

## **Evaluación de patologías neurocognitivas mediante los movimientos oculares**

Fernández Gerardo (1), Orozco David (2), Mandolesi Pablo (3) y Agamennoni Osvaldo (4)

- (1) Instituto de Investigaciones en Ing. Eléctrica (IIIE) (UNS - CONICET). Bahía Blanca Argentina. gerardofernandez480@gmail.com
- (2) Clínica Privada Bahiense. Bahía Blanca. ddaaorozco@gmail.com
- (3) Dept. de Ing. Eléctrica y de Computadoras (UNS) - Instituto de Investigaciones en Ing. Eléctrica (IIIE) (UNS - CONICET) Comisión de Investigaciones Científicas Pcia. Buenos Aires. pmandolesi@gmail.com
- (4) Dept. de Ing. Eléctrica y de Computadoras (UNS) - Instituto de Investigaciones en Ing. Eléctrica (IIIE) (UNS - CONICET) Comisión de Investigaciones Científicas Pcia. Buenos Aires. oagamennoni@gmail.com

### **RESUMEN**

La lectura es un proceso retroalimentado que requiere la integración de diferentes sistemas cognitivos, y por consiguiente constituye una actividad ideal para explorar las relaciones entre los movimientos oculares y los procesos neuropsicológicos involucrados en la misma. Se sabe que varios de los procesos cognitivos asociados, como la memoria de trabajo y la memoria semántica, son relevantes a la hora de leer oraciones. Por ejemplo; en personas sanas, durante la lectura de frases predecibles, la predictibilidad de la palabra siguiente facilita el procesamiento del texto leído. En el presente trabajo se muestra el efecto de la predictibilidad de las palabras en el comportamiento del movimiento ocular en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a demencias neuropsiquiátricas como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la esquizofrenia (EZ), en comparación con grupos control de edades y nivel educativo similares. Las diferencias en los patrones de lectura se pueden apreciar claramente. Nuestros resultados muestran que es posible desarrollar una nueva técnica objetiva, no invasiva y económica para evaluar deterioro cognitivo leve (DCL) que podrían ayudar en el diagnóstico temprano y adecuado de tales patologías.

### **1. Introducción**

Entendemos por cognición el proceso mental mediante el cual adquirimos un conocimiento que nos permite desarrollar una actividad en un dominio dado. Este proceso mental incluye la conciencia, la percepción, el juicio, el razonamiento y la toma de decisiones. Los ojos son el órgano más importante que tenemos para percibir nuestro entorno, y por eso nuestros ojos se mueven continuamente entre diferentes puntos de saliencia (que llaman nuestra atención) de nuestro dominio de interés, tratando de obtener la información relevante necesaria para llevar a cabo nuestras actividades. El análisis del movimiento ocular es un área de investigación que tiene una larga historia [1 - 2] y que ha mostrado un crecimiento exponencial en las últimas décadas. Además, la tecnología para

el seguimiento de la posición de la mirada ha avanzado considerablemente y, lo que es más importante, se ha hecho ampliamente disponible.

La lectura es una actividad cognitiva que ha recibido considerables atenciones de los investigadores para evaluar el rendimiento cognitivo humano. La lectura requiere la integración de varios subsistemas cognitivos centrales, desde la atención y el control oculomotor hasta la identificación de palabras y la comprensión del lenguaje. Los movimientos oculares muestran un patrón reproducible durante la lectura normal. Cada movimiento ocular termina en un punto de fijación, que permite al cerebro levantar y procesar la información entrante y programar la siguiente sacada (movimiento ocular). Diferentes patologías neuropsiquiátricas producen anomalías en los movimientos oculares y alteraciones en la lectura, teniendo cada una de ellas un patrón particular que puede ser registrado y medido.

Los movimientos oculares se pueden clasificar en tres grupos:

- Movimiento para mantener la imagen en la fóvea (zona de la retina con máxima agudeza visual), compensar movimientos de la cabeza o del objeto;
- Movimientos para desplazar los ojos, cuando la atención cambia de un objeto a otro. Hay subtipos de movimientos: sacadas (buscando un nuevo centro de atención visual), monitoreo y vergencia (movimiento simultáneo de ambos ojos en direcciones opuestas para obtener o mantener una visión binocular única). Estos últimos movimientos son más lentos que las sacadas y son responsables de llevar la imagen de interés a ambas fóveas, permitiendo la visión estereoscópica).
- Movimientos de fijación binocular que también evitan el desvanecimiento de la imagen. Estos movimientos tienen tres variaciones: temblor, deriva y microsacadas.

Las sacadas son movimientos oculares rápidos y de gran amplitud particularmente importantes desde el punto de vista cognitivo. Los procesos cognitivos tienen influencia directa sobre tales movimientos. Cada sacada tiene su dirección. Las personas que leen de izquierda a derecha manifiestan la mayoría de los movimientos oculares sacádicos orientados en consecuencia[3]. Estos movimientos normales de lectura se llaman sacadas hacia adelante. Los movimientos de lectura que van de derecha a izquierda se llaman regresiones.

En el presente trabajo se muestra el efecto de la predicción contextual en el comportamiento del movimiento ocular en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a patologías neuropsiquiátricas como la EA y la EZ. Se muestran patrones de procesamiento característicos de la duración de la fijación y su relación con las propiedades sintácticas, semánticas y morfológicas de las frases empleadas como estímulo, y se aprecian claramente las posibilidades de distinguir entre personas sanas y pacientes en etapas tempranas de ambas patologías.

En la sección 2, describimos algunas funciones cognitivas relacionadas con las capacidades predictivas del cerebro y sus implicaciones con la memoria de trabajo y el comportamiento del movimiento ocular. En la sección 3 presentamos una descripción del procedimiento de estudio de los movimientos oculares. En la Sección 4 resumimos nuestro trabajo en la evaluación del movimiento ocular durante la lectura en pacientes con EA leve y sus correspondientes controles. En la sección 5 presentamos los resultados obtenidos con los pacientes de EZ y su comparación con los respectivos controles. En la

sección 6 presentamos una serie de conclusiones e implicaciones para el diagnóstico de patologías.

