

Memoria Episódica en las Etapas Preclínicas de la Enfermedad de Alzheimer Genética

Episodic Memory In The Preclinical Stages Of Genetic Alzheimer's Disease

Eliana Henao-Arboleda, David Pineda

Resumen

Introducción: La memoria episódica (ME) permite recordar hechos o experiencias vividas por el individuo, está asociada al lóbulo temporal medial (LTM), el cual forma circuitos con diferentes áreas de asociación cortical. La alteración de la ME es el primer síntoma en la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual se explica por el depósito anormal de beta amiloide (β A) y de proteína tau fosforilada (PTF) en el LTM.

Desarrollo: Se hace una revisión y discusión acerca de los componentes de la ME y su forma de medición, en especial en lo relacionado con la EA genética en su fase preclínica. Se revisa la relación de los componentes de ME con la actividad y el depósito de β A y PTF en las estructuras del LTM y sus conexiones, usando tomografía de emisión de positrones (sigla en inglés: PET) del cerebro, particularmente en los miembros asintomáticos de las familias con riesgo genético de EA precoz, causado por la mutación E280A en presenilina 1 (PSN1).

Conclusiones: Los estudios revisados tienden a validar la hipótesis según la cual la ME permite la consolidación y recuerdo de las experiencias vividas por el individuo, esta condición le permite aprender del pasado. La ME suele medirse con tareas de memoria verbales donde solo que explora una de sus características (tipo de información presentada) en este caso los miembros asintomáticos portadores de la mutación E280A PSN1 para EA genética muestran ejecuciones inferiores en este tipo de tareas, estas se correlacionan con hallazgos patológicos hasta 20 años antes del inicio de la demencia.

Palabras clave: memoria episódica, preclínico, Alzheimer, Lóbulo temporal medial e hipocampo

Abstract

Introduction: Episodic memory (EM) allows us to recall events or lived experiences. EM is associated to the medial temporal lobe (MTL) activity, which has circuits integrated by different cortical association areas. EM impairment is the first symptom of Alzheimer's disease (AD), which is explained by the abnormal beta amyloid (β A) and phosphorylated tau protein (PTF) deposition in the MTL.

Development: A review about EM components and its assessment is done, especially related to preclinical stages of genetic AD. The relationship of EM components to β A and TFP deposition and the activity of MTL networks, using positron emission tomography (PET) of the brain, particularly in asymptomatic members of families at genetic risk for early AD, caused by the E280A mutation in preseniline 1 (PSN1), is revised.

Conclusions: The reviewed studies trend to validate the hypothesis, which would suggest that EM allows us to consolidate and recalling lived subjective experiences, which also allows us learning from the past. EM has been assessed with verbal declarative memory tasks. The asymptomatic members, carrying the E280A PSN1 mutation for genetic AD, have showed lower scores than asymptomatic non carriers on these memory tasks, which significantly correlates to PET-amyloid and PET-tau of MTL signals, up to 20 years before dementia onset.

Keywords: Episodic Memory, Alzheimer's Disease, Medial Temporal Lobe, Hippocampus

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

Introducción

La memoria episódica (ME) se define como un sistema neurocognitivo que facilita el recuerdo de hechos asociados a las experiencias vividas diariamente por el individuo,^{1,2} permite almacenar y posteriormente evocar información relacionada con el tiempo, el espacio y el lugar

donde ocurren sus vivencias, incluyendo los detalles de los sucesos, lo que facilita el aprender del pasado,³ es lo que posibilita a las personas regresar al pasado y revivir experiencias ya vividas, permitiendo definir su identidad y su individualidad.³

Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de Neurociencias de Antioquia. Grupo de Neuropsicología y Conducta Universidad de San Buenaventura; Grupo de Neuropsicología y Conducta Universidad de Antioquia - Medellín, Colombia.

Correspondencia:
Eliana Henao-Arboleda, Mg.
Grupo de Neurociencias de Antioquia.
Sede de Investigación Universitaria (SIU). Calle 62, n° 52-59. Medellín, Colombia.
E-mail: elihenaoa@gmail.com

La ME depende en gran medida del adecuado funcionamiento del lóbulo temporal medial (LTM), especialmente del hipocampo, el cual se encuentra conectado con redes que provienen de la corteza entorrinal, parahipocampal, perirrinal, prefrontal y parietal;⁴⁻⁶ estas estructuras se encuentran interconectadas con diferentes áreas de asociación cortical.

La alteración en alguna de las estructuras implicadas en la ME, en especial del hipocampo, puede generar en el individuo dificultades para almacenar y recordar nueva información, lo que afecta la capacidad de aprendizaje del sujeto. Este tipo de compromiso se puede presentar en diferentes entidades neurológicas. En la enfermedad de Alzheimer (EA) el compromiso hipocampal se explica por la acumulación anormal de beta-amiloide (β A), que se inicia en estructuras del LTM, afectando las conexiones con otras áreas corticales y subcorticales.^{7,8} El funcionamiento del LTM se afecta por el depósito de β A y de proteína tau fosforilada (PTF) en la región subhipocampal anterior, lo cual produce alteraciones en las redes neuronales implicadas en la ME y en la memoria semántica (MS). El depósito de PTF produce los ovillos neurofibrilares (ONF), que aparecen primero en la corteza trans-entorrinal, estructura que pertenece a la porción medial de la corteza perirrinal; luego se diseminan por la corteza entorrinal y después por el hipocampo. En el hipocampo los ONF primero aparecen en la porción CA1, luego se distribuyen en el resto de la paleocorteza y finalmente en la neocorteza temporal. Cuando los ONF alcanzan el sistema límbico se compromete la parte posterior del LTM, lo cual producirá alteración de la ME o de contexto, acompañada de compromiso simultáneo de la MS. Estos cambios corresponden a lo descrito en la etapa inicial de la EA.⁹ Hoy se conoce que, al momento de la aparición de estos primeros eventos sintomáticos de deterioro amnésico, han pasado 10 a 20 años del inicio de la cascada patológica producida por el depósito de β A y PTF;^{10,11} los estudios con neuroimágenes de tomografía de emisión de positrones (Sigla PET: del inglés Positron Emission Tomography) para β A, han validado esta hipótesis.¹¹ PET para PTF (PET-tau) ha permitido estimar la cantidad de ovillos neurofibrilares en etapas presintomáticas de la EA genética.¹² Esto ha permitido definir los estadios de la enfermedad, incluyendo las características de las etapas preclínicas. En el primer estadio, los portadores asintomáticos de una mutación para EA genética, E280A en presenilina 1 (PSN1) se detecta amiloidosis anormal en algunas zonas del cerebro, que aparece hasta 30 años antes de los primeros síntomas. El segundo estadio se caracteriza por la detección directa de biomarcadores moleculares en el líquido cefalorraquídeo (LCR); por ejemplo, polímeros de β A de 42 aminoácidos y PTF; además de PET-tau positivo en algunas regiones del cerebro; lo cual cambios relacionados con neurodegeneración, que se observan entre 2 a 5 años antes de las prime-

