reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones, aún cuando no se haya podido demostrar la existencia de déficits específicos para emociones singulares tal como se ha identificado para el reconocimiento del disgusto en el caso de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington. Además los sujetos parecen mantener preservadas las habilidades propias de la TM.

En particular los sujetos con altos puntajes en las escalas de psicopatología tienen rendimientos con diferencias mínimas con respecto a los controles normales en el test de faux pas y en el test de lectura de la mente en los ojos (Dolan & Fullam, 2004). Para la mayoría de psicópatas las habilidades de la TM intactas relativamente, podrían tener una función adaptativa para mantener un estilo de vida riesgoso. Los déficits parecen estar más relacionados con la falta de preocupación sobre el impacto de sus conductas en las víctimas potenciales antes que en poder situarse en la perspectiva de la víctima.

Algunos indicios sugieren que tales déficits podrían presentarse durante el curso del desarrollo, dado que sujetos con conductas violentas ya tendrían dificultades en el reconocimiento de las expresiones faciales de rabia. Es interesante la presencia de un déficit en el reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones en la población antisocial, especialmente del enojo y la rabia, dado que la misma se correlaciona directamente con los comportamientos pro-sociales (Moll et al., 2011). Estos déficits de CS en sujetos antisociales son interpretados como resultado de un desarrollo deficitario de la corteza orbito-frontal y sus conexiones con la amígdala. No resulta po-

sible, sin embargo, considerar la corteza orbito-frontal y la amígdala como las únicas sedes cerebrales responsables de los déficit de CS y de los trastornos del comportamiento de los sujetos psicópatas sociales. En efecto, el grado de psicopatía identificada mediante las escalas de psicopatía se correlaciona en forma directa con la extensión de la atrofia de numerosas áreas corticales (fronto-polar, orbito-frontal y temporal anterior, el surco temporal superior y la ínsula) activadas en tareas de resolución de dilemas morales.

Los adultos con personalidad psicopática tienen déficits para el procesamiento emocional y el control inhibitorio, se involucran en comportamientos inapropiados moralmente y fallan al momento de diferenciar entre las infracciones convencionales y las morales, lo cual haría suponer un mecanismo causal similar al encontrado en la DFT relacionado con una falla en los procesos emocionales y de TM. No obstante y a diferencia de la demencia, algunos estudios revelan que los psicópatas sí tienen capacidad de insight para distinguir los comportamientos correctos de los incorrectos, aunque fallan al momento de regular los comportamientos moralmente apropiados

En un estudio donde se compararon las decisiones sobre dilemas morales entre un grupo de sujetos psicópatas sociales con controles normales, se observó que las situaciones de daño personal, que requerían un contacto físico, fueron juzgadas por ambos grupos como menos permisibles que aquéllas que comportaban daños impersonales, aún cuando ambos tipos proporcionaban ventajas utilitarias. Este patrón similar de razonamiento permite suponer que los psicópatas son capaces de comprender la diferencia entre las decisiones morales correctas e incorrectas, pero parecen ser indiferentes con respecto a las consecuencias que se derivan de proseguir un comportamiento moralmente inapropiado (Cima, Tonnaer, & Hauser, 2010).

Demencia Tipo Alzheimer (DTA)

Los cambios en la expresión de las emociones y la falta de introspección permiten discriminar entre los comportamientos de la DTA y la DFT. En los últimos predominan la carencia en la expresión de emociones básicas (tristeza) y sociales (simpatía y empatía), los comportamientos repetitivos y estereotipados (manierismos motores, ecolalias y ecopraxias), reducción en la respuesta afectiva al dolor e hipersensibilidad a los estímulos neutros

(Bozeat, Gregory, Ralph, & Hodges, 2000). A diferencia de la DFT, los pacientes con DTA tienen menos afectados el comportamiento social para inferir el pensamiento ajeno y el procesamiento de las emociones para el reconocimiento de las expresiones faciales y vocales (Thompson, Stoford, Snowden, & Neary, 2005).

