

Potenciales Relacionados con Eventos en Denominación de Figuras en la Enfermedad de Alzheimer¹

Yakeel Tatiana Quiroz Gaviria²
Universidad de Antioquia, Colombia

María Antonieta Bobbes León
Centro de Neurociencias de Cuba, Cuba

Francisco Javier Lopera Restrepo
Universidad de Antioquia, Colombia

Compendio

El propósito de esta investigación fue determinar si están involucrados diferentes sistemas cerebrales en el proceso de denominación mediante el registro de Potenciales Relacionados con Eventos (PRE), para la comprensión del deterioro semántico en la Enfermedad de Alzheimer (EA). A tal fin, realizamos tres experimentos que evaluaron el proceso denominativo, en tres estados: 1) denominación espontánea, 2) denominación con clave semántica y 3) denominación con clave fonológica. Identificamos centros de activación diferentes para los tres estados de denominación evaluados. Así mismo, evidenciamos que en la EA se ven alterados diferencialmente dichos sistemas. Por lo tanto, concluimos que durante el curso del deterioro cognitivo de la EA, el sistema semántico se ve comprometido más tempranamente que el sistema fonológico.

Abstract

By recording Event-Related Potentials the aim of this research was to determine whether there are different brain systems involved in the denomination process. To understand the semantic deterioration observed in patients with Alzheimer's disease (AD), we carried out

¹ Este artículo recibió el Premio de Pre-grado en la competencia estudiantil de investigación en el XVIII Congreso Interamericano de Psicología en Santiago, Chile.

² Puede comunicarse con la autora a la siguiente dirección : Carrera 89 #43-44 La América, Medellín (Antioquia), 1425 Colombia, o por correo electrónico a yakeel@epm.net.co.

three experiments that tested the denomination process at different stages: 1) Spontaneous denomination, 2) Semantic clue denomination and 3) Phonologic clue denomination. Indeed, we found different activation centers for each of the stages studied and we observed a specific degree of alteration of these systems in AD patients. We therefore conclude that throughout the progress of cognitive impairment in AD, the semantic system is affected before the phonologic system.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer; Potenciales Relacionados con Eventos (PRE); Denominación semántica

Keywords: Alzheimer's Disease; Event-Related Potentials; Semantic denomination

El descenso de la natalidad y la prolongación de la esperanza de vida provocará un envejecimiento progresivo de la población y un incremento considerable de las patologías ligadas a la edad. Dentro de este grupo, ocupa un primer lugar de importancia, por su incidencia y gravedad clínica, la demencia, y en ella la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Esta enfermedad es un trastorno neurodegenerativo descrito inicialmente como demencia precoz por Alois Alzheimer, en 1907. La EA produce muerte neuronal progresiva al mismo tiempo que va deteriorando la memoria y las demás habilidades intelectuales hasta llevar a la pérdida de la autonomía y dependencia total en el curso de varios años. El derrumbe psíquico y físico se inicia con trastornos de la memoria (fase amnésica) seguido por pérdida progresiva de las otras funciones mentales y de la personalidad (demencia), para terminar con el deterioro de las funciones físicas y vegetativas con pérdida de la marcha y del control de esfínteres.

Desde hace más de doce años se conoce en el Departamento de Antioquia en Colombia un extenso grupo poblacional con EA Familiar causada por la mutación E280A en el cromosoma 14¹. Se ha detectado un grupo de genealogías familiares de más de 3,000 herederos/as, que supone incremento de nuevos casos en el país para los próximos años (Lopera et al., 1997)

El deterioro de la memoria es el síntoma más importante de la EA, por lo que se constituye en un elemento esencial para su diagnóstico. Existen diferentes clasificaciones de la memoria. El modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) distingue entre la memoria de trabajo o a corto plazo y la memoria a largo plazo. La primera es una estructura donde se almacena temporalmente la

¹ Cambio de ácido glutámico por alanina en el codón 280 del gen de la presinilina 1.

información y se facilita su incorporación a un dispositivo de capacidad y persistencia ilimitadas: la memoria a largo plazo, que es el sistema definitivo de almacenamiento de la información.

Otra distinción existente es entre memoria declarativa y memoria procedimental. La primera está accesible al recuerdo consciente e incluye: hechos, episodios, listas, relaciones e itinerarios de la vida cotidiana. Recibe este nombre porque todo el conocimiento representado en este sistema puede ser "declarado"; es decir, traído a la mente verbalmente o en forma de imágenes. Se subdivide a su vez, en memoria episódica (acontecimientos, hechos, autobiografía) y memoria semántica (conocimiento sobre las palabras, símbolos verbales, sus significados, sus referencias y sus relaciones). La segunda, es la memoria para las habilidades y operaciones cognitivas adquiridas y sólo se puede acceder a ella a través de la acción (Montañes, 1998).

En la EA los déficit que se presentan en la memoria no son homogéneos, siendo la memoria episódica y la memoria semántica las más afectadas en el curso de la enfermedad. Así mismo, la habilidad de procesar distintos tipos de material: palabras, figuras, caras, sonidos, se encuentra afectada de forma diferencial. Esto corresponde al hecho de que la degeneración estructural y funcional, ocurre selectivamente en distintas regiones cerebrales durante la evolución de la enfermedad.

