



Universidad
de Navarra

FACULTAD
DE MEDICINA

Estudio de tres funciones visuales cognitivas mediante resonancia magnética funcional y su relación con la conducción de vehículos en simulador

Tesis Doctoral

Doctorado en Neurociencia y Cognición

LUIS EUDAVE RAMOS

Pamplona, 2018

Doña María Asunción Pastor Muñoz, Catedrático de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA QUE:

Don Luis Humberto Eudave Ramos ha realizado bajo mi dirección y supervisión su tesis doctoral titulada "Estudio de tres funciones visuales cognitivas mediante resonancia magnética funcional y su relación con la conducción de vehículos en simulador".

Habiendo revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser evaluado. Para que así conste, firmo el siguiente certificado en Pamplona, a 21 de Septiembre del 2018.

María A. Pastor Muñoz

A Elvia y a Luis.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
AGRADECIMIENTOS	XV
1 Introducción	1
1.1 Introducción general	1
1.2 Resonancia Magnética Funcional	3
1.2.1 Aspectos técnicos de la fMRI	5
1.2.2 Método de adquisición de imagen BOLD	7
1.2.3 Preprocesado y análisis estadístico de imágenes en fMRI	10
1.2.3.1 Visualización y control de calidad	10
1.2.3.2 Corrección temporal	11
1.2.3.3 Realineado	11
1.2.3.4 Normalización	12
1.2.3.5 Suavizado espacial	12
1.2.3.6 Análisis estadístico de primer nivel o individual	13
1.2.3.7 Análisis estadístico de segundo nivel o de grupo	15
1.2.4 El problema de las comparaciones múltiples en neuroimagen	15
1.2.5 Análisis estadístico de conectividad funcional	16
1.2.6 Modelos predictivos basados en conectividad (CPM)	17
1.3 Conducción y cognición visual en el envejecimiento	18
1.3.1 Evaluación visual y cognitiva de la conducción	19
1.3.2 Evaluación de la destreza en la conducción real y simulada	21
1.3.3 Ventajas y desventajas del uso de simuladores virtuales de conducción	23

1.4	Introducción a la cognición visual	25
1.4.1	Juicios visuoespaciales	27
1.4.1.1	Estado de la cuestión	27
1.4.1.2	Juicios visuoespaciales y envejecimiento	30
1.4.1.3	Sustratos neurales de los juicios visuoespaciales	30
1.4.2	Discriminación de velocidad	32
1.4.2.1	Estado de la cuestión	32
1.4.2.2	Sustratos neurales de la discriminación de velocidad	33
1.4.2.3	Discriminación de velocidad y envejecimiento	35
1.4.3	Percepción de distancia egocéntrica	36
1.4.3.1	Estado de la cuestión	36
1.4.3.2	Percepción de distancia egocéntrica y envejecimiento	39
1.4.3.3	Sustratos neurales de la percepción de distancia egocéntrica	40
2	Planteamiento y Objetivos	43
3	Materiales y Métodos	47
3.1	Participantes	47
3.2	Evaluación neuropsicológica	48
3.3	Preparación y evaluación mediante simulador virtual de conducción	49
3.4	Evaluación visual cognitiva conductual y por fMRI	52
3.4.1	Diseño experimental	52
3.4.1.1	Juicios visuoespaciales	52
3.4.1.2	Discriminación de velocidad	53
3.4.1.3	Percepción de distancia egocéntrica	54
3.4.2	Datos de destreza conductual	55
3.4.2.1	Juicios visuoespaciales	56
3.4.2.2	Discriminación de velocidad	56
3.4.2.3	Percepción de distancia egocéntrica	56
3.5	Análisis estadístico	56

3.5.1	Variables neuropsicológicas y de conducción simulada	56
3.5.2	Juicios visuoespaciales	57
3.5.3	Discriminación de velocidad	57
3.5.4	Percepción de distancia egocéntrica	57
3.6	Montaje y diseño de los experimentos de fMRI	57
3.6.1	Adquisición y análisis de datos de fMRI	58
3.6.2	Definición de regiones de interés y análisis de conectividad funcional	59
3.6.2.1	Discriminación de velocidad	59
3.6.2.1.1	Modelos conductuales relacionados con la discriminación de velocidad y conducción	60
3.6.2.2	Juicios visuoespaciales y percepción de distancia egocéntrica	61
3.6.2.2.1	Modelos predictivos de destreza en la tarea y factores de conducción a través de redes de conectividad-conducta	61
4	Resultados	65
4.1	Resultados demográficos	65
4.2	Resultados de la evaluación neuropsicológica	65
4.3	Resultados de la evaluación de simulación de conducción	67
4.4	Resultados conductuales	70
4.4.1	Juicios visuoespaciales categóricos	70
4.4.2	Discriminación de velocidad	74
4.4.3	Percepción de distancia egocéntrica	77
4.5	Resultados del estudio de neuroimagen	79
4.5.1	Juicios visuoespaciales categóricos	79
4.5.1.1	Análisis de actividad de grupo	79
4.5.1.2	Análisis de conectividad funcional	81
4.5.1.3	Definición de redes neuronales conductuales	82
4.5.1.4	Predicción de destreza en la tarea y factores de conducción basada en redes de conectividad-conducta	84
4.5.2	Discriminación de velocidad	86

4.5.2.1	Análisis de actividad de grupo	86
4.5.2.2	Análisis de conectividad funcional	88
4.5.2.3	Análisis de regresión conductual/funcional	91
4.5.3	Percepción de Distancia Egocéntrica	93
4.5.3.1	Análisis de actividad de grupo	93
4.5.3.2	Análisis de conectividad funcional	95
4.5.3.3	Definición de redes neuronales conductuales	96
4.5.3.4	Predicción de destreza en la tarea y factores de conducción basada en redes de conectividad-conducta	99

5 Discusión **101**

5.1	Juicios visuoespaciales categóricos	101
5.1.1	Los juicios visuoespaciales se mantienen en el envejecimiento	101
5.1.2	El papel del DMN en los juicios visuoespaciales en los adultos mayores	102
5.1.3	El cambio funcional relacionado con la edad en redes conectividad-conducta predice la destreza.	103
5.1.4	Limitaciones y direcciones futuras	105
5.2	Discriminación de velocidad	105
5.2.1	Modulación del DMN limitada al ejecutar una tarea de discriminación de velocidad en el envejecimiento	105
5.2.2	La precisión en la discriminación se encuentra afectada en los adultos mayores	107
5.2.3	La destreza en la tarea está asociada a la modulación del DMN y la atención	108
5.2.4	La velocidad de conducción está relacionada con la modulación del DMN y el funcionamiento ejecutivo	109
5.2.5	Limitaciones y direcciones futuras	110
5.3	Percepción de distancia egocéntrica	111
5.3.1	La percepción de distancia es deficiente en el envejecimiento y depende de la profundidad del estímulo	111
5.3.2	Activación frontal y del DMN como compensación funcional en el envejecimiento	113

5.3.3 Una buena destreza en los adultos mayores depende de un cambio de patrón funcional	114
5.3.4 Limitaciones y direcciones futuras	115
5.4 Discusión General	115
5.4.1 El enlentecimiento general como agente principal en la destreza en tareas cognitivas visuales	115
5.4.2 El DMN y el sistema frontoparietal modulan la destreza visual cognitiva en el envejecimiento	118
5.4.2.1 Red por defecto (DMN)	118
5.4.2.2 Cortex frontoparietal	120
5.4.3 La modulación neurofuncional en las funciones visuoespaciales guarda relación con la velocidad de conducción virtual	121
6 Conclusiones	125
BIBLIOGRAFÍA	129
ANEXOS	151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Tipos de diseño experimental en fMRI y señal esperada después de la convolución con la función de respuesta hemodinámica (HRF). 5

Figura 1.2 a) Esquema donde se representa la recuperación del eje longitudinal o T1. b) Representación de la pérdida de la magnetización del vector sobre el eje transversal o T2. c-d) Curvas de los tiempos T1 y T2 en dos tejidos diferentes, donde el mejor contraste se consigue con TR cortos en T1 y con TR largos en T2. 6

Figura 1.3 Forma de la función de respuesta hemodinámica (HRF) en distintas regiones cerebrales. Tomada de Lindquist & Wager, 2007. 9

Figura 1.4 Esquema del modelo general lineal (GLM) aplicado a los datos de fMRI. La fórmula (en su versión simplificada $y = X\beta + e$) busca resolver la β de cada voxel utilizando la serie temporal BOLD y , la matriz de diseño X y el error residual e . 14

Figura 1.5 Esquema del proceso de creación de modelos de predicción basados en el conectoma (CPM) en la muestra de entrenamiento (*training set*): a) variables de entrada: matriz de conectividad y valor conductual a explorar en cada sujeto; b) correlación lineal entre ambas variables; c) selección de correlaciones o conexiones significativas a partir de un umbral; d) suma de todas las conexiones significativas en cada sujeto; e) construcción de modelo lineal incorporando la suma de conectividad individual y valor conductual; f) evaluación del modelo con sujetos de la muestra de prueba (*testing set*) o con una muestra independiente. 18

Figura 1.6 Estímulos utilizados en el experimento original de Kosslyn (1987) para la evaluación de los juicios visuoespaciales categóricos y coordinados. En a) se pedía al sujeto que contestara si el punto se encontraba sobre la diana o fuera de ella (juicio categórico) o b) si estaba cerca o lejos de la diana (juicio coordinado). 28

Figura 1.7 Representación sobre percepción de distancia egocéntrica. Desviación angular (γ), altura (H), distancia (D), distancia percibida (D'), inclinación de la pendiente (η). Tomado de Li et al. 2012. 37

Figura 3.1 Equipo de simulación de conducción virtual Signos. 50

Figura 3.2 Esquema sobre la ruta recorrida durante la sesión de conducción simulada en cada una de sus fases: a) urbano, b) autovía y c) carretera de

montaña. Durante la evaluación el conductor respondía a instrucciones viales verbales similares a las de un sistema GPS 51

Figura 3.3 Diseño experimental de fMRI para juicios visuoespaciales. En cada prueba Tarea los sujetos tenían que contestar si el estímulo pericentral aparecía en la mitad izquierda o derecha de la pantalla. Durante la condición Control se pidió presionar cualquier botón en respuesta a la detección del estímulo. TR = Tiempo de Respuesta, IIE = Intervalo inter-estímulo. 53

Figura 3.4 Diseño experimental de fMRI para la discriminación de velocidad. Durante cada tarea los participantes observaron dos estímulos cruzar la pantalla a diferentes velocidades, a lo que tenían que responder cuál de ellos fue el más rápido. TR = Tiempo de respuesta, IIE = Intervalo inter-estímulo. 54

Figura 3.5 Diseño experimental de fMRI para la percepción de distancia egocéntrica. En la condición Tarea se presentaron dos imágenes con vehículos a diferentes distancias con respecto al conductor. El participante tenía que responder a la pregunta “¿cuál de los dos vehículos está más lejos?” durante el tiempo asignado para ello. Durante la condición Control se pidió presionar cualquier botón en respuesta al estímulo. TR = Tiempo de Respuesta. 55

