

ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y MEMORIA ASOCIATIVA

BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY AND ASSOCIATIVE MEMORY

Jorge Mario Andreau, Santiago Torres Batán, Alberto Andrés Iorio.

Universidad del Salvador-IBYME-CONICET
mario.andreau@usal.edu.ar

RESUMEN

La mayoría de nuestros recuerdos son creados y recuperados por asociación. La memoria asociativa (MA) ha despertado grandes interrogantes en cuanto al curso temporal de sus procesos (por ejemplo, codificación y recuperación). La importancia del estudio del curso temporal de la MA radica en el hecho de que es el tipo de memoria que utilizamos en la vida diaria y, además, su alteración es un signo patognomónico de ciertos trastornos del estado del ánimo y enfermedades neurodegenerativas. La técnica de Potenciales relacionados con eventos (ERP) nos brinda la posibilidad del análisis del curso temporal de la memoria con un alto nivel de precisión. Las investigaciones de la memoria mediante ERP estudian mayormente la memoria episódica mediante el paradigma “viejo/nuevo”. En la presente revisión analizamos los pros y contras de estos estudios y se proponen alternativas experimentales para abordar el estudio del curso temporal de la memoria asociativa mediante la técnica de ERP.

PALABRAS CLAVE: Memoria asociativa; Potenciales Relacionados con Eventos; Actividad eléctrica cerebral; Funciones cognitivas.

ABSTRACT

Most of our memories are created and remembered by association. Nevertheless, the time course of associative memory (AM) is still unknown. This subject is critical since AM

is the type of memory we use in everyday life and its impairment leads to well known neurodegenerative diseases and to a different types of mood disorders. Event related potentials technique (ERP) gives us the possibility to study the time course of AM with a high temporal resolution. Memory studies by means of ERP investigate mostly episodic memory with the so called old/new paradigm. The present review focus on the pros and cons of those studies and suggest new experimental alternatives to study of the temporal course of AM through ERP.

KEYWORDS: Associative Memory; Event Related Potentials; Brain Electrical Activity; Cognitive Functions.

1. Reconocimiento versus memoria asociativa

Cuando se nos presenta un estímulo que hemos visto previamente (por ejemplo, un perro) podemos reconocerlo en base a sus atributos físicos (color de su pelaje, su tamaño, etc.), no obstante, la mayor parte del tiempo necesitamos recordar otras características asociadas a los estímulos que percibimos, como el nombre del perro. De forma que, cuando vemos el estímulo nuevamente, no solo reconocemos haberlo visto antes, sino que además podemos recordar otros atributos asociados a él. En la primera situación (reconocimiento), la información está ligada a un proceso cognitivo en el cual el estímulo es recordado sin evocar otros aspectos relacionados (Paller *et al.*, 2007). Por otro lado, recordar la asociación entre estímulos o ítems que no tenían relación previa (un cuerpo de doce caras con la palabra “dodecaedro”, por ejemplo) involucra no solo la memoria de reconocimiento sino además la “memoria asociativa” (MA [Miyashita, 2004; Suzuki, 2005; Miyashita, 1991; 2004; Andreau & Funahashi, 2011; Tibon & Levy, 2013; Ison *et al.*, 2015]). La MA hace referencia al tipo de memoria que conecta dos o más ítems o eventos de tal forma que la evocación de uno se asocia a la evocación del otro (Wang *et al.*, 2016). Es, además, el tipo de memoria que utilizamos en la vida diaria (Matzen *et al.*, 2015).

Ciertos estudios neuropsicológicos han hallado que el recuerdo de estas memorias es más complejo y laborioso que el simple reconocimiento (Miyashita, 2004, Ison *et al.*, 2015). Tal es así, que la incapacidad para denominar correctamente los objetos, o traer a colación un término específico (durante una conversación, para citar un contexto posible), se denomina “anomia” y es el síntoma más evidente de varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia semántica, etc. [Reilly *et al.*, 2011; Silagi *et al.*, 2015; Bayles & Tomoeda, 1983]).

La MA también se ha vinculado con algunos trastornos del estado de ansiedad, como ser el trastorno por estrés postraumático y ciertas fobias (Johansen, *et al.*, 2011). El avance tecnológico ha guiado el desarrollo de técnicas que nos permiten analizar la actividad eléctrica cerebral asociada a determinadas funciones cognitivas y, de esa manera, ir reconstruyendo de a poco sus bases neurales. Es así que se abre la posibilidad del estudio de los correlatos neurales de la MA, lo cual es relevante no solo debido a que se trata del tipo de memoria que usamos día a día (Deese & Hulse, 1967), sino porque su alteración, tanto en su déficit como en su exacerbación, es patognomónica de algunas enfermedades neurodegenerativas y trastornos del estado del ánimo más frecuentes.

