



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA | DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

CARACTERÍSTICAS PSICOFÍSICAS Y PSICOFISIOLÓGICAS DE LA DISCRIMINACIÓN ESPACIAL DE ALINEACIÓN INTER-ESTÍMULO

TESIS que para optar por el grado de DOCTOR EN CIENCIAS

Presenta:
JUAN MANUEL GUTIÉRREZ GARRALDA

Tutor Dr. **JUAN FERNÁNDEZ RUIZ**
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Comité tutorial Dr. **FERNANDO BARRIOS ÁLVAREZ**
Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México

Comité tutorial Dr. **HUGO MERCHANT NANCY**
Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México

México, D.F. Marzo 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

1	Introducción a la memoria de trabajo espacial.....	10
1.1	Memoria de trabajo espacial.....	12
1.2	Modelo de memoria de trabajo	14
1.3	Pizarra viso-espacial	15
2	Percepción e hiperagudeza visual.....	17
2.1	Circuitos neurofisiológicos de la visión	17
2.1.1	Vía genículo-estriada.....	17
2.1.2	Circuitos visuales en la corteza cerebral.....	18
2.1.3	Otras vías visuales.	19
2.2	Hiperagudeza visual	19
3	Psicofísica y umbrales de la memoria de trabajo.....	22
3.1.1	Umbral absoluto.	23
3.1.2	Umbral diferencial.	24
3.2	Métodos clásicos para la obtención de umbrales	24
3.2.1	Método de límites.	24
3.2.1.1	Problemas con el método de límites.....	24
3.2.2	Método de ajuste.....	25
3.2.2.1	Problemas con el método de ajuste.....	26
3.2.3	Método de estímulos constantes.	26
3.2.3.1	Problemas con el método de estímulos constantes.....	26
3.2.3.2	Procedimiento de Elección Forzada.	27
4	Planteamiento del problema	28
5	Hipótesis.....	28
5.1	Primera parte del proyecto de investigación	28
5.2	Segunda parte del proyecto de investigación	29
6	Objetivos	29
6.1	Objetivo general	29
6.2	Objetivos particulares	29

7	Relevancia e impacto	30
8	Discriminación psicofísica de alineamiento utilizando memoria de trabajo espacial.....	30
8.1	Variables	33
8.1.1	Efecto del retardo.	33
8.1.2	Efecto de la distancia de la fovea.	33
8.1.3	Distancia inter-estímulo.	34
8.1.4	Posiciones cardinales de la mirada.	35
8.1.5	Análisis de las variables en tres experimentos.	36
9	Caracterización del desempeño de la discriminación visual en una tarea de memoria de trabajo espacial (Experimento 1)	37
9.1	Método.	37
9.1.1	Sujetos	37
	37
9.1.2	Estímulos y aparatos.	38
9.1.3	Diseño y procedimiento.	38
9.2	Resultados	41
9.3	Discusión.....	43
10	Caracterización del desempeño de la discriminación visual en una tarea de memoria de trabajo espacial utilizando únicamente la fovea (experimento 2).....	45
10.1	Método	45
10.1.1	Sujetos.	45
10.1.2	Estímulos y aparatos.	46
10.1.3	Diseño y procedimiento.	46
10.2	Resultados	46
10.3	Discusión.....	47
11	Caracterización del desempeño de la discriminación visual en una tarea de memoria de trabajo espacial utilizando retardos de alta duración (experimento 3)	48
11.1.1	Método	49
11.1.1.1	Sujetos.	49
11.1.1.2	Estímulos y aparatos.	49

11.1.1.3	Diseño y procedimiento.....	49
11.1.2	Resultados.....	50
11.1.3	Discusión.....	53
11.1.4	Conclusión.....	58
12	Contribuciones corticales a la memoria de trabajo espacial.	60
12.1	Experimento.....	61
12.1.1	Materiales y método.....	61
12.1.1.1	Tarea y procedimiento.....	61
12.1.1.2	Participantes y Adquisición de imágenes.....	64
12.1.1.3	Preprocesamiento de datos.....	65
12.1.2	Análisis de datos fMRI.....	66
12.2	Resultados.....	67
12.2.1	Resultados conductuales.....	67
12.2.2	Resultados de neuroimagen.....	67
12.2.2.1	Codificación de información espacial.....	67
12.2.2.2	Mantenimiento de información espacial.....	68
12.2.3	Manipulación simple de la información espacial.....	69
12.3	Discusión.....	70
12.3.1	Codificación y retención temporal de la posición del estímulo estándar.....	71
12.3.2	Manipulación de la información espacial.....	72
12.4	Conclusiones.....	72
13	Otros estudios del programa de investigación	73
13.1	El Efecto de enfermedades neurodegenerativas en el sistema de memoria y aprendizaje visomotor.....	74
13.2	Materiales y Método.....	77
13.2.1	Participantes.....	77
13.2.2	Tareas experimentales.....	78
13.2.2.1	Descripción de las tareas.....	79
13.2.3	Base lógica de las tareas.....	80
13.3	Análisis estadístico.....	82
13.4	Resultados.....	83
13.4.1	Desempeño motor.....	83
13.4.2	Aprendizaje no basado en el error vs. aprendizaje basado en el error en grupos control	83
13.4.3	Aprendizaje basado en el error en pacientes con lesiones en ganglios basales.....	85

13.4.4	Aprendizaje no basado en el error en pacientes con lesiones en ganglios basales.	85
13.4.5	Disociación del aprendizaje basado en el error y el aprendizaje no basado en el error en los grupos de pacientes.	86
13.5	Discusión.	86
13.5.1	Aprendizaje basado en el error.	87
13.5.2	Aprendizaje no basado en el error en los grupos control.	88
13.5.3	Aprendizaje no basado en el error en grupos de pacientes.	91
13.5.4	Tipos de aprendizaje sensoriomotor.	92
13.6	Limitaciones del estudio	94
13.7	Conclusión	95
14	Relevancia de los estudios y conclusiones de los hallazgos	95
15	Agradecimientos	96
16	Referencias	97
17	Apéndice A	105
18	Apéndice B	106
19	Apéndice C	110
20	Apéndice D	112
21	Apéndice E	118

ABREVIATURAS

ANOVA	análisis de varianza
BOLD	blood-oxygen-level dependent
CEH	control de enfermedad de Huntington
CEP	control de enfermedad de Parkinson
COF	campos oculares frontales
CxPMd	corteza premotora dorsal
CxPMv	corteza premotora ventral
EH	enfermedad de Huntington
EP	enfermedad de Parkinson
FILM	FMRIB's Improved Linear Model
fMRI	resonancia magnética funcional (por sus siglas en inglés)
FSL	FMRIB's software library
FSPGR	fast spoiled gradient echo
GLM	modelo lineal generalizado (por sus siglas en inglés)
IPa	área intraparietal anterior
IPI	área intraparietal lateral
IPm	área intraparietal medial
IPv	área intraparietal ventral
ISD	distancia inter-estímulo (por sus siglas en inglés)
MCFLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
MT	memoria de trabajo
MTE	memoria de trabajo espacial
ROI	región de interés (por sus siglas en inglés)
V1	corteza visual primaria
V2	corteza visual secundaria
V3	tercera corteza visual
V4	cuarta corteza visual

FIGURAS

Figura 1.2 Modelo de memoria de Atkinson y Shiffrin (1968).....	14
Figura 1.3 Modelo de memoria de trabajo de Baddeley (A. D. Baddeley, 1986; A. D. Baddeley & Hitch, 1974).....	15
Figura 2.1. Vías visuales de la corteza dorsal y ventral.	19
Figura 2.2 Resolución: Dos estímulos que estimulan el mosaico de células receptoras de la retina. Localización: Dos estímulos pueden localizarse, de acuerdo a los valores relativos que trascienden el espacio de unidades receptoras. (G Westheimer, 2012) ..	21
Figura 3.1 Método de límites.....	25
Figura 3.2 Método de estímulos constantes.....	27
Figura 8.1 Diferenciación entre la distancia inter-estímulo (ISD) y el desplazamiento..	35
Figura 8.2 Posiciones Cardinales.....	36
Figura 9.1 Diagrama de la colocación de estímulos y curso de tiempo para los experimentos 1 y 2.....	41
Figura 9.2 Proporción de respuestas desalineadas.	43
Figura 10.1 Proporción de respuestas desalineadas de acuerdo al desplazamiento cuando los sujetos observaron los estímulos con la fóvea.....	47
Figura 11.1 Diagrama que muestra el curso de tiempo para los ensayos con retardo y sin retardo	50
Figura 11.2 Proporción de respuestas “desalineadas”	52
Figura 11.3 Valores d' para los retardos del experimento 1 y experimento 3.....	53
Figura 12.1 Medidas de los estímulos.....	64
Figura 12.2 Proporción de respuestas correctas de las tres distancias inter-estímulo..	67

Figura 12.3 Regiones de interés con activación significativa observada con el contraste retardo experimental > retardo control	69
Figura 12.4 Regiones de interés con actividad significativa mayor durante la fase de decisión experimental que durante la fase de decisión control.	70
Figura 13.1 Procedimiento y configuración de la tarea.	77
Figura 13.2 Base lógica de las tareas.	82
Figura 13.3 Déficits en el desempeño motor en los grupos de pacientes.	83
Figura 13.4 Resultados del aprendizaje visomotor	90
Figura suplementaria 18.1 Ajustes psicométricos mini-max (MMF)	108

TABLAS

Tabla 12.1. Coordenadas del punto de activación pico para cada clúster significativo.	68
Tabla Suplementaria 17.1 Parámetros del ajuste psicométrico en el experimento 1.	105
Tabla Suplementaria 17.2 Parámetros del ajuste psicométrico en un modelo logístico para el experimento 3.....	105
Tabla Suplementaria 18.1 Valores d' del experimento 1 y umbrales de detección (fijación extra-foveal).....	106
Tabla Suplementaria 18.2 Valores d' del experimento 3 (fijación foveal).	107
Tabla Suplementaria 18.3 Detección de umbrales utilizando los ajustes psicométricos	109
Tabla Suplementaria 19.1 Información detallada de los pacientes con enfermedad de Huntington.....	110
Tabla Suplementaria 19.2 Información detallada de los pacientes con enfermedad de Parkinson.	111

1 Introducción a la memoria de trabajo espacial

Gracias a la velocidad acelerada en que la tecnología se está desarrollando, y el interés que se tiene por comprender nuestro cerebro, los campos de la psicología cognitiva y de las neurociencias han recibido una gran cantidad de contribuciones por parte de múltiples ramas de conocimiento. En los últimos 30 años se ha realizado más investigación en el cerebro que en el resto de la historia de la humanidad. A diferencia de otras disciplinas, las cuales se han desarrollado a lo largo del tiempo, el estudio del cerebro se encuentra en su infancia. Existe una infinidad de fenómenos que no se conocen todavía, lo cual hace que las neurociencias sea un área llena de posibilidades por descubrir. Además, el cerebro es el órgano más complejo de nuestra anatomía. Simplemente por el número de células que contiene y los billones de conexiones que es capaz de formar, hace que el estudio del cerebro sea muy extenso; con una infinidad de posibles pruebas y experimentos que se pueden realizar.

El proyecto de investigación que aquí se presenta, constituye apenas una parte minúscula de lo que respecta a las neurociencias y al estudio del cerebro en general. Estos estudios se enfocan específicamente a los efectos de la memoria de trabajo espacial, en una condición de Vernier, sus umbrales y límites psicofísicos, así como su relación neurológica evidenciada gracias a técnicas de imagen utilizando resonancia magnética funcional, y el efecto que las lesiones en los ganglios basales tienen sobre el aprendizaje visomotor.

Los resultados del proyecto sirven para conocer la forma en que funcionan los mecanismos visuales, lo cual puede impactar la forma en que se corrige la visión, o

cómo se despliegan imágenes en diferentes tecnologías. Asimismo, los resultados pueden ayudar a comprender posibles síndromes clínicos visuales y de procesamientos de espacio y aprendizaje visomotor. Sin embargo, lo más importante del estudio científico, no es la cualidad pragmática del mismo, o por lo menos no es su objetivo principal. El estudio científico está motivado por la expansión del conocimiento. El uso práctico del conocimiento se encuentra más tarde, o puede ampliarse gracias a lo que ya se sabe. Por esto mismo, la finalidad de este proyecto es arrojar luz sobre un tema del cual se conoce poco, y contribuir así a la comprensión de nuestro cerebro y sus procesos mentales.

Este proyecto tiene tres objetivos principales: Primero, conocer los umbrales de hiperagudeza visual, empleando una tarea de Vernier, cuando se utilizan recursos de la memoria de trabajo espacial. Existen muchos experimentos en los que se analiza la hiperagudeza visual, e incluso hay páginas electrónicas que muestran el fenómeno de hiperagudeza, comparado con la resolución visual tradicional (M. Bach, 1996; Michael Bach, 2006), sin embargo, no se había formulado un experimento que cuestionara este efecto cuando se utilizan recursos de la memoria de trabajo espacial. Por lo mismo, las preguntas que se buscan contestar son: uno, ¿cuál es la capacidad del sistema para percibir alineación cuando los estímulos se encuentran separados por un retardo, comparados con una presentación simultánea? Dos, ¿cuáles son las áreas y vías implicadas en el procesamiento neuronal de alineación de estímulos durante episodios de memoria de trabajo espacial? Gracias a estudios anteriores conocemos que distintas áreas cerebrales pueden estar involucradas en estos procesamientos. Por ejemplo, se conoce bien cuales áreas en el lóbulo occipital están involucradas en el

análisis primario de efectos visuales. Igualmente, se sabe que existen dos vías de información visual, una que proyecta al lóbulo temporal y que analiza la forma de los estímulos, y otra vía que proyecta al lóbulo parietal, la cual analiza la posición de los estímulos, etcétera. Asimismo, en un estudio paralelo al propósito de la presente tesis, se exploró la relación entre los ganglios basales y el aprendizaje visomotor; tanto el que está asentado en un circuito de retroalimentación basado en el error, como el aprendizaje que no recibe este tipo de retroalimentación (retroalimentación no basada en el error). Más adelante se describen estos hallazgos con más detenimiento. Estos conocimientos nos permiten especular sobre las áreas que rigen este proceso de memoria de trabajo y aprendizaje visomotor, y la forma en que el cerebro procesa esta información viso-espacial. A partir de estas especulaciones podemos formular hipótesis sobre la forma en que opera el cerebro, lo cual provee un punto de partida del cual se puede comenzar la investigación.

1.1 Memoria de trabajo espacial

La *memoria de trabajo espacial* (MTE), que en su modalidad visual es conocida como *memoria de trabajo viso-espacial* se entiende como el mantenimiento limitado y de corta duración de información espacial, que permite su manipulación y recolección en un futuro inmediato (Ang & Lee, 2008). Este fenómeno cognitivo lo utilizamos todos los días, y en la mayoría de los casos, de forma no consciente. La MTE permite realizar actividades fundamentales, sobre todo aquellas que se centran en la navegación y la posición de los objetos en el espacio. Lamentablemente, la MTE no es perfecta y es susceptible a una gran cantidad de errores. Muchas veces estos errores son obvios y requieren de una retroalimentación directa. Otras veces, los errores de la MTE pasan

desapercibidos o son tan intrascendentes, que les damos poca importancia. Cualquiera sea el caso, la MTE es una función esencial para la conducta, la cual supone estudio minucioso, no sólo para comprender los errores que se generan, sino para entender todo lo que el fenómeno conlleva; tanto en el ramo cognitivo, como neurológico. La memoria de trabajo (MT) es un proceso cognitivo básico, que forma parte de los procesos mnemónicos (*Figura 1.1*). Todos estos son estudiados por la psicología cognitiva.

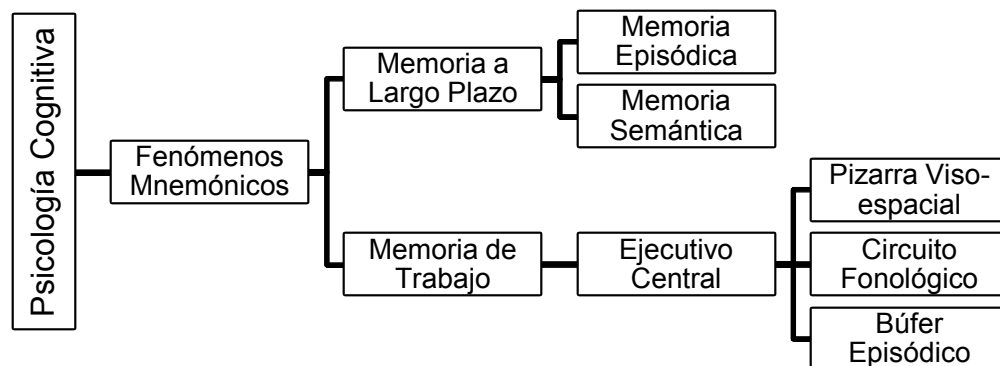


Figura 1.1 Adaptación de (Willingham, 2004). Diagrama relacional de la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo. La memoria a largo plazo está dividida en dos rubros: la memoria episódica y la memoria semántica. El modelo de la memoria de trabajo utiliza un ejecutivo central, el cual se encarga de administrar tres subsistemas, la pizarra visoespacial, el circuito fonológico y el búfer episódico. La memoria de trabajo visoespacial se encuentra contenida dentro de la pizarra visoespacial.

Aun cuando parece que la MTE es un tema muy específico, no deja de ser una tesis vasta. Por razones de simplicidad, es importante mencionar que cuando se hacen referencias a la memoria de trabajo, y a la memoria de trabajo espacial, se toma como base el modelo de Alan Baddeley (A. D. Baddeley, 1986; A. D. Baddeley & Hitch, 1974). Como se explicará en la siguiente sección, la MTE utiliza recursos de la pizarra

viso-espacial, la cual es un subcomponente que está regido por un ejecutivo central. Éste forma parte de la memoria de trabajo, la cual es un subtipo de memoria, cuyo estudio forma parte de la psicología cognitiva. Otros modelos de memoria distinguen la memoria a largo plazo de la memoria a corto plazo como por ejemplo, el modelo clásico de Atkinson y Shiffrin (1968) (Figura 1.2). En cierta forma, la memoria de trabajo es similar a la memoria a corto plazo. Sin embargo, el modelo de Atkinson se ha quedado atrás porque no es capaz de explicar algunos procesos cognitivos (Roediger, Gallo, & Geraci, 2002). Este modelo de memoria a corto plazo está considerado anticuado (Tarnow, 2010). En general se prefiere el modelo de memoria de trabajo de Baddeley y Hitch, el cual se ha convertido en el modelo *de facto* para entender los fenómenos de memoria de corta duración, desplazando así el modelo de memoria a corto plazo de Atkinson.

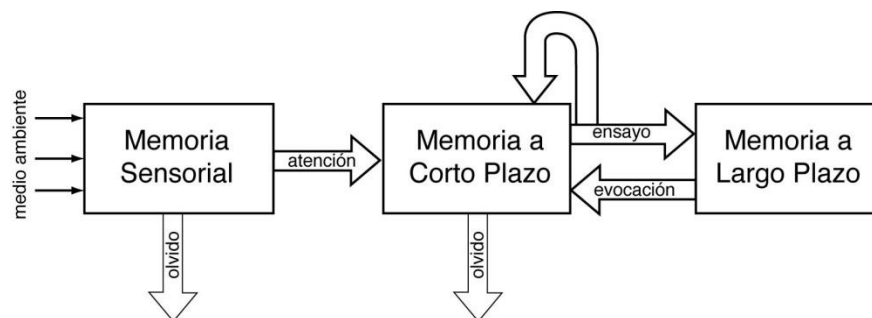


Figura 1.2 Modelo de memoria de Atkinson y Shiffrin (1968). Este modelo se considera anticuado, aunque algunos autores continúan utilizándolo.

1.2 Modelo de memoria de trabajo

De acuerdo a Alan Baddeley, la memoria de trabajo es un sistema que sirve para mantener y manipular la información como parte de un amplio rango de tareas cognitivas esenciales, tales como el aprendizaje, el razonamiento y la comprensión

(1974). El modelo de memoria de trabajo está conformado por un sistema en el cual se almacena la información de manera temporal a través de un componente ejecutivo central y dos subcomponentes esclavos: una pizarra viso-espacial y un circuito auditivo. El ejecutivo central es un sistema flexible, responsable de administrar y regular los subsistemas esclavos y que se encarga de dirigir la atención y “decidir” qué información almacenar. El circuito auditivo almacena, controla y ordena información auditiva. De forma paralela, la pizarra viso-espacial es un subsistema que contiene información visual y espacial. Es justamente este subsistema el que controla y almacena la MTE. Aunque en un principio el modelo de memoria de trabajo sólo contenía dos subsistemas, Baddeley añadió un tercer componente a su teoría más tarde: el buffer episódico (Alan Baddeley, 2000). Este componente se encarga de vincular a través de los subsistemas la información visual, espacial y verbal en orden cronológico.



Figura 1.3 Modelo de memoria de trabajo de Baddeley (A. D. Baddeley, 1986; A. D. Baddeley & Hitch, 1974)

1.3 Pizarra viso-espacial

El modelo de memoria de trabajo es en sí un tema vasto, el cual ha sido descrito en libros y artículos dedicados únicamente a este tema. Sin embargo, de acuerdo a la finalidad de este proyecto, únicamente nos compete la pizarra viso-espacial, y el sistema ejecutivo central, ya que regula y coordinada la actividad de esta.

La pizarra viso-espacial es un almacén de información visual y / o espacial, la cual puede ser manipulada y almacenada durante un periodo relativamente corto(A.

Baddeley, Cocchini, Della Sala, Logie, & Spinnler, 1999; Matlin, 2009). Esta información puede ser separada de acuerdo a su ubicación (¿dónde está?) (Logie, 2003), y su constitución (¿qué es?) (Cornoldi & Vecchi, 2003; Hollingworth, 2004, 2006; Logie, Della Sala, Beschin, & Denis, 2005). Esta distinción entre las dos funciones de la pizarra visoespacial tiene una correlación importante con la hipótesis de las dos vías visuales (Mishkin & Ungerleider, 1982), las cuales se explican con detenimiento más adelante. Una de las funciones principales de la pizarra viso-espacial es la generación y retención de imágenes. Asimismo, la pizarra es capaz de renovar y reeditar las imágenes que forma conforme es necesario. Aunque en general la pizarra visoespacial funciona correctamente, esta no es perfecta y comete errores. Estos errores pueden no tener significancia, o pueden ser graves. La pizarra también se encuentra limitada en su capacidad mnemónica a un gran número de variables: la posición espacial (Sapkota, Pardhan, & van der Linde, 2011), el número de estímulos visuales (Luck & Vogel, 1997), la complejidad de la escena (M. M. Chun & Y. Jiang, 1998), la disponibilidad de tiempo para la aprehensión de la información, la similitud con otros estímulos dentro de la escena (distractores)(Herwig, Beisert, & Schneider, 2010), entre otros. También existe evidencia de que es posible ensayar el material visoespacial a través de cambios en la atención de un lugar a otro en la imagen mental (Edward Awh et al., 1999) Todos estos factores, que juegan un papel fundamental en el funcionamiento de la pizarra, han sido estudiados relativamente poco. Esta es una razón importante por la que nos compete el estudio de la pizarra viso-espacial. Estudiando los errores de la pizarra viso-espacial, así como sus limitaciones (los umbrales de detección), es posible mejorar el entendimiento de este subsistema y los sustratos neurológicos que lo componen.

2 Percepción e hiperagudeza visual

La pizarra visoespacial está substanciada por el sistema visual. Es por esto que para poder entender el funcionamiento de los procesos cognitivos y de la memoria de trabajo espacial, es necesario delinear los mecanismos fisiológicos visuales, desde la adquisición de la información luminosa, su codificación a través de células de la retina, y su consecuente procesamiento en distintas áreas de la corteza.

2.1 Circuitos neurofisiológicos de la visión

El sistema visual está constituido por múltiples estructuras y circuitos que tienen como resultado la producción de percepciones visuales a partir de señales luminosas. Gracias a este grado de complejidad, el cerebro es capaz de diferenciar estos estímulos con gran exactitud y así poder interpretar su naturaleza. El cerebro es capaz de distinguir una amplia gama de variables como tamaños, colores, textura, distancia, entre otras. Toda esta información entra al sistema por la vía visual, la cual comienza propiamente en las retinas. Las células de la retina codifican, transforman y proyectan la información luminosa al resto del circuito visual.

2.1.1 Vía genículo-estriada Las proyecciones de las células de la retina conforman el nervio óptico, el cual se extiende hasta el quiasma óptico, en el cual la mitad de la información de una retina continúa a la corteza ipsilateral, mientras que la otra mitad continúa de forma contralateral. Estas fibras continúan su extensión hasta el núcleo geniculado lateral del tálamo. Posteriormente, las neuronas del tálamo, retransmiten la información a la corteza visual primaria (V1) en el lóbulo occipital.

2.1.2 Circuitos visuales en la corteza cerebral Una vez que la información ha sido procesada por la corteza visual primaria, ésta es llevada a centros de procesamiento secundarios a través de dos vías, la vía dorsal y la vía ventral (Mishkin & Ungerleider, 1982). La vía dorsal viaja a través del lóbulo parietal hasta el lóbulo frontal. La vía ventral viaja a través de V4 hacia corteza del lóbulo temporal. Además de estas vías visuales, también se han descrito vías de retroalimentación que viajan en dirección opuesta (Figura 2.1). La vía ventral contribuye en el reconocimiento de los objetos, mientras que la vía dorsal contribuye en el análisis de la posición espacial de los estímulos. Por esto mismo, se le ha denominado a la vía ventral como *la vía del qué*, mientras que la vía dorsal también es conocida como *la vía del cómo*¹ (Goodale & Milner, 1992). Ambas vías se encuentran interconectadas y comparten información entre ellas. Toda esta interconectividad ayuda en el procesamiento de funciones cognitivas elevadas que están relacionadas al procesamiento espacial.

La vía dorsal incluye a la corteza parietal, la cual está encargada de la integración de la información visual junto con el movimiento ocular y de las extremidades. El área intraparietal se encuentra involucrada en el movimiento ocular mientras se observa un objeto y en el señalamiento de dicho objeto (Astafiev et al., 2003).

La vía ventral se extiende hacia el lóbulo temporal. La corteza del lóbulo temporal inferior almacena información relacionada a la forma e identidad de los objetos

¹ En un principio la vía dorsal había sido denominada *la vía del dónde*. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que esta vía también lleva a cabo procesamientos no sólo de posición espacial, sino también de movimiento, por lo que ahora se le conoce como *la vía del cómo*.

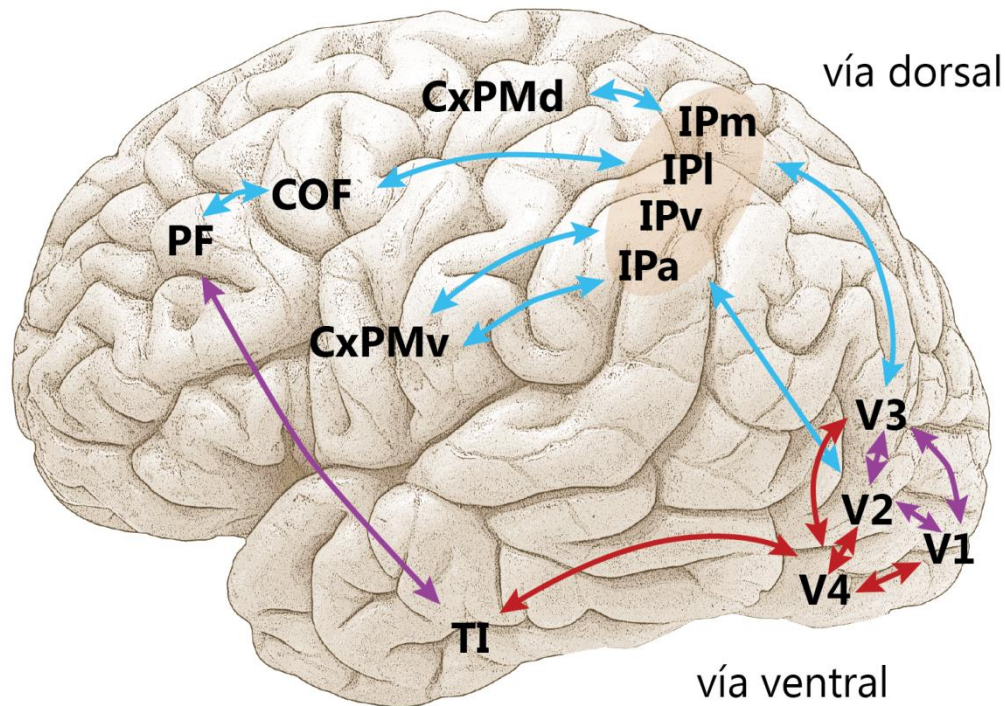


Figura 2.1. Vías visuales de la corteza dorsal (azúl) y ventral (rojo). Ambas vías tienen su inicio cuando la información arriba a V1 y continúan a otras regiones de procesamiento según el tipo de información. (**COF**, campos oculares frontales; **CxPMd**, corteza premotora dorsal; **CxPMv**, corteza premotora ventral; **IPa**, área intraparietal anterior; **IPI**, área intraparietal lateral; **IPm**, área intraparietal medial; **IPv**, área intraparietal ventral; **V1**, corteza visual primaria; **V2**, corteza visual secundaria; **V3** y **V4**, tercer y cuarta corteza visual).

2.1.3 Otras vías visuales. Además de la vía visual primaria, existen otras dos vías visuales que forman parte del sistema: Una vía que viaja de la retina hacia el colículo superior que se encarga de los movimientos oculares. Y una tercer vía que se extiende de la retina al área pretectal del mesencéfalo y que media los reflejos pupilares y controla a través de éstas la cantidad de luz que entra a los ojos.

2.2 Hiperagudeza visual

Dentro del campo de percepción visual, uno de los fenómenos que se ha dejado a un lado y se ha estudiado poco, es el de hiperagudeza visual² (también conocida como resolución de Vernier). De forma sencilla, la hiperagudeza visual es el detalle más fino que se puede discriminar. Un optometrista, cuando realiza un examen de la vista, generalmente lleva a cabo una prueba de agudeza visual, la cual se conoce como agudeza de resolución. Este tipo de agudeza visual es distinta a la hiperagudeza, ya que esta última es mucho más sensible y precisa. El término de hiperagudeza proviene de los experimentos de Vernier (Fahle, 1997; Sayim, Westheimer, & Herzog, 2008), en los cuales un observador debía discriminar la alineación entre dos líneas (o el borde de un estímulo). En la agudeza visual tradicional, el sistema debe compartimentalizar si la información visual ha sido recibida sobre el mismo receptor, o si existe espacio entre receptores los cuales no han sido estimulados. En el caso de hiperagudeza visual, el sistema utiliza un circuito neurológico especializado, el cual identifica el “centro de gravedad” de acuerdo a los receptores que fueron activados, y puede discriminar con mucho mayor precisión comparado con el sistema de espaciamiento entre receptores (Figura 2.2). La gran dificultad existente en el estudio neuropsicológico de la hiperagudeza visual reside en el hecho que este sistema utiliza señales provenientes de múltiples receptores visuales, así como distintas áreas de procesamiento neuronal.

² El término de hiperagudeza visual se ha utilizado tradicionalmente para referirse a resolución espacial fina. Existen otros tipos de hiperagudeza visual que se basan en la habilidad de discernir color. En este caso, cuando hablo de hiperagudeza visual, me estoy refiriendo a la hiperagudeza espacial, y no a la cromática.

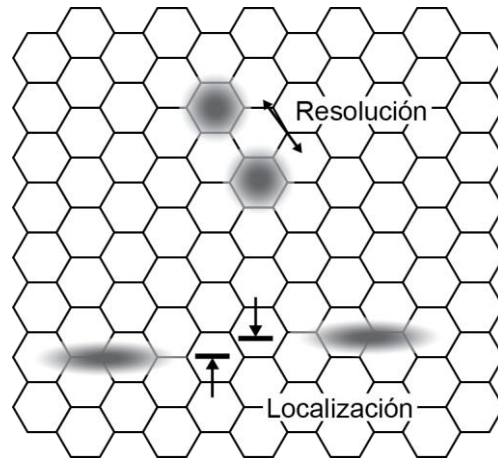


Figura 2.2 Arriba (resolución): Dos estímulos que estimulan el mosaico de células receptoras de la retina pueden discriminarse únicamente si existe una separación entre ellos de por lo menos una célula capaz de detectar una diferencia en la intensidad de la estimulación. De no existir esta célula, el sistema es incapaz de apreciar esta divergencia. Abajo (localización): Dos estímulos pueden localizarse, de acuerdo a los valores relativos que trascienden el espacio de unidades receptoras. El mecanismo de hiperagudeza es capaz de realizar esta operación al identificar a nivel sub-píxel, el centro de luz de cada estímulo, a lo largo de todos los píxeles que cubre. Figura reproducida con permiso (G Westheimer, 2012)

El procesamiento involucrado en hiperagudeza visual, difiere substancialmente del procesamiento que se lleva a cabo durante la resolución visual. Por ello, resulta difícil saber con certeza cuál de los dos es el que se está utilizando en un momento dado. Se sabe que cuando un observador se encuentra tratando de distinguir alineación en el rango de minutos de arco, el sistema tiende a utilizar procesamientos de hiperagudeza, mientras que en el reconocimiento de formas y de contrastes, el sistema tiende a utilizar procesamiento de resolución visual (Gerald Westheimer & McKee, 1977). En el caso de este proyecto de investigación, se analiza el sistema que discrimina alineación en dos escenarios: uno en el que los estímulos se presentan al mismo tiempo, y otro en el cual se utilizan recursos de memoria de trabajo. Para poder cuantificar la capacidad

visual, ya sea para casos de hiperagudeza o de agudeza visual, se utilizan métodos de psicofísica.

