



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

APRENDIZAJE DE HABITOS Y MEMORIA EXPLICITA  
EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y EN LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON

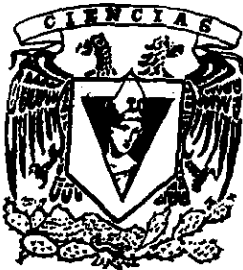
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

BIOLOGA

PRESENTA:

CYNTHIA HALL HARO



FACULAD DE CIENCIAS  
UNAM

DIRECTOR DE TESIS: DR. JUAN FERNANDEZ RUIZ

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES



FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION ESCOLAR

779804



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

MAT. MARGARITA ELVIRA CHÁVEZ CANO  
Jefa de la División de Estudios Profesionales  
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

Aprendizaje de hábitos y memoria explícita en la enfermedad de  
Huntington y en la enfermedad de Parkinson.

realizado por Cynthia Hall Haro

Con número de cuenta 9450350-6 , pasante de la carrera de

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de tesis

Propietario

Dr. Juan Fernández Ruiz

Propietario

Dr. Federico Bermúdez Rattoni

Propietario

Biol. Julio Alejandro Prieto Sagredo

Suplente

Dra. María Luisa Fanjul Peña

Suplente

Dra. Silvia Leticia Verdugo Díaz

FACULTAD DE CIENCIAS  
U.N.A.M.

Consejo Departamental de Biología

*Edna Itza Sánchez D.*



## **Agradecimientos**

Esta tesis se realizó en el laboratorio de Neuropsicología del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, UNAM, bajo la dirección del Dr. Juan Fernández Ruiz y fue parcialmente apoyada por el proyecto DGAPA IN-214997.

En primer lugar quiero agradecer a mi director de tesis Juan Fernández Ruiz por su constante apoyo y dedicación, por permitirme formar parte del laboratorio y abrirme las puertas al mundo de la investigación. A Rosalinda Díaz por su paciencia y enorme colaboración.

Agradezco a la Dra. Alonso por permitirnos establecer una colaboración cuyos frutos empiezan a cosecharse. También agradezco a Adriana Ochoa por su valiosa cooperación.

A los miembros del comité examinador, el Dr. Federico Bermúdez Rattoni, la Dra. Ma. Luisa Fanjul Peña, el Biol. Julio Prieto Sagredo y la Dra. Leticia Verdugo Díaz, les agradezco inmensamente por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis, así como por sus críticas, comentarios y sugerencias.

Para todas las personas que de forma voluntaria (y a veces no tan voluntaria) participaron en este estudio mi más cálido agradecimiento.

También quiero agradecer a Paquito, a mi mamá, a Raymond y Carlos y a mis amigos por apoyarme antes, durante y después de la realización de esta tesis.

# Índice General

<b>Resumen</b>	<b>iv</b>
<b>1 Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1 Memoria . . . . .	1
1.1.1 Memoria y aprendizaje . . . . .	1
1.1.2 Clasificación de la Memoria . . . . .	2
1.1.2.1 Clasificación basada en características temporales . . . . .	2
1.1.2.2 La memoria de largo plazo . . . . .	3
1.1.3 Evidencia neuropsicológica sobre la clasificación de la memoria . . . . .	5
1.1.4 El aprendizaje de hábitos y su localización nueroanatómica . . . . .	6
1.2 Ganglios basales . . . . .	8
1.2.1 Neuroanatomía . . . . .	8
1.2.2 Circuitos en los ganglios basales . . . . .	10
1.2.3 Neurotransmisores en los ganglios basales . . . . .	12
1.2.4 Funciones de los ganglios basales . . . . .	12
1.2.5 Desórdenes de los ganglios basales . . . . .	13
1.3 Enfermedad de Huntington . . . . .	13

## ÍNDICE GENERAL

ii

1.3.1	Etiología . . . . .	13
1.3.2	Epidemiología . . . . .	14
1.3.3	Cuadro clínico . . . . .	14
1.3.4	Neuropatología . . . . .	15
1.3.5	Fisiopatología . . . . .	16
1.3.6	La memoria explícita en la Enfermedad de Huntington . . . . .	16
1.3.7	La memoria implícita en la Enfermedad de Huntington . . . . .	18
1.4	Enfermedad de Parkinson . . . . .	19
1.4.1	Etiología . . . . .	19
1.4.2	Epidemiología . . . . .	19
1.4.3	Cuadro clínico . . . . .	20
1.4.4	Neuropatología . . . . .	21
1.4.5	Fisiopatología . . . . .	21
1.4.6	La memoria explícita en la Enfermedad de Parkinson . . . . .	23
1.4.7	La memoria implícita en la Enfermedad de Parkinson . . . . .	23
<b>2</b>	<b>Hipótesis</b> . . . . .	<b>25</b>
2.1	Hipótesis . . . . .	25
2.2	Objetivos . . . . .	26
<b>3</b>	<b>Material y método</b> . . . . .	<b>27</b>
3.1	Sujetos . . . . .	27
3.2	Prueba de discriminación visual concurrente . . . . .	31
3.3	Prueba de reconocimiento visual . . . . .	33
3.4	Prueba de evocación libre . . . . .	33

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	iii
3.5 Análisis estadístico . . . . .	33
<b>4 Resultados</b>	<b>35</b>
4.1 Prueba de discriminación visual concurrente . . . . .	35
4.1.1 Enfermedad de Huntington . . . . .	35
4.1.2 Enfermedad de Parkinson . . . . .	39
4.2 Prueba de reconocimiento visual . . . . .	39
4.2.1 Enfermedad de Huntington . . . . .	39
4.2.2 Enfermedad de Parkinson . . . . .	44
4.3 Prueba de evocación libre . . . . .	44
4.3.1 Enfermedad de Huntington . . . . .	44
4.3.2 Enfermedad de Parkinson . . . . .	44
4.4 Correlación entre las pruebas . . . . .	44
4.4.1 Enfermedad de Huntington . . . . .	44
4.4.2 Enfermedad de Parkinson . . . . .	48
<b>5 Discusión</b>	<b>51</b>

# Resumen

La memoria está compuesta de sistemas disociables que comprenden diferentes formas de aprendizaje mediadas por circuitos neuronales distintos. El conocimiento sobre las bases neuronales y la naturaleza psicológica de los diferentes sistemas mnemónicos se ha llevado a cabo con la ayuda de diversas disciplinas dentro de las neurociencias. Los modelos animales, los pacientes con lesiones cerebrales o enfermedades neurodegenerativas y las técnicas de imagenología han contribuido en gran medida al esclarecimiento de la clasificación de la memoria. Estas investigaciones han llevado a proponer que los ganglios basales son un posible sustrato neuroanatómico encargado del aprendizaje de hábitos. Dicha hipótesis se basa principalmente en estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con enfermedades que involucran la degeneración de los ganglios basales como la enfermedad de Huntington (EH) y la enfermedad de Parkinson (EP). Existe evidencia que muestra deterioro en el aprendizaje de hábitos en este tipo de pacientes. Asimismo, se ha mencionado que estos pacientes presentan diversos problemas en su memoria explícita, lo que sugiere que los circuitos corticoestriatales dañados en ambas enfermedades podrían estar involucrados en este tipo de memoria. En este estudio se probaron pacientes con EH y EP en una tarea que permite comparar entre el aprendizaje de hábitos, el reconocimiento visual y la evocación libre. Se probaron quince pacientes con EH, quince con EP y treinta controles en una versión modifi-



cada de la prueba de discriminación visual concurrente, utilizada previamente en aprendizaje de hábitos en monos. Se encontró que tanto los pacientes con EH como los pacientes con EP muestran un desempeño significativamente más bajo en la prueba de discriminación visual concurrente con respecto a sus controles. En la prueba de reconocimiento visual, se observó que el desempeño de los pacientes de EH es significativamente más pobre que el de su grupo control mientras que los pacientes con EP no mostraron diferencias significativas. Ambos desórdenes neurológicos tuvieron un desempeño inferior que sus respectivos controles en la prueba de evocación libre.

# Capítulo 1

## Antecedentes

### 1.1 Memoria

#### 1.1.1 Memoria y aprendizaje

El aprendizaje es la adquisición de nueva información, en tanto que la memoria se refiere a la *persistencia del aprendizaje en cierto estado que permite su evocación posterior* (Gazzaniga et al., 1998). Se han propuesto tres etapas hipotéticas de la memoria: la codificación, ésta se refiere al proceso de entrada de la información que será almacenada, el almacenamiento, que se refiere a la creación y mantenimiento de un registro de la información adquirida y la evocación, etapa en la que se utiliza la información almacenada para crear una representación consciente o para ejecutar una tarea (Searleman et al., 1994; Gazzaniga et al., 1998).

## 1.1.2 Clasificación de la Memoria

### 1.1.2.1 Clasificación basada en características temporales

El tiempo de duración de la información retenida es uno de los criterios que se han utilizado para la caracterización de la memoria. Bajo este criterio de clasificación se han propuesto tres tipos de memoria: *memoria sensorial*, *memoria de corto plazo* y *memoria de largo plazo*. La memoria sensorial dura unos pocos milisegundos y se refiere a la capacidad de percepción del sujeto (Searleman et al., 1994). La memoria de corto plazo es un sistema de capacidad limitada que almacena y maneja información de manera temporal (segundos a minutos). Para su mantenimiento se requiere de la repetición continua de la información. La memoria de largo plazo representa un almacén de información de capacidad ilimitada cuya duración es indefinida pudiendo ser permanente (Searleman et al., 1994; Gazzaniga et al., 1998). En 1949 Hebb propuso que la información retenida el tiempo suficiente en la memoria de corto plazo se consolida pasando a formar parte de la memoria de largo plazo. Sugirió que la memoria de corto plazo puede estar representada como un circuito reverberante de actividad neuronal que más tarde se transforma en un cambio químico o anatómico permanente (Kalat, 1998). Ahora se considera que para la consolidación de la memoria de largo plazo no es necesario su paso por la de corto plazo (Searleman et al., 1994). Durante los años setenta, Baddeley desarrolló el concepto de memoria de trabajo que sustituyó a la memoria de corto plazo. La memoria de trabajo representa un almacén de información de capacidad limitada que se utiliza como un espacio virtual donde la información se procesa para su utilización inmediata en el desempeño de alguna operación mental. En el modelo de la memoria de trabajo se propone que existen dos sistemas "esclavos" subordinados, que compiten por el acceso a un sistema principal llamado ejecutivo central. Estos subsistemas son: el área de registro visoespacial, que activa representaciones de objetos y su posición espacial y el

circuito fonológico, que es de naturaleza lingüística y mantiene representaciones lingüísticas a través de la constante repetición (Baddeley, 1996).

### 1.1.2.2 La memoria de largo plazo

La memoria de largo plazo se ha clasificado en: memoria declarativa y no declarativa (Squire, 1992), también denominadas explícita (episódica y semántica) e implícita (Tulving, 1985; Schacter, 1992). La memoria declarativa o explícita es aquella que requiere de la participación consciente del sujeto (Figura 1.1) y le sirve para almacenar hechos (semántica) y eventos (episódica) (Squire, 1992).

La evocación de este tipo de recuerdos se hace de manera deliberada y generalmente se expresa en forma verbal. Tulving (1985) propuso una subdivisión de la memoria de tipo explícita, distinguiendo dos tipos diferentes, la episódica y la semántica. La memoria episódica abarca las experiencias personales mientras que la semántica trata nuestro conocimiento acerca del mundo. La memoria no declarativa o implícita se refiere a la colección de habilidades mnemónicas inconscientes que constituyen un grupo heterogéneo de información adquirida durante el desempeño de diferentes tareas (Figura 1.1). Como ejemplo tenemos el aprendizaje motor, el perceptual, el de hábitos, el condicionamiento, el fenómeno conocido como priming, etc. Esta información adquirida se expresa de manera automática e inconsciente como una mejoría en el desempeño de cierta tarea implícita (Tulving, 1985; Schacter, 1992; Squire, 1992). La evidencia experimental proveniente tanto de estudios neuroanatómicos como cognoscitivos, indica que la memoria implícita no es un sistema unitario dependiente de una estructura cerebral particular. Inclusive se ha propuesto que la memoria implícita no es un sistema que utilice procesos y representaciones particulares; por lo anterior, algunos autores piensan que la memoria implícita es una colección de sistemas de

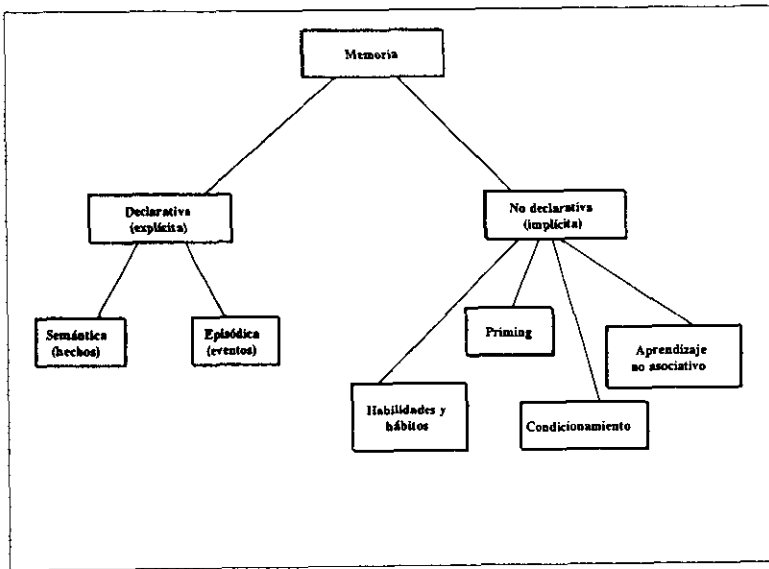


Figura 1.1: Diagrama generalizado sobre la clasificación de la memoria de largo plazo. Este esquema compuesto combina conceptos de diferentes autores (Tulving, 1985; Squire, 1992).

memoria independientes cuya característica común es la de representar un conocimiento inconsciente para el sujeto (Willingham et al., 1995). La dicotomía existente entre memoria explícita y memoria implícita se postuló como resultado de la evidencia neuropsicológica de diversos estudios.