2. Potenciales relacionados con eventos

La electroencefalografía (EEG) es el registro continuo de campos eléctricos a través de electrodos ubicados en el cuero cabelludo. Esos campos eléctricos se observan como ondas oscilatorias que brindan información clínica muy valiosa para diversos estudios neurológicos (trastornos epilépticos y alteraciones del sueño) y algunos estudios científicos, como investigaciones relacionadas con los ritmos cerebrales. Desafortunadamente, el EEG es una medida grosera para sacar conclusiones acerca de los correlatos neurales de las funciones cognitivas. No obstante, dentro de la señales de EEG, se encuentran las respuestas asociadas

a eventos cognitivos específicos. Es posible extraer esas respuestas del total de la señal EEG simplemente mediante el método de promediación. Las respuestas específicas que surgen de la promediación de las ondas EEG se denominan “potenciales relacionados con eventos” (ERP, según sus siglas en inglés) para denotar el hecho de que se trata de potenciales eléctricos que se relacionan con eventos puntuales (Luck, 2014). Aunque los ERP utilizan la misma información eléctrica que el EEG, pueden mostrarnos actividad relacionada con las funciones cognitivas (Bressler, 2002). De tal forma que la presentación de un evento específico producirá ondas particulares que, luego de ser promediadas, se analizarán tomando en cuenta las diferencias de voltajes. Esas diferencias —por ejemplo entre una condición experimental y una condición control— son tomadas como indicadores de la actividad de un grupo de neuronas que subyacen a los electrodos de registro (Handy, 2005).

Usualmente, la actividad cognitiva asociada a una tarea se observa durante el período de tiempo que va desde el momento en que se presenta un estímulo hasta aproximadamente un segundo después de la desaparición de dicho estímulo. En ese período (de cero a un segundo, medidos en milisegundos), el ERP nos dará información valiosa de la actividad eléctrica cerebral asociada a diversas funciones cognitivas. La técnica de ERP permite también, aunque de una forma menos precisa que otras técnicas de neuroimágenes, observar la distribución topográfica de la actividad eléctrica cerebral a lo largo del cuero cabelludo (Wilding, 2000). Esto permite discriminar de una forma muy general la localización de diferentes componentes presentes en tareas cognitivas.

La señal de ERP surge como producto a la actividad sincronizada de un gran número de neuronas —usualmente, las grandes neuronas piramidales ubicadas en la cuarta capa de la neocorteza—, en una escala temporal similar a la de la actividad de las neuronas individuales (Bressler, 2000). Esos campos eléctricos locales son generados principalmente en las dendritas apicales de las neuronas piramidales y son el producto de la suma de los campos

extracelulares generado por la actividad postsináptica (PPS, según sus siglas en inglés [Lopes da Silva, 2004]). Para poder generar una actividad lo suficientemente potente que nos permita su registro en el cuero cabelludo, las neuronas deben estar perpendiculares a la zona del cuero cabelludo en donde se encuentra el electrodo de registro. Esta disposición genera un “dipolo”, que consiste en el movimiento de la corriente provocado por los campos eléctricos cargados positiva y negativamente (Kutas & Dale, 1997). Esto representa una limitación de la técnica del ERP, puesto que muchas actividades eléctricas importantes no pueden ser registradas por no organizarse en capas (como la actividad del tálamo) o por encontrarse profundas en el cerebro (por ejemplo, núcleos mesencefálicos [Coles & Rugg, 1995]).

El registro y análisis de los ERPs constituye actualmente uno de los procedimientos más utilizados por los investigadores en neurociencias cognitivas para investigar procesos asociados con la memoria (Rugg & Curran, 2007). Su capacidad para demostrar en forma directa la actividad electrofisiológica provocada por eventos experimentales discretos, su alta resolución temporal y su bajo costo, la posicionan como la mejor técnica para el estudio del curso temporal de varios procesos cognitivos (Dhond *et al.*, 2005).

2.1. ERP y memoria

En la búsqueda del curso temporal de los procesos cognitivos, los ERPs nos brindan una medida momento a momento de la actividad de la corteza cerebral que tiene lugar durante el procesamiento de diferentes estímulos (Luck, 2014). El uso de esta técnica aplicada al estudio de la memoria es importante puesto que nos ayuda a comprender un poco más la dinámica neurofisiológica de la memoria humana (Friedman & Johnson, 2000; Rugg & Allan, 2000).

