

Disfunción de la memoria episódica en la enfermedad de Huntington

Alonso Montoya¹, Amélie M. Achim¹, Matthew Menear¹, Sylvain Chouinard¹, Francois Richer², Martin Lepage¹, Ignacio Ruiz-López¹

RESUMEN

Objetivo: estudios previos han mostrado que el rendimiento de los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) en pruebas del recuerdo es normal o afectado de manera mínima en comparación al rendimiento en pruebas de reconocimiento. Este patrón neuropsicológico ha sido interpretado como el resultado de un proceso de recuperación ineficaz. En este estudio pretendemos evaluar la memoria episódica en pacientes afectados por la EH y en sujetos control. **Métodos:** se administró una batería neurocognitiva a un grupo de 15 pacientes con la EH y un grupo de 20 sujetos sanos comparables en sexo, edad y nivel escolar. La memoria episódica se evaluó mediante una prueba de reconocimiento consistente en varias preguntas (nuevos/previamente estudiados) y una prueba de reconocimiento de asociaciones (pares intactos/pares reacomodados). **Resultados:** los pacientes con la EH mostraron un menor rendimiento en las evaluaciones de la memoria episódica en relación a los sujetos control. A su vez, los pacientes con EH presentaron una afectación mayor en el reconocimiento de asociaciones comparado con el rendimiento observado en el grupo control. Adicionalmente, se encontró que los pacientes tuvieron una mayor dificultad para el reconocimiento de asocia-

ciones que para el de reconocimiento de preguntas. **Conclusiones:** los resultados indican que en los pacientes con EH el reconocimiento se encuentra afectado de manera muy similar al recuerdo, consecuentemente la afectación de la memoria episódica en estos pacientes no puede explicarse sólo como el resultado de un déficit generalizado en los procesos de recuperación.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, memoria, reconocimiento, recuerdo.

MEMORY DYSFUNCTION IN HUNTINGTON'S DISEASE

ABSTRACT

Objective: some previous studies indicate that HD patients' performance on tests of recognition memory is normal or less impaired than their performance on tests of free recall, and have interpreted this pattern as evidence for retrieval-based episodic memory impairment. The present study assessed associative recognition memory in a group of patients suffering Huntington's disease and a control group. **Methods:** A neurocognitive battery was administered to 15 participants with Huntington's disease, and a group of 20 normal controls matched to the patients on age, gender and level of education. Episodic memory was assessed using a recognition memory task during which subjects made item recognition judgments (old/new decisions) and associative recognition judgments (intact/rearranged decisions). **Results:** HD patients performed more poorly on episodic measures than controls did. HD patients showed greater impairment on tests of associative recognition memory compared

Recibido: 23 junio 2005. Aceptado: 11 de junio 2005.

¹Brain Imaging Group, Douglas Hospital research Centre, Verdun, Quebec. ¹Departments of Psychiatry and Neurology & Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

²Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada. Correspondencia Alonso Montoya. Douglas Hospital Research Centre-FBC1 6875 boul. La Salle Verdun, Quebec H4H1R3 Canada E-mail: alonzo.montoya@mcgill.ca

to healthy normal subjects. In addition, HD patients show greater impairment on tests of associative recognition memory relative to tests of item recognition memory. *Conclusions:* These results suggest that HD patients suffer from a recognition memory deficit that is similar in magnitude to the recognized deficit in recall memory. Thus, the notion of memory impairment caused solely by a generalized deficit in retrieval processes is not supported.

Key words: Huntington's disease, memory, recognition memory, recall memory.

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo causado por una expansión inestable del triplete CAG, situado en el gen IT15 del cromosoma 4¹ que se manifiesta a través de alteraciones neurológicas, psiquiátricas y cognitivas². Desde el punto de vista neurocognitivo, la EH se caracteriza por alteraciones en la atención^{3,4}, funciones ejecutivas⁵, funciones visuoespaciales y de memoria⁶⁻¹⁰.