Figura 3.6 Diagrama de flujo sobre los métodos utilizados en este trabajo. En verde se resaltan los análisis compartidos entre los tres experimentos de neuroimagen, en rojo para JV y PDE, y en amarillo únicamente DV. Los elementos envueltos en un diamante representan las variables dependientes (a predecir) en el análisis lasso, mientras que las figuras con doble contorno representar las variables independientes incluidas en esos modelos (con excepción de PR que también fue variable dependiente en los modelos con factores de conducción). Los elementos ovalados representan las variables de destreza a predecir con los modelos CPM. AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores; RDI = región de interés; PR = precisión; TR = tiempo de respuesta; TRvar = variabilidad de tiempo de respuesta; CPM = modelos predictivos basados en conectoma. 63

Figura 4.1 Puntuación por prueba y dominio cognitivo en los adultos jóvenes (AJ) y adultos mayores (AM). La puntuación por prueba fue estandarizada por z-score. *Diferencia entre AJ y AM significativa después de corrección por Bonferroni. 66

Figura 4.2 Resultados de destreza en la tarea de juicios visuoespaciales categóricos en los grupos AJ (rojo) y AM (azul) en las variables Precisión (PR), Tiempo de Respuesta (TR) y variabilidad del TR (TRvar). Cada punto

representa una observación (media individual) y la línea central el promedio. 71

Figura 4.3 Análisis factorial por Excentricidad y Grupo en los grupos AJ (línea sólida) y AM (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar. 72

Figura 4.4 Análisis factorial por Excentricidad y Sexo (mujeres: línea sólida; varones: línea punteada) en los grupos AJ (primera fila) y AM (segunda fila) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar. 73

Figura 4.5 Diferencias de puntuación en PR, TR y TRvar examinadas por coordenadas x y. La diferencia de puntuación fue calculada al restar la puntuación obtenida por los adultos mayores (AM) menos el valor de los adultos jóvenes (AJ). Una destreza alta incluye PR elevado, TR y TRvar disminuidos. 73

Figura 4.6 Resultados de la realización de la tarea de discriminación de velocidad (DV) en los grupos AJ (rojo) y AM (azul) en las variables Precisión (PR) y Tiempo de Respuesta (TR). Cada punto representa una observación (media individual) y la línea central el promedio. 74

Figura 4.7 Análisis factorial por Excentricidad y Grupo en DV en los grupos AJ (línea sólida) y AM (línea punteada) para las variables PR y TR. Los límites superior e inferior representan el error estándar. 75

Figura 4.8 Diferencia en los tiempos de respuesta TR entre grupos en estímulos con diferencia de velocidad positiva (primer estímulo más rápido que el segundo) y negativa (segundo estímulo más rápido que el primero). 76

Figura 4.9 Análisis factorial por Sexo y Grupo en DV en los varones (línea sólida) y mujeres (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar. 76

Figura 4.10 Resultados de la realización de la prueba en la tarea de percepción de distancia egocéntrica (PDE) en los grupos AJ (rojo) y AM (azul) en las variables Precisión (PR), Tiempo de Respuesta (TR) y variabilidad del TR (TRvar). Cada punto representa una observación (media individual) y la línea central el promedio. 77

Figura 4.11 Análisis factorial por Profundidad y Grupo en PDE en los grupos AJ (línea sólida) y AM (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar. 78

Figura 4.12 Análisis factorial por Grupo y Sexo en PDE en los grupos varones (línea sólida) y mujeres (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar. 78

Figura 4.13 Mapas paramétricos con la activación diferencial y conjunta entre grupos utilizando el contraste Tarea>Control de JV. Los colores cálidos representan zonas activadas, colores fríos zonas desactivadas. Los clusters fueron corregidos utilizando el método FWER a $p < 0.05$. AJ: adultos jóvenes, AM: adultos mayores. 80

Figura 4.14 Porcentaje de cambio de señal de cada cluster de hiperactivación en los AM (azul) en relación con los AJ (rojo) en la tarea de JV. Cada punto representa el valor beta promedio individual de la señal BOLD. D = derecho, I = izquierdo. 80

Figura 4.15 Diferencias de conectividad funcional entre grupos en el análisis RDI-a-RDI en la tarea de JV. Conexiones rojas indican mayor conectividad en los adultos jóvenes (AJ) y las azules mayor conectividad en los adultos mayores (AM). Los RDIs están clasificados por regiones anatómicas y codificadas por color. 81

Figura 4.16 Redes de conectividad funcional asociadas con variables de la realización de la prueba de juicios visuoespaciales. Los esquemas circulares representan a los 10 nodos con mayor densidad de conexiones (las 3 más densas han sido remarcadas) y sus conexiones o *edges* en las redes de alta destreza (verde) o baja destreza (rojo). Las matrices ilustran la densidad de conexiones por regiones cerebrales. La barra de color indica la diferencia en número de conexiones al restar las conexiones de la red de baja destreza a las de la red de alta destreza. AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores; PR = precisión; TR = Tiempo de respuesta; TRvar = variabilidad del tiempo de respuesta. 83

Figura 4.17 Distribución de los 25 nodos más densos en cada variable de realización de la tarea y red, codificada en colores por región anatómica. 84

Figura 4.18 Correlación entre los valores de destreza observados durante la tarea de JV y los valores predichos mediante los modelos de predicción basados en el conectoma (CPM). 85

Figura 4.19 Mapas paramétricos con la activación diferencial y conjunta entre grupos utilizando el contraste Tarea>Control de DV. Los colores cálidos representan zonas activadas, colores fríos zonas desactivadas. Los

clusters fueron corregidos utilizando el método FWER a $p < 0.05$. AJ: adultos jóvenes, AM: adultos mayores. 87

Figura 4.20 Porcentaje de cambio de señal de cada cluster de hiperactivación en los AM (azul) en relación con los AJ (rojo) en la tarea de DV. Cada punto representa el valor beta promedio individual de la señal BOLD. AMS = Área motora suplementaria, D = derecho, I = izquierdo. 88

Figura 4.21 El análisis Semilla-a-Voxel reveló una mayor conectividad entre regiones frontales y parietales/subcorticales en los adultos mayores (AM) que en los adultos jóvenes (AJ). Se muestran las semillas (negro) y sus diana (rojo) correspondientes al contraste $AM > AJ$. Las dianas representan *clusters* de conectividad corregidos por FDR ($p < 0.05$). AMS = Área motora suplementaria, MT = giro temporal medio. 89

Figura 4.22 El análisis Semilla-a-Voxel reveló una mayor conectividad entre regiones del DMN en los adultos jóvenes (AJ) que en los adultos mayores (AM). Se muestran las semillas (negro) y sus diana (rojo) correspondientes al contraste $AJ > AM$. Las dianas representan *clusters* de conectividad corregidos por FDR ($p < 0.05$). MT = giro temporal medio, COL = Cortex lateral occipital. 90

Figura 4.23 Mapas paramétricos con la activación diferencial y conjunta entre grupos utilizando el contraste Tarea>Control de PDE. Los colores cálidos representan zonas activadas, colores fríos zonas desactivadas. Los clusters fueron corregidos utilizando el método FWER a $p < 0.05$. AJ: adultos jóvenes, AM: adultos mayores. 95

Figura 4.24 Porcentaje de cambio de señal de cada cluster de hiperactivación en los AM (azul) en relación con los AJ (rojo) en la tarea de PDE. Cada punto representa el valor beta promedio individual de la señal BOLD. AMS = Área motora suplementaria, Op = opérculo, D = derecho, I = izquierdo. 95

Figura 4.25 Diferencias de conectividad funcional entre grupos en el análisis RDI-a-RDI en la tarea de PDE. Conexiones rojas indican mayor conectividad en los adultos jóvenes (AJ) y las azules mayor conectividad en los adultos mayores (AM). Los RDIs están clasificados por regiones anatómicas y codificadas por color. 96

Figura 4.26 Redes de conectividad funcional asociadas a variables de realización de la tarea de PDE. Los esquemas circulares representan a los 10 nodos con mayor densidad de conexiones (las 3 más densas han sido remarcadas) y sus conexiones o *edges* en las redes de mejor destreza (verde) o peor destreza (rojo). Las matrices ilustran la densidad de conexiones por

regiones cerebrales. La barra de color indica la diferencia en número de conexiones al restar las conexiones de la red de baja destreza a las de la red de alta destreza. AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores; PR = precisión; TR = Tiempo de respuesta; TRvar = variabilidad del tiempo de respuesta. 97

Figura 4.27 Distribución de los 25 nodos más densos en cada variable de destreza y red, codificada en colores por región anatómica. 98

Figura 4.28 a) Correlación entre valores del factor de Velocidad observadas y los valores del mismo factor predichos mediante los modelos de predicción basados en el conectoma (CPM) en los adultos jóvenes (círculos verdes) y adultos mayores (triángulos rojos). Un valor menor de z-score denota una conducta veloz en la conducción simulada; b) número de nodos de conectividad asociados a la predicción del factor de Velocidad. 100

Figura 5.1 Diagrama de Brinley del TR (negro) y TRvar (gris). Cada figura representa los valores promedio por tarea del grupo AM trazados en función de los valores promedio de los AJ. Cuadrado = Juicios visuoespaciales; Triángulo: Discriminación de velocidad; Círculo: Percepción de distancia egocéntrica. 117

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1 Pruebas cognitivas utilizadas en la evaluación neuropsicológica agrupados por dominio	49
Tabla 3.2 Variables telemétricas del simulador de conducción virtual	51
Tabla 4.1 Resultados demográficos y de la evaluación neuropsicológica	67
Tabla 4.2 Análisis factorial exploratorio de los resultados del simulador de conducción	68
Tabla 4.3 Resultados de la prueba de simulación de conducción y sus factores	70
Tabla 4.4 Destreza entre grupos de AJ y AM en la tarea de juicios visuoespaciales	71
Tabla 4.5 Destreza entre grupos de AJ y AM en la tarea de discriminación de velocidad	74
Tabla 4.6 Destreza entre grupos de AJ y AM en la tarea de percepción de distancia egocéntrica	77
Tabla 4.7 Clusters de activación diferencia y conjunta en los grupos AJ y AM en la tarea de Juicios Visuoespaciales	79
Tabla 4.8 Correlación entre valores de destreza observados y valores predichos por CPM en la tarea de JV	84
Tabla 4.9 Correlación entre factores de conducción predichos por CPM de la tarea de JV y valores observados	85
Tabla 4.10 Clusters de activación diferencia y conjunta en los grupos AJ y AM en la tarea de Discriminación de Velocidad	86
Tabla 4.11 Conectividad Semilla-a-RDI a partir de los cluster de coactivación entre grupos en la tarea de Discriminación de Velocidad	91
Tabla 4.12 Media y Desviación Estándar (DE) de los coeficientes de la regresión <i>lasso</i> para las variables (activación BOLD, conectividad y dominios cognitivos) incluidos en los modelos de PR y factores de conducción en los AJ	92

Tabla 4.13 Clusters de activación diferencial y conjunta en los grupos AJ y AM en la tarea de Percepción de Distancia 94

Tabla 4.14 Correlación entre valores de destreza observados y valores predichos por CPM en la tarea de PDE 99

Tabla 4.15 Correlación entre factores de conducción predichos por CPM de la tarea de PDE y valores observados 99

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a la Asociación de Amigos de la Universidad de Navarra por otorgarme la oportunidad de emprender esta etapa de desarrollo profesional. Al personal de la Clínica Universidad de Navarra y del Centro de Investigación Médica Aplicada, por su ayuda y por permitirme el uso de sus instalaciones y equipo en el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Pastor por todo el apoyo continuado, profesional y personal, a lo largo de estos años y por permitirme explorar y desarrollar mis ideas. A mis compañeros y amigos de laboratorio Elkin, Martín, Silvia por el compañerismo, la ayuda y los buenos ratos que pasamos en estos 4 años.