3 Psicofísica y umbrales de la memoria de trabajo

Psicofísica es el estudio científico de la relación entre un estímulo y la sensación (Gescheider, 1997). En general, la psicofísica investiga el vínculo que existe entre un estímulo físico (por ejemplo, la vibración de un objeto) y las percepciones que el estímulo genera. El estudio estructurado y científico de psicofísica tuvo sus inicios a principios del siglo XIX, cuando Ernst Heinrich Weber descubrió que la diferencia mínima necesaria (just-noticeable difference o jnd, por sus siglas en inglés) para percibir un cambio en el estímulo, es proporcional a la magnitud del estímulo, en lugar de un número absoluto. Es decir, para que un observador sea capaz de notar una diferencia entre un estímulo y otro, el cambio mínimo que debe existir, depende de la magnitud del primer estímulo. Esta relación fue denominada “Ley de Weber”. En algunos círculos, Weber es considerado el padre de la psicología experimental, ya que fue el primer autor en proponer que se utilizara el método científico en el estudio de la psicología. Más tarde, Wilhelm Wundt fundó el primer laboratorio en psicología experimental. En 1860, Gustav Theodor Fechner propuso la ley Weber-Fechner (conocida también como “Ley de Fechner”), la cual formula que; “para que la intensidad de una sensación aumente de progresión aritmética, el estímulo debe incrementar en progresión geométrica”. La ley de Fechner se basa en los hallazgos de Weber, agregando a ellos que la sensación subjetiva es proporcional a una función lineal logarítmica de la intensidad del estímulo. Aunque la ley de Fechner ha sido muy útil en el desarrollo del campo de la psicofísica, esta no es tan exacta, y no se ajusta a

muchos tipos de percepción, por lo cual únicamente se reconoce como una herramienta que es útil sólo en algunas ocasiones. Actualmente se utilizan modelos estadísticos avanzados para los análisis de psicofísica.

Una de las principales tareas del campo de la psicofísica, es la obtención de umbrales. Un umbral (muchas veces conocido como *limen*, por su traducción al alemán), es el punto mínimo de intensidad en el cual es posible percibir la presencia, o diferencia, de un estímulo. Un estímulo que se encuentra por debajo de un umbral se le conoce como un estímulo sub-liminar³.

3.1.1 Umbral absoluto. El umbral absoluto es un nivel más pequeño de un estímulo que es posible detectar. Esta definición parece ser muy directa y sencilla, sin embargo enfrenta múltiples problemas. El primer problema es que cada persona (y especie animal) es diferente en su capacidad perceptiva. Mientras que una persona es capaz de percibir estímulos auditivos a 1kHz, es posible que otra persona no sea capaz de percibirlos sino hasta que el estímulo sea de 1.5kHz o más. Otro problema es que la capacidad perceptiva fluctúa, dependiendo de variables externas (por ejemplo, ruido en el ambiente), y variables internas (por ejemplo, falta de concentración, déficit de sueño, etcétera.). Por ello, para establecer un umbral, es necesario que el sujeto sea capaz de detectar el estímulo en 50% de los ensayos.

³ Un estímulo sub-liminar, es un estímulo que no puede ser percibido. En el caso de psicofísica, únicamente se refiere a un estímulo se encuentra fuera del rango de percepción. Estos estímulos no tienen nada que ver con el estudio de “mensajes subliminares”, el cual se refiere al estudio de mensajes codificados, los cuales supuestamente tienen un efecto inconsciente sobre el observador.

3.1.2 Umbral diferencial. El umbral diferencial (jnd) es la diferencia mínima detectable entre un primer estímulo y un nivel secundario del mismo estímulo. Es decir, cuando un observador se encuentra percibiendo un estímulo, cuál es la medida mínima que necesita para notar un cambio en el estímulo.

3.2 Métodos clásicos para la obtención de umbrales

El estudio de ambos umbrales es muy importante en psicofísica, y para conocerlos existen tres métodos clásicos los cuales se utilizan en experimentación. Cada uno de estos métodos tiene ventajas y desventajas, por lo cual no hay uno que se prefiera sobre los otros. En muchas ocasiones, el método que se elige depende del tipo de estimulación sensorial, y de los recursos disponibles.

3.2.1 Método de límites. En este método el experimentador controla los niveles de estímulo. Generalmente se comienza con un estímulo claramente por encima del umbral a obtenerse. El nivel de intensidad del estímulo comienza a descender hasta que el participante no es capaz de percibirlo. Este punto es anotado, y comienza otra corrida, sólo que ahora el estímulo incrementa en intensidad hasta que el sujeto es capaz de percibirlo. Después de varias corridas y de obtener múltiples “umbrales”, se obtiene un promedio de estos puntos y a este promedio se le denomina: umbral absoluto (Figura 3.1).

3.2.1.1 Problemas con el método de límites. Existen algunos problemas con este método. El fenómeno de anticipación produce mejores umbrales ascendentes, y peores umbrales descendentes. Asimismo, el fenómeno de habituación crea el efecto

contrario. El sujeto se habitúa a responder que sí percibe un estímulo (mientras disminuye en intensidad). Estos dos fenómenos restan exactitud al método.

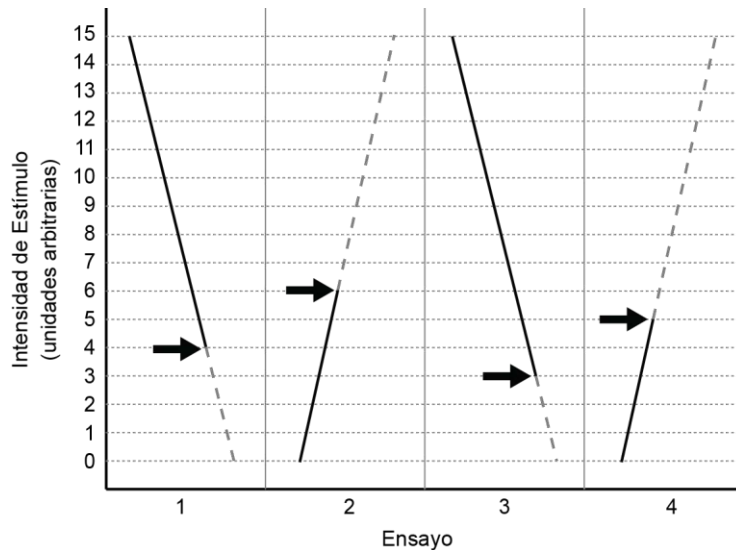


Figura 3.1 Método de límites. Cada flecha indica el punto en que el participante deja de percibir el estímulo (ensayos 1 y 3), y el punto en que el participante comienza a percibir el estímulo (ensayos 2 y 4). En este caso, el umbral de percepción se obtiene utilizando la media de estos puntos. $umbral = \bar{x}_{4,6,3,5}$

3.2.2 Método de ajuste.

El método de ajuste es muy parecido al método de límites. En este caso, el participante cambia de forma activa la intensidad del estímulo hasta que pueda percibirlo (o hasta que deja de hacerlo). Al igual que en el método de límites, el umbral se define como el promedio de esta serie de puntos en los cuales el observador comienza a percibir el estímulo, o deja de hacerlo. Es importante que el sistema a través del cual el participante cambia la intensidad del estímulo, no tenga un “tope” o un límite, o que contenga claves (por ejemplo, números o letras) sobre los cuales se pueda basar.

3.2.2.1 Problemas con el método de ajuste. Al igual que en el método de límites, el método de ajuste tiene el problema de la anticipación y de la habituación. Otro problema que presenta este método es la persistencia del estímulo. Esto se refiere a que en los ensayos que disminuyen la intensidad, el observador continúa reduciendo los niveles aunque el estímulo se encuentre fuera de los niveles perceptibles y viceversa.

3.2.3 Método de estímulos constantes. En el método de estímulos constantes, el experimentador utiliza varios niveles de intensidad, y los presenta de forma aleatoria. El sujeto responde si percibió el estímulo, o si no lo percibió. Posteriormente las respuestas son analizadas, y el umbral es definido como la intensidad a la cual los participantes contestaron correctamente 50% de las ocasiones. Este método muchas veces utiliza estímulos falsos (es decir ensayos en los cuales no hay un estímulo presente), para asegurar que el participante lo está haciendo correctamente, y no esté suponiendo las respuestas (Figura 3.2).

3.2.3.1 Problemas con el método de estímulos constantes. La única desventaja que existe en este método es que requiere de muchas repeticiones para obtener un umbral estadísticamente fiable.

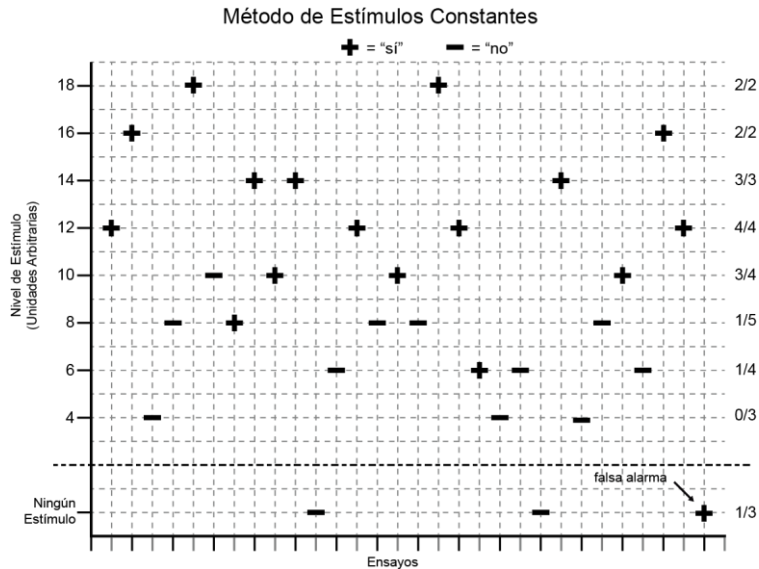


Figura 3.2 Método de estímulos constantes. En cada uno de los ensayos, el observador responde si fue capaz de percibir el estímulo. Es normal que también se agreguen ensayos en los cuales no hay ningún estímulo con el fin de evitar que el participante suponga la respuesta y solamente conteste cuando esté seguro de haber percibido el estímulo. En el ejemplo que aparece en la figura, el umbral exacto se tiene que obtener a través de un ajuste psicométrico, aunque parece que se encuentra aproximadamente en el nivel 9.

3.2.3.2 Procedimiento de Elección Forzada. Este tipo de procedimiento se basa en el método de estímulos constantes, aunque de acuerdo al experimento, el participante puede tener dos o más alternativas de respuesta. En el método clásico de estímulos constantes, el observador únicamente responde si fue capaz de percibir una diferencia o no. En los procedimientos de elección forzada, se tienen más alternativas de respuesta. Por ejemplo, en un experimento con procedimiento de elección forzada con dos alternativas, el participante puede contestar si percibió el estímulo más grande o más chico, más frío o más caliente. En el caso de tres alternativas: arriba, igual, abajo; caliente, igual, frío; izquierda, igual, derecha. El tipo de procedimiento que se utiliza depende del experimento que se está llevando a cabo. Mientras que algunos

experimentos son candidatos ideales para utilizar el método de estímulos constantes en su forma clásica, otros experimentos requieren de un procedimiento de elección forzada para una buena captura de resultados.

4 Planteamiento del problema

Este proyecto tiene como propósito caracterizar las habilidades de discriminación de alineación de estímulos en niveles hiperagudos visuales utilizando memoria de trabajo visoespacial con distintos retardos de tiempo, al igual que observar a través del método de resonancia magnética funcional las redes y áreas cerebrales involucradas en los procesamientos mnemónicos de esta tarea cognitiva.

5 Hipótesis

5.1 Primera parte del proyecto de investigación

Los sujetos mostrarán una degradación en las habilidades de discriminación visoespacial de manera correspondiente a la cantidad de retardo utilizado entre los estímulos específica a la distancia inter-estímulo.

H1. Los sujetos mostrarán una degradación significativa en las habilidades de discriminación visoespacial con cualquier cantidad de retardo utilizado entre los estímulos.

H0. Los sujetos no mostrarán cambios significativos en las habilidades de discriminación visoespacial con la introducción de un retardo en la exposición de los estímulos.

5.2 Segunda parte del proyecto de investigación

A través del método de resonancia magnética funcional se observará señal BOLD significativamente mayor en áreas cerebrales involucradas en tareas de memoria y procesamientos visoespaciales: corteza visual primaria, área intraparietal y corteza prefrontal en contraste con la línea base de actividad neuronal de los sujetos.

H0: No se observará señal BOLD significativamente mayor en áreas involucradas con tareas de memoria y procesamientos visoespaciales.

6 Objetivos

6.1 Objetivo general

Obtener los umbrales de discriminación visoespacial en una tarea de alineación tipo Vernier y observar las regiones de activación durante el mantenimiento y la manipulación de la memoria de trabajo visoespacial.

6.2 Objetivos particulares

A.1 Obtener los umbrales de discriminación en distintos retardos cuando los estímulos son presentados de manera colindante.

A.2 Obtener los umbrales de discriminación en distintos retardos cuando los estímulos son presentados con diferentes distancias inter-estímulo.

B.1 Observar las regiones que presentan activación BOLD significativa durante los procesos de mantenimiento de la memoria visoespacial.

B.2 Observar las regiones que presentan activación BOLD significativa durante los procesos de manipulación de memoria visoespacial.

B.3 Observar las diferencias en activación BOLD dependiendo de la distancia inter-estímulo.

7 Relevancia e impacto

Los objetivos de este proyecto buscan conocer las capacidades psicofísicas de una tarea relativamente común cuyas características específicas no se conocen aún. De igual manera, se busca determinar y ampliar el conocimiento de la función cerebral durante tareas cognitivas primordiales. De esta forma, se mejora el conocimiento de las redes y procesos cerebrales utilizados frecuentemente y se amplía nuestra comprensión de la fisiología cerebral.

8 Discriminación psicofísica de alineamiento utilizando memoria de trabajo espacial

Desde que fue formulado el modelo de memoria de trabajo (A. D. Baddeley, 1986), la mayor parte de la investigación se ha centrado en la retención de memoria espacial *gruesa*, cuya intención principal es la de guiar la conducta (Carlson et al., 1998), además también se han publicado artículos que analizan aspectos particulares relacionados a la memoria espacial, como son aspectos mnemónicos de la orientación (Luck & Vogel, 1997; Presson, DeLange, & Hazelrigg, 1989), la rotación (Tagaris et al., 1998; Wexler, Kosslyn, & Berthoz, 1998), las claves contextuales (Marvin M Chun & Yuhong Jiang, 1998), el ensayo mental (Washburn & Astur, 1998), y la posición

absoluta de estímulos visuales (Werner & Diedrichsen, 2002). Todo este conocimiento que se ha generado hasta el momento, provee un mayor entendimiento de la capacidad de la MTE, aunque no explica la degradación periódica de la información o la pericia del sistema para detectar alineación absoluta a un nivel de hiperagudeza visual. El término hiperagudeza visual se refiere a la discriminación visual más fina que existe, generalmente en el rango de minutos de arco visuales. Este tema ha sido abordado substancialmente desde la perspectiva de percepción visual (Campbell & Green, 1965), pero ha sido ignorado en el campo de memoria de trabajo. Por ejemplo, existe investigación cuya finalidad fue obtener los umbrales de discriminación lineal (Gerald Westheimer & McKee, 1977) y de alineamiento espacial, así como de posición espacial relativa (Sullivan, Oatley, & Sutherland, 1972; Werhahn & Westheimer, 1990) y de visión periférica para líneas colindantes (Levi & Waugh, 1994). Waugh & Lewis (1993) generan tres experimentos con la finalidad de caracterizar los umbrales de percepción en tareas de alineación utilizando diferentes distancias inter-estímulo y contrastes. Los autores encontraron una degradación en los umbrales de detección de acuerdo a la distancia inter-estímulo presentada, así como la excentricidad utilizada. Asimismo, la variación del contraste tiene un efecto deletéreo sobre el umbral de discriminación.

Aún con estos estudios falta por investigar el componente mnemónico durante la presentación de los estímulos, lo cual deja incompleto el estudio de este fenómeno cognitivo. Es por ello que no está claro cuáles son los umbrales absolutos en la memorización de posiciones espaciales relativas. En específico, los experimentos que

se presentan a continuación, buscan conocer qué es lo que sucede con la información previamente almacenada en MTE, cuando es sometida a una serie de retardos periódicos, y cómo afectan estos a los umbrales de discriminación de acuerdo al desplazamiento entre el primer estímulo (estímulo estándar) y un segundo estímulo (estímulo de comparación)⁴. Se conoce bien que un periodo de retardo tiene un efecto adverso en la calidad de retención de información espacial y que la memoria de trabajo visual está muy limitada y requiere de constantes actualizaciones de atención (Makovski, Sussman, & Jiang, 2008). Aun con todo este conocimiento, no se ha caracterizado la profundidad con la que se afecta el desempeño de la MTE, y los umbrales para este proceso en hiperagudeza visual. Es importante considerar que cuando un estímulo es observado con la fovea, parece mejorar la calidad de los procesos perceptivos (Beard, Levi, & Reich, 1995), aunque no es seguro si esto también afecta los procesos mnemónicos. Finalmente, se debe considerar la ilusión de sesgo visual (Kerzel, 2002; Maateeff & Gouverich, 1983; Uddin, Kawabe, & Nakamizo, 2005; Van der Heijden, Van der Geest, De Leeuw, Krikke, & Müsseler, 1999), en la cual un estímulo es recordado incorrectamente como más cercano a la fovea. Esta ilusión

⁴ En experimentos de memoria, diferentes investigadores han nombrado estos estímulos de distintas formas. En lo que compete a esta tesis, me refiero a un *estímulo estándar* como el primer estímulo que se presenta en un ensayo, el cual se tiene que memorizar durante los eventos experimentales, y un *estímulo de comparación*, el segundo estímulo, el cual se utiliza para comparar con el primer estímulo previamente memorizado.

espacial ha sido descrita exhaustivamente, aunque no se sabe si el área de la retina con la cual se percibe un objeto tenga alguna injerencia en el desempeño de una tarea de discriminación espacial.

En los tres experimentos diseñados en la presente tesis se utilizó una tarea de Vernier modificada (G Westheimer & Hauske, 1975), con la cual es posible probar el desempeño de la percepción en la discriminación de alineamiento, la capacidad de la MTE cuando se sujeta a diferentes retardos, y el efecto de utilizar áreas foveales y extra-foveales para percibir los estímulos.

8.1 Variables

8.1.1 Efecto del retardo. En la mayoría de los estudios que se han hecho sobre MTE, cuando se estudia el efecto del retardo, se sugiere que éste tiene un efecto adverso en la calidad de la retención de la información espacial (Chieffi & Allport, 1997) y que la MTE se encuentra muy limitada, al requerir constantes actualizaciones de la información. Sin embargo, la profundidad a la que el retardo puede erosionar la información en memoria a un nivel visual hiperagudo nunca se ha caracterizado a detalle.

8.1.2 Efecto de la distancia de la fóvea. Al día de hoy se conoce bien que el punto de la retina sobre el cual se recibe la información visual, puede afectar los procesos perceptuales. En general, cuando un estímulo es percibido utilizando la fóvea, la percepción resulta más nítida y clara. Esto se debe a que la fóvea está formada por una superficie muy densa de conos, mientras que las áreas extrafoveales favorecen a los bastones. Lo que no se conoce con exactitud, es si esta diferencia en la calidad de

la percepción visual, afecta de forma negativa a la MTE y en su desempeño de mantener y manipular la información espacial. Tomemos como ejemplo, el fenómeno de sesgo foveal "*foveal bias*", el cual es comprendido como una ilusión en la cual un objeto se recuerda con una tendencia espacial *hacia la fovea* (Kerzel, 2002). Es decir, un estímulo que es observado con partes extra-foveales, es recordado incorrectamente como si hubiera aparecido más cerca de la fovea de lo que realmente sucedió. Esta ilusión es un claro error en el procesamiento de la información espacial, lo que no está claro es si este error se maximiza conforme a la cantidad de retardo entre el estímulo estándar y el estímulo de comparación. Más aún, no está claro si el efecto existe en una tarea de alineación espacial.

8.1.3 Distancia inter-estímulo. Otra variable que se debe considerar cuando deseamos caracterizar psicofísicamente una tarea de alineación, es la distancia inter-estímulo (ISD) (Reddy, VanRullen, & Koch, 2003). Debido a su similitud con el desplazamiento, la ISD puede generar confusión con este, aunque son dos variables completamente distintas. Cuando hablo de desplazamiento, me refiero a la distancia que ocurre entre el estímulo estándar y el estímulo de comparación en el eje opuesto de la alineación (Figura 8.1). Esta variable es la que provee el efecto de alineación o desalineación. Un desplazamiento igual a cero, consiste en dos estímulos que se encuentran alineados, mientras que cualquier desplazamiento mayor a cero consiste en dos estímulos que se encuentran desalineados. En el caso del presente estudio el ISD se refiere a la distancia que ocurre entre el estímulo estándar y el estímulo de comparación sobre el mismo eje de la alineación. La amplitud de la ISD no tiene ningún efecto sobre la alineación de los estímulos, (aunque sí puede generar más o menos

errores de percepción). Es únicamente el desplazamiento el que regula la alineación de los estímulos.

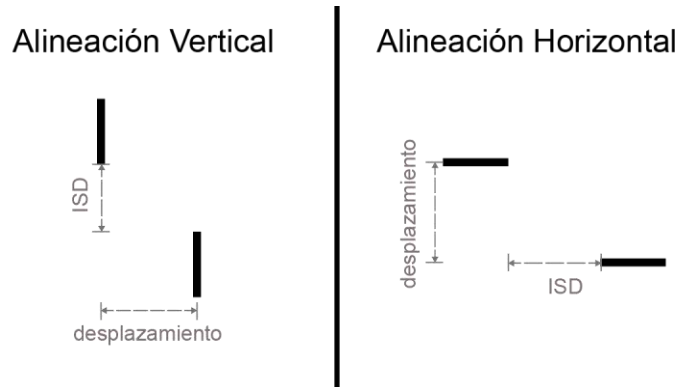


Figura 8.1 Diferenciación entre la distancia inter-estímulo (ISD) y el desplazamiento. La ISD varía en función a la distancia entre estímulos en el eje de alineación. El desplazamiento depende de la distancia en el eje opuesto de la alineación.

8.1.4 Posiciones cardinales de la mirada. Existe evidencia (Hubbard & Ruppel, 2000) que sugiere que cuando un estímulo se presenta directamente sobre un eje, es más fácil recordar su posición. Si entendemos el campo espacial como un plano cartesiano, existen cuatro posiciones cardinales indistintamente del punto centro en el que se fije la mirada (Figura 8.2). Estas posiciones se encuentran perfectamente alineadas con alguno de los ejes de observación. Cuando uno de los estímulos a ser discriminados se encuentra en alguna posición cardinal, el observador puede utilizar claves egocéntricas para memorizar o para discernir la posición, sin estar realmente utilizando recursos de la MTE. Se ha observado que cuando se utilizan posiciones cardinales, las respuestas son mucho más certeras que cuando no se utilizan estas. Esto se debe a que el sujeto utiliza estas posiciones como puntos de referencia. De igual manera, cuando existe un punto de referencia durante la presentación de los

estímulos, se recuerda la posición de dicho estímulo como más cercana a este de lo que fue en realidad. Este mismo sesgo también se observa cuando se utilizan puntos cardinales (Hubbard & Ruppel, 2000). Por lo mismo, es importante controlar esta variable, con el fin de evitar que el desempeño se vea afectado por este fenómeno.

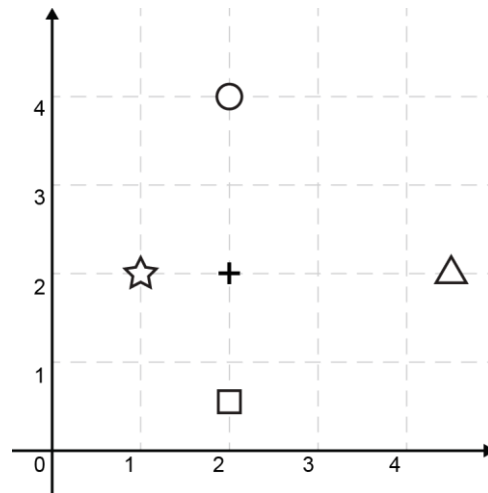


Figura 8.2 Posiciones Cardinales. Desde la perspectiva del punto de fijación (signo de más), los cuatro estímulos se encuentran en puntos cardinales. El círculo (arriba), triángulo (izquierda), cuadro (abajo), estrella (derecha). Estos estímulos se localizan en puntos cardinales ya que están alineados al punto de fijación en alguno de los ejes, indistintamente de la distancia a la que se encuentran.

8.1.5 Análisis de las variables en tres experimentos. Para poder caracterizar las capacidades de discriminación visual en el caso de alineación espacial, fue necesario llevar a cabo tres experimentos, los cuales aunque similares en su idiosincrasia, examinaban distintas variables clave. Las tres variaciones en los experimentos son: uso de áreas extra-foveales para la observación de los estímulos (experimento 1); uso de la fovea para la observación de los estímulos (experimento 2) y; el uso de retardos de larga duración para analizar la degradación de la memoria visual. Como es común para los análisis psicofísicos, estos experimentos requirieron de varios ensayos en

múltiples participantes para poder obtener umbrales certeros con poco margen de error.

9 Caracterización del desempeño de la discriminación visual en una tarea de memoria de trabajo espacial (Experimento 1)

Este experimento fue diseñado para caracterizar el desempeño de los sujetos, en la discriminación visual de una tarea de MTE. Esto requiere un análisis de alineación entre dos barras, las cuales fueron presentadas sucesivamente, pero con distintos retardos periódicos. Debido a que también se incluyeron ensayos en los cuales los estímulos eran presentados de manera simultánea, este experimento proporcionó datos que permitieron comparar el efecto del retardo en una tarea sencilla de decisión espacial. Durante la tarea, los observadores tenían que codificar en memoria la posición de un estímulo (estímulo estándar), mantener esa información a través del periodo de retardo, y comparar la información espacial con el estímulo de comparación. Posteriormente, los participantes examinaban si los dos estímulos estaban alineados o desalineados y contestaban.

9.1 Método.

9.1.1 Sujetos . Siete participantes (6 varones, edad promedio=21.85 años, Desv. Est.=1.95) fueron incluidos en el experimento. Todos ellos eran alumnos universitarios, tanto de pregrado como posgrado. Todos los participantes aceptaron formar parte del experimento sin recibir compensación. Los participantes tenían visión normal o corregida, y no tenían antecedentes de impedimentos neurológicos. Todos los

participantes recibieron instrucciones detalladas de la naturaleza de los ensayos y otorgaron consentimiento para participar en el estudio.

9.1.2 Estímulos y aparatos. La tarea fue presentada en una computadora tipo “laptop” marca Dell modelo 600m, con una pantalla LCD de 14 pulgadas (286 x 215mm), y una resolución de 640 x 480 pixeles. La distancia de observación se fijó a 800mm. Se utilizó la aplicación E-prime (Psychology Software Tools, Inc.) versión 1.1 para transmitir la tarea y recolectar las respuestas.

9.1.3 Diseño y procedimiento. En este experimento, las dos variables que se analizaron fueron el desplazamiento entre el estímulo estándar y el estímulo de comparación, y el retardo entre estos. Cada ensayo comenzó con una pantalla negra con un punto de fijación al centro, caracterizado por un disco blanco (diámetro = 0.352 grados visuales.). De acuerdo a la distancia de observación, cada pixel corresponde a 0.032 grados visuales (1.92 minutos visuales). Dos segundos después, aparecía una barra blanca (estímulo estándar) con una dimensión de 0.704 grados visuales de base por 0.064 grados visuales de altura. El estímulo estándar se mostró por tres segundos en la pantalla. La orientación del estímulo estándar (ya fuese horizontal o vertical) indicaba a los participantes la orientación del estímulo de comparación, el cual aparecía después de un periodo de retardo. Este periodo de retardo consistía únicamente del punto de fijación. Tanto el estímulo estándar como el estímulo de comparación aparecieron a una distancia de 55.875mm del punto de fijación (aproximadamente 4 grados visuales). Esta distancia fue utilizada para que los participantes utilizaran áreas extra-foveales de la retina para percibir los estímulos y codificar la información visoespacial. Cuando desaparecía el estímulo de comparación de la pantalla, los

participantes contestaban presionando el teclado. Cuando los sujetos presionaban la flecha que indica “izquierda” en el teclado, esto significaba que habían percibido los estímulos como desalineados. Si presionaban la flecha que indica “derecha” en el teclado, esto significaba que habían percibido los estímulos como alineados. Cuando la computadora recibía la respuesta, la tarea continuaba con el siguiente ensayo. Si no se recibía respuesta después de cuatro segundos de que desapareciera el estímulo de comparación, el ensayo se marcaba como “sin respuesta” y se continuaba al siguiente ensayo. El estímulo estándar siempre se mostró a la misma excentricidad de 1.6 grados visuales del punto de fijación. Por otro lado, el estímulo de comparación podía aparecer en una de 11 diferentes posiciones (0, 0.64, 1.28, 1.92, 2.56, 3.2, ..., 0.96) de desplazamiento del estímulo estándar, y siempre a la misma distancia inter-estímulo. El desplazamiento más largo que se utilizó en el experimento, corresponde a 0.64 grados visuales. Los observadores ignoraban la proporción entre estímulos alineados y desalineados.

En experimentos exploratorios iniciales se encontró que el desempeño de los sujetos cambiaba drásticamente cuando no podían observar los estímulos utilizando áreas foveales. Para evaluar esta situación, se instruyó a los participantes a fijar la mirada sobre el punto de fijación en el centro de la pantalla. Cualquier otro estímulo que se presentara en la pantalla debía ser observado y codificado utilizando únicamente zonas extra-foveales.

De igual manera, estudios piloto con ISD de distintas longitudes mostraron que una distancia ISD de 3.2 grados visuales o más producía resultados similares a si los observadores estuviesen contestando aleatoriamente. Esto sucedía a cualquier retardo

y a cualquier desplazamiento. De acuerdo a estos resultados, se utilizó un ISD de cero grados visuales (Figura 9.1a). Esto no quiere decir que los estímulos se empalmaban. Los estímulos siempre se presentaron a una distancia que aunque fueran presentados simultáneamente, se mostraban uno al lado del otro, nunca se encimaban.

En el caso del retardo, este experimento utilizó retardos que iban de cero a 2000 milisegundos en intervalos de 250 ms. (0, 250, 500...2000 ms; Figura 9.1a). En cada sesión, se evaluó únicamente un retardo (necesitando así 13 sesiones para completar el experimento). Cada una de las sesiones contenía 16 ensayos por cada desplazamiento (con un total de 176 ensayos por sesión y 2288 ensayos para completar el experimento). Además, se incluyó un set de retardo cero, como un procedimiento control para poder analizar si los participantes eran capaces discriminar la desalineación, sin la necesidad de tomar en cuenta el efecto del retardo y los procesos mnemónico que conlleva. En este procedimiento de retardo cero (Figura 9.1b), los dos estímulos aparecían de forma simultánea y la tarea continuaba cuando el observador daba una respuesta. Todos los ensayos fueron organizados de forma semi-aleatoria, por lo que los participantes fueron sometidos a la misma secuencia ordinal de variables.

