



Memoria procedimental en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Eva Ma. Arroyo-Anlló,^a
Jorge Chamorro-Sánchez,^b
Juan Poveda Díaz-Marta,^c Roger Gil^d

Proceeding memory in Alzheimer's disease

El aprendizaje procedimental permite adquirir o desarrollar habilidades mediante la ejecución y repetición de una tarea de manera no consciente o no intencional. Las habilidades procedimentales están siendo consideradas ejes centrales en la rehabilitación neuropsicológica para fomentar la autonomía de los pacientes con daño cerebral. En este artículo se hace una revisión del estado actual de las investigaciones que analizan los aprendizajes procedimentales en la enfermedad de Alzheimer. De las últimas tres décadas se identificaron 40 investigaciones relativas a las habilidades procedimentales en la enfermedad de Alzheimer: motoras, perceptivo-motoras, cognitivas, perceptivo-cognitivas y las desarrolladas mediante el paradigma del tiempo de reacción serial. En cada una se han analizado los estudios que evalúan la habilidad, el tipo de tarea utilizada y los resultados que reflejan la preservación o el deterioro del aprendizaje procedimental. Los aprendizajes procedimentales preservados o relativamente preservados en los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían ser utilizados para fomentar la autonomía de estos.

Palabras clave

demenia
enfermedad de Alzheimer
rehabilitación
memoria implícita
tiempo de reacción

Procedural learning can acquire or develop skills through performance and repetition of a task unconsciously or unintentionally. Procedural skills are considered as the cornerstone in the neuropsychological rehabilitation to promote the autonomy of patients with brain damage, as those with Alzheimer's disease. This review presents data about procedural skills in Alzheimer's disease. Over the past three decades, we have found 40 articles studying various procedural skills in the Alzheimer's disease: motor, perceptual-motor, cognitive, perceptual-cognitive and those developed through serial reaction-time paradigm. We analyzed every study evaluating a procedural skill, indicating the used task and preservation or no preservation of procedural learning. Overall, most of the papers published describe conservation of learning procedures or relatively conserved in Alzheimer's disease, which could be used to promote patient autonomy.

Key words

dementia
Alzheimer disease
rehabilitation
repetition priming
reaction time

La demencia tipo Alzheimer se caracteriza por deterioro mental progresivo que interfiere con las actividades cotidianas. Numerosos estudios han demostrado que en etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer, algunos aspectos del funcionamiento cognitivo están alterados como las funciones atencionales o la memoria episódica, pero existen otros que podrían estar preservados,^{1,2} uno de ellos es el *aprendizaje procedimental*, que se refiere a la capacidad de adquirir una habilidad como resultado de una práctica repetitiva.

En 1986, Bergson³ distinguió dos tipos de memoria:

- La correspondiente a los recuerdos que cada individuo almacena y que constituye la “verdadera memoria.”
- La relativa a los hábitos o automatismos desarrollados por la experiencia.

De esta manera, se desarrolló la distinción entre los conceptos *procedimental* (*knowing how*, saber cómo) y *declarativo* (*knowing that*, saber qué).

En el campo de la neuropsicología, la disociación entre saber cómo y saber qué fue constatada gracias a los estudios realizados con personas amnésicas, en particular con el paciente HM de Milner.⁴ Dicha evidencia disociativa dio lugar a taxonomías de la memoria: declarativa *adversus* procedimental^{5,6} o explícita *adversus* implícita.⁷

La *memoria declarativa* permite acceder intencionalmente al recuerdo de hechos, listas de informaciones, fórmulas y relaciones (saber qué). La información almacenada puede ser explícitamente recuperada de forma verbal (por proposiciones) o no verbal (por imágenes). La memoria declarativa se evalúa con pruebas explícitas o directas (recuerdo y conocimiento). El aprendizaje declarativo se caracteriza por ser directo y abrupto, puesto que una unidad de información se puede codificar casi instantáneamente y utilizar después de forma flexible. Dicha unidad de información se consolida a largo plazo fundamentalmente mediante la acción del hipocampo. Además, la memoria declarativa es un sistema cognitivo filogenéticamente reciente, presente en los mamíferos y más desarrollado en el hombre gracias a la formación hipocámpica y a las áreas corticales asociativas.⁸ Desde el punto de vista de la ontogénesis, la memoria declarativa se desarrolla más tarde⁹ y depende principalmente de la integridad de las estructuras diencefálicas (los cuerpos mamilares y el núcleo medio-dorsal del tálamo) y de las estructuras límbicas (el hipocampo y el complejo amigdalóide).

Por su parte, la *memoria procedimental* permite un aprendizaje no consciente o no intencional adquirido mediante la ejecución y repetición de una tarea, que se traduce por una mejora de los resultados o por la facilitación del acceso a ciertas informaciones (saber

cómo). El aprendizaje procedimental es mucho más lento, progresivo e inflexible que la memoria declarativa. Se evalúa a través de tareas denominadas “no-explícitas” o “pruebas indirectas”, que miden las capacidades procedimentales o habilidades. Desde el punto de vista filogenético, la memoria procedimental es más antigua que la declarativa,⁵ pero se desarrolla más precozmente desde el punto de vista ontogénico. Además, depende de estructuras cerebrales distintas a las implicadas en los aprendizajes declarativos, en particular del sistema límbico.¹⁰

La mayoría de los modelos de memoria han precisado que la memoria implícita¹¹ o procedimental¹² no es una entidad única sino que incluye habilidades motoras, perceptivo-motoras, cognoscitivas y el *priming*. Varios autores han sugerido la independencia entre los fenómenos de *priming* y el aprendizaje procedimental,^{11,13,14} ya que el último se refiere a una mejora general del procedimiento mental adquirido durante la repetición de la tarea, más que a una mejora en el tratamiento de un estímulo presentado con anterioridad (*priming*). Por ejemplo, en una tarea de lectura en espejo, el aprendizaje de la habilidad de leer en espejo se observa cuando las palabras no presentadas previamente se identifican cada vez más rápidamente a lo largo de las repeticiones sucesivas.