## **2. Movimientos oculares durante la lectura: memoria y predicción.**

El sistema visual lleva a cabo una serie de tareas complejas y una de las más importantes es el movimiento ocular. Los ojos se mueven hacia la dirección que el cerebro predice a fin de encontrar información relevante. Predecir significa anticipar un evento próximo en un contexto conocido, y para ello se necesita información presente y pasada. Entonces para realizar una predicción adecuada es necesario contar con toda la información pasada relevante de nuestro ambiente en nuestra memoria. La lectura es una actividad común y bien definida para la gran mayoría de las personas, y nos permiten evaluar el sistema predictivo del cerebro. Por lo tanto, la lectura es una actividad ideal para explorar las relaciones entre los movimientos oculares y los procesos de memoria.

El cerebro levanta información durante las fijaciones, por ello los estudios de lectura se han basado en el análisis de las duraciones de las fijaciones [3, 4, 5]. La duración media de cada fijación es de entre 150-250 milisegundos (ms), el rango es de 100 ms a más de 700 ms [3]. La distancia del movimiento ocular entre cada fijación, es decir la sacada, está entre 1 y 20 caracteres con un promedio entre 7 y 9 caracteres. La función primaria de la sacada es llevar una nueva región del texto a la visión foveal. La ejecución de la sacada tarda entre 20 y 50 ms.

Al leer, las propiedades sintácticas, semánticas y morfológicas de las palabras influyen sobre la duración de la fijación. La misma aumenta con la longitud de la palabra y disminuye con la frecuencia y previsibilidad de la palabra. Diversos estudios demuestran que la información sobre la longitud, la ortografía y la fonología de la próxima palabra se encuentra disponible en el cerebro durante la fijación en la palabra previa. De hecho, parte de esta información es necesaria para la programación de la sacada hacia la próxima fijación. Al mismo tiempo, existe una fuerte evidencia de que las denominadas propiedades léxicas de alto nivel (como la frecuencia o predictibilidad) de palabras parafoveales (más allá de la fovea) también influyen en las duraciones de fijación antes de que los ojos alcancen estas palabras [4, 6, 7, 8]. La previsibilidad es un factor importante durante la lectura fluida. Resultados recientes [7, 8] sugieren que la predicción es de hecho un proceso muy rápido que el cerebro de un lector sano desarrolla a lo largo del tiempo con el objetivo de mejorar la eficiencia en la lectura. Entendiendo por eficiencia, una mayor velocidad de lectura con una correcta comprensión del texto leído.

Las frases de alta previsibilidad y los proverbios se leen más rápido que las frases de baja predictibilidad. La predictibilidad contextual facilita el proceso de lectura [10]. Cuando un lector sano avanza en la lectura "A Pinocho le crecía ..." él o ella puede predecir que la palabra entrante es "naríz [...]". Los datos de los movimientos de los ojos durante el procesamiento del lenguaje proporcionan evidencia no sólo de que el contexto dirige expectativas o predicciones acerca de los próximos estímulos sobre la base de la información recibida, sino también que estas predicciones son muy específicas y suficientemente elaboradas para guiar el comportamiento. Por lo tanto, los lectores sanos saltean palabras de alta predictibilidad con más frecuencia que las de baja predictibilidad.

## **3. Estudio llevado a cabo**

A continuación se presentarán los aspectos más relevantes de nuestro procedimiento de estudio. La investigación se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y fue

aprobada por el Comité Institucional de Bioética del Hospital Municipal de Agudos, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. Todos los pacientes y sus cuidadores, y todos los sujetos de control firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Las oraciones a leer se muestran en el centro de un monitor LCD de 20 pulgadas (1024 x 768 píxeles de resolución, fuente: regular, New Courier, 12 puntos, 0,21 en altura). Los participantes se sentaron a una distancia de 60 cm del monitor. Los movimientos de los ojos se registraron con un equipo de eye tracking Eye Link 1000 (SR Research), con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución de posición ocular de 20 segundos de arco. Todas las grabaciones y calibración fueron binoculares. Sólo los datos del ojo derecho se utilizaron para los análisis. La figura 1 muestra el proceso de registro del movimiento ocular de una persona del grupo de control.



Figura 1: Proceso de registro de movimientos oculares. En la figura se aprecia una oración que aparece en el monitor, el eyetracker junto con el iluminador infrarrojo para aumentar el contraste de la pupila y facilitar su detección (por debajo del monitor) y la persona del grupo control leyendo la misma.

Después de validar la calibración, el estudio comienza con la aparición de un punto de fijación en la posición donde luego aparecerá la primera letra de la oración. Tan pronto como se detectaron ambos ojos dentro del punto de fijación, se presenta la oración. Después de leerla, los participantes miran un punto en la esquina inferior derecha de la pantalla. Cuando la mirada se encuentra en el punto final, termina el registro de dicha oración y comienza una nueva. Para evaluar si las personas comprenden los textos que se leen, en el 20% de las oraciones se les presenta una pregunta con tres respuestas alternativas. Los participantes contestan las mismas moviendo un ratón y eligiendo la respuesta con un clic del ratón. La figura 2 muestra un ejemplo de los movimientos de los ojos registrados durante la lectura de dos oraciones, efectuados a una persona del grupo control y otra del grupo de pacientes de EA.