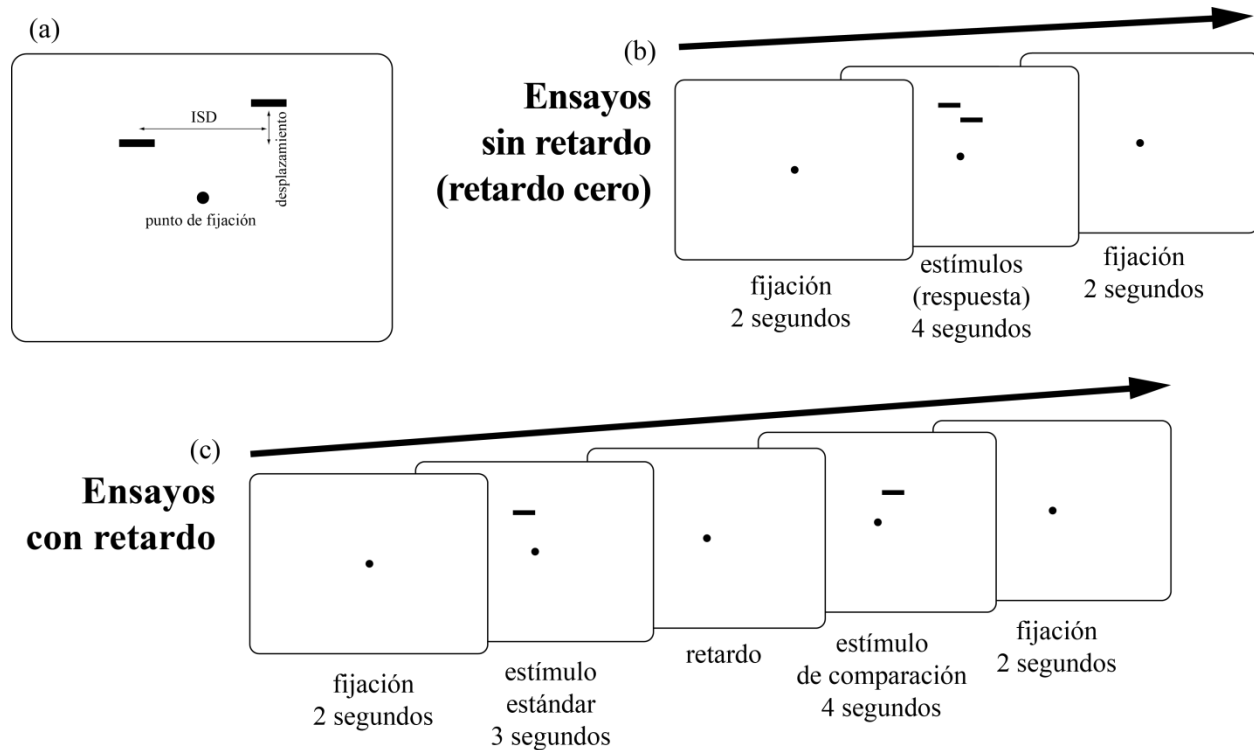


Figura 9.1(a) Diagrama de la colocación de estímulos (desplazamiento e ISD), y punto de fijación. (b) Curso de tiempo para los ensayos de retardo cero (c) y ensayos con retardo. Este diagrama aplica a los experimentos 1 y 2.

Una vez explicadas las instrucciones, los participantes realizaban una pequeña prueba con ejemplos; para garantizar que habían comprendido lo que debían realizar.

Habiendo pasado esta prueba, podían comenzar con el experimento.

9.2 Resultados

El análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para medidas repetidas marcó todos los efectos como significativos $p < 0.05$. Asimismo, los resultados arrojaron un efecto principal significativo del retardo empleado $F_{(3.82, 22.94)} = 4.413$, $p < 0.01$. También fue observable un efecto principal significativo del offset $F_{(2.714, 16.282)} = 23.679$, $p < 0.01$.

Finalmente, también hubo un efecto significativo en la interacción entre el retardo y el desplazamiento $F_{(5.28, 31.68)} = 3.325$, $p < 0.05$. Debido a que el procedimiento de retardo

cero mostraba un efecto techo evidente, también se analizaron los mismos datos excluyendo estas condiciones. De esta forma se obtuvo un efecto principal no significativo en las condiciones de retardo $F_{(3.941, 23.647)} = 1.324$, $p = 0.290$, al igual que un efecto principal significativo para las condiciones de desplazamiento $F_{(2.714, 16.282)} = 19.207$, $p < 0.001$. Por último, no se observó una interacción significativa entre las condiciones de retardo y las condiciones de desplazamiento $F_{(5.271, 31.625)} = 1.102$, $p = 0.380$

Los participantes fueron capaces de discriminar los desplazamientos más largos, sin verse afectados por la duración del retardo. Por otro lado, los desplazamientos pequeños tuvieron un margen de error muy amplio a través de todos los retardos (Figura 9.2). Este efecto no es observable en la condición de retardo cero. Cuando los estímulos se presentaban al mismo tiempo en la pantalla la discriminación fue perfecta, produciendo errores marginales tanto para los estímulos alineados como aquellos que no estuvieron alineados. Cuando se presenta un retardo entre los dos estímulos, incluso uno muy corto (como por ejemplo 250 ms), esto provocó que los datos fueran indistinguibles a que si los participantes estuvieran contestando aleatoriamente (Figura 9.2a)⁵. Esta tendencia continuó a través de todos los retardos, hasta que el desplazamiento fue lo suficientemente largo para ser reconocido como desalineado (proporción > 0.75).

⁵ Los umbrales se marcan convencionalmente en la proporción 0.5 (50% de respuestas afirmativas). Ya que este es un procedimiento de elección forzada con dos alternativas, se debe considerar la probabilidad de que una respuesta sea correcta meramente por azar. En este caso 50% es el punto de probabilidad aleatoria. Por lo tanto, debemos considerar todos los umbrales absolutos como mayores o igual a 75%, o menores o igual a 25%

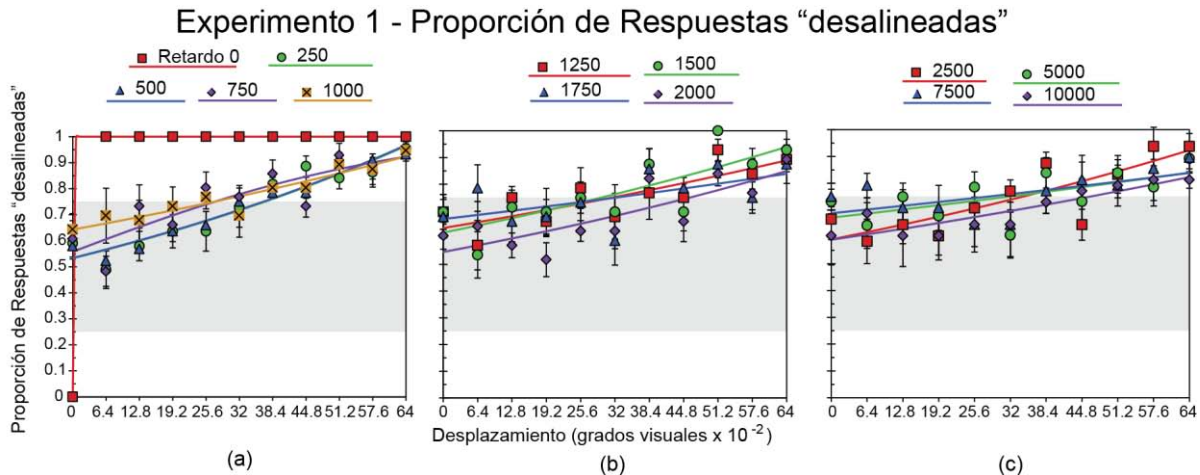


Figura 9.2 Proporción de respuestas desalineadas para (a) retardos cortos (250 – 1000 ms), (b) retardos medianos (1250 – 2000 ms) y (c) retardos largos (2500 – 10000 ms). Los desplazamientos se comportaron de forma similar en todos los retardos. Las barras de error representan el error estándar.

Utilizando un modelo logístico se realizó un ajuste psicométrico para obtener los umbrales de las diferentes condiciones de retardo. Los umbrales perceptuales no cambian significativamente de acuerdo al retardo, excepto en la condición de retardo cero. Al agrupar las condiciones de desplazamiento, es posible obtener valores d' (d *prima*) para cada retardo. Los valores d' indicaron que los participantes están propensos a cometer errores conforme aumenta el retardo, sin importar el efecto del desplazamiento. Este efecto probablemente se acentuó por las diferencias con la condición de retardo cero (véase apéndice A; Tabla Suplementaria 17.1 y Tabla Suplementaria 17.2).

9.3 Discusión

Durante las entrevistas post-experimento, todos los participantes comentaron que los ensayos de retardo largo fueron particularmente frustrantes. Mientras que los ensayos de retardo corto fueron relativamente sencillos, las condiciones de retardo largo fueron

desafiantes. El hallazgo más notorio de este experimento es la gran diferencia entre las condiciones de retardo y retardo cero. El hecho de que el desempeño decayera tan drásticamente, sugiere que los participantes son capaces de discriminar desalineación a niveles de hiperagudeza, siempre y cuando los estímulos se encuentren presentes al mismo tiempo. Este mecanismo de percepción de alineación se deteriora en cuanto existe un periodo de retardo entre los estímulos. Esto aplica incluso en el retardo más corto que se probó de 250ms (1/4 de segundo). Si se toma en cuenta las medias de los retardos cortos (250 – 1000 ms), medianos (1250 – 2000 ms) y largos (2500 – 10000), los umbrales de discriminación se encuentran por debajo de 0.512 grados visuales de desplazamiento ($RL < 0.512$ grados visuales). Sin embargo, el desempeño de los participantes fue muy bajo para los estímulos que estaban alineados (desplazamiento cero), indistintamente del retardo. El nivel de discriminación de la desalineación fue perfecto cuando los dos estímulos se presentaron simultáneamente, pero en cuanto se introduce retardo comienza a presentarse una tendencia a percibir los estímulos como desalineados. Esta tendencia es igual a lo que se esperaría ver en casos de respuestas aleatorias, y es observable incluso para desplazamientos cortos (0.064 – 0.32 grados visuales) y en todos los niveles de retardo. Esto sugiere que cuando se presenta retardo alguno, es necesario que los estímulos se encuentren desplazados un mínimo de 0.512 grados visuales para poder discriminar desalineación con cierto grado de confianza.

Los datos del experimento 1 indican que no es necesario utilizar zonas foveales para discriminar desalineación siempre y cuando ambos estímulos se encuentren presentes al mismo tiempo. En general, los participantes pudieron discernir desalineación entre

los estímulos utilizando zonas parafoveales, con gran agudeza (< 0.064 grados visuales). Hasta este punto, no es seguro si la pobre discriminación es debió a la incapacidad del sistema para mantener información a este nivel, o si al utilizar áreas extrafoveales los participantes tienden a cometer más errores en esta tarea, o incluso si la fovea juega una parte crítica en la codificación de la información espacial. Es decir, no queda claro si el fovear un estímulo ayuda al mecanismo en la memorización de la posición durante las condiciones de retardo, y mejorar así el desempeño en las respuestas. Para aclarar esta pregunta se creó y aplicó el experimento 2.

10 Caracterización del desempeño de la discriminación visual en una tarea de memoria de trabajo espacial utilizando únicamente la fovea (experimento 2)

El experimento 2 se basó en el experimento 1. Con este experimento se probó la hipótesis de que utilizando la fovea el desempeño de la discriminación espacial mejoraría significativamente comparado con el desempeño observado en el experimento 1. Para observar el efecto de la MTE, este experimento se diseñó utilizando cinco retardos (incluyendo un retardo cero, en el que los estímulos fueron presentados de manera simultánea).

10.1 Método

10.1.1 Sujetos. Se incluyeron 10 participantes (6 varones, edad promedio=21.8, Desv. Est. = 2.347) en el experimento. De igual forma que en el experimento 1, todos los participantes fueron estudiantes universitarios de pregrado y posgrado. Lo estudiantes aceptaron formar parte del experimento sin obtener compensación alguna, y al igual que en el experimento 1, todos los participantes recibieron instrucciones detalladas de

la naturaleza del experimento y proporcionaron su consentimiento por escrito para participar.

10.1.2 Estímulos y aparatos. Los mismos que en el experimento 1.

10.1.3 Diseño y procedimiento. El diseño de la tarea fue similar al experimento 1. La diferencia es que en el experimento dos se probaron retardos cortos (300, 600, 1200 y 2400 ms), y los sujetos fueron habilitados para fijar la visión sobre los estímulos utilizando la fovea. Las condiciones de retardo cero no incluían un punto de fijación cuando se mostraban los estímulos en la pantalla. El resto del protocolo fue igual al experimento 1, incluyendo la manera de responder de los participantes, el tipo de estímulos que se utilizó, así como los tiempos utilizados para responder y para memorizar el estímulo estándar.

10.2 Resultados

Los resultados revelaron una diferencia significativa en el desempeño entre las condiciones de retardo, y la condición de retardo cero ($p < 0.05$; Figura 10.1). Al igual que en el experimento 1, cuando los estímulos fueron presentados de manera simultánea, los participantes podían discriminar fácilmente la desalineación a partir de desplazamientos de 0.064 grados visuales ($p \geq 0.75$). En todos los retardos, excepto 2400 ms., el umbral absoluto fue alcanzado a 0.256 grados visuales de desplazamiento ($p \geq 0.75$). Si se consideran todos los retardos, el umbral no fue alcanzado sino hasta que el desplazamiento superó los 0.448 grados visuales ($p > 0.75$).

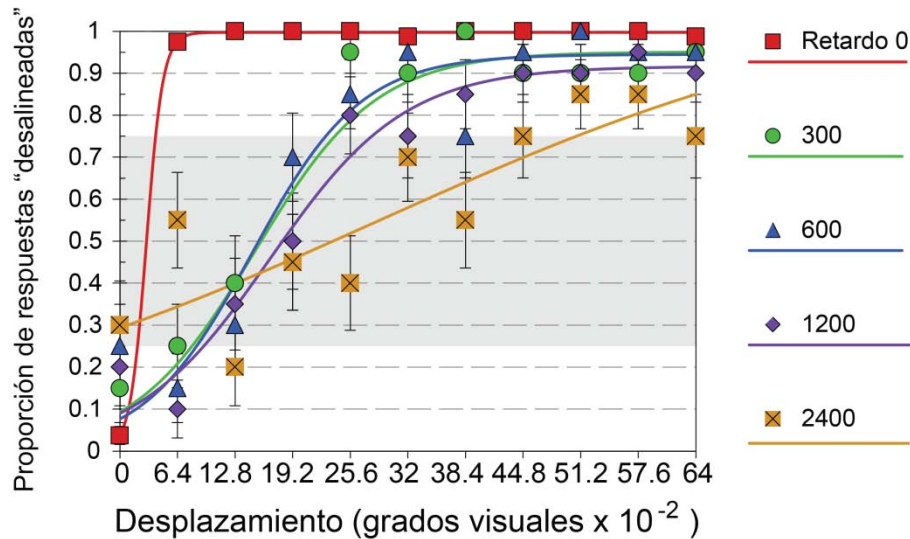


Figura 10.1 Proporción de respuestas desalineadas de acuerdo al desplazamiento cuando los sujetos observaron los estímulos con la fovea. Se muestra un mejor desempeño en los retardos cortos en comparación con los resultados del experimento 1. Las barras de error representan el error estándar.

10.3 Discusión

A pesar de que los sujetos fueron capaces de fovear los estímulos en el experimento 2, los participantes continuaron reportando dificultad manteniendo la información espacial. Esto está indicando que aunque los mecanismos de hiperagudeza se degradan rápidamente cuando se presenta un tiempo de retardo entre los estímulos.

El desempeño durante la condición de retardo cero fue perfecto, únicamente produciendo errores no significativos que pueden deberse a falta de atención o errores en la respuesta y no a dificultades en la discriminación. Esto sugiere nuevamente que los participantes son capaces de percibir desalineación a niveles muy pequeños entre los 0 y 0.064 grados visuales de desplazamiento ($p_0 = 0.0375$; $p_{0.064} = 0.975$), como ya se ha demostrado en estudios de hiperagudeza visual (Gerald Westheimer & McKee, 1977). Estos resultados señalan una suposición importante: Los participantes

pueden discriminar desalineación a este nivel de desplazamiento, por lo que cualquier caída en el desempeño se puede atribuir al mecanismo que se encarga de manipular la información espacial y no a errores en la percepción visual.

El resultado del procedimiento de retardo cero fue considerablemente diferente a los resultados con los otros procedimientos de retardo. Los observadores mostraron una gran agudeza para juzgar dos estímulos cuando estos se presentan al mismo tiempo. Al incluir un retardo entre los estímulos fue observable un decaimiento sostenido en el desempeño. Estos resultados, permiten comprender mejor el efecto que tiene el retardo sobre el desempeño, sin embargo, para poder caracterizar claramente las diferencias en la agudeza de la discriminación de acuerdo al tamaño del retardo, fue necesario llevar a cabo el experimento 3.

11 Caracterización del desempeño de la discriminación visual en una tarea de memoria de trabajo espacial utilizando retardos de alta duración (experimento 3)

Los resultados del experimento 2 proporcionaron un mejor entendimiento del efecto que existe cuando los participantes son capaces de observar los estímulos con la fovea en lugar de utilizar zonas extra-foveales. En general, este efecto parece tener un mayor impacto a medida que se incrementa la magnitud del desplazamiento. No obstante, no queda claro si los retardos largos podrían también beneficiarse de que los participantes hayan memorizado los estímulos con la fovea, o si esta diferencia solamente es notoria en retardos cortos. El experimento 3 buscó resolver este problema al examinar diferentes retardos, incluyendo retardos largos. Asimismo, se agregó una nueva

condición de retardo cero en la cual los estímulos aparecían de manera consecutiva; uno tras de otro. Para evitar confusión, esta condición se le denomina como retardo cero (estímulos consecutivos), mientras que la condición en la que aparecen los estímulos al mismo tiempo se le denomina como retardo cero (estímulos simultáneos). Finalmente, se aumentó el número de ensayos, con el fin de poder compararlos directamente con los resultados del experimento 1.

11.1.1 Método

11.1.1.1 Sujetos. Se incluyeron 6 participantes (4 varones, edad promedio=24.5, Desv. Est.=2.88). Las características de los participantes fueron las mismas que en los experimentos 1 y 2. Al igual que en estos experimentos previos, los participantes recibieron instrucciones detalladas de la naturaleza del experimento, y otorgaron su consentimiento por escrito para llevar a cabo el experimento.

11.1.1.2 Estímulos y aparatos. Los mismos que en los experimentos 1 y 2.

11.1.1.3 Diseño y procedimiento. Las condiciones fueron similares al experimento 1, con la excepción de que a los participantes se les permitió fovear los estímulos. Además, se agregó la condición de retardo cero (estímulos consecutivos), en el cual se presentaba un estímulo seguido de otro. Esta condición no eliminó la condición de retardo cero (estímulos simultáneos) en la cual los estímulos se presentaron al mismo tiempo (Figura 11.1).

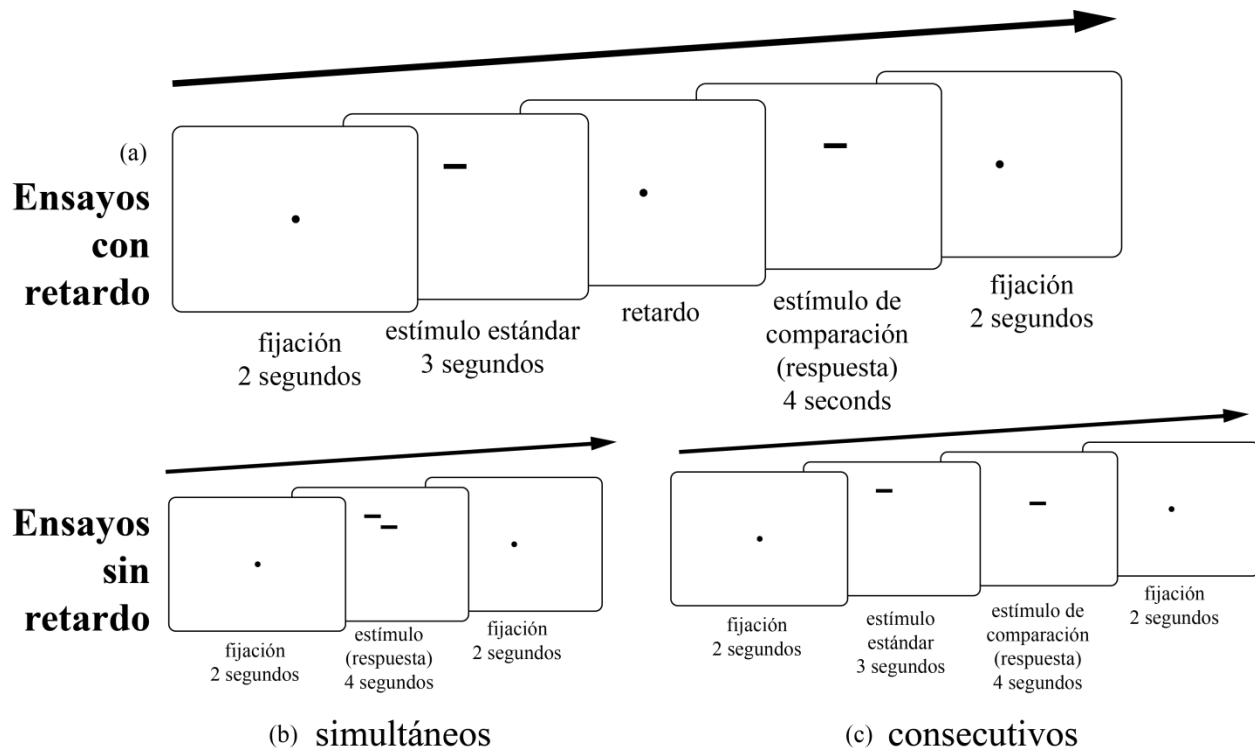


Figura 11.1 Diagrama que muestra el curso de tiempo para los ensayos (a) con retardo y los ensayos de retardo cero. Los estímulos podían ser (b) estímulos simultáneos, o (c) estímulos consecutivos.

11.1.2 Resultados. Una ANOVA de dos vías para medidas repetidas marcó un efecto principal significativo de la condición de retardo $F_{(1.69, 8.45)} = 8.736$, $p < 0.01$. También arrojó un efecto principal significativo del desplazamiento $F_{(2.78, 13.93)} = 136.84$, $p < 0.001$. Finalmente, también se mostró una interacción significativa entre el retardo y el desplazamiento $F_{(4.56, 22.82)} = 9.448$, $p < 0.001$. Al igual que en el experimento 1, fue claro el efecto techo debido a las condiciones de retardo cero (estímulos consecutivos y estímulos simultáneos). Por ello, estas condiciones fueron excluidas del siguiente análisis inferencial. Un análisis de ANOVA de dos vías para medidas repetidas arrojó un efecto principal no significativo para el caso del retardo $F_{(3.433, 17.165)} = 1.454$, $p = 0.261$, y un efecto principal significativo en el caso del desplazamiento $F_{(2.785, 13.923)} =$

95.232, $p < 0.001$, y un efecto significativo en la interacción entre las condiciones de retardo y desplazamiento $F_{(4.576, 22.878)} = 5.576$, $p < 0.01$.

Utilizando funciones logísticas fue posible hacer un ajuste psicométrico para obtener los umbrales absolutos. Los participantes fueron capaces de discriminar desalineación en las condiciones de retardo cero estímulos consecutivos (RL = 0.096 grados visuales), y estímulos simultáneos (RL < 0.064 grados visuales). El mecanismo que distingue desplazamientos en la alineación entre estímulos es capaz de detectar diferencias tan pequeñas como 0.064 grados visuales, al igual que en los experimentos 1 y 2. Cuando los estímulos fueron consecutivos, el desempeño de los participantes también fue bueno, aunque se cometieron algunos errores en el desplazamiento de 0.064 grados visuales ($p = 0.5104$). El umbral absoluto de discriminación de alineación aumentó considerablemente en la condición de retardo cero (estímulos consecutivos) comparado con retardo cero (estímulos simultáneos). Cuando se agregó un retardo, incluso el más corto de 250 ms, hubo un empobrecimiento notable en el desempeño de los participantes para discriminar la desalineación. El desempeño durante las condiciones de 250, 500, 750 y 1000 ms., no fue significativamente distinto entre estas (Figura 11.2a). Sin embargo, conforme los retardos se alargaron, el desempeño de la agudeza discriminatória decayó tanto para los desplazamientos cortos como los largos (Figura 11.2b,c). Mientras que cualquier retardo mayor que cero, provocó que los participantes percibieran desalineación cuando esta no era presente (desplazamiento cero), los retardos largos (1250 – 10000 ms) trastornaron el sistema, al punto que los participantes contestaban aleatoriamente. Incluso los desplazamientos largos, los

cuales supuestamente son más fáciles de discriminar sufrieron considerablemente con la introducción de cualquier retardo.

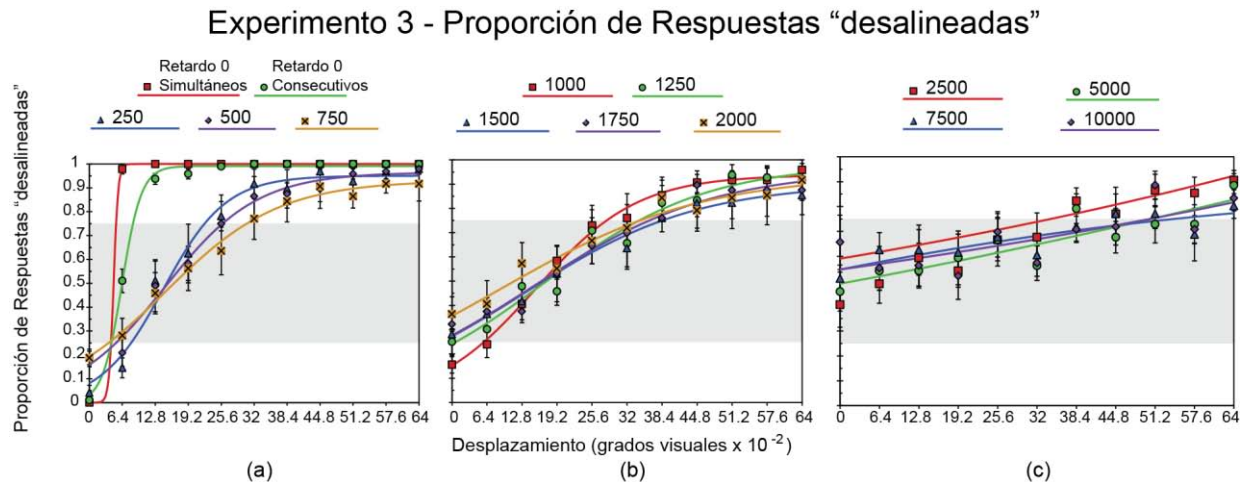


Figura 11.2 Proporción de respuestas “desalineadas” durante los (a) retardos cortos [250 – 1000 ms], los (b) retardos medianos [1250 – 2000 ms] y (c) retardos largos [2500 – 10000 ms]. Los retardos se comportaron de forma distinta de acuerdo al retardo. Las barras de error representan el error estándar.

Cuando los estímulos se presentaron alineados (desplazamiento cero), se recibieron proporciones diferentes de respuesta en los diferentes retardos. Cuando se mostraron de forma consecutiva, simultánea, y durante los retardos cortos, los participantes percibieron los estímulos como alineados. Conforme aumentó el retardo a más de un segundo, los participantes respondieron igual que si estuvieran contestando aleatoriamente. La proporción de respuestas como desalineadas alcanzó el punto 0.5104 durante el retardo 7500, y el punto 0.6563 durante el retardo de 10 segundos.

Para un análisis más detallado, se agruparon las condiciones de retardo, y se obtuvieron los valores d' para cada uno de los retardos que se utilizaron. Los valores d' indican la precisión con la que los participantes fueron capaces de discriminar la

desalineación a través de los retardos, independientemente de los desplazamientos (Figura 11.3). El umbral de discriminación cambia conforme al retardo, pero llega a una meseta a partir de los 500 ms, y cambia ligeramente después de este punto. En el apéndice se muestra una descripción detallada de estos umbrales y valores d' (véase Tabla Suplementaria 17.2).

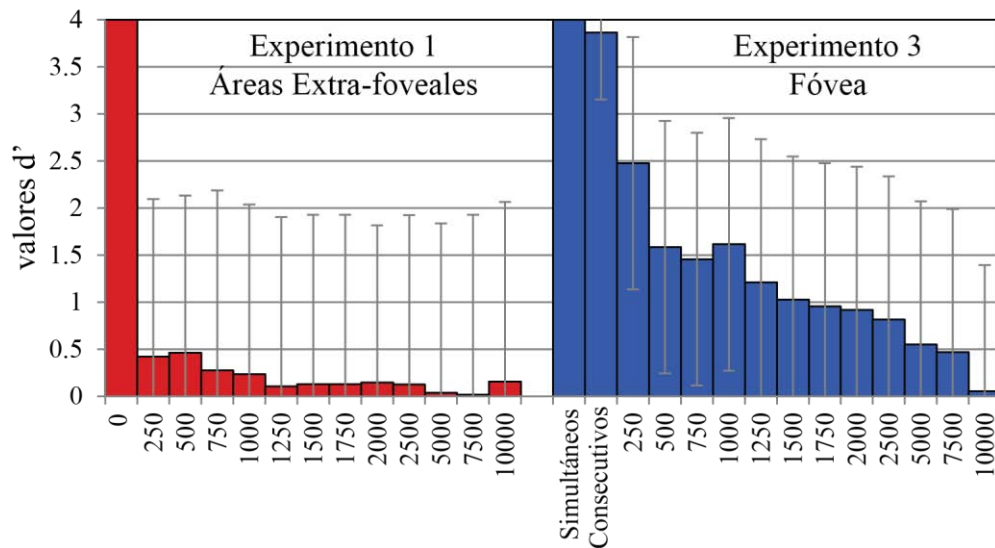


Figura 11.3 Valores d' para los retardos del experimento 1 y experimento 3. Los valores d' incluyen información proveniente de todos los desplazamientos en el retardo. Las barras de error representan el error estándar.

11.1.3 Discusión. Uno de los aspectos más interesantes de los resultados obtenidos es que un retardo tan corto pueda causar un decaimiento tan grande en el desempeño de la discriminación espacial. Los participantes fueron capaces de distinguir desalineación entre dos estímulos, incluso en desplazamientos muy cortos, siempre y cuando los estímulos fueran presentados de forma consecutiva o simultánea. La introducción de un retardo cualquiera, inclusive los más cortos, produjeron una caída

fuerte en el desempeño. El umbral absoluto de discriminación no fue alcanzado hasta que la señal aumentó considerablemente. Esto se hace mucho más evidente en el análisis de los valores d' de las condiciones de retardo. Ambas condiciones de retardo cero produjeron resultados muy altos (4 en estímulos simultáneos, 3.86 en estímulos consecutivos), mientras que los retardos largos produjeron resultados muy bajos (0.468 para 7500 ms y 0.544 para 10,000 ms). Los valores d' disminuyeron de forma constante conforme el retardo aumentó.

El umbral de discriminación cambió drásticamente cuando se aplicó un pequeño retardo hasta los 500 milisegundos. A partir de este punto, cuando se aumentó el retardo no fue observable un efecto marcado en la percepción. Durante las condiciones de retardo largas, los estímulos alineados (desplazamiento cero), recibieron respuestas que se esperarían si los participantes hubiesen contestado al azar. Estos resultados indican que los participantes tuvieron dificultad para percibir alineación perfecta entre los estímulos cuando hay un retardo entre ellos. Esto no fue observable durante los retardos cortos, lo cual sugiere que la alteración de la información es más probable conforme el paso del tiempo, o por degradación de la MTE.

Los resultados de los tres experimentos brindan información importante, sobre todo en dos aspectos de la MTE. Primero, los resultados sugieren que hay una diferencia importante en el desempeño general en la detección de desalineación si se utiliza la fovea para observar los estímulos, o si se utilizan áreas extra-foveales. Esta diferencia no se puede atribuir a errores en la agudeza viso-espacial, ya que la presencia simultánea de los estímulos llevó a un umbral de discriminación menor a 0.064 grados visuales, y la presentación consecutiva de los estímulos es menor a 0.128 grados

visuales. Hallazgos anteriores han sugerido que los umbrales de hiperagudeza varían dependiendo del lugar en la retina donde se proyectan. Sin embargo, los niveles de desplazamiento que se utilizaron en este estudio permitieron una agudeza cuasi-perfecta de los estímulos, siempre y cuando se mostraran al mismo tiempo. Este descubrimiento indica que a estos niveles de desplazamiento, el poder fovear el estímulo o no, solamente afecta la agudeza de discriminación cuando se incluye un periodo de retardo.

Segundo, el desempeño de discriminación espacial disminuye conforme aumenta el retardo, independientemente de si se fovea el estímulo o no. Los resultados muestran un decaimiento en el desempeño en función del retardo. Este resultado es similar a otros experimentos en los que se ha sugerido que existe una degradación en la MTE, sujeta al avance del decaimiento y la interferencia (Altmann & Gray, 2002). Sin embargo, esta diferencia sólo es sensible a desplazamientos cortos. Una vez alcanzado el umbral absoluto, la cantidad de retardo no parece afectar el desempeño de discriminación.

El experimento 1 produjo evidencia que sugiere que los participantes tuvieron dificultad percibiendo desalineación cuando hubo un periodo de retardo entre la exhibición de los estímulos. Asimismo, este experimento también sugiere que los participantes requieren de desplazamientos largos para poder percibir claramente la desalineación. Este efecto es más claro cuando los retardos se incrementan y las respuestas comienzan a ser similares a lo que se esperaría recibir si estuvieran contestando aleatoriamente.

También resulta interesante que cuando los estímulos estaban perfectamente alineados, y habían sido discriminados correctamente cuando se presentaban

simultáneamente, tuvieron una tendencia a ser percibidos como desalineados en cuanto se introducía un retardo. Aunque las proporciones del desplazamiento cero, cayeron en el margen de aleatoriedad, es notable la propensión que hubo a reportar los estímulos como desalineados. Este efecto puede ser el resultado de la naturaleza del experimento en su virtud de ser un procedimiento forzado de dos alternativas, aunque también es posible que sea un efecto de la tendencia foveal (esto es, que el primer estímulo sea recordado como más cercano a la fovea). (Kerzel, 2002; Maateeff & Gouverich, 1983; Uddin et al., 2005; Van der Heijden et al., 1999). Este efecto parece disminuir en los experimentos 2 y 3, cuando los participantes fueron habilitados para poder fovear los estímulos. Esto fue notorio especialmente durante los retardos cortos y medianos, aunque no desaparece del todo. Los resultados del experimento 3 mostraron una mayor agudeza en la discriminación posiblemente gracias a que los participantes pudieron fovear los estímulos. Los sujetos fueron capaces de percibir desalineación a los 0.32 grados visuales de desplazamiento durante los retardos cortos, y a los 0.384 grados visuales de desplazamientos durante los retardos medianos. Los retardos largos requieren de mucho mayor desplazamiento para poder ser percibidos correctamente.