### 1.1.3 Evidencia neuropsicológica sobre la clasificación de la memoria

Estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con lesiones particulares en el cerebro así como experimentos realizados en animales han llevado a postular que la memoria declarativa depende de la integridad del lóbulo temporal medio y del diencefalo (Squire, 1992; Milner et al., 1998). Esta conclusión se derivó de las observaciones realizadas en el paciente conocido como H.M. Este sujeto sufrió la remoción bilateral del hipocampo como tratamiento para aliviar su epilepsia. Posterior a la operación, H. M. desarrolló una amnesia anterógrada severa, sin embargo su capacidad intelectual se encuentra completamente conservada (Corkin, 1968; Milner et al., 1998). H. M. es incapaz de formar nuevas memorias explícitas, mientras que su capacidad para la realización de pruebas que involucran memoria implícita, se encuentra completamente conservada. En un principio se pensó que el tipo de memoria conservada en H. M. y otros amnésicos con comportamientos similares se restringía al aprendizaje de habilidades motoras. Más tarde se comprobó que otro tipo de comportamientos, en donde el aprendizaje no estaba relacionado directamente con aspectos motores, también estaban conservados (Mishkin et al., 1984b). Como ejemplos del tipo de cosas que H. M. es capaz de aprender se encuentran el aprendizaje de habilidades perceptomotoras, como las necesarias para realizar la prueba de dibujo en espejo (Milner et al., 1962; Gabrieli et al., 1993) o el seguimiento persecutorio del rotor (Corkin, 1968). Estudios realizados en monos, paralelos a los de humanos amnésicos, indicaron que tanto el daño al

lóbulo temporomedial (Mishkin et al., 1982) como el daño al diencéfalo medio (Aggleton et al., 1983) producían una amnesia anterógrada severa en estos animales. Los estudios con monos lesionados en las estructuras antes mencionadas demostraban que el daño mnemónico de estos monos era selectivo al igual que en los pacientes amnésicos. Por ejemplo, podían aprender patrones complejos de discriminación visual mientras que eran incapaces de reconocer objetos en pruebas que involucraban una sola presentación de los objetos (Mishkin et al., 1984b). Dado que los experimentos con modelos animales de amnesia, indicaban que los animales poseían un aprendizaje y retención normal para ciertas tareas y una completa inhabilidad para generar y retener aprendizaje en otras, se presentaba la misma paradoja que para los casos de amnesia en humanos. Con base en lo anterior, se postuló que debía de haber al menos dos formas diferentes de retención y que sólo una de ellas se veía afectada en la amnesia (la memoria explícita) (Mishkin et al., 1984b).

#### **1.1.4 El aprendizaje de hábitos y su localización neuroanatómica**

Como ya se mencionó antes, la memoria implícita es un conjunto de diversas habilidades; una forma de memoria implícita es el aprendizaje de hábitos. El aprendizaje de hábitos se refiere a la adquisición gradual de asociaciones que provocan la evocación de un comportamiento específico en respuesta a cierto estímulo particular (Mishkin et al., 1984a; Knowlton et al., 1996b; Milner et al., 1998). Se ha visto que la capacidad de un mono con lesiones temporomediales para aprender gradualmente a discriminar entre dos objetos (o estímulos), se encuentra totalmente conservada (Mishkin et al., 1984b; Robbins, 1996). Esto sugiere que este sistema mnemónico de tipo asociativo, conocido como aprendizaje de hábitos, es independiente del lóbulo temporomedial. Las tareas de discriminación visual concurrente, en donde los sujetos aprenden a elegir un objeto o estímulo premiado en una serie de pares, son

un ejemplo de aprendizaje de hábitos en monos. Se ha demostrado que monos con lesiones amígdalo-hipocampales logran ejecutar una tarea de discriminación de objetos concurrente (de veinte pares) a pesar de que el intervalo de presentación para cada juego de pares sea de 24 horas (Malamut et al., 1984). Un estudio posterior demostró que monos con ablación de la corteza rinal también realizan una prueba de discriminación de objetos concurrente (de diez pares) a la misma tasa que monos control (Gaffan et al., 1992). Cabe mencionar que un estudio realizado por Bachevalier y colaboradores (1984), demostró que el aprendizaje de hábitos se adquiere antes que la memoria explícita en el desarrollo de los monos. Esto sugiere que ambos sistemas mnemónicos difieren en su desarrollo ontogenético. Sin embargo, a pesar de la consistencia de los resultados en los estudios en monos, Squire demostró (1988) que existe una discrepancia en los resultados obtenidos en este tipo de pruebas entre monos y humanos. Pacientes con amnesia de tipo Korsakoff ejecutan una prueba de discriminación de objetos concurrente sin lograr aprendizaje alguno. Por otro lado, se ha propuesto que la integridad de los ganglios basales, en particular del neostriado, es fundamental para el aprendizaje de hábitos (Knowlton et al., 1996 a y b; Fernández-Ruiz et al., en preparación). Se ha demostrado que la única lesión que provoca una ejecución deficiente en la prueba de discriminación concurrente en monos, es la ablación del estriado ventral, compuesto por la cola del núcleo caudado y el putamen ventral, lo que indica una relación directa entre dichas estructuras y el aprendizaje de hábitos (Fernández-Ruiz et al., en preparación).



## 1.2 Ganglios basales

### 1.2.1 Neuroanatomía

Los ganglios basales son un conjunto de cinco núcleos subcorticales que se encuentran profusamente interconectados (Kandel et al., 1991). Lo componen el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico (Figura 1.2) (Young et al., 1988; Kandel et al., 1991).

El caudado y el putamen se desarrollan a partir de la misma estructura telencefálica por lo que se componen del mismo tipo de células. Se separan anatómicamente por fibras de la cápsula interna y se encuentran fusionados en su parte anterior (Kandel et al., 1991; Clark et al., 1999). Estos dos núcleos se conocen en conjunto como neostriado o estriado. El estriado se organiza en compartimentos que presentan una distribución macular (Strick et al., 1999). En estos compartimentos la distribución de neurotransmisores es diferencial, las porciones pequeñas se denominan estriosomas mientras que el resto se conoce como matriz (Graybiel, 1990; Strick et al., 1999). El núcleo caudado ocupa el piso del ventrículo lateral y se encuentra dorsolateral al tálamo. Aunque se trata de una estructura continua, a sus diferentes partes se les denomina cabeza, cuerpo y cola (Clark et al., 1999). El globo pálido se deriva del diencefalo. Se divide en dos segmentos, uno interno y otro externo (Kandel et al., 1991; Clark et al., 1999). El núcleo subtalámico se encuentra debajo del tálamo, forma un continuo en su extremo caudal con la sustancia nigra (Clark et al., 1999). La sustancia nigra se encuentra en el cerebro medio y consiste en dos zonas diferentes, la pars reticulata de color pálido y la pars compacta de color oscuro (Kandel et al., 1991; Clark et al., 1999). Los diferentes núcleos de los ganglios basales se pueden dividir en tres categorías según sus conexiones: núcleos de entrada, núcleos de salida y núcleos intrínsecos.

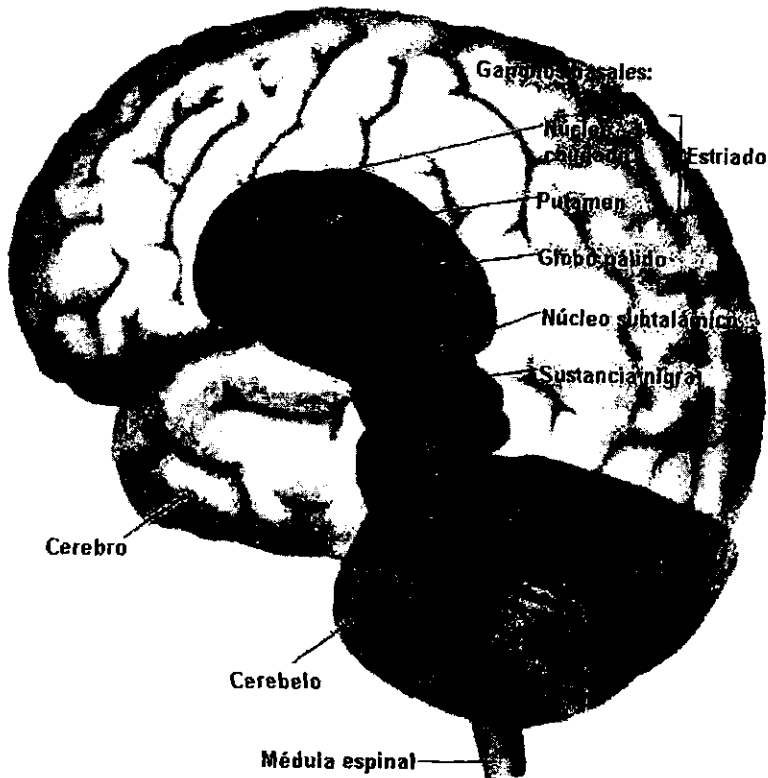


Figura 1.2: Representación tridimensional de los ganglios basales. Los ganglios basales son cinco estructuras subcorticales que incluyen el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, estos tres núcleos rodean al tálamo. Las otras dos estructuras que forman parte de los ganglios basales son el núcleo subtalámico y la sustancia nigra.

El caudado y el putamen son los principales núcleos de entrada. Los núcleos intrínsecos forman conexiones entre ellos y hacia los núcleos de las otras dos categorías. El núcleo subtalámico, la substancia nigra pars compacta y el segmento externo del globo pálido son núcleos intrínsecos. Los núcleos de salida son el segmento interno del globo pálido y la substancia nigra pars reticulata.

### 1.2.2 Circuitos en los ganglios basales

La vía de entrada de los ganglios basales reside en el estriado. Las aferentes que recibe el estriado provienen principalmente de corteza cerebral y del núcleo intralaminar del tálamo. La más importante vía de entrada es la proyección corticoestriatal, consiste en fibras aferentes que se reciben desde la corteza cerebral (Figura 1.3).

Esta vía contiene fibras provenientes de toda la corteza y se encuentra topográficamente organizada, esto quiere decir que áreas específicas de corteza proyectan hacia zonas específicas del neostriado (Divac et al., 1967; Kandel et al., 1991; Clark et al., 1999). Las aferentes del núcleo intralaminar del tálamo también se encuentran topográficamente organizadas (Kandel et al., 1991). Los diferentes núcleos de los ganglios basales forman diversas conexiones entre ellos. Las células del putamen y el caudado proyectan hacia el globo pálido (vía palidaestriatal) y hacia la substancia nigra (vía nigroestriatal). El segmento externo del globo pálido proyecta hacia el núcleo subtalámico, éste a su vez envía conexiones de regreso hacia el globo pálido y hacia la substancia nigra pars reticulata (Figura 1.3) Otra vía de comunicación importante dentro de los ganglios basales es la proyección dopaminérgica que envía la substancia nigra pars compacta hacia el neostriado. Las vías de salida de los ganglios basales se originan en la substancia nigra pars reticulata y en el segmento interno del globo pálido. Todas estas proyecciones se envían de vuelta hacia la corteza cerebral pasan-

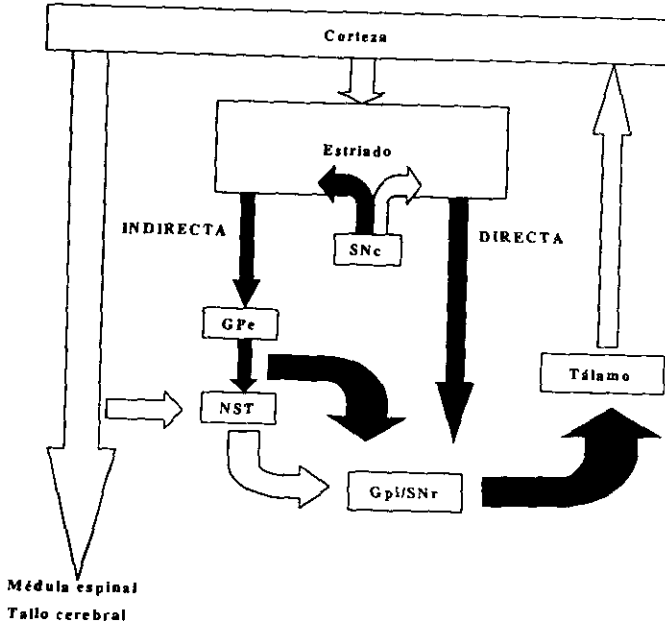


Figura 1.3: Conexiones de los ganglios basales. Las conexiones excitadoras se muestran como flechas blancas y las inhibitorias como flechas negras. Las aferentes provenientes de la corteza cerebral proyectan hacia el estriado. Desde ahí el procesamiento de la información sigue dos rutas diferentes. La vía directa va hacia los núcleos de salida, el segmento interno del globo pálido (Gpi) y a la sustancia nigra pars reticulata (SNr). La vía indirecta incluye el circuito que va hacia el segmento externo del globo pálido (Gpe), el núcleo subtalámico (NST) y luego hacia los núcleos de salida. Las proyecciones eferentes de los ganglios basales hacia la corteza van a través del tálamo. La proyección de la sustancia nigra pars compacta (SNc) modula la actividad estriatal facilitando la vía directa (a través de receptores dopaminérgicos D1) e inhibiendo la vía indirecta (a través de receptores D2).

do por el tálamo. La corteza prefrontal, la premotora, y el área motora suplementaria son regiones blanco de las eferentes de los ganglios basales (Leigh, 1989; Kandel et al., 1991).