La gran mayoría de los estudios de ERP referidos a la memoria fueron diseñados para investigar los procesos que subyacen, no a la MA, sino a la memoria de “reconocimiento” (Johnson, 1995; Rugg & Coles, 1995). Tradicionalmente, en estos estudios se le suele dar al sujeto una lista de palabras para que las aprenda y, luego de un período de tiempo, se le pide que las reconozca correctamente dentro de un grupo más extenso. Ese nuevo grupo consta de palabras pertenecientes a lista original que el sujeto había estudiado (palabras viejas) y otras que no estaban en esa lista (palabras nuevas). Se denomina target al estímulo sobre el cual se debe responder. De esta manera, si la palabra “perro” aparece en la pantalla, el sujeto debe responder si esa palabra target estaba o no en la lista estudiada anteriormente. Este tipo de estudios se conoce como “paradigma viejo/nuevo”. El tipo de memoria que se evalúa aquí es una memoria de reconocimiento (también llamada memoria de ítems). Gran parte de estos estudios viejo/nuevo analizan los componentes ERP que se producen entre la presentación del target (como ser una palabra estudiada) y la respuesta (por ejemplo, apretar un botón para indicar que se la recuerda o no). Por lo tanto, la actividad ERP durante esta tarea nos mostraría los procesos cognitivos subyacentes a la estrategia de “generar-reconocer” (Rugg & Coles, 1995).

2.2.1 Paradigma viejo/nuevo y componentes ERP

En base a este paradigma viejo/nuevo, Sanquist *et al.* (1980) identificaron el componente ERP denominado *left-parietal ERP old/new* (Rugg & Doyle, 1994). Este componente se presenta típicamente entre los 500 a 800 ms luego de la presentación del estímulo target. Los investigadores coinciden en que representa un correlato del proceso de recolección de información (Curran *et al.*, 2006; Friedman & Johnson, 2000; Rugg & Yonelinas, 2003).

Un segundo componente ERP hallado con este paradigma es el que aparece usualmente entre los 300 y 500 ms luego de la presentación del estímulo target y es más evidente en los electrodos frontales de la línea media (Curran *et al.*, 2006; Rugg *et al.*, 1998). Este componente se denominó *midfrontal old/new effect* (también conocido como FN400 por tratarse de una negatividad frontal con un pico aproximadamente a los 400ms) y se lo interpreta como un índice de familiaridad¹ (Rugg *et al.*, 1998,). En esta misma línea de investigación, algunos estudios han extendido el campo de trabajo desde la memoria de reconocimiento hacia la MA (por ejemplo, entre pares de estímulos). Esos estudios utilizan una metodología bastante similar al paradigma viejo/nuevo, con la excepción de que la memoria que se evalúa involucra a pares de estímulos cue-target (p.ej., Speer & Curran, 2007; Tibon *et al.*, 2014).

2.2.2 Familiaridad, reconocimiento y MA

La MA (por ejemplo, aprender que el estímulo asociado al “perro” de mi vecino es el nombre “Tom”) ha estado ligada a una actividad ERP en forma de positividad en los electrodos parietales posteriores, denominada *late parietal positivity “LPP” effect*, lo cual sugiere que este tipo de memoria está basada en la recolección (Donaldson & Rugg, 1998). No obstante, estudios recientes sugieren que la memoria de “pares” de estímulos se refleja también en el componente FN400 cuando el par de estímulos se percibe como uno solo; es decir, están unificados. Esto significa que, aunque los estímulos se aprendan como pares, se codifican como una unidad compleja. Esto ocurre porque, con el fin de que los sujetos aprendan los pares, estos se presentan al mismo tiempo en la pantalla uno al lado del otro. De esta forma, el recuerdo no involucra a la MA, sino un simple reconocimiento de estímulos complejos (Bader *et al.*, 2010; Diana *et al.*, 2011; Jäger, *et al.*, 2006; Rhodes & Donaldson,

¹ Pero ver Paller *et al.*, 2007 y Tibon & Levy, 2013 para distintas interpretaciones.

2007; Tibon *et al.*, 2014; Wiegand *et al.*, 2010). Por ende, estos estudios de MA son muy parecidos a los estudios de reconocimiento de ítems y, por lo tanto, no serían verdaderos representantes de la MA descrita al principio del presente trabajo.