El aprendizaje procedimental puede evaluar varios tipos de habilidades: motoras, perceptivo-motoras, perceptivo-cognitivas y cognitivas mediante la realización de diversas tareas diseñadas para examinarlas, por ejemplo, el seguimiento de un disco rotatorio,¹⁵ el seguimiento de la señal¹⁶ o la lectura de un texto transformado geométricamente.¹⁷ A continuación presentamos las tareas que normalmente se han utilizado para evaluar las habilidades procedimentales.

Habilidades motoras y perceptivo-motoras

Las tareas que habitualmente han sido utilizadas para estudiar los aprendizajes procedimentales de tipo motor y perceptivo-motor son el seguimiento de un disco rotatorio o de una señal, la prueba del laberinto de Porteus,¹⁸ el armado de rompecabezas, la tarea de lanzamiento y la tarea de adaptación perceptivo-motora.

El seguimiento de un disco rotatorio (*pursuit rotor test*) consiste en mantener una aguja en contacto con un disco rotatorio. Por lo general, el tiempo de mantenimiento de la aguja sobre el disco aumenta a lo largo de la práctica y la adquisición de esta habilidad procedimental se transfiere a las repeticiones posteriores de la prueba. El seguimiento de una señal (*pursuit tracking task*) consiste en seguir un objetivo que posee un movimiento aleatorio o que evoluciona en relación con dos dimensiones: horizontal y vertical.

La prueba del laberinto (*Porteus maze test*), inspirada en el *vineland mazes* de Porteus,¹⁸ consiste en encontrar el camino correcto del laberinto a partir de un inicio determinado sin levantar el lápiz del papel. El aprendizaje procedimental se traduce por la mejora gradual en tres aspectos: el tiempo de realización de la tarea, el número de veces que los límites son franqueados y el número de veces que se elige caminos sin salida.

La tarea de lanzamiento (*tossing task*) mide la adquisición de la habilidad del lanzamiento de un objeto en función del peso de este y la distancia a la que se lance.

En la tarea de adaptación perceptivo-motora, el sujeto debe reproducir manualmente una figura deformada, a través de unas lentillas que modifican la imagen. Mediante la experiencia se adapta esta respuesta motora. Se considera que la adaptación se debe a modificaciones de los programas motores centrales a través de retroalimentaciones de sus respuestas motoras.¹⁹ La verdadera adaptación perceptivo-motora no es el desarrollo de un cambio consciente de estrategia, sino que se revela cuando se retiran las lentillas y la respuesta motora persiste según los mismos criterios de deformación (*negative after-effect*).

Tareas motoras que utilizan un paradigma de tiempo de reacción serial

Nissen y Bullemer propusieron por primera vez este tipo de tareas para estudiar el aprendizaje procedimental.²⁰ Estriban en una elección espacial caracterizada por una secuencia de imágenes que aparecen en cuatro posiciones, horizontalmente distribuidas sobre la pantalla de una computadora. En la pantalla aparece un asterisco en una de las cuatro posiciones y el sujeto debe presionar la tecla de dirección correspondiente a la posición de dicho asterisco. Una misma secuencia de 10 estímulos es repetida durante cuatro bloques y en el quinto bloque, la secuencia de orden de aparición de los estímulos varía. El individuo desconoce la existencia de la secuencia. Los sujetos normales muestran una reducción del tiempo de reacción a lo largo de los cuatro primeros bloques y un aumento de los tiempos de reacción en el quinto, lo que demuestra el desarrollo de la capacidad procedimental.

Habilidades cognitivas

La tarea que más se ha empleado para estudiar las habilidades cognitivas es la torre de Hanói, que consiste en un zócalo horizontal con tres palos insertados en los cuales se pueden apilar discos de diferentes diámetros. Inicialmente, los discos están apilados sobre un

mismo palo en orden decreciente según su diámetro. La prueba consiste en transportar todos los discos sobre otro palo, desplazándolos de uno en uno, de tal manera que un disco no sea sobrepuesto por un disco de diámetro superior. El objetivo principal no es el aprendizaje habitual de una secuencia particular de movimientos, sino la adquisición de un conjunto de reglas y procedimientos para resolver el problema. De esta misma tarea existen variantes como la torre de Toronto, que utiliza rompecabezas de diferentes complejidades, o la torre de Londres, en la que la configuración del rompecabezas es visualizada constantemente por el sujeto.

Por otro lado, Arroyo Anlló et al.^{21,22} elaboraron una prueba de aprendizaje procedimental de categorización semántica (PLSC), con un paradigma de tiempo de reacción serial similar al de la tarea de Nissen y Bullemer.²⁰ En la pantalla de la computadora, los sujetos ven cuatro categorías semánticas, permanentemente y en la misma posición (en las cuatro esquinas). En medio de la pantalla aparecen palabras que deben clasificarse en una de esas cuatro categorías, presionando la tecla de dirección correspondiente. Los estímulos presentados formaban cinco bloques de 40 palabras diferentes. La misma lista de 40 palabras se utiliza durante los cuatro primeros bloques, sin embargo, en el bloque 5 aparece otra lista de 40 palabras diferentes. El aprendizaje procedimental de la categorización semántica se evalúa a través de tres resultados: la disminución de los tiempos de respuesta del bloque 1 al bloque 4, el tiempo de reacción significativamente más corto en el bloque 5 que en el bloque 1 y el aumento del tiempo de reacción del bloque 4 al bloque 5.

Habilidades perceptivo-cognitivas

Estas son normalmente evaluadas con la lectura en espejo u otras similares como la lectura del texto transformado (*transformed text reading*). Consiste en aprender a leer material verbal presentado “en espejo”. El tiempo necesario de la lectura y los errores son controlados a lo largo de la tarea.