ras quejas de memoria. En el tercer estadio preclínico se encuentran los bio-marcadores descritos más las primeras quejas de memoria, con ejecuciones normales en las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la clínica.¹³⁻²⁰ Se ha supuesto que estos datos provenientes del estudio de la EA genética pudieran extrapolarse a la EA esporádica o de inicio tardío. En esta dirección, algunos autores han informado cambios en etapas preclínicas de EA genética en algunas medidas de ME, como la prueba de recuerdo libre y recuerdo facilitado (Sigla FCSRT: del inglés Free and Cued Selective Reminding Test)²¹ y en la prueba de memoria lógica de la escala de memoria Weschler;²² sin embargo, los datos de los estudios, aunque significativos, no generan un tamaño de efecto suficiente que permita un uso clínico de los hallazgos;^{23,24} por esto se hace necesario continuar explorando herramientas diagnósticas más sensibles, especialmente con el modelo determinista de la EA por mutación E280A PSN1.^{18-20,25,26}

En este artículo se hace una revisión intencional acerca de las características de la ME, se mencionan aspectos relacionados con el tipo de información que procesa este sistema reafirmando la conceptualización frente a la diferencia entre la memoria autobiográfica y la memoria episódica, también se hace énfasis sobre la estrecha relación que existe entre la memoria episódica y la memoria semántica. Se contempla de forma más detallada componentes específicos del procesamiento de la información como el espacio, el tiempo y la consciencia de las vivencias de un sujeto, las estructuras cerebrales implicadas, para finalmente abordar las alteraciones a partir de una de las patologías neurológicas más asociadas al compromiso de la ME, la cual ha sido asociada hasta el momento como el síntoma inicial en el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Memoria episódica

Endel Tulving fue el primero en teorizar acerca del funcionamiento de la ME en 1972, su propuesta plantea que la ME permite el recuerdo de la información de experiencias vividas; para que esto sea posible se requiere de la habilidad para viajar mentalmente en el tiempo denominada en inglés como “mental time travel.” Para Tulving este proceso requiere de una adecuada “conciencia” o capacidad de introspección. Esto quiere decir que el individuo debe haber vivido la experiencia y ser consciente de lo que recuerda, lo cual da lugar a concepto de conciencia autoconsciente, que se entiende como la capacidad del sujeto para identificar que el recuerdo es sobre algo vivido personalmente (consciencia de la experiencia ocurrida en el pasado personal).²⁷

Tulving plantea dos subsistemas, que se diferencian por la información que procesan, por el desarrollo filogenético como ontogenético y también por el sustrato neuronal involucrado en cada uno. El primer subsistema está

relacionado con el tiempo y el espacio, el cual se asociaría con la ME. El segundo subsistema se relaciona con la información o conocimiento general, el cual se ha definido como MS.¹ La MS está relacionada con procesos del lenguaje, en especial con el significado de las palabras.²⁷ El subsistema de la ME está relacionado con la codificación y el recuerdo de experiencias vividas por el individuo, esta información está determinada por la temporalidad y por el espacio donde se desarrolló el evento. Es el sistema de memoria que permite al sujeto re-experimentar de manera consciente experiencias del pasado.²⁷ La afectación del sistema de ME hace que el individuo pierda información acerca de sus actividades cotidianas, esta condición se ha identificado como el síntoma más temprano de la EA.²⁸

La ME y la MS comparten algunas de sus características: tienen una capacidad ilimitada, manipulan información declarativa y representacional, el contenido de la información puede describirse en términos de objetos y sus relaciones, adquieren la información de manera similar- tanto así que el acceso a los datos a una de ellas no puede darse sin acceder al otro sistema simultáneamente.²⁹ A pesar de compartir algunos de sus componentes, estos sistemas actúan de manera diferenciada,³⁰ sin embargo la MS depende de la ME debido a que se aprende por medio de las experiencias, el deterioro de la MS esta asociado al compromiso en la ME.³¹

Así como Tulving ha avanzado en la conceptualización de la ME, Hasselmo y cols.³⁶ incluyen, como parte de la codificación y el recobro de información otras características como la velocidad y la dirección del movimiento de los sucesos y su contexto; por eso plantea, que los eventos son como una foto instantánea, se debe tener en cuenta aspectos como la dirección de la cabeza, la velocidad y la dirección de los movimientos y las características del estímulo.

El funcionamiento de la ME, también se explica teniendo en cuenta tres características propias de la información que hace parte de la experiencia del individuo: el "qué," el "dónde" y el "cuándo." No siempre la información contiene los tres elementos, por esto surge la propuesta de estudiar dos tipos de combinaciones "el qué y el dónde" y "el qué y el cuándo." En el caso del "qué y el dónde" se habla de ME de contexto espacial y obedece a la habilidad para recordar el lugar donde sucedieron los eventos. El "qué" corresponde a la representación del dato que se va a recordar y el "dónde" está relacionado con el lugar específico en el cual sucedió el evento (Dato-lugar). De otro lado, en el "qué" y en el "cuándo" la información está relacionada con el contexto temporal en el que sucedió el evento.³² Sin embargo se habla como una debilidad de las investigaciones de ME, que los instrumentos utilizados en su evaluación, dan prioridad a la exploración del "qué," pues las herramientas son listas de palabras y otros materiales verbales, usualmente frases o narraciones.^{37,18,24,25}