Además, aunque los componentes ERP estudiados durante memoria de reconocimiento reflejan ciertos procesos mnésicos, existen dudas respecto de los mecanismo que estarían demostrando. Por ejemplo, Kotchoubey (2005) resalta el hecho de que puesto que esos componentes ERP suelen encontrarse luego de la presentación del target —y a veces incluso luego de la respuesta del sujeto—, existiría la posibilidad de pensar que son correlatos de una secuencia de operaciones, estados o mecanismos del procesamiento de la información que ligan a un estímulo con una respuesta, y no con un proceso de memoria. Además, por ejemplo, Pergola *et al.* (2013) postulan que los componentes ERP asociados con el paradigma viejo/nuevo comparan estímulos que son intrínsecamente diferentes respecto de su huella mnésica (por ejemplo, estímulos vistos previamente vs. vistos por primera vez). Esto implica una diferencia en los requerimientos de monitoreo: los efectos viejo/nuevo expresan la interacción entre la naturaleza del estímulo viejo o nuevo y las respuestas del sujeto, como ser “lo reconozco o no lo reconozco”.

3. Nueva propuesta para el estudio de la MA vía ERP

Con el fin de sortear estas críticas y estudiar la memoria en forma más ecológica, algunos autores proponen un nuevo paradigma en donde los componentes ERP no están relacionados con el reconocimiento de un estímulo, sino con la asociación entre pares de estímulos. Este nuevo paradigma se denomina “paradigma de recuerdo basado en una pista” (CR, según sus siglas en inglés [Allan *et al.*, 1996; Allan and Rugg, 1997; Johnson *et al.*, 1998; Tibon & Levy, 2013]), y pareciera ser una aproximación al estudio de la MA.

3.1. Estudios de memoria basados en CR

En forma sorprendente, se ha prestado menor atención a los procesos que subyacen a este tipo de MA comparados con la gran cantidad de estudios sobre memoria de reconocimiento. En un trabajo clásico de revisión de la literatura sobre memoria y ERP, Friedman & Johnson (2000) encontraron muy pocos reportes que estudiaran el fenómeno de CR. Además, todos esos estudios utilizaban un paradigma de completamiento de palabras (Allan *et al.*, 1996; Allan and Rugg, 1997; Johnson *et al.*, 1998). Nuevamente, inspirados en la lógica del paradigma viejo/nuevo, estos estudios comparan el recuerdo de estímulos estudiados previamente (por ejemplo, manzana→ man__) con la generación de nuevos ítems que no habían sido presentados con anterioridad, como mango, por ejemplo (Allan *et al.*, 1996; Allan & Rugg, 1997; 1998; Johnson *et al.*, 1998). En este paradigma, además de un estímulo target, tenemos un estímulo pista denominado “cue”, que es aquel que se asocia con el target (en el ejemplo anterior, el estímulo cue serían las primeras tres letras man__ y el target serían las cuatro últimas letras __zana).

Desde el punto de vista de la actividad eléctrica cerebral, los ERP en respuesta a las raíces de las palabras estudiadas (man→zana), comparadas con la de las palabras no estudiadas (man→go), mostraron un componente ERP que se describe como una positividad que se inicia cerca de los 300ms y continúa hasta el final del registro (Allan & Rugg, 1998). Estos resultados demostraron que la recolección está asociada a más de un patrón de ERP. La diferencia principal entre los experimentos con el paradigma CR y los experimentos viejo/nuevo es que, durante los primeros, los ERP podrían estar reflejando los procesos cognitivos subyacentes entre un estímulo cue (por ejemplo, una raíz compuesta por tres letras) e información no vista que la completa, como las letras que completan a las del estímulo cue. Mientras que en los estudios de reconocimiento viejo/nuevo la actividad ERP representaría el proceso cognitivo relacionado con el reconocimiento de un estímulo visto.

Aunque los experimentos CR se pensaron originalmente para estudiar los correlatos neurales de la memoria implícita vs. memoria explícita (Allan *et al.*, 1996), podrían ser un excelente método para el estudio de los correlatos neurales de la MA. No obstante, existe todavía un último problema a resolver para poder estudiar la MA mediante CR. Es muy probable que la actividad encontrada durante la evocación de las raíces de las palabras refleje un efecto de primado o de completamiento morféxico en lugar de memoria per se. Además, no requieren recuerdo de MA (Tibon & Levy, 2013).