### 1.2.3 Neurotransmisores en los ganglios basales

Las proyecciones aferentes que recibe el neostriado desde la corteza cerebral son excitatorias, usan glutamato como neurotransmisor (Graybiel, 1990). Dentro de los ganglios basales el principal neurotransmisor es de tipo inhibitorio y corresponde al ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Graybiel, 1990). Aquí se pueden distinguir principalmente dos vías de comunicación interna que desembocan en la salida de la información (Figura 1.3), una vía es directa y la otra vía es indirecta. La vía directa proyecta desde el neostriado hacia el segmento interno del globo pálido y la sustancia nigra pars reticulata, estos dos últimos proyectan a su vez hacia el tálamo (Figura 1.3). Esta vía es mediada por GABA y la sustancia P. La vía indirecta constituye el circuito formado entre el neostriado, el segmento externo del globo pálido y el núcleo subtalámico (Figura 1.3), los neurotransmisores involucrados en esta parte del circuito son GABA y encefalinas. Las proyecciones entre el núcleo subtalámico y los núcleos de salida son glutamatérgicas (Kandel et al., 1991). Existe una fuerte proyección dopaminérgica de la sustancia nigra hacia el neostriado, ésta produce diferentes efectos, excita la vía directa mientras que inhibe la vía indirecta (Gazzaniga et al., 1998).

### 1.2.4 Funciones de los ganglios basales

Típicamente se ha descrito que los ganglios basales participan como moduladores en el control motor. Lo anterior se respalda principalmente en la observación de déficits motores tanto en humanos como en animales con lesiones en los ganglios basales (Schultz et al., 1995).

Sin embargo, observaciones recientes indican que los ganglios basales forman parte de un sistema neural dinámico involucrado en el control adaptativo de las acciones, no solo en la esfera motora sino también en la planeación y cognición (Graybiel, 1995). Es decir que participan en diversas funciones conductuales (Strick et al., 1999).

### **1.2.5 Desórdenes de los ganglios basales**

Las enfermedades que afectan a los ganglios basales presentan síntomas motores así como deterioros en la esfera cognoscitiva que se hacen evidentes conforme la enfermedad progresa (Kolb et al., 1996). Los síntomas motores son una variedad de movimientos anormales que van desde la extrema hipocinesia (reducción del movimiento) a la hipercinesia (incremento de movimiento). En los desórdenes hipocinéticos hay pérdida del movimiento voluntario lo que causa rigidez y dificultad para iniciar movimientos, la enfermedad de Parkinson (EP) es un ejemplo. En contraste, se puede observar que en los desórdenes de tipo hiperkinético se producen movimientos involuntarios como la corea y la enfermedad de Huntington (EH) es exponente de este tipo de desorden (Young et al., 1988). Ambos desórdenes se describen a continuación.

## **1.3 Enfermedad de Huntington**

### **1.3.1 Etiología**

La EH es un desorden neurodegenerativo de tipo progresivo y hereditario. Se hereda de forma autosómica dominante por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma cuatro (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). La identificación del gen que causa la EH ha facilitado la investigación sobre esta enfermedad. El gen en su forma

normal incluye un trinucleótido (CAG) que se repite entre once y veinticuatro veces. El defecto genético consiste en la expansión de este trinucleótido (más de 37 veces) en la región codificante de la proteína conocida como Huntingtina (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). El gen de la Huntingtina se expresa en una variedad amplia de tejidos y en la mayoría su localización es citoplásmica (Alonso et al., 1997). La función de la Huntingtina normal y el mecanismo de patogénesis causado por la mutación de esta proteína se desconocen (Kalat, 1998; Vonssattel et al., 1998).

### 1.3.2 Epidemiología

A pesar de que la edad de aparición de los síntomas de la EH es muy variable, típicamente aparecen entre la tercera y cuarta décadas de vida. Estudios recientes muestran una correlación directa entre la edad de inicio y el tamaño de la expansión del trinucleótido (Alonso et al., 1997). La prevalencia es de 5 a 10 por cada 100, 000 habitantes. El promedio de sobrevivencia una vez iniciada la enfermedad es de entre 10 y 17 años (Harper, 1991). La causa de muerte en la EH se relaciona con una debilidad generalizada, inmovilidad, pérdida de peso y diversas infecciones (generalmente neumonía) (Greenamyre et al., 1994).

### 1.3.3 Cuadro clínico

La EH se caracteriza por la aparición temprana de movimientos coreicos. La corea es un estado de movimientos espontáneos excesivos, abruptos y temporalmente irregulares, en especial de las extremidades aunque llegan a estar involucradas todas las partes del cuerpo. La severidad de los movimientos coreicos tiende a incrementar progresivamente durante los primeros años de la enfermedad llegando posteriormente a una meseta (Quarrell et al., 1991). Además de la corea, los pacientes con EH muestran movimientos distónicos, rigidez en los casos

avanzados y bradicinesia. La presencia de movimientos oculares anormales es frecuente, ocurre en etapas tempranas de la enfermedad y se va agravando con el tiempo (Quarrel, 1991). Existe una marcada dificultad en la coordinación motora (Greenamyre et al., 1994; Joseph, 1996). Las manifestaciones psiquiátricas en la EH presentan un rango muy amplio y no son específicas. Las que se reportan más frecuentemente son depresión, agresividad, irritabilidad y conducta sexual alterada. La psicosis de tipo esquizofrénica puede aparecer aún antes de otra irregularidad neurológica (Morris, 1991). La EH se ha caracterizado como demencia subcortical, este tipo de demencia describe cierto tipo de daño intelectual como la reducción en la velocidad del pensamiento, la personalidad alterada con depresión o apatía y el deterioro en la habilidad para manipular el conocimiento adquirido (Morris, 1991).

#### **1.3.4 Neuropatología**

La degeneración neuronal característica en la EH reside en los ganglios basales (Greenamyre et al., 1994). Los cambios más notorios ocurren en el neocórtex (Vonsattel et al., 1998), siendo el núcleo caudado y el putamen donde hay una pérdida neuronal muy extensa. Los primeros cambios que se observan son en la cola y en la parte media del núcleo caudado así como también en el putamen dorsal (Vonsattel et al., 1987). Dado que el núcleo caudado se encuentra adyacente a los ventrículos laterales, éstos se agrandan progresivamente (Greenamyre et al., 1994). En el núcleo caudado se denota una degeneración predominante en neuronas colinérgicas y gabaérgicas (Kandel et al., 1995). En casos avanzados de EH el cerebro se encuentra completamente atrofiado, existiendo una considerable disminución de la masa cerebral. Es frecuente que avanzada la enfermedad se observe atrofia cortical sobretodo en regiones frontales (Vonsattel et al., 1998).



### 1.3.5 Fisiopatología

En la EH los síntomas motores se han asociado a la disfunción de la vía indirecta de comunicación interna en los ganglios basales (Figura 1.4) ya que los cambios neostriatales en la EH se dan principalmente en neuronas inhibitorias que proyectan hacia esta vía. Este modelo propone un decremento en la actividad de las eferentes de los ganglios basales hacia el tálamo, esta estructura al no ser inhibida presenta una mayor actividad dando lugar al incremento en la excitación de la corteza motora (Vonsattel et al., 1998) (Figura 1.4) lo que conlleva a la sobreproducción de movimientos (Gazzaniga et al., 1998).

### 1.3.6 La memoria explícita en la Enfermedad de Huntington

En la EH existe deterioro en la memoria. Se ha demostrado que pacientes con esta enfermedad presentan deterioro en el reconocimiento verbal y la evocación libre (Butters et al., 1985 y 1986), pruebas clasificadas como explícitas. Dentro de estos dos tipos de pruebas se ha observado que el desempeño en el reconocimiento verbal es superior al de pacientes amnésicos (Heindel et al., 1988). Dado que las pruebas de reconocimiento involucran una menor carga para el proceso de evocación se ha sugerido que los defectos mnemónicos en la EH pueden ser producto de la inhabilidad para iniciar y mantener la búsqueda de información (Butters et al., 1986). Es decir, que a pesar de que los pacientes son capaces de adquirir nueva información declarativa, son incapaces de evocarla de una forma organizada y sistemática (Butters et al., 1986).

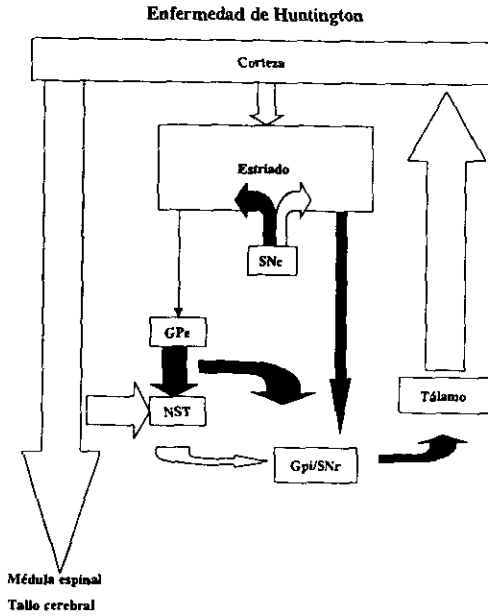


Figura 1.4: En la enfermedad de Huntington, la proyección inhibitoria que corre a lo largo de la vía indirecta desde el estriado al Gpe se encuentra reducida. La consecuencia neta de esto es la reducción de la eferente inhibitoria de los núcleos de salida hacia el tálamo lo que incrementa la excitación cortical por lo cual existe más movimiento.

### 1.3.7 La memoria implícita en la Enfermedad de Huntington

El desempeño de pacientes con EH en tareas de tipo implícito se encuentra alterado. Por ejemplo, están dañados en el aprendizaje motor involucrado en pruebas como el seguimiento persecutorio del rotor (Heidel et al., 1988 y 1989). También se ha visto que otro tipo de paradigmas implícitos presentan deterioro, como se observa en la dificultad que muestran para adquirir la secuencia repetida de una prueba de reacción serial (Knopman et al., 1991). Se ha demostrado también que exhiben deterioro para la lectura inversa en un espejo (Martone et al., 1984) y en la valoración de peso (Heindel et al., 1991). Dado que las tareas antes mencionadas involucran el aprendizaje de habilidades visomotoras, motoras o cognitivas, Heindel (1991) postuló que el fracaso de pacientes con EH en el desempeño de este tipo de tareas puede reflejar la imposibilidad para desarrollar o modificar programas centrales que dependen de la integridad de los ganglios basales y los circuitos corticoestriatales. Por otra parte, pacientes con EH son incapaces de realizar una tarea de clasificación probabilística, en donde es necesaria la formación gradual de asociaciones entre cierto estímulo y una respuesta (Knowlton et al., 1996a) y también presentan daño en el aprendizaje asociativo condicionado tanto motor como no motor (Sprengelmeyer et al., 1995). Lo anterior sugiere que el deterioro en la memoria implícita de los pacientes con EH abarca el ámbito del aprendizaje asociativo y que no solo se restringe al ámbito motor (Knowlton et al., 1996a). A pesar de que pacientes con EH muestran deterioro en múltiples pruebas de memoria implícita, exhiben un desempeño normal en el priming perceptual, se piensa que este tipo de priming depende de áreas sensoriales corticales por lo que es congruente que no se afecte en la EH (Knowlton et al., 1996a). Los resultados obtenidos en experimentos de priming indican que no todas las formas de memoria implícita están afectadas en la EH.