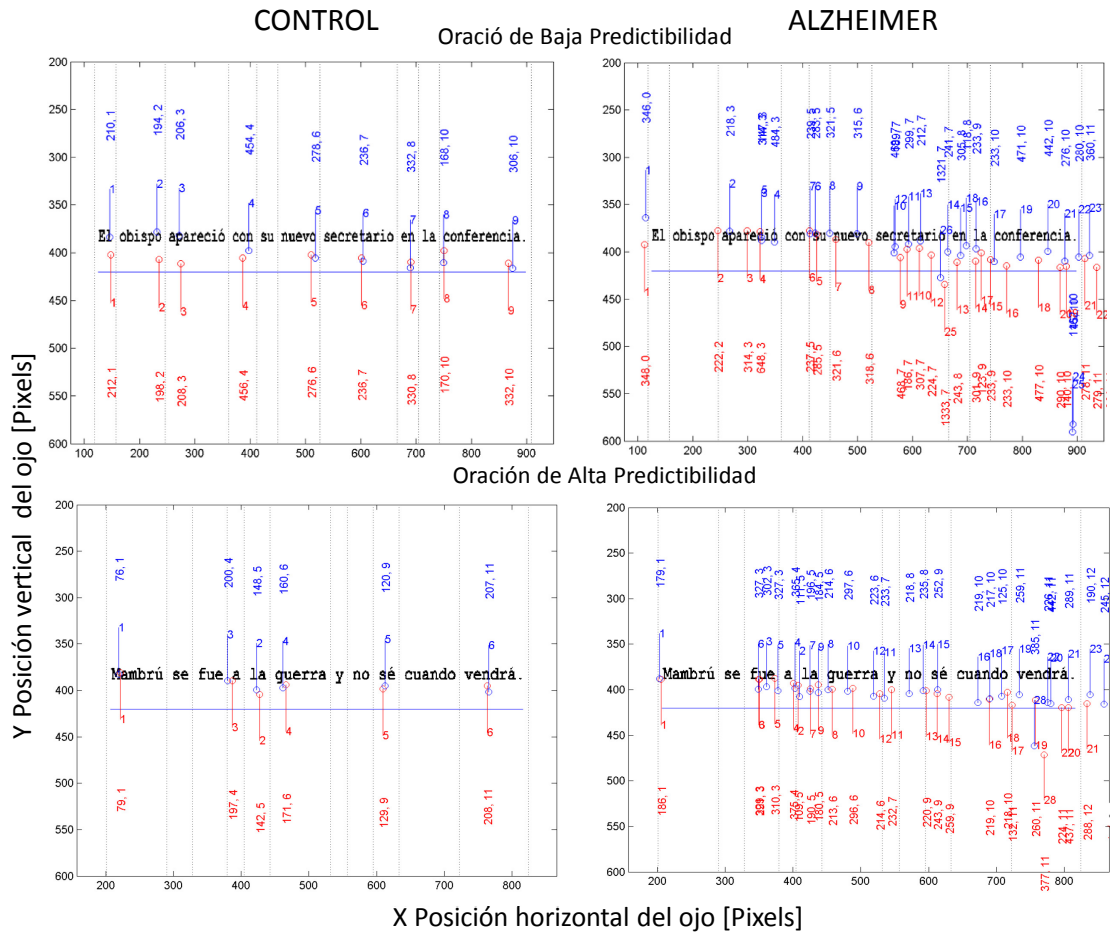


Figura 2: Se muestra el registro de las fijaciones oculares durante la lectura de oraciones de baja y alta predictibilidad por parte de una persona del grupo control (izquierda) y un paciente con EA (derecha). Los puntos de fijación para los ojos derecho (rojo) e izquierdo (azul) se incluyen en las gráficas. La numeración ligada a los puntos de fijación indica la secuencia de las mismas. Las duraciones de fijación de cada ojo se enumeran con sus colores correspondientes. El número que sigue a la duración de la fijación (después de la coma), indica el número de la palabra en la oración. La oración de baja predictibilidad es "El obispo apareció con su nuevo secretario en la conferencia" y la de alta predictibilidad "Mambrú se fue a la guerra y no sé cuándo vendrá".

### **3.1 Cuerpo de oraciones**

El corpus de oraciones está compuesto por oraciones regulares y proverbios [10]. Las oraciones comprenden un número bien equilibrado de palabras de contenido y de función, y tienen una estructura gramatical similar. Se utilizó el corpus Lexical Léxesp para asignar una frecuencia a cada palabra del corpus de oraciones. La predictibilidad de la palabra se midió en un experimento independiente con 18 investigadores del Departamento de Ingeniería Eléctrica y Computación de la Universidad Nacional del Sur. Se utilizó un procedimiento incremental en el que los participantes tuvieron que adivinar la palabra siguiente a partir de las palabras previas para cada una de las oraciones.

### **3.2 Modelos Lineales de Efecto Mixto (LMMs)**

LMMs son modelos lineales en los que el predictor lineal contiene además de los efectos fijos habituales, la posibilidad de incluir efectos aleatorios. Se utilizó el programa lmer del paquete lme4 (versión 0.999999-2) para estimar coeficientes fijos y aleatorios. Se optó por utilizar la duración de la mirada como la variable dependiente porque esta medida incluye refijaciones en una palabra, y las mismas generalmente reflejan una dificultad de procesamiento léxico [3, 4,13]. Los efectos fijos en la terminología LMM corresponden a coeficientes de regresión en modelos de regresión lineal estándar. También pueden estimar pendientes o diferencias entre las condiciones. El lector interesado puede encontrar una descripción completa de los resultados de LMM en [14]. Se introdujeron una serie de efectos fijos en el modelo: predictibilidades logit (es decir, la predictibilidad transformada usando una función logit), las frecuencias logarítmicas y la inversa de longitud de la palabra N-1, la palabra N y de la palabra N + 1. Siendo la palabra N la fijada, la N-1 la anterior y la N+1 la posterior. Los coeficientes de regresión (bs) los errores estándar (SE) y los valores t ( $t=b/SE$ ) se informan para el LMMs. En este trabajo sólo presentamos una visión gráfica resumida de los resultados. Nuestro criterio para referirse a un efecto como significativo es  $t=|b/SE|>1,96$ .