Otra cuestión a tener en cuenta con el paradigma CR es que no nos permite conocer cuándo tiene lugar el proceso de recuperación de la MA. Esto ocurre porque existen al menos dos formas de recuperar información de la memoria (Allan *et al.*, 1996; Fay *et al.*, 2005). La primera consiste en recordar el estímulo target asociado el cue en forma rápida, y luego es necesario mantener esa información en la memoria de trabajo. De tal forma que cuando el target aparezca en escena, la información de nuestra memoria de trabajo nos permita decidir si el target presente es el par del cue o no. En este caso, el efecto que encontremos será el correlato del mantenimiento de información en la memoria de trabajo y no del recuerdo propiamente dicho. La segunda forma de recuperar información de la memoria es mantener la información del cue en la memoria de trabajo mientras buscamos en nuestra memoria cuál es el estímulo que forma el par con ese cue. En este caso, el efecto reflejaría una búsqueda activa de la memoria en nuestra base de datos para la tarea en cuestión.

Finalmente, existe una última pregunta a hacerse. En vista de que la historia preexperimental de los sujetos es usualmente desconocida, el nivel de familiaridad con los objetos comunes (la palabra “perro” o la imagen de un perro) usados como estímulos en estos experimentos es muy difícil de controlar. Esto puede causar varios niveles de contaminación en los componentes ERP, los cuales podrían estar reflejando actividad no específica de la memoria.

3.2 Tarea de emparejamiento de pares con demora

Tomando en consideración todos los estudios mencionados anteriormente y sus posibles debilidades, se propone una nueva alternativa para el estudio de la MA. Esa alternativa surgirá como la integración de los paradigmas viejo/nuevo y CR con otros paradigmas utilizados largamente en estudios de neurona individual con monos (Sakai & Miyashita, 1991; Tomita *et al.*, 1999; Higuchi & Miyashita, 1996; Rainer *et al.*, 1999; Andreau & Funahashi, 2011), y estudios de resonancia magnética funcional con humanos (Yamashita *et al.*, 2009; Jimura *et al.*, 2016). Estos últimos estudios comparan dos tareas de emparejamiento de pares con la diferencia crucial de que en una de esas tareas es necesario el uso de MA, mientras que en la otra tarea no lo es. La sustracción de la actividad ERP entre ambas tareas sería un indicador más confiable de la MA.

3.3 Contrastando dos tareas

Las dos tareas a contrastar son la tarea de emparejamiento de pares con demora (*EPD*) y la tarea de emparejamiento con la muestra con demora (*EMD*). La tarea *EPD* consiste en enseñar pares de estímulos arbitrarios a los participantes y, luego de un período (que puede variar entre minutos y días o incluso semanas), testear su MA mostrándoles uno de los estímulos del par (estímulo *cue*) y solicitándoles que recuerden el par asociado a ese *cue*. Por otro lado, la tarea *EMD* simplemente requiere que el participante reconozca si el estímulo *target* es igual al estímulo *cue* o no. Claramente, la tarea *EPD* involucra la evocación de la MA, mientras que *EMD* no. No obstante, la tarea *EMD* es una buena tarea control para la tarea *EPD*. En el año 1999, Rainer *et al.* (1999) utilizaron la tarea *EMD* como opuesta a la tarea *EPD*, con el fin de aislar actividad denominada “codificación prospectiva” en estudios de neurona individual en monos. De acuerdo a estos autores, la tarea *EMD* constituye la

mejor tarea control para la tarea EPD, puesto que la tarea EMD comparte casi todos los procesos cognitivos presentes en la tarea EPD —por ejemplo, reconocimiento del estímulo cue, expectativa y preparación para evaluar un estímulo por venir, como así también la ejecución motora—, con excepción del factor memoria. En el trabajo de Rainer *et al.* (1999), la correcta realización de la tarea EMD se asoció con una actividad denominada “conducida por el estímulo”, lo cual se pensó como un correlato del mantenimiento de información del estímulo cue en la memoria de trabajo hasta la aparición del estímulo target.

Por otra parte, la actividad durante la tarea EPD se relacionó con la ya mencionada “codificación prospectiva”, lo cual fue considerado como el correlato del recuerdo de la MA.

De acuerdo con estos autores:

Puesto que el estímulo target tiene que ser recordado, la actividad prospectiva es de naturaleza mnésica. La actividad asociada con el procesamiento sensorial se define como un reflejo de las pistas (cue) y, por ende, podría ser el resultado de una respuesta visual al estímulo o su mantenimiento en la memoria. En otras palabras, la actividad asociada a lo sensorial refleja un evento sensorial reciente (el cue), mientras que la actividad prospectiva refleja la expectativa de un evento sensorial (el target) (Rainer *et al.*, 1999, p. 5498).