## **1.4 Enfermedad de Parkinson**

### **1.4.1 Etiología**

La EP es un trastorno clínico mayor, causado por la disminución en los niveles de dopamina en el neocórtex, como resultado de la pérdida neuronal en la sustancia nigra. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar esta muerte neuronal pero a ciencia cierta no se sabe que causa la muerte de neuronas en la sustancia nigra. Existen diversos factores que facilitan o predisponen la adquisición de la EP. Dentro de las hipótesis propuestas sobre la posible etiología de la EP tenemos que existen compuestos ambientales que pueden funcionar como toxinas causando la muerte temprana de neuronas en la sustancia nigra (Langston et al., 1992). La hipótesis que postula una etiología viral no se sostiene demasiado por lo que se ha ido descartando. Hay evidencia que indica un posible factor genético para el desarrollo de la EP pero estos resultados tampoco son definitivos. Dado que una teoría sola no puede explicar la aparición de la EP, las evidencias sugieren que pueden estar involucrados varios componentes. Por lo anterior se ha propuesto que la etiología de esta enfermedad es de tipo multifactorial, dándole más peso a factores ambientales y susceptibilidad genética (Langston et al., 1992). Es posible que el Parkinson idiopático sea el resultado de una interacción de toxinas ambientales, combinada con una predisposición genética específica, que desarrolle el proceso de la enfermedad (León, 1996).

### **1.4.2 Epidemiología**

La EP es una enfermedad característica de gente que ha sobrepasado la edad media. La edad de aparición de los síntomas relacionados con la EP es variable aunque en la mayoría de los casos la edad oscila entre los cincuenta y setenta años (Koller et al., 1992). La incidencia de

esta enfermedad antes de los treinta años es muy baja pero se han reportado casos de Parkinson juvenil que generalmente están relacionados con una historia familiar (Koller et al., 1992; Martilla, 1992). La prevalencia presenta un rango de entre 84 y 270 casos por cada 100,000 habitantes (Martilla, 1992). La sobrevivencia de pacientes con la EP era aproximadamente de diez años antes del descubrimiento de la levodopa, con el advenimiento de esta droga las expectativas de vida de estos pacientes han aumentado a catorce años (Martilla, 1992).

### 1.4.3 Cuadro clínico

La EP se caracteriza por la rigidez de la musculatura, por un constante temblor rítmico en las extremidades cuando el paciente se encuentra en reposo y por bradicinesia (Rajput, 1992). La bradicinesia se refiere a la incapacidad grave para iniciar el movimiento (acinesia) y a la lentitud para realizar movimientos (hipocinesia). Generalmente la bradicinesia y la rigidez coexisten y son de severidad comparable. El temblor de reposo puede no ser evidente sobretodo al inicio de la enfermedad (Rajput, 1992), además es común que cuando el paciente realiza movimientos voluntarios el temblor desaparezca. En muchos pacientes se puede observar una marcada inestabilidad postural (Koller et al., 1992). Se considera como signo secundario de esta enfermedad la expresión facial fija. El habla de pacientes con la EP se caracteriza por un volumen bajo en la voz y una expresión monótona (Rajput, 1992). Una de las manifestaciones psiquiátricas más comunes en la EP es la depresión (Mayeux, 1992). El paciente con EP es típicamente introspectivo, pasivo y carece de flexibilidad emocional (Mayeux, 1992). Un alto porcentaje de pacientes con EP desarrolla una evidente demencia, y ésta es más común en los pacientes más viejos (Mayeux, 1992).

#### 1.4.4 Neuropatología

La EP se caracteriza por la pérdida de neuronas en la sustancia nigra (pars compacta) así como por la inclusión de cuerpos de Lewy en las neuronas restantes. Dado que la pars compacta de la sustancia nigra constituye la proyección dopaminérgica del neostriado, la pérdida neuronal en esta área desencadena la desaparición de la dopamina en el neostriado (Wooten, 1992). Existen múltiples estudios bioquímicos que demuestran una notable disminución de la dopamina en los núcleos antes mencionados.

#### 1.4.5 Fisiopatología

Los síntomas motores característicos de la EP se han explicado como el resultado de la ausencia de dopamina en el neostriado (Figura 1.5). Como se mencionó en el capítulo 2, existen dos vías de comunicación interna en los ganglios basales, la vía directa y la indirecta y se ha postulado que la dopamina tiene diferentes efectos sobre la actividad de estas dos vías. Este neurotransmisor facilita la transmisión en la vía directa por medio de receptores tipo D1 mientras que disminuye la actividad de la vía indirecta utilizando receptores de tipo D2 (Wichmann et al., 1993). De acuerdo con el modelo antes presentado, la pérdida de dopamina en el neostriado conlleva a un incremento en la actividad de las eferentes de los ganglios basales, este incremento de actividad provoca la sobreinhibición del tálamo dando como resultado una fuerte disminución en la excitación de la corteza motora (Figura 1.5) por lo que se torna difícil ejecutar los movimientos (Wichmann et. al., 1993).

La respuesta positiva de los pacientes con EP al tratamiento con levodopa, se debe a que este medicamento es uno de los precursores de la dopamina. Administrarlo de forma externa facilita la producción de dopamina por las pocas células que quedan en la sustancia nigra, de esta forma se contrarrestan los síntomas motores de la enfermedad asociados a la

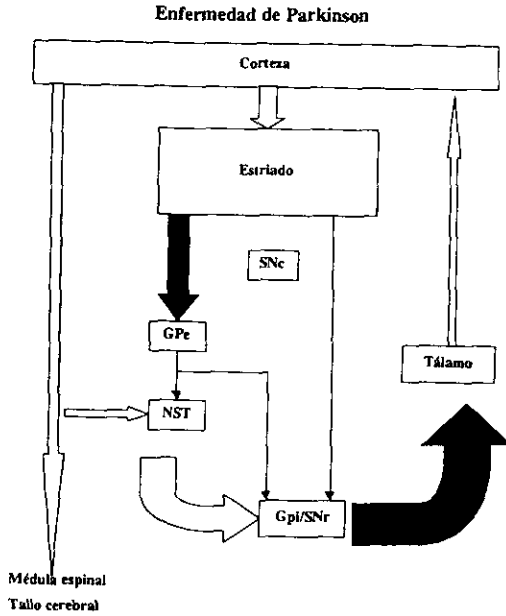


Figura 1.5: En la enfermedad de Parkinson existe una completa depleción de la proyección dopaminérgica desde la SNc hacia el estriado. Esto reduce la actividad inhibitoria a lo largo de la vía directa. El resultado final es el incremento en la inhibición del tálamo por parte de los núcleos de salida de los ganglios basales (Gpi/SNr) lo que genera la reducción en la actividad cortical y por lo tanto en el movimiento.

disminución de dicho neurotransmisor.

### **1.4.6 La memoria explícita en la Enfermedad de Parkinson**

Diversos estudios sobre memoria en pacientes con la EP han arrojado la idea de que se presentan un marcado deterioro en la evocación inmediata en esta enfermedad. Por el contrario, se ha demostrado que la memoria de reconocimiento y memorias de más largo plazo se encuentran conservadas en este tipo de pacientes (Saint-Cyr et al., 1993). Sin embargo, existe evidencia contradictoria con respecto al desempeño de los pacientes con EP en pruebas de memoria explícita. Heindel y colaboradores (1989) encontraron que solo los pacientes con EP demenciados presentan un severo deterioro en una prueba de evocación libre mientras que su desempeño en una prueba de reconocimiento verbal no se encuentra alterado. En un estudio diferente, Sahakian y colaboradores (1988), demostraron que el desempeño de pacientes con EP bajo tratamiento médico en una tarea de reconocimiento visual (espacial y de patrones) es muy pobre.

### **1.4.7 La memoria implícita en la Enfermedad de Parkinson**

Existe evidencia que demuestra que el desempeño de pacientes con EP está alterado en pruebas que involucran memoria implícita. En un estudio se demostró que pacientes con EP demenciados eran incapaces de aprender la tarea de aprendizaje motor conocida como seguimiento persecutorio del rotor (Heindel et al., 1989). En esta misma tarea, Soliveri y colaboradores (1997) encontraron que sólo los pacientes con EP que no estaban medicados presentaban deterioro. También se ha demostrado que en otro tipo de paradigmas implícitos hay deterioro en la EP. Por ejemplo Heindel y colaboradores (1989) han demostrado que pacientes demenciados con EP no logran aprender en una prueba de primig léxico, cabe mencionar que



los pacientes con EP sin demencia presentan un desempeño normal de la prueba. Knowlton y colaboradores (1996b) demostraron que pacientes con EP son incapaces de aprender una tarea de clasificación probabilística propuesta como ejemplo de aprendizaje de hábitos.

# Capítulo 2

## Hipótesis

### 2.1 Hipótesis

Como es claro en los antecedentes presentados, existe evidencia consistente en donde se indica que los ganglios basales son un sustrato neuroanatómico involucrado en el aprendizaje de hábitos. Dado que las tareas de discriminación visual concurrente se han postulado como aprendizaje de hábitos en monos y la lesión del núcleo caudado las afecta, se espera encontrar que pacientes con EH y pacientes con EP presenten un desempeño deficiente en una prueba de discriminación visual concurrente. Por otra parte se ha encontrado que pacientes con degeneración en los ganglios basales presentan deterioro en diferentes aspectos de la memoria explícita, por lo que se espera encontrar deterioro en el desempeño de pacientes con EH y EP en una prueba de reconocimiento visual y en una prueba de evocación libre, tareas clasificadas como explícitas. Como existe discordancia entre los resultados obtenidos en humanos y en monos en las tareas de discriminación visual concurrente y se ha propuesto que este paradigma experimental se resuelve de forma explícita en el humano, se buscará si existe correlación entre los resultados de la prueba de discriminación visual concurrente con

respecto a los resultados de las pruebas de reconocimiento visual y evocación libre.

## **2.2 Objetivos**

Evaluar el desempeño de pacientes con EH y EP comparado contra el desempeño de sujetos control en una prueba de discriminación visual concurrente. Evaluar el desempeño de pacientes con EH y EP comparado contra el desempeño de sujetos control en una prueba de reconocimiento visual y una de evocación libre. Evaluar la correlación entre los resultados de la prueba de discriminación visual concurrente con respecto a los resultados de las pruebas de reconocimiento visual y evocación libre.

# Capítulo 3

## Material y método

### 3.1 Sujetos

En este estudio participaron un total de 60 sujetos. Quince pacientes con la enfermedad de Huntington (EH), 15 con la enfermedad de Parkinson (EP) y 30 sujetos normales sin historia de daño neurológico. Los pacientes con EH se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). El diagnóstico se basó en una historia familiar positiva para esta enfermedad, en aspectos neurológicos así como también en el hallazgo molecular del gen afectado. Los pacientes con EP se obtuvieron de diferentes centros hospitalarios de México (INNN y Hospital "20 de Noviembre" ISSSTE) y cuentan con diagnóstico neurológico realizado por diferentes especialistas. Las características descriptivas de los pacientes se muestran en la tablas 3.1 y 3.2.

Dado que las edades en ambas poblaciones experimentales fueron significativamente diferentes, se asignó un grupo control diferente a cada grupo experimental en donde se igualó el sexo, años de educación formal y edad de cada paciente. Las características descriptivas de los dos grupos de sujetos control se presentan en la tabla 3.3.

Enfermedad de Huntington							
Nº	Sexo	Edad	Esc.	Evol.	MMSE	Motor	Func.
1	F	36	16	3	21	19	8
2	F	28	9	3	18	7	13
3	M	55	16	2	25	11	13
4	M	27	8	6	17	15	11
5	M	53	3	12	17		8
6	F	52	9	1	28		
7	F	61	3	11	19	16	13
8	M	24	12	3	28	3	13
9	M	49	12	20	29	10	13
10	M	25	16	3	25	16	13
11	M	45	6	4	20	12	13
12	M	53	4	10	18	25	9
13	F	32	9	2	24	3	13
14	F	29	9	8	24	26	4
15	M	46	6	10	30	4	13
Prom.		41	9.2	6.53	22.87		
Dest.		12.73	4.48	5.25	4.60		

Tabla 3.1:

Características descriptivas de los pacientes. Nº: número de paciente; Esc: años de educación formal; Evol: años de evolución de la enfermedad; MMSE: examen mínimo del estado mental (*MMSE por sus siglas en inglés*); Motor: evaluación motora en la escala unificada de la enfermedad de Huntington (UHDRS); Func: capacidad funcional del sujeto evaluada por la escala unificada de la enfermedad de Huntington.

Enfermedad de Parkinson						
Nº	Sexo	Edad	Esc.	Evol.	MMSE	H&Y
1	F	59	15	10	26	4
2	F	63	8	2	30	2.5
3	F	72	9	4	29	2
4	F	69	8	3	22	1
5	F	65	3	20	25	1
6	M	65	6	10	26	2
7	M	79	4	6	17	3
8	M	42	12	6	27	4
9	M	65	6	5	22	1
10	M	73	12	14	20	4
11	M	42	16	4	29	
12	F	52	16	6	29	1
13	M	80	9	4	28	3
14	M	35	16	3	24	4
15	M	63	16	10	28	4
Prom.		61.6	10.4	7.13	25.47	
Dest.		13.49	4.64	4.90	3.80	

Tabla 3.2:

Características descriptivas de los pacientes. Nº: número de paciente; Esc: años de educación formal; Evol: años de evolución de la enfermedad; MMSE: examen mínimo del estado mental (MMSE por sus siglas en inglés); H & Y: evaluación en la escala de Hoehn y Yahr para los pacientes de la enfermedad de Parkinson.