Algunos trabajos recientes (Le Bouc et al., 2012) sugieren que la toma de perspectiva requiere dos procesos diferentes: a) inferir las creencias y pensamientos ajenos y b) inhibir los propios; procesos que a su vez se apoyan en distintos susten-tos neurales. En el primero se reclutan las áreas temporoparietales derechas, en tanto para el segundo las áreas frontoparietales. Los estudios neuropsicológicos con tareas de falsa creencia y de neuroimágenes con PETf marcados con [18F]-fluorodesoxiglucosa revelaron que los pacientes con DTA tienen déficits predominantes para inferir las creencias ajenas, mientras que los pacientes con DFT los exhibían al intentar inhibir su propia perspectiva mental. Esta última se asociaba con los resultados de la inhibición en el test de Stroop pero no con otras medidas de funciones ejecutivas. Por otra parte, la severidad de los déficits en inferir la perspectiva ajena correlacionaba con hipometabolismo en la unión temporoparietal izquierda (DTA), en tanto que las dificultades para inhibir la propia perspectiva lo hacía con hipometabolismo en la corteza prefrontal lateral derecha (DFT).

Esquizofrenia (E)

Existe abundante literatura sobre las alteraciones de CS en E, con dificultades para inferir la intencionalidad y el pensamiento ajeno, así como las metáforas. Este deterioro en las tareas de TM influye en el modo en que utilizan el lenguaje e interpretan las sentencias, debido además a que estos pacientes tienen un marcado déficit en el monitoreo de las propias respuestas (auto-generadas y asociadas a sus intenciones; Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000). Otra alteración presente en ellos es la incapacidad de aplicar reglas pragmáticas de conversación, planificar y llevar a cabo comportamientos sociales estratégicos, y uso de reglas procedimentales (Green et al., 2012), las que son persistentes y estables a lo largo de toda la enfermedad y en cualquiera de sus fases.

En cambio se evidencia un deterioro progresivo de la CS en el caso de la DFT, coincidente con la atrofia de amplias extensiones de las áreas implicadas en dichas funciones (Cerami & Cappa,

2013). Por otra parte los pacientes con E pocas veces exhiben comportamientos manipuladores o sociopáticos, a diferencia de las psicopatías lo que resulta una consecuencia de sus déficits en TM. Se asume que TM se deteriora en E durante la pubertad, incluso desde la infancia, en tanto que los procesos neuropatológicos de DFT comienzan en la tercera o cuarta décadas de la vida (Cooper, & Ovsiew, 2013).

Resumiendo, los déficits de CS son identificados en distintas poblaciones clínicas y se caracterizan por alteraciones del comportamiento interpersonal y de la conducta social, sin embargo los déficits no son superponibles de manera exacta, ya que en los pacientes con DFTvf las alteraciones involucran muchos procesos, mientras que en los sujetos con TPA, E y DA las alteraciones son o más limitadas al reconocimiento de las expresiones de las emociones o con compromiso de diferentes circuitos neurales. El origen diverso de la disfunción de los circuitos cerebrales que subyacen a estos procesos en estas poblaciones clínicas puede dar cuenta de los diferentes niveles de funcionamiento: en los pacientes con DFT en donde la neuro-psicopatología se desarrolla de manera directa, progresiva y relativamente rápida, las bases neurales implicadas en los procesos de CS son sobre todo la corteza órbito-frontal en la variante frontal y la corteza temporal en la variante temporal.

Por otra parte, en los sujetos con TPA y E la disfunción de la corteza órbito-frontal y sus conexiones con la amígdala se desarrolla de manera progresiva con el crecimiento y maduración cerebral, interactuando con las experiencias de vida de cada individuo, representando un fenómeno complejo dado que la corteza pre-frontal extiende su desarrollo hasta los primeros años de la tercera década de la vida.