La tarea de lectura del texto transformado modifica un texto normal girando cada letra 180 grados alrededor del eje vertical. Dicha transformación se considera más fácil cuando la lectura se realiza de derecha a izquierda.^{23,24}

Aprendizajes procedimentales en la enfermedad de Alzheimer

Dado que las capacidades procedimentales están siendo consideradas como eje central en la rehabilitación neuropsicológica de los daños cerebrales,²⁵

presentamos una revisión centrada en los aprendizajes procedimentales (*skill learning*) en pacientes que sufren demencia tipo Alzheimer caracterizada por un deterioro cognitivo-conductual progresivo que altera la autonomía cotidiana.

La búsqueda de la literatura relacionada con los aprendizajes procedimentales se realizó en las bases de datos de PubMed y PsycLIT en un periodo de 30 años, de 1980 a 2011. Los términos que se utilizaron en la búsqueda fueron *procedural learning*, *sequence learning*, *motor-skill learning* y *cognitive skill* en combinación con *Alzheimer's disease*. Se identificaron 40 estudios en esta revisión.

Los resultados de la búsqueda están reflejados en el cuadro I, donde se indican las distintas habilidades procedimentales evaluadas por las tareas descritas y si se encuentran preservadas o no.

Habilidades motoras y perceptivo-motoras

En 1983 se llevó a cabo el primer trabajo que estudiaba el aprendizaje de una habilidad perceptivo-motora en un grupo de pacientes con demencia tipo Alzheimer;²⁶ se utilizó la tarea de adaptación perceptivo-motora. Se observó que los pacientes con Alzheimer eran capaces de adquirir la habilidad perceptivo-motora. Paulsen *et al.*²⁷ llegaron a la misma conclusión con una tarea similar a la de Weiner *et al.*,²⁶ que consistía en indicar una línea vertical que estaba desplazada 20 grados a la derecha o izquierda de su posición real, gracias a unas lentillas prismáticas.

La tarea que más se ha utilizado para evaluar las habilidades motoras es el seguimiento de un disco rotatorio. Todos los estudios con pacientes con Alzheimer^{15,28-40} registraron un aprendizaje procedimental preservado, así como un porcentaje de aprendizaje procedimental relativamente comparable al de los sujetos control. Deweer *et al.*³³ demostraron que los pacientes con enfermedad de Alzheimer también fueron capaces de mantener dicha habilidad motora durante un largo intervalo de tiempo, incluso varias semanas después. Al aumentar el número de prácticas en la tarea del seguimiento del disco rotatorio y en la de lanzamiento, Dick *et al.*^{35,41} no observaron un mayor aprendizaje procedimental ni a largo ni a corto plazo. En estudios futuros sería interesante determinar si estos resultados se replican con otras tareas de habilidades procedimentales, considerando el efecto de la fatiga en la adquisición de una habilidad procedimental a través de la práctica de una tarea. Además, Dick *et al.*³⁷ encontraron un mejor aprendizaje procedimental motor con la práctica constante que con la práctica aleatoria, tanto en el seguimiento de un disco rotatorio como en el lanzamiento.⁴² Sugieren que la práctica constante repitiendo un mismo programa

motor no requiere una memoria declarativa intacta, sin embargo, los sujetos dementes experimentan importantes trastornos de memoria declarativa episódica que les impedirían detectar y almacenar las diferencias intrínsecas en condiciones de práctica aleatoria.

Por otro lado, en las cinco investigaciones que utilizaron la prueba del laberinto para evaluar las habilidades perceptivo-motoras se observó que también los pacientes dementes eran capaces de aprender nuevos procedimientos motores.⁴³⁻⁴⁷ Se obtuvieron resultados similares con los rompecabezas⁴⁸ y el dibujo en espejo.⁴⁹⁻⁵² Kuzis *et al.*⁴⁴ y Sabe *et al.*⁴⁵ obtuvieron una mejoría de las habilidades motoras menos importante en los pacientes con enfermedad de Alzheimer en comparación con el grupo control. También observaron resultados semejantes en pacientes con enfermedad de Alzheimer, con y sin síndrome depresivo. Starkstein *et al.*⁴⁶ encontraron que los pacientes dementes con anosognosia mostraban un aprendizaje procedimental menor que aquellos sin anosognosia.

Todos los estudios registraron aprendizajes procedimentales motores y perceptivo-motores preservados, sin embargo, ninguno analizaba a los sujetos que no podían realizar la tarea. La razón por la que los pacientes no efectuaron la tarea pudo no estar relacionada con las alteraciones en el aprendizaje, sino con el grado de complejidad de las instrucciones.⁴⁰

Por otro lado, deben diferenciarse dos aspectos en el aprendizaje motor: los resultados globales del aprendizaje y el porcentaje del aprendizaje procedimental en comparación con los de sujetos normales. Todos los estudios encontraron un aprendizaje motor preservado en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque los resultados globales eran menores que los de los sujetos control. Si solo se considera el porcentaje del aprendizaje procedimental, los estudios muestran resultados menos consistentes. Algunos no indican claramente el porcentaje del aprendizaje en los pacientes dementes comparados con los del grupo control,⁴⁸ incluso algunos no incluyen este grupo.^{34,39,46,47,53}

Tareas motoras que utilizan un paradigma de tiempo de reacción serial

Se identificaron cinco estudios que analizaban los aprendizajes procedimentales motores en pacientes con enfermedad de Alzheimer mediante un paradigma de tiempo de reacción serial.^{40,53-56} Todos mostraban habilidades visuales preservadas o relativamente preservadas, aunque los niveles de ejecución no llegaban a los alcanzados por los grupos control. El aprendizaje procedimental se reflejaba por la disminución en el tiempo de reacción entre los bloques con una secuencia visoespacial fija y un aumento del tiempo de reacción en el último bloque con una secuencia aleatoria, el cual

Cuadro I Investigaciones que analizan las habilidades procedimentales en la enfermedad de Alzheimer