Entonces, lo que realmente se mide con estas herramientas es la cantidad de información recordada o reconocida ("Qué"). Para incluir el "dónde" y el "cuándo" se le debe pedir al sujeto que proporcione información contextual acerca del escenario y del tiempo en el que sucedió la presentación del listado de palabras, o las frases, o las narraciones. Al ignorar los aspectos específicos de la ME, se muestra el desinterés de los científicos de la cognición frente a los aspectos cruciales que diferencian la ME y la MS, dentro del constructo general de memoria declarativa y no declarativa. Estos elementos son la autooética (núcleo de la ME y de la memoria procedimental) y la noética (núcleo de la MS). Ambos componentes, asumidos en términos de la conciencia o intención, y en relación con el almacenamiento y la evocación de la información. La conciencia se refiere al conocimiento preciso acerca del escenario y el tiempo que se debe tener para recordar un hecho o un evento. De otro lado, están los conocimientos implícitos en la evocación de la información procedimental, que se ejecutan con precisión, sin que haya conciencia del momento en el que se adquirió el aprendizaje.²⁷

En la ME se pueden identificar nueve características que la distinguen de otros componentes de la memoria.³⁸

1. Retención de detalles específicos del evento (recordar un sonido, una textura, un olor), sin ser registros exactos de la experiencia, la evocación es como si la situación se estuviera viviendo.
2. Inhibición episódica: los detalles de un recuerdo se encuentran en diferentes niveles de accesibilidad, existen recuerdos a los que no se puede acceder a través de la ME pero pueden evocarse como conocimiento conceptual (fenómeno de activación/inhibición).
3. Representación en forma de imágenes visuales: los episodios vividos se evocan como imágenes mentales. Las imágenes visuales pueden aumentar la cantidad de información que contienen. Este tipo de actividad no necesariamente se hace de forma consciente.
4. Los recuerdos episódicos tienen una perspectiva de campo o de observador.³⁹ Las memorias de campo se asocian con la experiencia del recuerdo y las de observación están asociadas a la forma como el individuo se ve así mismo al hacer memoria, esta característica varía de acuerdo con la antigüedad del recuerdo (por ejemplo: ¿cómo era usted en su infancia?).
5. Representación en segmentos de corta duración de la experiencia previa: los recuerdos episódicos especialmente los visuales representan segmentos de corta duración de una experiencia.
6. Representación en una dimensión temporal en orden de ocurrencia. Es posible recordar eventos realizados a través de una secuencia de adelante

hacia atrás y de atrás hacia delante, favorece el recuerdo del pasado e imaginar el futuro, denominado sistema de imágenes de recuerdo.

7. Olvido Rápido. los recuerdos no permanecen por largos periodos de tiempo en la memoria a largo plazo, en la medida que el intervalo de retención aumenta el acceso a estos recuerdos se pierde.
8. Recuerdo específico de eventos: se requiere de información específica para poder mantener el registro detallado de los procesos que se llevan a cabo para cumplir objetivos, se debe contar con información específica para poder evaluar las metas con facilidad.
9. Experimentación de forma recolectada cuando se accede. Los recuerdos episódicos también participan en el proceso de aprendizaje. Es probable que los conocimientos primeros contengan características episódicas y luego se conviertan en conocimiento conceptual.

Así como se ha establecido una clara diferencia entre los sistemas de ME y MS, es necesario discutir acerca de la distinción entre la ME y la autobiográfica (MA), que para algunos autores²⁷ corresponde a conceptos equivalentes. La MA esta íntimamente relacionada con las experiencias propias del individuo, con su "yo" (self), las emociones, las metas asociadas, a las experiencias acumuladas desde la infancia y por eso le permite a la persona construir su identidad y definir una historia de vida en forma continua. La MA incluye tanto a la ME como la MS; de manera más precisa, la MA contiene conocimiento autobiográfico, práctico, de los eventos, además llega hasta lo más abstracto, a lo conceptual. Aunque inicialmente la MA está asociada a la historia de vida ("yo conceptual") también contiene conocimiento general⁴⁰ y es predominantemente humana mientras que la ME contiene información perceptiva, conceptual y afectiva procesada inconscientemente.³⁸

De esta forma la ME es un sistema encargado de la consolidación de la información y su posterior recuerdo, para que esto sea posible este sistema requiere de conexiones tanto propias como externas y para ahondar en su funcionamiento es determinante conocer sus características y el tipo de conexiones neuronales que establece.

Estructuras cerebrales involucradas en la ME

El papel del LTM en la memoria empieza a ser objetivado desde 1880 con los postulados de Theodore Ribot, quien documentó alteraciones de memoria reciente en las demencias, posteriormente Sergei Korsakoff describió déficits en el recuerdo de eventos recientes y cambios comportamentales en pacientes alcohólicos. Más adelante, en 1900, Fuller y posteriormente Herderson y Maclachlan reportaron que la formación hipocampal se encontraba alterada en pacientes amnésicos y en 1906 Alois Alzheimer

describe un paciente con pérdida progresiva de la memoria, posterior compromiso cognitivo generalizado y cambios comportamentales, condición que fue definida como EA. A pesar de estos reportes, es solo hasta el año 1954 cuando empieza a tener mayor relevancia la asociación de la amnesia para eventos nuevos con la alteración del LTM, con los hallazgos reportados por William Scoville, quien describió la alteración de la memoria en dos pacientes que habían sido sometidos a la resección bilateral del área rostral del LTM, uno de ellos era el paciente HM.³³ Este investigador postuló que el LTM estaba implicado en la consolidación y el recuerdo de información episódica. Posteriormente en 1957 junto con Brenda Milner reportó una serie de 10 casos de pacientes con resecciones del LTM que clasificaron en tres 3 grupos: primer grupo conformado por 3 sujetos con alteración severa de la memoria anterógrada entre ellos H.M. El segundo grupo alteración moderada conformado por 4 sujetos y el tercer grupo con 2 sujetos sin compromiso de la memoria, todos los pacientes presentaron resección bilateral del LTM que involucró al hipocampo y al giro hipocampal.³³ Posteriormente Tulving describe un paciente K.C. que a los 30 años había sufrido un traumatismo craneoencefálico con lesiones en diferentes regiones corticales y subcorticales, que incluía los lóbulos temporales.⁴¹ Este paciente presentaba amnesia anterógrada para experiencias personales y para información semántica además de alteración de la memoria retrograda pero sólo para recordar experiencias personales, mientras que el conocimiento semántico adquirido estaba más conservado. De esta forma K.C. presentaba alteración de la memoria episódica y de la conciencia autoéctica, mientras la MS y la conciencia noética estaban conservadas.²⁷

