

Evaluación electrofisiológica de la memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer

Marisol Castañeda*
Feggy Ostrosky*
Martha Pérez*
Luz Rangel**
María A. Bobes***

Summary

This paper used the Event Related Evoked Potentials (ERPs) to study the electroencephalographic activity of a group of patients with dementia of the Alzheimer's type (DAT). Ten patients with DAT and 10 elderly control subjects participated in a semantic categorization task using pictures as stimulus. The task was conformed by 118 pairs of pictures of common objects and animals where 50 % of the pairs of pictures pertained to the same semantic category (e.g. guitar-violin) and conformed the congruent trials. The other 50 % of the pairs of pictures pertained to different categories (e.g. helmet-violin) and conformed the incongruent trials. The analysis of the ERPs of both groups showed a significant reduction of the N400 component in the DAT patients. This reduction was due to the great positivity of the electrical activity of the incongruent trials. The reduction of the N400 in DAT patients supports the hypothesis of a failure to access and use the semantic information in a proper manner.

Key words: Dementia of Alzheimer's type, semantic memory, semantic priming, event related evoked potentials, N400.

Resumen

El presente estudio utilizó la técnica de los Potenciales Relacionados a Eventos (PREs) para analizar la actividad eléctrica cerebral de un grupo de diez pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y un grupo de 10 ancianos asintomáticos ante una prueba de categorización semántica. La tarea se conformó de 118 parejas de dibujos de objetos y animales comunes. El 50 % de las parejas pertenecían a un mismo grupo supraordinado y constituía la condición congruente (ej. guitarra-violín), el otro 50 % pertenecía a diferentes grupos supraordinados y constituía la condición incongruente (ej. casco-violín). Al comparar los PREs de ambos grupos, se observó una reducción significativa del componente N400 en los pacientes con EA. Esta reducción se debió a una pronunciada positividad de la actividad eléctrica cerebral ante la condición incongruente. La disminución del N400 en los PREs de

los pacientes con EA apoya la hipótesis sobre la existencia de dificultades para acceder y utilizar la información semántica de manera eficiente.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, memoria semántica, facilitación semántica, potenciales relacionados a eventos, N400.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa y progresiva de difícil diagnóstico que se caracteriza por la alteración de diversas funciones cognitivas como la memoria, la atención, el lenguaje, y las habilidades visoespaciales, etc., que afecta la vida social y ocupacional del paciente (9). La pérdida de la memoria es de los primeros y más prominentes síntomas que caracterizan esta enfermedad, específicamente las alteraciones de la memoria semántica. Esta se ha definido como el almacén de información que contiene el conocimiento sobre las palabras, los conceptos, los significados, las asociaciones y las categorías de los conceptos, así como de las reglas semánticas y sintácticas para utilizar esa información (35). La evidencia de las alteraciones de la memoria semántica en la EA proviene de numerosos estudios que han demostrado las deficiencias que tienen estos pacientes durante la realización de pruebas neuropsicológicas que evalúan la fluidez verbal (5), la categorización de conceptos (22,25), y la denominación de objetos y dibujos (3,14). Recientemente, se han propuesto dos hipótesis para tratar de explicar la causa de estas alteraciones. Una de ellas plantea que los pacientes tienen dificultades para acceder de manera adecuada y eficiente a la información del almacén semántico. En la otra hipótesis se plantea que la información del almacén semántico se va perdiendo o degradando durante el progresivo avance de la enfermedad (7).

Una manera de obtener información adicional que apoye a una u otra hipótesis se puede obtener por medio de la técnica de los Potenciales Relacionados a Eventos (PREs); especialmente al evaluar el componente N400 el cual se ha asociado con el procesamiento semántico. Los

* Departamento de Psicofisiología. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Edif. C, 3er piso. Av. Universidad 3004, Copilco Universidad, Coyoacán, 04510 México, D.F.

** Centro de Atención Diumo "Francisco Espinosa Figueroa" División del Norte 1044, Narvarte 03020 México, D.F.

*** Centro de Neurociencias. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Psic. Marisol Castañeda Franco. Cumbre 38, Hacienda San Juan Tlalpan, 14370, México, D.F.