## **4. Movimientos oculares durante la lectura en pacientes con EA incipiente**

El diagnóstico precoz de la EA sigue siendo tarea muy difícil. Las personas con EA temprana a moderada suelen mostrar deterioro en el aprendizaje y en la memoria episódica, síntomas que se utilizan normalmente para el diagnóstico de la patología. Sin embargo, las alteraciones sutiles en la coordinación del movimiento y la planificación que también pueden estar presentes durante la realización de tareas de motricidad fina como la escritura o la lectura y que son un indicio del comienzo de la enfermedad, son más difíciles de detectar y comúnmente pasan desapercibidas [15, 16]. Por lo tanto, es difícil obtener un diagnóstico temprano de esta enfermedad. Veremos que la evaluación de los movimientos oculares puede proporcionar un conocimiento considerable de la integridad de los circuitos de control en AD.

Nuestra hipótesis, que fue probada en varias publicaciones, es que en los pacientes con EA, un aumento en la previsibilidad de la palabra entrante no facilita la lectura debido a las deficiencias en el procesamiento de las mismas. Para probarla, se evaluaron los movimientos oculares en los integrantes del grupo control y en el de los pacientes con EA incipiente durante la lectura de oraciones con alta y baja predictibilidad. Se estudió si un aumento en la predictibilidad media de la próxima palabra (N + 1) afectaba la duración de la mirada (es decir, la suma de fijaciones consecutivas frente a una palabra) en ambos grupos. Nuestros resultados [14] demostraron que mientras las oraciones de alta predictibilidad junto con la predictibilidad de las palabras ejercieron su influencia sobre la

duración de la mirada en los sujetos sanos, tal efecto fue casi imperceptible en pacientes con EA leve.

#### **4.1 Participantes**

Se contó con 20 pacientes (12 mujeres y 8 varones, con edad media de 69 años, DE = 7,3 años) del Hospital Municipal de Bahía Blanca (Buenos Aires, Argentina) con diagnóstico de deterioro cognitivo leve probablemente por EA. Los criterios clínicos para diagnosticar la EA en sus etapas iniciales sigue siendo objeto de debate [17]. En el presente trabajo, el diagnóstico se basó en los criterios de demencia descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) [18]. El grupo control consistió en 40 adultos mayores (29 mujeres y 11 varones), con edad media de 71 años (DE = 6,1), sin enfermedad neurológica y psiquiátrica conocida según su historial médico y sin evidencia de deterioro cognitivo ni de deterioro en las actividades diarias. El análisis ANOVA unidireccional no mostró diferencias significativas entre las edades de los grupos de EA y control. Las puntuaciones medias de los controles y los pacientes con EA en el Mini-Mental State Examination (MMSE) [19] fueron 27,8 (SD = 1,0) y 24,2 (SD = 0,8), respectivamente, este último sugiere el deterioro mental temprano. Un análisis ANOVA unidireccional evidenció diferencias significativas entre MMSE en pacientes con EA y Controles ( $p < 0,001$ ). La puntuación media de los pacientes con EA en el Examen Cognitivo de Adenbrook - Revisado (ACE-R) [20] fue 84,4 (DE = 1,1). Los años de educación media en pacientes con EA y Controles fueron 15,2 (DE = 1,3) años y 15,1 (DE = 1,0) años, respectivamente. El análisis ANOVA unidireccional no mostró diferencias significativas entre la educación recibida por los individuos del grupo EA y el Control.

#### **4.2 Resultados**

Como se muestra en la Figura 3, la duración media de la mirada fue significativamente más grande en pacientes con EA que en los controles, para ambos tipos de oraciones. Llamativamente, no se observó una disminución significativa en la duración de la mirada en pacientes con EA al leer frases altamente predecibles ( $t = -1.40$ ). Esto implica que, mientras que los controles, es decir, sujetos sanos, fueron capaces de utilizar la información de contexto para predecir palabras, reduciendo significativamente la duración de la mirada, los pacientes con EA leve han perdido esta capacidad. Además, el efecto de la palabra N-1 en la duración de la mirada de la palabra N no estaba presente ni en los controles ni en los pacientes con EA al leer frases de baja y alta previsibilidad.

A continuación, se evaluó el efecto de la frecuencia de la palabra N-1, N y N + 1 sobre la duración de la mirada (véase la figura 4). La duración de la mirada disminuyó significativamente con un aumento en la frecuencia de la palabra N-1 cuando se consideró el promedio de todos los predictores ( $t = -5,87$ ), probablemente debido a un procesamiento parcial de la palabra N en la fijación anterior. De manera similar, la duración de la mirada disminuyó significativamente con una mayor frecuencia de la palabra N al considerar el promedio de todos los predictores ( $t = -5,87$ ), lo que sugiere que las palabras más frecuentes requieren menos procesamiento, y por ende una menor duración de la mirada. Esta capacidad de reconocer estas palabras no está afectada en pacientes con EA incipiente, al menos en esta etapa temprana de su enfermedad. El aumento de la frecuencia de la palabra N + 1 no fue significativa al considerar el promedio de todos los predictores ( $t = -0,11$ ).