Perceptivo-motoras	Tiempo de reacción serial	Habilidades cognitivas	Perceptivo-cognitivas
<i>Pursuit rotor</i>			Lectura en espejo
+ Corkin <i>et al.</i> (1986)	± Knopman y Nissen (1987)	+ Arroyo-Anlló <i>et al.</i> (2012)	– Grober (1985)
+ Eslinger y Damasio (1986)	+ Grafman <i>et al.</i> (1990)		– Grober <i>et al.</i> (1992)
+ Heindel <i>et al.</i> (1988)	± Knopman (1991)		+ Deweer <i>et al.</i> (1993)
+ Heindel <i>et al.</i> (1989)	+ Ferraro <i>et al.</i> (1993)		– Merbah <i>et al.</i> (2011)
+ Deweer <i>et al.</i> (1991)	± Willingham <i>et al.</i> (1997)		
+ Bondi <i>et al.</i> (1993)			Lectura de texto transformado
+ Deweer <i>et al.</i> (1994)			+ Christensen <i>et al.</i> (1992)
+ Beatty <i>et al.</i> (1995)			+ Huberman <i>et al.</i> (1994)
+ Dick <i>et al.</i> (1995)			
+ Willingham <i>et al.</i> (1997)			
+ Libon <i>et al.</i> (1998)			
+ Jacobs <i>et al.</i> (1999)			
+ Dick <i>et al.</i> (2001)			
+ Dick <i>et al.</i> (2003)			
<i>Adaptación perceptivo-motora</i>			
+ Weiner <i>et al.</i> (1983)			
+ Paulsen <i>et al.</i> (1993)			
<i>Laberinto</i>			
+ Grosse y Wilson (1991)			
+ Kuzis <i>et al.</i> (1999)			
+ Sabe <i>et al.</i> (1995)			
+ Starkstein <i>et al.</i> (1997)			
+ Taylor (1998)			
<i>Lanzamiento</i>			
+ Dick <i>et al.</i> (1996)			
+ Dick <i>et al.</i> (2000)			
<i>Rompecabezas</i>			
+ Poe y Seifert (1997)			
<i>Dibujo en espejo</i>			
+ Gabrieli <i>et al.</i> (1993)			
+ Hirono <i>et al.</i> (1997)			
+ Rouleau <i>et al.</i> (2002)			
+ Mochizuki <i>et al.</i> (2004)			
+ Habilidad preservada	± Habilidad no preservada	– Resultados no-homogéneos	

no llegaba a los tiempos de reacción del primer bloque. Los resultados eran inferiores y mucho más variables que los del grupo control.^{40,55}

Knopman y Nissen⁵⁴ sugirieron que ciertos datos de su trabajo podrían comprometer la conclusión de un aprendizaje procedimental totalmente intacto en pacientes con Alzheimer: observaron que aunque la interacción entre bloque y grupo no llegaba a ser estadísticamente significativa, el aumento del tiempo de reacción entre los bloques 4 y 5 en el grupo con Alzheimer era menos importante que en el grupo control. Además, 32 % de los pacientes no aprendió la secuencia repetida a lo largo de los cuatro primeros bloques, lo que reflejaba la ausencia de tiempos de respuesta más lentos durante el bloque 5 en comparación con el bloque 4. En 1991, Knopman⁵⁵ registró resultados similares con la misma tarea de tiempo de reacción serial y que la mayoría de los pacientes mantenía dicha habilidad procedimental a largo plazo, comparable a la del grupo control.

Grafman *et al.*⁵³ demostraron que los pacientes con Alzheimer eran capaces de un aprendizaje procedimental como el grupo control, sin embargo, los grupos diferían en la edad y los tiempos de reacción del grupo con Alzheimer eran más cortos que los obtenidos por los pacientes de Knopman y Nissen.⁵⁴ Ferraro *et al.*⁵⁶ sugirieron que ello podría deberse al grado de severidad de la demencia. Así, estudiaron dos grupos con Alzheimer: uno con demencia leve y otro con demencia moderada. Los resultados del grupo con demencia tipo Alzheimer leve eran similares a los del grupo con Alzheimer del estudio de Grafman. Esos dos grupos de pacientes con enfermedad de Alzheimer mostraban un aprendizaje procedimental relativamente normal. Sin embargo, el grupo con demencia tipo Alzheimer moderada a severa manifestaba un aprendizaje de la secuencia menos importante que el que tenía severidad leve. Ello sugería una interrupción (*breakdown*) en el aprendizaje procedimental, que pudiera deberse a lesiones neuronales más extendidas⁵ o la necesidad de importantes recursos atencionales durante la tarea de memoria procedimental,²⁰ frecuentemente deficitarios en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.^{1,2} No encontramos otro trabajo que tuviera en cuenta la severidad de la demencia en el aprendizaje procedimental.

Habilidades cognitivas

Los paradigmas de tiempo de reacción serial presentados han sido utilizados para evaluar aspectos motores y cognitivos, en particular léxico-semánticos, como la tarea de aprendizaje procedimental de la categorización semántica (PLSC),²² que se validó en una población normal de 110 sujetos. Los resultados mostraron una mejoría en los tiempos de reacción durante los

cuatro primeros bloques y aumento en el quinto, sin llegar a sobrepasar el tiempo de reacción del primer bloque. El estudio concluía que la población normal fue capaz de desarrollar la habilidad para categorizar material verbal a través de la realización de la tarea, sin identificar efecto alguno de la edad o del nivel de estudios sobre el aprendizaje procedimental.