En 1949 Donald Hebb propone por primera vez que la memoria esta conformada por subsistemas de almacenamiento transitorio de información que depende de circuitos neuronales redundantes organizados en sistemas perdurables, ligados a cambios en la estructura neuronal especialmente cambios sinápticos.⁴²

Una nueva etapa en el estudio de la ME y su relación con el LTM se viene desarrollando con los avances en neuroimágenes. Estos procedimientos tienen la ventaja de explorar el cerebro en vivo, son métodos poco invasivos y en algunas técnicas se permite el contraste entre lo anatómico y lo funcional. Con la aparición de la resonancia magnética funcional (sigla fMRI, del inglés Functional Magnetic Resonance Images), la PET y la electroencefalografía (EEG), se ha confirmado la importancia del LTM en el funcionamiento de la memoria y la profundización en su activación diferencial frente a la codificación de los estímulos presentados y su posterior recuperación. También se ha planteado que el hipocampo de manera diferencial interviene en el recuerdo de eventos asociativos, y la corteza peririnal o entorrinal se activa para la familiaridad o para los recuerdos no asociativos basados en elementos,³ aunque los hallazgos

no son concluyentes, el análisis a través de las neuroimágenes o de la neurofisiología permiten que se planteen estas explicaciones como bastante plausibles.

El LTM está compuesto de diferentes estructuras, entre las que se encuentran el hipocampo, la corteza parahipocampal, la perirrinal y la entorrinal; entre todas se facilita el funcionamiento de la memoria declarativa, de la que hacen parte la MS y la ME. Específicamente el hipocampo (incluido el giro dentado, el asta de Amón y el subículo) es la estructura más asociada al funcionamiento de la ME. La alteración de la ME produciría dificultad para almacenar nueva información (amnesia anterógrada). El hipocampo se comunica a través del fórnix con ambos cuerpos mamilares y el núcleo anterior del tálamo. Otras estructuras que están siendo estudiadas con especial atención son la corteza retrosplenial y el cíngulo posterior, los cuales se han relacionado específicamente con la evocación de la información.⁴³

Diversos estudios han definido al hipocampo como la estructura encargada de la codificación de la información. Esta estructura contiene células que están involucradas en la representación y el recuerdo de ubicaciones espaciales, además tiene conexiones con las otras estructuras ubicadas en el LTM y con componentes subcorticales y corticales.^{44,45} Las áreas corticales, como la corteza prefrontal, permiten el recuerdo consciente de la información y las áreas del lóbulo parietal permiten el procesamiento perceptual de la información. Otros autores han planteado que algunas estructuras del lóbulo parietal intervienen en el recuerdo de ME pudieran relacionarse con la toma de decisiones al evocar.²³

Con los avances de la neurofisiología y sus herramientas de neuroimágenes, se ha podido comprender el proceso de codificación y el recuerdo de la información. Se han encontrado diferencias en las estructuras que están involucradas en cada uno de estos procesos. La formación hipocampal rostral es más activa durante la codificación, en cambio la formación hipocampal es más activa durante el recuerdo. Por otro lado la corteza prefrontal ventrolateral se encuentra involucrada en las estrategias espontáneas para codificar información.³

La corteza prefrontal, a través de la corteza parahipocampal, produce un patrón de actividad neuronal hacia el hipocampo y este a su vez genera un grupo de conexiones sinápticas en su interior, que inicia en CA3, que pasa luego a CA1, posteriormente pasa al subículo y luego retorna, vía parahipocampal, hacia la corteza prefrontal. En este caso el hipocampo, aunque no contiene la información, facilita el recuerdo que permanecerá temporalmente.^{8,46}

El sustrato neurofisiológico asociado a la ME es un sistema neuronal que constantemente está capturando información del ambiente que rodea al individuo y lo hace de forma automática (proceso abajo/ arriba), pero también puede recibir información de manera intencional y del recuerdo de lo almacenado (proceso arriba/ abajo).

Con base en observaciones realizadas a través de PET y fMRI se ha definido de forma precisa que el procesamiento de la ME se realiza de forma asimétrica; esto quiere decir que la codificación y el recobro de la información se llevan a cabo de manera diferencial. En este sentido, la corteza prefrontal izquierda es la encargada, en mayor medida, de la codificación de la información en la ME, mientras que la corteza prefrontal derecha está más involucrada en el recobro de la información.⁴⁷ Esta propuesta ha sido confirmada y definida dentro del modelo de la codificación y recuerdo asimétrico (Sigla HERA, del inglés: Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry). Sin embargo, otros autores plantean que este modelo es difícil de generalizar a otras modalidades diferentes a las imágenes funcionales y que en estudios realizados en pacientes con cerebro dividido la ME no se encuentra afectada significativamente.⁴⁸

Estudios de EEG han descrito las interacciones neurofisiológicas de los circuitos corticales en el funcionamiento neuronal de estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal implicadas en ME. Un estudio ha mostrado la importancia de estas estructuras en la codificación y en la recuperación de la información, especialmente en el proceso de identificación de rostros conocidos.⁴⁹ En este proceso se ha reportado aumento de las oscilaciones corticales en frecuencias correspondientes al ritmo theta, lo que se ha asociado con los procesos de codificación y recuperación de la información episódica.³⁶

Norman, Detre & Polin plantean diferentes modelos explicativos para entender el funcionamiento de la ME; estos han sido definidos en dos tipos: de origen biológico, basados en el reconocimiento y la recuperación de la información, y los modelos abstractos, que describen el funcionamiento en términos de algoritmos; aunque los autores no explican cómo se implementan en el cerebro.⁵⁰ En el modelo biológico se habla de sistemas de memoria basados en la potencia de la conexión de las redes y su nivel de activación, estos dos mecanismos intervienen en el reconocimiento y en el recuerdo de la información; la potencia se relaciona con cambios duraderos en los procesos sinápticos y los mecanismos basados en la activación se asocian al patrón de actividad neuronal provocado por el estímulo, involucrando diferentes estructuras cerebrales y se explica desde diferentes modelos teóricos.⁵¹