PREs son una técnica electrofisiológica no invasiva que permite evaluar la secuencia y el tiempo en que ocurren los eventos neuronales durante la realización de tareas cognoscitivas específicas (26). El N400 es una onda negativa que se genera alrededor de los 400 milisegundos después de presentado un estímulo. Descrito inicialmente por Kutas y Hillyard (16), el N400 se generó ante las oraciones cuya última palabra no era congruente con el contexto (ej. "Comí un sandwich de lodo") y no se generó a partir de oraciones donde la última palabra era congruente con el contexto (ej. "Comí un sandwich de jamón"). En la actualidad, resulta un tema de controversia dar una interpretación definitiva sobre la operación mental exacta que se refleja en el N400. Algunos autores señalan que este componente refleja la facilidad para acceder al significado con una actividad más negativa cuando hay poca pre-activación contextual (17,18) y otros autores señalan que el N400 es un reflejo del procesamiento post-lexical, generando un componente negativo cuando la información del estímulo no es congruente con la información del contexto (8,12,31). Cualquiera que sea la explicación del N400 que se considere; evaluar este componente en pacientes con EA puede ser un índice electrofisiológico que aporte más información sobre la realización de tareas semánticas de estos pacientes y permite explorar mejor la situación de la memoria semántica ante este tipo de tareas.

Hasta la fecha, muy pocos estudios han utilizado el N400 para investigar las alteraciones de la memoria semántica en la EA. Hamberger y cols. (13) diseñaron una prueba para comprender oraciones congruentes e incongruentes y analizaron el N400 de un grupo de jóvenes, de un grupo de ancianos y de un grupo de pacientes con EA. En los resultados obtenidos observaron que los pacientes con EA generaron el N400 con características de amplitud y latencia similares a las de los grupos control a pesar de los largos tiempos de reacción y disminución de aciertos. De acuerdo con Hamberger y cols. (13), estos resultados reflejan un adecuado índice de acceso y organización de la información en la memoria semántica, de manera que las alteraciones de la memoria semántica en estos pacientes deben encontrarse a nivel de la organización de la respuesta conductual. Sin embargo, es preciso señalar que el estudio de Hamberger y cols. (13) se llevó a cabo utilizando estímulos lingüísticos ante los cuales, los pacientes con EA mejoraron su desempeño en comparación con los estímulos no lingüísticos como los dibujos de objetos y animales o las caras (21), por lo que resulta difícil determinar si el problema con el procesamiento semántico se debe a las alteraciones dentro del sistema semántico en sí mismo o si está relacionado con las deficiencias en las habilidades para reconocer las palabras.

Al utilizar dibujos como estímulos, no es necesario llevar a cabo un proceso de decodificación del estímulo, porque se tiene un acceso directo al almacén semántico (28,30). Por lo que el propósito del presente estudio fue analizar las características de amplitud y latencia de los componentes de los PREs en un grupo de pacientes con EA y en un grupo de ancianos asintomáticos quienes realizaron una tarea de categorización semántica con dibujos como estímulos para estudiar la situación de la memoria semántica.

2. Método

2.1 Sujetos

Diez pacientes con diagnóstico de probable EA que asistían al Centro de Atención Diurna "Francisco Espinoza Figueroa" participaron en el estudio. El grupo lo formaban 4 hombres y 6 mujeres con un promedio de edad de 75.4 (d.e. 5.2) y 9.9 años de escolaridad. El diagnóstico de probable EA se realizó de acuerdo a los criterios del NINCDS/ADRDA (23) y al DSM-IV (1). Otras posibles fuentes de demencia se excluyeron por medio de exámenes de laboratorio como la tomografía computarizada, el electroencefalograma, los análisis sanguíneos y las evaluaciones de la función tiroidea, renal y hepática. Los pacientes presentaron alteraciones de leves a moderadas con un tiempo de evolución que oscilaba entre 6 meses y 3 años. Los puntajes en el *Mini-Mental State Examination* (10) fueron entre 14 y 22 puntos. Se empleó el NEUROPSI (27) para evaluar diversas funciones cognoscitivas, incluyendo la atención, la memoria, el lenguaje, la percepción visoespacial, las habilidades visomotoras y las funciones ejecutivas. Los resultados de esta evaluación demostraron que los pacientes obtuvieron puntajes de dos desviaciones estándar por debajo de la norma en las áreas de la memoria visual, la evocación verbal, la denominación, la fluidez verbal y las funciones ejecutivas. Se utilizaron los puntajes en la Escala Isquémica de Hachinski para excluir aquellos casos de demencia multi-infártica (11) y los puntajes del Cuestionario de Depresión Geriátrica (36) para excluir también los casos de depresión.