La investigación en el proceso de deterioro de la memoria semántica en pacientes con EA, ha sido uno de los focos más fecundos en el estudio de los procesos cognitivos, que se ven gravemente afectados por esta enfermedad. Las hipótesis más frecuentes sobre dicho deterioro, se refieren tanto a la degradación de la estructura y organización de la memoria semántica como a problemas en el procesamiento y acceso a la misma (Henderson, 1996). La EA interrumpe la organización de la memoria semántica debido posiblemente al daño que produce en las áreas de asociación de las regiones temporales y parietales, que son las que almacenan los conceptos y las asociaciones que constituyen el conocimiento semántico. En la EA se comprueba un defecto tanto en el almacenamiento como en el recobro de nueva información. Las técnicas de recobro dirigido (claves semánticas, claves fonológicas), no ayudan, si bien parece ser más

336 | ARTICULOS

útil la información fonológica que la semántica (Salmon, Shimamura, Butters, & Smith, 1988). Los déficit se presentan de manera diferencial. Al inicio hay mayor dificultad en las pruebas que requieren procesos semánticos, que en las que requieren procesos fonológicos (Montañas, 1998).

Los estudios en que se ha propuesto evaluar el desempeño de pacientes con EA en los distintos procesos cognitivos, en su mayoría se han centrado en el análisis neuropsicológico. Este, aunque aporta datos interesantes sobre el resultado final del procesamiento de información e indicios sobre la localización de los mismos, no permite estudiar su curso temporal, ni permite dar cuenta de los sistemas neuronales implicados en dichos procesos.

La técnica de los Potenciales Relacionados con Eventos (PRE) resulta ser la de mayores posibilidades en el estudio e investigación neurofisiológica de los procesos cognitivos. Los PRE son cambios de voltaje que se registran en el cuero cabelludo, sincronizados con un evento observable (sensorial, motor o cognoscitivo) y constituyen un método no invasivo que permite seguir los procesos cerebrales en tiempo real. De esta manera, permiten obtener evidencias electrofisiológicas del funcionamiento cerebral y de los procesos psicológicos, como la memoria y el lenguaje.

En un estudio sobre EA desarrollado en el Departamento de Antioquia (Bobes & Lopera, 1999) se demostró la presencia de disminución de amplitud en los PRE de pacientes con síntomas muy leves de EA, indicando un deterioro de la memoria semántica desde los primeros estadios de la enfermedad que no se evidenciaba en las pruebas neuropsicológicas. Esto pone en evidencia que por tratarse de un método funcional los PRE permiten visualizar en forma precoz las alteraciones cerebrales, incluso antes que el déficit cognoscitivo sea prominente o que se detecten las alteraciones anatómicas por resonancia magnética.

Hay que anotar que hasta la fecha no hay antecedentes representativos ni sistemáticos de este tipo de investigación en Colombia. Los estudios se han centrado en el abordaje psicológico, neuropsicológico o médico de la enfermedad, dejando de lado, o quizás, desconociendo, el abordaje desde la neurofisiología cognitiva o psicofisiología.

Este trabajo pretende avanzar en la comprensión de lo que

puede ocurrir electrofisiológicamente a nivel cerebral en la EA. De este modo, conocer cómo el cerebro de una persona sana procesa la información semántica, ayudará a identificar los elementos para comprender el curso del deterioro de la memoria semántica y así, dar herramientas para establecer un diagnóstico precoz y acertado y mejorar el pronóstico de esta enfermedad tan preocupante. De otra parte, la presente investigación posibilita el desarrollo de otros trabajos investigativos en la misma línea, que atendiendo a las necesidades de la población afectada o en riesgo de serlo, integre los avances tecnológicos propios de la medicina y la psicología procurando una mejor comprensión y atención a estas enfermedades.

El objetivo general de este trabajo fue determinar si están involucrados diferentes sistemas cerebrales en el proceso de denominación semántica, mediante el registro de Potenciales Relacionados con Eventos, que sirvieran como punto de referencia para la comprensión del deterioro semántico en la EA. A partir de este objetivo generamos los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar los procesos de búsqueda en memoria semántica en estadios iniciales de la EA mediante la aplicación de una prueba de denominación categorial a un grupo de participantes portadores/as asintomáticos, a un grupo de portadores/as con síntomas leves y a un grupo de participantes sanos/as no portadores.
- Adaptar la prueba de Denominación Categorial (Lopera, 1990) para el análisis neurofisiológico a través de los PRE;
- y
- Explorar la existencia de componentes de PRE específicos para la denominación con clave semántica (DCS) y la denominación con clave fonológica (DCF) y describir su topografía y posibles generadores.

EXPERIMENTO 1

Con el fin de evaluar el proceso denominativo y la utilidad de la presentación de claves semánticas y fonológicas en los procesos de búsqueda de palabras en la memoria semántica, aplicamos la Prueba de Denominación Categorial (Lopera, 1990) a personas

pertenecientes a las familias portadoras de la mutación E280A de la presenilina 1 del Departamento de Antioquia.

Participantes

Las personas que se incluyeron en la investigación pertenecían a los grupos poblacionales con EAFamiliar, estudiados por el Grupo de Neurociencias en el Departamento de Antioquia. Las dividimos en tres grupos como describimos a continuación.

Grupo 1: Portadores/as Asintomáticos de EA (25 participantes), con edades comprendidas entre los 23 y los 55 años. Los criterios para su inclusión fueron:

- Comprobada Mutación E280A
- Ausencia de síntomas cognitivos ni quejas de memoria.
- Puntuación de 1 en la Escala de Deterioro Global (Reisberg, Ferris, De Leon & Crook, 1982)
- Puntuación superior a 23 en *Minimental State*.