Al Dr. Valencia, por su atento consejo técnico y también profesional.

Quiero hacer una mención especial a los voluntarios (jóvenes y mayores) que de manera totalmente desinteresada, destinaron un tiempo, incluso viniendo de lejos para participar y hacer posible la realización de esta tesis.

También a mis amigos, los que viven en México, que aun estando lejos siguen estando allí, siempre. Y a los que están aquí, que han hecho que estos cuatro años no me sienta como un extranjero, sino como en casa, especialmente a Ro y Diego.

A Naïke, con quien todo es más fácil y mejor. Incluso una tesis doctoral.

Y finalmente, a mis padres, Luis y Elvia, y a mis hermanas Ana y Andrea, por su apoyo incondicional y permitirme soñar y perseguir mis objetivos sin dudarlos. Gracias por estar ahí siempre, en los buenos momentos y en los malos que hemos tenido que superar estos últimos años. Aún en la distancia los tengo muy cerca de mí.

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1 Introducción general

Los seres humanos somos capaces de conocer una buena parte de nuestro entorno gracias a la visión. Esta relación entre ver y conocer es ya bien sabida, tanto que la raíz proto-indoeuropea de la palabra visión *-*weyd-*, también significa saber, posiblemente por la derivación “ha visto” que se convierte en “sabe” (Sihler, 1994).

Este conocimiento visual instantáneo de lo que nos rodea permite ubicarnos en un espacio con unas características concretas, creando una imagen. Sin embargo, estas imágenes o escenas que percibimos en nuestro entorno poseen propiedades tan intrincadas y variadas que no seríamos capaces de desenmarañar sin el sentido de la vista: colores, bordes, contrastes, movimiento. Si a esto añadimos el hecho de que en ocasiones los humanos hemos de actuar -o reaccionar- en consecuencia a lo percibido visualmente, como al esquivar una piedra que cae o decidir cruzar una calle, la visión se vuelve una función indispensable para la supervivencia. De esta manera, no nos resulta tan disparatada la forma de entender la visión que tenían los antiguos griegos, principalmente Platón y Euclides, quienes simplificando, pensaban que de nuestros ojos surgía un “fuego” o rayo visual que al mezclarse con la luz formaba un cuerpo que era capaz de “tocar” y sentir el objeto en cuestión junto con todas sus características.

Acorde con esta complejidad, el estudio de la visión se ha dividido tradicionalmente en dos grandes grupos, cuyos nombres han cambiado con el tiempo y el punto de vista, aunque suelen referirse a aspectos similares: el estudio de la percepción visual, visión de primer nivel o de mediciones; y el estudio de la cognición visual, visión de nivel medio o alto, o de las inferencias. El primer grupo se ocupa de las funciones que analizan las propiedades generales categóricas o cuantitativas del objeto visual en sí, que son reflexivas y por tanto instantáneas, y que generalmente son innatas o adquiridas con la experiencia. Aquí se incluye la percepción de características como la forma, el tamaño, el color o la orientación de un objeto. El segundo grupo, en cambio, es el que, a partir de lo anteriormente percibido, debe inferir una experiencia visual y posiblemente también su significado. Además, necesita emplear recursos ejecutivos tales como la memoria de trabajo o la

toma de decisiones. Así, podemos saber que ese objeto es una pelota de fútbol, que se mueve, y si lo hace dentro del arco del equipo contrario, quizá sea nuestro equipo el que esté ganando el partido.

Esta tesis doctoral tendrá como objeto de estudio a este último grupo, el de cognición visual, y en concreto, se estudiarán tres funciones diferentes, cada una con un mayor grado de complejidad de procesamiento visual cognitivo con respecto a la otra, con el fin de explorar las posibles diferencias conductuales y funcionales que pueden existir entre ellas. Por una parte, estudiaremos los juicios visuoespaciales, los cuales evalúan y comparan la posición de un cuerpo en el espacio; posteriormente, trataremos la discriminación de velocidad, en la cual dos estímulos en movimiento se contrastan entre sí; y finalmente, se analizará la percepción de distancia egocéntrica, la cual estima la distancia o profundidad a la que se encuentra un objeto con respecto al observador, esto dentro de una escena *naturalista*. De esta forma, en un análisis de complejidad pasaremos del estudio de las propiedades de un estímulo simple y estático a uno en movimiento y finalmente a otro estímulo inmerso en un escenario más cercano a la realidad.

Existen distintas formas de analizar los componentes de la cognición visual. Un análisis conductual generalmente utiliza un paradigma experimental a partir del cual se obtienen parámetros que nos permiten establecer la habilidad para ejecutar la tarea. Otro aspecto importante es el funcional, en el que buscamos conocer qué sustrato y estrategias neurales están involucradas en la realización de la tarea. Para ello, existen diferentes herramientas neurofisiológicas y de neuroimagen que permiten medir con cierto detalle la localización de esa actividad, algunos de sus aspectos dinámicos como su evolución en el tiempo, o incluso cómo esas regiones interactúan con otras mediante conexiones físicas o funcionales.

Una de estas herramientas, que ha sido utilizada en esta tesis, es la resonancia magnética funcional (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI), la cual a través de la técnica BOLD permite distinguir, mediante cambios en oxigenación tisular, qué zonas cerebrales se activan diferencialmente al realizar una tarea concreta (para más detalles consultar el apartado de Resonancia Magnética a continuación). Esta herramienta nos ha permitido extraer los correlatos neurales asociados a cada una de las tres funciones visuales cognitivas estudiadas en este trabajo - alguna de ellas no explorada anteriormente-, así como estudiar su asociación con los resultados obtenidos en el resto de pruebas realizadas a nuestros voluntarios. Además, esta técnica se encuentra ampliamente desarrollada y difundida en el quehacer de la neurociencia cognitiva, permitiendo así su comparación con otros estudios y su replicación.

Uno de los elementos de estudio más relevantes en esta tesis ha sido el estudio de la cognición visual bajo la perspectiva del envejecimiento saludable. En los adultos mayores de 65 años -de acuerdo con la definición española de persona mayor-, se inicia un proceso de deterioro cognitivo -aún en ausencia de enfermedad- que podría llegar a limitar, en mayor o menor

medida, funciones cognitivas tales como la memoria, la atención y algunas funciones ejecutivas. Esto se traduce en una menor destreza en la realización de ciertas tareas de la vida diaria y con ello, una disminución en la calidad de vida. Por ello hemos considerado de especial importancia el tomar en cuenta el factor de envejecimiento en la cognición visual.

Además del conocimiento experimental sobre la cognición visual, es importante saber qué impacto práctico tiene esta función en nuestra actividad diaria. Son muchas las actividades o tareas que realizamos diariamente que se apoyan en funciones cognitivas visuales, desde recoger un objeto del suelo, hasta saber cuándo es el momento adecuado para adelantar a otro coche en la carretera. En ambas, un objeto y sus propiedades, se adecuan a un escenario y un contexto, sobre los cuales hemos de tomar una decisión y llevar a cabo una acción. Por esto, creemos que el estudio de alguna de estas actividades de la vida diaria podría ayudarnos a entender su relación con las funciones cognitivas visuales exploradas en este trabajo. Para ello, escogimos el estudio de la conducción a través de un simulador virtual por los siguientes motivos: la conducción de coche es una habilidad que en su ejecución implica a la tres funciones cognitivas estudiadas; es una actividad realizada con frecuencia por una gran parte de la población, lo cual permite cierta generalización y otorga un mayor impacto a los posibles resultados que se puedan obtener; la pirámide poblacional de España (y de muchos otros países occidentales) predicen un aumento considerable de la población mayor en las próximas décadas, y por tanto de conductores mayores; y finalmente la conducción analizada a través de un simulador virtual permite medir y extraer una gran cantidad de variables, todas en un ambiente controlado, seguro y replicable.

Con el objetivo de examinar y describir las tres funciones cognitivas visuales en esta tesis doctoral, la introducción se estructura de la siguiente forma: 1) una introducción general a las dos principales técnicas empleadas en este trabajo que son la resonancia magnética funcional y el estudio de la conducción de vehículos, tanto descriptiva como a partir de pruebas en campo o en simuladores virtuales; y 2) se hablará detalladamente en apartados distintos sobre cada función cognitiva visual estudiada, incluyendo el estado de la cuestión, su estudio en adultos mayores y los estudios de neuroimagen a los que estén asociados.

1.2 Resonancia Magnética Funcional

La tomografía por emisión de positrones (PET), y más recientemente la resonancia magnética (RM) han sido las herramientas de elección para el estudio de la estructura y función del cerebro en seres humanos. Por un lado, la RM permite visualizar y diferenciar entre regiones cerebrales gracias a las distintas propiedades magnéticas de los tejidos, así como en la activación neuronal a partir de los cambios dinámicos del metabolismo neuronal. Mediante la técnica de resonancia magnética funcional (*functional resonance imaging* en inglés, fMRI) estos cambios de activación neuronal pueden ser

evocados al solicitar a un voluntario que lleve a cabo una tarea diseñada para explorar un proceso cognitivo específico, o también pueden ocurrir espontáneamente mientras el sujeto se encuentra en estado de “reposo cognitivo”. Desde sus inicios en la década de los ochentas, su utilización ha ido en aumento cada año, hasta llegar por encima de los 12,000 artículos en el 2017 (de acuerdo a los resultados de la búsqueda “fMRI+”*brain*” en el portal pubmed.gov). Al compararlo con el PET, la fMRI presenta algunas ventajas importantes: no es invasiva ni utiliza radiación o medio de contraste para la distinción entre tejidos. Esto aumenta su perfil de seguridad y permite un examen más prolongado o repetido. Por sus ventajas y su amplia difusión, hemos escogido a la fMRI como técnica de evaluación esta tesis.

En general, el objetivo de la fMRI es estudiar la función cerebral mediante los cambios de oxigenación del tejido cerebral durante un breve periodo de tiempo previamente determinado. El uso de esta técnica de neuroimagen permite una resolución espacial alta (hasta <1 mm) a costa de una resolución temporal relativamente baja (del orden de algunos segundos hasta los 2 minutos). Esto hace posible el registro de información sobre redes a gran escala, hasta la detección de diferencias entre columnas corticales o sub-núcleos de estructuras pequeñas (en el tálamo o corteza visual, por ejemplo).

En un experimento de fMRI basado en tareas, el voluntario lleva a cabo una tarea conductual dentro del escáner mientras se presentan una serie de imágenes o sonidos durante algunos minutos. Habitualmente, esta tarea conductual es manipulada por el investigador al crear dos condiciones: una experimental, en la cual se evalúa el proceso perceptual o cognitivo objeto del estudio, y una condición control, que puede ser simple reposo, fijación a un estímulo o una tarea similar a la experimental. Así, siguiendo la hipótesis de la “sustracción cognitiva”, al contrastar ambas condiciones (experimental-control) obtendremos como resultado una actividad neuronal diferencial que está más relacionada con el componente cognitivo a explorar (asumiendo que este nuevo componente no modula al resto de la actividad cerebral, Friston et al., 1996).