Debido a todo esto, es posible que la MTE se base en claves contextuales para recordar posiciones a través de un plano espacial, a estos niveles de agudeza visual (Watt, Morgan, & Ward, 1983). Cuando los participantes no tienen claves visuales sobre las cuales basarse, el mecanismo mnemónico echa mano a claves egocéntricas poco fiables para ayudar a la MTE a mantener la información (E Awh, Jonides, & Reuter-Lorenz, 1998). Una posibilidad es que los participantes utilizan posiciones

oculares relativas como clave viso-espacial egocéntrica. Esto es, que fijen la mirada en el punto donde apareció el estímulo estándar, y tratar de mantener la mirada en este punto específico hasta que aparece el estímulo de comparación, con el fin de tener un clave de comparación. Si este es el caso, el pestañeo natural, o micro-sácadas involuntarias pueden estar causando errores de percepción. Estos errores son notorios durante retardos largos (Keith S Karn, Lachter, Møller, & Hayhoe, 1994), y relativamente menores durante retardos cortos (K S Karn, Møller, & Hayhoe, 1997). Es lógico que si los errores son causados por pestañeo o por micro-sácadas involuntarias, a mayor retardo entre los estímulos (Pearson & Sahraie, 2003; Postle, Idzikowski, Della Sala, Logie, & Baddeley, 2006), mayor probabilidad existe que el error se haga presente. Estudios anteriores han encontrado que los movimientos oculares juegan un papel fundamental en la memoria de trabajo visual, pero solamente cuando se involucra a la MTE. Este experimento, aporta al sugerir que este efecto puede estar ocurriendo a niveles de hiperagudeza, cuando los retardos son cortos o largos, y cuando los participantes no tienen que cambiar la mirada durante los periodos de retardo.

Otra posibilidad, es que los participantes estén utilizando post-imágenes como referencia espacial. Las post imágenes al igual que la memoria, se degradan con el tiempo (Parks, 1965). Si los participantes están utilizando las post imágenes como un punto de referencia para ayudar al mecanismo mnemónico, la habilidad discriminativa podría verse disminuida conforme más retardo existe entre los estímulos. En este experimento en particular resulta muy difícil poder diferenciar el efecto de la degradación post imagen con la degradación de la información visoespacial

almacenada en la MT. Finalmente, es importante notar que existe una tendencia natural para ayudar a nuestro mecanismo de MTE, utilizando claves corporales (por ejemplo, colando el dedo en la pantalla como punto de referencia), cuando no existen otras claves espaciales.

11.1.4 Conclusión. Los resultados de los tres experimentos procuran un mejor entendimiento sobre la forma en que el mecanismo que discrimina alineación trabaja cuando existe un componente mnemónico. El experimento 1 mostró que es posible discriminar la desalineación con gran agudeza, utilizando áreas extra-foveales, siempre y cuando los estímulos se presenten simultáneamente. Cuando los estímulos no son presentados simultáneamente, sino con un periodo de retardo, los participantes estuvieron propensos a cometer una gran cantidad de errores, y solamente alcanzaron el umbral de detección cuando el desplazamiento fue de más de 0.448 grados visuales. El experimento 3 evaluó la visión foveal, lo cual mostró que los participantes son capaces de percibir desalineación con desplazamientos más pequeños y el desempeño de la discriminación visual mejoró notablemente. Los valores d' de los experimentos 1 y 3 ilustran claramente este efecto. Sin embargo, la habilidad de fovear los estímulos visuales no afectan la agudeza visual, ya que en las condiciones de retardo cero, los valores d' de ambos protocolos son muy cercanos a 4. Por otro lado, el poder fovear los estímulos visuales, sí tiene un efecto marcado cuando es necesario un componente mnemónico (Figura 11.3). Este hallazgo sugiere que la visión foveal es crucial para la discriminación de desalineación cuando es necesario recordar la posición espacial a niveles de hiperagudeza visual, pero no es el caso cuando los estímulos son presentados de forma simultánea. Es posible que posiciones oculares relativas sean

necesarias para mantener la información espacial cuando no existen claves visoespaciales disponibles. No obstante, esta estrategia sólo funciona para mantener información espacial por no más de 1250 ms, ya que el pestañeo o las microsacadas involuntarias pueden causar errores en la información.

En el caso de estímulos alineados (desplazamiento cero), los hallazgos sugieren que la cantidad de retardo afecta la agudeza de discriminación. Durante los retardos cortos, los participantes fueron capaces de discriminar correctamente. Los retardos largos provocaron respuestas que caían dentro del margen de aleatoriedad. Esto no puede deberse a un efecto del sesgo foveal, ya que el experimento 3 mostró la misma tendencia en las respuestas, y en este protocolo se permitió la visión foveal.

Es probable que cuando el mecanismo de MTE no tiene claves contextuales para ayudarse en la codificación de la información espacial, recurre a otras estrategias que tienden al error conforme pasa el tiempo. También es posible que existan artefactos que irrumpen el mantenimiento de la información (Edward Awh & Jonides, 2001), los cuales son proclives a aparecer conforme aumenta el tiempo. Todas estas posibles explicaciones quedan por resolver en otros estudios.

La aproximación psicofísica de la memoria de trabajo espacial en el mantenimiento de la alineación ayuda a comprender los límites y el funcionamiento de este módulo cognitivo. Sin embargo, para poder entender las bases neuronales de este mecanismo, es necesario observar el funcionamiento neuronal a través de un método de visualización fisiológica. Debido a sus ventajas no-invasivas y a su alta resolución, el

método de resonancia magnética funcional es el más adecuado para el estudio de estos fenómenos cognitivos en el ser humano. En este caso, nos interesa comprender la actividad cerebral durante procesos específicos de memoria de trabajo espacial, por lo que llevamos a cabo una serie de estudios con la técnica de resonancia magnética funcional.

12 Contribuciones corticales a la memoria de trabajo espacial

Estudios iniciales sobre la base neurológica de la memoria de trabajo espacial describieron un circuito neuronal generalizado que contribuye a esta capacidad, con participación activa de la corteza prefrontal y parietal (Courtney, Petit, Maisog, Ungerleider, & Haxby, 1998; D'Esposito et al., 1998; Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1993; Jonides et al., 1993). Asimismo, estudios recientes han demostrado que la corteza sensorial puede mantener información a corto plazo cuando ha sido recibida del exterior o cuando es proporcionada por la memoria a largo plazo (Harris, Miniussi, Harris, & Diamond, 2002; Harrison & Tong, 2009; Kosslyn, Behrmann, & Jeannerod, 1995; Le Bihan et al., 1993). Por ejemplo, se ha demostrado que los patrones de actividad V1-V4 durante retardos mnemónicos donde no se presentan estímulos físicos pueden ser utilizados para predecir cuál de dos rejillas visuales se está manteniendo en la memoria. Esto sucede aun cuando no existe un cambio en el nivel de línea base de señal BOLD (blood-oxygen level dependant) en estas áreas corticales durante el periodo de retardo (Harrison & Tong, 2009). También existe evidencia de que el trazo mnemónico no está conformado por mera información residual, sino que es relevante y funcional, ya que la interrupción de esta información puede tener consecuencias conductuales adversas (Harris et al., 2002; van de Ven, Jacobs, & Sack, 2012).

12.1 Experimento

Para introducirnos a las bases neurales de la manipulación espacial durante una memoria de trabajo espacial, se diseñó este experimento basado en una tarea de Vernier que permite la manipulación de distintos componentes espaciales. En este paradigma los sujetos fueron entrenados para juzgar si dos líneas fueron presentadas de manera alineada, con un periodo de retardo entre ellas. Estas líneas se mostraron a distintos tiempos con un tiempo de retardo variable (Matin, Pola, Matin, & Picoult, 1981). Una característica de esta tarea es que para tomar una decisión, los participantes comparaban la localización espacial del estímulo de prueba con una proyección espacial y no con un arreglo espacial previamente memorizado. Para poder comparar los dos estímulos, los sujetos tienen que manipular la localización espacial previamente almacenada en la memoria y decidir si se encuentra alineado al estímulo de prueba actual. Esta configuración permite observar una evaluación neuronal más clara de la información espacial a diferencia de las tareas espaciales que prueban si un estímulo ha sido memorizado en la misma ubicación que un estímulo estándar.

12.1.1 Materiales y método

12.1.1.1 Tarea y procedimiento. La tarea experimental fue diseñada conforme a una prueba modificada de hiperagudeza visual basado en Matin et al. (1981). Durante esta tarea, los sujetos deben decidir si dos líneas se encuentran alineadas. En este caso particular, todos los estímulos mostrados en desalineación, tenían un desplazamiento de separación de 1.125° (grados visuales), mientras que los estímulos

alineados no mostraron desplazamiento alguno (0° grados visuales). La magnitud adecuada de desplazamiento entre los estímulos se obtuvo de acuerdo a los resultados de experimentos piloto. La variable que se usó para proveer un cambio paramétrico en el ámbito espacial fue la distancia inter-estímulo (ISD), el cual es el espacio de separación entre las dos líneas. Fueron utilizados tres ISDs en las siguientes magnitudes: 0° , 3.75° , y 7.5° grados visuales (Figura 12.1). El orden de presentación en la orientación (vertical u horizontal) fue semi-aleatoria. Dos condiciones fueron probadas: en la condición control, las líneas se presentaron al mismo tiempo (Figura 12.1b), en la condición experimental, la presentación de la línea estándar y la línea de comparación tuvieron un retardo intermedio, durante el cual se mostró una pantalla oscura sin elemento alguno (Figura 12.1). En ambas condiciones, los sujetos debían emitir su juicio y responder después de que los estímulos ya no estuvieran presentes. Los participantes respondieron presionando uno de dos botones posicionados en sus manos a través de las manoplas de sujeción ResponseGrips (NordicNeuroLab, Bergen, Norway). El botón de respuesta fue asignado de forma semialeatoria, con la mitad de los participantes presionando el botón del pulgar para indicar estímulos alineados y el botón del dedo índice para indicar que los estímulos estaban desalineados y viceversa. Esta variación fue utilizada para evitar un sesgo en las respuestas de acuerdo a los dedos utilizados para la respuesta. No se encontraron diferencias conductuales en las respuestas de acuerdo a la asignación de botones. Todos los participantes fueron parte de tres corridas, cada una de las cuales probó una distancia inter-estímulo diferente. Las pruebas tanto experimentales como control se presentaron de manera semi-aleatoria dentro de cada corrida. De igual manera, el orden en que las corridas fueron

llevadas a cabo fue determinado de forma aleatoria. El curso de tiempo de las condiciones control y experimental se describen gráficamente en la Figura 12.1. Solamente dos respuestas conductuales (de un total de 288) no se recibieron durante el bloque permitido de respuesta de cuatro segundos. Éstas fueron excluidas del análisis.

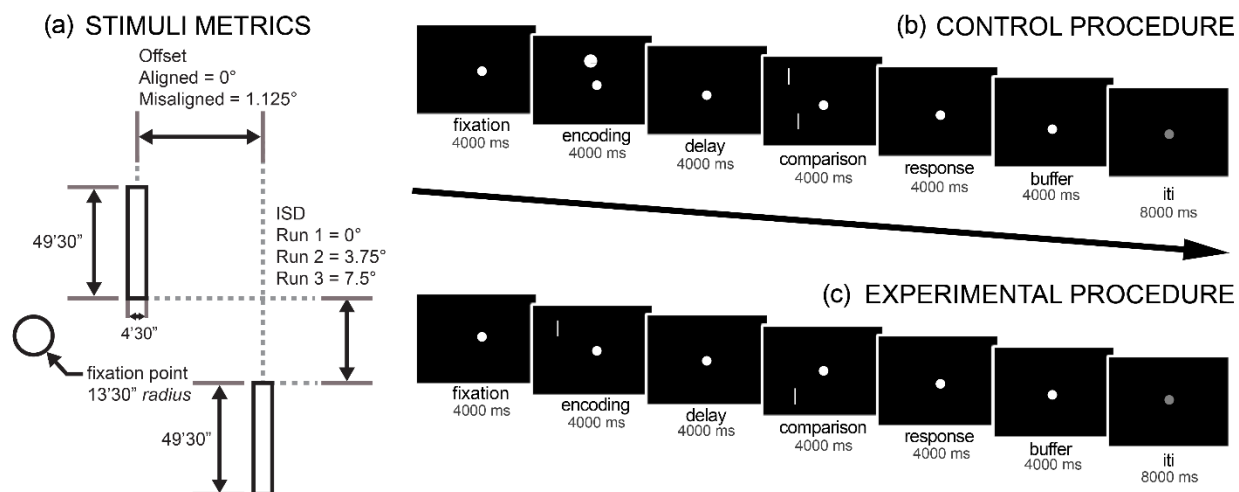


Figura 12.1 (a). Medidas de los estímulos. Los estímulos se presentaron de forma vertical y horizontal. El estímulo estándar fue fijado a $4.87^\circ \pm 5'$ a partir del centro del punto de fijación independientemente de la orientación. Cuando los estímulos estaban desalineados, el desplazamiento entre los estímulos fue fijado a 1.125° . (b). Ilustración esquemática del curso del tiempo para los procedimientos control y (c) experimental. Durante el procedimiento experimental, los participantes memorizaron la posición de la línea (estímulo estándar) durante la fase de codificación. Los participantes debían retener esta información durante la fase de retardo. Posteriormente, los participantes fueron presentados con el estímulo de comparación el cual se presentó de forma alineada o desalineada conforme a la posición del estímulo previamente memorizado. Es durante esta fase que los sujetos realizan un juicio sobre la posición de los estímulos sin externarla. Durante la fase de respuesta, la cual se presenta después de la presentación del estímulo, el estímulo de comparación desaparece y los sujetos emiten el juicio previamente realizado. El procedimiento control fue similar, con la excepción de que los participantes no memorizaban la información espacial. En cambio, se les presentaba un disco blanco el cual marcaba el inicio de un ensayo control. Este disco blanco contenía una estimulación visual equivalente a su contraparte del estímulo estándar en los ensayos experimentales. Posteriormente, ambos estímulos se presentaron durante la fase de comparación. Los participantes juzgaban la alineación de estos dos estímulos y emitían la respuesta de este juicio durante la fase de respuesta.

12.1.1.2 Participantes y Adquisición de imágenes. Diecisiete participantes diestros (12 masculinos, 5 femeninos) con edades comprendidas entre 19 y 47 años (promedio=32.9 desv. est.=9.41) fueron escaneados en un aparato de resonancia magnética 3.0Teslas MR750 General Electric (GE Medical Systems) con una antena de

cabeza de 32 canales. Se obtuvieron rebanadas T2* que mostraron la actividad BOLD durante el escaneo funcional (35 rebanadas; TR=2000ms; TE=40ms; matriz 64x64; campo de visión 256x256mm; resolución de plano= 4x4x4mm).

También se recolectaron imágenes anatómicas T1 de alta resolución con una secuencia FSPGR para cada participante (matriz 256x256; campo de visión 256 x 256 mm; resolución de plano 1 x 1 x 1 mm).

Para la presentación de los estímulos, se utilizó un sistema de visualización en SVGA, con un aspecto de imagen de 800 x 600 píxeles, 85 hertz, campo de visión 30° en horizontal, 23° en vertical. Atado a este sistema de visualización, se utilizó un sistema de monitoreo de movimientos oculares (campo de visión 20mm de diámetro, Arrington Research®, Scottsdale, Arizona, EEUU). Este sistema registró los movimientos oculares durante el experimento para asegurar que los participantes tuvieran una fijación ocular adecuada y que se mantuvieran concentrados en la tarea.

12.1.1.3 Preprocesamiento de datos. El preprocesamiento de los datos de fMRI se llevó a cabo usando FEAT (fMRI Expert Analysis Tool), versión 118 6.00, parte de FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Se realizaron las siguientes operaciones estadísticas: corrección de movimiento usando MCFLIRT (Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002), corrección temporal de las rebanadas (slice-timing correction) usando Fourier-space-time-series-phase-shifting; extirpación de las áreas no-cerebrales usando BET (S. M. Smith, 2002), suavizado espacial usando un kernel Gausiano de FWHM de 5mm, normalización de la gran media de intensidad del arreglo completo de 4D a través de un solo factor multiplicativo, filtrado temporal de etapa

múltiples (fitting ponderado Gausiano de línea recta con el método de mínimos cuadrados, $\sigma=50.0s$). El coregistro estructural a imágenes de alta resolución y espacio estándar MNI se llevó a cabo usando FLIRT MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002).

12.1.2 Análisis de datos fMRI. El análisis en series de tiempo del modelo general lineal fue llevado a cabo usando FSL-FILM con corrección de autocorrelación local incluyendo parámetros de movimiento como variables de confusión potencial (Woolrich, Ripley, Brady, & Smith, 2001). Imágenes estadísticas Z (T ajustada a Gaussian) fueron adecuadas a sus umbrales usando clústeres determinados por $Z>2.3$ y una significancia de cluster corregida de $p=0.05$ (Worsley, 2001)

El modelo general lineal incluyó regresores alineados al inicio de cada fase de los ensayos (codificación de estímulo estándar, retardo comparación y respuesta) basado en la naturaleza del ensayo (control o experimental) y el ISD. En total, el diseño de matriz transformada del modelo general lineal contó con un total de 24 regresores. Se obtuvieron regiones de interés significativas (ROIs) entre cada mapa Z control y experimental. La significancia se calculó aplicando simulaciones de Monte Carlo usando el programa AFNI 3dClustsim (los parámetros para cada voxel individual $p > 0.01$, 20 000 simulaciones FWHM 6mm con una máscara de todo el cerebro), lo cual produjo una significancia corregida de $p < 0.05$. Los clústeres que no cumplieron con estos parámetros de significancia fueron filtrados del análisis. Los mapas t de ROIs resultantes fueron analizados con la ayuda del Atlas Talairach incluso en FSL view.

12.2 Resultados

12.2.1 Resultados conductuales. Los participantes cometieron pocos errores durante el experimento. Estos no tuvieron una variación significativa entre los ellos. Los efectos de las dos variables independientes en las respuestas correctas fueron analizados usando una ANOVA. Los factores de análisis fueron la alineación de los estímulos y las distancias inter-estímulo. No se observaron efectos principales significativos para la alineación entre los estímulos ($F_{1,17} = 0.028$, $p = 0.869$) y la distancia inter-estímulo ($F_{1.472,25.031} = 0.157$, $p = 0.789$) sin interacciones significativas entre los factores ($F_{1.82,30.93} = 0.127$, $p = 0.863$) (Figura 12.2).

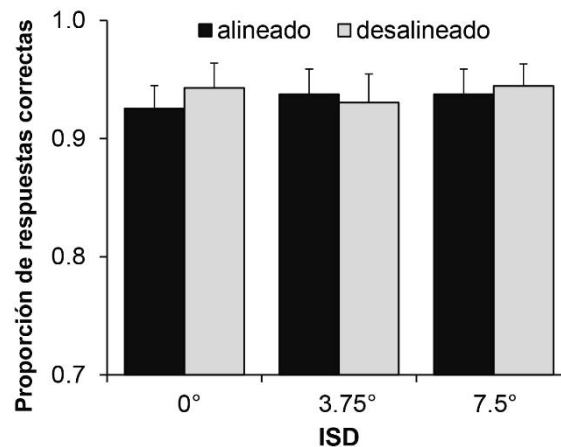


Figura 12.2 Proporción de respuestas correctas de las tres distancias inter-estímulo.

12.2.2 Resultados de neuroimagen

12.2.2.1 Codificación de información espacial. La actividad significativa durante la fase de codificación se obtuvo contrastando los predictores codificación experimental > codificación control. Se observó activación significativa en el lóbulo parietal superior de forma bilateral (BA7), mientras que se observó un decremento significativo en la

corteza occipital (BA18). Los clústeres están coordinados con las diferencias significativas de actividad entre las condiciones experimentales y control y se presentan en la Tabla 12.1.

Contraste	Hem	Región de interés	BA	ROI Peak Activation			t (ROI)
				x	y	z	
Codificación Exp > Codificación control	R	Lóbulo parietal superior	7	14	-66	60	7.46
	L	Cúneo	14	-68	16	-14	-6.8
Retardo Exp. > Retardo control	R	Lóbulo parietal superior	7	14	-66	60	6.04
	R	Giro medio frontal	6	30	2	52	6.38
	R	Ínsula	13	34	26	-4	6.05
	L	Giro medio frontal	6	-22	-2	52	5.29
	R	Giro lingual	18	22	-74	-8	5.65
	L	Lóbulo superior parietal	7	-26	-58	60	5.45
Comparación Exp > comparación control	L	Ínsula	13	-34	22	4	4.92
	L	Giro lingual	18	-6	-66	4	6.39
	L	Tálamo	-	-10	-18	0	5.55
	R	Culmen	-	14	-54	-20	4.9

Tabla 12.1. Coordenadas del punto de activación pico para cada clúster significativo. La información anatómica de las coordenadas se obtuvo a través del cliente Talairach incluido en FSL.

12.2.2.2 *Mantenimiento de información espacial.* Durante la fase de retardo del ensayo, se identificaron algunos ROIs al contrastar los predictores retardo experimental > retardo control. Se observó actividad significativa bilateral en distintas áreas corticales sobre todo en el giro medio frontal (BA6), el giro inferior frontal / corteza de la ínsula (BA4/13) y las regiones superior parietal (BA7). También se observe actividad significativa en el giro lingual derecho (BA 18) (Figura 12.3).

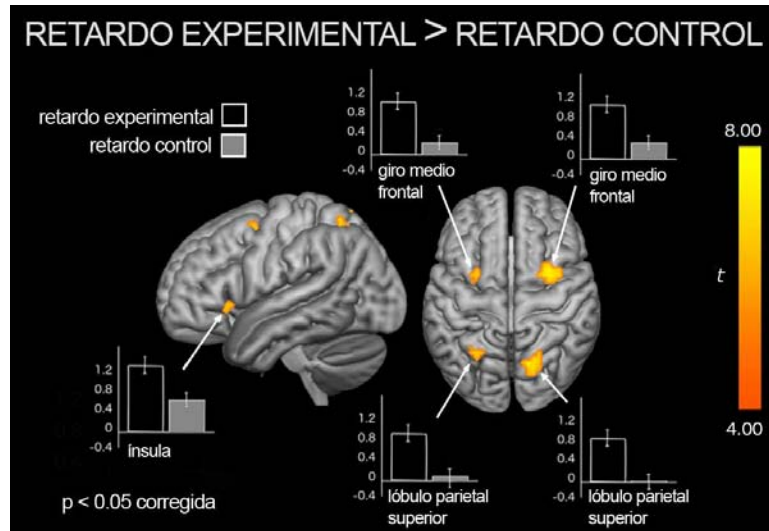


Figura 12.3 Regiones de interés con activación significativa observada con el contraste retardo experimental > retardo control. Se observa activación en el giro medio frontal (bilateral), el lóbulo parietal superior (bilateral) y el lóbulo de la ínsula.

12.2.3 Manipulación simple de la información espacial. Para encontrar las áreas involucradas en la manipulación de la información espacial se aplicó un contraste con los predictores comparación experimental > comparación control. Los resultados mostraron diferencias significativas bilaterales en el giro lingual (BA18), y diferencias en el tálamo izquierdo, así como en el núcleo dentado del cerebelo debido al aumento de activación durante los ensayos experimentales. Es decir, la manipulación de la información espacial almacenada (Figura 12.4).

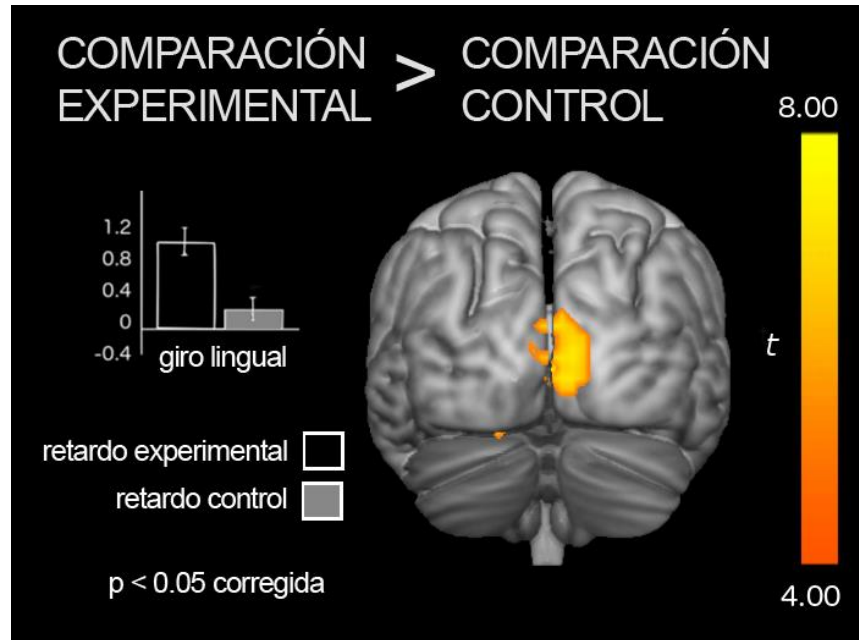


Figura 12.4 Regiones de interés con actividad significativa mayor durante la fase de decisión experimental que durante la fase de decisión control. Esta activación se observa principalmente en el lóbulo occipital ($p < 0.05$ corregida).

12.3 Discusión

En este estudio se exploró la base neural de la memoria de trabajo espacial en una tarea secuencial modificada de Vernier. En relación al periodo de retardo, los resultados confirman hallazgos anteriores, los cuales sugieren una red neuronal entre los córtices prefrontal, insular y parietal (Courtney et al., 1998; D'Esposito et al., 1998; Funahashi et al., 1993; Jonides et al., 1993). Sin embargo, la ventaja principal de hacer uso de una tarea modificada Vernier radica en el análisis de la información proveniente de la manipulación de la información almacenada temporalmente. El análisis de la fase de manipulación muestra diferencias significativas dependiendo de la fuente de información, mostrando así una mayor activación sobre todo en el lóbulo occipital cuando los sujetos manipularon la información almacenada en la memoria de trabajo.

12.3.1 Codificación y retención temporal de la posición del estímulo estándar. El análisis de la codificación de la información espacial para la subsecuente discriminación de alineación muestra activación bilateral significativa en el lóbulo superior parietal (BA7). Esto concuerda con la noción de que la actividad en esta región se observa cuando la información se codifica (Galletti, Battaglini, & Fattori, 1993). También se obtuvieron activaciones significativas en las regiones parietales, como es de esperarse en cualquier tarea de memoria de trabajo espacial con grandes demandas atencionales. Durante el mantenimiento de la información, se encontró una activación significativa en el giro medio frontal (BA6), en la corteza insular, giro inferior frontal (BA4/13) y regiones superiores parietales (BA7). Estas regiones han sido ligadas anteriormente con activación durante los retardos en varios paradigmas de memoria de trabajo espacial (Braver et al., 1997; Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997). También se encontró activación significativa en el giro lingual derecho (BA18). (Cohen et al., 1997). La activación durante el retardo puede estar involucrada en la actualización y mantenimiento de la información espacial una vez que esta ha sido codificada, o puede pertenecer a los procesos de atención requeridos para mantener la información en la memoria (Raabe, Fischer, Bernhardt, & Greenlee, 2013). La activación en la región de la ínsula también ha sido reportada previamente en la literatura, gracias a experimentos que fueron diseñados para probar y obtener imágenes relacionadas con la construcción de escenas y su manipulación (Hassabis & Maguire, 2007). El giro lingual en el lóbulo occipital también estuvo activo durante el retardo ya que juega un papel primordial en las primeras etapas del procesamiento de información espacial (Cohen et al., 1997; Courtney et al., 1997) y el mantenimiento

mnemónico (Edward Awh & Jonides, 2001; Jonides et al., 1993; Munneke, Heslenfeld, & Theeuwes, 2010).

12.3.2 Manipulación de la información espacial. Para analizar las áreas involucradas en la manipulación de la información espacial previamente almacenada en la memoria de trabajo, se contrastaron los ensayos experimentales y control durante la fase de manipulación. Este contraste muestra diferencias significativas en un área extendida del lóbulo occipital cuyo pico de activación se centra en el giro lingual (BA18) y mostró activaciones menores en el tálamo y en el núcleo dentado del cerebelo, el cual también ha sido reportado como estar involucrado en procesos de memoria de trabajo (LaBar, Gitelman, Parrish, & Mesulam, 1999). Estos resultados sugieren que durante una tarea de memoria de trabajo espacial, áreas de visión tempranas contribuyen al proceso de manipulación espacial. Estudios anteriores han mostrado la contribución de las áreas de visión tempranas a la memoria visual durante el efecto de primado (priming) (Slotnick & Schacter, 2006), memoria a corto plazo (van de Ven et al., 2012), y memoria de trabajo (Cohen et al., 1997). Sin embargo, en este contexto Vernier secuencial, estos hallazgos sugieren una participación más activa que podría estar relacionada a imágenes mentales, involucrando una recreación mental de la posición del estímulo para verificar su alineación (Jonides et al., 1993; Kosslyn et al., 1995; Le Bihan et al., 1993; Slotnick & Schacter, 2006).

12.4 Conclusiones

Este análisis encontró actividad en los córtices visuales tempranos durante la manipulación de la información espacial almacenada en la memoria de trabajo. Este concuerda con la hipótesis que durante la manipulación de la memoria de trabajo las

áreas primarias sensoriales que internalizaron la información en un principio también participan (Harrison & Tong, 2009). También se propone que la tarea de Vernier con retardos puede usarse con otras técnicas, incluyendo la codificación de fase retinotópica, con el fin de indagar más profundamente los mecanismos de memoria de trabajo espacial subyacentes.

Estos hallazgos fueron publicados en un artículo titulado *Neural correlates of spatial working memory manipulation in a sequential Vernier discrimination task*, en la revista científica *NeuroReport*. Véase el artículo completo en el apéndice D (Gutierrez-Garralda, Hernandez-Castillo, Barrios, Pasaye, & Fernandez-Ruiz, 2014)

13 Otros estudios del programa de investigación

Además del proyecto principal de investigación, estos estudios de posgrado fueron complementados por otras actividades, las cuales también tienen un valor intrínseco para la formación de un doctor en ciencias. Específicamente, se publicaron dos artículos: un artículo de revisión de la memoria de trabajo espacial titulada “Sustrato Neuronal de la Memoria de Trabajo Espacial” (Gutierrez-Garralda & Fernandez-Ruiz, 2011), y “The effect of Parkinson’s disease and Huntington’s disease on human visuomotor learning” (Gutierrez-Garralda et al., 2013). Éste último fue producto de un proyecto de investigación sobre el aprendizaje visomotor en pacientes con lesiones en ganglios basales.

13.1 El Efecto de enfermedades neurodegenerativas en el sistema de memoria y aprendizaje visomotor

Cuando se aprende una tarea visomotora, como por ejemplo el lanzamiento de un dardo; la habilidad que permite juzgar la dirección en la que el dardo fue lanzado en relación a un objetivo conlleva a que el sistema mejore su desempeño en la precisión de la tarea. En este caso, el sistema visomotor depende en errores de la señal para realizar ajustes paramétricos en un modelo interno lo cual ayuda a guiar los lanzamientos subsecuentes (aprendizaje basado en el error [ABE]) (Shadmehr, Smith, & Krakauer, 2010; Wolpert, Diedrichsen, & Flanagan, 2011). Un ejemplo clásico de ABE es la adaptación a los prismas de cuña, en los cuales los sujetos utilizan la señal del error para actualizar sus comandos motores (Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999; Martin, Keating, Goodkin, Bastian, & Thach, 1996b). En estos experimentos, los sujetos lanzan pelotas a un objetivo mientras observan a través de prismas de refracción tipo cuña los cuales producen un desplazamiento del campo visual (Figura 13.1a). Después, basado en la retroalimentación visual y el tamaño del error, los sujetos ajustan sus lanzamientos para compensar la perturbación óptica (es decir, el ajuste se basa en el error sensoriomotor). La recompensa de la predicción del error, en contraste, son el éxito o fracaso netos que conllevan a una meta, la cual modifica la evaluación sensorial que resulta de los comandos motores (Izawa & Shadmehr, 2011). La adaptación de prismas es solamente un ejemplo del aprendizaje basado en el error, pero existen otras tareas similares que también han sido estudiadas como la rotación visomotora, la adaptación en la fuerza de la sujeción y perturbaciones en el campo de fuerza (Flanagan & Wing, 1997; Krakauer, 2009; Shadmehr et al., 2010; Wolpert et al., 2011).