Un trabajo reciente⁵⁷ aplicó la tarea PLSC con el fin de analizar el aprendizaje procedimental de la categorización semántica en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer de severidad muy moderada. Los pacientes obtenían resultados mediocres en la clasificación semántica de los reactivos verbales, pero eran capaces de adquirir la habilidad procedimental semántica, reflejada por una disminución de los tiempos de reacción durante los primeros cuatro bloques y una mejora del tiempo de reacción en el bloque quinto, en el que se presentaba un nuevo material verbal, en comparación con el primer bloque. No se analizó el efecto de la severidad de la demencia, ya que se eliminaron *a priori* los pacientes incapaces de comprender la consigna. Ferraro *et al.*⁵⁶ encontraron un efecto de la severidad de la demencia sobre el aprendizaje procedimental motor en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, utilizando una tarea de tiempo de reacción serial. Solo el grupo con enfermedad de Alzheimer con severidad muy moderada reflejaba un aprendizaje preservado.

Finalmente, no identificamos investigaciones de aprendizajes procedimentales cognitivos que utilizaran la torre de Hanói o sus variantes.

Habilidades perceptivo-cognitivas

Los aprendizajes procedimentales de tipo perceptivo-cognitivos verbal han sido frecuentemente estudiados mediante la lectura en espejo.⁵⁸⁻⁶⁰ No obstante, se encontraron pocos estudios acerca de las habilidades perceptivo-verbales en pacientes con enfermedad de Alzheimer.^{59,60} Los trabajos que estudiaron las habilidades perceptivo-cognitivas llegaron a resultados contradictorios.

Grober *et al.*^{60,61} notaron que los pacientes con Alzheimer no adquirían la habilidad de leer en espejo. Podían leer más rápido palabras “en espejo” repetidas, pero la facilidad para esa lectura no se obtenía en las nuevas palabras.⁶⁰ Por su parte, Deweer *et al.*⁵⁹ encontraron un aprendizaje procedimental intacto en el grupo con enfermedad de Alzheimer, reflejado en la mejoría de los resultados en la lectura de las palabras no repetidas en la segunda sesión comparados con los de la primera sesión. Cohen y Squire⁵⁸ y Masson¹³ sugirieron que el desarrollo de esa habilidad procedimental perceptivo-verbal podría explicarse por un efecto *priming* de las letras que formaban las palabras.

Masson¹³ construyó una tarea de lectura en espejo: en la fase de entrenamiento utilizó palabras formadas por 13 letras que no aparecían en las nuevas palabras de la fase de estudio. El grupo de sujetos jóvenes estudiados no mostró un aprendizaje procedimental intacto, lo que sugirió que la mejoría de los resultados en la lectura en espejo podría deberse a un efecto *priming* de las letras.

Resultados similares fueron encontrados en pacientes con enfermedad de Parkinson y en personas de más de 65 años de edad.⁶² Otra razón argumentada para explicar los resultados fueron la complejidad de la tarea y que la dirección de la lectura era de izquierda a derecha. Por ello, Merbah *et al.*⁶³ modificaron la tarea de Masson, de tal manera que la lectura se producía de derecha a izquierda y se usaban letras mayúsculas y pseudopalabras, para intentar disminuir la complejidad de la tarea de lectura en espejo. Los resultados revelaron que el grupo con enfermedad de Alzheimer no era capaz de desarrollar una nueva habilidad procedimental como el grupo control. Ello llevó a sugerir que la lectura en espejo no puede explicarse solo por un efecto de *priming*, sino que se requieren capacidades abstractas para transformar el texto, que se desarrollan gracias a asociaciones del córtex frontal y parietal, las cuales frecuentemente están alteradas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Kassubek *et al.*¹⁰ apoyaron esta sugerencia en su investigación acerca de los cambios en la activación cerebral funcional que se producen antes y después de realizar la tarea de lectura en espejo.

Por otra parte, Huberman *et al.*⁶⁴ y Christensen *et al.*⁶⁵ pusieron en evidencia unas capacidades procedimentales preservadas en enfermos con Alzheimer, utilizando una tarea de “lectura de un texto transformado”,⁶⁶ que ponía en juego habilidades perceptivo-cognitivas similares a las de la lectura en espejo. No obstante, parece ser que la tarea de lectura de un texto transformado genera menor complejidad que la tarea clásica de lectura en espejo.

Conclusiones

En general, esta revisión de las investigaciones que estudian las habilidades procedimentales en pacientes con Alzheimer revela que los resultados son heterogéneos en función del tipo de aprendizaje procedimental que se analice.

En cuanto a las habilidades motoras y perceptivo-motoras, todos los estudios muestran que los enfermos con Alzheimer son capaces de aprender o reaprenderlas bajo condiciones específicas. Los datos experimentales muestran que los aprendizajes procedimentales motor y perceptivo-motor están preservados, indepen-

dientemente de la tarea que se haya utilizado (seguimiento del disco rotatorio, la prueba del laberinto o la lectura o trazado en espejo). Los pacientes son capaces de adquirir habilidades motoras sin consciencia de ello, simplemente a través de la repetición de la tarea. Sin embargo, los resultados de los sujetos con enfermedad de Alzheimer no suelen llegar a los niveles de los sujetos control y el porcentaje de aprendizaje procedimental dependerá de la tarea.

Respecto a las tareas motoras que utilizan un paradigma de tiempo de reacción serial, los estudios no reflejaron resultados tan consistentes como los que utilizaron otras tareas para medir la habilidad motora o perceptivo-motora, pero globalmente se observó que los pacientes eran relativamente capaces de desarrollar las habilidades procedimentales, aunque sus niveles de ejecución no llegaban tampoco a niveles similares a los alcanzados por los grupos control.

En cuanto a las habilidades cognitivas, no identificamos investigaciones en pacientes con enfermedad de Alzheimer en las se utilizara las torres de Hanói, de Toronto o de Londres. Sin embargo, un análisis muy reciente identificó que los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada eran capaces de clasificar semánticamente palabras a través de la práctica constante de una tarea procedimental de tiempo de reacción serial.