CONCLUSIONES

El objetivo del trabajo fue describir la contribución del cerebro social al procesamiento de los estímulos y las repuestas en el caso de la DFTvf así como su distinción con respecto al TPA y psicopatías, DTA y E, analizando la evidencia aportada por estudios neuropsicológicos y de neuroimágenes. Sin embargo la revisión no busca propiciar el concepto de que las alteraciones del procesamiento social sean suficientes por sí solas para explicar los rasgos clínico-patológicos de a DFTvf, sino proveer una evidencia convergente de que dichos déficits están invariablemente comprome-

tidos en esta patología.

Basándonos en una perspectiva de las neurociencias sociales se propone una visión ampliada de la DFTvf tomando en consideración una perspectiva neural, cognitiva y social. Las investigaciones correspondientes a cada uno de estos dominios pueden proveer datos sobre aspectos específicos de esta condición clínica, pero solo una consideración conjunta de los mismos puede llevara a una comprensión más adecuada de esta patología. La DFTvf ofrece una oportunidad de aplicar una perspectiva multi-nivel, dada la presencia simultánea de alteraciones en estructuras neurales, déficits de habilidades cognitivas específicas y una amplia gama de alteraciones neuro-conductuales que llevan a una progresiva degradación de las competencias interpersonales diarias. Dicho en otros términos el rasgo distintivo de esta condición es incluir los niveles neural, cognitivo y social en su dinámica interactiva, por lo cual la situación de cada sujeto refleja una combinación particular de estos niveles en un momento temporal determinado y haciendo que la evaluación neuropsicológica y psiquiátrica sean confiables solo para ese particular momento evolutivo.

La revisión sugiere que las diferentes partes de la Corteza Prefrontal juegan un rol durante el curso de la DFTvf, por lo cual al exploración rutinaria de las tareas relacionadas con el cerebro social y la TM pueden resultar importantes para la identificación y el manejo de esta patología y su distinción de enfermedades y trastornos con similares síntomas pero diferentes fisiopatologías. En suma, La CS es útil para comprender bases cognitivas del comportamiento interpersonal y conducta social en poblaciones clínicas. El desarrollo de instrumentos de evaluación, junto a neuro-imágenes podrá esclarecer circuitos neurales implicados, y su compromiso por patologías neurodegenerativas que implican comportamiento antisocial. En la DFTvf los estudios correlacionan la gravedad de perturbación de conducta social con el grado de compromiso de las áreas corticales implicadas.

Contextualización

En una nota publicada recientemente (Amil, 2010) se mencionan varias líneas de investigación actual pero pocas abordan de manera directa o indirecta el papel de las estructuras neurales en el campo clínicamente relevante de las demencias. En otro editorial (Benito, 2010) se mencionan cuatro posibles líneas de análisis para abordar el campo de las neurociencias a través de 4 niveles: a) teórico,

b) práctico, c) disciplinario o institucional y d) ciencia, tecnología y sociedad.

Siguiendo con esta argumentación, en el presente trabajo se ofrece una posible articulación de los aspectos mencionados. En primer lugar se establece un paralelismo (no causal) entre las alteraciones en el funcionamiento de ciertas áreas neurales, sus correspondientes representaciones conductuales y emocionales y su asociación con neuroimágenes ilustrativas, ofreciendo una interesante integración teórico-metodológica, ofreciendo una perspectiva para la aplicación social de dichos conocimientos. En este sentido, se pueden superar los límites estrechos que caracterizan las perspectivas psicológicas y/o biológicas reduccionistas sobre el funcionamiento de la mente y las emociones. Finalmente, se trasluce de la estructura del trabajo de revisión la intención de generar no solo un conocimiento válido científicamente sino también útil en una vertiente cultural y social aplicada a un ámbito clínico de creciente relevancia como es el vasto campo de las demencias y de los trastornos de la personalidad.