Recientemente, se ha demostrado que cuando los errores percibidos no proveen retroalimentación sobre la dirección requerida del cambio conductual, el mecanismo de aprendizaje basado en el error es inútil, aunque se observan mejoras en las tareas sensoriomotoras (Izawa & Shadmehr, 2011; Lillicrap et al., 2013). A la fecha se desconocen las bases neurales de este aprendizaje visomotor, que funciona en la ausencia de información que muestre el error de la dirección. Sin embargo, los ganglios basales parecen estar relacionados a la implementación de estrategias cognitivas que ajustan la respuesta, la adquisición de hábitos o la acción del reforzamiento del aprendizaje (Dezfouli & Balleine, 2012; Fernandez-Ruiz, Wang, Aigner, & Mishkin, 2001; Frank, Seeberger, & O'Reilly R, 2004; Grahn, Parkinson, & Owen, 2009; Huang, Haith, Mazzone, & Krakauer, 2011; Izawa & Shadmehr, 2011; Redgrave, Prescott, & Gurney, 1999; Yin & Knowlton, 2006). Por lo tanto, es necesario probar la hipótesis de que el aprendizaje visomotor depende de los procesos llevados a cabo por los ganglios basales en la ausencia de retroalimentación en una tarea de adaptación visomotora. Para probar esta hipótesis, investigamos pacientes con déficits en el procesamiento de los ganglios basales. Específicamente, pacientes con la enfermedad de Parkinson, y pacientes con Huntington, utilizando una tarea que no requiere aprendizaje no basado en el error.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una reducción en los niveles de dopamina en el núcleo caudado y el putamen debido a la pérdida de neuronas generadoras de dopamina en la sustancia nigra (Damier, Hirsch, Agid, & Graybiel, 1999). La enfermedad de Huntington se caracteriza por una degeneración del núcleo caudado y el putamen (Vonsattel et al., 1985). La degeneración en estas áreas produce

diferencias funcionales las cuales han sido especificadas como un desorden hipokinético (Parkinson) o un desorden hiperkinético (Huntington) (DeLong, 1990). Debido a que estas diferencias importantes tienen consecuencias cognitivas significativas, probamos las dos muestras de población (Aretouli & Brandt, 2010; Heindel, Salmon, Shults, Walicke, & Butters, 1989; Litvan, Paulsen, Mega, & Cummings, 1998). Este experimento incluyó dos tareas visomotoras similares; una que requiere aprendizaje basado en el error (adaptación visomotora a prismas tipo cuña), y otro que desalienta el uso de aprendizaje basado en el error (adaptación visomotora a prismas de inversión). Predijimos que ambos grupos de pacientes con déficits en los ganglios basales tendrían un rendimiento normal en la tarea visomotora de aprendizaje basado en el error y presentarían defectos en la tarea visomotora que no contiene aprendizaje basado en el error.

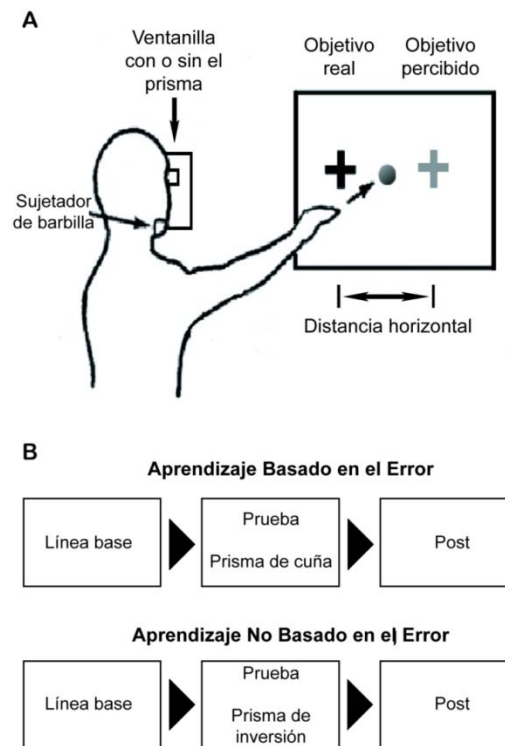


Figura 13.1 Procedimiento y configuración de la tarea. (A) Los participantes tenían que lanzar 25 pelotas hacia un objetivo (cruz negra) que se encontraba a 2 metros de distancia y a 20 centímetros a la izquierda de la línea media. Sin embargo, durante la fase de prisma, percibían el objetivo a 20 centímetros a la derecha de la línea media. (B) Diagrama que ilustra las tres fases durante cada una de las tareas de aprendizaje.

13.2 Materiales y Método

13.2.1 Participantes. Veinticuatro pacientes con enfermedad de Huntington ([EH] media de edad 43.5 ± 12 años; 14 mujeres) y diecisiete pacientes con Parkinson ([EP] media de edad 61.5 ± 8.26 años; 7 mujeres) fueron reclutados de la Clínica de Genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. (Véase apéndice C, Tabla Suplementaria 19.1 y Tabla Suplementaria 19.2 con la información detallada de los pacientes). Todos los pacientes con Huntington que

formaron parte de este experimento tenían un diagnóstico molecular de la enfermedad de 38 o más repeticiones del trinucleótido CAG (glutamina). Todos los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían un diagnóstico clínico confirmado. Estos pacientes (EP) fueron probados por la mañana, antes de recibir cualquier medicamento que aliviara o amortiguara los síntomas Parkinsonianos. Todos los pacientes eran diestros y fueron pareados con dos grupos control de participantes diestros y sanos los cuales fueron igualados lo más posible en edad y género [CEH (Control de EH) media de edad 42.5 ± 11.9 años, 15 mujeres; y CEP (Control de EP) 62 ± 6.1 años, 8 mujeres]. Todos los procedimientos se realizaron conforme a los estándares éticos de los comités de experimentación en modelos humanos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” y la Universidad Nacional Autónoma de México. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la facultad de medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Todos los sujetos dieron consentimiento informado de su participación antes de formar parte en el experimento de acuerdo a la declaración de Helsinki (Normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y la Organización Mundial de la Salud, 2002).

13.2.2 Tareas experimentales. Las tareas utilizadas, fueron tareas en que los sujetos lanzaban pelotas a un objetivo frente a ellos (Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999; Martin, Keating, Goodkin, Bastian, & Thach, 1996a). La variable crítica fue que en la tarea con aprendizaje basado en el error, se utilizó un prisma de desplazamiento de cuña, mientras que en las tareas de aprendizaje no basado en el error, se utilizó un prisma de inversión. Estos dos tipos de prisma tienen profundas diferencias en el contexto de la

retroalimentación que producen. Una explicación del efecto que estos dos tipos de perturbaciones tienen sobre la retroalimentación se proporciona a continuación.

13.2.2.1 Descripción de las tareas. Los sujetos se posicionaron sentados con la cabeza reposando en un soporte de barbilla el cual tenía un panel de oclusión anexo con una ventanilla (5 x 5 cm) para que los participantes no pudieran ver con el ojo derecho (Figura 13.1A). Este montaje ocultaba la posibilidad de ver la mano del sujeto durante los experimentos. Ambas tareas consistieron en el lanzamiento de pelotas de arcilla (peso ~ 10 g) a una cruz (12 x 12 cm) mostrada en un papel tipo cartulina centrada a la altura del hombro y posicionada a 2 metros de distancia. Los sujetos fueron instruidos en que debían hacer lanzamientos por encima de la cabeza con el brazo derecho durante todo el experimento.

Cada experimento contaba con tres fases: una línea base, una fase de prueba y una post-fase; cada una consistiendo en 26 ensayos (Figura 13.1B). Después de la fase de línea base los sujetos fueron informados que se introduciría un prisma en el montaje. Sin embargo, no se les dijo la naturaleza del prisma y no se proporcionó más información. Posteriormente, el investigador colocó el prisma en el montaje, en la ventanilla de observación. En la condición de aprendizaje basado en el error, los sujetos observaban un objetivo a través de un prisma de cuña (20 dioptrías) el cual desplaza efectivamente la posición percibida al objetivo real a 40 cm (11.31°) a la derecha en relación al objetivo real (Figura 13.2B). En la condición de aprendizaje no basado en el error, los sujetos observaron un objetivo a través de un prisma *dove* (de inversión) el cual invertía horizontalmente la posición del objetivo por 40 cm (11.31°) a la derecha con respecto al objetivo real. En cada grupo la mitad de los participantes

fueron primero probados en la condición de aprendizaje basado en el error, y la otra mitad fue probada primero en la condición de aprendizaje no basado en el error. Estas condiciones variaban solamente en cuanto a la naturaleza de la retroalimentación (Figura 13.2B, véase base lógica de la tarea). Durante la post-fase, el experimentador retiró los prismas para que el sujeto continuara con los 26 ensayos (Figura 13.2B). La posición de los impactos de los lanzamientos fue graficada de manera secuencial, de la siguiente forma: el número de ensayo en el eje de las abscisas, mientras que el eje de las ordenadas se coordinaron el desplazamiento horizontal a partir de una línea vertical que intersectaba de forma perpendicular el objetivo. Los impactos que cayeron a la izquierda del objetivo, fueron coordinados como valores negativos, mientras que los impactos que cayeron a la derecha fueron coordinados como valores positivos.

El desempeño motor se definió como la varianza mostrada durante los lanzamientos en la fase de línea base. La medida de adaptación fue definida como el promedio de la diferencia del lanzamiento final y el primer lanzamiento en las condiciones con prismas. La medida post efecto fue definida como la distancia al objetivo en el primer lanzamiento de la post-fase. Todas las transiciones entre las diferentes condiciones de prisma fueron realizadas mientras los sujetos permanecían con los ojos cerrados.

13.2.3 Base lógica de las tareas. Cabe destacar que ambas tareas que incluyeron prismas, fueron idénticas en el sentido de que los sujetos siempre percibieron un objetivo localizado a 20 cm de línea media; y que para alcanzar este objetivo, tenían que lanzar 40 cm a la izquierda. Sin embargo, estas tareas tenían una diferencia fundamental. En la tarea que utilizó el prisma de cuña, el cual desplazaba de forma lateral (Figura 13.2A), los sujetos podían ver el objetivo a su derecha, pero cuando

lanzan, observan la pelota caer aún más a la derecha que el objetivo (véase ensayo 1 de la Figura 13.2A). Para corregir este error, deben lanzar compensando hacia la izquierda. Esta respuesta, es congruente con la dirección del error percibido. Por otro lado, en la tarea que utiliza el prisma *dove* de inversión (Figura 13.2), los sujetos también ven un objetivo a la derecha, pero cuando lanzan, ven la pelota caer a la izquierda del objetivo (véase ensayo 1 de la Figura 13.2B). Para corregir este error, deben lanzar aún más a la izquierda, lo cual es incongruente con la dirección en la que se percibe el error. La diferencia crítica es que esta señal de error no puede ser mapeada a un comando motor en la segunda tarea (es decir, la señal del error está invertida, esto produce una desadaptación en la retroalimentación, la cual si es empleada, resulta contraproducente en la actualización del modelo interno (véase ensayo 2 de la Figura 13.2B (Lillicrap et al., 2013)). Estudios anteriores han mostrado que sujetos sanos pueden producir errores usando aprendizaje basado en el error en la condición de prisma de cuña (Figura 13.2A (Martin et al., 1996b)). Sin embargo, el patrón de respuestas encontrado es que la tarea del prisma *dove* de inversión no es consistente con el aprendizaje basado en el error (Figura 13.2.B) ya que los sujetos muestran una variabilidad en la corrección del error seguida de ningún post efecto cuando se retira el prisma (Lillicrap et al., 2013)

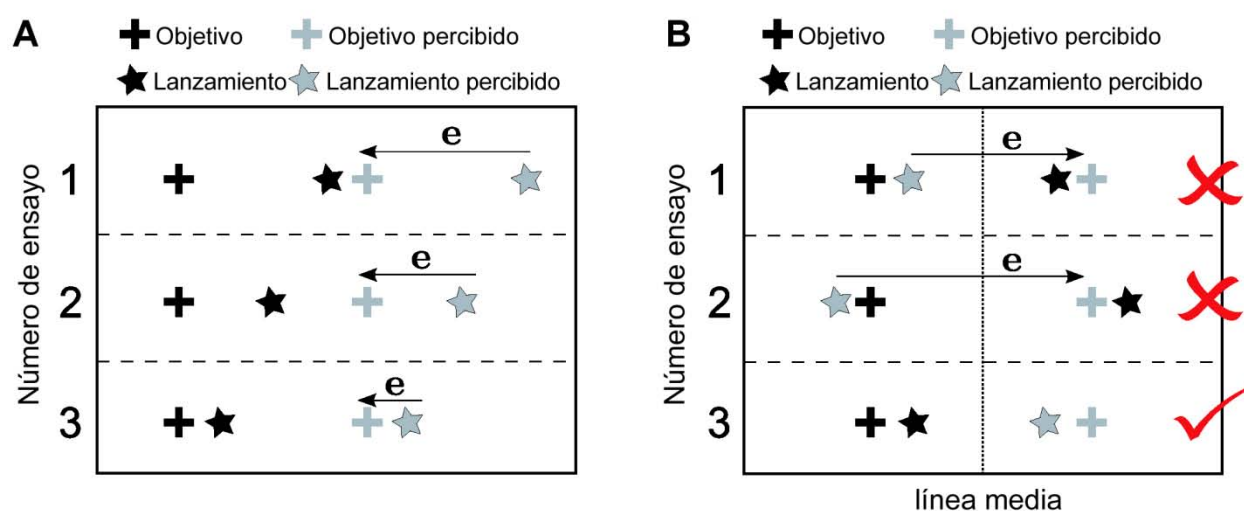


Figura 13.2 Base lógica de las tareas. Para dar en el objetivo (cruz negra), después de la introducción de cualquiera de los dos prismas, los participantes tenían que lanzar 40 cm a la izquierda de la ubicación del objetivo percibido (cruz gris). (A) Después de la introducción de los prismas de cuña en la tarea de aprendizaje basado en el error, los participantes podían utilizar la retroalimentación visual de la pelota (la señal de error e) para ajustar sus repuestas en los ensayos subsiguientes. (B) Después de la introducción de los prismas de inversión dove, si los participantes utilizaban la señal de error e, estarían lanzando la pelota más lejos del objetivo, por lo que la retroalimentación visual sería inútil. En esta condición, lanzar al mismo lado del objetivo sería recompensado, aunque el error seguiría siendo altamente variable y no se producirían post efectos.

13.3 Análisis estadístico

Para realizar el estudio estadístico se utilizaron análisis de varianza (ANOVAS) de una vía para probar el desempeño motor, y las magnitudes de adaptación y de post efecto. Se usaron ANOVAS de medidas repetidas para los resultados dentro del grupo entre los dos tipos de prismas. Si la homogeneidad de la varianza no era alcanzada usando la estadística de Levene, se aplicaron las pruebas post-hoc Dunnett T3. Toda la estadística fue aplicada usando el paquete IBM SPSS Statistics 20 (IBM Cort. Amonk, NY, USA).

13.4 Resultados

13.4.1 Desempeño motor. Como se esperaba, los grupos control tuvieron un mejor desempeño motor que los grupos con pacientes. El análisis mostró diferencias significativas entre los grupos ($F_{3,160} = 18.09, P < 0.01$). La prueba post-hoc reveló también diferencias entre los grupos CEH y EH ($p < 0.01$), pero solamente una tendencia entre los grupos CEP y EP ($p = 0.09$, Figura 13.3). No se encontraron diferencias entre los grupos control ($p = 0.5$).

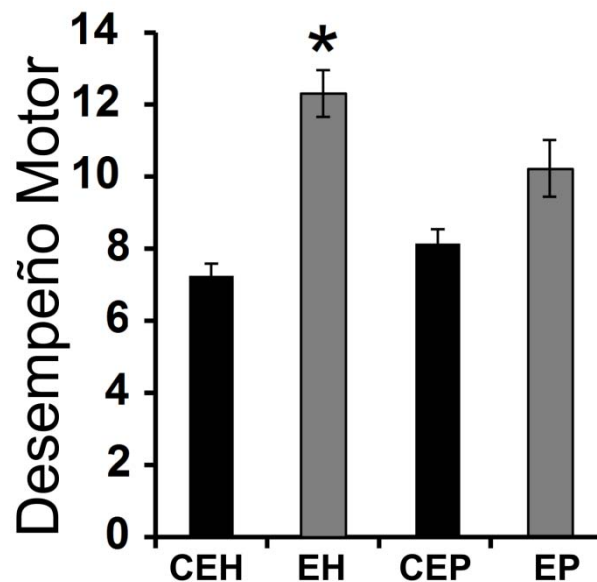


Figura 13.3 Déficits en el desempeño motor en los grupos de pacientes. Esta medida se obtuvo utilizando la desviación estándar de las líneas bases combinadas para ambas tareas de aprendizaje basado en el error y no basado en el error. EH se refiere al grupo de enfermedad de Huntington, mientras que EP se refiere al grupo de enfermedad de Parkinson. CEH y CEP son los grupos control para enfermedad de Huntington y Parkinson respectivamente. Las barras de error son error estándar. * $p < 0.01$.

13.4.2 Aprendizaje no basado en el error vs. aprendizaje basado en el error en

grupos control Un aspecto importante de este diseño experimental fue que se asume

que la adaptación de los prismas *cuña* y *dove* requiere de la implementación de procesos diferentes (Lillicrap et al., 2013). Como un primer paso para confirmar que los procesos de adaptación eran distintos para cada prisma, comparamos la adaptación de ambos grupos control para cada una de las tareas. (Figura 13.4; símbolos oscuros en cada panel). De acuerdo a nuestro trabajo anterior predijimos que los grupos control serían capaces de adaptarse a las dos tareas (Lillicrap et al., 2013). El análisis de medidas repetidas confirmó nuestra hipótesis. Los dos grupos control no mostraron diferencias en la adaptación para ambos tipos de aprendizaje. ($F_{1,39} = 0.804$, $P = 0.37$; Figura 13.4; símbolos oscuros en las secciones de prisma de A, B y el eje de las abscisas en C).

Otra característica del aprendizaje basado en el error es una tasa de aprendizaje fluido; lo cual es seguido por una cantidad significativa de post efectos. Por lo tanto, si la tarea del prisma de inversión no puede ser aprendida utilizando el error, entonces se esperaría ver una reducción variable en el error durante la fase de adaptación, seguida por una ausencia de post efectos. El análisis del error estándar de la distancia al objetivo en la adaptación de los tiros mostró diferencias significativas en el desempeño motor entre el aprendizaje basado en el error y no basado en el error ($F_{1,39} = 20.4$, $P < 0.01$). Finalmente, el análisis del post efecto sí mostró un post efecto negativo en la tarea de aprendizaje basado en el error, el cual está ausente en las tareas de aprendizaje no-basado en el error, lo cual conlleva a diferencias significativas del post efecto ($F_{1,39} = 53.25$, $P < 0.01$; Figura 13.4; símbolos oscuros en los pos efectos de la sección A y B y el eje de las ordenadas en C).

13.4.3 Aprendizaje basado en el error en pacientes con lesiones en ganglios

basales. Ya que se ha demostrado que el aprendizaje basado en el error depende del cerebelo y no en la integridad de los ganglios basales, se esperaba que los grupos de pacientes tuvieran un desempeño en rangos normales durante esta tarea. Los resultados confirman esta hipótesis. Una ANOVA de una vía entre la adaptación basada en el error y las magnitudes de adaptación obtenidas al final de la fase de prismas mostraron que no existen diferencias significativas ($F_{3,78} = 0.17$, $P = 0.91$; Figura 13.4A y C, símbolos azul claro). El análisis de los post efectos mostró resultados similares ($F_{3,78} = 1.67$, $P = 0.18$), lo cual corrobora hallazgos anteriores en pacientes con enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson (Figura 13.4A y C, símbolos azul claro; Fernandez-Ruiz et al., 2003).

13.4.4 Aprendizaje no basado en el error en pacientes con lesiones en ganglios

basales. La prueba crítica consistía en el análisis del desempeño de los pacientes durante el aprendizaje no basado en el error. Una hipótesis principal era que el aprendizaje no basado en el error depende de procesos llevado a cabo por los ganglios basales o por los circuitos cortico-basales. Por lo tanto, la deterioración de estos sistemas debido a los procesos neurodegenerativos que ocurren en los pacientes con enfermedad de Parkinson o Huntington conlleva a un detrimento en el aprendizaje no basado en el error. Los resultados claramente confirman la hipótesis. Una ANOVA de una vía en la magnitud de adaptación entre los cuatro grupos obtenida al final de la fase de prisma mostró que hay diferencias significativas ($F_{3,78} = 7.06$, $P < 0.01$). Análisis post-hoc mostraron diferencias significativas entre los grupos CEH y EH ($p < 0.01$), así como diferencias significativas entre CEP y EP ($P = 0.05$; Figura 13.4B y C,

eje de las abscisas). No hubo diferencias entre los grupos control o entre los grupos de pacientes. El análisis del post efecto mostró un efecto general ($F_{3,78} = 2.98$, $P < 0.05$), pero ninguna de las comparaciones arrojó un resultado significativo en el análisis post hoc. (Figura 13.4C, eje de las ordenadas).

13.4.5 Disociación del aprendizaje basado en el error y el aprendizaje no basado en el error en los grupos de pacientes. El patrón de resultados entre los grupos control y los grupos de pacientes sugieren que existe una sola disociación entre el aprendizaje basado en el error y el aprendizaje no basado en el error. Sin embargo, una comparación directa del desempeño de los grupos de pacientes en ambas tareas confirma la disociación entre los mismos sujetos. El análisis mostró que no hay diferencias entre los grupos de EH y EP ($F_{1,39} = 0.3$, $P = 0.58$). Sin embargo, se encontró una adaptación significativa entre las tareas de aprendizaje basado en el error y aprendizaje no basado en el error ($F_{1, 39} = 66.81$, $P < 0.01$). Un análisis similar en los resultados de los post efectos mostró un patrón similar. No se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes ($F_{1,39} = 0.17$, $P = 0.68$), sino diferencias significativas entre las tareas ($F_{1,39} = 36.85$, $P < 0.01$; Figura 13.4C, símbolos claros).

13.5 Discusión

En este estudio, probamos la hipótesis de que cuando no hay retroalimentación presente que proporcione información sobre la dirección requerida para un cambio conductual, el aprendizaje visomotor depende de procesos que son llevados a cabo, o asistidos por los ganglios basales. Los resultados muestran que tanto pacientes con EP y EH, no pueden mejorar su desempeño cuando la retroalimentación del error es inútil en las tareas de prismas de inversión. Sin embargo, los mismos pacientes muestran

una adaptación normal durante la prueba que utilizó el prisma de cuña de desplazamiento (tarea de aprendizaje basado en el error). Por lo tanto, aquí proponemos que los ganglios basales, o los circuitos cortico-basales participan en procesos de aprendizaje visomotor que no dependen en señales de error durante la retroalimentación.

13.5.1 Aprendizaje basado en el error. Ya se ha propuesto que durante el aprendizaje sensoriomotor, tal como la adaptación a prismas, el sistema visomotor utiliza las señales de error en la retroalimentación para actualizar el controlador que se ajusta conforme a los cambios ambientales del momento (Wolpert et al., 2011). Por lo tanto, el aprendizaje ocurre con una base de ensayo a ensayo, y una vez que se elimina la perturbación ambiental, se observa un post efecto negativo (Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999; Martin et al., 1996b). Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que los pacientes con lesiones en los ganglios basales tienen un desempeño normal cuando se emplea el aprendizaje basado en el error; aun teniendo déficits significativos en el control motor. Este resultado sugiere que la capacidad de actualizar modelos internos en respuesta a las perturbaciones externas en tareas de circuitos abiertos, no depende de los ganglios basales, como se había demostrado en estudios anteriores (Fernandez-Ruiz et al., 2003; Marinelli et al., 2009; M. A. Smith & Shadmehr, 2005; Weiner, Hallett, & Funkenstein, 1983). Por otro lado, estudios que se han realizado en pacientes con daños cerebelares sugieren que esta capacidad está asistida por circuitos cerebelares (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Martin et al., 1996a; M. A. Smith & Shadmehr, 2005; Weiner et al., 1983). Este hallazgo ha sido replicado en múltiples y distintas tareas

(Fiez, Petersen, Cheney, & Raichle, 1992; Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Jueptner, Frith, Brooks, Frackowiak, & Passingham, 1997).

13.5.2 Aprendizaje no basado en el error en los grupos control. En muchas tareas de aprendizaje sensoriomotoras, la señal de error es utilizada para ajustar los comandos motores (Lillicrap et al., 2013; Shadmehr et al., 2010; Wolpert et al., 2011). Para hacer esto los sujetos no deben solo conocer la magnitud del error, sino también deben conocer la dirección del error. Este concepto es difícil de explicar debido a que casi siempre la magnitud del error tiene una señal implícita que rara vez se encuentra disociada. Tratando de ser claros, hay que imaginar un escenario en el cual el sujeto arroja dardos a un objetivo, pero con los ojos cerrados. Si se le informa al sujeto que el dardo cayó a 10 cm del centro, ¿será capaz de corregir este error? El sujeto no sabe si la corrección debe hacerse 10 cm hacia la derecha, izquierda, arriba o abajo. Para poder corregir, el sistema debe tener un mecanismo que mapee la señal del error y no solamente la magnitud. Si la señal de error no se encuentra disponible, el sistema no tiene información sobre la dirección hacia la cual los ajustes motores deben hacerse, sin tener en cuenta la magnitud de este error. Por lo tanto, sin la señal de error, conocer la magnitud del error es inútil para el aprendizaje basado en el error (Lillicrap et al., 2013; Shadmehr et al., 2010; Wolpert et al., 2011). En los experimentos con prismas *dove* de inversión, la señal de error se encuentra invertida (Lillicrap et al., 2013). Por lo tanto, si los sujetos fallan hacia la derecha, verán la dirección de error hacia la izquierda y tratarán de corregir hacia la derecha (Figura 13.2B). Sin embargo, para reducir el error, deben corregir hacia la izquierda, debido a que el mapeo de la acción correctiva del error se encuentra invertida (Figura 13.2B). En experimentos

anteriores se ha demostrado que sujetos sanos no pueden actualizar este parámetro en una sesión, o incluso en varias sesiones de entrenamiento continuo (Lillicrap et al., 2013). Por lo tanto, los sujetos no pueden usar la información de la señal del error, y aun así mejoran su desempeño de respuestas durante los ensayos de la tarea. Al parecer está siendo representado por mecanismos diferentes a los que se observan durante la adaptación típica a prismas de cuña. Por ejemplo, la respuesta a prismas de inversión muestra un aumento de la exploración espacial, demostrado gracias a un aumento en la varianza de lanzamientos; un patrón que se mantiene incluso después de que se encuentra el objetivo. Es de interés notar que mientras los sujetos control tuvieron magnitudes de adaptación homogéneas durante el aprendizaje basado en el error, mostraron una gran varianza en las magnitudes de adaptación durante el aprendizaje no basado en el error, (Figura 13.2C) incluso con los sujetos control que no pudieron aprender la tarea no basada en el error. Este fenómeno ha sido reportado anteriormente (Lillicrap et al., 2013). Asimismo, una vez que se retira el prisma, no se hacen presentes el post efecto negativo. Esta ausencia de post efectos contrasta con los post efectos negativos que se observan posteriores a la adaptación a los prismas de cuña, en el cual muchos ensayos son necesarios para reorganizar el sistema a su valor anterior. Esta gran magnitud del post efecto es típica del aprendizaje basado en el error (Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999; Izawa & Shadmehr, 2011; Moreno-Briseno, Diaz, Campos-Romo, & Fernandez-Ruiz, 2010). Por lo tanto, los resultados de los grupos control sugieren que la mejora en el desempeño de los sujetos sanos se deba al uso de mecanismos que difieren de aquellos que involucran aprendizaje con señales de error (Abdelghani, Lillicrap, & Tweed, 2008; Lillicrap et al., 2013).

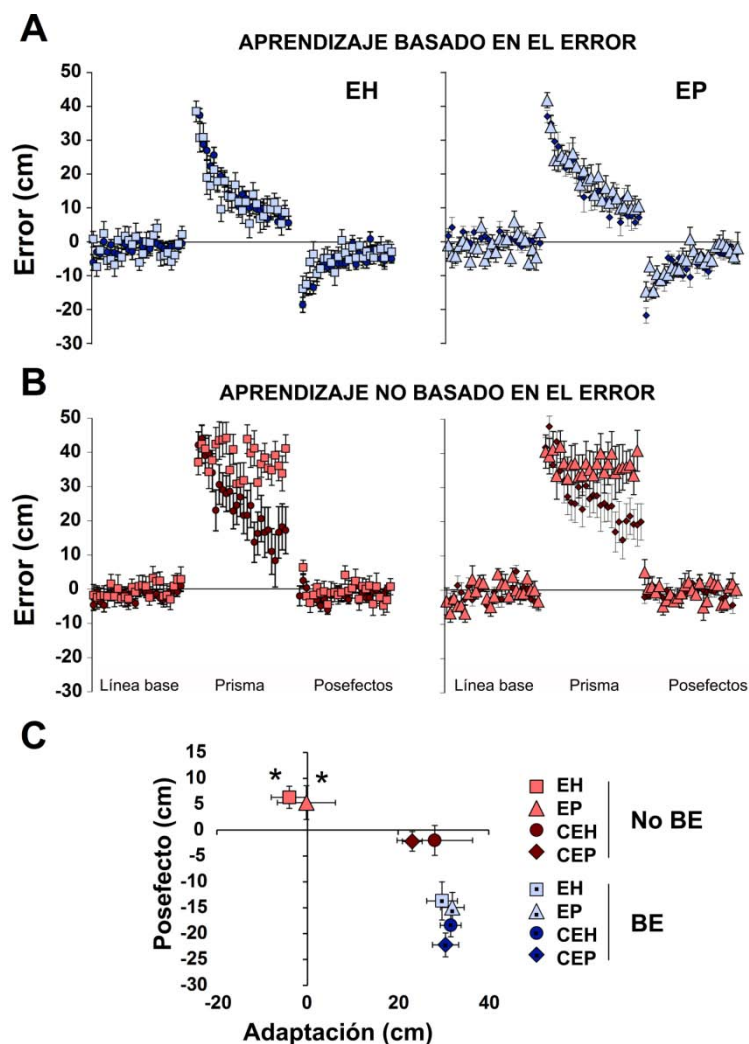


Figura 13.4 Resultados del aprendizaje visomotor. (A) Distancia del error en la tarea de aprendizaje basado en el error durante la línea base, prisma (prisma de cuña) y generalización (post efectos). Nótese que los símbolos de información de los grupos de pacientes y control se sobrelapan. (B) Igual que (A), pero para la tarea de aprendizaje no basado en el error (prismas dove de inversión). (C) Medidas de adaptación y post efecto para todos los grupos. Cabe resaltar que no existen diferencias en el aprendizaje basado en el error entre los grupos control (símbolos azul oscuro) y los grupos de pacientes (azul claro). Sin embargo, se mostraron discapacidades significativas en ambos grupos de pacientes una vez que la retroalimentación de la señal de error no tenía utilidad alguna (símbolos rojos). Nótese también la inexistencia de post efectos negativos en la tarea no basada en el error comparada con la tarea basada en el error. * $p < 0.01$. Las barras de error son el error estándar. Cada símbolo representa la media del grupo para cada punto de información. Grupos control: símbolos oscuros—grupos de pacientes: símbolos claros.

13.5.3 Aprendizaje no basado en el error en grupos de pacientes. Si el aprendizaje no basado en el error no es el mecanismo principal involucrado durante la tarea con el prisma de inversión, entonces otros mecanismos de aprendizaje pueden ser utilizados para implementar la tarea no basada en el error. Incluyendo aquellos mecanismos representados por los ganglios basales. Aun cuando se ha asumido que algunas estructuras como los ganglios basales podrían representar estos procesos de aprendizaje no basado en el error en tareas visomotoras, esto parece nunca haber sido probado (Doya, 2000; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003; Krakauer, 2009; Shadmehr et al., 2010; Wolpert et al., 2011). La prueba crítica para confirmar esta hipótesis radica en encontrar el efecto de la deterioración provocada por los ganglios basales, producto de la EP o EH en aprendizaje no basado en el error. Los resultados de este experimento muestran que ambos grupos de pacientes tienen un déficit profundo cuando se les sometió a las tareas de prisma de inversión *dove*. A diferencia del desempeño durante la tarea de aprendizaje basado en el error, durante el aprendizaje no basado en el error muestran una gran variabilidad de lanzamientos que se mantuvieron muy lejos del objetivo. Interesantemente, durante la tarea de aprendizaje no basado en el error, algunos sujetos mostraron un incremento gradual en la magnitud del error, lo cual sugiere una respuesta maladaptativa impulsada por el aprendizaje basado en el error. Sin embargo debido a que la señal del error fue invertida, los lanzamientos terminaron gradualmente alejándose del objetivo. Esta inhabilidad de mejorar el desempeño una vez que no se puede hacer uso de la señal del error puede ser producto de la interrupción de los diferentes mecanismos, incluyendo déficits en la implementación de las estrategias cognitivas (Grahn et al., 2009;

Redgrave et al., 1999), discapacidades de hábito (Dezfouli & Balleine, 2012) y déficits en el aprendizaje por reforzamiento (Frank et al., 2004). Estos mecanismos han sido estudiados exhaustivamente fuera del área de aprendizaje sensoriomotor, y todos involucran a los ganglios basales, incluyendo los circuitos cortico-ganglio basales (Fernandez-Ruiz et al., 2001; Graybiel, 2005; Owen et al., 1992; Schultz, Tremblay, & Hollerman, 2000; Taylor & Ivry, 2012) (Owen et al., 1992; Schultz et al., 2000; Fernandez-Ruiz et al., 2001; Graybiel, 2005; Taylor & Ivry, 2012).