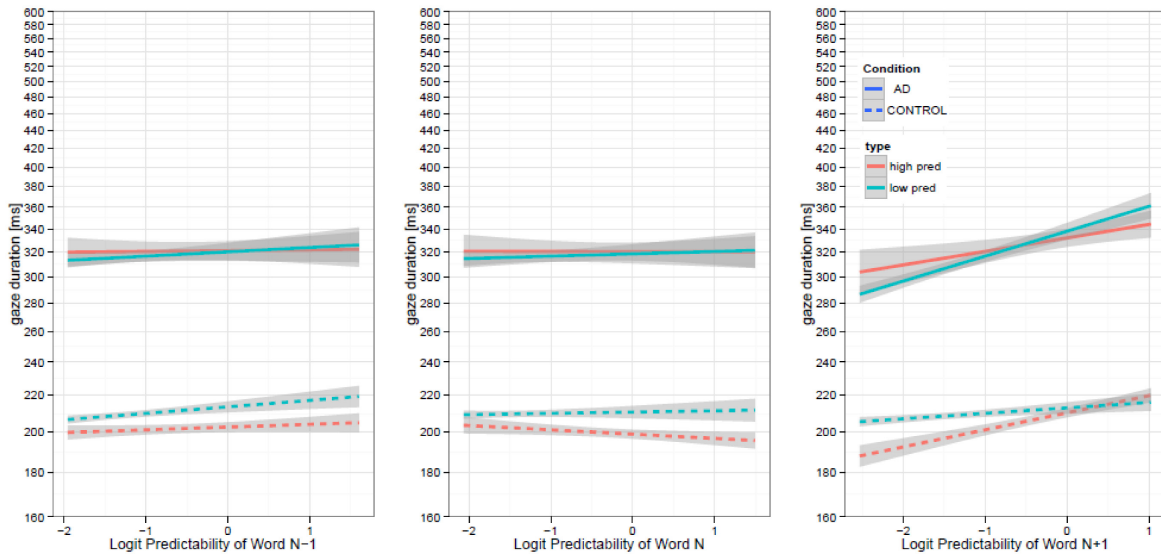


Figura 3: Duración de la mirada (GazeDuration) en ms. Efectos de la predictibilidad de la palabra N-1 (izquierda), palabra N (centro) y palabra N + 1 (derecha) en las duraciones de la mirada en la palabra N, desglosadas por oraciones de baja predictibilidad y de alta predictibilidad, para controles y para pacientes de EA leve. Los gráficos reflejan la regresión de las duraciones de la mirada en la palabra. Las áreas sombreadas son intervalos de confianza del 95%. La duración media de la mirada fue significativamente más larga en los pacientes con EA que en los controles, para ambos tipos de. Los controles utilizan la información de contexto para predecir las palabras, reduciendo significativamente la duración de la mirada, los pacientes con EA leve han perdido esta capacidad.

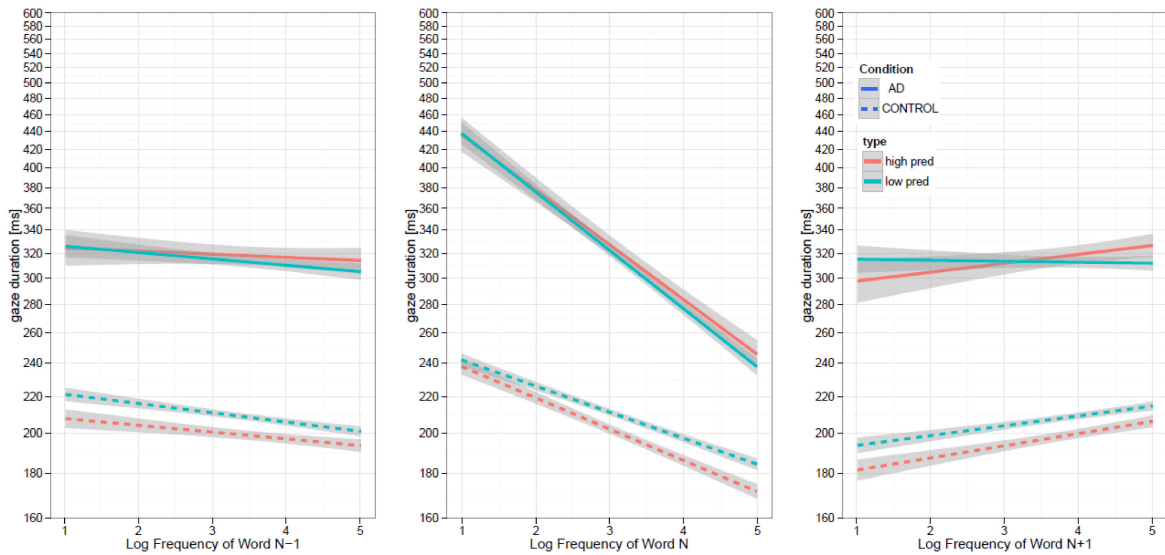


Figura 4. Duración de la mirada (GazeDuration) en ms. Efectos de la frecuencia de la palabra N-1 (izquierda), palabra N (centro) y palabra N + 1 (derecha) en las duraciones de la mirada en la palabra N, desglosadas por oraciones de bajo predecible y frases de alta previsibilidad, para Controles y para AD. Los gráficos muestran la regresión de las duraciones de la mirada en la palabra N en el respectivo registro de frecuencia. Las áreas sombreadas son intervalos de confianza del 95%. La duración de la mirada disminuyó significativamente con una mayor frecuencia de la palabra N, lo que sugiere que las palabras más frecuentes requieren menos procesamiento y por ende requiere de una menor duración de la mirada. Esta capacidad no está afectada en pacientes con EA, al menos en esta etapa temprana de su enfermedad.



## **5. Movimientos oculares en pacientes con Esquizofrenia.**

Poco se sabe sobre el efecto de la Esquizofrenia (EZ) en el comportamiento del movimiento ocular durante la lectura de oraciones de alta predictibilidad contextual (por ejemplo, proverbios versus oraciones regulares). Algunos estudios previos evidenciaron dificultades de lectura relacionadas con la EZ[21-24]. Las anomalías en el lenguaje y en el control oculomotor son bien conocidos en pacientes con EZ[24-28], sin embargo, son escasos los estudios orientados a examinar las capacidades cognitivas a través de las cuales se procesa el material lingüístico al leer proverbios.

El mismo ejemplo de los movimientos oculares registrados durante la lectura de dos tipos de oraciones, que muestran fijaciones oculares de una persona testigo del grupo control y un paciente del grupo de EA leve de la Fig. 2, se repite para un paciente testigo del grupo EZ en la figura 5. A primera vista, puede apreciarse que la principal diferencia entre el paciente de EZ y el control están en las frases regulares (baja predictibilidad).