A pesar de la notable contribución que innumerables estudios han aportado en la descripción cuantitativa y cualitativa de las alteraciones de memoria en la EH, la caracterización de los problemas a nivel de la memoria episódica ha variado de manera sustancial.

Mientras que la mayoría de los estudios han reportado importantes deficiencias en pruebas de recuerdo libre¹¹⁻¹⁸, el rendimiento de los pacientes en pruebas de reconocimiento ha sido menos consistente, variando desde estudios que reportan un reconocimiento normal hasta otros que lo reportan como deficiente¹⁹⁻²².

La ausencia de un déficit bien establecido en la memoria de reconocimiento aunado a un importante deterioro en las pruebas de recuerdo, ha llevado a algunos investigadores a proponer que las deficiencias de memoria episódica en la EH son el resultado de una ineeficacia en los procesos de recuperación⁶. El argumento más importante en soporte a esta teoría deriva de las observaciones encontradas en estudios en donde, empleando pruebas de recuerdo libre y reconocimiento, se ha demostrado que; no obstante, los pacientes con EH presentan importantes dificultades en recordar información aprendida recientemente, su desempeño mejora de forma notable cuando la memoria es evaluada usando un formato de reconocimiento^{3,12,15-18,23,24}.

Dicha noción de una deficiente recuperación en la memoria episódica ha sido, incluso, empleada

por muchos investigadores como elemento para diferenciar las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con EH de otras enfermedades²⁵ y como soporte al concepto de demencia subcortical^{26,27}. Por ejemplo, en el meta-análisis realizado por Zakzanis, *et al* (1998)²⁷ para evaluar la consistencia, el poder y la selectividad de las alteraciones neuropsicológicas en los enfermos con EH, se encontró que la alteración más importante fue en la ejecución de pruebas de recuerdo (más específicamente en pruebas de recuerdo tardío), seguido de alteraciones en pruebas de adquisición de información, flexibilidad cognitiva y abstracción, atención, concentración y pruebas de habilidades verbales. De acuerdo a los autores el patrón deficitario de memoria era indicativo de un déficit en la recuperación.

En otro estudio en el que los perfiles de memoria de pacientes con EH, enfermedad de Alzheimer (EA) y síndrome de Korsakoff' (SK) fueron examinados¹⁸ y se encontró que, aunque el desempeño del grupo de pacientes con EH en pruebas de recuerdo inmediato fue similar al de los grupos con EA y SK, los pacientes con EH mostraron un rendimiento significativamente mejor en pruebas de reconocimiento.

Debido a esta relativa ambigüedad en los resultados referentes a las alteraciones de la memoria episódica en EH, se decidió administrar a un grupo de pacientes afectados con la EH una prueba de reconocimiento de asociaciones, que hemos diseñado y empleado previamente en sujetos normales y en algunas condiciones neuropsiquiátricas, la cual ha demostrado explorar con más eficacia la contribución de los procesos de recuperación en las alteraciones de la memoria episódica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participaron en el estudio 15 pacientes (11 varones, 4 mujeres) con EH, edades entre 31 y 58 años (edad promedio 45.5 años) a quienes se les pidió consentimiento para llevar a cabo el estudio. Los pacientes fueron reclutados a través de las Clínicas de Movimientos Anormales del Hospital Douglas y del Centre Hospitalier de l'Université de Montreal. En todos los casos el diagnóstico clínico fue establecido por un neurólogo experimentado y fue confirmado genéticamente (expansión CAG en intervalo patológico). De los 15 pacientes, 10 recibían fármacos debido a la enfermedad, 6 tenían prescritos inhibidores selectivos de la captación de serotonina, 4 ácido valproico, uno olanzapina y otros cinco pacientes

fármacos diversos, como prociclidina e ibuprofeno.