Controles para EH				Controles para EP			
Nº	Sexo	Edad	Esc.	Sexo	Edad	Esc.	MMSE
1	F	37	9	F	57	6	29
2	F	28	8	F	63	12	28
3	M	57	9	F	72	12	30
4	M	27	9	F	68	1	24
5	M	52	9	F	66	6	24
6	F	51	12	M	63	20	30
7	F	63	6	M	79	6	25
8	M	23	16	M	42	16	28
9	M	49	22	M	63	6	30
10	M	25	16	M	74	4	26
11	M	44	16	M	41	16	30
12	M	55	6	F	52	6	29
13	F	33	16	M	81	3	24
14	F	28	6	M	35	20	30
15	M	48	9	M	65	0	
Prom.		41.33	11.27		61.40	8.93	27.64
Dest.		13.29	4.82		13.75	6.6	2.5

Tabla 3.3:

Características descriptivas de los sujetos control. Nº: número de sujeto; Esc: años de educación formal; MMSE: examen mínimo del estado mental (MMSE por sus siglas en inglés).

De los pacientes con EH, cinco se encontraban sin prescripción médica, cuatro tomando antiepilépticos, dos antidepressivos, dos antipsicóticos, uno un anticolinérgico y cuatro se encontraban tomando un medicamento sujeto a investigación. De los pacientes con EP, trece tomaban levodopa, cinco tomaban anticolinérgicos, dos pacientes tomaban agonistas dopaminérgicos y otros dos tomaban un medicamento de un protocolo de investigación.

Para que los pacientes pudieran participar en este estudio se requirió que tuvieran el diagnóstico de Huntington o Parkinson previamente realizado por un especialista y que no presentaran otro tipo de daño o afección neurológica. Como parte del protocolo de investigación se aplicó a los pacientes y a los controles mayores de 60 años una prueba neuropsicológica estandarizada que ayuda a detectar demencia. Esta prueba se conoce como examen mínimo del estado mental y se abrevia como MMSE por sus siglas en inglés (Folstein et al., 1975). En esta prueba el rango de puntos que se puede obtener es de 0 a 30. Un resultado de 23 puntos o menos en un individuo que haya tenido por lo menos ocho años de educación formal, se puede considerar como evidencia de daño cognoscitivo (Folstein, 1983).

## **3.2 Prueba de discriminación visual concurrente**

La prueba consiste en presentar un juego de veinte pares de imágenes, colocadas en tarjetas, a los sujetos. En cada par, el sujeto debe asociar una de las imágenes a una recompensa (pasita con chocolate). El juego completo de imágenes se presentó cinco veces consecutivas sin importar el número de aciertos obtenidos en cada presentación. Cada par de imágenes se presentó en el mismo orden, cambiando semi azarosamente la posición derecha - izquierda de la recompensa (ver Figura 3.1).



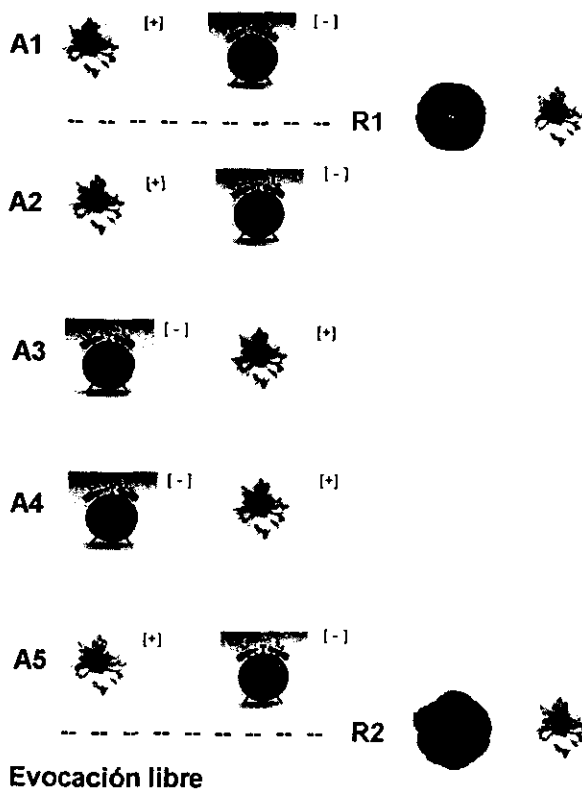


Figura 3.1: Prueba de discriminación visual concurrente (A1, A2, A3, A4 y A5), cinco presentaciones consecutivas de veinte pares de figuras donde la imagen positiva se asocia con una recompensa. Cada imagen se coloca en una tarjeta frente al sujeto. El sujeto aprende gradualmente cual figura esconde la recompensa. Prueba de reconocimiento visual (R1 y R2), presentación de cada una de las imágenes que se usaron en la prueba anterior con otra figura del mismo campo semántico, el sujeto debe reconocer entre cada par la imagen nueva y señalarla. La primera prueba de reconocimiento visual se lleva a cabo entre A1 y A2 y la segunda al finalizar A5. Prueba de evocación libre (Evocación libre), el sujeto recuerda de manera verbal el material visual presentado en las pruebas anteriores haciendo la lista de figuras que vio.

### **3.3 Prueba de reconocimiento visual**

Para la prueba de reconocimiento se presentaron pares de imágenes, presentadas en tarjetas, en donde cada figura de la prueba anterior se pareaba con una nueva figura del mismo campo semántico. Se le pidió al sujeto que identificara entre cada par cuál de las dos imágenes correspondía al estímulo nuevo. Esta tarea de reconocimiento visual se aplicó dos veces, entre la primera y segunda presentación de la prueba de discriminación visual concurrente (R1) y una segunda vez (con otras cuarenta imágenes nuevas) al completar las cinco presentaciones de la prueba de discriminación visual concurrente (R2) (ver Figura 3.1).

### **3.4 Prueba de evocación libre**

Una vez terminada la prueba de reconocimiento visual se le indicó al sujeto que recordara todas las imágenes que se le presentaron y que las mencionara, con esto, se realizó una lista de las imágenes que el sujeto evocó. La metodología detallada de las tres pruebas se describe en la Figura 3.1.

### **3.5 Análisis estadístico**

Como un marcador de la diferencia significativa en el desempeño de las tres pruebas entre los controles y los grupos experimentales se utilizó el número de respuestas correctas. Los datos se analizaron como el total de respuestas correctas por individuo en cada grupo y se porcentualizaron. La significación estadística se determinó mediante una *t* de Student. En la prueba de discriminación visual concurrente, se comparó el resultado obtenido en la primera presentación de la prueba contra el resultado de la quinta presentación para cada sujeto medi-

ante una prueba *t* de Student pareada con el objeto de determinar si había habido aprendizaje en dicha prueba. Además se calculó el coeficiente de regresión en las cinco presentaciones de la prueba de discriminación visual concurrente para cada sujeto y el promedio de las pendientes en cada grupo se consideró como la tasa de aprendizaje. Mediante una *t* de Student se comparó la tasa de aprendizaje de cada grupo experimental contra su respectivo control (Zar, 1984). Para determinar la relación entre los resultados de la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente con respecto a los resultados de las pruebas de reconocimiento visual y evocación libre se estimó el coeficiente de correlación *r* y se decidió aceptar aquellos coeficientes que tuvieran una  $p < 0.05$  mediante el coeficiente de correlación de Pearson (Zar, 1984).

# Capítulo 4

## Resultados

### 4.1 Prueba de discriminación visual concurrente

#### 4.1.1 Enfermedad de Huntington

Al comparar el número de aciertos contra el número de presentaciones de la prueba de discriminación visual concurrente se obtuvo que la tasa de aprendizaje es menor en los pacientes con EH que en su grupo control (Figura 4.1). La prueba t de Student realizada sobre las pendientes de ambos grupos demostró que esta diferencia es significativa ( $p < 0.05$ ).

Al comparar el desempeño en la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente se encontró que los pacientes con EH tienen un desempeño más pobre que su grupo control (Figura 4.2). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ). A pesar de que estos resultados demuestran un aprendizaje defectuoso en los pacientes con EH, se puede observar (Figura 4.3) que tanto el grupo control como el grupo de pacientes con EH muestran una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) entre la primera y la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente. Lo anterior indica que hubo aprendizaje.

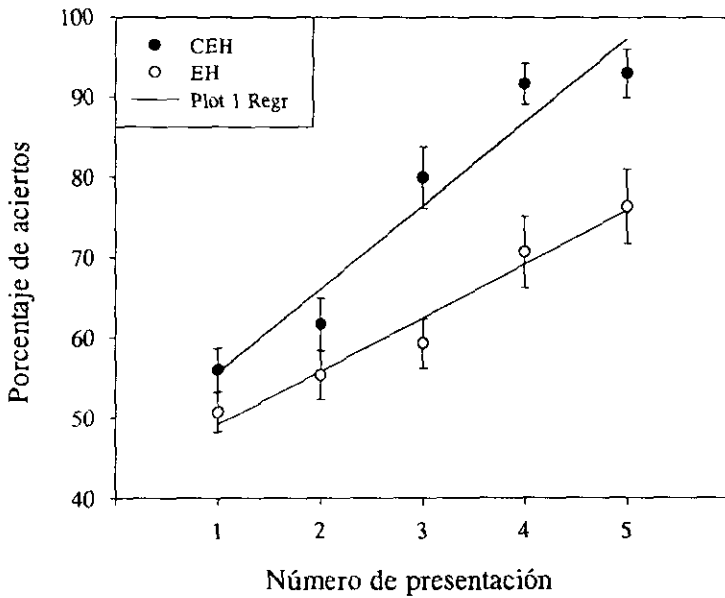


Figura 4.1: Regresión lineal del número de aciertos obtenidos en la prueba de discriminación visual concurrente. Las barras representan el error estándar del promedio. Las pendientes del grupo control ( $m = 2.08$ ) y del grupo de pacientes con EH ( $m = 1.33$ ) son significativamente diferentes ( $t$  de Student,  $p < 0.05$ ).

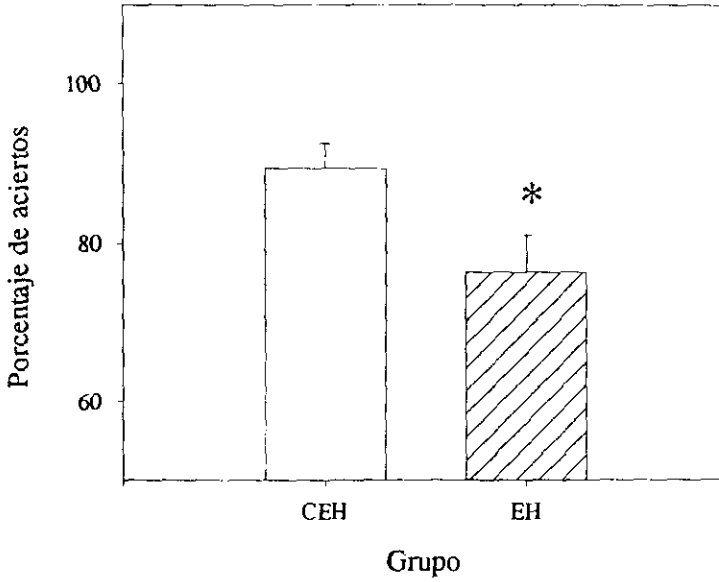


Figura 4.2: Diferencia entre el grupo control (CEH) y el grupo de pacientes con enfermedad de Huntington (EH) en el porcentaje de aciertos en la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente. El CEH se representa con la barra blanca y el EH con la barra rayada. Se obtuvo una  $p < 0.01$  para la prueba t de Student.

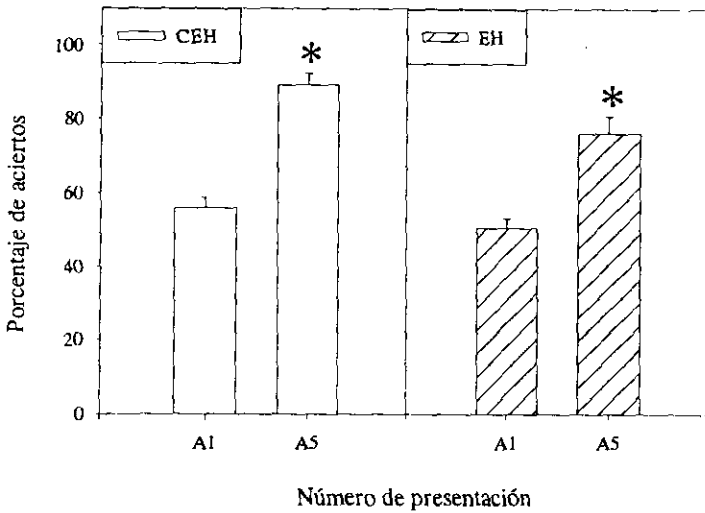


Figura 4.3: Diferencia intragrupal en el porcentaje de aciertos obtenidos en la primera (A1) y quinta (A5) presentaciones de la prueba de discriminación visual concurrente. Las diferencias que se muestran son significativas, para el grupo control (t de Student pareada,  $p < 0.001$ ), el mismo resultado se obtuvo para el grupo de pacientes con enfermedad de Huntington.