Los resultados de los estudios llevan a conclusiones contradictorias respecto a las habilidades perceptivo-cognitivas, probablemente por la heterogeneidad clínica de los pacientes y las diferentes metodologías de evaluación de la memoria. Al parecer, en ocasiones resulta difícil interpretar los resultados de la lectura en espejo, la tarea más utilizada, ya que conlleva un *priming* perceptivo y un aprendizaje procedimental. Las metodologías empleadas entrañan dificultades para interpretar los resultados: el control de las variables intrínsecas a la propia tarea (repetición organizada en bloques o la repetición masiva, duración de la repetición, efecto del grado de rotación de las letras, etcétera) y de las variables del propio material verbal seleccionado (influencia de las letras utilizadas, palabras en letras mayúsculas o minúsculas, etcétera).

Otra manera de estudiar las capacidades procedimentales ha sido el análisis de los efectos de los diferentes neurotransmisores agonistas y antagonistas. Kopelman y Corn⁶⁷ evaluaron los efectos del bloqueo colinérgico sobre la memoria de los sujetos normales. Confirmaron que la escopolamina afectaba al aprendizaje declarativo pero no así la memoria semántica, la de los hechos antiguos ni el aprendizaje procedimental explorado mediante lectura en espejo. Esos autores sugirieron que la disfunción colinérgica podría no estar relacionada con el déficit de aprendizaje procedimental constatado en los pacientes con Alzheimer.

Christensen *et al.*⁶⁵ señalaron que las diferencias entre las perturbaciones cognitivas entre los sujetos normales con una amnesia provocada farmacológicamente y los pacientes con Alzheimer se debían en parte a la heterogeneidad de estos últimos. De tal forma, compararon pacientes con enfermedad de Alzheimer de distintos grados de severidad con sujetos jóvenes con resultados anómalos por el efecto de la escopolamina. La hipótesis fue que si la depleción colinérgica es un modelo válido del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, los pacientes presentarían perturbaciones en los aprendizajes declarativos y resultados normales en las pruebas de la memoria inmediata, semántica, procedimental y de inteligencia verbal. Los resultados no confirmaron este modelo colinérgico. Por el contrario, los sujetos con enfermedad de Alzheimer moderada mostraban un perfil de resultados similar al de los sujetos normales jóvenes con escopolamina. Por lo tanto, el grupo con Alzheimer confirmaba ciertas observaciones del trabajo de Kopelman y Corn.⁶⁷

En cuanto a la memoria procedimental explorada con la lectura de un texto transformado, Christensen *et al.*⁶⁵ encontraron resultados similares en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y los sujetos con escopolamina de otros estudios.^{67,68} Los pacientes con Alzheimer desarrollaban la habilidad de leer textos transformados, aunque sus resultados eran más lentos y con más errores. Además, no reconocían los textos repetidos previamente durante el aprendizaje. Sugirieron que la disfunción colinérgica podría ser responsable de las perturbaciones cognitivas en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer donde la depleción de ese neurotransmisor está muy limitada.

Otras investigaciones acerca del papel del sustrato neuroquímico en los aprendizajes procedimentales han revelado que las habilidades procedimentales no dependen de la integridad funcional del sistema de la memoria declarativa y, por lo tanto, de las estructuras del circuito de Papez, esencial en los aprendizajes explícitos. Los resultados en neuropatologías que comprometen circuitos corticosubcorticales —en especial si involucran el cuerpo estriado o el cerebelo— indican que las capacidades procedimentales están deterioradas en ciertos sujetos, pero no en ciertas tareas específicas.⁶⁹

Dada la heterogeneidad de las observaciones, Squire⁷⁰ propuso un conjunto de habilidades dependientes de un sistema de tratamiento especializado. Sugirió una serie de sistemas procedimentales específicos para cada tarea, que funcionan en paralelo. Alexander *et al.*⁷¹ propuso que la organización de los ganglios de la base podría sustentar los diferentes aspectos de la memoria procedimental: un circuito motor, dos circuitos cognoscitivos (uno dorso-lateral-

prefrontal y otro órbito-frontal lateral) y un último circuito cingular anterior. No obstante, tal modelo se arriesgaba a ser modificado constantemente para adaptarse a las nuevas observaciones, sin por ello permitir comprender la naturaleza y los procesos de la memoria procedimental.

Por otro lado, Perani *et al.*⁷² encontraron que los valores metabólicos de los ganglios de la base, del córtex asociativo frontal y del cerebelo, medidos por la tomografía de emisión de positrones, son los mejores predictores de los resultados del aprendizaje procedimental en los pacientes con Alzheimer (correlación de 0.93). No obstante, en la demencia de Alzheimer también se observó atrofia y disfunción de los neurotransmisores del núcleo caudado.⁷³ Kassubek *et al.*¹⁰ investigaron los cambios cerebrales funcionales que se producen antes y después de la lectura en espejo. Sugirieron que dicha tarea procedimental dependía parcialmente de las regiones corticales frontales y parietooccipitales. La incapacidad de desarrollar esa habilidad perceptivo-cognitiva en los pacientes con Alzheimer podría deberse a la disfunción detectada en dichas zonas cerebrales desde etapas muy tempranas de la enfermedad, que se caracteriza por lesiones en los córtex asociativos y en el hipocampo, con relativa preservación de las regiones subcorticales como los ganglios grises de la base. Así, se hipotetiza que las habilidades motoras y perceptivo-motoras dependerán de regiones subcorticales,⁵⁹ mientras que las habilidades perceptivo-cognitivas dependerían menos de áreas subcorticales.⁶³

Por último, las habilidades procedimentales podrían ser consideradas una vía esencial de rehabilitación neuropsicológica en la demencia tipo Alzheimer,²⁵ dado que la memoria procedimental es más resistente al deterioro mental que la memoria declarativa.⁷⁴