Se reclutaron además 20 controles (16 varones, 4 mujeres) con edades entre 31 y 57 años (edad promedio 43.5 años) a través de anuncios publicados en diarios locales. Este estudio fue aprobado por los respectivos comités de ética de los hospitales participantes.

Escala clínica de la enfermedad

Para determinar el estado clínico del paciente al momento de la evaluación se utilizó la escala unificada para la evaluación de la EH (UHDRS)²⁸. La sección motora de la UHDRS consiste en 31 preguntas y un intervalo entre 0 y 124 puntos, indicando una mayor puntuación una afectación motora más grave. La puntuación final es la suma de los valores individuales estimados.

Pruebas cognitivas

Se emplearon las siguientes pruebas en la evaluación de los pacientes: el *Minimental* (MMSE)²⁹, el cual proporciona una valoración cognitiva global como: orientación en el espacio, tiempo, memoria de fijación y reciente, atención, cálculo y lenguaje. La prueba de fluencia verbal guiada³⁰ por la letra inicial, en la cual las tres letras empleadas para generar una lista de palabras fueron F, A y S. La prueba de aprendizaje verbal RAVLT (del inglés, *The Rey Auditory Verbal Learning Test*)³¹ que evalúa tanto la evocación (*recall*), como la memoria de reconocimiento, en el cual los sujetos deben evocar tantas palabras como recuerden inmediatamente después de que les han sido presentadas y en la fase de reconocimiento los sujetos deben reconocer las 15 palabras presentadas las cuales están entremezcladas con nuevas palabras. El rendimiento esta basado en el porcentaje de respuestas correctas.

Prueba experimental de memoria para el reconocimiento de asociaciones

Se aplicó una prueba de reconocimiento de asociaciones que hemos diseñado y empleado con anterioridad en sujetos normales y en pacientes con esquizofrenia^{32,33}. La prueba consiste en 60 imágenes de objetos simples (animales, frutas, muebles, etc.) presentadas consecutivamente durante 2.5 segundos en la pantalla de una computadora personal, ya sea en pares (dos imágenes distintas) o en dobles (dos imágenes idénticas) (figura 1). Durante la fase de codificación, los sujetos debieron memorizar las

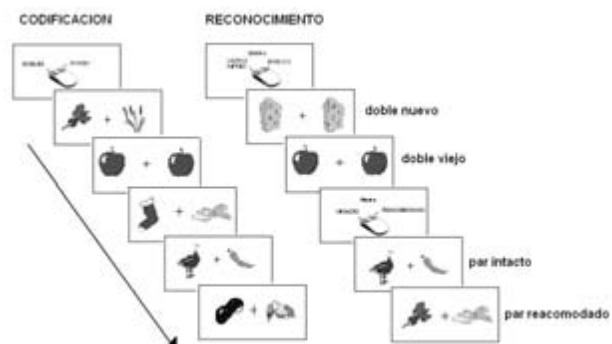


Figura 1. Ilustración de la prueba de reconocimiento de asociaciones. Durante la fase de estudio (codificación) los sujetos debieron memorizar las imágenes e indicar mediante el ratón de la computadora si se trataba de un par o un doble. Durante la fase de reconocimiento los sujetos debieron hacer juicios de reconocimiento, ya sea entre imágenes estudiadas previamente o nuevas, o entre imágenes intactas (pares intactos) o formando nuevas parejas (pares reacomodados).

imágenes e indicar mediante el ratón de la computadora si se trataba de un par o un doble.

Durante la fase de recuperación algunas de las imágenes fueron reagrupadas y se agregaron 15 nuevas imágenes. Los sujetos debieron reconocer si las imágenes presentadas habían sido estudiadas previamente o se trataba de nuevos objetos, o si las imágenes presentadas estaban apareadas de la misma manera (pares intactos) o formando nuevas parejas (pares reacomodados). Previo a la fase de experimentación, los sujetos realizaron un ejercicio con una versión corta de la prueba con la finalidad de asegurar que habían comprendido las instrucciones.