### 4.1.2 Enfermedad de Parkinson

El porcentaje de aciertos obtenidos en las cinco presentaciones de la prueba de discriminación visual concurrente muestra que la tasa de aprendizaje en esta tarea no es diferente en los pacientes con EP y su grupo control (Figura 4.4). No obstante se puede observar que existe una pendiente menor en la curva de los pacientes con EP. La tendencia de un desempeño más pobre en la prueba de discriminación visual concurrente en los pacientes con EP se corroboró con el hallazgo de que en la quinta presentación de la prueba (Figura 4.5) la diferencia con respecto al grupo control si es significativa ( $p = 0.056$ ).

Como se puede observar en la Figura 4.6, se encontró que tanto los sujetos controles como los pacientes con EP presentan aprendizaje en la prueba de discriminación visual concurrente, ya que hay diferencias significativas entre la primera y la quinta presentación en ambos grupos ( $p < 0.001$ ).

## 4.2 Prueba de reconocimiento visual

### 4.2.1 Enfermedad de Huntington

Los pacientes con EH obtuvieron un menor número de aciertos con respecto a sus controles en las dos repeticiones de la prueba de reconocimiento visual (Figura 4.7). Las diferencias entre el grupo control y el experimental tanto en la primera ( $p < 0.001$ ) como en la segunda ( $p < 0.01$ ) prueba de reconocimiento visual son significativas.



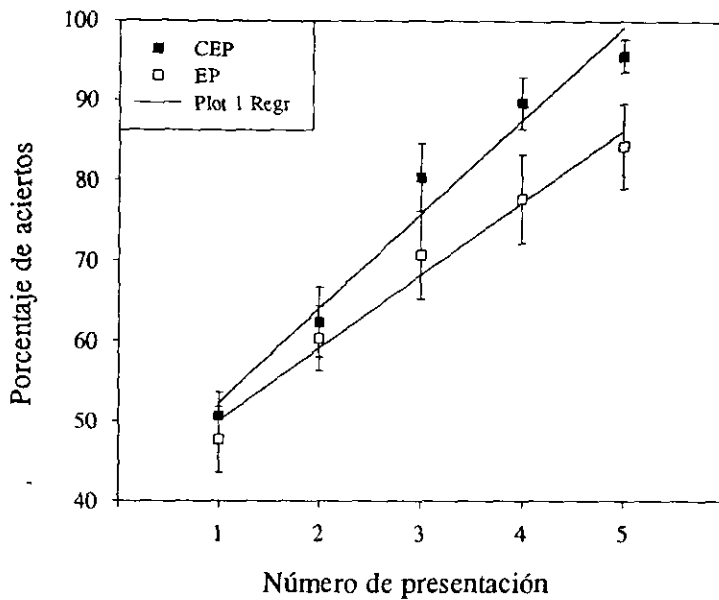


Figura 4.4: Regresión lineal del número de aciertos obtenidos en la prueba de discriminación visual concurrente. Las pendientes del grupo control ( $m = 2.84$ ) y del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson ( $m = 1.81$ ) no muestran diferencias significativas.

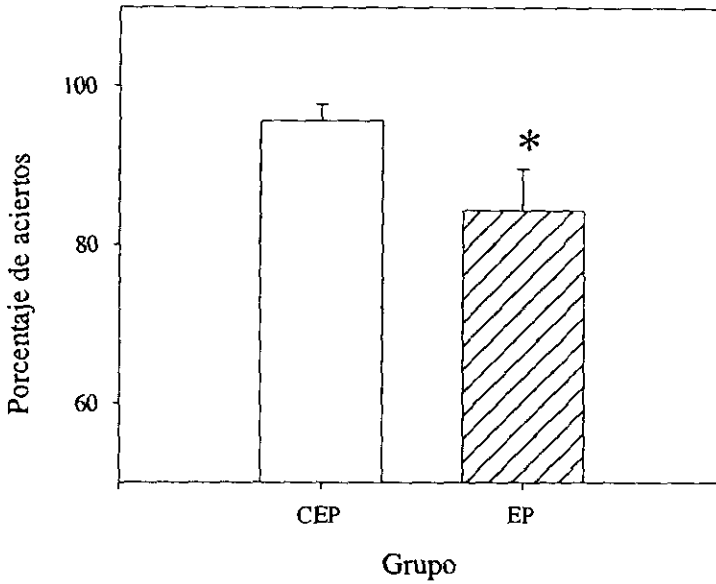


Figura 4.5: Diferencia entre el grupo control (CEP) y el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) en el porcentaje de aciertos obtenidos en la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente. El grupo CEP (barra blanca) y el grupo de EP (barra rayada) presentan diferencias significativas (t de Student,  $p = 0.056$ ).

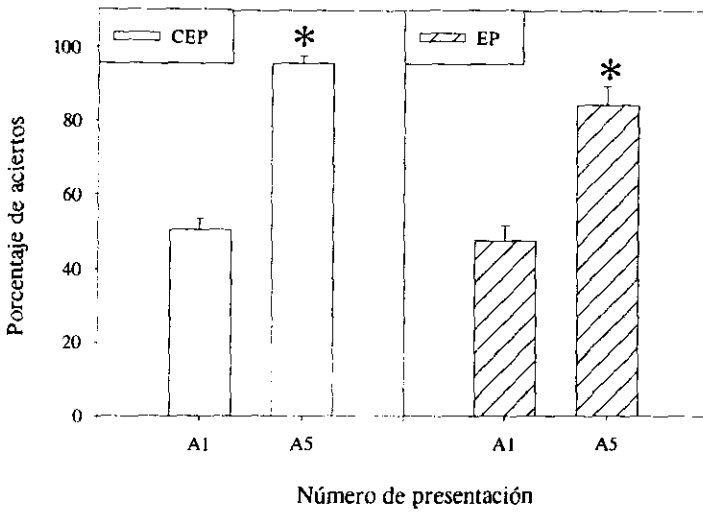


Figura 4.6: Diferencia intragrupal en el porcentaje de aciertos obtenidos en la primera (A1) y quinta (A5) presentaciones de la prueba de discriminación visual concurrente. Ambos grupos muestran diferencias significativas en la t de Student pareada ( $p < 0.001$ ).

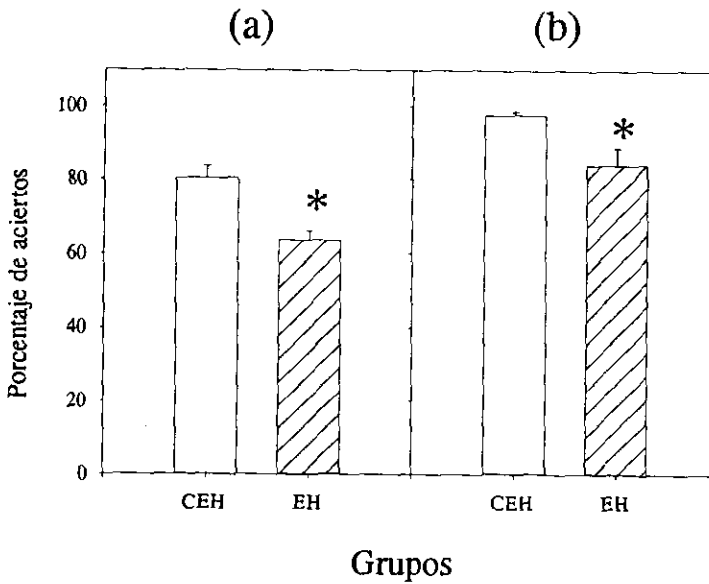


Figura 4.7: Porcentaje de aciertos obtenidos en la primera (a) y segunda (b) aplicación de la prueba de reconocimiento visual. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control (barra blanca) y el grupo de pacientes con enfermedad de Huntington (barra rayada) en ambas pruebas. (a)  $p < 0.001$  y (b)  $p < 0.01$ .

### **4.2.2 Enfermedad de Parkinson**

Para los pacientes con EP se encontró que no hay diferencias significativas con respecto a su grupo control en ninguna de las dos pruebas de reconocimiento visual (Figura 4.8).

## **4.3 Prueba de evocación libre**

### **4.3.1 Enfermedad de Huntington**

Los pacientes con EH evocaron un menor número de figuras que sus controles en la prueba de evocación libre (Figura 4.9). Esta diferencia es significativa ( $p < 0.001$ ).

### **4.3.2 Enfermedad de Parkinson**

El desempeño de los pacientes con EP en la prueba de evocación libre es significativamente menor ( $p < 0.05$ ) que el del grupo control (Figura 4.10).

## **4.4 Correlación entre las pruebas**

### **4.4.1 Enfermedad de Huntington**

Se encontró que los resultados de la quinta presentación de prueba de discriminación visual concurrente correlacionan con los de la primera prueba de reconocimiento ( $r = 0.524$ ,  $p < 0.05$ ) (Figura 4.11 a). Esto muestra que ambas variables tienden a incrementar juntas. La prueba de correlación de Pearson no alcanzó un valor significativo entre la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente y la segunda repetición de la

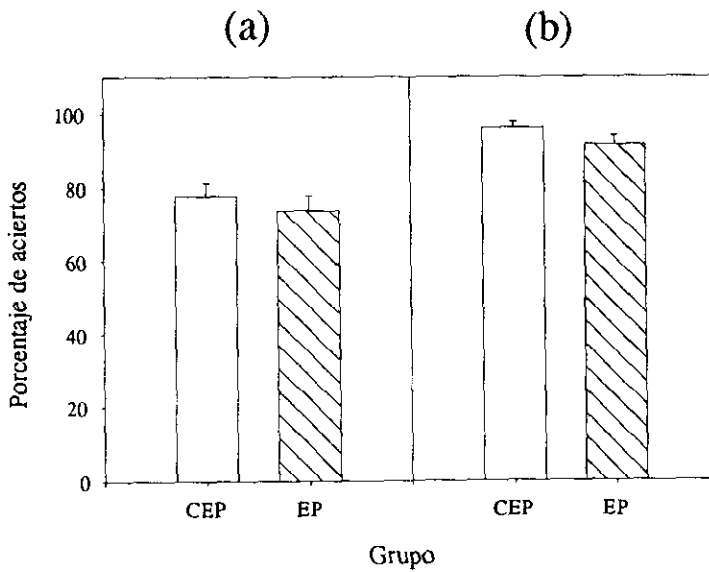


Figura 4.8: Porcentaje de aciertos obtenidos en la primera (a) y segunda (b) aplicación de la prueba de reconocimiento visual. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control (barra blanca) y el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (barra rayada).

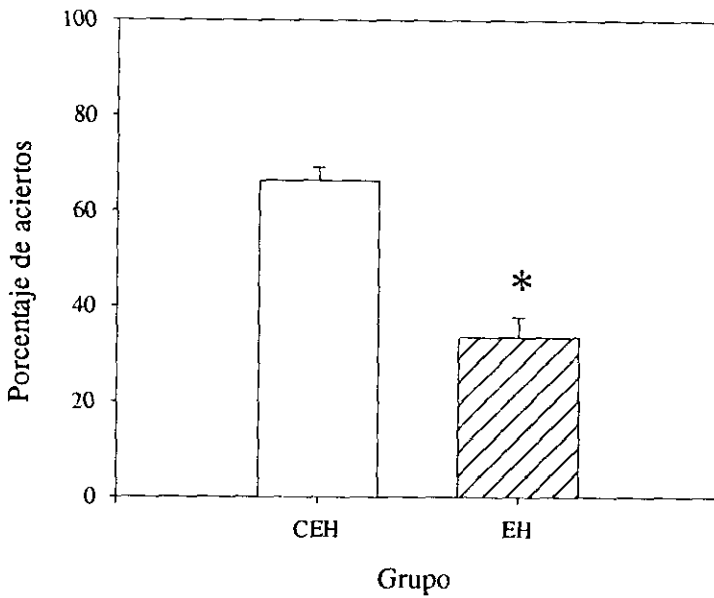


Figura 4.9: Porcentaje de aciertos obtenidos en la prueba de evocación libre. Se muestran diferencias significativas (t de Student,  $p < 0.001$ ) entre el grupo control (barra blanca) y el grupo de pacientes con enfermedad de Huntington (barra rayada).