Actualmente es posible que la interacción entre tratamientos farmacológicos y no farmacológicos sea la vía más beneficiosa para mantener la autonomía del paciente.⁷⁵⁻⁷⁷ En sus programas de rehabilitación, los terapeutas ocupacionales podrían aprovechar la preservación de las habilidades procedimentales motoras y las perceptivo-motoras en la enfermedad de Alzheimer. Más aún, sería de mayor ayuda si entre los protocolos de evaluación de la memoria en la enfermedad de Alzheimer se pudiesen incluir tareas de aprendizaje procedimental, con el fin de ayudar a programar actividades de rehabilitación más eficaces para la autonomía en las actividades cotidianas del enfermo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aDepartamento de Psicología, Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla-León, España

^bFacultad de Psicología y Logopedia, Universidad Pontificia de Salamanca, España

^cClínica de Memoria de Daño Cerebral, Salamanca, España

^dUnidad de Neuropsicología y Rehabilitación, Centro Hospitalario Regional de Poitiers, Facultad de Medicina y Farmacia, Poitiers, Francia

Comunicación con: Eva Ma. Arroyo-Anlló

Correo electrónico: anlloa@usal.es

Referencias

- Collette F, van der Linden M, Juillerat AC, et al. A cognitive neuropsychological approach to Alzheimer's disease. En: Mulligan R, van der Linden M, Juillerat AC, editores. *Clinical management of early Alzheimer's disease*. Mahwah, NJ: Erlbaum; 2003. p. 35-73.
- Duong A, Whitehead V, Hanratty K, et al. The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2006;44(10):1928-35.
- Bergson H. *Matière et mémoire*. Paris: Alcan; 1896.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):11-21.
- Squire LR. Mechanisms of memory. *Science*. 1986;232(4758):1612-9.
- Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol*. 1987;6(2):67-80.
- Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1985;11(13):501-18.
- Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253(5026):1380-6.
- Tulving E. How many memory systems are there? *Am Psychol*. 1985;40(4):385-98.
- Kassubek J, Schmidtke K, Kimmig H, et al. Changes in cortical activation during mirror reading before and after training: an fMRI study of procedural learning. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001;10(3):207-17.
- Schacter DL. Implicit memory: history and current status. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1987;13(3):501-18.
- Squire LR, Cohen NJ. Human memory and amnesia. En: Lynch G, McGaugh JI, Weinberger NM, editores. *Neurobiology of learning and memory*. New York: Guilford; 1984. p. 3-64.
- Masson ME. Identification of typographically transformed words: instance-based skill acquisition. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1986;12(4):479-88.
- Schwartz BL, Hashtroudi S. Priming is independent of skill learning. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1991;17(6):1177-87.
- Heindel WC, Butters N, Salmon DP. Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behav Neurosci*. 1988;102(1):141-7.
- Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, et al. Procedural memory in Parkinson's disease: impairment motor but not visual perceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990;12:323-39.
- Kolers PA. Memorial consequences of automatized encoding. *J Expl Psychol*. 1975;1(6):689-701.
- Porteus SD. *The maze test and clinical psychology*. Oxford, England: Pacific Books; 1959.
- Butters N, Salmon D, Heindel WC. Specificity of memory deficits associated with basal ganglia dysfunction. *Rev Neurol*. 1994;150(8-9):580-7.
- Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cogn Psychol*. 1987;19(1):1-32.
- Arroyo-Anlló EM, Gil R, Esperet E, et al. Aprendizaje procedimental en un grupo de afásicos. *Rev Neurol*. 1998;27:926-32.
- Arroyo-Anlló EM, Ingrand P, Gil R, et al. Procedural learning of semantic categorization: a study of 110 non-disabled individuals. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2007;2(6):366-74.
- Kolers PA, Perkins DN. Spatial and ordinal components of form perception and literacy. *Cogn Psychol*. 1975;7(2):228-67.
- Moscovitch M, Winocur G, McLachlan D. Memory as assessed by recognition and reading time in normal and memory-impaired people with Alzheimer's disease and other neurological disorders. *J Exp Psychol Gen*. 1986;115(4):331-47.
- van Halteren-van Tilborg IA, Scherder EJ, Hulstijn W. Motor-skill learning in Alzheimer's disease: a review with an eye to the clinical practice. *Neuropsychol Rev [internet]*. 2007;17(3):203-12. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2039835/>
- Weiner MJ, Hallett M, Funkenstein HH. Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology*. 1983;33(6):766-72.
- Paulsen JS, Butters N, Salmon DP, et al. Prism adaptation in Alzheimer's and Huntington's disease. *Neuropsychology*. 1993;7(1):73-81.
- Corkin S, Galbrieli JDE, Stanger BZ, et al. Skill learning and priming in Alzheimer's disease (AD). *Neurology*. 1986;36(Suppl 1):296.
- Eslinger PJ, Damasio AR. Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *J Neurosci*. 1986;6(10):3006-9.
- Heindel WC, Salmon DP, Shults CW, et al. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci [internet]*. 1989;9(2):582-7. Disponible en <http://www.jneurosci.org/content/9/2/582.long>
- Deweert B, Ergis AM, Fossati P. Mémoire implicite et mémoire explicite dans la maladie d'Alzheimer. En: Boller F, Forette F, editores. *Mémoire et Vieillessement, Actes du 6ème Colloque de la Fondation Nationale de Gérontologie*. Paris: Maloine; 1991. p. 40-64.