Otro elemento importante es el diseño de la tarea experimental, el cual puede ser de tres tipos básicos: en bloque, por eventos o mixto (Figura 1.1). En los diseños por bloque las pruebas son agrupadas por condición y su ejecución es consecutiva; en las tareas por eventos, las pruebas se ordenan de manera aleatoria, usualmente con un tiempo variable (*jitter*) entre ellas; los diseños mixtos unen ambos conceptos. Para optimizar la detección de señal este diseño se convolucionan con una función de respuesta hemodinámica (ver siguiente apartado). Así, en un diseño por bloque se promedia la señal de varios estímulos consecutivos, aumentando el *ratio* señal-a-ruido. Ésta es la razón por la que los diseños por bloque favorecen la capacidad de detección de señal y son los más frecuentemente utilizados en estudios piloto o exploratorios. En cambio, los diseños por eventos permiten la caracterización

de respuestas concretas, como las fluctuaciones temporales o de intensidad en una señal, por ejemplo.

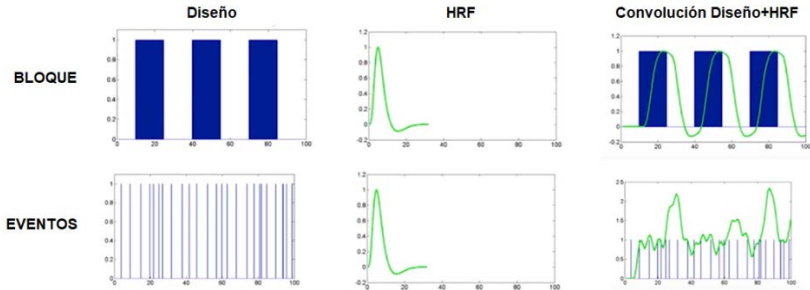


Figura 1.1 Tipos de diseño experimental en fMRI y señal esperada después de la convolución con la función de respuesta hemodinámica (HRF).

1.2.1 Aspectos técnicos de la fMRI

La resonancia magnética es una técnica de adquisición de imagen que aprovecha la señal de radiofrecuencia que desprenden los tejidos después de un proceso de magnetización. Su sustrato principal son los átomos de hidrógeno del agua, un elemento abundante en el cuerpo humano. El instrumento de medición de la RM, el escáner, se compone básicamente de un imán de alto campo magnético (varios órdenes de magnitud mayor al campo magnético terrestre, medido en Teslas [T]) y distintos tipos de antenas que estabilizan el campo, transmiten y reciben la señal. Cuando se coloca a un individuo dentro del escáner todos los átomos de hidrógeno se alinean formando un vector de magnetización longitudinal (M). Una vez alineados en M , los átomos se encuentran en diferente fase de precesión, que es el cambio en la orientación del eje rotacional de un cuerpo en rotación. Al emitir un pulso de radiofrecuencia a una frecuencia específica (frecuencia Lamor, 127.74 MHz en 3T) los átomos entran en la misma fase de precesión, lo que debilita el eje de magnetización longitudinal, con lo cual nuestro vector se traslada transversalmente (comúnmente 90° o 180° , aunque se puede fraccionar). A partir de este momento, existen dos tiempos fundamentales: el tiempo de relajación longitudinal o T_1 que representa el tiempo transcurrido desde el cambio de posición entre el eje transversal hasta un 63% de la recuperación del eje longitudinal; y el tiempo de relajación transversal o T_2 , que es el tiempo que transcurre hasta la pérdida de un 37% de la magnetización transversal (pérdida de fase de precesión). Durante ambos tiempos, los átomos de hidrógeno liberan energía en forma de fotones, los cuales son captados por las antenas receptoras y esta información es posteriormente procesada para formar la imagen final. Las propiedades electromagnéticas de cada tejido hacen que sean emitidas diferentes

cantidades de energía, que en los tiempos de T1 y T2 permiten un contraste óptimo (Figura 1.2).

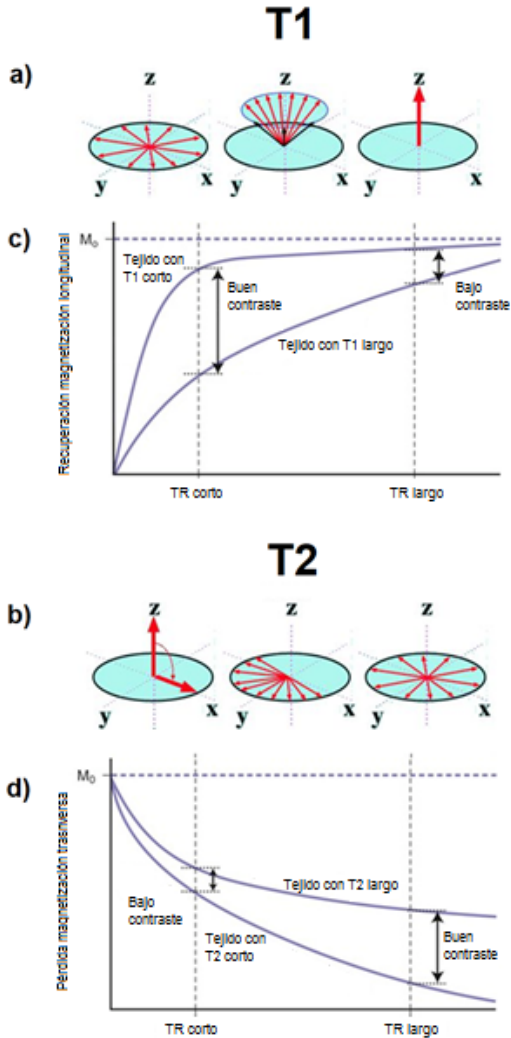


Figura 1.2 a) Esquema donde se representa la recuperación del eje longitudinal o T1. b) Representación de la pérdida de la magnetización del vector sobre el eje transversal o T2. c-d) Curvas de los tiempos T1 y T2 en dos tejidos diferentes, donde el mejor contraste se consigue con TR cortos en T1 y con TR largos en T2.

Una sesión experimental de fMRI, puede contener una o más series (*runs* en inglés), donde habitualmente se registran un volumen estructural

(ponderado en T1) y un número variable de volúmenes funcionales (ponderados en T2*) que son adquiridos cada cierto tiempo (también llamado tiempo de repetición o TR). Cada volumen funcional se compone aproximadamente de 70,000 voxeles, donde cada uno de ellos posee un valor de intensidad de señal. Al extraer cada valor de intensidad a lo largo del tiempo, obtenemos una serie temporal que representa las fluctuaciones de oxigenación tisular, que idealmente está siendo modificada por la respuesta del sujeto al paradigma experimental.

Una de las ventajas más importantes de la fMRI es la capacidad de obtener volúmenes cerebrales completos con una resolución aceptable cada 2-3 segundos (dependiendo del tiempo de repetición). La resolución espacial de las imágenes adquiridas es relativamente alta (generalmente 2-3 mm³ por voxel a 3T), y depende del *ratio* señal-a-ruido y de la función de dispersión de punto (que a su vez dependen de la fuerza del campo magnético), así como de la influencia de grandes vasos que sesgan la señal (Shmuel et al., 2007). No obstante, la resolución funcional o efectiva en estudios de grupo es de 10-15 mm, debido principalmente a las diferencias estructurales y funcionales entre individuos que son normalizadas y suavizadas durante el preprocesado (Mikl et al., 2008; Nieto-Castañón & Fedorenko, 2012; White et al., 2001). Por otro lado, la resolución temporal de la fMRI está limitada por la función de respuesta hemodinámica (ver más adelante).

Existen diferentes métodos de adquisición de imagen que permiten el estudio funcional por resonancia magnética, dentro de las cuales la técnica BOLD (*Blood-Oxygen-Level Dependent*, por sus siglas en inglés) es la más utilizada con diferencia en estudios de neuroimagen, la cual será brevemente explicada a continuación. Se realizará una descripción de la teoría detrás de la técnica, de los pasos en el protocolo de preprocesado y análisis de imágenes utilizados en esta tesis.

1.2.2 Método de adquisición de imagen BOLD

Esta técnica, que fue desarrollada en 1990 por Ogawa et al. (1990), bajo la premisa de que la activación neuronal consume oxígeno, utiliza el contraste resultante entre distintos estados de oxigenación para determinar dónde ha habido actividad cerebral. Entendemos como actividad cerebral o neuronal a los potenciales de acción neuronales provocados en respuesta a un estímulo sensorial o una función cognitiva. Fisiológicamente, durante el intercambio de gases que sucede en los capilares pulmonares, los eritrocitos liberan CO₂ y absorben O₂, el cual interactúa con la hemoglobina y sus iones de hierro (oxihemoglobina). Por otro lado, se asume que los potenciales de acción neuronales inducen una respuesta hemodinámica, aumentando la demanda de oxígeno en estas neuronas activadas. Así, ante la pérdida de oxígeno en la hemoglobina (desoxihemoglobina) por este intercambio, los electrones libres de los iones de hierro de esta molécula la vuelven altamente paramagnética

(Pauling, Linus, 1936), creando una diferencia de susceptibilidad magnética entre ambos estados, mejor conocido como el efecto BOLD.

Esta diferencia de susceptibilidad magnética entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina crea una señal detectable por la secuencia de resonancia magnética $T2^*$, en la cual el tiempo de relajación transversal del agua contenida en la sangre depende del nivel de oxigenación de la misma. Esta propiedad es compartida con otras secuencias $T2$; sin embargo, en la $T2^*$ la curva de relajación transversal es más corta ya que integra en su señal la contribución de las inhomogeneidades del campo magnético que provienen del imán o de los tejidos y sus interfaces, las cuales ayudan a la detección de, entre otras cosas, hemorragias, malformaciones arteriovenosas o calcificaciones (Chavhan et al., 2009). Estas inhomogeneidades son más evidentes cuando hay una mayor concentración de desoxihemoglobina, donde gracias a su mayor susceptibilidad magnética, se crean gradientes de campo que acortan la curva de relajación en $T2/T2^*$, y con ello disminuyen la señal (Ogawa et al., 1990).

Teniendo esto en cuenta, cuando una región funcionalmente activa aumenta el consumo de oxígeno, ocasiona una dilatación arteriolar, incrementando el flujo de sangre oxigenada mayor al basal (en ese instante) y elevando, por tanto, el *ratio* oxihemoglobina/desoxihemoglobina. Por otro lado, una reducción de la activación (o ausencia de actividad) disminuye su consumo de oxígeno, por lo que el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante y origina un menor *ratio* oxihemoglobina/desoxihemoglobina con respecto a la situación anterior. Este efecto aparentemente paradójico (mayor consumo de oxígeno y mayor flujo de sangre oxigenada) ocasiona una disminución relativa en la concentración de desoxihemoglobina, disminuyendo el acortamiento $T2/T2^*$ y aumentando la señal BOLD. La diferencia entre ambos estados de oxigenación es generalmente pequeña, y puede variar entre 0.1-5%. A este cambio de señal BOLD provocado por la actividad neuronal se le llama función de respuesta hemodinámica (*hemodynamic response function*, HRF).

Esta función de respuesta hemodinámica no responde instantáneamente a la demanda metabólica evocada por la activación neuronal, sino que presenta un desfase temporal de aproximadamente 4-6 segundos, que es cuando se alcanza el pico de señal BOLD (Figura 1.3). Al comienzo de esta función existe un aumento en la concentración de desoxihemoglobina (por mayor consumo de oxígeno) lo cual disminuye la señal BOLD; esto es seguido por una respuesta compensatoria en forma de un aumento exagerado en el flujo de sangre oxigenada, lo cual disminuye importantemente la concentración de desoxihemoglobina, aumentando la señal; después de alcanzar su pico, la señal disminuye progresivamente en amplitud hasta llegar por debajo de los niveles basales, como consecuencia de una disminución en el flujo y volumen sanguíneo.