Estudiamos el comportamiento del movimiento ocular en 40 individuos sanos y en 18 pacientes de EZ durante la lectura de nuestro corpus de oraciones [29]. Se analizó si la duración de la fijación en la palabra actual (palabra N) estaba influenciada por la predictibilidad contextual de la palabra pasada (N-1) y de la palabra próxima (N + 1). Nuestra hipótesis de trabajo era que en pacientes con EZ un contexto semántico predecible mejoraría su rendimiento de lectura, y por tanto reduciría las diferencias de comportamiento con los controles. Para probar esta hipótesis, evaluamos los movimientos oculares en los controles y los pacientes de EZ durante la lectura de proverbios y oraciones regulares e investigamos si un aumento en la predictibilidad media de las palabras afectaba la duración de la mirada (es decir, la suma de fijaciones consecutivas en una palabra) en ambos grupos. Nuestros resultados mostraron que los proverbios ejercieron su influencia mejorando el rendimiento en la duración de la mirada en los pacientes de EZ.

### **5.1 Participantes**

Se estudiaron dieciocho pacientes ambulatorios (9 varones y 9 mujeres) que cumplieron los criterios de EZ de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [18]. El diagnóstico de la EZ se confirmó a través de la entrevista clínica estructurada para DSM-IV (SCID) Eje I trastornos [30], y mediante la revisión de la historia clínica. Los pacientes estaban clínicamente estables, sin cambios en la dosis de medicación durante al menos 4 semanas antes de la prueba. Los síntomas actuales se clasificaron mediante la escala de evaluación psiquiátrica breve (BPRS) [31], con una puntuación total media de 38,05 ( $\pm$  10,83). Los criterios de inclusión incluyeron el CI (Coeficiente Intelectual) verbal estimado mayor que 80 (basado en la prueba de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler-Revisada [WAIS-R] [32]). El grupo control constó de cuarenta personas (20 varones, 20 mujeres), y fueron seleccionados de manera tal de tener características similares a los pacientes tanto en género, como en edad y en status socioeconómico de los padres (SES), basado en la ocupación de los padres, clasificado en una escala ordinal de 1 (profesional) a 9 (desempleado) utilizando la escala ocupacional de Hollingshead [33]. El análisis ANOVA unidireccional no mostró diferencias significativas entre los controles y los EZ en edad (50,1 vs 48,7 años, respectivamente) ni en SES parental (4,5 frente a 4,7).

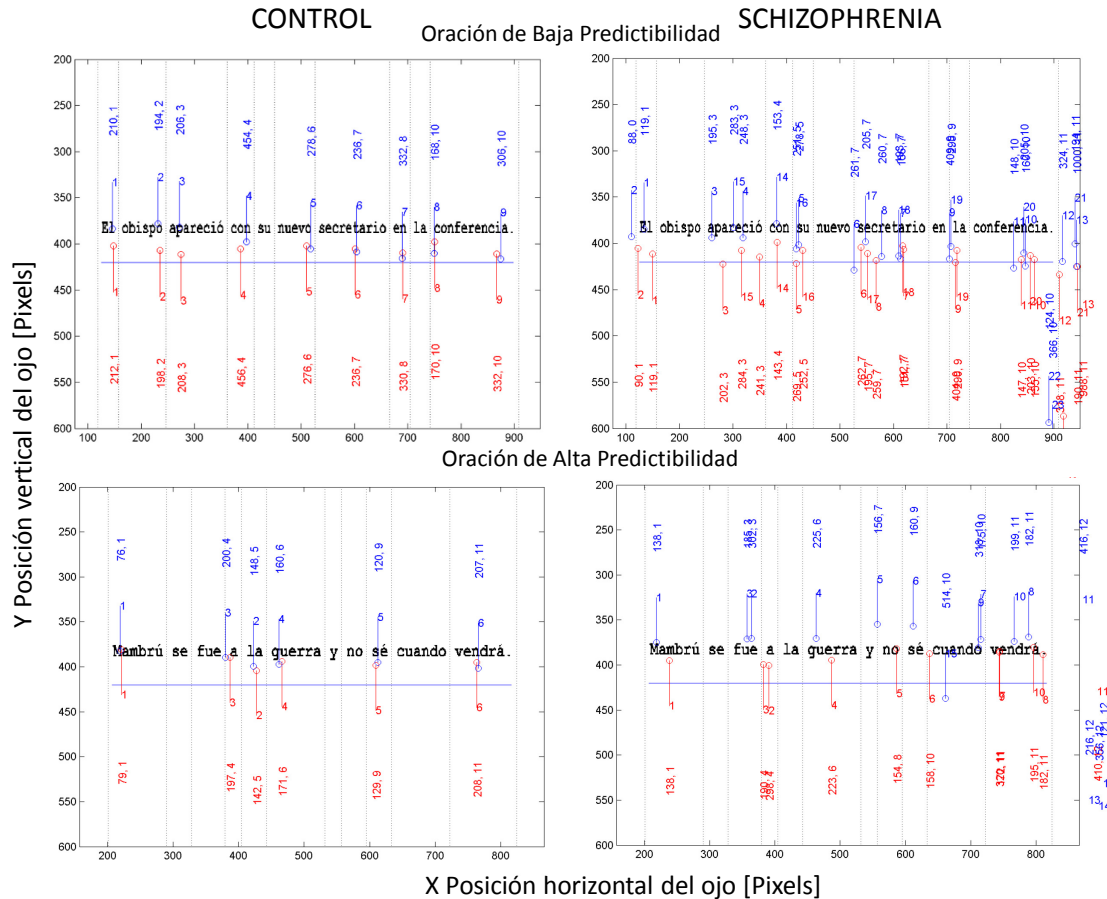


Figura 5. Registro de movimientos oculares observados durante la lectura de oraciones de baja y alta predictibilidad por un sujeto del grupo control (izquierda) y un paciente EZ (derecha). Los puntos de fijación para los ojos derecho (rojo) e izquierdo (azul) se incluyen en las gráficas. La numeración ligada a los puntos indica la secuencia de fijación. Las duraciones de fijación de cada ojo se enumeran con sus colores correspondientes. El número que sigue a la duración de la fijación (después de la coma), indiza el número de la palabra en la oración. Las mismas frases de la figura 2 se muestran para apreciar las diferencias entre EA y EZ en comparación con el control.