El sistema de aprendizaje complementario (Sigla CLS, del inglés: Complementary Learning System) intenta explicar el funcionamiento de la ME, este modelo involucra a la neocorteza y al hipocampo como estructuras importantes en el funcionamiento de la ME. En el caso de la neocorteza facilita la formación del sustrato del modelo interno de la estructura del entorno y el hipocampo se especializa en memorizar rápida y automáticamente los patrones de actividad cortical que pueden recuperarse más tarde (en función de señales parciales).^{51,52}

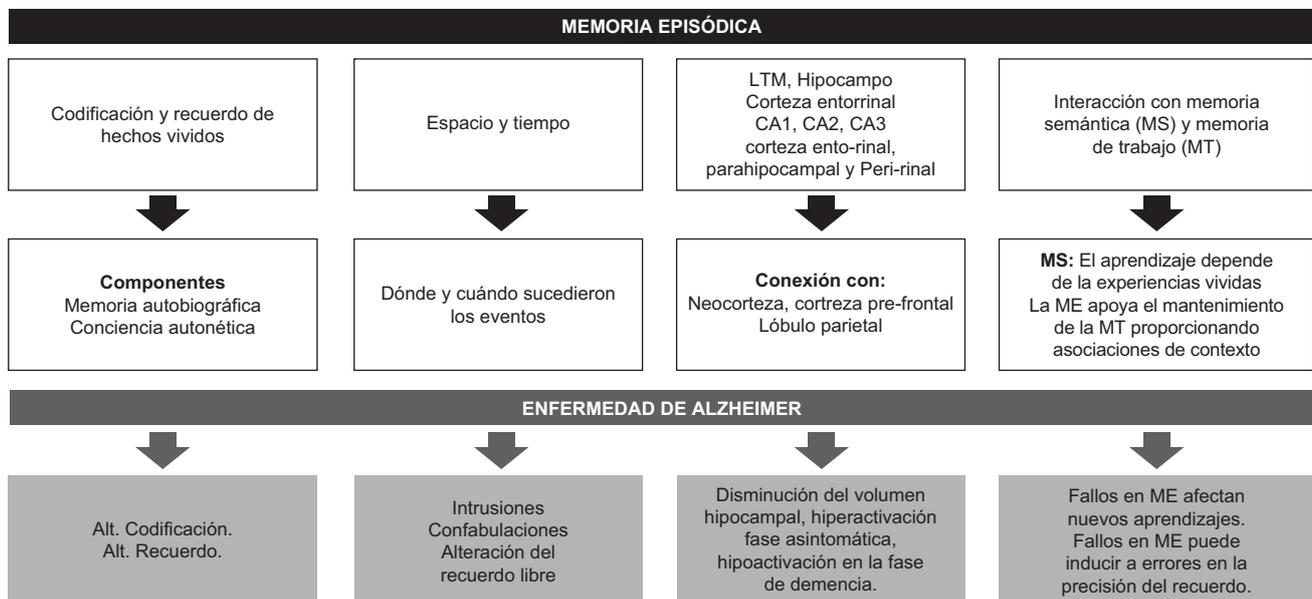
La neocorteza aprende de forma progresiva ajustándose poco a poco a su modelo interno del entorno en respuesta a la nueva información. En esta estructura se asignan representaciones similares (superpuestas) a estímulos parecidos, haciendo posible que se generalice a estímulos nuevos basados en su similitud con estímulos experimentados previamente. En el hipocampo se asignan representaciones distintas, separadas por patrones, a los estímulos, independientemente de su similitud, de esta forma el hipocampo memoriza rápidamente patrones arbitrarios de actividad cortical sin sufrir interferencias, pudiéndose recuperar posteriormente. El hipocampo contribuye a la memoria de reconocimiento para evocar detalles específicos estudiados, mientras que la neocorteza contribuye al reconocimiento de una señal de familiaridad.⁵² Específicamente la corteza entorrinal envía y recibe información del hipocampo, esta estructura se encarga de unir conjuntos de características neocorticales coexistentes (correspondientes a un episodio particular), desde la corteza entorrinal el estímulo llega la región CA3, donde se efectúa la representación del episodio y la recuperación en las unidades, las cuales se vinculan de nuevo con el patrón original de actividad clínica; posteriormente la información pasa a la región CA1, la cual contiene una representación del patrón de entrada, que es invertible y que sale nuevamente, para conectarse con la corteza entorrinal. Por lo tanto, desde CA1 se trasladan representaciones dispersas entre CA3 y representaciones más superpuestas en la corteza entorrinal. Entre el hipocampo y la corteza entorrinal se encuentra el giro dentado, que interviene en este proceso, facilitan-

do la separación de los patrones. En síntesis, la corteza entorrinal mantiene comunicación con el hipocampo, especialmente con la región CA3 (ya sea de forma directa a través del giro dentado), que a su vez envía la información a la región CA1, y, finalmente, la hace llegar de nuevo a la corteza entorrinal. A este proceso se le denomina patrón de terminación; esto le permite al hipocampo recuperar una versión completa de un patrón en respuesta a una señal parcial.⁵¹⁻⁵⁴

En el CLS también se resalta la importancia de la corteza perirrinal en el proceso de aprendizaje de la información; en este sentido, se plantea que, al presentar un estímulo por primera vez, las unidades de la corteza perirrinal responderán unas más fuertemente que otras; las unidades denominadas "ganadoras" responderán más intensamente al mismo elemento la próxima vez que se presente. La reacción de las ganadoras desencadenan un aumento en la inhibición de la retroalimentación a las unidades "perdedoras", por tal razón algunas neuronas perirriales muestran una respuesta disminuida en función de la familiaridad del estímulo, condición que se asocia con el recuerdo y el reconocimiento de información ya conocida.^{51,52}

En resumen, la ME está determinada por diferentes estructuras, las más importante es el LTM, en especial el hipocampo, que participa en la codificación y almacenamiento de la información, y sus conexiones con estructuras corticales, las cuales facilitan el recuerdo de lo almacenado. Este proceso permite el aprendizaje de nueva información y la posibilidad de volver al pasado. (Tabla 1)

Tabla 1. El estudio de la memoria episódica (ME) ha permitido conocer de manera detallada la forma con se produce el aprendizaje y el recuerdo de hechos, condición afectada de manera significativa desde las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer; a su vez, el estudio de esta patología ha permitido identificar cuales son las estructuras neuroanatómicas involucradas en su funcionamiento y la manera como interactúan entre ellas en el Lóbulo temporal medial (LTM) acompañadas de conexiones con el Lóbulo frontal y Lóbulo parietal.