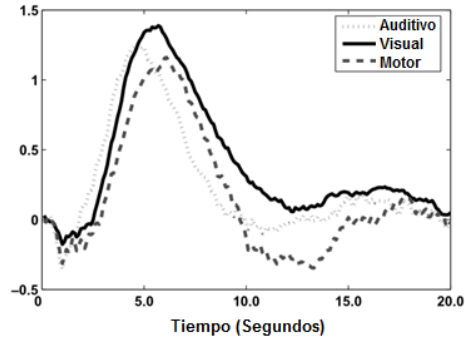


Figura 1.3 Forma de la función de respuesta hemodinámica (HRF) en distintas regiones cerebrales. Tomada de Lindquist & Wager, 2007.

Estos cambios de flujo sanguíneo cerebral representan a su vez una de las limitaciones de la técnica ya que existen otras condiciones fisiológicas y patológicas capaces de alterar el flujo sanguíneo cerebral, sin que necesariamente existan modificaciones en la actividad cerebral. Por ejemplo, el cerebro presenta un fenómeno de dilatación anticipatoria (Sirotin & Das, 2009) en el cual, ante la mera posibilidad de que se presente una tarea, existe un aumento de flujo sanguíneo preparatorio hacia la corteza cerebral. También se ha detectado que la señal BOLD integra los cambios hemodinámicos ocasionados, tanto por neuronas como por células gliales (Schulz et al., 2012) a las que clásicamente se les ha atribuido un papel estructural o de reparación, aunque también pueden regular la transmisión y la plasticidad sináptica (De Pittà et al., 2016; Newman, 2003). Por otro lado, se ha descrito el fenómeno de “robo sanguíneo” como explicación para la señal BOLD negativa, en el cual ante el aumento de flujo en regiones activadas, las no activadas reciben menos flujo, y por tanto presentan una menor señal (Shmuel et al., 2002), por lo que esa señal BOLD no es dependiente de la actividad neuronal, sino simplemente de cambios hemodinámicos (diferencias de presión capilar, por ejemplo). Sin embargo, también es posible que estos cambios hemodinámicos negativos sean consecuencia directa de una disminución en la frecuencia de descarga neuronal (Shmuel et al., 2006; Smith et al., 2004).

Es importante recordar que la señal BOLD no es una medida directa de la actividad cerebral, ya que mide los cambios metabólicos en respuesta a la activación neuronal. La respuesta ante un estímulo es lenta y retrasada en el tiempo, donde incluso eventos cortos tienen una respuesta larga. Este problema se suele abordar mediante la convolución de la señal con una función de respuesta hemodinámica canónica, sin embargo, está comprobado que ésta varía entre individuos, entre tareas e incluso entre diferentes regiones cerebrales (Lindquist & Wager, 2007; Summerfield et al., 2006).

Además, la señal presenta un problema de ajuste, ya que las unidades en las que es medida son arbitrarias y dependen de variables de adquisición, como la fuerza de campo, el pulso de secuencia, parámetros de adquisición o los tipos de tejidos, así como del procesamiento y análisis posterior de las imágenes. Los valores BOLD suelen representarse en unidades arbitrarias (AU) o como porcentaje de cambio de señal. Esto permite las comparaciones intra-estudio, pero no con otros estudios a menos que las variables de adquisición sean similares. Por esto, es importante aspirar a una estandarización del proceso de adquisición y preprocesado de las imágenes, con el objetivo de poder generalizar y replicar resultados (Nichols et al., 2017), un esfuerzo que se ha intentado conseguir en esta tesis.

A pesar de todas sus limitaciones, la señal BOLD refleja adecuadamente los cambios en actividad de una población neuronal, ya que presenta una correlación relativamente alta con los potenciales de campo locales (Logothetis et al., 2001; Mukamel, 2005), que miden el potencial de campo eléctrico de neuronas adyacentes al electrodo.

1.2.3 Preprocesado y análisis estadístico de imágenes en fMRI

La señal resultante de la adquisición de imagen, además de poseer información sobre los cambios metabólicos producto de nuestra tarea experimental, puede contener también información de origen extra-cerebral que puede confundir o sesgar nuestros resultados, como el movimiento de la cabeza o fluctuaciones ocasionadas por la frecuencia cardíaca, la respiración o las inhomogeneidades del campo magnético. Adicionalmente, si el objetivo de nuestro estudio es la comparación entre sujetos, las imágenes obtenidas precisan un procedimiento de normalización. Para ello han sido creados una serie de procesos computacionales, o protocolo de preprocesado de imágenes, que minimizan estas variaciones, con el objetivo de aumentar el *ratio* señal-a-ruido, previo al análisis estadístico. Los pasos más frecuentes en fMRI (y en esta tesis) serán descritos a continuación desde la perspectiva del software utilizado *Statistical Parametric Mapping* (SPM).

1.2.3.1 Visualización y control de calidad

En esta primera etapa se realiza una inspección visual de volúmenes con el objetivo de eliminar aquellos que presenten artefactos evidentes. Existen herramientas (*ArtRepair*) que analizan los cortes dentro de un volumen y automatizan este proceso, eliminando el corte con artefactos y sustituyéndolo con una imagen promedio producto de las inmediatamente anterior y posterior a la extraída.

Se considera buena práctica dentro del protocolo, asignar manualmente una posición origen ($x=0$, $y=0$, $z=0$) a cada uno de los volúmenes obtenidos. Ésta suele corresponder con la línea intercomisural que va desde la comisura anterior a la comisura posterior. A partir de esta nueva posición, puede

realizarse una relocalización manual de las imágenes (*CheckReg*) en caso de que éstas estén burdamente desplazadas.

1.2.3.2 Corrección temporal

En la mayor parte de los estudios de fMRI, los volúmenes en 3D son adquiridos secuencialmente en cortes 2D, lo que implica que entre ellos existe un desfase temporal de incluso segundos (en TRs largos). Esto representa un problema ya que la precisión temporal es indispensable para no tener sesgos en la señal. La corrección temporal (*slice timing correction* en inglés) realiza una interpolación lineal de la activación de los voxels de cada corte con respecto a un corte de referencia. Este corte de referencia suele ser el primero en ser adquirido, aunque también es posible usar el corte intermedio, a partir del cual la interpolación temporal sería menor, reduciendo la posibilidad de artefactos (Sladky et al., 2011). Existe también un debate activo sobre si este paso se debe de hacer antes o después del realineado.

1.2.3.3 Realineado

El movimiento de la cabeza dentro del escáner es una de las principales causas de artefactos y falsos positivos en un experimento de fMRI. Al ser experimentos de una larga duración (normalmente alrededor de una hora), existe una mayor posibilidad de movimiento de los voluntarios, además de los ocasionados por la deglución y la respiración. Existen métodos físicos (máscaras, almohadillas, cintas de sujeción) que intentan disminuir este movimiento al máximo posible, aunque nunca completamente. Este puede persistir ya sea por cansancio o incomodidad, por la naturaleza misma de la tarea (que solicite el movimiento de una mano o un pie, por ejemplo) o por alguna condición propia del sujeto (en niños, en pacientes con algún tipo de temblor, etc.). Este movimiento puede ocasionar una mezcla de señal entre voxels circundantes, que es particularmente notoria en los bordes entre tejidos. Esto crea un aumento en la variabilidad de la señal que a su vez se correlaciona con el movimiento, que sesga e influye en el resultado final.

El realineado o corrección del movimiento de la cabeza se consigue mediante un proceso de correregistro, el cual se realiza entre volúmenes funcionales y en un paso posterior, entre volúmenes funcionales y volumen estructural. De manera similar a la corrección temporal, el correregistro busca alinear todos los volúmenes adquiridos a un volumen de referencia, usualmente el primero o un volumen promedio. Para esto utiliza una transformación de cuerpos-rígidos, en la que se realiza una superposición de volúmenes mediante una combinación de tres parámetros de movimiento traslacional (x , y , z) y tres rotacionales (*guiñada/yaw*, *alabeo/pitch* o *cabeceo/roll*) mediante una función de coste que cuantifica la diferencia de señal (voxel por voxel) entre volúmenes en cada parámetro. Esta información es la que se utiliza para hacer una interpolación espacial del volumen muestra

con respecto al de referencia. Además, estos parámetros de movimiento se utilizan como regresores en los análisis estadísticos de primer nivel (ver más adelante).

El corregistro entre volúmenes funcionales y el volumen estructural sigue los mismos pasos anteriores aunque tomando a esta última como imagen de referencia. A diferencia del corregistro entre funcionales, los cambios espaciales no se aplican directamente sobre las imágenes sino que se almacenan en su cabecera para aplicarse después de la normalización.

1.2.3.4 Normalización

Una gran parte de los estudios de fMRI tienen como objetivo que sus resultados, en forma de actividad cerebral y sus asociaciones, sean aplicables al resto de la población, y no sólo a los sujetos estudiados. Sin embargo, incluso entre los participantes del estudio, la forma y tamaño anatómicos de los cerebros son diferentes entre sí. Por lo que es necesario estandarizar sus proporciones para que las conclusiones sean aplicables a toda la población de estudio.

En general, el papel de la normalización es el de establecer un marco de referencia en un espacio cartesiano en tres dimensiones que sirva como guía al cual se tienen que alinear el resto de volúmenes. Antes del normalizado, las imágenes funcionales del sujeto tienen que estar corregistradas a su propio volumen estructural. Posteriormente la imagen es sujeta a una serie de transformaciones afines diferentes (traslaciones, rotaciones, homotecias, sesgos, etc.), las cuales aproximan linealmente un volumen a una plantilla. Estos cambios se benefician de la regularización (penalización por valores extremos) y de la segmentación de tejidos, por ejemplo entre la sustancia gris y blanca. Habitualmente se utilizan plantillas genéricas como la de los atlas anatómicos MNI (del *Montreal Institute of Neurology*) o Talairach.

La normalización en SPM *New Segment* emplea un método que integra la normalización (según el atlas MNI) con la segmentación de dos o más tejidos con corrección de sesgo de campo mediante un atlas probabilístico de tejidos, cuya información se combina con la de la imagen para determinar a qué tipo de tejido pertenece.

1.2.3.5 Suavizado espacial

A grandes rasgos, el suavizado espacial consiste en promediar las señales de voxeles adyacentes. Este paso presume que existe una correlación funcional y metabólica (consumo de oxígeno similar) entre voxeles vecinos. Esto permite mejorar el *ratio* señal-a-ruido, al suprimir fuentes de ruido no correlacionadas. También disminuye los efectos de la variabilidad anatómica y funcional, producto de la normalización cuando se realiza un estudio con más de un sujeto. Además, mejora la validez de los análisis estadísticos posteriores al acercar los datos a una distribución Gaussiana (necesario en el modelo

general lineal y la teoría de campo aleatorio, ver más adelante). Sin embargo, su principal desventaja es que en el suavizado se sacrifica resolución espacial, ya que difumina la activación de un área concreta a los voxeles circundantes.