32. Bondi MW, Kaszniak AW, Rapcsak SZ, et al. Implicit and explicit memory following anterior communicating artery aneurysm rupture. *Brain Cogn*. 1993;22(2):213-29.
33. Deweer B, Ergis AM, Fossati P, et al. Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex*. 1994;30(1):113-26.
34. Beatty WW, Scott JG, Wilson DA, et al. Memory deficits in a demented patient with probable corticobasal degeneration. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1995;8(2):132-6.
35. Dick MB, Nielson KA, Beth RE, et al. Acquisition and long-term retention of a fine motor skill in Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 1995;29(3):294-306.
36. Dick MB, Andel R, Bricker J, et al. Dependence on visual feedback during motor skill learning in Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychol Cognition*. 2001;8(2):120-36.
37. Dick MB, Hsieh S, Bricker J, et al. Facilitating acquisition of a continuous motor task in healthy older adults and patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2003;17(2):202-12.
38. Jacobs DH, Adair JC, Williamson DJ, et al. Apraxia and motor-skill acquisition in Alzheimer's disease are dissociable. *Neuropsychologia*. 1999;37(7):875-80.
39. Libon DJ, Bogdanoff B, Cloud BS, et al. Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus, and subcortical white alterations in Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(1):30-41.
40. Willingham DB, Peterson EW, Manning C, et al. Patients with Alzheimer's disease who cannot perform some motor skills show normal learning of other motor skills. *Neuropsychology*. 1997;11(2):261-71.
41. Dick MB, Shankle RW, Beth RE, et al. Acquisition and long-term retention of a gross motor skill in Alzheimer's disease patients under constant and varied practice conditions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1996;51(2):103-11.
42. Dick MB, Hsieh S, Dick-Muehlke C, et al. The variability of practice hypothesis in motor learning: does it apply to Alzheimer's disease? *Brain Cogn*. 2000;44(3):470-89.
43. Grosse DA, Wilson RS, Fox JH. Maze learning in Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 1991;15(1):1-9.
44. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12(4):265-9.
45. Sabe L, Jason L, Juejati M, et al. Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1995;17(6):841-8.
46. Starkstein SE, Sabe L, Cuerva AG, et al. Anosognosia and procedural learning in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10(2):96-101.
47. Taylor R. Spiral maze performance in dementia. *Percept Mot Skills*. 1998;87(1):328-30.
48. Poe MK, Seifert LS. Implicit and explicit tests: evidence for dissociable motor skills in probable Alzheimer's dementia. *Percept Mot Skills*. 1997;85(2):631-4.
49. Gabrieli JDE, Corkin S, Mickel SF, et al. Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behav Neurosci [Internet]*. 1993;107(6):899-910. Disponible en <http://web.mit.edu/bnl/pdf/Gabrieli%20et%20al.%201993.pdf>
50. Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, et al. Procedural memory in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8(4):210-6.
51. Rouleau I, Salmon DP, Vrbancic M. Learning, retention and generalization of a mirror tracing skill in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002;24(2):239-50.
52. Mochizuki-Kawai H, Kawamura M, Hasegawa Y, et al. Deficits in long-term retention of learned motor skills in patients with cortical or subcortical degeneration. *Neuropsychologia*. 2004;42(13):1858-63.
53. Grafman J, Weingartner H, Newhouse PA, et al. Implicit learning in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23(2):94-101.
54. Knopman DS, Nissen MJ. Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1987;37(5):784-8.
55. Knopman D. Long-term retention of implicitly acquired learning in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991;13(6):880-94.
56. Ferraro FR, Balota DA, Connor LT. Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. *Brain Cogn*. 1993;21(2):163-80.
57. Arroyo-Anlló EM, Ingrand P, Gil R. Improvement of semantic categorization through procedural learning in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(1):121-9.
58. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*. 1980;210(4466):207-10.
59. Deweer B, Pillon B, Michon A, et al. Mirror reading in Alzheimer's disease: normal skill learning and acquisition of item-specific information. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15(5):789-804.
60. Grober E, Ausubel R, Sliwinski M, et al. Skill learning and repetition priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 1992;30(10):849-58.
61. Grober E. Encoding of item specific information in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1985;6:614.
62. Bondi MW, Kaszniak AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991;13(2):339-58.
63. Merbah S, Salmon E, Meulemans T. Impaired acquisition of a mirror-reading skill in Alzheimer's disease. *Cortex*. 2011;47(2):157-65.
64. Huberman M, Moscovitch M, Freedman M. Comparison of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease on different explicit and implicit tests of memory. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1994;7(3):185-93.
65. Christensen H, Maltby N, Jorm AF, et al. Cholinergic "blockade" as a model of the cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Brain*. 1992;115(Pt 6):1681-99.

66. Moscovitch M, Winocur G, McLachlan D. Memory as assessed by recognition and reading time in normal and memory impaired people with Alzheimer's disease and other neurological disorders. *J Exp Psychol Gen.* 1986;115(4):331-47.
67. Kopelman MD, Corn TH. Cholinergic "blockade" as a model for cholinergic depletion: a comparison of the memory deficits with those of Alzheimer-type dementia and the alcoholic Korsakoff syndrome. *Brain.* 1988;111(Pt 5):1079-110.
68. Nissen MJ, Knopman DS, Schacter DL. Neurochemical dissociation of memory systems. *Neurology.* 1987;37(5):789-94.
69. Arroyo-Anlló EM, Gil-de Castro R, Rosier M, et al. Aprendizajes procedimentales y enfermedades neurológicas. *Rev Neurol.* 1999;29(12):1246-67.
70. Squire LR. *Memory and brain.* New York: Oxford University Press; 1987.
71. Alexander G, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9:357-81.
72. Perani D, Bressi S, Cappa SF, et al. Evidence of multiple memory systems in the human brain A. FDG PET metabolic study. *Brain.* 1993;116:903-19.
73. Pearce BR, Palmer AM, Bowen DM, et al. Neurotransmitter dysfunction and atrophy of the caudate nucleus in Alzheimer's disease. *Neurochem Pathol.* 1984;2(4): 221-32.
74. Van Cranenburg B. Neurorevalidatie; uitgangspunten voor therapie en training na hersenletsel. Maarsse: Elsevier Gezondheidszorg; 2004.
75. Luijpen MW, Scherder EJA, van Someren EJ, et al. Non-pharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients: a comparison with cholinesterase inhibitors. *Rev Neurosci.* 2003;14(4): 343-68.
76. De Vreese LP, Neri M, Fioravanti M, et al. Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(8):794-809.
77. Clare L. Rehabilitation for people with dementia. En: Wilson BA, editor. *Neuropsychological rehabilitation, theory and practice.* Lisse: Swets & Zeitlinger; 2003.