Memoria episódica y Enfermedad de Alzheimer

Como ya se expuso antes, la EA es un continuo neuropatológico, que empieza con una fase asintomática, en presencia de biomarcadores o alteraciones neurobiológicas. Su etiología es multifactorial, el riesgo se aumenta con la edad y se manifiesta con alteración del funcionamiento cognitivo;⁵⁵ en su fase inicial se manifiesta con deterioro de la ME;⁵⁶ luego se compromete el funcionamiento ejecutivo, las habilidades visoespaciales y el lenguaje;³ finalmente, altera la funcionalidad las actividades de la vida diaria, cambiando la dinámica familiar y el rol de individuo en la sociedad.

La etapa preclínica de la EA -cuando los individuos se encuentran asintomáticos- es prolongada, con evidencia de cambios neuropatológicos, los cuales se detectan a través de procedimientos de neuroimágenes estructurales y funcionales o moleculares en el LCR, los llamados biomarcadores descritos antes (NIAA-AA, 2011).⁵⁷ La primera fase clínica corresponde al denominado deterioro cognitivo leve (DCL),⁵⁸ hasta llegar a la primera fase de la demencia, la cual se acompaña de alguna alteración funcional de las actividades de la vida diaria. En la fase preclínica se ha establecido una clasificación basada en la detección de biomarcadores. En el estadio 1 se presenta amiloidosis observada en el PET-amiloide y en el LCR con aumento de la llamada fracción A β 1-42. El estadio 2 se observa cambios relacionados con la neurodegeneración, usando PET-tau o la detección de una caída de la proteína tau en el LCR.⁵⁹

Los estudios de seguimiento de las familias con EA genético asociado a la mutación E280A PSN1, han permitido categorizar en la fase preclínica dos periodos distintos: el presintomático asociado a sujetos portadores de la mutación de EA familiar, que no presentan síntomas clínicos y que no tienen cambios en ninguno de los biomarcadores estudiados; estos sujetos de alto riesgo genético usualmente son menores de 30 años. El otro período corresponde al asintomático, que afecta a sujetos sin síntomas clínicos pero con biomarcadores positivos, ya sea por incremento de β A1-42 o de tau en el LCR o alteraciones en los estudios de PET, se observa en sujetos entre los 30 y 40 años.¹² Otra clasificación para este tipo de EA genético plantea una evolución patológica progresiva dentro de la fase preclínica que se clasifica en tres niveles: el primero se presenta anormalidad en la proteína A β pero no se identifica demencia o neurodegeneración. En el segundo nivel se identifica A β y la presencia de tau en LCR (etapas preclínicas) y el tercer nivel hay evidencia de fallos de memoria (menores que en DCL) y anormalidades en el LCR y en las neuroimágenes (Alzheimer prodrómico).⁶⁰

Según los datos de seguimiento de las familias con EA genético, los cambios patológicos en la EA empiezan 10 a 20 años antes de que los síntomas cognitivos aparezcan;¹⁷ estos cambios comienzan en el LTM en la corteza entorrinal e hipocampal, también se ha incluido a la corteza cingulada posterior (CCP), que tiene conexiones con el

LTM y la formación hipocampal.⁶¹⁻⁶³ En la fase preclínica en el DCL de la enfermedad se observa hiperactivación del hipocampo que se interpreta una forma de compensación en fase de demencia se reporta hipoactivación de esta estructura.¹⁵ En estudios realizados en sujetos portadores de la mutación E280A PSN1 se han encontrado cambios patológicos en promedio unos 26 años antes del inicio del DCL.^{17,19,64} El DCL aparece, en esta población, en promedio a los 44 años, el cual se caracteriza por una alteración de la ME, evaluada con pruebas verbales.¹³

El compromiso de la ME depende del tiempo de progresión del fenómeno patológico puede afectar la consolidación o el almacenamiento de la información, con alteración del recuerdo^{3,6} o comprometer la memoria prospectiva,⁶⁵ o generar alteración de la familiaridad,⁶⁶ con presencia de falsas huellas memorias (intrusiones y confabulaciones)^{18,20,67} y alteración en la metamemoria.⁶⁸ El tiempo de aparición de estos síntomas se ha estimado en un rango de 5 a 14 años antes del inicio del DCL en personas adultas portadoras de la mutación E280A PSN1.⁶⁴ Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Han et, al.⁶⁹ en su meta-análisis acerca de la diferencias neuropsicológicas en EA preclínica; se encontraron diferencias entre los sujetos normales estadio cero y los que se encuentran en el estadio 1 y 2 de acuerdo con la clasificación de Sperling. Con base en estos resultados proponen el término “cognición positiva” (C+) como un biomarcador adicional de la EA genética.⁶⁹

Conclusión

La ME es el sistema encargado de la consolidación y recuerdo de la información relacionada con las experiencias vividas por el individuo. De esta forma el individuo puede aprender del pasado, para además afrontar el futuro.

La conceptualización de la ME permite hacer distinción entre el almacenamiento de eventos episódicos y experiencias propias del individuo definidas como MA. Además ahora se entiende mejor la relación que existe entre la MS y la MT especialmente se habla de procesos que se encuentran interconectados, no se conciben como paralelos.

En el estudio de la memoria episódica se ha profundizado en la evaluación del “¿qué?” y se ha dejado de lado otros componentes como el “cuál” y el “dónde” condición que limita el análisis del contexto de los sucesos.

El hipocampo y la corteza entorrinal y trans-entorrinal son las estructuras más comprometidas en la consolidación y recuerdo de nueva información, sin embargo, requiere de la conexión con otras estructuras corticales y subcorticales.

La alteración de la memoria en la EA genética se explica por la aparición de fenómenos patológicos como el depósito de β A y PTF en el LTM, especialmente la presencia de patología tau en la corteza tras-entorrinal, información que permite conocer la participación más precisa

de las estructuras involucradas en la consolidación y evocación de recuerdos episódicos.