REFERENCIAS

- Adenzato, M., Cavallo, M., & Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, *48*, 2-12
- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*, 469-479.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *National Review of Neuroscience*, *4*, 165-178.
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual review of psychology*, *60*, 693-716
- Alberca, R. Demencias degenerativas corticales de comienzo focal. (2002). En R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. (pp. 349-354) Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Amil, A. B. (2010). Mapa de la investigación en neurociencias y Psicología experimental en argentina. *PSIENCIA. Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica*, *2*, 16-18.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*, 241-251.
- Beer, J. S., John, O. P., Scabini, D., & Knight, R. T. (2006). Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self monitoring and emotion-cognition interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*, 871-879.
- Benito, E. (2010). La utilidad social de las neurociencias. *PSIENCIA. Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica*, *2*, 1-2.
- Bertoux, M., Volle, E., de Souza, L. C., Funkiewiez, A., Dubois, B., & Habert, M. O. (2013). *Neural correlates of the mini-SEA (Social cognition and Emotional Assessment) in behavioral variant frontotemporal dementia. Brain imaging and behavior*. Publicación anticipada en línea.
- Blair, R. (2007). The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends in Cognitive Science*, *11*, 387-392.
- Bozeat, S., Gregory, C. A., Ralph, M. A., & Hodges, J. R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, *69*, 178-186.
- Cerami, C., & Cappa, S. F. (2013). The behavioral variant of frontotemporal dementia: linking neuropathology to social cognition. *Neurological Sciences*, *34*, 1-8.
- Cima, M., Tonnaer, F., & Hauser, M. D. (2010). Psychopaths know right from wrong but don't care. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *5*, 59-67.
- Cooper, J. J. & Ovsiew, F. (2013). The Relationship Between Schizophrenia and Frontotemporal Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry Neurology*, *26*, 131-137.
- de Oliveira-Souza, R., Hare, R. D., Bramati, I. E., Garrido, G. J., Azevedo I. F., Tovar-Moll, F., et al. (2008). Psychopathy as a disorder of the moral brain: frontotemporo- limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *Neuroimage*, *40*, 1202-1213.
- Dolan, M., & Fullam, R. (2004). Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy. *Psychological Medicine*, 1093-1102.
- Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology*, *6*, 178-190.
- Dunbar, R. I. M. (2009). The social brain hypothesis and its implications for social evolution. *An-*

- nals of Human Biology*, 36, 562-572.
- Duval, C., Bejanin, A., Piolino, P., Laisney, M., de La Sayette, V., Belliard, S., & Desgranges, B. (2012). Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain*, 135, 228-241.
- Eslinger, P. J., Moore, P., Anderson, C., & Grossman, M. (2011). Social cognition, executive functioning, and neuroimaging correlates of empathic deficits in frontotemporal dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23, 74-82.
- Fernandez-Duque, D., Hodges, S. D., Baird, J. A., & Black, S. E. (2010). Empathy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32, 289-298.
- Focquaert, F., Braeckman, J. & Platek, S. M. (2008). An evolutionary cognitive neuroscience perspective on human self-awareness and theory of mind. *Philosophical Psychology*, 21, 47-68.
- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of mind and recognition of facial emotion in dementia: Challenge to current concepts. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27, 56-61.
- Frith, C. D., Blakemore, S., & Wolpert, D. M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Reviews*, 31, 357-363.
- Gallese, V. (2007). Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society. Biological Sciences*, 362, 659-669.
- Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Helleman, G. S., Horan, W. P., & Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 854-864.
- Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., Darley, J. M., & Cohen, J. D. (2008). An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgement. *Science*, 293, 2105-2108.
- Gustafson, L., & Passant, U. (2002). Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Psicogeriatría*, 2, 22-29.
- Hare, R. D. (1991). *The Hare Psychopathy Checklist-Revised Manual*. Toronto: Multi-Health Systems.
- Hayes, C. J., Stevenson, R. J., & Coltheart, M. (2007). Disgust and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 45, 1135-1151.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society London. Biological Sciences*, 361, 2109-2128.
- Kumfor, F., & Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: A synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychology Review*, 22, 280-297.
- Le Bouc, R., Lenfant, P., Delbeuck, X., Ravasi, L., Lebert, F., Semah, F., & Pasquier, F. (2012). My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 135, 3026-3038.
- Lough, S., & Hodges, J. R. (2002). Measuring and modifying abnormal social cognition in frontal variant frontotemporal dementia. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 639-646.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950-958.
- Lund & Manchester Groups. Consensus statement. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 416-418.
- Marra, C., Quaranta, D., Zinno, M., Misciagna, S., Bizzarro, A., Masullo, C., & Gainotti, G. (2007). Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 317-326.
- Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive Behavioral Neurology*, 18, 193-197.
- Mendez, M. F., & Shapira, J. S. (2011). Loss of emotional insight in behavioral variant frontotemporal dementia or "frontal anosodiaphoria". *Consciousness and Cognition*, 20, 1690-1696.
- Mioshi, E., Foxe, D., Leslie, F., Savage, S., Hsieh, S., Miller, L., & Piguet, O. (2013). The impact of dementia severity on caregiver burden in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27, 68-73.
- Mitchell, J. P. (2008). Contributions of functional neuroimaging to the study of social cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 142-146.