Grupo 2: Portadores/as Sintomáticos de EA (25 participantes), con edades comprendidas entre los 38 y los 70 años. Sus criterios de inclusión incluyeron:

- Comprobada mutación E280A
- Presencia de síntomas cognitivos y quejas de memoria.
- Puntuación entre 2 y 4 en la Escala de Deterioro Global (Reisberg, et al., 1982)
- Puntuación superior a 15 en el *Minimental State*.

Grupo 3: Control: Personas no portadoras de EA (75 participantes). Estas personas cumplieron con los siguientes.

- No mutación E280A
- Ausencia síntomas clínicos
- Puntuación de 1 en la Escala de Deterioro Global (Reisberg, et al., 1982)
- Puntuación superior a 23 en *Minimental State*.

Instrumento

A todas las personas participantes le administramos la prueba de Denominación (Denominación Categorical, Lopera, 1990). Dicha prueba está conformada por 92 tarjetas de dibujos, que se agrupan en 11 categorías: partes de la casa, objetos de uso cotidiano, flores, medios de transporte, herramientas, profesiones, animales, alimentos, partes del cuerpo, colores y verbos. Todas las

imágenes corresponden a palabras de alta frecuencia de uso.

Procedimiento

La persona tenía que nominar de forma espontánea, es decir, sin ningún tipo de ayuda del experimentador/a, cada una de las tarjetas que le presentamos. Si fallaba en este primer intento, el evaluador/a le suministró una ayuda semántica consistente en decirle para qué sirve o a cual categoría pertenece la figura presentada. Si fallaba también en este intento, se pasaba a darle una ayuda fonológica, que consistía en decirle la primera sílaba de la palabra correspondiente a la imagen del objeto presentado.

Análisis de los Resultados

Calificamos la prueba sobre el total de 92 y calculamos subtotales por tipo de ayuda recibida. Para cada grupo establecimos una curva de desempeño en la prueba. Para la comparación de las curvas utilizamos el ajuste de un modelo exponencial que presentamos a continuación:

Modelo de crecimiento exponencial ($y=c+\exp(b_0+b_1*x_1)$)
donde:

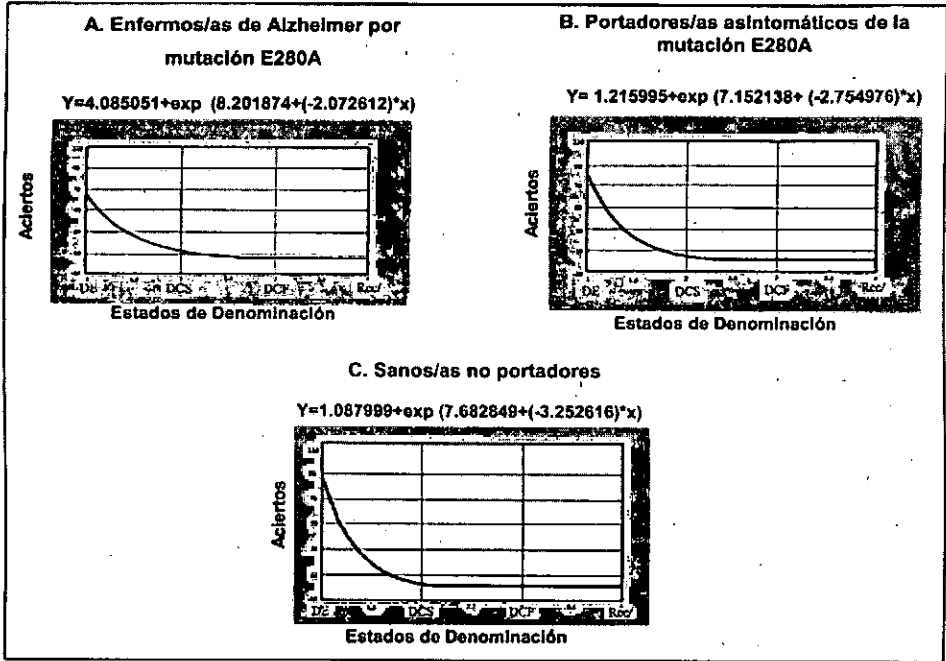
- y: variable independiente (número de aciertos)
- x: variable dependiente (estados de denominación)
- c: cantidad de aciertos en el primer estado de la tarea
- b₀: concavidad de la curva de desempeño (cuanto más grande, más cóncavo)
- b₁: velocidad de caída de la curva de desempeño.

Ajustamos un modelo para cada grupo y comparamos los parámetros estimados utilizando la *t* de Student para muestras independientes con n-1 grados de libertad, donde n es el tamaño de la muestra.

Resultados

En la Figura 1 aparece la gráfica resultante del análisis estadístico que realizamos a los datos obtenidos en la prueba de Denominación Categorical (Lopera, 1990) para los tres grupos de participantes. Con relación a la cantidad de aciertos en el primer nivel de la tarea (Factor C del modelo exponencial), encontramos diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 y los grupos 1 y

Figura 1
Desempeño en la Prueba de Denominación Categorical (Lopera, 1990) para Cada Grupo de Personas Participantes del Experimento 1.



3, mostrando para el grupo de personas enfermas un rendimiento mucho más bajo en la prueba. Entre los grupos 2 y 3 no encontramos diferencias significativas. Para la concavidad de la curva (Factor b0) y la velocidad de caída de la curva (Factor b1) encontramos diferencias significativas para los tres grupos, siendo mayor en el grupo 3 de personas sanas no portadoras, seguido por el grupo 2 de portadoras asintomáticas.