Para el análisis estadístico, las diferentes variables del estudio se recopilaron en una base de datos del programa *excel* para PC. Para las variables cuantitativas se obtuvieron los valores de la media, desviación estándar (DE) y el intervalo. Con el objeto de establecer la comparación entre los resultados de los dos grupos se utilizó la prueba *t* de *student* para datos relacionados asumiendo una varianza idéntica para la mayoría de las variables y diferente en algunos otros casos. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado (χ^2).

RESULTADOS

Parámetros demográficos y clínicos

Ambos grupos fueron comparables en los parámetros demográficos. El análisis estadístico permite afirmar que no difieren significativamente en la edad, años de educación, ni distribución de sexos (tabla 1).

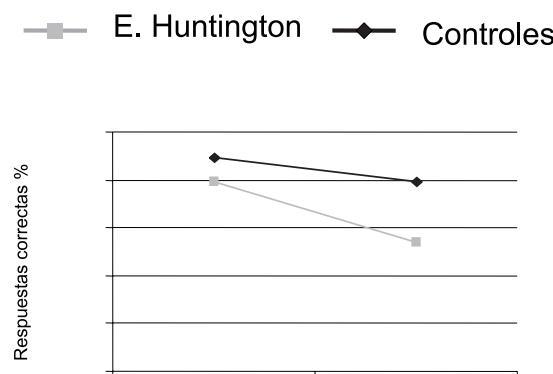


Tabla 1. Parámetros demográficos y clínicos del grupo EH y control.

Escalas clínicas de la enfermedad

Los valores media, intervalo y desviación estándar de la subescala de la UHDRS se muestra en la tabla 1. En general los individuos con EH estaban moderadamente afectados, como lo demuestra el puntaje medio de 41.8 en la sección motora de la UHDRS.

Evaluación cognitiva

Los resultados de las pruebas cognitivas en los dos grupos se muestran también en la tabla 1, conjuntamente con el análisis mediante la prueba de la *t* de student para variables independientes.

El grupo de pacientes presentó una reducción en la función cognitiva global, tal como queda expresado por la puntuación en el MMSE. Todos los controles puntuaron por encima de 26; sin embargo, hubo tres pacientes cuya puntuación fue inferior a 25.

En la prueba de fluencia verbal el grupo de pacientes sólo fue capaz de repetir 65% de las palabras que los controles. En la prueba de aprendizaje verbal RAVLT los pacientes evocaron un 60% de palabras inmediatamente después de que les habían sido presentadas en comparación con las palabras recordadas por el grupo control (78%) y esta diferencia fue significativa. En la fase de recuperación los pacientes reconocieron un 60% de las palabras en comparación con un 70% de los controles. No obstante, que los sujetos control mostraron mejor rendimiento comparado con los pacientes, esta diferencia no fue considerada estadísticamente significativa.

En cuanto a la prueba experimental, el desempeño en la prueba de reconocimiento para asociaciones fue superior a los niveles de azar (55%) en ambos grupos, (pacientes: media del número aciertos = 54%, DS: 14.5, controles: media del número de aciertos = 72 %, DS: 11.3). Al comparar los

rendimientos en las tareas de memoria se observaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles. Los pacientes con la EH mostraron un rendimiento menor que los sujetos control tanto en el recuerdo como en el reconocimiento (figura 2). Aún así, la magnitud del deterioro en la memoria de reconocimiento en los pacientes con EH fue similar al observado en el recuerdo cuando se comparó con el rendimiento observado en el grupo control, en quienes la afectación fue significativamente mayor en el recuerdo. Cuando se analizó, en el grupo de pacientes, el rendimiento para el reconocimiento de preguntas en comparación con el reconocimiento de asociaciones, los resultados indicaron que, como se esperaba, los pacientes mostraron una mayor dificultad en reconocer asociaciones que en reconocer las preguntas.