Los cambios neuropatológicos, según los estudios de seguimiento en las familias con la mutación E280A PSN1 para EA genética ocurren entre 18 y 26 años antes de la aparición del primer síntoma, lo que se ha definido como EA preclínica, se han documentado cambios en el volumen hipocampal e hiperactivación en el funcionamiento de esta estructura.

El prolongado tiempo de la etapa preclínica de la EA genética y algunos hallazgos de cambios cognitivos, especialmente relacionados con la ME, justifican el refinamiento de herramientas de evaluación de todos los componentes de la ME, que permitan su uso clínico como marcador cognitivo de la EA genética y su posible uso como marcador de riesgo en la EA esporádica.

Referencias

1. Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(3):198–204. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G).
2. Tulving E. Episodic and semantic memory, Organization of memory. E Tulving W Donaldson, 1972; Academic Press, New York.
3. Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35(1):86–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.126>
4. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2016 Jan 4;67(1):105–34. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-psych-113011-143733>
5. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(9):445–53. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.001>
6. Alvarez-Duque M, Leal-Campanario R, Lopera Restrepo F, Madrigal-Zapata L, Villegas-Lanau CA. Heterogeneidad Sintomatológica. Perfiles de Pacientes Diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer en Antioquia (Colombia). *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2018;Vol. 27, N:11–9.
7. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. Vol. 9, *Nature Reviews Neurology*. 2013. p. 106–18. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.263>
8. Teyler TJ, Rudy JW. The hippocampal indexing theory and episodic memory: Updating the index. *Hippocampus* [Internet]. 2007 Dec;17(12):1158–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.20350>
9. Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. Vol. 38, *Cellular and Molecular Neurobiology*. Springer New York LLC; 2018. p. 965–80.
10. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical Pathological Cascade in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):1–20. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
11. Jansen WJ, Ossenkuppe R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015 May 19;313(19):1924–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2019 Aug 25];13(6):614 [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0)
13. Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, et al. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Oct 10];10(3):213–20. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70323-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70323-9)
14. Aguirre-Acevedo DC, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Giraldo Arango D, Lopera Restrepo F, et al. Factores asociados con el declive cognitivo una revisión sistemática. Vol. 43, *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Elsevier Doyma; 2014. p. 113–22. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2014.02.009>
15. Quiroz YT, Budson AE, Celone K, Ruiz A, Newmark R, Castrillón G, et al. Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Dec;68(6):865–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22105>
16. Quiroz YT, Willment KC, Castrillon G, Muniz M, Lopera F, Budson A, et al. Successful Scene Encoding in Presymptomatic Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015;47(4):955–64. <https://dx.doi.org/10.3233%2FJAD-160803>
17. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2019 Aug 25];11(12):1048–56. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70228-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70228-4)
18. Tirado Pérez V, Motta M, Aguirre-Acevedo DC, Pineda DA, Lopera F. Análisis de las intrusiones

- en una prueba de memoria como posible marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A de la presenilina-1. *Rev Neurol*. 2008;47(6):290–4. <https://doi.org/10.33588/rn.4706.2008148>
19. Aguirre-Acevedo DC, Jaimes-Barragán F, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Reiman EM, et al. Diagnostic accuracy of CERAD total score in a Colombian cohort with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease affected by E280A mutation on presenilin-1 gene. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2016 Mar 19 [cited 2019 Sep 3];28(3):503–10. <https://doi.org/10.1017/s1041610215001660>.
 20. Tirado V, Muñoz C, Aguirre C, Pineda DA, Lopera F. Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para la enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Rev Neurol*. 2004;39(4):322–6. <https://doi.org/10.33588/rn.3904.2004037>
 21. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* [Internet]. 2000 Feb 22;54(4):827–32. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.4.827>.
 22. Wechsler D. A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *J Psychol* [Internet]. 1945 Jan [cited 2019 Nov 10];19(1):87–95. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00223980.1945.9917223>
 23. Schindler SE, Jasielec MS, Weng H, Hassenstab JJ, Grober E, McCue LM, et al. Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2017 Aug;56:25–32. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neurobiolaging.2017.04.004>.
 24. Guzmán-Vélez E, Martínez J, Papp K, Baena A, Vila-Castelar C, Artola A, et al. Associative memory and in vivo brain pathology in asymptomatic presenilin-1 E280A carriers. *Neurology* [Internet]. 2020 Sep; 95(10) e1312–e1321 Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000010177>
 25. Guzmán-Vélez E, Jaimes S, Aguirre-Acevedo DC, Norton DJ, Papp K V., Amariglio R, et al. A three-factor structure of cognitive functioning among unimpaired carriers and non-carriers of autosomal-dominant Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;65(1):107–15. <https://doi.org/10.3233/jad-180078>
 26. Romero-Vanegas SJ, Valencia-Marín CM, Aguirre-Acevedo DC, Buschke H, Lopera F. Alteraciones de la memoria episódica verbal en fases preclínica y temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz por mutación E280A en PS1. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2010;26(4):177–94.
 27. Tulving E. Episodic Memory : From Mind to Brain. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>.
 28. Gallagher M, Koh MT. Episodic memory on the path to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2011 Dec;21(6):929–34. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.10.021>.
 29. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull* [Internet]. 1997;121(3):331–54. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.121.3.331>
 30. Baddeley A, Wilson BA. Prose recall and amnesia: implications for the structure of working memory. *Neuropsychologia* [Internet]. 2002 Jan;40(10):1737–43. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00146-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00146-4).
 31. Greenberg DL, Verfaellie M. Interdependence of semantic episodic and memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;16(5):748–53. <https://dx.doi.org/10.1017%2FS1355617710000676>
 32. Allen TA, Fortin NJ. The evolution of episodic memory. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2013 Jun 18;110(Supplement_2):10379–86. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1301199110>
 33. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1957. Feb; 20 (1):11-21 <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
 34. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2000 Nov;4(11):417–23. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2).
 35. Hoskin AN, Bornstein AM, Norman KA, Cohen JD. Refresh my memory : Episodic memory reinstatements intrude on working memory maintenance. 2019;338–54. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-00674-z>
 36. Hasselmo ME, Bodelón C, Wyble BP. A Proposed Function for Hippocampal Theta Rhythm: Separate Phases of Encoding and Retrieval Enhance Reversal of Prior Learning. *Neural Comput* [Internet]. 2002 Apr;14(4):793–817. Available from: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/089976602317318965>
 37. Porto MF, Russo MJ, Allegri R. Bateria Neuropsicológica Set de Datos Uniformes (UDS) Para la Evaluación de Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve: Una Revisión Sistemática. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2018;Vol. 27, N:55–62.
 38. Conway MA. Episodic memories. *Neuropsychologia*. 2009 Sep;47(11):2305–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.003>
 39. Mcisaac HK, Eich E. Vantage point in episodic memory. *Psychon Bull Rev* [Internet]. 2002 Mar;9(1):146–50. <https://doi.org/10.3758/BF03196271>.
 40. Conway MA. Memory and the self. *J Mem Lang*. 2005;53(4):594–628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jml.2005.08.005>