A partir de estos resultados podemos decir que si una persona denomina correctamente de forma espontánea los elementos presentados en la prueba, esperamos que la caída hacia el estado dos de DCS sea mucho mayor y a una mayor velocidad. Así mismo la concavidad de la curva pone en evidencia el grado de utilización o apropiación de las claves suministradas para la denominación. Esto indica que el grupo de personas sanas no portadoras al obtener mejor desempeño general en la prueba estaba utilizando mejor la presentación de claves o ayudas y si bien las personas portadoras asintomáticas obtuvieron resultados

similares a las de éste grupo, las diferencias significativas que encontramos en el tipo y velocidad de la curva, no indican que el desempeño de las personas portadoras en tareas de denominación categorial de palabras de alta frecuencia empieza a diferenciarse del grupo de las personas sanas no portadoras.

EXPERIMENTO 2: TAREA DE DENOMINACION DE FIGURAS

Participantes

Participaron diez personas adultas sanas, de nacionalidad cubana, de edades entre los 18 y los 35 años. Estas eran cinco hombres y cinco mujeres con una escolaridad mínima de 12 años. Todas las personas tenían visión normal o corregida, sin historial de enfermedad neurológica o psiquiátrica y manualidad diestra. Su participación fue voluntaria.

Instrumentos

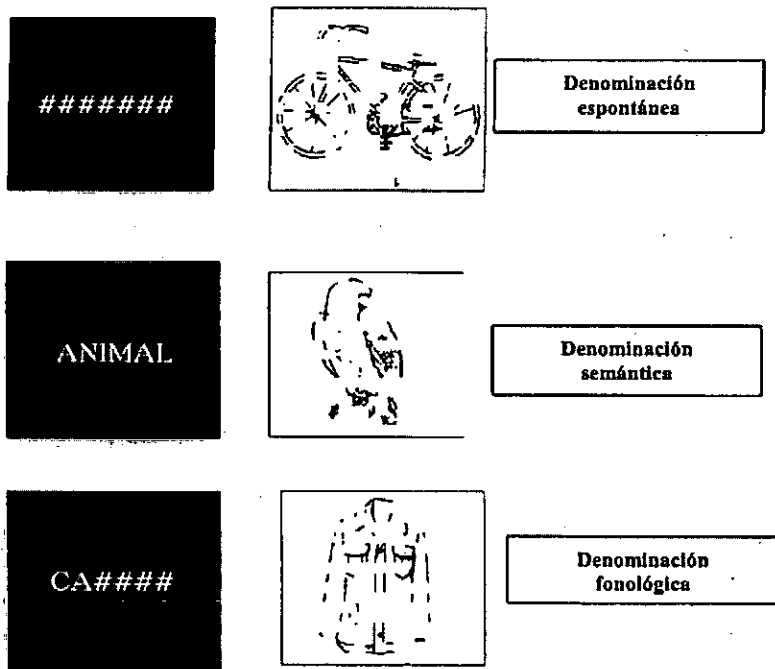
Seleccionamos 226 figuras (Snodgrass & Vanderwart, 1980), estandarizadas y validadas para personas adultas de habla hispana (Manzano & Reigosa, 1997). Las utilizamos como estímulos en la tarea de denominación. Con estas imágenes diseñamos una tarea en el *Mind Tracer* que se presentó en el monitor de una microcomputadora ACER-486 a 100 MHz con 16 Mb de memoria RAM utilizando como interfase una tarjeta gráfica de alta resolución super VGA.

Construimos tres listas contrabalanceadas con tres estados de presentación. En las listas le presentamos a la persona participante un contexto seguido de un estímulo. Como contexto tomamos los estados de denominación referidos en la Prueba de Denominación Categorial y como estímulo las figuras seleccionadas previamente.

- En el estado 1: Denominación espontánea (DE), el contexto consistió en no suministrarle a la persona participante ninguna información; sólo aparecen en pantalla siete caracteres neutros (#####).
- En el estado 2: Denominación con clave semántica (DCS), presentamos el nombre de la categoría conceptual a la cual pertenece la figura (como animal, fruta).

- En el estado 3: Denominación con clave fonológica (DCF) presentamos la sílaba inicial del nombre del objeto, completándose con el símbolo #, los caracteres restantes para completar la palabra (como man#### para manzana y Ga## para gato). Para aumentar el grado de dificultad en la denominación y justificar la utilización de las ayudas suministradas diseñamos tres listas adicionales en las cuales el contexto permaneció igual y degradamos las figuras al 65% (Véase Figura 2).