## 5.2 Resultados

El impacto de la predictibilidad de la palabra actual (palabra N) en la duración de la mirada muestra un patrón interesante (Ver Figura 6, gráfica central). Nuevamente, las diferencias en la duración de la mirada entre los grupos disminuyeron en los proverbios. La familiaridad con los proverbios permite a estos pacientes de EZ leer eficientemente con duraciones de fijación similares a las de los lectores del grupo control.

Con respecto a la predictibilidad de la palabra próxima (N + 1), el patrón es similar al observado al procesar las palabras actuales, aunque la predictibilidad de la palabra próxima exhibió una tendencia menos pronunciada en la duración de la mirada (véase la gráfica derecha en la Figura 6). Nuestros resultados revelan que los efectos ligados a las propiedades de la palabra próxima pueden ejercer una influencia en el procesamiento de palabra actual.

El principal hallazgo de nuestro trabajo fue mostrar que las diferencias entre los controles y los EZ se dan en relación con la duración de la mirada en las oraciones regulares de

baja predictibilidad. Esto sugiere que los pacientes de EZ podrían compensar los problemas de procesamiento y las deficiencias en la memoria de trabajo mediante el uso de la información almacenada relacionada a la familiaridad de los proverbios. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que utiliza propiedades de las palabras en oraciones regulares y proverbios para analizar el desempeño de la memoria de trabajo en pacientes de EZ.

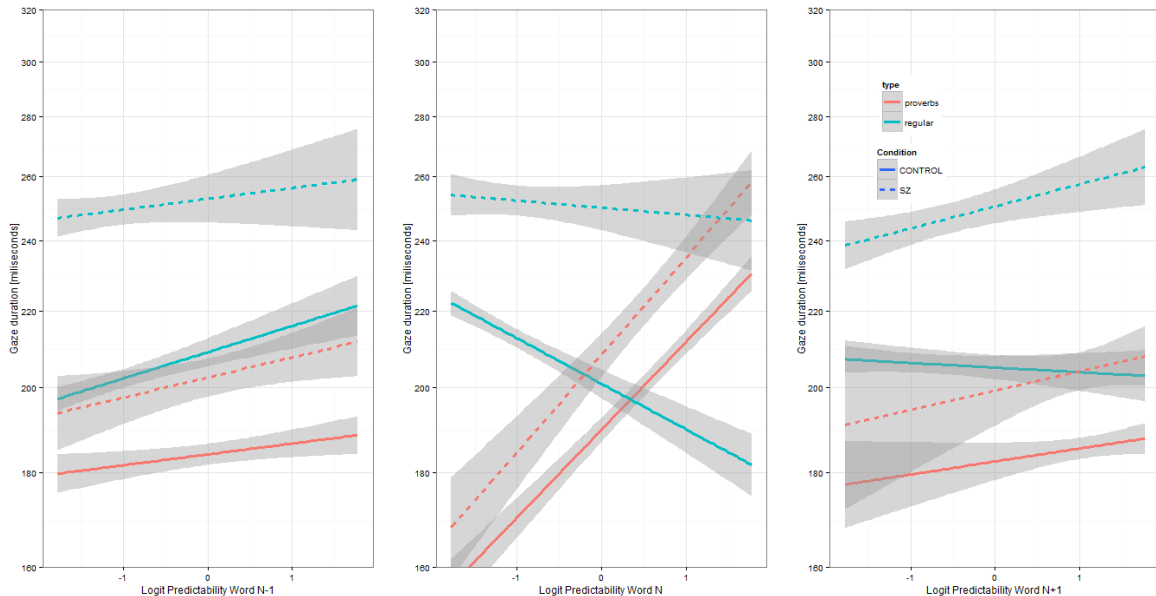


Figura 6. Duración de la mirada (GazeDuration) en ms. Efecto de la predictibilidad de la palabra N-1 (izquierda), palabra N (centro) y palabra N + 1 (derecha) en las duraciones de la mirada en la palabra N, desglosadas por frases de baja y alta predictibilidad para personas del grupo control y pacientes de EZ. Los gráficos reflejan la regresión de las duraciones de la mirada en la palabra N en los respectivos logits de previsibilidad. Las áreas sombreadas son intervalos de confianza del 95%.

## 6. Conclusiones

Entendemos que nuestro estudio proporciona un efectivo procedimiento de evaluación de las deficiencias cognitivas vinculadas a la memoria semántica, de trabajo y de recuperación. Demuestran que los movimientos oculares reflejan los déficits en la capacidad de procesar información compleja, los cuales están vinculados a la capacidad de memoria. Técnicas de este tipo permitirían realizar una detección precoz como así también mejorar las oportunidades de monitoreo en pacientes con EA. Además, los resultados obtenidos con esta nueva metodología podrían convertirse en un marcador simple para la detección temprana de la enfermedad. En relación con SZ, los resultados de nuestro estudio podrían ayudar en la identificación clínica de grupos específicos de pacientes, y en el desarrollo de procedimientos correctivos para su uso en programas de rehabilitación.

Por otro lado, la metodología desarrollada tiene una serie de características importantes de destacar. En primer lugar, es una técnica objetiva que permite realizar una evaluación numérica precisa de diferentes aspectos de la discapacidad cognitiva, permitiendo desarrollar estudios longitudinales. La detección del deterioro cognitivo progresivo

proporciona evidencia adicional de que el individuo tiene un deterioro cognitivo leve (DCL) debido a una enfermedad neurodegenerativa como la EA [34]. En segundo lugar, es una técnica no invasiva (una cámara de alta velocidad está registrando los movimientos oculares durante la lectura silenciosa) y los pacientes están relajados durante el estudio. Luego los resultados no están alterados por el estrés evaluativo. En tercer lugar, la tecnología necesaria para desarrollar el estudio no es costosa. En un futuro cercano sería posible instrumentar un proceso descreening poblacional para la detección precoz y el diagnóstico de patologías que hoy en día se detectan en etapas posteriores de su evolución, con todas las implicancias sociales y económicas que ello implica.