Se formó un grupo control de 10 ancianos asintomáticos comparados por edad, sexo y escolaridad con el grupo de pacientes con EA. Cinco hombres y 5 mujeres tenían un promedio de edad de 67.8 (d.e. 4.7) y de 8.6 años de escolaridad. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron: 1) no presentar demencia de acuerdo a los criterios del DSM-IV, 2) obtener puntajes mayores o iguales a 23 en el *Mini-Mental State*; 3) no presentar enfermedades psiquiátricas o neurológicas y 4) obtener puntajes dentro del rango normal en el NEUROPSI.

2.2 Material

Se utilizaron 236 dibujos de objetos y animales comunes de 8 cm de alto y 8 cm de ancho, tomados del estudio realizado por Snodgrass y Vanderwart (32), los cuales fueron previamente adaptados a la población mexicana en cuanto a denominación, familiaridad e imaginabilidad (2). Con estos dibujos se formaron 118 parejas que se proyectaron en un monitor de computadora con un ángulo visual vertical y horizontal de 4.6 grados. El 50 % de las parejas de dibujos formaba la condición congruente ya que pertenecían a un grupo supraordinado común (ej. burro-caballo: animales), el otro 50 % de las parejas formaba la condición incongruente (guitarra-caballo). La primera figura servía de contexto a la segunda que era el estímulo ante el cual se registraron los Potenciales Relacionados a Eventos (PREs).

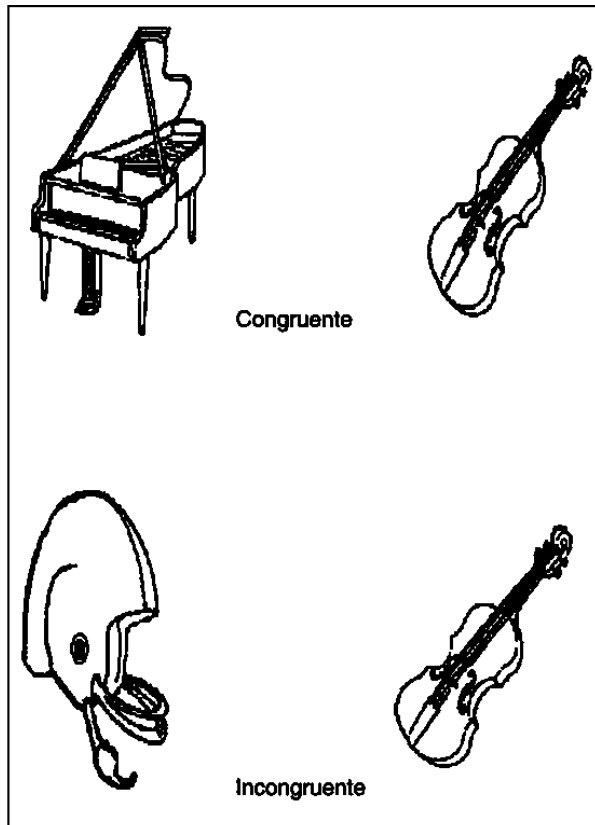


Figura 1. Ejemplos de las parejas de figuras congruentes e incongruentes.

2.3 Procedimiento

Los estímulos se presentaron en un monitor de computadora de acuerdo a la siguiente secuencia de eventos: al encenderlo, aparecían las letras XXX como señal de aviso para que el experimentador apretara una tecla para dar inicio al ensayo. Aparecía el primer dibujo por 1 seg., y un breve intervalo entre los estímulos de 300 mseg.; el segundo dibujo también apareció por 1 seg., mientras la pantalla permaneció oscura durante 180 mseg. La palabra RESPONDA apareció durante 1 seg., seguida de total oscuridad durante 2 seg., y posteriormente aparecieron nuevamente las letras XXX. La tarea del sujeto consistía en determinar si los dibujos se relacionaban o no. Durante el experimento, los sujetos se sentaron en una silla cómoda frente al monitor de la computadora, con la instrucción de minimizar los movimientos corporales y oculares. Se instruyó previamente a los sujetos por medio de una fase de entrenamiento formada por 10 parejas de dibujos no presentes en la prueba de los PREs. El registro electroencefalográfico se sincronizó para que apareciera el segundo dibujo y los sujetos respondían verbalmente. Las respuestas de los sujetos se anotaron en una hoja de registro para su posterior análisis.