Figura 2
Tarea de Denominación Semántica



Procedimiento

Realizamos el experimento en un cuarto en penumbra. Ubicamos a las personas participantes a una distancia de 100 cm del monitor. El contexto permaneció en la pantalla durante 1 segundo (1000 ms). Cuando la persona estuvo lista para continuar, presionó la barra espaciadora e inmediatamente apareció en

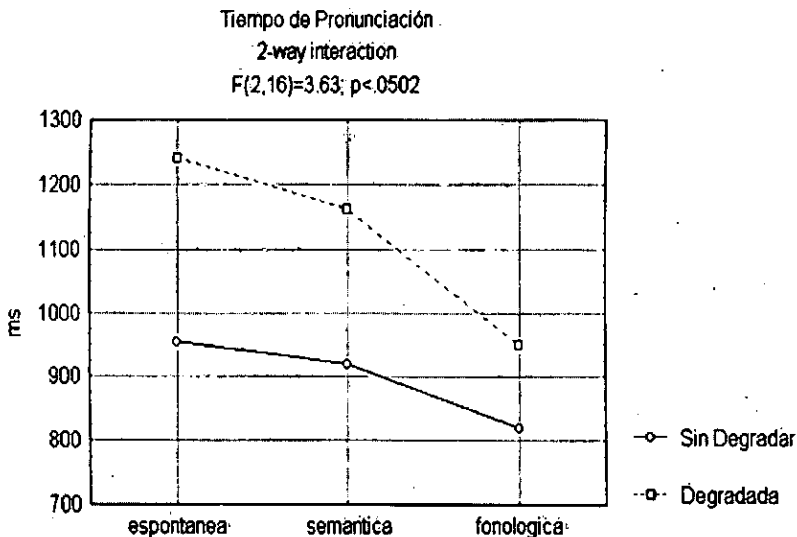
el centro de la pantalla la figura, que permaneció durante 1 segundo. Pasado este tiempo la persona tuvo 2 segundos para decir el nombre del objeto presentado. Las respuestas se registraron mediante un micrófono, que permitía medir el tiempo de pronunciación empleado frente a cada figura. Le presentamos las tres listas iniciales (sin degradar) a cinco participantes y las tres degradadas a cinco.

Resultados

Mostramos los resultados de los tiempos de reacción (TR) en la Figura 3. Las diferencias obtenidas evidencian que las personas participantes tuvieron más dificultad para nombrar la figura cuando era degradada, y cuando no se le suministraba ninguna información. Fueron más eficientes con la presentación de las claves o ayudas, facilitándose más la nominación con clave fonológica.

Figura 3

Tiempo de Reacción (pronunciación). Promedio de las Personas Participantes del Experimento 2 en Cada Uno de los Estados Experimentales



Realizamos un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA -MR) con dos factores: estado de denominación (DE; DCS y DCF) y condición experimental (figura degradada y figura sin degradar). Encontramos un efecto significativo tanto para la

condición ($F(1,8)=6.8$; $p < 0.03$) como para los estados de denominación ($F(2,16)=27.34$, *Greenhouse* $G=0.67$ $p < 0.00028$).

En el análisis por comparaciones planificadas se evidenciaron diferencias significativas entre la DE y la DCF para las figuras sin degradar ($F(1,8)=8.2$; $p < 0.021$) y para las figuras degradadas ($F(1,8)=37.6$; $p < 0.0002$). Entre la DE y la DCS sólo encontramos diferencias en la condición de figuras degradadas ($F(1,8)=10.65$; $p < 0.011$). Estos resultados indican que la presentación de la clave fonológica resulta ser más eficiente para la denominación y que tiene un efecto facilitador sobre la pronunciación

EXPERIMENTO 3: REGISTRO ELECTROFISIOLÓGICO DE LA TAREA DE DENOMINACIÓN A TRAVÉS DE PRE

Participantes

Participaron diez personas adultas sanas, de nacionalidad cubana, con edades comprendidas entre los 21 y los 38 años. Estas incluyeron ocho hombres y dos mujeres con escolaridad mínima de 12 años. Todas las personas tenían visión normal o corregida, no tenían historia de enfermedad neurológica o psiquiátrica y eran de manualidad diestra. Su participación fue voluntaria.

Instrumentos

Realizamos un experimento en el cual recogimos la actividad eléctrica cerebral durante la ejecución de la tarea diseñada en el Experimento # 2 para la denominación de figuras, utilizando exclusivamente las figuras degradadas, esta vez al 50%.

Procedimiento: Adquisición de las Señales Bioeléctricas

Empleamos un equipo de registro de alta densidad: el tomógrafo eléctrico cerebral. Registramos la actividad eléctrica en 120 canales mediante electrodos de superficie colocados en un casco *Electrocap International*. Efectuamos un registro monopolar colocando el electrodo de referencia en la oreja izquierda y el electrodo de tierra en la frente. Registramos adicionalmente, dos derivaciones bipolares para monitorear los movimientos oculares horizontales y verticales. La impedancia de los electrodos se

mantuvo por debajo de los 10 Ohms. La ganancia de los amplificadores fue de 10,000 y usamos frecuencias de corte de los filtros en 0.5 y 30 Hz (con una pendiente de caída de -6dB). Para la digitalización de la señal utilizamos un conversor de 12 Bits, y un periodo de muestreo de 5 ms (milisegundos).

Cuando la persona estuvo lista apretaba la barra espaciadora y se daba inicio a la presentación del contexto, el cual permanecía en la pantalla durante 1 segundo. Una vez éste desaparecía, se presentaba de manera inmediata el estímulo (*free running*), que permanecía durante un segundo.

Para evitar la contaminación producida por el Electromiograma (EMG) asociado a la vocalización le pedimos a la persona participante que esperara una señal de respuesta que aparecía después de la desaparición del estímulo y que demoraba 1250 ms. Pasado este tiempo se le presentaba el contexto del siguiente ítem. Para la obtención de PRE, el registro de la señal electrofisiológica se sincronizó con la aparición de la figura y la promediación del electroencefalograma (EEG) se realizó por segmentos de 1000 ms con un período pre-estímulo de 100ms.

Análisis

Calculamos el voltaje promedio dentro de ventanas de tiempo, para los potenciales evocados promediados individuales (PEPI) en cada derivación.