3.4 Propuestas para el estudio de la MA mediante la técnica de ERP

Con la incorporación de estas dos tareas, se solucionaría el problema de conocer cuándo tiene lugar el proceso de recuperación de la MA (Fay *et al.*, 2005). Esto ocurriría porque ambas tareas requieren del mantenimiento de información en la memoria de trabajo, pero solo EPD requiere la recuperación de información de la memoria. Por ende, la resta entre ambas actividades nos mostraría el componente mnésico asociado a la respuesta ERP.

Una segunda solución posible a la crítica del desconocimiento de la historia semántica de los sujetos con los estímulos consistiría en la incorporación de estímulos totalmente novedosos, como ser los estímulos fractales formados en base a un algoritmo). Esta diferencia entre estímulos altamente familiares e imágenes artificiales novedosas es importante porque el nivel de procesamiento y, por lo tanto, las ondas reflejadas en el ERP,

podrían diferir en ambos casos (Hamilton & Rajaram, 2001; Hamann, 1990; Srinivas & Roediger, 1990). Mientras que la preparación del sujeto para recordar estímulos altamente familiares e imágenes recientemente aprendidas cambia el acceso a dicha información en forma distinta, puesto que la experiencia modifica el recuerdo (Brod *et al*, 2013), la naturaleza del proceso que esos estímulos demandan podría también cambiar el acceso a información de tal forma que los resultados estén altamente contaminados con el tipo de estrategia que cada individuo utilice (Rajaram & Barber, 2008). La preparación del sujeto para responder constituye un estado importante a tener en cuenta a la hora de evaluar los datos (Gao *et al.*, 2016).

Finalmente, la crítica realizada por Kotchoubey (2005) a que las respuestas después de un target podrían estar representando una secuencia de operaciones, estados, etc., y no un proceso de memoria, quedaría subsanada por el hecho de que la actividad que se analizaría no sería la actividad presente entre un target y la respuesta del sujeto, sino entre un cue y un target.

4. Conclusión

La MA es el tipo de memoria que utilizamos en la vida diaria. Conocer sus bases neurales es de gran interés puesto que nos ayudaría a comprender un poco más sobre las alteraciones patológicas de este tipo de memorias y nos posibilitaría la elaboración de estrategias de intervención. La técnica de ERP nos permite estudiar el curso temporal de diversas funciones cognitivas momento a momento con una resolución de milisegundos. Desafortunadamente, no existen muchos estudios de ERP y MA, y los que existen son pasibles de diversas críticas que los hacen un tanto cuestionables respecto del tipo de actividad que aparentan representar. Frente a esta situación, el presente trabajo propone un nuevo paradigma que se basa en estudios de actividad neuronal con monos y, recientemente,

en humanos, el cual propone la comparación de dos tareas idénticas (EPD y EMD) en prácticamente todos los aspectos cognitivos presentes en la tarea, salvo en el componente mnésico, puesto que EPD requiere el recuerdo de MA mientras que EMD, no. De esta forma, la resta entre ambas actividades ERP nos brindarían información más precisa y relacionada con el recuerdo de la MA y su curso temporal.

Referencias bibliográficas

- Allan, K., Doyle, M. C., Rugg, M. D. (1996). An event-related potential study of word-stem cued recall. *Cognitive Brain Research*, 4(4), 251-262.
- Allan, K., Rugg, M. D. (1997). An event-related potential study of explicit memory on tests of cued recall and recognition. *Neuropsychologia*, 35(4), 387-397.
- Allan, K., Wilding, E. L., Rugg, M. D. (1998). Electrophysiological evidence for dissociable processes contributing to recollection. *Acta Psychologica*, 98(2), 231-252.
- Andreau, J.M., Funahashi, S. (2011). Primate prefrontal neurons encode the association of paired visual stimuli during the pair-association task. *Brain and Cognition*, 76(1), 58-69.
- Bader, R., Mecklinger, A., Hoppstädter, M., & Meyer, P. (2010). Recognition memory for one-trial-unitized word pairs: Evidence from event-related potentials. *NeuroImage*, 50(2), 772-781.
- Bayles, K.A., Tomoeda, C.K. (1983). Confrontation naming impairment in dementia. *Brain and language*, 19(1), 98-114.
- Bressler SL. Event-Related Potentials. In: MA Arbib, editor. *The handbook of brain theory and neural networks*. Cambridge: MIT Press; 2002:412-415.
- Brod, G., Werkle-Bergner, M., & Shing, Y. L. (2013). The influence of prior knowledge on memory: a developmental cognitive neuroscience perspective. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7, 139.