2.4 Registro electroencefalográfico

La actividad cerebral se registró en 32 derivaciones colocadas de acuerdo al Sistema 10-20 Internacional. Todos los electrodos fueron referidos en ambos lóbulos cortocircuitados. Se utilizaron derivaciones adicio-

nales para registrar el EOG. La señal fue amplificada y filtrada entre 0.5-30Hz (3dB). En cada ensayo se registraron 256 puntos de EEG (12 bits de resolución) con una tasa de muestreo de 250 Hz totalizando 1 segundo y fueron almacenados en un disco magnético para su posterior análisis. En cada ensayo se registró una línea base pre-estímulo de 100 mseg. y continuó la adquisición hasta 900 mseg. Se eliminaron los ensayos contaminados por la actividad del EOG que excediera en amplitud de +50 a -50 μ V. Se obtuvieron los PREs en los registros donde el sujeto respondía correctamente ante cada condición experimental, quedando así, 29 ensayos aceptados aproximadamente.

2.5 Análisis estadístico

Se obtuvieron los porcentajes de los aciertos obtenidos en las condiciones congruente e incongruente de ambos grupos y se analizaron mediante un ANOVA de 2 factores, utilizando GRUPO (ancianos vs. Alzheimer) y CONDICION (congruente vs. incongruente). Se obtuvo el valor de la d' que permitió evaluar el nivel de discriminación de los estímulos (34).

Para el análisis de los PREs se seleccionaron 11 derivaciones (Fz, Cz, Pz, Fc3, Cp3, T3, Tp7, Fc4, Cp4, T4, Tp8), en las cuales se observó, una mayor actividad del N400 en el grupo control. Estos datos se analizaron mediante un ANOVA de medidas repetidas en GRUPO (ancianos vs. Alzheimer), CONDICION (congruente vs. incongruente) y DERIVACION, este último con dos niveles: ANTERO-POSTERIOR (frontal, central, parietal) y CORONAL (izquierdo, lineal media y derecho).

3. Resultados

3.1 Conducta

Ambos grupos discriminaron adecuadamente entre las condiciones congruentes e incongruentes como se puede observar en los valores obtenidos de la media de la d' , la cual fue significativamente diferente a cero (t-test, $P < 0.001$). Los valores de la media de la d' , que para el grupo control fue de 4.54 (d.e. 1.37) y para el grupo de pacientes fue de 2.54 (d.e. 1.21), mostró diferencias significativas entre los grupos, $F(1,18) = 10.04$, $P < 0.0005$. Los porcentajes de aciertos fueron mayores para el grupo control (94.3 % congruentes y 95.4 % incongruentes) que para el grupo de pacientes (78.7 % congruentes y 84.2 % incongruentes) y el análisis estadístico de estos datos mostró diferencias significativas entre los grupos $F(1,18) = 14.43$, $p < 0.0005$. Estos datos se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1
Resultados conductuales (d' y % aciertos) obtenidos en la tarea de categorización semántica

	Gpo. ancianos	Gpo. EA
d'	4.55 (± 1.38)	2.54 (± 1.21)
% aciertos congruentes	94.3 (± 7.97)	78.7 (± 10.58)
% aciertos incongruente	95.4 (± 6.13)	84.2 (± 15.1)

3.2 PREs

La morfología de los PREs se caracterizó por un pico negativo que fue de 50 a 190 mseg. (N100), seguido por un pico positivo de 190 a 300 mseg. (P200), entre los 300 y los 550 mseg. se generó el N400 y una onda positiva dentro del rango de los 550 a los 800 mseg. No se encontraron diferencias significativas en la amplitud o latencia de los PREs antes de los 300 mseg ni en la onda positiva tardía, de manera tal que se pudiera explicar los datos obtenidos en el análisis del N400.