Procedimiento

Antes de calcular los promedios por ventanas realizamos un filtraje digital pasa-bajo de los PEPI (punto de corte a 5 Hz) para eliminar ruido residual de alta frecuencia.

Inspeccionamos los canales y segmentos automáticamente por el método de Junghofer (Junghofer, Elbert, Tucker, & Rockstroh, 2000). Además, filtramos las señales utilizando el método lineal *detrending*, por medio del cual eliminamos el ruido y los artefactos que distorsionaban la señal, utilizando un filtro digital.

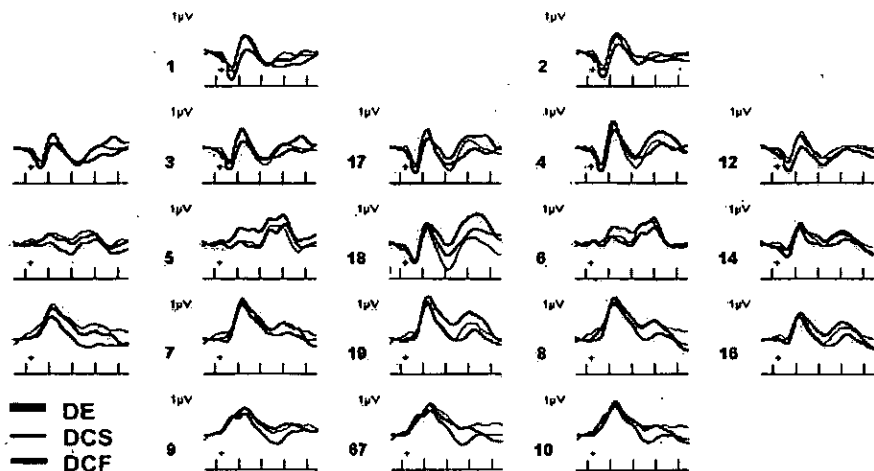
Para comprobar estadísticamente los resultados electrofisiológicos seleccionamos la ventana donde alcanzaron mayor amplitud las negatividades y le realizamos un análisis de 800 permutaciones buscando el nivel de significancia de las diferencias entre los estados. Empleamos para esta prueba la *t* de

Student y para calcular el nivel de significación global utilizamos la función del máximo, calculando su distribución probabilística.

Para estimar los generadores cerebrales a partir de la distribución topográfica en el cuero cabelludo, utilizamos el modelo VARETA (Valdes, Martí, García, Casanova, 1996), el cual aplicamos a los promedios PEPI obtenidos para cada participante en cada estado de estimulación. Posteriormente estimamos las regiones cuya actividad era diferente entre la DE y la DCF y entre la DE y la DCS, mediante la aplicación de la *t* de Student.

Figura 4

Superposición de los PRE Promedios Obtenidos para la Muestra de Participantes en las Derivaciones del Sistema 10/20 para los Distintos Estados de Denominación.



Resultados

La Figura 4 contiene los potenciales promedio obtenidos durante la realización de la tarea en cada uno de los estados (DE, DCS y DCF) para las derivaciones del sistema 10/20.

La morfología general de los PRE en Cz es la siguiente: aparece una negatividad a los 135 ms (N1). A continuación, alrededor de los 245 ms, aparece una positividad (P1), a la cual le sigue otra negatividad (N2) cerca de los 300 ms y finalmente a los 350 ms aproximadamente aparece una positividad (P2). Estos

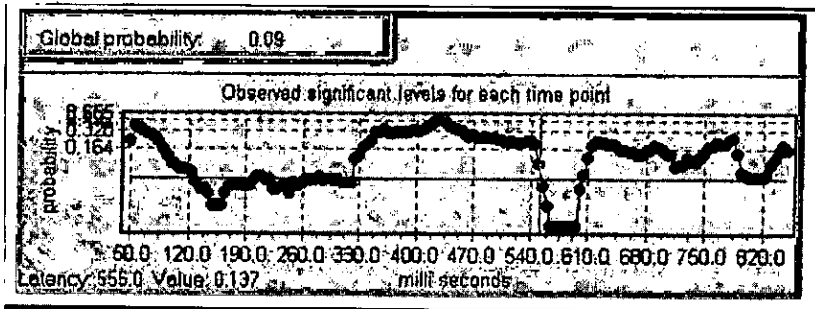
componentes están presentes en los tres estados de denominación, pero varían en amplitud para cada uno de ellos, siendo esta modulación diferente en algunos electrodos.

En particular, pudimos observar claras diferencias entre los electrodos frontales y los electrodos posteriores. En los electrodos frontocentrales, los componentes N1 y P1 fueron más negativos para la DCF, siendo de amplitud similar para la DCS y la DE. Sin embargo, para N2 y P2 esta relación se invirtió y el componente N2 apareció más negativo para la DE y el valor más positivo lo alcanzó la DCF.

Para los electrodos frontales las mayores diferencias se observaron en el rango de 130 ms a 350 ms, es decir, incluyendo los componentes N1 Y P1, mientras que las diferencias de amplitud más tardías fueron más evidentes en las derivaciones centrales y posteriores. En ambas ventanas de tiempo la mayor diferencia de amplitud se observó entre la DE y la DCF.