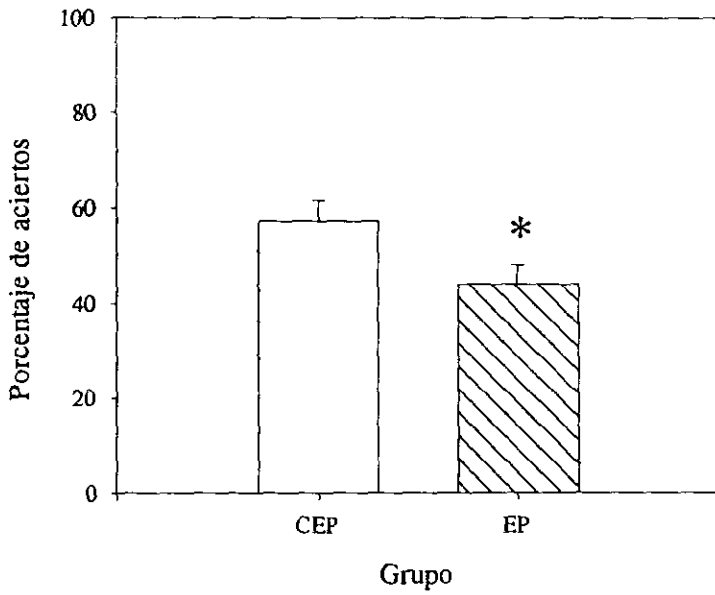


Figura 4.10: Porcentaje de aciertos obtenidos en la prueba de evocación libre por el grupo control (barra blanca) y por el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (barra rayada). La prueba t de Student mostró diferencias significativas en el desempeño de esta prueba entre el grupo control y el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson ( $p < 0.05$ ).



prueba de reconocimiento visual (Figura 4.11 b). Sin embargo se encontró una correlación positiva con la prueba de evocación libre ( $r = 0.505$ ,  $p < 0.05$ ) (Figura 4.11 c).

#### 4.4.2 Enfermedad de Parkinson

Los aciertos obtenidos en la última presentación de la prueba de discriminación visual concurrente presentan una correlación significativa con el desempeño en ambas pruebas de reconocimiento visual ( $r = 0.543$ ,  $p < 0.05$  para R1 y  $r = 0.93$ ,  $p < 0.001$ ) (Figura 4.12 a y b). La correlación también es significativa con la prueba de evocación libre ( $r = 0.725$ ,  $p < 0.01$ ) (Figura 4.12 c). Estos resultados indican que el desempeño en la prueba de discriminación visual concurrente guarda relación con el desempeño en las pruebas de reconocimiento y de evocación.

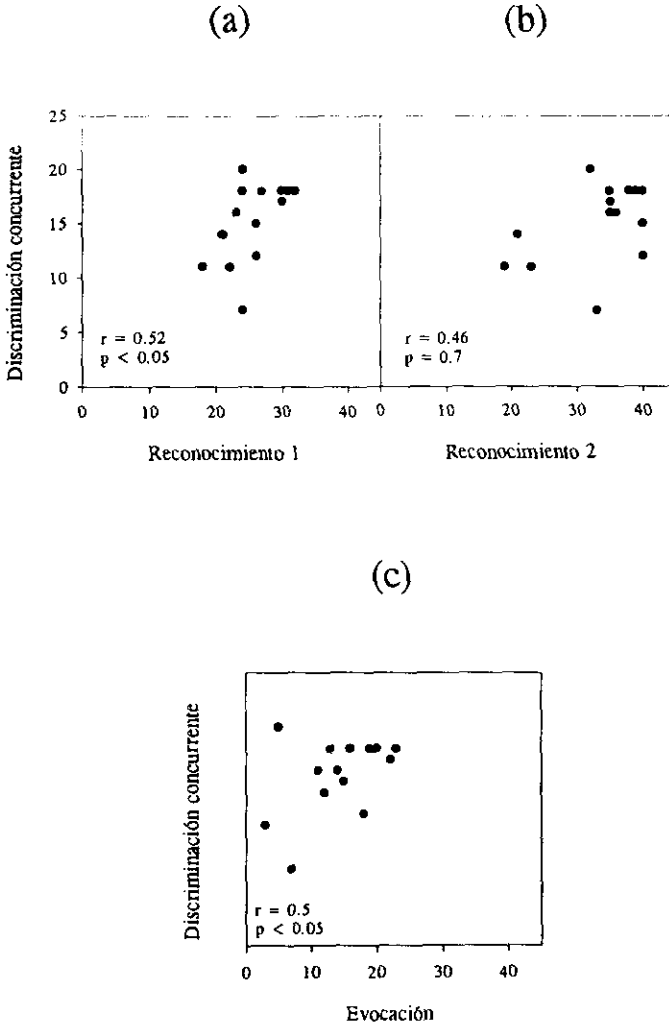


Figura 4.11: Correlación entre los aciertos obtenidos en la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente y los aciertos obtenidos en la primera prueba de reconocimiento visual (a), la segunda prueba de reconocimiento visual (b), y en la prueba de evocación libre (c) para los pacientes con EH.

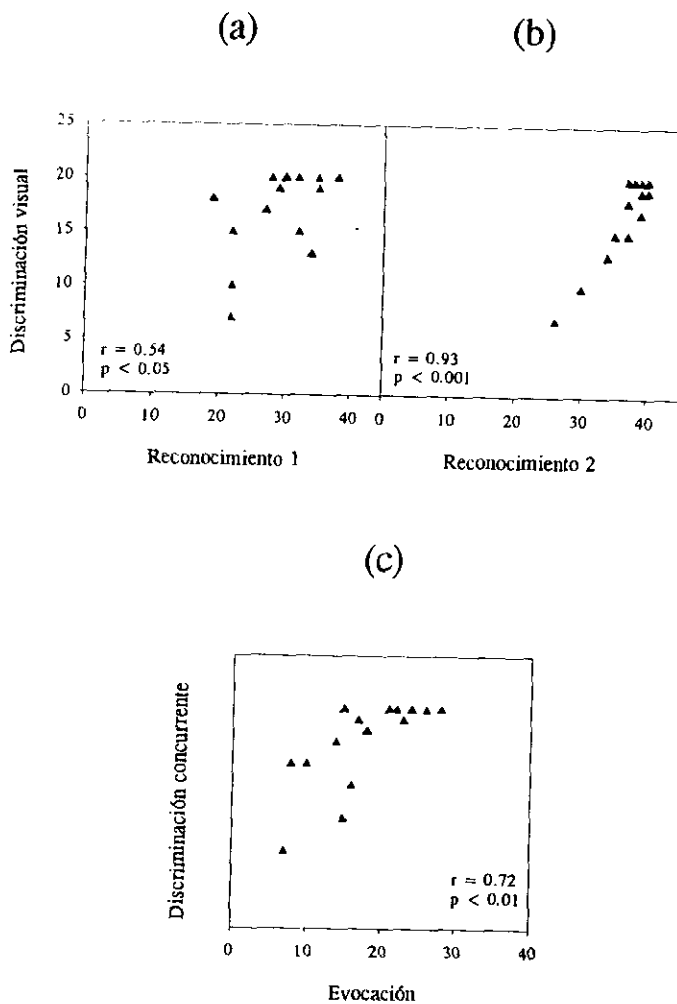


Figura 4.12: Correlación entre los aciertos obtenidos en la quinta presentación de la prueba de discriminación visual concurrente y los aciertos obtenidos en la primera prueba de reconocimiento visual (a), la segunda prueba de reconocimiento visual (b), y en la prueba de evocación libre (c) para los pacientes con EP.

## Capítulo 5

### Discusión

A partir de experimentos realizados en monos se ha propuesto que el aprendizaje en las pruebas de discriminación concurrente se adquiere de forma gradual durante múltiples ensayos y depende de la adquisición de asociaciones entre un estímulo y una respuesta (Buffalo et al., 1998). Por lo anterior, este tipo de tareas, se han considerado como aprendizaje de hábitos (Buffalo et al., 1998; Malamut, et al., 1985). Dado que los resultados de esta tesis muestran que el aprendizaje en la prueba de discriminación visual concurrente está deteriorado tanto en pacientes con EH como en pacientes con EP, se puede sugerir que estos resultados aportan evidencia del deterioro que presentan estas poblaciones experimentales en el aprendizaje de hábitos, una forma de memoria implícita. Knowlton y colaboradores (1996 a y b) también encontraron que estas dos enfermedades afectan el aprendizaje en la clasificación probabilística, otra prueba considerada como aprendizaje de hábitos, por lo que sugieren que el estriado se encuentra involucrado en la formación de este tipo de aprendizaje. Sin embargo, existen evidencias experimentales donde se ha sugerido que las tareas de discriminación concurrente no se resuelven como aprendizaje de hábitos en los humanos. Aggleton y colaboradores (1988), demostraron que pacientes amnésicos con síndrome de Korsakoff

desempeñan de manera deficiente una tarea de discriminación concurrente. Squire y colaboradores (1988) también demostraron que pacientes con Korsakoff muestran un aprendizaje deficiente en un paradigma de discriminación concurrente distinto. En dicho estudio se evaluó la capacidad de los sujetos tanto para reconocer el material utilizado en la prueba de discriminación concurrente y como también el conocimiento explícito sobre el principio que rige dicha prueba y encontraron que ambas medidas del conocimiento explícito correlacionaban con el desempeño mostrado en la tarea de discriminación concurrente (Squire et al., 1988). En otra investigación se encontró que el paciente amnésico, H. M., presenta una completa inhabilidad para adquirir una tarea de discriminación concurrente (Hood et al., 1999), aún después de seis días consecutivos de prueba no mostraba ninguna habilidad para escoger el objeto recompensado, además de que su conocimiento explícito sobre la tarea fue completamente nulo (Hood et al., 1999).

En esta tesis se encontró que pacientes con degeneración en los ganglios basales, ya sea por EH o por EP, presentan deterioro en el aprendizaje de la prueba de discriminación visual concurrente y que los resultados en esta prueba correlacionan de forma positiva con su capacidad para reconocer y evocar el material utilizado en la tarea. Estos resultados son consistentes con la idea de que el aprendizaje en las tareas de discriminación visual concurrente depende de la habilidad de adquirir conocimiento de forma explícita. por lo anterior se sugiere que la deficiencia presentada por los pacientes en la tarea de discriminación visual concurrente puede deberse a un déficit en la memoria explícita asociada a ambas enfermedades y no al deterioro de su memoria implícita.

Los resultados de esta tesis, aunados a experimentos anteriores, sugieren que los humanos se aproximan a este tipo de tareas (*discriminación concurrente*) como si fuesen problemas de memorización. Es decir, intentan aprender las asociaciones entre cada par de estímulos en forma explícita. La correlación entre el desempeño en la prueba de discriminación concurrente y el desempeño en el reconocimiento visual y la evocación libre, tareas que requieren de la memoria explícita, aportan evidencia para sugerir que el déficit de los pacientes con EH y los pacientes con EP en la tarea de discriminación concurrente se debe al mal funcionamiento de su memoria explícita.

Un hecho que cabe resaltar es el que los resultados en monos amnésicos (modelo experimental de amnesia) y en humanos amnésicos son contradictorios. Los monos con lesiones que les causan deterioro en el sistema de memoria explícita (lesiones en lóbulo temporomedial) muestran aprendizaje en diferentes tareas de discriminación concurrente por lo que se evidencia que su sistema de aprendizaje de hábitos se encuentra intacto (Gaffan et al., 1992; Malamut et al., 1984; Squire et al., 1988). En humanos amnésicos en donde solo está comprometido el sistema de memoria explícita, esperaríamos corroborar los resultados encontrados para monos, pero no es así, los humanos son incapaces de aprender la serie de asociaciones necesarias para realizar una tarea de discriminación visual concurrente. Se han propuesto diferentes explicaciones para este conflicto. La primera es que los humanos, al desarrollar un sistema más desarrollado para la adquisición de habilidades, hayan perdido el mecanismo de aprendizaje de hábitos en el curso de la evolución (Hood et al., 1999). Esta explicación parece poco satisfactoria ya que se ha demostrado que existe el sistema de formación de hábitos en humanos (Knowlton et al.,

1996 a y b). Knowlton y colaboradores, propusieron que la clasificación probabilística representa una tarea en donde es necesaria la formación de hábitos ya que requiere de la asociación gradual entre un estímulo y cierta respuesta. En este estudio encontraron que *pacientes con amnesia causada por lesiones en formación la hipocampal o en la línea media del diencefalo, podían adquirir el conocimiento en la clasificación probabilística (Knowlton et al. 1996b).*

Como alternativa se ha sugerido, que los humanos se aproximan a las tareas de discriminación concurrente de forma explícita, no precisamente por carecer del sistema de hábitos. Puede ser que la alternativa de los humanos para resolver una tarea de discriminación concurrente sea utilizar un mecanismo explícito y la intención de utilizar este sistema interfiera con la correcta expresión del sistema de hábitos. Se ha propuesto que el sistema de hábitos se activa sólo cuando la capacidad de la memoria explícita para resolver cierta tarea se satura (Hood et al., 1999).

En cuanto a las pruebas de memoria explícita se encontró que los pacientes con EH presentan un escaso reconocimiento y una muy pobre evocación libre, lo que sugiere que las estructuras dañadas en esta enfermedad se encuentran comprometidas con la memoria explícita evaluada en este estudio. Estos resultados confirman hallazgos de estudios previos (Butters et al., 1986). Cabe resaltar que el desempeño en ambas tareas de reconocimiento es muy bajo, un aspecto que siempre se subestima en estudios anteriores. Sin embargo, es cierto que los pacientes con EH presentan un mejor reconocimiento que evocación. Por lo anterior se ha sugerido que dichos pacientes son incapaces de iniciar y mantener una búsqueda sistemática de la información (Butters, et al., 1986).