Para el grupo control, después de los 300 mseg. los registros asociados a la condición incongruente generaron una negatividad que no se observó para los registros asociados a la condición congruente (N400). Este componente se generó con mayor amplitud en las regiones centro-parietales del hemisferio derecho. En el grupo de pacientes con EA se observó una disminución significativa del N400 debido a que las amplitudes de los PREs congruentes e incongruentes se sobrelaparon (figura 2). Estos hallazgos se confirmaron con el ANOVA donde la interacción entre Grupo y Condición fue significativa: $F(1,18) = 4.95, p < 0.05$ la cual reflejó valores más negativos para los registros incongruentes en comparación con los congruentes, este efecto se observó en el grupo control y no fue significativo para el grupo de pacientes con EA.

Así mismo, se analizó el "efecto N400" que se obtiene de la resta de los PREs congruentes y los incongruentes.

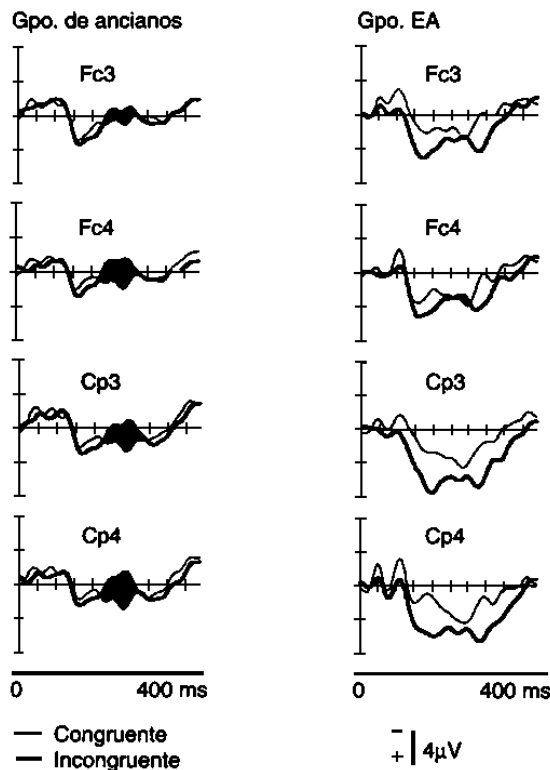


Figura 2. Gran promedio de los PREs en Fc3, Fc4, Cp3 y Cp4 generados por las condiciones congruentes e incongruentes en el grupo de ancianos ($n = 10$) y el grupo EA ($n = 10$). En estas derivaciones los PREs asociados con los eventos congruentes (línea delgada) se sobrelapan a los PREs asociados con los eventos incongruentes (línea gruesa).

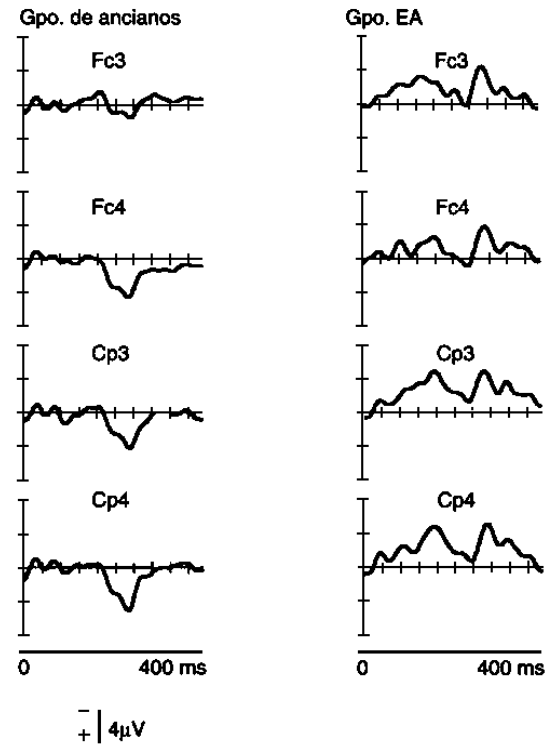


Figura 3. Ondas de diferencia (efecto N400) obtenidas al sustraer los PREs asociados con la condición congruente de los PREs asociados con la condición incongruente.

gruentes. Este efecto se observó como un pico definido en el grupo control, entre los 333 y 571 mseg, y como un pico pequeño en el grupo de los pacientes entre los 353 y 531 mseg. (figura 3). En el análisis estadístico del efecto N400 se obtuvieron diferencias significativas en Grupo $F(1,18) = 4.95, p < 0.05$ y en Derivación, con Antero-posterior $F(2,36) = 7.71, p < 0.005$ y Coronal $F(2,36) = 11.04, p < 0.005$. El análisis de la latencia del efecto N400 también reflejó diferencias significativas entre los grupos $F(1,18) = 3.89, p < 0.05$ debido al desplazamiento de la latencia en el grupo de pacientes con EA. La latencia media en el grupo control fue de 472 ± 56.4 mseg. y en el grupo de pacientes fue de 528 ± 42 mseg.