13.5.4 Tipos de aprendizaje sensoriomotor. Para entender mejor la naturaleza de esta discapacidad, es útil repasar los hallazgos anteriores en pacientes con lesiones de ganglios basales. Déficit en el desempeño motor son la característica principal de los pacientes con lesiones en los ganglios basales (Alexander & Crutcher, 1990; Graybiel, Aosaki, Flaherty, & Kimura, 1994). Por lo tanto, es lógico asumir que también existen déficits en los procesos de aprendizaje motor. Estudios iniciales en diferentes poblaciones de pacientes han confirmado la participación de los ganglios basales en las habilidades de aprendizaje motor (Harrington, Haaland, Yeo, & Marder, 1990; Heindel, Butters, & Salmon, 1988). Sin embargo, en cuanto al aprendizaje visomotor, hay estudios que utilizan representaciones en la retroalimentación utilizando un cursor u otros mecanismos parecidos. Estos estudios han producido resultados contradictorios (Graybiel et al., 1994). Por ejemplo, si se introduce en una tarea de alcance motor una perturbación de rotación de 90°, se provocaron impedimentos de aprendizaje en paciente con EP (Contreras-Vidal & Stelmach, 1996). Asimismo, la introducción de una rotación de 30° llevó a un aprendizaje normal (Marinelli et al., 2009). Una posible

explicación para esta discrepancia es que los mecanismos usados para resolver ambas perturbaciones son distintos (Marinelli et al., 2009). Mientras que las perturbaciones de 30° están utilizando mecanismos del aprendizaje basado en el error, las perturbaciones de 90° podrían estar echando mano de otros mecanismos, tales como la implementación de estrategias cognitivas, las cuales están acompañadas por incrementos en los tiempos de reacción (Fernandez-Ruiz, Wong, Armstrong, & Flanagan, 2011). Por lo tanto, el involucramiento de los procesos cognitivos podría estar más relacionado con la participación de los circuitos córtico-ganglios basales que están bien establecidos en muchos distintos paradigmas de aprendizaje (Doyon et al., 1997; Doyon et al., 2003; Fernandez-Ruiz et al., 2001; Frank et al., 2004; Haruno et al., 2004; Murray, Bussey, & Wise, 2000; Packard & Knowlton, 2002; Palminteri et al., 2011; Pasupathy & Miller, 2005; Rosas et al., 2005; Shohamy et al., 2004; Toni & Passingham, 1999). Con base en estos estudios experimentales, avances teóricos en aprendizaje motor sugieren sobre la posible implementación de diferentes mecanismos durante el aprendizaje sensoriomotor, incluyendo mecanismos cognitivos, de reforzamiento y de aprendizaje basado en el error (Doya, 2007; Huang et al., 2011; Wolpert et al., 2011). Sin embargo, hasta ahora no se han publicado experimentos específicos que involucren a los ganglios basales en el aprendizaje visomotor humano. Este experimento aborda específicamente esta idea al mostrar la disociación que existe entre la carencia de efecto que las lesiones en ganglios basales tienen en las tareas de circuito abierto basadas en el aprendizaje, a través de la señal de error y la profunda disrupción que ocurre cuando la señal de error se vuelve inútil. Esta disrupción puede deberse a la interferencia con procesos llevados a cabo por los circuitos de los ganglios

basales o córtico-ganglios basales; los cuales pueden incluir selección de acción, o aprendizaje por hábito o reforzamiento (Frank et al., 2004; Ito & Doya, 2011; Redgrave et al., 1999; Schultz et al., 2000). Hasta ahora, sin embargo, la vinculación de los déficits observados a un mecanismo específico sería poco fiable, aunque los déficits dependientes de los ganglios basales que se han observado son robustos y proveen de un sustento firme para la creación de experimentos con hipótesis sólidas.

13.6 Limitaciones del estudio

La hipótesis que se quiere abordar en este estudio es que el aprendizaje visomotor depende de procesos llevados a cabo, o con una fuerte participación con los ganglios basales en la ausencia de retroalimentación durante una tarea de adaptación visomotora. La aproximación utilizada requería la participación de pacientes cuyas enfermedades están principalmente caracterizadas por déficits en los ganglios basales. Sin embargo, esta aproximación tiene una limitante: la EP y la EH afectan otros sistemas más allá de los ganglios basales. Un meta-análisis reciente el cuál incluía 180 pacientes con EH sugiere que esta enfermedad también provoca disminuciones significativas en la materia gris de la corteza prefrontal dorsolateral, la ínsula anterior bilateral, así como el característico cuerpo estriado bilateral (Lambrecq et al., 2013). Además de las lesiones características en la sustancia nigra, la EP también afecta otros sistemas, incluyendo un decremento significativo en el volumen de materia gris en el lóbulo temporal (Braak et al., 1996; Pereira et al., 2012; Tam, Burton, McKeith, Burn, & O'Brien, 2005). Por esto, aunque ambas enfermedades exhiben manifestaciones

conductuales que son producto de las lesiones en los ganglios basales, estos resultados deben de considerarse con discreción.

13.7 Conclusión

Con este estudio se pudo demostrar por primera vez que pacientes con EP y EH muestran impedimentos significativos visomotores cuando no es posible hacer uso de la señal de error para informar al sistema. Estos resultados sugieren que es posible disociar dos tipos de mecanismos para el aprendizaje sensoriomotor: uno basado en la retroalimentación basada en la señal del error la cual podría depender de la integridad cerebelar (Doya, 2000), y otra que es independiente de la retroalimentación de la señal de error y que se encuentra discapacitada en pacientes con EP o EH. Se requiere de más estudios para explorar la participación de los ganglios basales en este tipo de aprendizaje visomotor.

Estos hallazgos fueron publicados en un artículo titulado *The effect of Parkinson's disease and Huntington's disease on human visuomotor learning*, en la revista científica European Journal of Neuroscience. Véase el artículo completo en el apéndice E (Gutierrez-Garralda et al., 2013).

14 Relevancia de los estudios y conclusiones de los hallazgos

Los resultados y las conclusiones arribadas a partir de estos tres estudios brindan una riqueza especial al conocimiento del funcionamiento psicofisiológico de un área cuyo

entendimiento es escaso. Gracias a los experimentos efectuados se ha podido: (a) caracterizar las habilidades psicofísicas para la discriminación de la alineación entre estímulos utilizando recursos de la memoria espacial, (b) se han demostrado las regiones de actividad principal durante tareas de memoria de trabajo espacial y las posibles redes neurales que participan de forma activa en estos fenómenos y (c) se ha descrito el efecto que tienen los ganglios basales en tareas de memoria visomotora y aprendizaje según los circuitos de retroalimentación disponibles. Debido a la complejidad de los fenómenos cognitivos, estos hallazgos representan una muy pequeña parte del funcionamiento fisiológico y psicofísico. Sin embargo, ahora es posible entender un poco mejor las capacidades de discriminación en la alineación de dos estímulos, la cual sorprende se vea comprometida al retardar la presentación de un estímulo. También ha asombrado el hecho de que áreas visuales tempranas tengan un papel crucial dentro de los procesos cognitivos que se consideran de alto nivel y cuyos procesamientos se han atribuido generalmente a regiones corticales frontales. Finalmente, también es muy relevante el hallazgo obtenido a partir de los pacientes con lesiones en los ganglios basales, en el cual se muestra un importante cambio en la forma de aprender una tarea con una base fundamental en la memoria visoespacial, según el tipo de retroalimentación disponible en el ambiente. Todo esto, abona a nuestro entendimiento psicofisiológico de los fenómenos cognitivos y de la exploración y mapeo cerebral, el cual está considerado como uno de los retos más trascendentales que tiene la ciencia en años venideros. Esta tesis aporta una pieza fundamental para este fin.

15 Agradecimientos

Estos estudios, el proyecto de investigación y el grado escolar fueron posibles gracias en parte a una beca escolar para obtener el grado de doctor durante el curso de los estudios por parte de la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología “CONACYT” Convocatoria 290517 CVU 230047.

16 Referencias

- Abdelghani, M. N., Lillicrap, T. P., & Tweed, D. B. (2008). Sensitivity derivatives for flexible sensorimotor learning. *Neural Comput*, *20*(8), 2085-2111. doi: 10.1162/neco.2008.04-07-507
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, *13*(7), 266-271.
- Altmann, E. M., & Gray, W. D. (2002). Forgetting to remember: the functional relationship of decay and interference. *Psychological Science*, *13*(1), 27-33.
- Ang, S. Y., & Lee, K. (2008). Central executive involvement in children's spatial memory. *Memory*, *16*(8), 918-933. doi: 10.1080/09658210802365347
- Aretouli, E., & Brandt, J. (2010). Episodic memory in dementia: Characteristics of new learning that differentiate Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Clin Neuropsychol*, *25*(5), 396-409. doi: 10.1093/arclin/acq038
- Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., Snyder, A. Z., Van Essen, D. C., & Corbetta, M. (2003). Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *J Neurosci*, *23*(11), 4689-4699.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). *Human memory: A proposed system and its control processes* (Vol. 2). New York: Academic Press.
- Awh, E., & Jonides, J. (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*(3), 119-126.
- Awh, E., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Rehearsal in Spatial Working Memory. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, *24*(3), 780-790.
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Buxton, R. B., Frank, L. R., Love, T., . . . Gmeindl, L. (1999). Rehearsal in Spatial Working Memory: Evidence From Neuroimaging. *Psychological Science*, *10*(5), 433-437. doi: 10.1111/1467-9280.00182
- Bach, M. (1996). The Freiburg Visual Acuity test--automatic measurement of visual acuity. *Optometry & Vision Science*, *73*(1), 49-53.
- Bach, M. (2006). The Freiburg Visual Acuity Test-Variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *245*(7), 965-971. doi: 10.1007/s00417-006-0474-4
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *TRENDS in Cognitive Science*, *4*, 417-423.
- Baddeley, A., Cocchini, G., Della Sala, S., Logie, R. H., & Spinnler, H. (1999). Working memory and vigilance: evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *41*(1), 87-108. doi: 10.1006/brcg.1999.1097

- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G. H. Gower (Ed.), *The Psychology of learning and motivation* (Vol. 8). London: Academic Press.
- Beard, B. L., Levi, D. M., & Reich, L. N. (1995). Perceptual Learning in parafoveal Vision. *Vision Research*, 1679-1690.
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R. A., Jansen, E. N., & Bohl, J. (1996). Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm*, 103(4), 455-490.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62. doi: 10.1006/nimg.1996.0247
- Campbell, F. W., & Green, D. J. (1965). Optical and Retinal Factors affecting Visual Resolution. *The Journal of Physiology*, 181, 576-593.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A., & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *CEREB CORTEX*, 8(8), 743-752.
- Chieffi, S., & Allport, D. A. (1997). Independent coding of target distance and direction in visuo-spatial working memory. *Psychological Research*, 60(4), 244-250. doi: 10.1007/bf00419409
- Chun, M. M., & Jiang, Y. (1998). Contextual Cueing: Implicit Learning and Memory of Visual Context Guides Spatial Attention. *Cognitive Psychology*, 28-71.
- Chun, M. M., & Jiang, Y. (1998). Contextual cueing: implicit learning and memory of visual context guides spatial attention. *Cognitive Psychology*, 36(1), 28-71. doi: 10.1006/cogp.1998.0681
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604-608. doi: 10.1038/386604a0
- Contreras-Vidal, J. L., & Stelmach, G. E. (1996). Effects of Parkinsonism on motor control. *Life Sci*, 58(3), 165-176.
- Cornoldi, C., & Vecchi, T. (2003). *Visuo-spatial working memory and individual differences*. Hove, East Sussex ; New York: Psychology Press.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355), 1347-1351.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608-611. doi: 10.1038/386608a0
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7(1), 1-13.
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122 (Pt 8), 1437-1448.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13(7), 281-285.
- Dezfouli, A., & Balleine, B. W. (2012). Habits, action sequences and reinforcement learning. *Eur J Neurosci*, 35(7), 1036-1051. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08050.x
- Doya, K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol*, 10(6), 732-739.
- Doya, K. (2007). Reinforcement learning: Computational theory and biological mechanisms. *HFSP J*, 1(1), 30-40. doi: 10.2976/1.2732246/10.2976/1

- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Jr., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn*, *34*(2), 218-245.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*(3), 252-262.
- Fahle, M. (1997). Specificity of learning curvature, orientation, and vernier discriminations. *Vision Research*, *37*(14), 1885-1895.
- Fernandez-Ruiz, J., & Diaz, R. (1999). Prism adaptation and aftereffect: specifying the properties of a procedural memory system. *Learn Mem*, *6*(1), 47-53.
- Fernandez-Ruiz, J., Diaz, R., Hall-Haro, C., Vergara, P., Mischner, J., Nunez, L., . . . Alonso, M. E. (2003). Normal prism adaptation but reduced after-effect in basal ganglia disorders using a throwing task. *Eur J Neurosci*, *18*(3), 689-694.
- Fernandez-Ruiz, J., Velasquez-Perez, L., Diaz, R., Drucker-Colin, R., Perez-Gonzalez, R., Canales, N., . . . Auburger, G. (2007). Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia*, *45*(12), 2692-2698. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.006
- Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T. G., & Mishkin, M. (2001). Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(7), 4196-4201. doi: 10.1073/pnas.061022098
- Fernandez-Ruiz, J., Wong, W., Armstrong, I. T., & Flanagan, J. R. (2011). Relation between reaction time and reach errors during visuomotor adaptation. *Behav Brain Res*, *219*(1), 8-14. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.060
- Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., & Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain*, *115 Pt 1*, 155-178.
- Flanagan, J. R., & Wing, A. M. (1997). The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J Neurosci*, *17*(4), 1519-1528.
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly R. C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940-1943. doi: 10.1126/science.1102941
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci*, *13*(4), 1479-1497.
- Galletti, C., Battaglini, P. P., & Fattori, P. (1993). Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. *EXP BRAIN RES*, *96*(2), 221-229.
- Gescheider, G. A. (1997). *Psychophysics : the fundamentals* (3rd ed.). Mahwah, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*, *15*(1), 20-25.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2009). The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behav Brain Res*, *199*(1), 53-60. doi: 10.1016/j.bbr.2008.11.020
- Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(6), 638-644. doi: 10.1016/j.conb.2005.10.006
- Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, *265*(5180), 1826-1831.
- Gutierrez-Garralda, J. M., & Fernandez-Ruiz, J. (2011). Spatial working memory and its neural substrate. *eNeurobiologia*, *2*(1).
- Gutierrez-Garralda, J. M., Hernandez-Castillo, C. R., Barrios, F. A., Pasaye, E., H, & Fernandez-Ruiz, J. (2014). Neural correlates of spatial working memory manipulation in a sequential Vernier discrimination task. *NeuroReport*, *25*(16), 6.

- Gutierrez-Garralda, J. M., Moreno-Briseno, P., Boll, M. C., Morgado-Valle, C., Campos-Romo, A., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). The effect of Parkinson's disease and Huntington's disease on human visuomotor learning. *Eur J Neurosci*, *38*(6), 2933-2940. doi: 10.1111/ejn.12288
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol*, *12*(2), 323-339. doi: 10.1080/01688639008400978
- Harris, J. A., Miniussi, C., Harris, I. M., & Diamond, M. E. (2002). Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, *22*(19), 8720-8725.
- Harrison, S. A., & Tong, F. (2009). Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*, *458*(7238), 632-635. doi: 10.1038/nature07832
- Haruno, M., Kuroda, T., Doya, K., Toyama, K., Kimura, M., Samejima, K., . . . Kawato, M. (2004). A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci*, *24*(7), 1660-1665. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3417-03.2004
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2007). Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci*, *11*(7), 299-306. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.001
- Heindel, W. C., Butters, N., & Salmon, D. P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behav Neurosci*, *102*(1), 141-147.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, *9*(2), 582-587.
- Herwig, A., Beisert, M., & Schneider, W. X. (2010). On the spatial interaction of visual working memory and attention: evidence for a global effect from memory-guided saccades. *Journal of Vision*, *10*(5), 8. doi: 10.1167/10.5.8
- Hollingworth, A. (2004). Constructing visual representations of natural scenes: the roles of short- and long-term visual memory. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, *30*(3), 519-537. doi: 10.1037/0096-1523.30.3.519
- Hollingworth, A. (2006). Scene and position specificity in visual memory for objects. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, *32*(1), 58-69. doi: 10.1037/0278-7393.32.1.58
- Huang, V. S., Haith, A., Mazzoni, P., & Krakauer, J. W. (2011). Rethinking motor learning and savings in adaptation paradigms: model-free memory for successful actions combines with internal models. *Neuron*, *70*(4), 787-801. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.012
- Hubbard, T. L., & Ruppel, S. E. (2000). Spatial memory averaging, the landmark attraction effect, and representational gravity. *Psychological Research*, *64*(1), 41-55. doi: 10.1007/s004260000029
- Ito, M., & Doya, K. (2011). Multiple representations and algorithms for reinforcement learning in the cortico-basal ganglia circuit. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(3), 368-373. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.001
- Izawa, J., & Shadmehr, R. (2011). Learning from sensory and reward prediction errors during motor adaptation. *PLoS Comput Biol*, *7*(3), e1002012. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002012
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*, *14*(6), 3775-3790.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, *17*(2), 825-841.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, *363*(6430), 623-625. doi: 10.1038/363623a0

- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol*, *77*(3), 1325-1337.
- Karn, K. S., Lachter, J., Møller, P., & Hayhoe, M. (1994). Task dependent spatial memory across saccades. *Behavioral and Brain Sciences*, *17*, 267 - 268.
- Karn, K. S., Møller, P., & Hayhoe, M. M. (1997). Reference frames in saccadic targeting. *EXP BRAIN RES*, *115*(2), 267-282.
- Kerzel, D. (2002). Memory for the position of stationary objects: disentangling foveal bias and memory averaging. *Vision Research*, 159-167.
- Kosslyn, S. M., Behrmann, M., & Jeannerod, M. (1995). The cognitive neuroscience of mental imagery. *Neuropsychologia*, *33*(11), 1335-1344.
- Krakauer, J. W. (2009). Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. *Adv Exp Med Biol*, *629*, 405-421. doi: 10.1007/978-0-387-77064-2_21
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage*, *10*(6), 695-704. doi: 10.1006/nimg.1999.0503
- Lambrecq, V., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Burbaud, P., & Rotge, J. Y. (2013). Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: a meta-analysis. *Eur J Neurol*, *20*(2), 315-321. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03854.x
- Le Bihan, D., Turner, R., Zeffiro, T. A., Cuenod, C. A., Jezzard, P., & Bonnerot, V. (1993). Activation of human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *90*(24), 11802-11805.
- Levi, D. M., & Waugh, S. J. (1994). Spatial scale shifts in peripheral vernier acuity. *Vision Res*, *34*(17), 2215-2238.
- Lillicrap, T. P., Moreno-Briseno, P., Diaz, R., Tweed, D. B., Troje, N. F., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). Adapting to inversion of the visual field: a new twist on an old problem. *EXP BRAIN RES*, *228*(3), 327-339. doi: 10.1007/s00221-013-3565-6
- Litvan, I., Paulsen, J. S., Mega, M. S., & Cummings, J. L. (1998). Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Arch Neurol*, *55*(10), 1313-1319.
- Logie, R. H. (2003). Spatial and visual working memory: A mental workspace *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 42, pp. 37-78).
- Logie, R. H., Della Sala, S., Beschin, N., & Denis, M. (2005). Dissociating mental transformations and visuo-spatial storage in working memory: evidence from representational neglect. *Memory*, *13*(3-4), 430-434.
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, *390*(6657), 279-281. doi: 10.1038/36846
- Maateeff, S., & Gouverich, A. (1983). Peripheral vision and perceived visual direction. *Biological Cybernetics*, *49*(2), 111-118.
- Makovski, T., Sussman, R., & Jiang, Y. V. (2008). Orienting attention in visual working memory reduces interference from memory probes. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, *34*(2), 369-380.
- Marinelli, L., Crupi, D., Di Rocco, A., Bove, M., Eidelberg, D., Abbruzzese, G., & Ghilardi, M. F. (2009). Learning and consolidation of visuo-motor adaptation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *15*(1), 6-11. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.02.012
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996a). Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, *119* (Pt 4), 1183-1198.
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996b). Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. *Brain*, *119* (Pt 4), 1199-1211.

- Matin, L., Pola, J., Matin, E., & Picoult, E. (1981). Vernier discrimination with sequentially-flashed lines: roles of eye movements, retinal offsets and short-term memory. *Vision Research*, 21(5), 647-656.
- Matlin, M. W. (2009). *Cognition* (7th ed.). Hoboken, NJ: Wiley.
- Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioral Brain Research*, 6(1), 57-77.
- Moreno-Briseno, P., Diaz, R., Campos-Romo, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2010). Sex-related differences in motor learning and performance. *Behav Brain Funct*, 6(1), 74. doi: 10.1186/1744-9081-6-74
- Munneke, J., Heslenfeld, D. J., & Theeuwes, J. (2010). Spatial working memory effects in early visual cortex. *Brain Cogn*, 72(3), 368-377. doi: 10.1016/j.bandc.2009.11.001
- Murray, E. A., Bussey, T. J., & Wise, S. P. (2000). Role of prefrontal cortex in a network for arbitrary visuomotor mapping. *EXP BRAIN RES*, 133(1), 114-129.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., . . . Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115 (Pt 6), 1727-1751.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*, 25, 563-593. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937
- Palminteri, S., Lebreton, M., Worbe, Y., Hartmann, A., Lehericy, S., Vidailhet, M., . . . Pessiglione, M. (2011). Dopamine-dependent reinforcement of motor skill learning: evidence from Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 134(Pt 8), 2287-2301. doi: 10.1093/brain/awr147
- Parks, T. E. (1965). Post-Retinal Visual Storage. *American Journal of Psychology*, 78(1), 145-147.
- Pasupathy, A., & Miller, E. K. (2005). Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature*, 433(7028), 873-876. doi: 10.1038/nature03287
- Pearson, D. G., & Sahraie, A. (2003). Oculomotor control and the maintenance of spatially and temporally distributed events in visuo-spatial working memory. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 56A(7), 1089-1111.
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M. J., Compta, Y., Junque, C., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2012). Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*, 33(11), 2521-2534. doi: 10.1002/hbm.21378
- Postle, B. R., Idzikowski, C., Della Sala, S., Logie, R. H., & Baddeley, A. D. (2006). The selective disruption of spatial working memory by eye movements. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 59(1), 100-120.
- Presson, C. C., DeLange, N., & Hazelrigg, M. D. (1989). Orientation Specificity in Spatial Working Memory: What Makes a Path Different From a Map of the Path? *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, 887-897.
- Raabe, M., Fischer, V., Bernhardt, D., & Greenlee, M. W. (2013). Neural correlates of spatial working memory load in a delayed match-to-sample saccade task. *Neuroimage*, 71, 84-91. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.002
- Reddy, L., VanRullen, R., & Koch, C. (2003). Inter-stimulus distance effects in visual search. *Journal of Vision*, 3(9), 332. doi: 10.1167/3.9.332
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009-1023.
- Roediger, H. L., 3rd, Gallo, D. A., & Geraci, L. (2002). Processing approaches to cognition: the impetus from the levels-of-processing framework. *Memory*, 10(5-6), 319-332. doi: 10.1080/09658210224000144

- Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., & Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, *65*(5), 745-747. doi: 10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87
- Sapkota, R. P., Pardhan, S., & van der Linde, I. (2011). Object-position binding in visual short-term memory for sequentially presented unfamiliar stimuli. *Perception*, *40*(5), 538-548.
- Sayim, B., Westheimer, G., & Herzog, M. H. (2008). Contrast polarity, chromaticity, and stereoscopic depth modulate contextual interactions in vernier acuity. *Journal of Vision*, *8*(8), 12 11-19. doi: 10.1167/8.8.12
- Schultz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J. R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *CEREB CORTEX*, *10*(3), 272-284.
- Shadmehr, R., Smith, M. A., & Krakauer, J. W. (2010). Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annu Rev Neurosci*, *33*, 89-108. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153135
- Shohamy, D., Myers, C. E., Grossman, S., Sage, J., Gluck, M. A., & Poldrack, R. A. (2004). Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain*, *127*(Pt 4), 851-859. doi: 10.1093/brain/awh100
- Slotnick, S. D., & Schacter, D. L. (2006). The nature of memory related activity in early visual areas. *Neuropsychologia*, *44*(14), 2874-2886. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.021
- Smith, M. A., & Shadmehr, R. (2005). Intact ability to learn internal models of arm dynamics in Huntington's disease but not cerebellar degeneration. *J Neurophysiol*, *93*(5), 2809-2821. doi: 10.1152/jn.00943.2004
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, *17*(3), 143-155. doi: 10.1002/hbm.10062
- Sullivan, G. D., Oatley, K., & Sutherland, N. S. (1972). Vernier acuity as affected by target length and separation. *Perception & Psychophysics*, 438-444.
- Tagaris, G. A., Richter, W., Seong-Gi, K., Pellizzer, G., Andersen, P., Ugurbil, K., & Georgopoulos, A. P. (1998). Functional magnetic resonance imaging of mental rotation and memory scanning: a multidimensional scaling analysis of brain activation patterns. *Brain Research Reviews*, 106-112.
- Tam, C. W., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *64*(5), 861-865. doi: 10.1212/01.WNL.0000153070.82309.D4
- Tarnow, E. (2010). Why The Atkinson-shiffrin Model Was Wrong From The Beginning. *Webmed Central Neurology*, *1*(10).
- Taylor, J. A., & Ivry, R. B. (2012). The role of strategies in motor learning. *Ann N Y Acad Sci*, *1251*, 1-12. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06430.x
- Toni, I., & Passingham, R. E. (1999). Prefrontal-basal ganglia pathways are involved in the learning of arbitrary visuomotor associations: a PET study. *EXP BRAIN RES*, *127*(1), 19-32.
- Uddin, M. K., Kawabe, T., & Nakamizo, S. (2005). Attention shift not memory averaging reduces foveal bias. *Vision Research*, 3301-3306.
- van de Ven, V., Jacobs, C., & Sack, A. T. (2012). Topographic contribution of early visual cortex to short-term memory consolidation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci*, *32*(1), 4-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3261-11.2012
- Van der Heijden, A. H. C., Van der Geest, J. N., De Leeuw, F., Krikke, K., & Müsseler, J. (1999). Sources of position-perception error for small isolated targets. *Psychological Research*, *62*(1), 20-35.

- Vonsattel, J. P., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., & Richardson, E. P., Jr. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 44(6), 559-577.
- Washburn, D. A., & Astur, R. S. (1998). Nonverbal working memory of humans and monkeys: rehearsal in the sketchpad? *Memory & Cognition*, 277-286.
- Watt, R. J., Morgan, M. J., & Ward, R. M. (1983). The use of different cues in vernier acuity. *Vision Research*, 23(10), 991-995.
- Waugh, S. J., & Levi, D. M. (1993). Visibility and vernier acuity for separated targets. *Vision Res*, 33(4), 539-552.
- Weiner, M. J., Hallett, M., & Funkenstein, H. H. (1983). Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology*, 33(6), 766-772.
- Werhahn, C., & Westheimer, G. (1990). How vernier acuity depends on contrast. *Experimental Brain Research*, 618-620.
- Werner, S., & Diedrichsen, J. (2002). The time course of spatial memory distortions. *Memory & Cognition*, 30(5), 718-730.
- Westheimer, G. (2012). Acuity/Resolution versus Hyperacuity/Localization. 2. Retrieved 02/11/2012, 2012
- Westheimer, G., & Hauske, G. (1975). Temporal and spatial interference with vernier acuity. *Vision Research*, 1137-1141.
- Westheimer, G., & McKee, S. P. (1977). Spatial configurations for visual hyperacuity. *Vision Research*, 17(8), 941-947.
- Wexler, M., Kosslyn, S. M., & Berthoz, A. (1998). Motor processes in mental rotation. *Cognition*, 68(1), 77-94.
- Willingham, D. T. (2004). *Cognition : the thinking animal* (2nd ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall.
- Wolpert, D. M., Diedrichsen, J., & Flanagan, J. R. (2011). Principles of sensorimotor learning. *Nat Rev Neurosci*, 12(12), 739-751. doi: 10.1038/nrn3112
- Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M., & Smith, S. M. (2001). Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage*, 14(6), 1370-1386. doi: 10.1006/nimg.2001.0931
- Worsley, K. (2001). Statistical analysis of activation images. In S. editors (Ed.), *Functional MRI: an introduction to methods* (pp. 251-270). New York: Oxford University Press.
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci*, 7(6), 464-476. doi: 10.1038/nrn1919

17 Apéndice A

Retardo (ms)	Parámetros del ajuste
Retardo cero	a= -1.2E-48, b=40756592.19, c=40756592, d=0.0056, s=3.1423E-09, r ² =1, r=1
250	a=-2119545.4290, b=-3978968.3036, c=0.0297, s=0.0540, r ² =0.8990, r=0.9481
500	a=-4537499.2751, b=-8501200.3277, c=0.0298, s=0.0396, r ² =0.9431, r=0.9711
750	a=1.0502, b=0.8829, c=0.0929, s=0.0779, r ² =0.7566, r=0.8698
1000	a=1142743.6776, b=1777361.0711, c=0.0181, s=0.0353, r ² =0.8963, r=0.9467
1250	a=504211.5300, b=792648.7274, c=0.0168, s=0.0703, r ² =0.6386, r=0.7991
1500	a=245725.6693, b=396949.6144, c=0.0209, s=0.0920, r ² =0.6244, r=0.7902
1750	a=155155.3300, b=231657.9411, c=0.0113, s=0.0857, r ² =0.3446, r=0.5870
2000	a=3951120.3700, b=7229268.1938, c=0.0221, s=0.0800, r ² =0.6559, r=0.8099
2500	a=1754769.6867, b=2970616.9974, c=0.0224, s=0.0814, r ² =0.6925, r=0.8322
5000	a=149091.1870, b=221888.0019, c=0.0112, s=0.0759, r ² =0.3971, r=0.6302
7500	a=485285.4245, b=705007.4642, c=0.0099, s=0.0709, r ² =0.3690, r=0.6075
10000	a=1102560.8286, b=1869633.4394, c=0.0167, s=0.0421, r ² =0.8060, r=0.8978

Tabla Suplementaria 17.1 Parámetros del ajuste psicométrico utilizando un modelo logístico para el retardo del experimento 1. Se utilizó la fórmula: $a/(1 + be^{-cx})$ excepto para el ajuste de las condiciones de retardo cero en el experimento 1. Para este ensayo se utilizó un modelo racional empleando la fórmula: $\frac{a+bx}{1+cx+dx^2}$

Retardo (ms)	Parámetros del ajuste
Retardo cero	a=1.0000, b=4033.4369, c=7.2715, s=0, r ² =1, r=1
00*	a=0.9912, b=28.5669, c=0.941, s=0.0178, r ² =0.9974, r=0.987
250	a=0.9506, b=10.6304, c=0.5, s=0.0504, r ² =0.9823, r=0.9911
500	a=0.9650, b=5.0798, c=0.3558, s=0.0387, r ² =0.9863, r=0.9931
750	a=0.9300, b=3.8057, c=0.2894, s=0.0263, r ² =0.9920, r=0.9960
1000	a=0.9375, b=5.1593, c=0.3427, s=0.0229, r ² =0.9949, r=0.9975
1250	a=0.9826, b=3.0799, c=0.2148, s=0.0532, r ² =0.9648, r=0.9822
1500	a=0.9023, b=2.3077, c=0.2023, s=0.0306, r ² =0.9830, r=0.9914
1750	a=0.9569, b=2.4618, c=0.1942, s=0.0439, r ² =0.9690, r=0.9844
2000	a=0.9394, b=1.6323, c=0.1737, s=0.0388, r ² =0.9662, r=0.9830
2500	a=0.9394, b=1.6323, c=0.1737, s=0.0388, r ² =0.9662, r=0.9830
5000	a=1.9764, b=3.0320, c=0.0391, s=0.0643, r ² =0.7936, r=0.8908
7500	a=0.8802, b=0.6094, c=0.0742, s=0.0499, r ² =0.7428, r=0.8619
10000	a=2512933.5038, b=4592735.7491, c=0.0201, s=0.0853, r ² =0.5730, r=0.7569

Tabla Suplementaria 17.2 Parámetros del ajuste psicométrico en un modelo logístico para el experimento 3.

18 Apéndice B

Retardo (ms)	Valor d'
Retardo cero	≈4
250	0.4233019
500	0.463069445
750	0.277415344
1000	0.235581031
1250	0.10586879
1500	0.128664304
1750	0.129007463
2000	0.145902363
2500	0.124717101
5000	0.037115063
7500	0.017513853
10000	0.155327773

Tabla Suplementaria 18.1 Valores d' del experimento 1 y umbrales de detección (fijación extra-foveal). Para poder visualizar los resultados, se agruparon todos los desplazamientos dentro de cada retardo.