- Coles, M.G.H., Rugg, M.D. (1995) Event-related brain potentials: an introduction. In: MD Rugg, MGH Coles, Editors. *Electrophysiology of mind: event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press; 1-26.
- Curran, T., Tepe, K.L., Piatt, C., (2006). ERP explorations of dual processes in recognition memory. In: Zimmer, H.D., Mecklinger, A., Lindenberger, U. (Eds.), *Binding in Human Memory: A Neurocognitive Approach*. Oxford University Press, Oxford, pp. 467–492.
- Deese, J., Hulse, S.H. (1967). *The psychology of learning*. New York: McGraw-Hill.
- Dhond, R.P., Witzel, T., Dale, A.M., Halgren, E. (2005). Spatiotemporal brain maps of delayed word repetition and recognition. *Neuroimage*. 28:293-304.
- Diana, R.A., Van den Boom, W., Yonelinas, A. P., Ranganath, C. (2011). ERP correlates of source memory: Unitized source information increases familiarity-based retrieval. *Brain Research*, 1367, 278-286.
- Donaldson, D. I., Rugg, M. D. (1998). Recognition memory for new associations: Electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia*, 36(5), 377-395.
- Fay, S., Isingrini, M., Ragot, R., Pouthas, V. (2005). The effect of encoding manipulation on word-stem cued recall: an event-related potential study. *Cognitive brain research*, 24(3), 615-626.
- Friedman, D., Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: a selective review. *Microscopy research and technique*, 51(1), 6-28.
- Gao, C., Rosburg, T., Hou, M., Li, B., Xiao, X., & Guo, C. (2016). The role of retrieval mode and retrieval orientation in retrieval practice: insights from comparing recognition memory testing formats and restudying. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 16(6), 977-990.

- Hamann, S.B. (1990). Level-of-processing effects in conceptually driven implicit tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(6), 970.
- Hamilton, M., Rajaram, S. (2001). The Concreteness Effect in Implicit and Explicit Memory Tests. *Journal of Memory and Language*, 44(1), 96–117.
- Handy, T.C. (2005). *Event-related potentials: a methods handbook*. New York: The Bradford books.
- Higuchi, S. I., Miyashita, Y. (1996). Formation of mnemonic neuronal responses to visual paired associates in inferotemporal cortex is impaired by perirhinal and entorhinal lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(2), 739-743.
- Ison, M.J., Quiñero, R., Fried, I. (2015). Rapid encoding of new memories by individual neurons in the human brain. *Neuron*, 87, 220 –230.
- Jäger, T., Mecklinger, A., Kipp, K.H. (2006). Intra-and inter-item associations doubly dissociate the electrophysiological correlates of familiarity and recollection. *Neuron*, 52(3), 535-545.
- Jimura, K., Hirose, S., Wada, H., Yoshizawa, Y., Imai, Y., Akahane, M., Machida, T., Shirouzu, I., Koike, Y., Konishi, S. (2016). Relatedness-dependent rapid development of brain activity in anterior temporal cortex during pair-association retrieval. *Neuroscience letters*, 627, 24-29.
- Johansen, J.P., Cain, C.K., Ostroff L.E., LeDoux, J.E. (2011) Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 147(3):509–524.
- Johnson, R. (1995). Event-related potential insights into the neurobiology of memory systems. *Handbook of neuropsychology*, 10, 135-135.
- Johnson, R., Kreiter, K., Zhu, J., Russo, B. (1998). A spatio-temporal comparison of semantic and episodic cued recall and recognition using event-related brain potentials. *Cognitive Brain Research*, 7(2), 119-136.

- Kotchoubey, B. (2005). Event-related potential measures of consciousness: two equations with three unknowns. In *Progress in Brain Research*, 150, 427–444.
- Kutas, M., Dale, A. (1997). Electrical and magnetic readings of mental functions. In: MD Rugg, Editor. *Cognitive Neuroscience*. Cambridge: The MIT press; 197-242.
- Lopes da Silva F. (2004). Dynamics of EEGs as signals of neuronal populations: models and theoretical considerations. In: E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva, Editors. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 5th ed., New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Luck, S.J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Matzen, L.E., Trumbo, M.C., Leach, R.C., Leshikar, E.D. (2015). Effects of non-invasive brain stimulation on associative memory. *Brain Research*, 1624, 286–296.
- Miyashita, Y., Higuchi, S.I., Sakai, K., Masui, N. (1991). Generation of fractal patterns for probing the visual memory. *Neuroscience Research*, 12(1), 307–311.
- Miyashita, Y. (2004). Cognitive memory: Cellular and network machineries and their top-down control. *Science*, 306, 435–440.
- Paller, K.A., Voss, J.L., Boehm, S.G. (2007). Validating neural correlates of familiarity. *Trends in cognitive sciences*, 11(6), 243-250.
- Pergola, G., Trotta, M., Suchan, B. (2013). Asymmetric hemispheric contribution to ERPs in associative memory indexes goal relevance and quantity of information. *Behavioural brain research*, 241, 7-16.
- Rainer, G., Rao, C., Miller, E.K. (1999). Prospective coding for objects in primate prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 19(13), 5493–5505.