41. Rosenbaum RS, Köhler S, Schacter DL, Moscovitch M, Westmacott R, Black SE, et al. The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia* [Internet]. 2005 Jan;43(7):989–1021. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.007>.
42. Langille JJ, Brown RE. The Synaptic Theory of Memory: A Historical Survey and Reconciliation of Recent Opposition. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2018 Oct 26;12. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00052>.
43. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci*. 2006 Oct;10(10):455–63. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.003>
44. Roldan-Valadez E, García-Lázaro H, Lara-Romero R, Ramirez-Carmona R. Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: A brief review of neuroimaging studies. *Neurol India* [Internet]. 2012;60(6):613. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.105196>
45. Saive AL, Royet JP, Garcia S, Thévenet M, Plailly J. “What-where-which” episodic retrieval requires conscious recollection and is promoted by semantic knowledge. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):1–13. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143767>
46. Eichenbaum H. Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017 Sep 29;18(9):547–58. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
47. Kapur S, Craik FI, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM. Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1994 Mar 15;91(6):2008–11. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.91.6.2008>
48. Miller MB, Kingstone A, Gazzaniga MS. Hemispheric Encoding Asymmetry is More Apparent Than Real. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2002 Jul;14(5):702–8. Available from: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/08989290260138609>
49. Dannenberg H, Alexander AS, Robinson JC, Haselmo ME. The Role of Hierarchical Dynamical Functions in Coding for Episodic Memory and Cognition. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2019 Sep;31(9):1271–89. Available from: https://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/jocn_a_01439
50. Norman KA, Detre G, Polyn SM. Computational Models of Episodic Memory. *Cambridge Handb Comput Psychol*. 2012;189–225. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511816772.011>
51. O’Reilly RC, Munakata Y. Computational explorations in cognitive neuroscience: Understanding the mind by simulating the brain. 2000. <https://doi.org/10.7551/mitpress/2014.001.0001>
52. O’Reilly RC, Norman KA. Hippocampal and neocortical contributions to memory: advances in the complementary learning systems framework. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2002 Dec;6(12):505–10. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(02\)02005-3](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(02)02005-3).
53. Dimsdale-Zucker HR, Ritchey M, Ekstrom AD, Yonelinas AP, Ranganath C. CA1 and CA3 differentially support spontaneous retrieval of episodic contexts within human hippocampal subfields. *Nat Commun*. 2018;9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02752-1>.
54. La C, Linortner P, Bernstein JD, Ua Cruadhlaioich MAI, Fenesy M, Deutsch GK, et al. Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson’s disease. *NeuroImage Clin*. 2019;23(April). <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.nicl.2019.101824>
55. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 Aug;6(8):734–46. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3).
56. Khan TK. An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer’s disease. *Front Neurosci*. 2018;12(APR):1–13. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffnins.2018.00275>.
57. Donohue MC, Sperling RA, Salmon DP, Rentz DM, Raman R, Thomas RG, et al. The preclinical Alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol*. 2014;71(8):961–70. <https://dx.doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2014.803>
58. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* [Internet]. 1999 Mar 1;56(3):303. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.56.3.303>
59. Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, Vannini P, Aghjayan SL, Properzi MJ, et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global β -Amyloid Burden. *JAMA Neurol* [Internet]. 2017 Dec 1;74(12):1455–63. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2216>
60. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement* [Internet]. 2011 May;7(3):280–92. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jalz.2011.03.003>.
61. Zhou Y, Dougherty JH, Hubner KF, Bai B, Cannon RL, Hutson RK. Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer’s Dement*. 2008 Jul;4(4):265–70. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.04.006>

62. Abraham M, Seidenberg M, Kelly DA, Nielson KA, Woodard JL, Carson Smith J, et al. Episodic Memory and Hippocampal Volume Predict 5-Year Mild Cognitive Impairment Conversion in Healthy Apolipoprotein ϵ 4 Carriers. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2020 Mar 5;1–6. <https://doi.org/10.1017/s1355617720000181>.
63. Maass A, Lockhart SN, Harrison TM, Bell RK, Mellinger T, Swinnerton K, et al. Entorhinal tau pathology, episodic memory decline, and neurodegeneration in aging. *J Neurosci*. 2018;38(3):530–43. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2028-17.2017>
64. Fuller JT, Cronin-Golomb A, Gatchel JR, Norton DJ, Guzmán-Vélez E, Jacobs HIL, et al. Biological and Cognitive Markers of Presenilin1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Colombian Kindred. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2019;6(2):112–20. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.6>
65. Blanco-Campal Alberto, F. CR, Lawlor BA, Walsh JB, Burke T. Detection of prospective memory deficits in mild cognitive impairment of suspected Alzheimer's disease etiology using a novel event-based prospective memory task. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Aug 25];15(1):154–9. <https://doi.org/10.1017/s1355617708090127>.
66. Budson AE, Wolk DA, Chong H, Waring JD. Episodic memory in Alzheimer's disease: Separating response bias from discrimination. *Neuropsychologia* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2019 Aug 25];44(12):2222–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.024>.
67. Attali E, De Anna F, Dubois B, Barba GD. Confabulation in Alzheimer's disease: Poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Aug 25];132(1):204–12. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awn241>
68. Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, Johnson KA, McLaren DG, Chhatwal J, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Aug 25];99:343–9. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neuropsychologia.2017.04.002>.
69. Han SD, Nguyen CP, Stricker NH, Nation DA. Correction to: Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis (*Neuropsychology Review*, (2017), 27, 4, (305-325), 10.1007/s11065-017-9345-5). <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9366-0>