El proceso de suavizado utilizado en SPM, que es el más común, consiste en la deconvolución del volumen de fMRI con un kernel Gaussiano en 3D, que promedia la señal entre voxeles próximos y los pondera de acuerdo a la distancia que se encuentren del pico de señal. En este kernel, el grado de suavizado es proporcional a la anchura a media altura (*full width half maximum*, FWHM) de una distribución Gaussiana y está asociado a la desviación estándar de la señal, de manera que a mayor desviación estándar, mayor suavizado. El tamaño óptimo de este kernel está sujeto a discusión, y depende del grosor de los cortes, de la resolución y de la necesidad de segmentar la activación en partes más pequeñas. Una estimación burda del suavizado necesario es que este sea tres veces el tamaño del voxel (Worsley et al., 1996). En la práctica este valor se encuentra en 6-8 mm para estudios de grupo, pudiendo ser menor en un análisis individual (Lindquist et al., 2010; Lindquist & Wager, 2008; Mikl et al., 2008).

1.2.3.6 Análisis estadístico de primer nivel o individual

Una vez que las imágenes de fMRI han sido preprocesadas, tenemos a nuestra disposición un conjunto de datos para su tratamiento estadístico, que corresponden a la de una señal con el mejor *ratio* señal-a-ruido posible. En SPM el análisis se lleva a cabo en dos etapas: un análisis de primer nivel o individual y otro de segundo nivel o de grupo.

En el análisis de primer nivel se distinguen dos etapas, la especificación del diseño y la estimación del modelo. En la primera se crea la matriz de diseño del experimento en la cual se especifican predictores a partir de los comienzos (*onsets*) y duraciones de los estímulos de una o más condiciones experimentales. Estos predictores también pueden ser otras variables de interés como medidas de destreza, de dificultad o parámetros de movimiento. Esto crea valores asociados a una variable específica que serán convolucionadas posteriormente con la señal (ver más adelante).

La estimación del modelo se realiza bajo una aproximación univariada en masa (*mass univariate approach*) en el cual se construye un modelo para cada voxel de cada volumen. Este modelo asume que cada voxel es independiente e incluye la serie temporal de la señal del voxel, así como uno o más predictores, que pueden ser las condiciones de nuestro experimento. El método que se utiliza para su resolución, el modelo general lineal (GLM), consiste en una generalización flexible de una regresión lineal, cuyo uso se encuentra ampliamente extendido en los estudios de neuroimagen. Este método, presume que la respuesta BOLD es lineal, busca encontrar los coeficientes de regresión o predicción β que indican la contribución del modelo a la señal de fMRI mediante la siguiente fórmula:

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 \dots + \beta_n X_n + e$$

donde y representa la señal de fMRI, β_0 indica la señal media o *intercept*, X corresponde al contraste de la matriz de diseño y e el error aleatorio. Normalmente, X se refiere al predictor determinado por las condiciones del paradigma experimental durante la especificación del diseño (condición experimental o control) aunque puede utilizarse para evaluar el efecto de alguna variable de interés o de una variable confusora, como los parámetros de movimiento, por ejemplo. Es necesario recordar que para asumir que se X asocia a una activación neuronal, el vector X se convoluciona con la HRF, asumiendo que la respuesta neuronal es lineal e invariable. Así, con los valores punto por punto de la serie temporal de la señal (y) y los predictores convolucionados de la matriz de diseño (X), se calculan los valores β que mejor predicen esa respuesta y mediante una optimización por mínimos cuadrados. Esto da como resultado un valor que correlaciona la señal y el diseño, y por tanto, una medida de ajuste de la serie temporal a nuestra condición experimental (Figura 1.4).

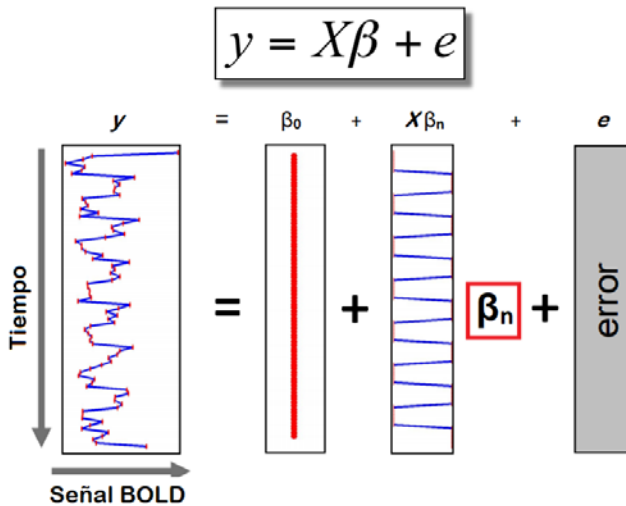


Figura 1.4 Esquema del modelo general lineal (GLM) aplicado a los datos de fMRI. La fórmula (en su versión simplificada $y = X\beta + e$) busca resolver la β de cada voxel utilizando la serie temporal BOLD y , la matriz de diseño X y el error residual e .

Es posible convertir estos resultados a estadísticos t o F que nos permitan comparar entre condiciones mediante la creación de contrastes de interés. En un análisis de primer nivel, estos contrastes consisten básicamente en la aplicación de un t-test o una ANOVA (en el caso de que existan más de dos predictores) y se especifican a través de un vector o una matriz, respectivamente. Así, en un estudio con dos condiciones experimentales se

puede crear un contraste que explore la actividad independiente de una condición (1, 0), la diferencia entre condiciones (1 -1) o su promedio (1 1).

Una ventaja importante del GLM con respecto a los análisis de correlación, es que, a diferencia de este, el GLM es más flexible y permite análisis más complejos al admitir diseños que tengan más de dos condiciones, o permitir la inclusión en el modelo de variables que sean fuente de variabilidad en la señal u otras variables de interés.

1.2.3.7 *Análisis estadístico de segundo nivel o de grupo*

En esta segunda etapa se emplean los contrastes de interés individuales creados en el paso anterior. Estos contrastes se integran en una nueva matriz de diseño, cuyas características estarán determinadas por el test estadístico que se utilice (t-test de una o dos muestras, ANOVA, etc.). También es posible añadir una covariable de interés a nivel individual, como la edad o sexo, y explorar su efecto.

De la misma forma que en el análisis de primer nivel, para el análisis de grupo se utiliza el GLM para resolver un parámetro de población β , de modo que y corresponde a la señal de fMRI del contraste de interés de cada individuo, X el predictor resultante de la matriz de diseño y ϵ el error por variabilidad. Posteriormente, β se convolucionan con la HRF u otra función personalizada.

Al incorporar información con múltiples fuentes de variabilidad - principalmente entre sujetos- se hace necesaria la utilización de un modelo que tome en cuenta la varianza en sus componentes. El modelo más común es el de efectos aleatorios (*random effects model*, utilizado en SPM) que bajo la presunción de que la muestra evaluada ha sido extraída aleatoriamente de la población, incorpora las diferencias individuales al parámetro de error del modelo, lo que permite generalizar los resultados a otros individuos no evaluados.

1.2.4 *El problema de las comparaciones múltiples en neuroimagen*

Cuando obtenemos los mapas de activación, aplicamos un umbral a partir del cual consideramos significativo el valor t del voxel. En neuroimagen, estos valores fluctúan entre $\alpha=0.05$ y $\alpha=0.001$ en la mayor parte de los estudios. Sin embargo, con un umbral de $\alpha=0.05$ sobre un mapa de activación que contenga 100,000 voxeles, corremos el riesgo de tener hasta 5,000 voxeles que sean falsos positivos, lo cual podría corresponder al volumen de una región cerebral bastante extensa.

La determinación de umbrales de significación conlleva la búsqueda de un equilibrio entre sensibilidad y especificidad de los resultados. En neuroimagen este proceso se lleva a cabo en dos pasos. Primero, se determina un umbral formador de grupo de voxeles (*cluster*) sobre el contraste de interés de grupo, que se recomienda que sea lo más próximo a $\alpha=0.001$

(Eklund et al., 2016). En el segundo paso, se busca corregir por múltiples comparaciones a nivel de voxel o a nivel de *cluster*, para lo cual existen dos métodos principales: el *family-wise error rate* (FWER) y el *false discovery rate* (FDR), los cuales han sido utilizados en nuestro análisis de imagen.

El FWER es la probabilidad de obtener uno o más falsos positivos al realizar comparaciones múltiples. El método es capaz de controlar este factor al eliminar esta probabilidad por completo, incluso a costa de falsos negativos, lo que lo hace una medida bastante específica y a su vez conservadora. Existen diferentes métodos para su cálculo, como el método Bonferroni o a través de la teoría de campos aleatorios (*random field theory*, RFT) que se utiliza en SPM. La RFT utiliza la información de las correlaciones espaciales de la imagen y la incorpora en el cálculo del umbral. Inicialmente, realiza un suavizado de la imagen en unidades de resolución (*resels*) en lugar de voxeles individuales, cuyo tamaño depende del valor de suavizado espacial en las imágenes (FWHM = 8 mm, por ejemplo). Después busca medir el valor característico de Euler, el cual es una medida topológica que busca la diferencia entre manchas (*blobs*) y agujeros (*holes*) en cada corte de la imagen, ante un umbral de significación determinado y utilizando el valor estadístico máximo. Esto nos da como resultado un valor de tamaño de cluster (1 si se trata de un análisis por voxel) bajo el cual la probabilidad de que ese cluster sea un falso positivo excede nuestro umbral de significación.

Por otro lado, la corrección por FDR controla la proporción de falsos positivos entre todos los tests rechazados. Para su resolución utiliza el procedimiento de Benjamini y Hochberg. En primer lugar, se ordenan de manera ascendente los valores p de cada voxel. Después se busca resolver la siguiente ecuación:

$$P(k) \leq \frac{k}{m} \alpha$$

donde $P(k)$ representa el valor p de un voxel, k corresponde al lugar que tiene ese voxel en el orden ascendente, m el número total de tests estadísticos (en este caso de voxeles) y α el valor de umbral de significación (usualmente 0.05). Por lo tanto, si el resultado de la ecuación es menor o igual $P(k)$, ese voxel se considera activado. Este procedimiento es más liberal que el FWER, por lo que aumenta el poder de detección.

1.2.5 Análisis estadístico de conectividad funcional

Una extensión habitual de los estudios de activación neuronal por fMRI es el análisis de la conectividad funcional entre regiones. Una red de conectividad está compuesta por dos elementos principales: nodos y conexiones. Los nodos, en el caso de un experimento de neuroimagen, corresponden a las regiones cerebrales que funcionan o se activan durante cierto experimento. La definición de los nodos depende de la hipótesis experimental, pero abarca

desde voxeles individuales hasta regiones de interés (RDI) que pueden ser volúmenes con una medida predeterminada (esfera con radio de 6 mm, por ejemplo) hasta una región completa definida anatómicamente (hipocampo izquierdo). Por otro lado, las conexiones se refieren a la unión de dos nodos, cuya actividad correlaciona en el tiempo (conectividad funcional) o están conectados anatómicamente (conectividad estructural). A partir de esta información, es posible determinar la longitud de rutas (*paths*) entre nodos, el grado centralidad (número de conexiones que posee un nodo) o de organización entre nodos mediante grupos de voxeles.

Al igual que en el análisis de activación, la conectividad se puede evaluar tanto en estado de reposo como durante la ejecución de una tarea. Una vez obtenida, existen diversos métodos que permiten evaluar la conectividad entre nodos. Abarca desde los análisis de correlación básicos (conectividad basada en semillas, RDI-a-RDI), su asociación a variables fisiológicas o psicológicas (análisis de interacciones psicofisiológicas), el análisis de componentes independientes (ICA) de la conectividad, así como el análisis de asociación de patrones multivoxel (MVPA). Los resultados de conectividad pueden estar representados gráficamente o mediante una matriz de adyacencia, en la cual la conectividad entre nodos se expresa por la fuerza de la conexión (mediante un valor de correlación r , por ejemplo).