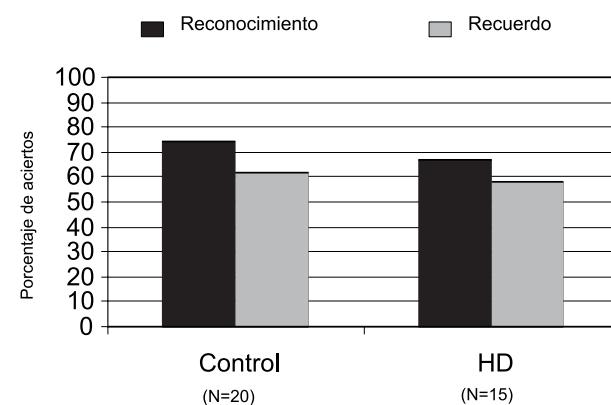


Figura 2. Rendimiento en la prueba de memoria episódica (recuerdo y reconocimiento) del grupo EH y control.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar si las alteraciones en la memoria episódica clásicamente reportadas en pacientes con la EH son sobre todo producto de un proceso de recuperación ineficaz. Empleando una tarea experimental, este estudio demuestra que dichos pacientes presentan importantes deficiencias en el reconocimiento de la información. La memoria episódica es el sistema amnésico que tiene que ver con los hechos del pasado de la persona y depende de claves, tanto de tiempo como de espacio, para la correcta recuperación de la información³⁴. Este tipo de memoria es comúnmente evaluada mediante pruebas directas o explícitas acerca de un evento previo, tales como las pruebas de recuerdo libre, recuerdo con claves, o pruebas de reconocimiento^{35,36}. Entre las pruebas que con mayor

frecuencia han sido empleadas en estudios de EH se encuentran las pruebas de aprendizaje verbal como la prueba CVLT (del inglés, California *Verbal Learning Test*)^{17,26,37,38} y la RAVLT (del inglés, *Rey Auditory Verbal Learning Test*)³¹, así como pruebas de memoria verbal inmediata, remota y pruebas de memoria no verbal como las subpruebas de memoria lógica, reproducción visual y avocación de pares de la prueba WMS (del inglés the *Wechsler Memory Scale*)³⁹⁻⁴¹. Las pruebas de recuerdo libre y recuerdo mediante claves son tareas complejas e involucran muchos procesos (capacidades meta cognitivas)⁴² como la organización subjetiva, procesos de función ejecutiva (búsqueda, monitorización y generación de respuestas), así como el control de posibles interferencias. En consecuencia, la incapacidad para el recuerdo en pacientes con EH, reportada en múltiples estudios, puede potencialmente derivar de fallas en cualesquiera de estos procesos.

En el caso de las pruebas de reconocimiento la mayoría de los estudios han reportado rendimientos normales en pacientes con EH aunque algunos otros han demostrado importantes alteraciones. Las razones de tal diferencia en los resultados están aún por definir pero es posible que estén relacionadas a las demandas propias de las diferentes tareas utilizadas. La prueba de reconocimiento que con mayor frecuencia ha sido empleada en investigaciones en EH es la prueba de reconocimiento de preguntas, en la cual el sujeto aprende una lista de objetos (palabras, dibujos, etc.) que es presentada después junto con una serie de objetos nuevos, y el sujeto debe decidir si una ha sido presentada previamente o no. Las pruebas de reconocimiento resultan comparativamente más fáciles y pueden ser completadas sólo con base en la familiaridad con el objeto y, hasta cierto grado, mediante la recuperación consciente de información contextual⁴³, lo que puede explicar, en gran parte, las diferencias en la afectación entre el reconocimiento y el recuerdo mostrada en múltiples reportes.