Retardo (ms)	Valor d'
No Delay	≈4
00*	3.862276616
250	2.476700325
500	1.584763688
750	1.457039961
1000	1.614005675
1250	1.210912131
1500	1.027113498
1750	0.95718095
2000	0.919201812
2500	0.816334272
5000	0.549729981
7500	0.468555964
10000	0.54408236

Tabla Suplementaria 18.2 Valores d' del experimento 3 (fijación foveal).

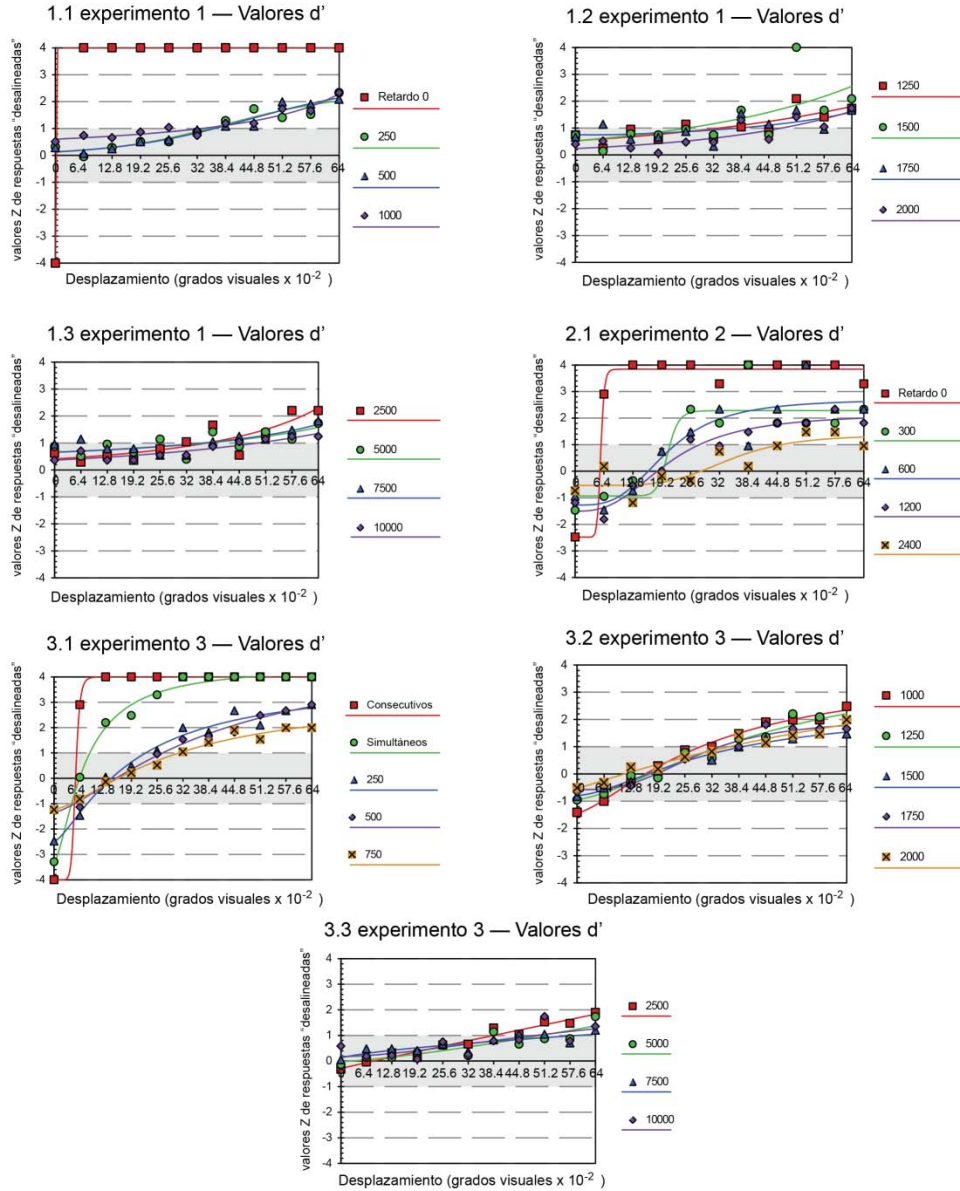


Figura suplementaria 18.1 Estas gráficas se crearon haciendo un ajuste psicométrico mini-max (MMF), utilizando la proporción de respuestas desalineadas. Estas respuestas están trazadas como función del desplazamiento y en series de retardo

Retardo	Umbral (Experimento 1)	Umbral (Experimento 3)
00*	--	0.096
250	0.352	0.224
500	0.352	0.288
750	0.32	0.32
1000	0.32	0.288
1250	0.352	0.352
1500	0.256	0.384
1750	0.384	0.352
2000	0.48	0.352
2500	0.384	0.384
5000	0.384	0.512
7500	0.352	0.608
10000	0.48	0.48

Tabla Suplementaria 18.3 Utilizando los ajustes psicométricos es posible obtener los umbrales de detección (es decir, la cantidad de señal necesaria para percibir desalineación entre los estímulos in el 50% o más de las muestras de lo que se esperaría de una respuesta aleatoria). Umbrales en grados visuales.

19 Apéndice C

Pax	Edad	Sexo	Educación (años)	MME	Medicamentos	Evaluación motora	Severidad conductual	Evaluación funcional	Independencia	Capacidad funcional	Repeticiones CAG	Duración (años)
1	53	F	9	26	Haldol	38	2	23	90	12	22/46	5
2	33	M	12	25	Ambroxol	37	4	19	80	10	22/52	11
3	36	M	12	29		6	3	25	100	13	15/45	0
4	51	F	0	28	Talpramin	31	3	25	90	12	28/46	5
5	69	F	0	16		21	5	22	90	12	25/46	5
6	52	M	12	26	Haldol, Rivotril	31	3	25	90	12	18/43	7
7	63	M	16	24	Lamictal, Mellaril	11	2	23	100	13	14/42	15
8	64	F	12	25		*					14/43	3
9	39	M	17	28	Atemperator	23	14	25	90	12	18/48	5
10	32	F	12	23	Atemperator, Pontiride	41	5	25	90	12	19/57	4
11	58	F	3	23	Rivotril	15	11	25	90	12	21/42	3
12	30	F	6	23	Pontiride, Fluoxac	46	6	14	70	10	18/45	7
13	33	F	9		Haldol	37	10	18	80	10	19/56	7
14	36	M	17	23	Biometrix	19	3	25	100	13	18/50	3
15	34	F	6	26		28	15	24	90	12	18/52	3
16	35	F	17	30	Risperdal, Fluoxac	4	15	24	100	13	15/45	2
17	43	F	12	26	Paroxetine	22	5	25	100	12	21/42	6
18	50	M	15	29	Atemperator, Lamictal	4	15	24	100	13	19/44	12
19	36	M	17	29		4	3	25	100	13	26/44	0
20	38	M	10	19	Abilify	8	6	25	100	13	21/42	3
21	44	F	9	20		*					18/42	10
22	46	F	9	25		*					18/44	2
23	35	F	8	27	Akatinol, Aropax	*					20/47	4
24	31	F	9	24	Rivotril	3	7	23	100	13	18/52	2

Tabla Suplementaria 19.1 Información detallada de los pacientes con enfermedad de Huntington. Los pacientes con un asterisco en la columna de evaluación motora no completaron su evaluación UHDRS.

Pax	Edad	Sexo	Educación (años)	MME	Duración	H-Y	Medicamentos (DAergic)	Otros medicaments
1	63	M	16	30	6	2	Levodopa, benserazide	Pramipexol Pramipexole hydrochloride
2	62	M	6	27	1	2	Levodopa, Carbidopa	biperideno
3	69	M	6	25	9	2	Levodopa, benserazide	Amantadina Pramipexole hydrochloride
4	65	M	3	26	5	1.5	Levodopa, Carbidopa	Bromocriptina
5	49	M	6	28	19	2	Levodopa, Carbidopa	biperideno
6	50	F	16	29	18	2.5	Levodopa, Carbidopa	amantadina
7	48	M	2	28	9	2.5	Levodopa, Carbidopa	biperideno
8	69	F	4	26	7	3	Levodopa, Carbidopa	amantadina
9	53	F	12	29	22	2.5	Levodopa, Carbidopa	biperideno Pramipexole hydrochloride
10	57	M	6	28	5	2	Levodopa, Carbidopa	Pramipexole hydrochloride
11	58	M	16	27	4	1	Levodopa, Carbidopa	Pramipexole hydrochloride
12	66	M	4	26	9	2.5	Levodopa, Carbidopa	hydrochloride
13	63	F	8	29	23	4	Levodopa, Carbidopa	Amantadina
14	79	F	0	15	18	2	Levodopa, Carbidopa	Amantadina Pramipexole hydrochloride
15	67	M	12	25	4	2	Levodopa, Carbidopa	hydrochloride
16	61	F	3	28	6	1.5	Levodopa, Carbidopa	Gibeneldamida
17	67	M	12	30	10	1.5	Levodopa, Carbidopa	Gambetina

Tabla Suplementaria 19.2 Información detallada de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

20 Apéndice D

Reproducción del artículo *Neural correlates of spatial working memory manipulation in a sequential Vernier discrimination task*, en NeuroReport (in press, octubre, 2014).

Neural correlates of spatial working memory manipulation in a sequential Vernier discrimination task

Juan M. Gutiérrez-Garralda^a, Carlos R. Hernandez-Castillo^a,
Fernando A. Barrios^b, Erick H. Pasaye^b and Juan Fernandez-Ruiz^a

Visuospatial working memory refers to the short-term storage and manipulation of visuospatial information. To study the neural bases of these processes, 17 participants took part in a modified sequential Vernier task while they were being scanned using an event-related functional MRI protocol. During each trial, participants retained the spatial position of a line during a delay period to later evaluate if it was presented aligned to a second line. This design allowed testing the manipulation of the spatial information from memory. During encoding, there was a larger parietal and cingulate activation under the experimental condition, whereas the opposite was true for the occipital cortex. Throughout the delay period of the experimental condition there was significant bilateral activation in the caudal superior frontal sulcus/middle frontal gyrus, as well as the insular and superior parietal lobes, which confirms the findings from previous studies. During manipulation of spatial memory, the analysis showed higher activation in the

lingual gyrus. This increase of activity in visual areas during the manipulation phase fits with the hypothesis that information stored in sensory cortices becomes reactivated once the information is needed to be utilized. *NeuroReport* 00:000-000 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

NeuroReport 2014, 00:000-000

Keywords: alignment, functional MRI, linear projection, spatial working memory, Vernier, visual cortex

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México and ^bInstituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México

Correspondence to Juan Fernández-Ruiz, PhD, Departamento de Medicina, Fisiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Distrito Federal, C.P. 04510, México
e-mail: jfr@unam.mx

AQ2

AQ3

Received 3 September 2014 accepted 17 September 2014

Introduction

According to Baddeley's theory, the term working memory refers to a brain system that is involved in temporary storage and manipulation of information. Initial functional imaging studies on the neural basis of spatial working memory (SWM) have focused mainly on the storage component and have laid out a general neural circuitry that includes specific prefrontal and parietal cortices [1-4]. Typically, these SWM tasks use an array of one or more items whose location needs to be maintained in mind during a delay period with no stimuli present. However, few studies have addressed the discrimination and manipulation of SWM content during alignment tasks [5,6].

To delve into the neural bases of the spatial manipulation component during a working memory task, we used a sequential Vernier task that allows making a different manipulation of the spatial component. In this paradigm, participants were instructed to judge whether two lines were aligned when there was a delay period between them [5]. A characteristic of this task is that, to decide, participants have to compare the probe's spatial location not with the spatial location of the initial array stored in mind, but with a projection of that spatial location – that is, to compare both stimuli, participants have to manipulate the spatial location stored in their memory and decide whether it is aligned to the current probe. This

setup would provide a more clear evaluation of the neural bases of the spatial information manipulation in contrast to spatial tasks that require responding whether a new item is shown in the remembered location of the standard stimulus.

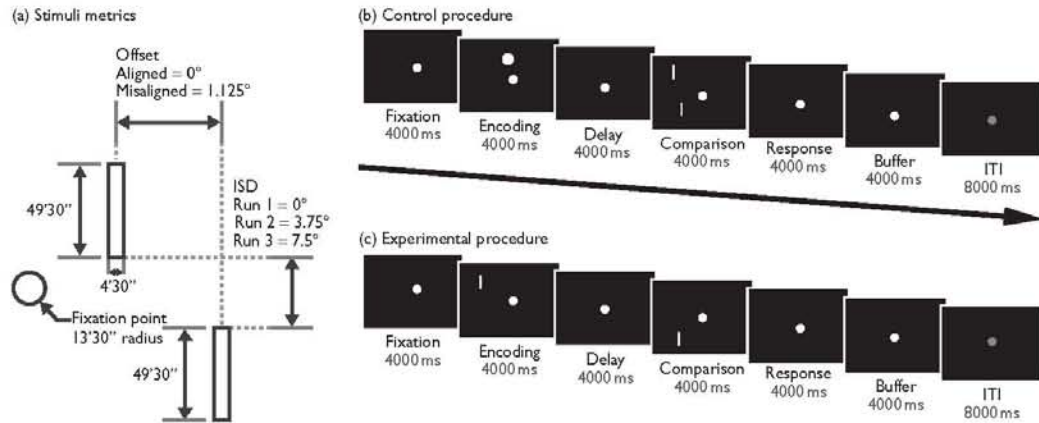
Materials and methods

Task and procedure

The task was designed after a modified hyperacuity test developed by Matin *et al.* [5]. Participants are asked to decide whether two lines are aligned (Fig. 1). In our case, all misaligned stimuli were offset by 1.125°, whereas aligned trials remained at 0°. The variable used to provide a parametrical change of the spatial domain was the interstimulus distance (ISD), which was the space separating the two lines; three different ISDs were tested: 0°, 3.75°, and 7.5° (Fig. 1a). The lines were presented vertically or horizontally in a semirandomized manner.

We tested two conditions. Under the experimental condition, participants encoded the location of the line (standard stimulus) during the encoding phase to maintain it during the delay phase (Fig. 1c). Thereafter, participants were presented with the comparison stimulus, which was presented aligned or misaligned to the previously memorized stimulus, and participants had to judge accordingly. The control procedure was similar,

Fig. 1



AQ4

(a) Stimuli metrics. Schematic illustration of the time course for the (b) control and (c) experimental procedures. ISD, interstimulus distance.

except participants did not encode spatial information. Instead, they were presented with a white disc, which signaled the beginning of a control trial (Fig. 1b). This disc contained equivalent visual stimulation to the experimental counterpart. Thereafter, both stimuli were presented at the same time during the comparison phase. Participants responded with key presses, signaling whether the stimuli had appeared aligned or misaligned during the response period only. Participants responded by pressing one of two buttons affixed to their hands using ResponseGrips (NordicNeuroLab, Bergen, Norway). Responses were pseudorandomized by assigning half of the sample to respond by pressing the thumb button on the grips when the stimuli had been presented aligned to each other and pressing the index finger button when the stimuli were misaligned. Participants maintained the same response assignment throughout the trial. This variation was applied to avoid response biases due to the finger being used to respond. There were no significant behavioral or accuracy differences between the assigned groups. Under the experimental and control conditions, participants were instructed to respond after stimuli were no longer visible. Each participant took part in three runs, each of which tested a different interstimulus distance. Experimental and control trials were presented semirandomly within each run. Likewise, the order in which the runs were presented to the participants was also randomly determined. Two behavioral responses (of 288) were not received during the allotted 4-s response block and were excluded from the analysis.

Participants and image acquisition

Seventeen right-handed participants (12 male, five female), ages 19–47 years ($M = 32.9$, $SD = 9.41$) were scanned on a 3.0 T Discovery MR750 General Electric (GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA) scanner with a 32-channel head coil. T_2^* -weighted slices depicting BOLD signal were obtained during functional scans (35 slices with zero gap, $TR = 2000$ ms, $TE = 40$ ms, 64×64 matrix, field of view 256×256 mm, in isometric voxels of $4 \times 4 \times 4$ mm³). For each participant, high-resolution T_1 -weighted anatomic images were also collected with an FSPGR sequence (256×256 matrix, field of view 256×256 mm, in isometric voxels of $1 \times 1 \times 1$ mm³). For the stimuli presentation, we used a NordicNeuroLab system display at an SVGA, 800×600 pixel aspect ratio, 85 Hz, field of view 30° horizontal, 23° vertical. Tethered to the same visual system was an eye-tracking system using ViewPoint software (field of view 20 mm diameter; Arrington Research) that recorded eye movement information to ensure proper fixation and engagement with the paradigm. All procedures were performed in accordance with the standards of the research ethics committees for human research of the Faculty of Medicine of the National Autonomous University of Mexico. All participants provided written informed consent for the application of the tests, in accordance with the Declaration of Helsinki.

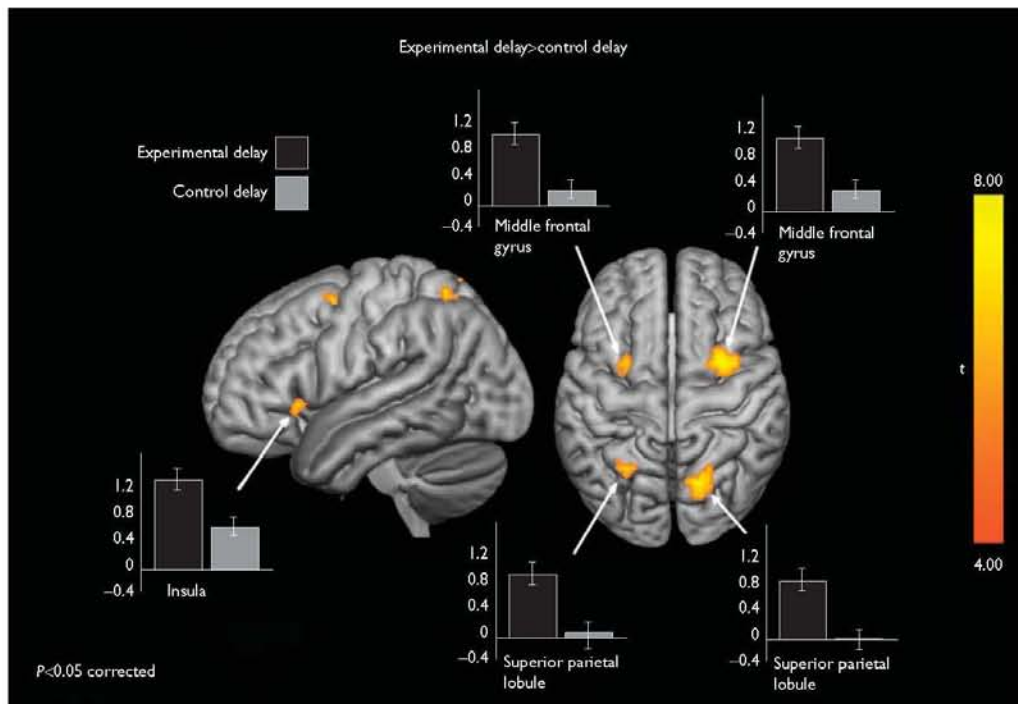
AQ5

Data preprocessing

Functional MRI (fMRI) data processing was carried out using the fMRI Expert Analysis Tool, Version 6.00, part of fMRIB's Software Library (FSL; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). The following prestatistics processing was performed: motion correction using MCFLIRT [7], slice-

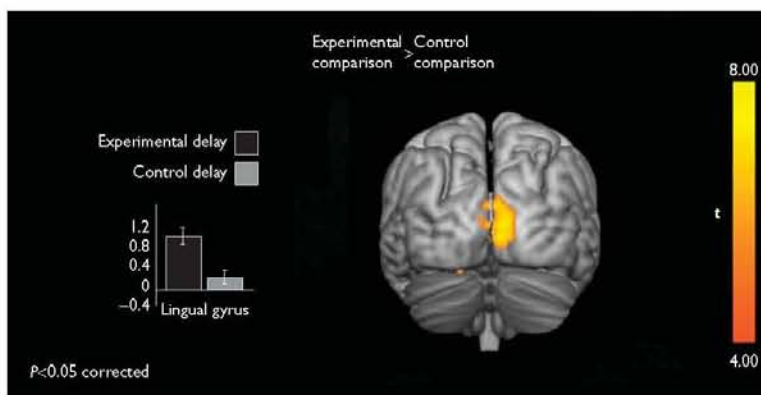
4 NeuroReport 2014, Vol 00 No 00

Fig. 2



Regions of interest with significant activity yielded through an experimental delay > control delay contrast. $P < 0.05$ corrected.

Fig. 3



Regions of interest with significantly larger activity during the decision period for the experimental compared with the control condition. Activity is present primarily at the lingual gyrus of the occipital lobe. $P < 0.05$ corrected.

AQ1

Alignment discrimination in spatial memory Gutiérrez-Garralda et al. 5

main advantage of using the modified Vernier task resided in the analysis of the manipulation of the temporarily stored information. The analysis of the manipulation phase shows significant differences depending on the information source, showing a larger activation, mainly in the occipital cortex, when the participants manipulated information stored in working memory.

Encoding and temporary retention of the standard stimulus position

The analysis of the encoding of spatial information for alignment discrimination shows significant bilateral activation in the superior parietal lobe (BA 7). This is in agreement with the notion that activity in this region is observed when spatial information is encoded [11]. As expected from any SWM task with high attentional demands, we also obtained significant activation in the parietal regions [12].

During the maintenance of the information, we found significant activation in the middle frontal gyrus (BA 6), inferior frontal gyrus/insular cortex (BA4/13), and superior parietal (BA 7) regions. These regions have previously been shown to be active during the delay in various working memory paradigms [13,14]. There was also significant activation in the right lingual gyrus (BA 18) [15]. This activity during the delay may be involved in the refreshing and maintenance of spatial information once it has been encoded or in the allocation of attention required to maintain the information in memory [16]. Activity in the insular region has also been reported previously in experiments designed to test imagining and scene-construction manipulation [17]. The lingual gyrus in the occipital lobe was also active across the delay, as it plays an important role in the basic steps of processing visual information [13,15] and memory maintenance [4, 18,19].

Manipulation of the spatial information

To analyze the areas involved in the manipulation of the spatial information stored in working memory, we contrasted the experimental and control trials during the manipulation phase. This contrast revealed significant differences in a large area of the occipital cortex, which peaked in the lingual gyrus (BA18), and showed smaller activations in the thalamus and the dentate nucleus of the cerebellum, which have also been shown to be involved in working memory [20].

These results suggest that during an SWM task, early visual areas contribute to the spatial manipulation process. Previous findings have shown the contribution of early visual areas to visual memory related to priming [21], short-term memory [22], and working memory [15]. However, in the context of the sequential Vernier, the current findings suggest a more active participation that could be more related to mental imagery, involving a

memory re-enactment of the position of the stimuli to verify its alignment [4,23–25].

Conclusion

Our analyses found activity in the early visual cortices during the manipulation of spatial information stored in working memory. This supports the hypothesis that during spatial working memory manipulation, there is an involvement of the primary sensory areas that initially coded the internalized stimulus [26]. We also propose that the Vernier delayed task could be used with other techniques, including phase encoding retinotopic mapping, to delve into the underlying SWM mechanisms.

Acknowledgements

This research was supported in part by a scholarship from CONACYT Convocatoria 290517 CVU 230047 to J.M. G.-G., who is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. The authors also received support from grants from CONACYT 102312, PAPIIT-DGPA IN221413-3. They thank Juan José Ortiz and Leopoldo Gonzalez-Santos for their valuable contribution to this investigation.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 1998; **279**:1347–1351.
- 2 Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 1993; **13**:1479–1497.
- 3 D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 1998; **7**:1–13.
- 4 Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 1993; **363**:623–625.
- 5 Matin L, Pola J, Matin E, Picoult E. Vernier discrimination with sequentially flashed lines: roles of eye movements, retinal offsets and short-term memory. *Vision Res* 1981; **21**:647–656.
- 6 Owen AM, Evans AC, Petrides M. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 1996; **6**:31–38.
- 7 Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; **17**:825–841.
- 8 Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**:143–155.
- 9 Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage* 2001; **14**:1370–1386.
- 10 Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, editors. *Functional MRI: an introduction to methods*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2001. xiii+p. 390 pp..
- 11 Galletti C, Battaglini PP, Fattori P. Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. *Exp Brain Res* 1993; **96**:221–229.
- 12 Yeh YY, Kuo BC, Liu HL. The neural correlates of attention orienting in visuospatial working memory for detecting feature and conjunction changes. *Brain Res* 2007; **1130**:146–157.
- 13 Courtney SM, Ungerleider LG, Kail K, Haxby JV. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 1997; **386**:608–611.

6 **NeuroReport** 2014, Vol 00 No 00

- 14 Braver TS, Cohan JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 1997; **5**:49–62.
- 15 Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997; **386**:604–608.
- 16 Raabe M, Fischer V, Bernhardt D, Greenlee MW. Neural correlates of spatial working memory load in a delayed match-to-sample saccade task. *Neuroimage* 2013; **71**:84–91.
- 17 Hassabis D, Maguire EA. Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci* 2007; **11**:299–306.
- 18 Awh E, Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 2001; **5**:119–126.
- 19 Munneke J, Heslenfeld DJ, Theeuwes J. Spatial working memory effects in early visual cortex. *Brain Cogn* 2010; **72**:368–377.
- 20 LiBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M. Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage* 1999; **10**:695–704.
- 21 Slotnick SD, Schacter DL. The nature of memory related activity in early visual areas. *Neuropsychologia* 2006; **44**:2874–2886.
- 22 Van de Ven V, Jacobs C, Sack AT. Topographic contribution of early visual cortex to short-term memory consolidation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci* 2012; **32**:4–11.
- 23 Slotnick SD, Thompson WL, Kosslyn SM. Visual memory and visual mental imagery recruit common control and sensory regions of the brain. *Cogn Neurosci* 2012; **3**:14–20.
- 24 Le Bihan D, Turner R, Zeffiro TA, Cuénod CA, Jezzard P, Bonnerot V. Activation of human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**:11802–11805.
- 25 Kosslyn SM, Behrmann M, Jeanerod M. The cognitive neuroscience of mental imagery. *Neuropsychologia* 1995; **33**:1335–1344.
- 26 Harrison SA, Tong F. Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature* 2009; **458**:632–635.

21 Apéndice E

Reproducción del artículo *The effect of Parkinson's disease and Huntington's disease on human visuomotor learning*, en *Journal of Neuroscience* (mayo, 2013).

The effect of Parkinson's disease and Huntington's disease on human visuomotor learning

Juan Manuel Gutierrez-Garralda,¹ Pablo Moreno-Briseño,¹ Marie-Catherine Boll,² Consuelo Morgado-Valle,³ Aurelio Campos-Romo,¹ Rosalinda Diaz¹ and Juan Fernandez-Ruiz^{1,4}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Edificio antiguo de investigación, 5º piso, Circuito Exterior, Coyoacan, C.P. 04510, D.F., México

²Departamento de Investigaciones Clínicas en Neurociencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 'Manuel Velasco Suárez', Distrito Federal, México

³Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

⁴Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

Keywords: basal ganglia, cerebellum, Huntington's disease, learning dissociation, Parkinson's disease, sensorimotor learning

Abstract

Visuomotor adaptation is often driven by error-based (EB) learning in which signed errors update motor commands. There are, however, visuomotor tasks where signed errors are unavailable or cannot be mapped onto appropriate motor command changes, rendering EB learning ineffective; and yet, healthy subjects can learn in these EB learning-free conditions. While EB learning depends on cerebellar integrity, the neural bases of EB-independent learning are poorly understood. As basal ganglia are involved in learning mechanisms that are independent of signed error feedback, here we tested whether patients with basal ganglia lesions, including those with Huntington's disease and Parkinson's disease, would show impairments in a visuomotor learning task that prevents the use of EB learning. We employed two visuomotor throwing tasks that were similar, but were profoundly different in the resulting visual feedback. This difference was implemented through the introduction of either a lateral displacement of the visual field via a wedge prism (EB learning) or a horizontal reversal of the visual field via a dove prism (non-EB learning). Our results show that patients with basal ganglia degeneration had normal EB learning in the wedge prism task, but were profoundly impaired in the reversing prism task that does not depend on the signed error signal feedback. These results represent the first evidence that human visuomotor learning in the absence of EB feedback depends on the integrity of the basal ganglia.

Introduction

When learning a visuomotor task such as throwing a dart, the ability to judge how far and in which direction the dart went in relation to the target leads to subsequent improvements in throwing accuracy. In this case, the visuomotor system relies on signed error signals to make parametrical adjustments to an internal model that helps guide the next throw [error-based (EB) learning] (Shadmehr *et al.*, 2010; Wolpert *et al.*, 2011). A classic EB example is the adaptation to wedge prisms, where subjects use the signed error to update their motor commands (Martin *et al.*, 1996a; Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999). In these experiments, subjects throw balls to a target while looking through refracting wedge prisms that produce a lateral displacement of the visual field (Fig. 1A). Then, based on the error feedback, subjects must adjust their throws to compensate for the optical perturbation, i.e. the adjustment is based on the sensorimotor error. Reward prediction errors, by contrast, are the net success or failure to reach a goal that modifies the valuation of the sensory states that result from the motor commands (Izawa & Shadmehr,

2011). Prism adaptation is only one example of EB learning, but other tasks such as visuomotor rotations, grip force adaptations and force field perturbations have also been studied (Flanagan & Wing, 1997; Krakauer, 2009; Shadmehr *et al.*, 2010; Wolpert *et al.*, 2011).

Recently it has been shown that when the perceived errors do not provide feedback about the required direction of the behavioral change, rendering the EB mechanism useless, it is still possible to show improvements in sensorimotor tasks (Izawa & Shadmehr, 2011; Lillicrap *et al.*, 2013). The neural bases of this visuomotor learning in the absence of error direction information are currently unknown. However, the basal ganglia (BG) have been related to the implementation of cognitive strategies that adjust the response, the acquisition of habits or the action of reinforcement learning (Redgrave *et al.*, 1999; Fernandez-Ruiz *et al.*, 2001; Frank *et al.*, 2004; Yin & Knowlton, 2006; Grahn *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2011; Izawa & Shadmehr, 2011; Dezfouli & Balleine, 2012). Therefore, we tested the hypothesis that visuomotor learning is dependent upon processes carried out by or in a participant with the BG in the absence of feedback in a visuomotor adaptation task. To test this hypothesis we investigated patients with BG deficits, more specifically patients with Parkinson's disease (PD) and patients with Huntington's disease (HD), using a non-EB learning task. PD is

Correspondence: Dr J. Fernandez-Ruiz, ¹Departamento de Fisiología, as above.
E-mail: jfr@unam.mx

Received 5 October 2012, revised 27 May 2013, accepted 30 May 2013

2 J. M. Gutierrez-Garralda *et al.*

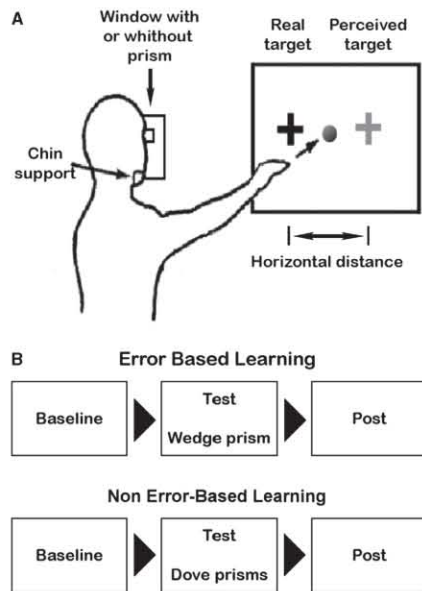


FIG. 1. Task set-up and timeline. (A) Participants were asked to throw 25 balls to a target (black cross) 2 m in front and 20 cm to the left of their midline. However, during the prism phase they always perceived the target 20 cm to the right of their midline. (B) Diagram illustrating the three phases in each of the learning tasks.

characterized by the reduction of dopamine levels in the nucleus caudate and the putamen due to the loss of dopamine-producing neurons in the substantia nigra (Damier *et al.*, 1999), while HD is characterized by the degeneration of the caudate nucleus and the putamen (Vonsattel *et al.*, 1985). Degeneration in these areas results in distinct functional differences that have been characterized as either a hypokinetic disorder (PD) or a hyperkinetic disorder (HD; DeLong, 1990). Because these important differences can have specific cognitive consequences we decided to test both populations (Heindel *et al.*, 1989; Litvan *et al.*, 1998; Aretouli & Brandt, 2010). Our experiment included two similar visuomotor tasks, one that requires EB learning (visuomotor adaptation to wedge prisms) and the other that discourages the use of EB learning (visuomotor adaptation to reversing prisms). We predicted that both patient groups with BG deficits would perform normally in the visuomotor EB learning task but be impaired in the visuomotor non-EB learning task.

Materials and methods

Participants

Twenty-four HD patients (mean age 43.5 ± 12 years; 14 females) and 17 PD patients (mean age 61.5 ± 8.26 years; seven females) were recruited from the Genetics Clinic at the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 'Manuel Velasco Suarez' (see Supporting Information Tables S1 and S2 for detailed patient information). All HD patients included in this study had a molecular diagnosis of the disease with 38 or more CAG (glutamate) trinucleotide repetitions. All PD patients had a confirmed clinical diagnosis. PD patients were

tested before having taken their first morning medication for their Parkinson's symptoms. All patients were right-handed and were paired with two groups of right-handed healthy control subjects matched as possible for age and gender [CHD (HD control) mean age 42.5 ± 11.9 years, 15 females; and CPD (PD control) 62 ± 6.1 years, eight females]. All procedures were in accordance with the ethical standards of the committees on human experimentation of both the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 'Manuel Velasco Suarez' and the Universidad Nacional Autónoma de México. The study was approved by the Research and Ethics committee of the Faculty of Medicine of the Universidad Nacional Autónoma de México. All subjects gave informed consent prior to the experiments in accordance with the Helsinki Declaration (Council for International Organizations of Medical Sciences and World Health Organization, 2002).