Figura 5

Análisis de permutaciones entre los Estados de Denominación Espontánea y Denominación con Clave Fonológica



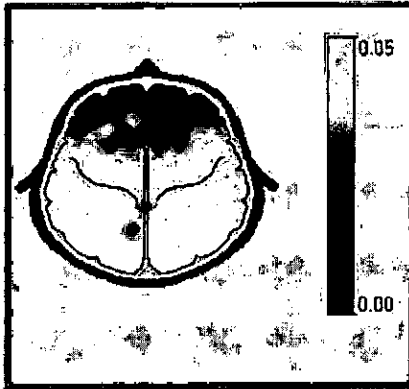
Para comprobar las diferencias entre DE y DCF, realizamos un análisis de permutaciones para las 120 derivaciones y en cada instante de tiempo entre los 50 y 850 ms. Mostramos los resultados del análisis global (test ómnibus) en la Figura 5. Como se observa, sólo los intervalos entre 130 y 320 ms (intervalo que incluye N1 y P1) y entre 550 y 610 ms (componente P2) resultaron significativos, siendo las diferencias en esta última ventana las de mayor significación. Un análisis similar para las diferencias entre la DE y la DCS, y entre la DCS y la DCF en

estas ventanas de tiempo demostró que no existen diferencias significativas de amplitud entre estos estados.

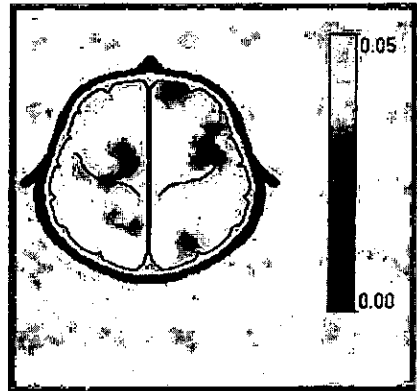
Para analizar la topografía de las diferencias de amplitud del DE y DCF, construimos mapas de significación estadística en estas dos ventanas de tiempo. Estos mapas muestran el resultado del *test* de permutaciones en cada derivación. Como puede observarse en la Figura 6 para la ventana de tiempo entre 130 y 320 ms. aparecen estas diferencias concentradas en la región frontal, incluyendo regiones simétricas de ambos hemisferios y para la ventana de tiempo entre 550 y 610 ms. aparecen las diferencias concentradas en la región fronto-temporal del hemisferio derecho. Esto indica que la clave fonológica provocó inicialmente, una actividad frontal y más tardíamente una actividad fronto-temporal derecha, que no apareció cuando se realizó la denominación espontánea.

Figura 6

Mapas estadísticos para la diferencia entre Estados de Denominación Espontánea y Denominación con Clave Fonológica



130 y 320 ms.



550 y 610 ms.

DISCUSIÓN

Las personas con EA en comparación con las personas sanas requieren más ayuda y más información en forma de claves semánticas y fonológicas para la denominación de objetos y figuras, siendo más útil la fonológica. Esto sugiere que en la EA existe una afectación diferencial de los sistemas neurales, de tal

manera que el sistema semántico se deteriora más prontamente que el sistema fonológico.

Estos resultados están relacionados con los problemas de acceso y búsqueda semántica que aparecen en la EA (Garrard, Perry, & Hodges, 1997). En algunos estudios se ha informado que en pruebas neuropsicológicas de fluencia verbal, semántica y fonológica, los enfermos y enfermas de Alzheimer suelen presentar un mejor desempeño en las tareas de fluencia fonológica que en las que revelan el estado de integridad semántica como en la fluencia categorial semántica (FCS). En las personas con EA, esta última resulta ser una tarea más difícil que la fluencia categorial fonológica; ya que ésta no demanda tanto de una organización en la memoria semántica (Bondi, Salmon, & Butters, 1994), lo que coincide con la utilización de las claves suministradas en el Experimento #1.

En el Experimento # 2 se evidenció que las personas normales tienen diferencias en la utilización de las claves semántica y fonológica cuando se dificulta la tarea mediante la degradación de la figura. El uso de figuras degradadas en tareas de denominación permite comparar el desempeño de las personas normales con las enfermas de Alzheimer.

El paradigma experimental que desarrollamos para el Experimento # 3, produjo componentes de los PRE estables y replicables. Las diferencias de latencia y amplitud que encontramos en los tres estados implican que la manipulación experimental (la tarea) efectivamente produjo un efecto sobre los PRE, lo cual lleva a demostrar que el paradigma diseñado en este trabajo, sí puede usarse para investigar el fenómeno de denominación, en los estados considerados en el mismo diseño (DE, DCS, DCF), lo que a su vez permitiría aproximarnos a la comprensión del procesamiento semántico en patologías como la EA.

La búsqueda en memoria guiada por clave semántica produjo una negatividad diferente a la provocada por la búsqueda guiada por clave fonológica. Esto sugiere que estos procesos no están apoyados en sistemas cerebrales idénticos, lo cual puede explicar la afectación diferencial en la EA. Sin embargo, es importante considerar que la dificultad relativa de ambas tareas no es idéntica; en primer lugar, por la relación entre la clave fonológica

y la propia naturaleza de la tarea de la persona participante (la nominación requiere la articulación de la palabra y la activación del *buffer* de salida) y, en segundo lugar, porque no se calibra la equivalencia de la restricción de la búsqueda en ambas tareas.