Por lo tanto, sólo aquellas pruebas que requieren una evaluación adicional de la familiaridad con el objeto, una recuperación de detalles adicionales y el uso de procesos más complejos, como son las pruebas de reconocimiento de asociaciones, podrían ayudar a esclarecer la diferencia en los resultados de estudios previos. Por ejemplo, en las pruebas de reconocimientos de pares, el sujeto debe decidir si dos objetos han sido presentados previamente juntos o no, o en las pruebas de reconocimiento de la fuente de información, como en las pruebas en que los su-

jetos deben reconocer el género de la persona que enumera una lista de palabras. En ambas situaciones, la familiaridad no juega un papel importante en las decisiones de memoria y para el adecuado reconocimiento es necesario el uso de más recursos, de ahí que el uso de pruebas de reconocimiento de asociaciones como modelo para explorar la memoria episódica en pacientes con EH ofrece ventajas importantes.

En este estudio hemos empleado una prueba experimental de memoria que hemos diseñado y usado con anterioridad en personas sanas como en pacientes con esquizofrenia^{32,44}. La prueba ha demostrado ser una tarea simple, fácil de administrar y capaz de incrementar la contribución de los procesos de recuperación, permitiendo evaluar la argumentada existencia de una recuperación de la información en una muestra pacientes con EH. Nuestros resultados sugieren que las alteraciones en la memoria episódica de los pacientes con EH no son debidas sólo a problemas en la recuperación de la información supuestamente adquirida sino también, a deficiencias significativas en el reconocimiento. Estos hallazgos van en acuerdo con los resultados arrojados en otras investigaciones^{45,46}. En un estudio previo realizamos un análisis cuantitativo para evaluar la magnitud de las deficiencias en la memoria de reconocimiento en pacientes con EH en comparación con las deficiencias en el recuerdo reportadas en la literatura. Después de analizar, mediante un abordaje meta-analítico, 45 estudios diferentes, los resultados demostraron un déficit similar tanto en el reconocimiento como en el recuerdo en pacientes con EH, poniendo en duda la simplicidad del concepto de un fallo en los sistemas de recuperación como explicación de las deficiencias de memoria episódica en EH.

Es importante considerar algunas limitaciones interpretativas de este estudio. En primer lugar, el reducido tamaño de nuestra muestra y las características propias de esta, como lo son la relativa heterogeneidad del grupo de pacientes. Es necesario realizar estudios con muestras más grandes y con pruebas de mayor selectividad y especificidad para resolver.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican que en la memoria episódica de los pacientes con EH, el reconocimiento se encuentra afectado de manera muy similar al recuerdo y que la afectación de la memoria episódica no puede explicarse sólo debido a

un déficit generalizado en los procesos de recuperación. Estos hallazgos van en acuerdo con otros estudios⁴⁶ y con la visión actual de los circuitos frontosubcorticales, en donde una alteración a cualquier nivel de dichos circuitos neuronales puede alterar la memoria en la EH⁴⁷. Es sabido que las pruebas de reconocimiento dependen de procesos de recollectión consciente y estudios de neuroimagen han implicado a la corteza prefrontal en este proceso³². Teniendo en cuenta que corteza prefrontal tiene conexiones recíprocas con estructuras subcorticales, cabe pensar que alteraciones en la memoria de reconocimiento podrían deberse precisamente a la disfunción frontosubcortical por lo general asociada con la EH². El presente estudio refuerza la importancia que tiene la memoria de reconocimiento en la caracterización de las deficiencias cognitivas asociadas a este grave trastorno.

RECONOCIMIENTO

Este estudio recibió el apoyo de la Sociedad de Huntington de Canadá (*Huntington Society of Canada*).