Experimental tasks

The tasks were throwing tasks in which subjects had to throw balls towards a target in front of them (Martin *et al.*, 1996b; Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999). The critical variable was that in the EB task a wedge displacing prism was introduced while in the non-EB task a reversing prism was introduced. These two kinds of prisms have profound differences in the context of the feedback they produce. An explanation of the effect these two different kinds of perturbations have on the feedback of the visuomotor system is given below.

Task descriptions

While seated, subjects rested their heads on a chin support that had attached an occluding panel with a 5×5 -cm window so the subjects could only see with their right eye (Fig. 1A). This set-up occluded the view of the subject's hand during the experiments. Both tasks consisted of throwing clay balls (weight ~ 10 g) at a 12×12 -cm cross drawn on a large sheet of parcel paper centred at shoulder level and placed 2 m away. Subjects were instructed to make overhand tosses during the whole experiment with the right hand.

Each experiment had three phases, a baseline, a test and a post phase, each consisting of 26 trials (Fig. 1B). After the baseline phase, subjects were informed that a prism was going to be introduced in the set-up. However, the nature of the prism was not revealed, and no further explanation was given. Then, a prism was fit by the experimenter in the viewing window. In the EB learning condition, subjects looked at the target through a wedge prism (20 diopters), which effectively displaced the perceived position of the target 40 cm (11.31°) to the right with respect to the real target (Fig. 2A). In the non-EB learning condition, subjects looked at the target through a dove prism that resulted in a horizontal reversing of the perceived position of the target by 40 cm (11.31°) to the right with respect to the real target (Fig. 2B). In each group half of the subjects were tested first in the EB condition and the other half started in the non-EB condition. These conditions varied only in the nature of the feedback (Fig. 2; see task rationale). During the post phase, the experimenter removed the prisms before the subject finished the last 26 trials (Fig. 1B). The location of the impacts was plotted sequentially by trial number (abscissa) vs. horizontal displacement (in centimetres) from a vertical line passing through the target centre (ordinate). Impacts to the left of the target were plotted as negative values and impacts to the right were plotted as positive values.

Motor performance (MP) was defined as the variance shown during the baseline throws. The adaptation measure was defined as the

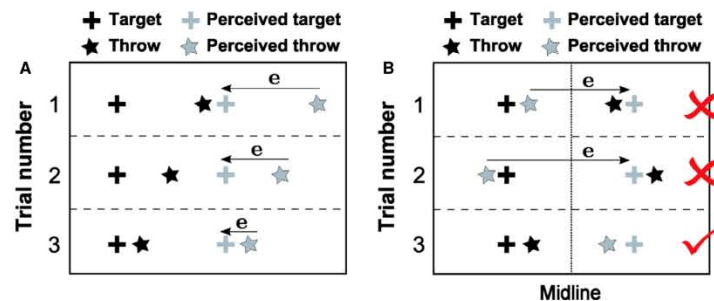


FIG. 2. Task rationale. To hit the target (black cross) after the introduction of either prism, participants had to throw 40 cm left of the perceived target (grey cross). (A) After the introduction of wedge prisms in the error-based task, participants could use the visual feedback of the ball hitting the wall (signed error signal e) to adjust their responses in subsequent trials. (B) After the introduction of dove reversing prisms, if participants used e they would end up throwing the ball further away from the target, and therefore their visual feedback would be useless. In this condition, throwing to the same side of the target would be rewarded, although the error would still be highly variable and there would be no aftereffects.

mean difference between the final throw and the first throw of the prism condition. The aftereffect measure was defined as the distance to the target in the first throw of the post phase. All transitions between the different prism conditions were done while subjects remained with their eyes closed.

Task rationale

Note that the prism tasks were identical in the sense that subjects always perceived a target located 20 cm to the right of the midline, and to hit the target, they had to throw 40 cm to the left. However, these tasks have a fundamental difference. In the laterally displacing wedge prism task (Fig. 2A), subjects see the target to their right, but when they throw, they see the ball hitting even further to the right of the target (see trial 1 in Fig. 2A). To correct for that error, they need to throw more to the left, a response that is congruent with the direction of the error they perceive. On the other hand, in the reversing dove prism task (Fig. 2B), subjects also see the target to their right, but when they throw, they see the ball hitting to the left of the target (see trial 1 in Fig. 2B). To correct for that error, they must throw more to the left, a response that is incongruent with the direction of the error they perceive. The critical difference is that the error signal cannot be mapped onto appropriate motor command changes in the second task, i.e. the error signal is reversed, creating a maladaptive feedback that, if used, results in a counterproductive update of the internal model (see trial 2 in Fig. 2B; Lillicrap *et al.*, 2013). Previous studies have shown that healthy subjects reduce the error using EB in the wedge prism condition (Fig. 2A; Martin *et al.*, 1996b). However, the response pattern found in the reversing dove prism task is not consistent with EB (Fig. 2B), as subjects show a highly variable error correction followed by no aftereffects once the prism is withdrawn (Lillicrap *et al.*, 2013).

Statistical analysis

One-way analyses of variance (ANOVAS) were used for testing the motor performance, adaptation and aftereffect magnitudes. Repeated-measures ANOVAS were used for within-groups results analyses between both kinds of prisms. If the homogeneity of the variances was not met as tested with the Levene statistic, then a Dunnett T3 *post hoc* test was applied. All statistics were run using IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

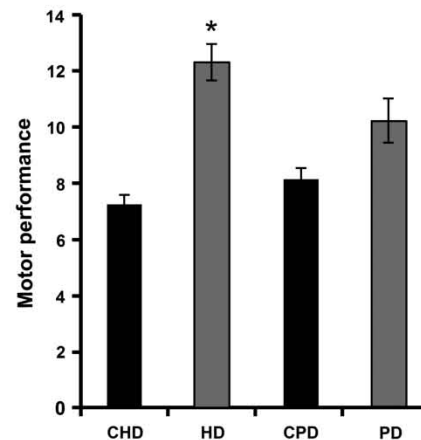


FIG. 3. Motor performance deficits in the patient groups measured as the standard deviation of the combined baseline for the EB and non-EB experiments. HD and PD are Huntington's disease and Parkinson's disease patients, respectively, and CHD and CPD are the control groups for HD and PD, respectively. Error bars are SEM. * $P < 0.01$.

Results

Motor performance

As expected, control groups had a better MP than the patient groups. The analysis showed significant group differences ($F_{3,160} = 18.09$, $P < 0.01$). The *post hoc* test revealed differences between the CHD and HD groups ($P < 0.01$), but only a trend between the CPD and PD groups ($P = 0.09$; Fig. 3). No differences were found between the control groups ($P = 0.5$).

Non-error learning vs. error learning in control groups

An important aspect in our experimental design was the assumption that the adaptation to wedge and dove prisms would require the implementation of different processes (Lillicrap *et al.*, 2013). As an initial step to confirm that the adaptation processes were different for each prism, we compared the control groups' sensorimotor

4 J. M. Gutierrez-Garralda *et al.*

adaptation for both tasks (Fig. 4, darker symbols in each panel). Based on our previous work, we predicted that the control groups would be able to adapt to both tasks (Lillicrap *et al.*, 2013). The repeated-measures analysis confirmed our hypothesis. The control groups showed no adaptation differences between the two learning tasks ($F_{1,39} = 0.804$, $P = 0.37$; Fig. 4, darker symbols in the prism section of A and B, and the x-axis in C).

Another characteristic of EB learning is a smooth learning rate across trials, followed by significant negative aftereffects; therefore, if the reversing prism task could not be learned using EB, then a more variable error reduction during the adaptation phase was expected, followed by a lack of aftereffects. Analysis of the standard error of the distance to the target across the adaptation throws

showed significant differences between EB and non-EB MP ($F_{1,39} = 20.4$, $P < 0.01$). Finally, the aftereffect analysis did show a negative aftereffect in the EB task that was absent in the non-EB task, leading to significant aftereffect differences ($F_{1,39} = 53.25$, $P < 0.01$; Fig. 4, darker symbols in the after effects section of A and B, and the y-axis in C).

Error-learning in patients with BG lesions

As EB learning has been shown to depend on the cerebellum and not on the BG integrity, we expected the patient groups to perform at normal rates in this task. The results confirmed this hypothesis. A one-way ANOVA between the EB adaptation magnitudes obtained at

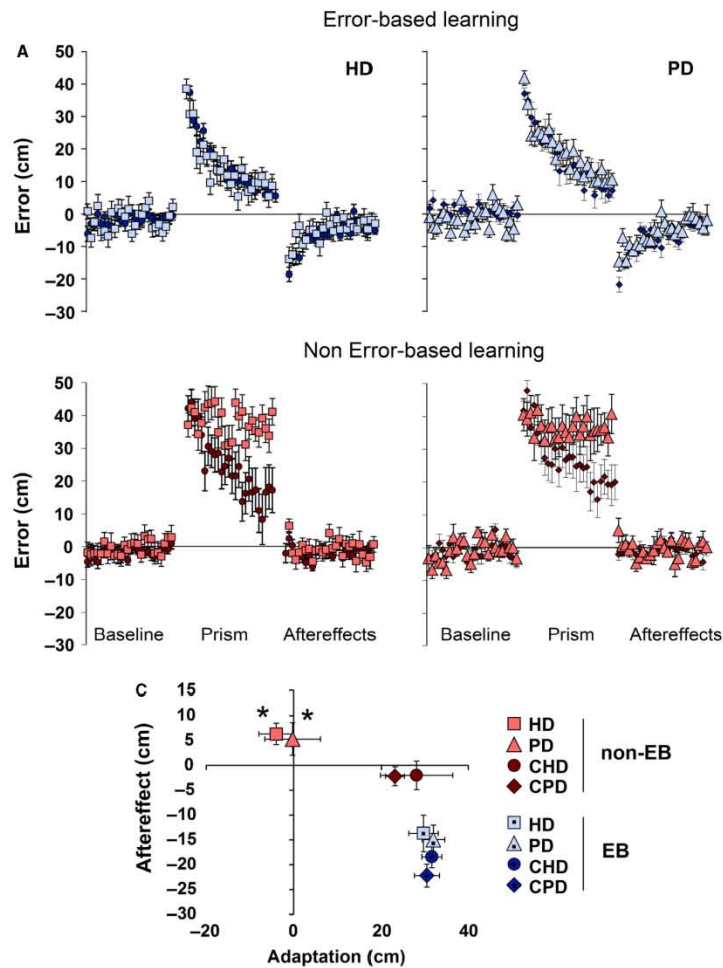


FIG. 4. Visuomotor learning results. (A) Error distance in the EB learning task during baseline, prism (wedge prism) and generalization (aftereffects) trials. Note that control and patient data symbols overlap. (B) Same as (A), but for non-EB (dove reversing prisms). (C) Adaptation and aftereffect measures for all groups. Note that there were no differences in EB learning between controls (dark blue symbols) and patients (light blue symbols). However, there were significant impairments in both HD and PD once the signed error feedback was rendered useless (reddish symbols). Also note the lack of negative aftereffects in the non-EB task compared with the EB task. * $P < 0.01$. Error bars are \pm SEM. Each symbol represents the group average for that data point. Controls – dark symbols, patients – light symbols.

the end of the prism phase showed that there were no significant differences ($F_{3,78} = 0.17$, $P = 0.91$; Fig. 4A and C, light blue symbols). Analysis of the aftereffects showed similar results ($F_{3,78} = 1.67$, $P = 0.18$), corroborating previous findings in HD and PD patients (Fig. 4A and C, light blue symbols; Fernandez-Ruiz *et al.*, 2003).

Non-error learning in patients with BG lesions

The critical test was the analysis of the patients' performance in non-EB learning. Our main hypothesis was that non-EB learning depends on processes carried out by the BG or cortico-BG circuits. Therefore, deterioration of these systems due to the neurodegenerative processes occurring in HD or PD should lead to a detriment in non-EB learning. The results clearly confirm our hypothesis.

A one-way ANOVA between the four groups adaptation magnitudes obtained at the end of the prism phase showed that there were significant differences ($F_{3,78} = 7.06$, $P < 0.01$). *Post hoc* test analyses showed significant differences between CHD and HD groups ($P < 0.01$), as well as significant differences between CPD and PD groups ($P = 0.05$; Fig. 4B and C, x-axis). There were no differences between control groups, or between patient groups. The aftereffect analysis showed a general effect ($F_{2,78} = 2.98$, $P < 0.05$), but none of the comparisons yielded a significant result in the *post hoc* analysis (Fig. 4C, y axis).

EB learning and non-EB learning dissociation in the BG patient groups

The pattern of results between the control and patients groups suggested a single dissociation between EB and non-EB learning. However, a direct comparison between the performances of the patient groups on both tasks would confirm the dissociation within the same subjects. The analysis showed no differences between the HD and PD groups ($F_{1,39} = 0.3$, $P = 0.58$). However, there was a significant adaptation difference between the EB and non-EB tasks ($F_{1,39} = 66.81$, $P < 0.01$). A similar analysis on the aftereffect results showed a similar pattern. There were no differences between the patient groups ($F_{1,39} = 0.17$, $P = 0.68$), but significant differences between tasks ($F_{1,39} = 36.85$, $P < 0.01$; Fig. 4C, light symbols).

Discussion

In this study we tested the hypothesis that in the absence of feedback that informs about the required direction of a behavioural change, then visuomotor learning is dependent upon processes carried out by or in participation with the BG. The results show that both HD and PD patients could not improve their performance once the signed error feedback was rendered useless by the reversing prisms. However, the same patients showed normal adaptation in the wedge prism signed EB task. Therefore, here we propose that the BG, or the cortico-basal circuits, participate in visuomotor learning processes that do not depend on a signed error feedback.

Error-based learning

It has been proposed that during sensorimotor learning such as prism adaptation, the visuomotor system uses the signed error feedback to update the controller to adjust to current environmental changes (Wolpert *et al.*, 2011). Therefore, learning occurs on a trial by trial basis and, once the environmental perturbation is withdrawn, a negative aftereffect can be observed (Martin *et al.*,

1996a; Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999). Our results support the hypothesis that patients with BG lesions have normal EB learning performance, despite having significant deficits in motor control. This result suggests that the capacity to update internal models in response to external perturbations in open loop tasks is not dependent on the BG, as has been previously shown in similar studies (Weiner *et al.*, 1983; Fernandez-Ruiz *et al.*, 2003; Smith & Shadmehr, 2005; Marinelli *et al.*, 2009). In contrast, other studies in patients with cerebellar damage suggest that this capacity is supported by cerebellar circuits (Weiner *et al.*, 1983; Martin *et al.*, 1996b; Smith & Shadmehr, 2005; Fernandez-Ruiz *et al.*, 2007), a finding that has been replicated in many different tasks (Fiez *et al.*, 1992; Jenkins *et al.*, 1994; Jueptner *et al.*, 1997).

Non-error based learning in control groups

In many sensorimotor learning tasks the signed error is used to adjust the motor command (Shadmehr *et al.*, 2010; Wolpert *et al.*, 2011; Lillicrap *et al.*, 2013). To do so, not only must subjects know the magnitude of the error, but they also need to know the direction of the error. This concept is difficult to explain because almost always the error magnitude has an implicit sign that rarely has been dissociated. To try to explain it, imagine a scenario in which a subject throws darts at a dartboard, but with his or her eyes closed. If the subject is informed only that the previous dart hit 10 cm from the bullseye, will the subject be able to correct? The subject cannot know if the correction should be 10 cm to the left or to the right, or up or down? To be able to correct, the system should have a mechanism to map the sign of the error and not only its magnitude. If the error sign is not available, then the system has no information about where the motor adjustment should be done, regardless of the magnitude of the error. So, without the error sign, knowing the error magnitude is useless for EB learning (Shadmehr *et al.*, 2010; Wolpert *et al.*, 2011; Lillicrap *et al.*, 2013).

In the dove prism experiment the error sign is reversed (Lillicrap *et al.*, 2013). Therefore, if subjects miss to the right, through the dove prisms they will see the error to the left, and will try to correct to the right (Fig. 2B). However, to reduce the error they should correct to the left because the error action correction mapping is reversed (Fig. 2B). In previous experiments we have shown that healthy subjects cannot update this parameter in one session, or even within days of continuing training (Lillicrap *et al.*, 2013). Therefore, subjects cannot use the signed error signal information, and yet, they improve their response within the task trials. We think that this improvement is instantiated by mechanisms different from those observed during the typical adaptation to wedge prisms. For instance, the response to reversing prisms shows an increase in space exploration as measured by a larger throwing variance, a pattern that is maintained even after localizing the target. Note also that while control subjects were homogeneous in the adaptation magnitudes during the EB learning, they displayed a large variance in the adaptation magnitudes during the non-EB learning (Fig. 2C), even including some control subjects that could not learn the non-EB task, as has been reported previously (Lillicrap *et al.*, 2013). Also, once the prism is withdrawn, there are no negative aftereffects; this lack of aftereffects contrasts with the negative aftereffects observed after wedge prism adaptation, in which many trials are needed to re-arrange the system to its previous value. This large aftereffect magnitude is characteristic of EB learning (Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999; Moreno-Briseno *et al.*, 2010; Izawa & Shadmehr, 2011). Thus, the results from the control groups suggest that the healthy subjects' behavioural improvement probably uses mechanisms that

6 J. M. Gutierrez-Garralda *et al.*

differ from those involved in signed error-learning (Abdelghani *et al.*, 2008; Lillcrap *et al.*, 2013).

Non-error based learning in patient groups

If EB learning is not the primary mechanism involved during the reversing prism task, then other learning mechanisms, including those instantiated by the BG, could be used to implement this non-EB learning task. Although it has been assumed that structures such as the BG could instantiate these non-EB process in human visuomotor learning, to our knowledge, this has never been proved before (Doya, 2000; Doyon *et al.*, 2003; Krakauer, 2009; Shadmehr *et al.*, 2010; Wolpert *et al.*, 2011).

The critical test for probing this hypothesis was to find the effect of BG deterioration, caused by HD or PD, on non-EB learning. The results of this experiment show that both patient groups had a profound deficit when exposed to the dove reversing prisms. In contrast to their behaviour in the EB learning task, in the non-EB task they show a large throwing variability that remained far from the target by the end of the trials. Interestingly, during the non-EB task some subjects showed a gradual increase in error magnitude, suggesting a maladaptive response driven by EB learning. However, because the error signal was reversed, their throws ended up gradually going away from the target. This inability to show behavioural improvements once they cannot make use of the signed error signal could be due to the disruption of different mechanisms, including deficits in the implementation of cognitive strategies (Redgrave *et al.*, 1999; Grahn *et al.*, 2009), habit impairments (Dezfouli & Balleine, 2012) and deficits in reinforcement learning (Frank *et al.*, 2004). These mechanisms have been extensively studied outside the sensorimotor learning field, and all involve the BG, including the cortico-BG loops (Owen *et al.*, 1992; Schultz *et al.*, 2000; Fernandez-Ruiz *et al.*, 2001; Graybiel, 2005; Taylor & Ivry, 2012).

Kinds of sensorimotor learning

To understand the nature of this impairment it is useful to review previous findings on patients with BG lesions. Deficits in motor performance are hallmark characteristics of patients with lesions of the BG (Alexander & Crutcher, 1990; Graybiel *et al.*, 1994). Therefore, it is logical to assume that they may also have deficits in motor learning. Initial studies in different patient populations confirmed the BG participation in learning motor skills (Heindel *et al.*, 1988; Harrington *et al.*, 1990). In relation to visuomotor learning, however, studies using representational feedback using a cursor or the like have led to conflicting results. For example, the introduction of a perturbation consisting of a 90° rotation in a reaching task resulted in learning impairments in PD patients (Contreras-Vidal & Buch, 2003), while the introduction of a 30° rotation led to normal learning (Marinelli *et al.*, 2009). A plausible explanation for this discrepancy suggests that the mechanisms used to solve both perturbations are different (Marinelli *et al.*, 2009). While the 30° perturbation could rely mainly on EB learning mechanisms, the 90° perturbation would invoke other mechanisms, such as the implementation of cognitive strategies, which are accompanied by increases in reaction times (Fernandez-Ruiz *et al.*, 2011). Therefore, the involvement of cognitive processes would be more related to the participation of cortico-BG loops that have been well established in many different learning paradigms (Doyon *et al.*, 1997, 2003; Toni & Passingham, 1999; Murray *et al.*, 2000; Fernandez-Ruiz *et al.*, 2001; Packard & Knowlton, 2002; Frank *et al.*, 2004; Haruno *et al.*, 2004; Shohamy *et al.*, 2004; Pasupathy & Miller, 2005; Rosas *et al.*, 2005; Palminteri *et al.*, 2011).

Based on these experimental findings, theoretical advances in motor learning suggested the possible implementation of different mechanisms during sensorimotor learning, including cognitive, reinforcement and EB mechanisms (Doya, 2000; Huang *et al.*, 2011; Wolpert *et al.*, 2011). However, until now, there have been no specific experiments published to test the involvement of BG in human visuomotor learning. Our experiment specifically addressed this idea by showing dissociation between the lack of effect of BG lesions on an open-loop task mainly based on error learning and the profound disruption that occurs when the signed error signal is rendered ineffective. This disruption could be due to the interference with processes carried out by the BG or the cortico-BG loops, which may include action selection, habit learning or reinforcement learning (Redgrave *et al.*, 1999; Schultz *et al.*, 2000; Frank *et al.*, 2004; Ito & Doya, 2011). At this point, however, linking the observed deficits to one specific mechanism would be unreliable, although the observed BG-dependent deficits are robust and provide firm ground for future hypothesis-driven experiments in this field.

Study limitations

The hypothesis we wanted to address was that visuomotor learning is dependent upon processes carried out by or in participation with the BG in the absence of feedback in a visuomotor adaptation task. The approach we used involved testing patients whose diseases are mainly characterized as deficits in the BG. However, this approach comes with a caveat – HD and PD affect other systems beyond the BG. A recent meta-analysis including 180 HD patients suggests that HD also results in significant grey matter decrease in the bilateral dorsolateral prefrontal cortex, the bilateral anterior insula as well as the characteristic bilateral striatum (Lambrecq *et al.*, 2013). Besides the characteristic lesions of the substantia nigra, PD also affects other systems, including a significant decrease in grey matter volume in the temporal lobe (Braak *et al.*, 1996; Tam *et al.*, 2005; Pereira *et al.*, 2012). Therefore, although both diseases have behavioural manifestations that result from BG lesions, our results should be considered discretely.

Conclusion

Here we show for the first time that HD and PD patients show significant visuomotor learning impairments when a signed error signal is not available to inform the system. These results suggest that it is possible to dissociate two kinds of sensorimotor learning mechanisms – one based on signed error feedback that could depend on cerebellar integrity (Doya, 2000), and another that is independent of signed error feedback that is impaired in patients with HD or PD. Further research is needed to explore the participation of BG in this kind of visuomotor learning.

Supporting Information

Additional supporting information can be found in the online version of this article:

- Table S1. Huntington's disease patient information.
- Table S2. Parkinson's disease patient information.

Acknowledgements

We thank all participants, especially the patients and their families, who freely decided to participate in this study. J.F.R. was supported by grants

from CONACYT, 102314 COVECYT 127808 and PAPIIT-DGAPA IN202810. The authors declare no competing financial interests.

Abbreviations

BG, basal ganglia; CHD, control Huntington's disease; CPD, control Parkinson's disease; EB, error-based; HD, Huntington's disease; MP, motor performance; PD, Parkinson's disease.

References

- Abdelghani, M.N., Lillicrap, T.P. & Tzoc, D.B. (2008) Sensitivity derivatives for flexible sensorimotor learning. *Neural Comput.*, **20**, 2085–2111.
- Alexander, G.E. & Crutcher, M.D. (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.*, **13**, 266–271.
- Aretdoti, E. & Brandt, J. (2010) Episodic memory in dementia: Characteristics of new learning that differentiate Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, **25**, 396–409.
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R.A., Jansen, E.N. & Bohl, J. (1996) Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J. Neural Transm.*, **103**, 455–490.
- Contreras-Vidal, J.L. & Buch, E.R. (2003) Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp. Brain Res.*, **150**, 25–32.
- Damier, P., Hirsch, E.C., Agid, Y. & Graybiel, A.M. (1999) The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, **122**, 1437–1448.
- DeLong, M.R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, **13**, 281–285.
- Dezfooli, A. & Balleine, B.W. (2012) Habits, action sequences and reinforcement learning. *Eur. J. Neurosci.*, **35**, 1036–1051.
- Doya, K. (2000) Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **10**, 732–739.
- Doya, K. (2007) Reinforcement learning: computational theory and biological mechanisms. *HSP J.*, **1**, 30–40.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R. Jr., Castonguay, M., Bedard, P.J., Bedard, F. & Bouchard, J.P. (1997) Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cognit.*, **34**, 218–245.
- Doyon, J., Penhune, V. & Ungerleider, L.G. (2003) Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, **41**, 252–262.
- Fernandez-Ruiz, J. & Diaz, R. (1999) Prism adaptation and aftereffect: specifying the properties of a procedural memory system. *Learn. Memory*, **6**, 47–53.
- Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T.G. & Miskin, M. (2001) Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 4196–4201.
- Fernandez-Ruiz, J., Diaz, R., Hall-Huot, C., Vergara, P., Mischler, J., Nunez, L., Drucker-Colin, R., Ochoa, A. & Alonso, M.E. (2003) Normal prism adaptation but reduced after-effect in basal ganglia disorders using a throwing task. *Eur. J. Neurosci.*, **18**, 689–694.
- Fernandez-Ruiz, J., Velasquez-Perez, L., Diaz, R., Drucker-Colin, R., Perez-Gonzalez, R., Canales, N., Sanchez-Cruz, G., Martinez-Gongora, E., Meckano, Y., Almaguer-Mederos, L., Seifried, C. & Aebischer, G. (2007) Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia*, **45**, 2692–2698.
- Fernandez-Ruiz, J., Wong, W., Armstrong, I.T. & Flanagan, J.R. (2011) Relation between reaction time and reach errors during visuomotor adaptation. *Behav. Brain Res.*, **219**, 8–14.
- Fiez, J.A., Petersen, S.E., Cheney, M.K. & Raichle, M.E. (1992) Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain*, **115**, 155–178.
- Flanagan, J.R. & Wing, A.M. (1997) The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J. Neurosci.*, **17**, 1519–1528.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C. & O'Reilly, R.C. (2004) By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, **306**, 1940–1943.
- Grahn, J.A., Parkinson, J.A. & Owen, A.M. (2009) The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behav. Brain Res.*, **199**, 53–60.
- Graybiel, A.M. (2005) The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**, 638–644.
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W. & Kimura, M. (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, **265**, 1826–1831.
- Harrington, D.L., Haaland, K.Y., Yeo, R.A. & Marder, B. (1990) Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuo-perceptual learning. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, **12**, 323–339.
- Hanino, M., Kuroda, T., Doya, K., Toyama, K., Kimura, M., Samejima, K., Imamizu, H. & Kawato, M. (2004) A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J. Neurosci.*, **24**, 1660–1665.
- Heindel, W.C., Batters, N. & Salmon, D.P. (1988) Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behav. Neurosci.*, **102**, 141–147.
- Heindel, W.C., Salmon, D.P., Strults, C.W., Wadick, P.A. & Batters, N. (1989) Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J. Neurosci.*, **9**, 582–587.
- Huang, V.S., Huih, A., Mazzoni, P. & Krakauer, J.W. (2011) Rethinking motor learning and savings in adaptation paradigms: model-free memory for successful actions combines with internal models. *Neuron*, **70**, 787–801.
- Im, M. & Doya, K. (2011) Multiple representations and algorithms for reinforcement learning in the cortico-basal ganglia circuit. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **21**, 368–373.
- Izawa, J. & Sadtmeier, R. (2011) Learning from sensory and reward prediction errors during motor adaptation. *PLoS Comput. Biol.*, **7**, e1002012.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S. & Passingham, R.E. (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.*, **14**, 3775–3790.
- Jueptner, M., Fritsch, C.D., Brooks, D.J., Frackowiak, R.S. & Passingham, R.E. (1997) Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J. Neurophysiol.*, **77**, 1325–1337.
- Krakauer, J.W. (2009) Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **629**, 405–421.
- Landreucq, V., Langbour, N., Gaehd, D., Bioulac, B., Burbaud, P. & Rotge, J.Y. (2013) Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: a meta-analysis. *Eur. J. Neurol.*, **20**, 315–321.
- Lillicrap, T.P., Moreno-Briseno, P., Diaz, R., Tzoc, D.B., Troje, N. & Fernandez-Ruiz, J. (2013) Adapting to inversion of the visual field: a new twist on an old problem. *Exp. Brain Res.*, doi: 10.1007/s00221-013-3565-6 [Epub ahead of print].
- Litvan, I., Paulsen, J.S., Mega, M.S. & Cummings, J.L. (1998) Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Arch. Neurol.*, **55**, 1313–1319.
- Marinelli, L., Crupi, D., Di Rocco, A., Bove, M., Eidelberg, D., Abbruzzese, G. & Ghilardi, M.F. (2009) Learning and consolidation of visuomotor adaptation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. D.*, **15**, 6–11.
- Martin, T.A., Keating, J.G., Goodkin, H.P., Bastian, A.J. & Thach, W.T. (1996a) Throwing while looking through prisms. 2. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. *Brain*, **119**, 1199–1211.
- Martin, T.A., Keating, J.G., Goodkin, H.P., Bastian, A.J. & Thach, W.T. (1996b) Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, **119**, 1183–1198.
- Moreno-Briseno, P., Diaz, R., Campos-Romo, A. & Fernandez-Ruiz, J. (2010) Sex-related differences in motor learning and performance. *Behav. Brain Funct.*, **6**, 74.
- Murray, E.A., Bussey, T.J. & Wise, S.P. (2000) Role of prefrontal cortex in a network for arbitrary visuomotor mapping. *Exp. Brain Res.*, **133**, 114–129.
- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Lange, K.W. & Robbins, T.W. (1992) Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of parkinsons-disease. *Brain*, **115**, 1727–1751.
- Packard, M.G. & Knowlton, B.J. (2002) Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.*, **25**, 563–593.
- Palminteri, S., Lehmann, M., Wothe, Y., Hartmann, A., Lehericy, S., Vidallet, M., Gräßl, D. & Pessiglione, M. (2011) Dopamine-dependent reinforcement of motor skill learning: evidence from Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, **134**, 2287–2301.
- Pasupatly, A. & Miller, E.K. (2005) Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature*, **433**, 873–876.
- Pereira, J.B., Ibarretxe-Bilbao, N., Martí, M.J., Compta, Y., Junque, C., Bargallo, N. & Tolosa, E. (2012) Assessment of cortical degeneration in

8 J. M. Gutierrez-Garralda *et al.*

- patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum. Brain Mapp.*, **33**, 2521–2534.
- Redgrave, P., Prescott, T.J. & Gurney, K. (1999) The basal ganglia: a vertebrate solution to the selector problem? *Neuroscience*, **89**, 1009–1023.
- Rosas, H.D., Hevelone, N.D., Zaleska, A.K., Greve, D.N., Salat, D.H. & Fischl, B. (2005) Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, **65**, 745–747.
- Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J.R. (2000) Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex*, **10**, 272–284.
- Shadmehr, R., Smith, M.A. & Krakauer, J.W. (2010) Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annu. Rev. Neurosci.*, **33**, 89–108.
- Shohamy, D., Myers, C.E., Grossman, S., Sage, J., Gluck, M.A. & Poldrack, R.A. (2004) Cerebro-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain*, **127**, 851–859.
- Smith, M.A. & Shadmehr, R. (2005) Intact ability to learn internal models of arm dynamics in Huntington's disease but not cerebellar degeneration. *J. Neurophysiol.*, **93**, 2809–2821.
- Tam, C.W., Buron, E.J., McKeith, I.G., Burn, D.J. & O'Brien, J.T. (2005) Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **64**, 861–865.
- Taylor, J.A. & Ivry, R.B. (2012) The role of strategies in motor learning. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1251**, 1–12.
- Toni, I. & Passingham, R.E. (1999) Prefrontal-basal ganglia pathways are involved in the learning of arbitrary visuomotor associations: a PRT study. *Exp. Brain Res.*, **127**, 19–32.
- Vonsattel, J.P., Myers, R.H., Stevens, T.J., Ferrante, R.J., Bird, E.D. & Richardson, L.P. Jr. (1985) Neuropathological classification of Huntington's disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **44**, 559–577.
- Weiner, M.J., Hallett, M. & Furkensein, H.H. (1983) Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology*, **33**, 766–772.
- Wolpert, D.M., Diedrichsen, J. & Flanagan, J.R. (2011) Principles of sensorimotor learning. *Nat. Rev. Neurosci.*, **12**, 739–751.
- Yin, H.H. & Knowlton, B.J. (2006) The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.*, **7**, 464–476.