Para indagar sobre la reducción de la amplitud del N400 en el grupo de pacientes se analizaron los registros de ambos grupos, separados por condición dentro de la ventana de tiempo del N400 (330 a 550 mseg.). Como se observa en la figura 4, la morfología de la onda y la amplitud del N400 correspondientes a los registros congruentes es similar en ambos grupos. Sin embargo, la amplitud del N400 correspondiente a los registros incongruentes mostró una mayor positividad para el grupo de los pacientes que para el grupo control. De manera que la reducción del N400 en el grupo de pacientes se debió a una pronunciada positividad para los registros incongruentes. Estos hallazgos se confirmaron con el ANOVA el cual, reflejó que no existían diferencias significativas en los registros congruentes entre el grupo control y el grupo de pacientes, pero sí mostró diferencias significativas en los registros incongruentes $F(1,18) = 9.33, p < 0.05$.

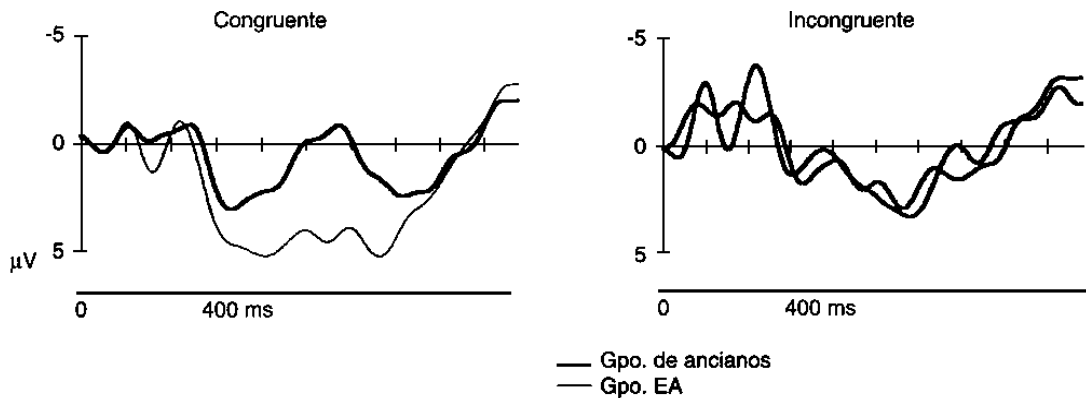


Figura 4. PREs en Cp4 separados por condición. En la condición incongruente se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la ventana de tiempo de los 330 a los 550 mseg.

4. Discusión

La acción conductual para resolver la tarea de categorización semántica mostró que los pacientes discriminaron por encima del nivel de azar entre la condición congruente e incongruente, sin embargo, cometieron mayor cantidad de errores que el grupo control. Estos datos son congruentes con los resultados encontrados en otras investigaciones que han evaluado el desempeño de pacientes con EA en las tareas de fluidez verbal, denominación y categorización de conceptos (3,6,15,21,22,24,25). Es así que en una proporción significativa de ensayos en la tarea de categorización semántica de dibujos, el reconocimiento o recuperación de la información del *item* debió haber estado acompañado por deficiencias en el acceso o en la recuperación de la información almacenada en la memoria semántica.

En relación con los PREs de los pacientes con EA generados por la condición incongruente, se esperaba que mostraran un efecto N400 ante la detección de la incongruencia semántica como había sido reportado por Hamberger y cols (13). Sin embargo, esta expectativa no se alcanzó debido a la disminución significativa en la amplitud del N400.