REFERENCIAS

1. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72(6): 971-83.
2. Cummings JL. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 179-86.
3. Butters N. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex* 1986; 22(1): 11-32.
4. Beatty WW. Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. *Neurobiol Aging* 1988; 9(2):181-6.
5. Brandt J. Impaired source memory in Huntington's disease and its relation to basal ganglia atrophy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17(6):868-77.
6. Butters N, Salmon D, Heindel WC. Specificity of the memory deficits associated with basal ganglia dysfunction. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150(8-9): 580-7.
7. Oscar-Berman M. Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome. III-Delayed response, delayed alternation and DRL performance. *Neuropsychol* 1982; 20(2): 187-202.
8. Brouwers P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 1984; 41(10): 1073-6.
9. Mohr E. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 1991. 6(2): 127-32.
10. Kirkwood SC. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol* 2001; 58(2): 273-8.
11. Butters N. Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. *Arch Neurol* 1978; 35(9): 585-9.
12. Caine ED. Huntington's dementia. Clinical and neuropsychological features. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(3):377-84.
13. Butters N, Grady M. Effect of predicator delays on the short-term memory performance of patients with Korsakoff's and Huntington's disease. *Neuropsychol* 1977; 15(4-5): 701-6.
14. Butters N. The effect of verbal mediators on the pictorial memory of brain-damaged patients. *Neuropsychol* 1983; 21(4):307-23.
15. Butters N. Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia* 1985; 23(6): 729-43.
16. Moss MB. Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol* 1986; 43(3):239-46.
17. Lundervold AJ, Reinvang I, Lundervold A. Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease. *Scand J Psychol* 1994; 35(1): 38-47.
18. Delis DC. Profiles of demented and amnesic patients on the California verbal learning test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol Assess* 1991; 3: 19-23.
19. Caine ED. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43(3): 249-54.
20. Heindel WC. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 1989; 9(2):582-7.
21. Beatty WW, Butters N. Further analysis of encoding in patients with Huntington's disease. *Brain Cogn* 1986; 5(4): 387-98.
22. Lang C, Balan M, Reischies F. *Recall and Recognition in Huntington's*. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15(4): 361-71.
23. Butters N. The clinical aspect of memory disorders: contributions from experimental studies of amnesia and dementia. *J Clin Neuropsychol* 1984; (6):17-36.
24. Martone M. Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol* 1984; 41(9): 965-70.
25. Butters N. Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987; 9(5):479-97.
26. Massman PJ. Are all subcortical dementias alike? Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12(5):729-44.
27. Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20(4):565-78.
28. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11(2):136-42.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-98.
30. Benton A, Hamsher KD. *Multilingual aphasia examination manual*. Iowa City: University of Iowa. 1978.
31. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1995.
32. Achim AM, Lepage M. Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci* 2005; 17(4):652-67.
33. Montoya A. Associative recognition memory deficits in schizophrenia implicate prefrontal cortex: evidence from an event-related fMRI study. *Biol Psychiatry*, In Press.
34. Tulving E. *Elements of episodic memory*. New York: Oxford University Press. 1983.
35. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1985; 11(3):501-18.
36. Yonelinas AP. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1413):1363-74.
37. Delis DC. *The California Verbal Learning Test-Research Edition*.

- New York: Psychological Corporation. 1987.
38. De Boo GM. Early cognitive and motor symptoms in identified carriers of the gene for Huntington disease. *Arch Neurol* 1997; 54(11):1353-7.
 39. Wechsler D. Wechsler memory scale. 3rd ed. San Antonio: The *Psychological Corporation*. 1997.
 40. Butters N. Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1978; 35: 1073-6.
 41. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988; 111 (Pt 4): 941-59.
 42. Tulving E. Concepts of memory. En *The Oxford Handbook of Memory*, a.F.I.M.C. Endel tulving Ed. Oxford University Press: New York. 2000.
 43. Mandler G. *Recognizing: the judgement of previous occurrence*. *Psychol Rev* 1980; 87:52-271.
 44. Montoya A. Associative recognition memory deficits in schizophrenia implicate prefrontal cortex: evidence from an event-related fMRI study. *Neuropsychol*. In Press.
 45. Lang CJ. Recall and recognition in Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15(4): 361-71.
 46. Montoya A. Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychol*. In Press.
 47. Lawrence A, Sahakian B, Robbins T. Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends Cogn Sci* 1998; 2(10):379-88.