1.2.6 Modelos predictivos basados en conectividad (CPM)

En estos últimos años fue creado un método para la elaboración de modelos predictivos basados en la conectividad (*connectome-based predictive modelling*, CPM), en el cual mediante el uso de redes de conectividad funcional extraídas durante la ejecución de una tarea o en reposo, es posible predecir rasgos individuales o parámetros de realización de una tarea (Shen et al., 2017). En términos generales, esta herramienta crea una matriz utilizando los valores individuales de conectividad de un número de RDIs determinado resultantes de un análisis previo y los correlaciona con una variable de estudio que puede estar relacionada al sujeto o a la tarea (edad, tiempo de reacción, por ejemplo). De estas matrices individuales se seleccionan únicamente las conexiones que superen un umbral de significación y se suman, obteniendo un valor de predicción por cada individuo. Estos valores se ajustan linealmente con la variable de estudio y se crea un modelo. Después se realiza una validación interna del modelo utilizando una validación cruzada dejando-uno-fuera (*leave-one-out cross-validation*, LOOCV). La robustez de este nuevo modelo conectividad-conducta puede ser evaluada posteriormente mediante un análisis de permutaciones o su aplicación en una muestra independiente (Figura 1.5).

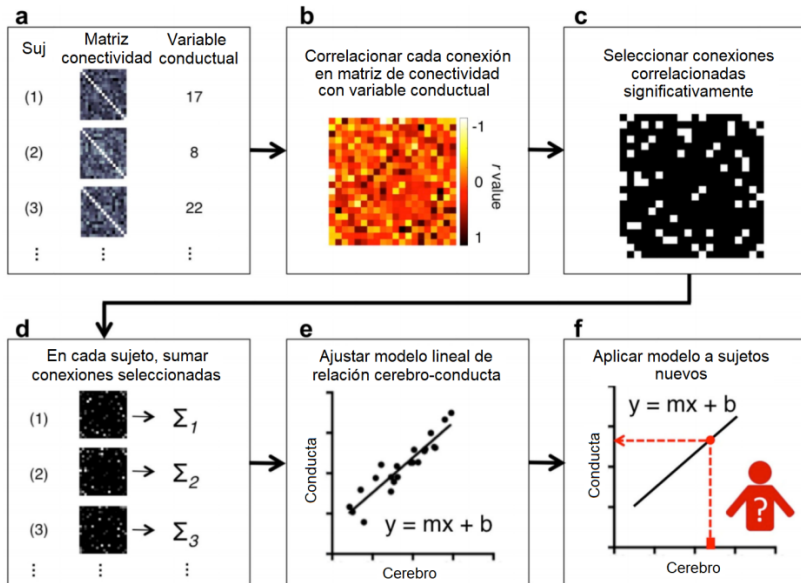


Figura 1.5 Esquema del proceso de creación de modelos de predicción basados en el conectoma (CPM) en la muestra de entrenamiento (*training set*): a) variables de entrada: matriz de conectividad y valor conductual a explorar en cada sujeto; b) correlación lineal entre ambas variables; c) selección de correlaciones o conexiones significativas a partir de un umbral; d) suma de todas las conexiones significativas en cada sujeto; e) construcción de modelo lineal incorporando la suma de conectividad individual y valor conductual; f) evaluación del modelo con sujetos de la muestra de prueba (*testing set*) o con una muestra independiente. Tomado con modificaciones de Shen et al., 2017.

Esta técnica ha sido utilizada para predecir valores individuales de atención sostenida (Jangraw et al., 2018; Rosenberg et al., 2015), habilidad creativa (Beaty et al., 2015), neuroticismo/extroversión (Hsu et al., 2018) o deterioro cognitivo (Lin et al., 2018). En esta tesis, hemos utilizado esta herramienta con el objetivo de definir un biomarcador a partir de una “firma neural”, lo cual permite tener una visión funcional más precisa de los procesos cognitivos evaluados y de cómo su conectividad es capaz de predecir diferentes variables de interés.

1.3 Conducción y cognición visual en el envejecimiento

Los adultos mayores suponen uno de los grupos poblacionales con mayor tasa de crecimiento en España y en el mundo. Se espera que para el año 2035 una de cada cuatro personas sea mayor de 65 años, y que en el 2050 el número de personas mayores de 80 años se triplique. Para la mayor parte de ellos, la conducción será el medio de transporte más utilizado. En España, el

número de conductores mayores de 65 años ha ido a la alza hasta alcanzar un 14.95% en el último censo vehicular de la DGT (Anuario Estadístico DGT, 2017). Este grupo etario participa en un 8.9% de los accidentes con víctimas y en comparación a la media, presenta una mayor tasa de gravedad (7.46 vs. 14.18) y de letalidad (1.28 vs. 4.07) en los accidentes, índices que se asemejan a lo reportado en otros países (OECD, 2001).

La conducción de vehículos es una tarea compleja que requiere la integración de diversas funciones cognitivas para ser llevada a cabo con éxito. Aunque la edad en sí no representa un factor en la disminución de la aptitud para conducir -o *fitness-to-drive* en el mundo anglosajón-, una disminución en las capacidades físicas y cognitivas asociadas al envejecimiento se han asociado tanto a la aptitud para conducir como al riesgo de presentar accidentes, que empeoran progresivamente incluso dentro del rango de la tercera edad (Anstey & Wood, 2011). Por ello es de vital importancia identificar a aquellos conductores que presenten algún déficit que ponga en peligro su integridad o la de terceros, así como encontrar métodos de rehabilitación para aquellos conductores que lo necesiten.

1.3.1 Evaluación visual y cognitiva de la conducción

En la actualidad existen pocas pruebas cognitivas (Esser et al., 2016) o pruebas estandarizadas que validen la aptitud para conducir en conductores mayores o con alguna discapacidad. Por ejemplo, en el Reino Unido el estándar de oro es una prueba de conducción real con un instructor certificado y/o un terapeuta ocupacional. Esta opción, aunque efectiva, es cara y su acceso depende de la solicitud por parte de un médico (Keall & Woodbury, 2014). En España la reevaluación del conductor consiste en la realización de las pruebas psicofísicas habituales, además de lo que conste en informe médico en caso de presentar alguna enfermedad o discapacidad.

Al ser la conducción una tarea indiscutiblemente visual -y también motora-, diversos estudios se han orientado a estudiar el impacto de los déficits perceptivos visuales en la conducción. Esto es necesario en los conductores mayores, ya que la edad se asocia a alteraciones visuales que pueden afectar a la conducción, una tarea que de por sí requiere un esfuerzo cognitivo mayor en este grupo de edad (Cantín et al., 2009). Una de las pruebas básicas que se miden con frecuencia al evaluar la capacidad de conducción es la agudeza visual. El reconocimiento de señales de tráfico o el evitar riesgos viales dependen de ella (Higgins & Wood, 2005); sin embargo, no se asocia a una disminución en la seguridad al conducir (Owsley & McGwin, 2010) que sí se presenta en sujetos con pérdidas del campo visual, donde se registran tiempos de reacción más lentos o una peor capacidad para sortear obstáculos (Wood & Troutbeck, 1992, 1995). Los conductores con reducción del campo visual no presentan mayor número de accidentes en un simulador al compararse con conductores con un campo visual preservado (Elgin et al. 2010).

Por el contrario, una menor sensibilidad al contraste (como al conducir con neblina) se relaciona con un mayor número de accidentes (Cross et al., 2009; Owsley, 2001; Rubin et al., 2007), además de un menor reconocimiento de señales y peatones (Wood & Owens, 2005) y una mayor dificultad en la discriminación de la velocidad de vehículos (Horswill & Plooy, 2008). A pesar de ello, los resultados no son consistentes en estudios prospectivos, posiblemente porque los conductores con este déficit, principalmente adultos mayores con cataratas, tienen prohibido conducir por la legislación vigente (Rubin et al., 2007).

Estos resultados nos revelan que una mala conducción no se asocia necesariamente a un mayor riesgo. Por esto, se recomienda una evaluación integral de la conducción, la cual debería integrar funciones visuales básicas, así como funciones cognitivas (Owsley & McGwin, 2010). Actualmente, estas últimas forman parte de un área de investigación muy activa en conjunción con la conducción real o simulada. Siendo la conducción una habilidad que implica tareas como la detección de objetos en movimiento, el cálculo de distancias, la toma de decisiones, la navegación, entre otras, estas pueden ser englobadas en distintas funciones cognitivas tales como la atención, las funciones ejecutivas, la memoria y funciones visuoespaciales (León-Domínguez et al., 2017; Mäntylä et al., 2009; Whelihan et al., 2005).

Es posible que en los mayores, la conducción en simulador no esté afectada directamente por la edad o por déficits visuales básicos. Hoffman et al. (2005) intentaron predecir la capacidad de conducir en un simulador y el número de accidentes en la vida real con la creación de modelos que incluyeran la atención y la velocidad de procesamiento como variables. De estas dos, sólo la atención -en particular la detección de cambios y la atención dividida- fue capaz de predecir la habilidad de conducción simulada de manera independiente. Estos hallazgos se extienden al estudiar a conductores mayores con deterioro cognitivo leve y demencia, donde las pruebas atencionales y de habilidades visuoespaciales son las que mejor se asocian con los resultados obtenidos durante una conducción simulada o real (Reger et al., 2004). Esto realza el importante papel de la atención como medida de evaluación en la conducción, así como su evolución durante el envejecimiento.

Resultados posteriores han validado el papel de la atención en la conducción en adultos mayores. En un metanálisis reciente, Mathias et al. (2009) analizaron el impacto de distintos déficits cognitivos en la conducción, con el objetivo de determinar cuáles podrían ser usados para evaluar la habilidad de conducción o identificar a conductores en riesgo. En general, las pruebas que evaluaron la atención fueron las mejores en discriminar la calidad de la conducción, seguidas de pruebas sobre construcción y percepción. Sólo la atención al campo visual útil (*Useful Field of View*, UFOV) actuó como predictor global, mientras que la capacidad de discriminación del resto de estas pruebas dependía de la modalidad de conducción, ya fuera real o simulada, o del número de accidentes.

Las pruebas de atención que se suelen utilizar al evaluar la aptitud para conducir son el *Trail-Making test* (TMT) y el previamente mencionado *Useful Field of View* (UFOV). El TMT, dividido en A y B, explora la atención visual y la flexibilidad cognitiva respectivamente. El UFOV, en sus tres subtests, valora la atención visual dividida, selectiva y la velocidad de procesamiento. Muchos trabajos han demostrado su utilidad como predictor de accidentes (Emerson et al., 2012), así como en la aptitud de conducción real (Papandonatos et al., 2015; Venkatesan et al., 2018) y simulada (Park et al., 2011). Sin embargo, no existe consenso sobre cuál debería ser el punto de corte que discrimine eficazmente la aptitud para conducir, aunque los valores extremos (>180 s o > 3 errores en TNT-B o >4 en UFOV-R1) son relativamente precisos (Classen et al., 2013; Roy & Molnar, 2013; Stutts et al., 1998). Además, algunos de los efectos reportados en adultos mayores en estos estudios podrían no ser estrictamente independientes de la edad. Bedard et al. (2016) encontró que al analizar tres de las pruebas que consistentemente se asocian a una capacidad para conducir reducida (TMT-b, ANT, UFOV), la edad representaba un alto porcentaje de la varianza (31-71%) del efecto. Por tanto con respecto a la edad, estas pruebas aportan poca información adicional como predictores.