La disminución en la amplitud y el retraso en la latencia del N400, es un resultado que ha sido observado en investigaciones previas, las cuales también han estudiado otro tipo de patologías como la esquizofrenia y la afasia (4,33). En tales estudios se indica que las alteraciones del componente N400 se deben a problemas en la organización del almacén semántico. Sin embargo, no se ha discutido sobre las bases de esta reducción, la cual puede deberse a un incremento en la positividad de los eventos incongruentes, lo que hace que disminuya el N400, o bien, se debe a un incremento en la negatividad de los eventos congruentes en donde se observa un N400 con mayor amplitud en comparación con los ensayos congruentes.

En el presente estudio, la amplitud del N400 en la condición congruente no mostró diferencias significativas entre el grupo EA y el grupo control. Por el contrario, el análisis de la amplitud de este componente en los eventos incongruentes mostró una mayor positividad en el grupo EA, en comparación con la del grupo con-

trol. De manera que se puede concluir que la disminución del N400 en los paciente con EA se debió a un incremento en la positividad de este componente en los eventos incongruentes. Además, se aporta un dato interesante ya que se obtuvieron patrones normales y anormales en los PREs. Por un lado, se observó el desarrollo de PREs normales ante los eventos congruentes y por el otro, se observó la generación de PREs anormales ante los eventos incongruentes.

La disminución del N400 en los pacientes con EA probablemente pueda reflejar problemas a nivel pre-lexical o a nivel post-lexical. Si se considera que el N400 refleja un *priming* pre-lexical (17), entonces los resultados de este estudio sugieren que en los pacientes con EA no ocurre una activación suficientemente fuerte como para provocar el *priming*. Es decir, ante un contexto no relacionado se pre-activa una información que se dirige hacia un *priming* de detección de la incongruencia, el cual desarrolla un N400 con amplitud negativa. En el caso de los pacientes con EA que participaron en este estudio, la cantidad de pre-activación contextual no fue lo suficientemente fuerte como para provocar la negatividad del N400.

Bajo la hipótesis de que el N400 es un reflejo de la cantidad de procesos post-lexicales (12), se podría señalar entonces que el procesamiento de estímulos incongruentes y congruentes requiere de cantidades equivalentes al del procesamiento post-lexical ya que la cantidad de amplitud en ambos casos es similar.

Cualquiera que sea la explicación sobre el N400 que se retome, el patrón observado en los pacientes con EA ante la tarea de categorización semántica con dibujos, muestra que el procesamiento de estímulos incongruentes no se facilita dentro de la red semántica. Se ha señalado que la EA es un "síndrome de desconexión neocortical" donde las áreas asociativas pierden conexiones aferentes y eferentes de las fibras de materia blanca. Esta desconexión ocurre a nivel cortical y está asociada con la muerte de las neuronas piramidales que aportan proyecciones corticocorticales (19,20,29). Las características neuropatológicas de esta enfermedad pueden afectar el acceso y la organización de la red semántica, la cual conforma el esqueleto estructural de la memoria semántica. Los hallazgos del presente estudio son congruentes al señalar que en la EA

existe una dificultad para acceder y utilizar la información semántica de manera eficiente.

Agradecimiento

El presente estudio fue apoyado parcialmente por PAPIIT (Proyecto IN201994).