- Molinuevo, J., Rami, L., & Lladó, A. (2007). Demencias: entidades nosológicas y sintomatología neuropsiológica. En J. Peña-Casanova (Ed.), *Neurología de la conducta y neuropsicología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Moll, J., Zahn, R., de Oliveira-Souza, R., Bramati, I. E., Krueger, F., Tura, B., & Grafman, J. (2011). Impairment of prosocial sentiments is associated with frontopolar and septal damage in frontotemporal dementia. *Neuroimage*, *54*, 1735-1742.
- Nichols, S., & Mallon, R. (2006). Moral dilemmas and moral rules. *Cognition*, *100*, 530-542.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Garrard, P., Eshan, S., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Demonstrating the qualitative differences between semantic aphasia and semantic dementia: A novel exploration of nonverbal semantic processing. *Behavioural Neurology*, *26*, 7-20.
- Olsson, A., & Ochsner, K. N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends in Cognitive Science*, *12*, 65-71.
- Oxman, A. D., & Guyatt, G. H. (1991). Validation of an index of the quality of review articles. *Journal of Clinical Epidemiology*, *44*, 1271-1278.
- Pickup, G. J. (2008). Relationship between theory of mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology*, *41*, 206-213.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*, *10*, 162-172.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror neuron system. *Annual Review of Neurosciences*, *27*, 169-192.
- Robillard, A. (2007). Clinical diagnosis of dementia. *Alzheimer's & Dementia*, *3*, 292-298.
- Ruby, P., & Decety, J. (2004). How would you feel vs. how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking in social emotions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*, 988-999.
- Ruby, P., Schmidt, C., Hogge, M., D'Argembeau, A., Collette, F., & Salmon, E. (2007). Social mind representation: where does it fail in frontotemporal dementia? *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 671-683.
- Seelaar, H., Rohrer, J. D., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & van Swieten, J. C. (2011). Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*, 476-486.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A.S., Winter, J. J. & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*, 154-167.
- Singer, T. & Lamm, C. (2009). The social neuroscience of empathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1156*, 81-96.
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 688-701.
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasa, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain*, *129*, 707-717.
- Torralva, T., Kipps, C. M., Hodges, J. R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M., ...Manes, F. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *45*, 342-349.
- Thompson, J. C., Stopford, C. L., Snowden, J. S., & Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*, 920-927.
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*, 829-858.
- Virani, K., Jesso, S., Kertesz, A., Mitchell, D., & Finger, E. (2012). Functional neural correlates of emotional expression processing deficits in behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *37*, 120-128.
- Wolley, J. D., Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Rankin, K., Lee, S. S., Matthews, B. R., et al. (2007). Binge eating is associated with right orbitofrontal insular striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*, *69*, 1424-1433.
- Yurgelun-Todd, D. (2007). Emotional and cognitive changes during adolescence. *Current Opinion on Neurobiology*, *17*, 251-257.
- Zahn, R., Moll, J., Iyengar, V., Huey, E. D., Tierney, M., Krueger, F., & Grafman, J. (2009). Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain*, *132*, 604-616.