## **7. Agradecimientos**

Este trabajo fue llevado a cabo gracias a los aportes de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica mediante un PICT 2013 0403, la Universidad Nacional del Sur con un subsidio PGI 24/K048 y la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.

## **8. Referencias**

- 1) Buswell GT. *The Psychology of Seeing*. New York: Philosophical Library; 1935.
- 2) Yarbus AL. *Eye Movements and Vision*. New York: Plenum Press; 1967.
- 3) Rayner K. Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychol Bull.* 1998;124(3):372-422.
- 4) Kliegl R, Nuthmann A, Engbert R. Tracking the mind during reading: the influence of past, present and future words on fixation durations. *J.Exp.Psychology.* 2006;135:12–35.
- 5) Rayner K. *Eye Movements in Reading: Models and Data*. *J. of Eye Movement Research.*2009;2(5):1-10.
- 6) Kliegl R. 2007. Toward a perceptual-span theory of distributed processing in reading: a reply to Rayner, Pollatsek, Drieghe, Slattery, and Reichle. *J. Exp. Psychology.* 2007;136: 530–7.
- 7) Kennedy A, Pynte J. Parafoveal-on-foveal effects in normal reading. *Vision Res.* 2005;45(2):153-68.
- 8) Fernández G, Laubrock J, Mandolesi P, Colombo O, Agamennoni O. Registering eye movements during reading in Alzheimer disease: difficulties in predicting upcoming words. *J.Clin. Exp.Neuropsychol.* 2014;36:302-16.
- 9) Taylor W. Cloze procedure: A new tool for measuring readability. *Journalism Quarterly.*1953;30:415–433.
- 10) Fernández G, Shalom D, Kliegl R, Sigman M. Eye movements during reading proverbs and regular sentences: The incoming word predictability effect. *Language and Cognitive Processes.* 2013;DOI: 10.1080/01690065.2012.760745
- 11) Sebastián-Gallés N, Martí M, Cuetos F, Carreiras M. *LEXESP: Léxico informatizado del español*. Barcelona: Ediciones de la Universidad de Barcelona; 1998.
- 12) Bates D, Maechler M. *lme4: linear mixed-effect models using Eigen and R syntax*. R package version 0.995–2. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.

- 13) Kennedy A, Pynte J, Murray W, Paul S. Frequency and predictability effects in the Dundee corpus. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2013;66(3): 601-18 DOI.10.1080/17470218.2012.676054.
- 14) Fernández G, Manes F, Rotstein N, Colombo O, Mandolesi P, Politi L, Agamennoni O. Lack of contextual word predictability during reading in patients with mild Alzheimer disease. *Neuropsychologia*. 2014;62: 143–51.
- 15) Frank RA, Galasko D, Hampel H, Hardy J, de Leon MJ, Mehta PD, Rogers J, Siemers E, Trojanowski JQ; National Institute on Aging Biological Markers Working Group. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(4):521-36.
- 16) Taler V, Phillips N. Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J.Clin. Exp. Neuropsychol*. 2008;30(5):501–11.
- 17) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
- 18) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
- 19) Folstein M, Folstein S, McHugh P. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatric Res*. 1975;12:189-98.
- 20) Mioshi E1, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int. J. Geriatric Psychiatry*. 2006;21(11):1078-85.
- 21) Hayes RL, O'Grady BM. Do people with schizophrenia comprehend what they read? *Schizophr.Bull*. 2003;29:499–507.  
<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007022>.
- 22) Revheim N et al. Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2006;87: 238–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.022>.
- 23) Arnott W, Sali L, Copland D. Impaired reading comprehension in schizophrenia: evidence for underlying phonological processing deficits. *Psychiatry Res*. 2011;187:6–10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.025>.
- 24) Whitford V et al. Reading impairments in schizophrenia relate to individual differences in phonological processing and oculomotor control: evidence from a gaze contingent moving window paradigm. *J.Exp.Psychology*. 2013;152(1):57–75.
- 25) Kuperman V, Dambacher M, Nuthmann A, Kliegl R. The effect of word position on eye movements in sentence and paragraph reading. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2010;63(9): 1838-57. DOI:10.1080/17470211003602412.
- 26) Kuperberg GR. Language in schizophrenia (part2): What can psycho-linguistics bring to the study of schizophrenia and viceversa? *Lang. Linguist. Compass*. 2010;4,590–604.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-818X.2010.00217.x>.
- 27) Levy DL et al. The genetic basis of thought disorder and language and communication disturbances in schizophrenia. *J.Neurol*. 2010;23: 176–92.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroling.2009.08.003>.

28) Li X, Branch CA, DeLisi LE. Language pathway abnormalities in schizophrenia: are view of fMRI and other imaging studies. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2009;22:131–9. <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e328324bc43>.

29) Fernández G., Sapognikoff M., Guinjoan S., Orozco D. and Agamennoni O. “Word processing during reading sentences in patients with schizophrenia: evidences from the eyetracking technique”. *Comprehensive Psychiatry*, 2016;68:193-200.

30) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM–IV Axis I Disorders*. New York State Psychiatric Institute: New York; 1996.

31) Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol.Rep.* 1962;10:799–812.

32) Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised*. New York: Psychological Corporation; 1981.

33) Hollingshead AB. *Four-factor index of social status*. Unpublished manuscript: Yale University; 1975.

34) Alberta MS, DeKosky ST, Dickson D, Duboise B, Feldman H, Fox N, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.