Podríamos concluir, a partir de estos datos, que la información semántica deba pasar al almacén fonológico antes de expresarse, mientras que al parecer la información fonológica no necesita pasar por el semántico, en principio, para verbalizarse. Esto es consistente con los trabajos que afirman que en las personas con EA se ve afectada la recuperación del nombre de las palabras, por el mal funcionamiento de los sistemas o rutas de acceso a la memoria. Esto, a su vez, podría servir para pensar que la información de las personas con EA se conserva, por lo menos en las primeras fases de la enfermedad, pero que no funcionan adecuadamente las rutas de acceso a dicha información, de tal manera que pueda evocarse el nombre de los objetos. Sin duda alguna esta conclusión merece otro estudio que permita señalar si los hallazgos de este trabajo pueden servir efectivamente para comprender el funcionamiento o deterioro de procesos cognitivos como la memoria semántica producido por la EA.

Nuestros datos se relacionan con los hallazgos reportados sobre el deterioro de la EA, en cuyas fases intermedias las lesiones suelen extenderse a la corteza asociativa de los lóbulos temporales y parietales y afectar la memoria semántica (Lopera, 1999a). Los déficits semánticos observados en pacientes con EA no pueden atribuirse a un defecto específico en la activación o en la representación, sino que más bien reflejan de alguna manera una interacción entre los procesos y estructuras cognitivas defectuosas e intactos en estos/as pacientes. Corroboramos con nuestros resultados la hipótesis de que los trastornos iniciales de la memoria semántica en la EA son el resultado de una deficiencia en el acceso a las huellas de memoria que posteriormente el proceso neurodegenerativo destruye (Lopera, 1999b). También mostramos que las personas sanas no portadoras y las portadoras asintomáticas no se diferencian en el desempeño inicial en pruebas de denominación; sin embargo, al suministrar claves se empiezan a notar diferencias entre estos grupos. Esto podría sugerir una afectación temprana en las personas portadoras, que aparece en estadios preclínicos de la EA. Esto no se había descrito

anteriormente y enfatiza la importancia de estudios funcionales en estados preclínicos. El uso de técnicas funcionales de exploración, como los PRE, para el estudio de estos/as pacientes resulta muy importante para la descripción de la evolución de estos trastornos cognitivos que acompañan la EA.

A partir de nuestros resultados recomendamos lo siguiente: 1) Ampliar este estudio para evaluar los componentes descritos y el proceso de denominación, en poblaciones de pacientes con daño funcional de la memoria, especialmente en las personas portadoras asintomáticas y en pacientes sintomáticos/as de la EA por mutación E280A de la presenilina 1 de Antioquia; y 2) Perfeccionar la tarea de denominación diseñada, calibrando el efecto facilitador de los dos tipos de claves, semántica y fonológica, ajustando los grados de degradación y aumentando el número de figuras.

Los resultados que obtuvimos con esta población relativamente homogénea, de individuos con Enfermedad de Alzheimer de origen genético, podrían ser extrapolados a poblaciones de afectados con Alzheimer esporádico y eventualmente podrían ser muy útiles para la selección de personas que puedan beneficiarse de tratamientos farmacológicos en las etapas tempranas o preclínicas de la enfermedad.

Referencias

- Atkinson, R.C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control process. In K.W.Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. (pags. 89-195) New York, NY: Academic press.
- Bobes, M., & Lopera, F. (1999, Octubre). *Reorganización cerebral funcional en la demencia tipo Alzheimer*. Conferencia dictada en el VI Congreso Latinoamericano de Neuropsicología. Varadero, Cuba.
- Bondi, M., Salmon, D., & Butters, N. (1994). Neuropsychological features of memory disorders in Alzheimer Disease. En R.D.Terry, & K. L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease* (págs. 41-63). New York, NY: Raven Press.
- Garrard, P., Perry, R., & Hodges, J. R. (1997) Disorders of semantic memory. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62, 431-435.
- Henderson, V.W. (1996). Introduction: The investigation of lexical semantic representation in

- Alzheimer's disease. *Brain Language*, 54, 179-183.
- Junghofer, M., Elbert, T., Tucker, D. M., & Rockstroh, B. (2000). Statistical control of artifacts in dense array EEG/MEG studies. *Psychophysiology*, 37, 523-532.
- Lopera, F. (1990). *Fluenciá y denominación categorial semántica en Manizales*. Tesis de grado de la Facultad de Fonoaudiología. Universidad Católica de Manizales, Caldas, Colombia.
- Lopera, F. (1999a). Enfermedad de Alzheimer. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría, Neurociencias*, 1 (1), 5-16.
- Lopera, F. (1999b). Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos en Antioquia. *Innovación y ciencia*, 8 (4), 78-84.
- Lopera, F., Ardilla, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., et al. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *Journal American Medical Association*, 277, 793-799.
- Manzano, M. P. A., & Reigosa, V. (1997). Estudio de las características de un conjunto de figuras en sujetos adultos de habla hispana. *Cognitiva*, 19 (1), 29-64.
- Montañes P. (1998). Memoria y olvido: Alteraciones en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurociencias en Colombia*, 6 (1), 31-45.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., De Leon, M.J. & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139 (9), 1136-1139.
- Salmon, D. P., Shimamura, A. P., Butters, N., & Smith, S. (1988). Lexical and semantic priming deficits in patients with Alzheimer's disease. *Journal Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 477-494.
- Snodgrass, J. G. & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal Experimental Psychology [Human Learning]*, 6, 174-215.
- Valdes P., Martí F., García F., & Casanova R. (1996). Variable Resolution Electric-Magnetic Tomography. *Proceedings of the 10th International conference on Biomagnetism, Santa Fé, Ca: Ed.C.Wood*.