- Rajaram, S., Barber, S.J. (2008). Retrieval processes in memory. In H.I. Roediger, III & J. H. Byrne (Eds.), *Learning and memory: A comprehensive reference* (Vol. 2, pp. 261-283). London: Academic Press.
- Reilly, J., Peelle, J.E., Antonucci, S. M., Grossman, M. (2011). Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychology*, 25(4), 413.
- Rhodes, S. M., Donaldson, D. I. (2007). Electrophysiological evidence for the influence of unitization on the processes engaged during episodic retrieval: Enhancing familiarity based remembering. *Neuropsychologia*, 45(2), 412-424.
- Rugg, M.D., Allan, K.. (2000). Memory retrieval: an electrophysiological perspective. *The new cognitive neurosciences*, 805-816.
- Rugg, M. D., Coles, M. G. (1995). *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford University Press.
- Rugg, M.D., Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cog Sci.*11:251-257.
- Rugg, M.D., Doyle, M.C. (1994). Event-related potentials and stimulus repetition in direct and indirect tests of memory. In *Cognitive electrophysiology* (pp. 124–148).
- Rugg, M.D., Fletcher, P.C., Allan, K., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Dolan, R.J. (1998). Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall. *Neuroimage*, 8(3), 262-273.
- Rugg, M.D., Yonelinas, A.P. (2003). Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 313–319.
- Sakai, K., Miyashita, Y. (1991). Neural organization for the long-term memory of paired associates. *Nature*, 354, 152–155.

- Sanquist, T.F., Rohrbaugh, J.W., Syndulko, K., Lindsley, D.B. (1980). Electrocortical Signs of Levels of Processing: Perceptual Analysis and Recognition Memory. *Psychophysiology*, 17: 568–576.
- Silagi, M.L., Bertolucci, P.H.F., Ortiz, K.Z. (2015). Naming ability in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease: what changes occur with the evolution of the disease?. *Clinics*, 70(6), 423-428.
- Speer, N. K., Curran, T. (2007). ERP correlates of familiarity and recollection processes in visual associative recognition. *Brain Research*, 1174, 97-109.
- Srinivas, K., Roediger, H.L. (1990). Classifying implicit memory tests: Category association and anagram solution. *Journal of Memory and Language*, 29(4), 389-412.
- Suzuki, Wendy A. (2005). "Associative Learning and the Hippocampus". *Psychological Science Agenda*. American Psychological Association.
- Tibon, R., Ben-Zvi, S., Levy, D.A. (2014). Associative Recognition Processes Are Modulated by Modality Relations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(8), 1785–1796.
- Tibon, R., Levy, D.A. (2013). The time course of episodic associative retrieval: Electrophysiological correlates of cued recall of unimodal and crossmodal pair-associate learning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(1), 220–235.
- Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I., Miyashita, Y. (1999). Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*, 401, 699-703.
- Wang, Y., Mao, X., Li, B., Wang, W., & Guo, C. (2016). Dissociating the Electrophysiological Correlates between Item Retrieval and Associative Retrieval in Associative Recognition: From the Perspective of Directed Forgetting. *Frontiers in Psychology*, 7:1754.

Wiegand, I., Bader, R., Mecklinger, A. (2010). Multiple ways to the prior occurrence of an event: An electrophysiological dissociation of experimental and conceptually driven familiarity in recognition memory. *Brain research*, 1360, 106-118.

Wilding, E.L. (2000). On the practice of rescaling scalp-recorded event-related potentials. *Biol Psychol*;72:325-332.

Yamashita, K., Hirose, S., Kunimatsu, A., Aoki, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Masutani, Y., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y., Konishi, S. (2009). Formation of long-term memory representation in human temporal cortex related to pictorial paired associates. *The Journal of Neuroscience*, 33, 10335-40.