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Mason, Barcelona, 1995.
2. AVELEYRAE, GOMEZ C, OSTROSKY-SOLIS F, RIGALT C, CRUZ F: Adaptación de los estímulos no verbales de Snodgrass y Vanderwart en población hispanohablante: criterios para la denominación, concordancia de la imagen, familiaridad y complejidad visual. *Rev Mex Psi*, 13:5-19, 1996.
3. BAYLES K, TOMOEDA C: Confrontation naming in dementia. *Brain and Lang*, 19:98-114, 1983.
4. BOBES M, LEI Z, IBÁÑEZ S, YI H, VALDES-SOSA M: Semantic matching of pictures in schizophrenia: a cross-cultural ERP study. *Biol Psychol*, 37:1-14, 1996.
5. BUTTERS N, GRANHOLM E, SALMON D, GRANT I, WOLFE J: Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 9:479-497, 1987.
6. CHAN A, BUTTERS N, SALMON D: The deterioration of semantic networks in patients with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Neuropsychologia*, 35:241-248, 1997.
7. CHENERY H: Semantic priming in Alzheimer's dementia. *Aphasiology*, 10:1-20, 1996.
8. CHWILLA D, BROWN C, HAGOORT P: The N400 as a function of the level of processing. *Psychophysiology*, 32:274-285, 1995.
9. CUMMINGS J, BENSON F: *Dementia: a Clinical Approach*. Plenum Press. Nueva York, 1992.
10. FOLSTEIN M, FOLSTEIN S, MCHUGH P: "Mini mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychol Res*, 12:189-198, 1975.
11. HACHINSKI V, ILLIF L, PHIL M, ZILHKA M, DUBOULAY G, MCALLISTER V, MARSHALL J, RUSSELL R, SYMON L: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32:632-637, 1975.
12. HALGREN E: Insights from evoked potentials into the neuropsychological mechanisms of reading. En Schiebel AB, Wechsler A F (Eds.). *Neurobiology of Higher Cognitive Function*. Guilford, Nueva York, pp 103-150, 1990.
13. HAMBERGER M, FRIEDMAN D, RITTER W, ROSEN J: Event-related potential and behavioral correlates of semantic processing in Alzheimer's patients and normal controls. *Brain and Lang*, 45:33-68, 1995.
14. HODGES J, SALMON D, BUTTERS N: The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, 144:1547-1558, 1991.
15. HUFF F, MACK L, MAHLMANN J, GREENBERG S: A comparison of lexical-semantic impairments in left-hemisphere stroke and Alzheimer's disease. *Brain and Lang*, 34:262-278, 1998.
16. KUTAS M, HILLYARD S: Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic anomaly. *Science*, 207:203-205, 1980.
17. KUTAS M, HILLYARD S: Event related brain potentials to grammatical errors and semantic anomaly. *Nature*, 307:161-163, 1983.
18. KUTAS M, VAN PETTEN C: Psycholinguistics electrified. Event related brain potential investigations. En: *Handbook of Psycholinguistics*. Academic Press, pp 83-141, 1994.
19. LEUCHTER A, NEWTON T, COOK Y, WALTER D, ROSENBERGTHOMPSON S, LACHENBRUNCH P: Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain*, 115:1543-1561, 1992.
20. LEWIS D, CAMPBELL M, TERRY R, MORRISON J: Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosc*, 7:1799-1808, 1987.
21. MARGOLIN D: Lexical priming by pictures and words in aging, stroke and dementia (disertación doctoral, Universidad de Oregon). *Dissertation Abstracts International*, 49: 1416B, 1987.
22. MARTINA, FEDIO P: Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain and Lang*, 19:124-141, 1983.
23. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE F, STADLAN E: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34:939-1139, 1984.
24. NEBES R: Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychol Bull*, 106:377-394, 1989.
25. OBER B, DRONKERS N, KOSS E, DELIS D, FRIEDLAND R: Retrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 875-892, 1986.
26. OSTROSKY F, RODRIGUEZ Y, GARCIA DE LA CADENA C, JAIMES R, VALDES M, GUEVARA M, CHAYO R, LLAMOSAS C: Marcadores mnésicos del envejecimiento normal y patológico. *Rev Mex Pensam y Leng*, 1:367-375, 1994.
27. OSTROSKY-SOLIS F, ARDILA A, ROSSELLI M: Evaluación neuropsicológica breve en Español: *Neuropsi*, BAYER, México, 1997.
28. PAIVIO, A: *Mental representations*. Oxford University Press, Nueva York, 1986.
29. PEARSON R, ESIRI M, HIORNS R, WILCOCK G, POWELL T: Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 82:4531-4534, 1985.
30. POTTER M, FAULCONER B: Time to understand pictures and words. *Nature*, 253:437-438, 1975.
31. RUGG M, FURDA J, LORIST M: The effects of task on the modulation of event related potentials by word repetition. *Psychophysiology*, 25:55-63, 1988.
32. SNODGRASS J, VANDERWART M: A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol: Hum Learn Mem*, 6:174-215, 1980.
33. SWAAB T, BROWN C, HAGOORT P: Spoken sentence comprehension in Ahasia: event related potential evidence for a lexical integration deficit. *J Cogn Neurosc*, 9:39-66, 1997.
34. SWETS J: *Signal Detection and Recognition by Human Observers*. Wiley, Nueva York, 1964.
35. TULVING E: Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiol*, 6:67-80, 1987.
36. YESAVAGE J, BRINK T: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psych Res*, 17:37-49, 1983.