Los pacientes con EP presentaron un patrón de comportamiento que coincide con experimentos anteriores al denotar un reconocimiento visual normal pero una mala evocación libre (Heindel, et al., 1989). Este patrón de resultados diferenciales puede implicar varias opciones. La primera es que la patología presentada en la EP interrumpa los procesos involucrados con la evocación mientras que mantiene intactos los procesos involucrados con el reconocimiento (Aggleton et al., 1996). La segunda opción sugiere que la patología presentada en la EP causa un estado de tipo "amnésico" muy leve por lo que el reconocimiento mostrado refleja la relativa conservación de sus funciones mnemónicas (Aggleton et al., 1996). La tercera opción es que el estado de los pacientes con EP evaluados en este estudio no fuese suficientemente avanzada para denotar déficits en el reconocimiento. Tal como se puede observar en los resultados hay una clara tendencia en los pacientes con EP a mostrar un desempeño más pobre en las dos tareas de reconocimiento visual que sus controles (Figura 7.8). De cualquier forma es claro que las estructuras dañadas en esta enfermedad se encuentran involucradas en los procesos de memoria explícita.

Tanto la enfermedad de Huntington como la de Parkinson han sido principalmente caracterizadas como desórdenes motores. A pesar de que diversas fuentes sugieren que en ambos desórdenes se afecta la memoria, este no es un aspecto en el que se haga suficiente énfasis. Esta tesis, aporta evidencias que apuntan a que la memoria explícita es un factor realmente comprometido tanto en la enfermedad de Huntington como en la de Parkinson.



## Bibliografía

- [1] Aggleton JP and M Mishkin. 1983. Visual recognition impairment following medial thalamic lesions in monkeys. *Neuropsychologia* 21:189-197.
  
- [2] Aggleton JP, RM Nicol, AE Huston and AF Fairbairn. 1988. The performance of amnesic subjects on tests of experimental amnesia in animals: delayed matching-to-sample and concurrent learning. *Neuropsychologia* 26(2):265-272.
  
- [3] Aggleton JP and C Shaw. 1996. Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia* 34 (1):51-62.
  
- [4] Alonso ME, P Yescas, B Cisneros, C Martínez, G Silva, A Ochoa and C Montañez. 1997. Analysis of the (CAG)<sub>n</sub> repeat causing Huntington's disease in a Mexican population. *Clinical Genetics* 51:225-230.
  
- [5] Bachevalier J and M Mishkin. 1984. An early and a late developing system for learning and retention in infant monkeys. *Behavioral Neuroscience* 98(5):770-778.
  
- [6] Baddeley A. 1996. The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83: 13468-13472.

- [7] Buffalo EA, L Stefanacci, LR Squire and SM Zola. 1998. A Reexamination of the concurrent discrimination learning task: the importance of anterior inferotemporal cortex, area TE. *Behavioral Neuroscience* 112(1):3-14.
- [8] Butters N, J Wolfe, M Martone, E Granholm and LS Cermak. 1985. Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia* 23(6):729-743.
- [9] Butters N, J Wolfe, E Granholm and M Martone. 1986. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex* 22:11-32.
- [10] Clark DL and NN Boutros. 1999. *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy*. Blackwell Science, New York, pp.77-96.
- [11] Corkin S. 1968. Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia* 6:255-265.
- [12] Divac I, HE Rosvold and MK Szwarcbart. 1967. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *Journal of Comparative and Psychological Psychology* 63(2):184-190.
- [13] Fernández-Ruiz J, J Wang, T Aigner and M Mishkin. En preparación. Non-cognitive retention is disrupted by lesions of the monkey neostriatum.
- [14] Folstein MF, SE Folstein and PR McHugh. 1975. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12:189-198.

- [15] Folstein MF. 1983. The minimental state examination. In: Assessment in geriatric psychopharmacology. Crook T, S Ferris and R Bartus (eds). Mark Powley Associates, New Canaan, pp.47-52.
- [16] Gabrieli JDE, S Corkin, SF Mickel and JH Growdon. 1993. Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behavioral Neuroscience* 107(6): 899-910.
- [17] Gaffan D and EA Murray. 1992. Monkeys (*Macaca fascicularis*) with rhinal cortex ablations succeed in object discrimination learning despite 24-Hr intertrial intervals and fail at matching to sample despite double sample presentations. *Behavioral Neuroscience* 106(1): 30-38.
- [18] Gazzaniga MS, RB Ivry and GR Mangun. 1998. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. WW Norton and Company, New York, pp.247-288.
- [19] Graybiel AM. 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neuroscience* 13(7): 244-254.
- [20] Graybiel AM. 1995. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology* 5:733-741.
- [21] Greenamyre JT and I Shoulson. 1994. Huntington's disease. In: Neurodegenerative diseases. Calne D (ed). WB Saunders Company, Philadelphia, pp.685-704.
- [22] Harper P. 1991. The natural history of Huntington's disease. In: Huntington's disease. P Harper (ed). WS Saunders Company, London, pp.127-140
- [23] Heidel WC, N Butters and DP Salmon. 1988. Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behavioral Neuroscience* 102(1):141-147.

- [24] Heindel WC, DP Salmon, CW Shults, PA Walicke and N Butters. 1989. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients. *The Journal of Neuroscience* 9(2):582-587.
- [25] Heindel WC, DP Salmon and N Butters. 1991. The biasing of weight judgments in Alzheimer's and Huntington's disease: a priming or programming phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 13(2):189-203.
- [26] Hood KL, BR Postle and S Corkin. 1999. An evaluation of the concurrent discrimination task as a measure of habit learning: performance of amnesic subjects. *Neuropsychologia* 37: 1375-1386.
- [27] Huntington's Disease Collaborative Research Group. 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971-983.
- [28] Joseph R. 1996. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and clinical neuroscience*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp.352-353.
- [29] Kalat JW. 1998. *Biological Psychology*. Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, pp.237-238, 345-362.
- [30] Kandel ER, JH Schwartz and TM Jessell. 1991. *Principles of neural science*. Appleton and Lange, Norwalk, pp.647-659.
- [31] Kandel ER, JH Schwartz and TM Jessell. 1995. *Essentials of neural science and behavior*. Appleton and Lange, Norwalk, pp.560-561.
- [32] Knopman DS and MJ Nissen. 1991. Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 29:245-254.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- [33] Knowlton BJ, LR Squire, JS Paulsen, NR Swerdlow, M Swenson and N Butters. 1996a. Dissociations within nondeclarative memory in Huntington's disease. *Neuropsychology* 10(4):538-548.
- [34] Knowlton BJ, JA Mangels and LR Squire. 1996b. A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273:1399-1402.
- [35] Kolb B and IQ Whishaw. 1996. *Fundamentals of human neuropsychology*. W. H. Freeman and Company, New York, pp.603-620.
- [36] Koller WC and JP Hubble. 1992. Classification of Parkinsonism. In: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller WC (ed). Marcel Dekker Inc., New York, pp.59-103.
- [37] Langston JW and CM Tanner. 1992. Etiology. In: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller WC (ed). Marcel Dekker Inc., New York, pp.369-381
- [38] Leigh PN. 1989. Functional organization of the basal ganglia. In: *Disorders of movement*. Quinn NP and PG Jenner (eds). Academic Press, London, pp.11-32.
- [39] León LI. 1996. Etiología de la enfermedad de Parkinson. En: *Parkinson. Enfoque al futuro*. Otero ES (ed). Fondo de Cultura Económica. México D. F., pp.25-34.
- [40] Malamut BL, RC Saunders and M Mishkin. 1984. Monkeys with combined amygdalo-hippocampal lesions succeed in object discrimination learning despite 24-hour intertrial intervals. *Behavioral Neuroscience* 98(5): 759-769.
- [41] Martilla RJ. 1992. Epidemiology. In: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller WC (ed). Marcel Dekker Inc., New York, pp.35-57.

- [42] Martone M, N Butters, M Payne, J Becker and DS Sax. 1984. Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Archives of Neurology* 34:965-970.
- [43] Mayeux R. 1992. The mental state in Parkinson's disease. In: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller WC (ed). Marcel Dekker Inc., New York, pp.159-184.
- [44] Milner B. 1962. Les troubles de la memoire accompagnant des lesions hippocampiques bilaterales. *Psychologie de l'hippocampe*. Paris: Centre National de la Recherche Scientifique.
- [45] Milner B, L R Squire and E Kandel. 1998. Cognitive Neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20: 445-468.
- [46] Mishkin M, BJ Spiegler, RC Saunders and BL Malamut. 1982. An animal model of global amnesia. In: *Alzheimer's disease: a report of progress in research*. Corkin S, KL Davis, JH Growden, E Usdin and RJ Wurtman (eds). Raven Press, New York, pp.
- [47] Mishkin M, B Malamut and J Bachevalier. 1984a. Memories and habits: Two neural systems. In: *Neurobiology of learning and memory*. Lynch G, JL McGaugh and NM Weinberger (eds). *The Guilford Press, New York*, pp.65-77.
- [48] Mishkin M and HL Petri. 1984b. Memories and habits: some implications for the analysis of learning and retention. In: *Neuropsychology of memory*. Squire L and N Butters eds. *The Guilford Press, New York*, pp.287-296.
- [49] Morris M. 1991. Psychiatric aspects of Huntington's disease. In: *Huntington's disease*. P Harper (ed). *WS Saunders Company, London*, pp. 81-126.

- [50] Quarrel O and P Harper. 1991. The clinical neurology of Huntington's disease. In: Huntington's disease. PS Harper (ed). WS Saunders Company, London, pp.37-80.
- [51] Rajput AH. 1992. Prevalence of dementia in Parkinson's disease. In: Parkinson's disease. Neurobehavioral aspects. Huber SJ and JL Cummings (eds). Oxford University Press, New York, pp.119-131.
- [52] Robbins TW. 1996. Refining the taxonomy of memory. *Science* 273(6):1353-1354.
- [53] Sahakian BJ, RG Morris, JL Evenden, A Heald, R Levy, M Philpot and TW Robbins. 1988. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 111:695-718.
- [54] Saint-Cyr JA and AE Taylor. 1993. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease. In: Current concepts in Parkinson's disease research. Schneider JS and M Aupta (eds). Hogrefe and Huber Publishers. USA: 41-58.
- [55] Searleman A and D Herrmann. 1994. Memory from a broader perspective. McGraw Hill, New York, pp.3-21
- [56] Schultz W, P Alpicella, R Romo and E Scarnati. Context-dependent activity in primate striatum reflecting past and future behavioral events. In: Models of information processing in the basal ganglia. Houk JC, JL Davis and DG Beiser (eds). MIT Press, Cambridge, pp.10-27.
- [57] Shacter D. 1992. Understanding implicit memory: a cognitive neuroscience approach. *American Psychologist*, 47:559-569.
- [58] Soliveri, P, RG Brown, M Jahanshahi, T Caraceni and CD Marsden. 1997. Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain* 120:1325-1337.

- [59] Sprengelmeyer R, AGM Canavan, HW Lange and V Hörnberg. 1995. Associative learning in degenerative neostriatal disorders: contrasts in explicit and implicit remembering between Parkinson's and Huntington's diseases. *Movement Disorders* 10(1):51-65.
- [60] Squire LR, S Zola-Morgan and KS Chen. 1988. Human amnesia and animal models of amnesia: performance of amnesic patients on tests designed for the monkey. *Behavioral Neuroscience* 102(2):210-221.
- [61] Squire L. 1992. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4:232-243.
- [62] Strick PL and F Middleton. 1999. Basal ganglia. In: *The MIT encyclopedia of cognitive neurosciences*. Wilson RA and F Keil (eds). Bradford Book.
- [63] Tulving, E. 1985. How many memories systems are there? *American Psychologist*, 40(4):385-398.
- [64] Vonsattel JP, RH Myers, TJ Stevens, RJ Ferrante, PA Paskevich, EP Richardson and ED Bird. 1987. Huntington's disease: Neuropathological grading. In: *The Basal Ganglia II*. MB Carpenter and A Jayaraman (eds). Plenum Press, New York, pp.515-531.
- [65] Vonsattel JP and M DiFiglia. 1998. Huntington disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57(5):369-384.
- [66] Wichmann T and MR DeLong. 1993. Pathophysiology of Parkinsonian motor abnormalities. In: *Advances in neurology. Parkinson's disease*. Narabayashi H, T Nagatsu, N. Yanagisawa and Y Mizuno (eds). Raven Press, New York, pp.53-61.
- [67] Willingham D and L Preuss. 1995. The death of implicit memory. *Psyche* 2(14).



- [68] Wooten GF. 1992. Neurochemistry. In: Handbook of Parkinson's disease. Koller WC (ed). Marcel Dekker Inc., New York, pp.285-301.
- [69] Young AB and JB Penney. 1988. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Parkinson's disease and movement disorders. Jankovic J and E Tolosa (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, pp.1-12.
- [70] Zar JH. 1984. Biostatistical analysis. Prentice Hall, Englewood Cliffs, pp.261-327.