Adicionalmente, un análisis traslacional (Vaucher et al., 2014) demostró que aunque el TMT, está asociado a una peor capacidad de conducir, presenta una sensibilidad de 63.6% y especificidad de 64.9%. Es decir utilizada como herramienta única, clasificaría incorrectamente a 9 de cada 10 conductores como “no aptos” (Classen et al., 2013; Niewoehner et al., 2012). En contraste, el UFOV destaca por el ser la única prueba capaz predecir la capacidad de conducción real y virtual en conductores mayores (Anstey & Wood, 2011; Mathias & Lucas, 2009). Además, permite predecir el historial de accidentes de manera aceptable, con una sensibilidad de 89% y especificidad de 81% (Ball et al., 1993).

Sin embargo en estudios prospectivos y en conjunción con otras pruebas, los resultados no son consistentes (Ball et al., 2006; Selander et al., 2011). Todas estas aportaciones sugieren que aunque una prueba sea capaz de predecir una conducta al volante (real o virtual), es necesaria una evaluación exhaustiva que incluya distintos biomarcadores físicos y cognitivos, que sean capaces de predecir una medida de aptitud para conducir que sea homogénea y reproducible.

1.3.2 Evaluación de la destreza en la conducción real y simulada

Una de los objetivos de los estudios de conducción en el envejecimiento es la observación de la tarea de conducción durante la evaluación, que puede medirse de dos formas: mediante la obtención de parámetros telemétricos de la conducción, como velocidad, aceleración, frenado (medidos a través de instrumentos instalados en un coche o como información extraída directamente de un simulador de conducción) o mediante un evaluador

profesional de conducción, que evalúa conductas concretas (cambios de carril, adelantamientos, vueltas, respeto a los límites de velocidad) y determina si el conductor es apto o no apto para conducir. Esta segunda opción requiere de una estandarización de criterios y reproducibilidad entre evaluadores. Por ello en investigación, la obtención de información telemétrica facilita la interpretación de resultados, especialmente para realizar comparaciones entre distintos grupos.

En comparación con conductores jóvenes, los mayores presentan importantes cambios en parámetros de la conducción, principalmente en el frenado y la velocidad. Con respecto al primero, en un estudio de conducción simulada, Bian et al. (2013) mostraron que los conductores mayores, además de tener menos accidentes, se detenían por completo ante una señal de *Stop* a una distancia mayor que los jóvenes, especialmente cuando las señales eran más grandes. Esto apoya la teoría sobre detección de colisiones de Andersen et al. (1999), que la considera determinada por la información sobre la velocidad percibida y el tamaño de los estímulos. Con esto, si la distancia estimada por el tamaño del objeto y el ángulo visual es menor a la distancia estimada por la velocidad y la desaceleración, se produce una colisión. Así, cuando los conductores mayores visualizan una señal más grande, piensan que están más cerca de ella, deteniéndose antes de tiempo. Esto puede deberse a una estrategia relacionada con la edad, puesto que presentan una conducta más conservadora al reconocer un déficit en su capacidad visual (Saffarian et al., 2015).

Estos cambios se pueden ver reflejados en conductas prácticas durante la conducción. Por ejemplo Pierce et al. (2014) encontraron que los conductores mayores responden más lentamente a los cambios de luz en un semáforo que los jóvenes, independientemente de la velocidad del coche virtual. Adicionalmente, este efecto empeora con una mayor distancia entre el semáforo y el conductor. Los simuladores por tanto pueden ser útiles como herramienta de evaluación de la profundidad como un recurso atencional.

Otro hallazgo prevalente en las evaluaciones es que los adultos mayores conducen a una velocidad significativamente menor (Cantin et al., 2009; Keay et al., 2013; Shinar et al., 2005; Thompson et al., 2012; Wechsler et al., 2018) y especialmente ante situaciones de riesgo. El conducir lentamente puede ser una estrategia compensatoria en respuesta al déficit funcional asociado en el envejecimiento. Los conductores mayores son capaces de conducir con destreza en condiciones de baja visibilidad, tráfico pesado o al conducir a una velocidad más baja (Trick et al., 2010). Además, la velocidad presenta una correlación directa con la función atencional de los conductores (a menor capacidad atencional, menor velocidad). Por otro lado, en un análisis sobre eventos de desaceleración en conductores mayores, se encontraron más frenadas rápidas a menor velocidad promedio y menor velocidad máxima. Además, esta relación contra intuitiva se asoció a un menor número de accidentes y mejor estado cognitivo general (Keay et al., 2013), por lo que una menor velocidad promedio puede representar una señal de

mantenimiento de la habilidad para conducir, mientras que no exista un deterioro en la sensibilidad al contraste (Chevalier et al., 2017).

Los conductores mayores también registran un mayor número de giros del volante, los cuales son más amplios y más variables (Thompson et al., 2012), sin embargo esta variable telemétrica está menos estudiada. Estos cambios se traducen en un mayor número de invasiones de carril o una lateralización de la posición del coche al realizar tareas con carga cognitiva (Wechsler et al., 2018).

Existen agravantes ambientales que pueden perjudicar la habilidad al conducir, especialmente en los mayores. En una serie de experimentos en los que manipulaban distracciones visuales (Cuenen et al., 2015), auditivas (Thompson et al., 2012) o cognitivas (Cuenen et al., 2015; Wechsler et al., 2018) al conducir en un simulador se encontró que cuando los conductores mayores eran distraídos estos presentaban un mayor número de accidentes, variabilidad en los cambios de carril y en la velocidad, así como en el frenado. El número de accidentes y la variabilidad en los cambios de carril se asociaron negativamente a la atención, que como hemos visto, tiene un papel predominante en la conducción. Igualmente Stinchcombe et al. (2011) señalaron que algunos factores extrínsecos que forman parte del ambiente de la conducción como la complejidad del camino, número de vehículos o la presencia de cruces, demandan más atención al conductor mayor en situaciones viales complejas, las cuales afectan a la aptitud para conducir.

Es posible que estos cambios de conducta sean producto de un aumento en la carga cognitiva (*mental workload*) de los conductores mayores. Cantin et al. (2009) midieron en adultos jóvenes y mayores mientras conducían en un simulador los niveles de carga cognitiva en la tarea mediante tiempos de reacción. En general, los conductores mayores presentaron tiempos de reacción más prolongados, que se acentuaban al realizar maniobras complejas (como adelantar coches) a pesar de conducir a una velocidad más lenta. Una maniobra compleja como adelantar, requiere de la coordinación de dos o más acciones. Esta integración puede estar alterada en los mayores, ya que se ha visto que en colisiones que suceden durante un adelantamiento en simulador, existe una disociación entre frenar y girar adecuadamente el volante exclusivamente en esta población (Bélanger et al., 2010). Sin embargo, al reducir la complejidad de la conducción, utilizando un coche automático en lugar de uno manual por ejemplo, se consigue un mejor posicionamiento de carril, mejores maniobras y conservación de los límites de velocidad (Selander et al., 2012).

1.3.3 Ventajas y desventajas del uso de simuladores virtuales de conducción

Existen muchas ventajas para utilizar simuladores de conducción virtuales comparados con pruebas de conducción real como método de evaluación. Un simulador es capaz de recrear la experiencia sensorial percibida durante la

conducción, así como de reproducir los procesos ligados a las tareas necesarias para poder llevar a cabo esta compleja tarea. Generan un ambiente controlado y seguro, en el que es posible alterar escenarios con el objetivo de manipular las variables que deseamos explorar. Por ejemplo, Belanger et al. (2015) descubrieron que al crear escenarios con riesgo en un simulador, los conductores mayores solo presentaron más accidentes en aquellos que requerían la ejecución de acciones seriadas, (como frenar + virar el volante), mientras que los jóvenes que conducían a mayor velocidad eran los que más se accidentaban. Aunque se reconoce que incluso los simuladores más modernos son incapaces de determinar la aptitud de conducción, pueden suponer un intermediario entre una evaluación cognitiva en una consulta y una prueba de conducción real (Campos et al., 2017). Por ejemplo, un sistema con tres notas (“aprobado”, “suspendido”, “por determinar”) permitiría una clasificación del riesgo al conducir, con miras a saber si continuar con la evaluación o no.

Algunas de las diferencias conductuales en la conducción pueden reforzarse en evaluaciones con simuladores. De la misma forma en que se subestiman distancias al juzgarlas verbalmente o mediante acciones (ver apartado de percepción de distancia egocéntrica), al frenar en un simulador virtual, también se subestiman distancias hasta en un 70% (Baumberger et al., 2005; Saffarian et al., 2015). Este aumento en la subestimación puede deberse a que un simulador al presentar una imagen bidimensional del ambiente, previene la estereopsis (al no ser una imagen binocular) y carece del paralaje - diferencia de posición aparente de un objeto visto desde dos posiciones - monocular presente con los movimientos de la cabeza. La inclusión de estas propiedades mediante dispositivos de realidad virtual modernos como las gafas Oculus Rift o HTC Vive, podrían mejorar las estimaciones de distancia y con ello la calidad de la simulación de conducción y sus resultados (Ellis & Menges, 1995; Ellis et al., 1997).

No obstante, hay estudios que han encontrado correspondencia entre la conducción simulada y la conducción real, en la que conductas como la velocidad, el cumplimiento de reglas y señales de tránsito y el uso de indicadores están altamente correlacionados (Lee et al., 2003). En conductores mayores se ha encontrado consistencia tanto en la conducción simulada como real, al presentar una peor destreza en comparación con los jóvenes al observar y cambiar de carril, así como en el control de velocidad (Aksan et al., 2016). Estos resultados empeoran si se conduce durante la noche (Urwlyer et al., 2015). Esto sugiere que los simuladores de conducción funcionan como herramienta de evaluación válida de la conducción, incluso en grupos donde la conducta vial es diferente.

También existe la posibilidad de que la conducción en simulador mejore ésta habilidad en la vida real. En un estudio con conductores mayores Casutt et al. (2014) evaluaron el efecto que tiene conducir en un simulador en diversos escenarios de tráfico, comparado con el entrenamiento con tareas cognitivas. Observaron una mejoría más pronunciada en los que entrenaron

con un simulador, tanto en la habilidad de conducción real como en el rendimiento cognitivo (medido por tiempos de reacción y distintos tipos de atención). Este efecto se presenta en la misma evaluación (Thompson et al., 2012) o durante el entrenamiento a largo plazo (Roemer et al., 2003). Las tareas de entrenamiento cognitivo, aunque mejoran las habilidades cognitivas asociadas con la conducción, no se traducen en una mejor práctica de la conducción (Cuenen et al., 2016; Gaspar et al., 2012). Así, resulta interesante que un simulador, además de una herramienta de evaluación, funcione como método de rehabilitación en los adultos mayores.

Por otro lado, una de las desventajas más importantes en el uso de simuladores es la simplificación de la imagen al intentar recrear un escenario de conducción. Aun utilizando los equipos más actuales, es posible discernir la artificialidad de las imágenes, especialmente en cuestiones de iluminación. Al darse cuenta de que es una simulación, los conductores son conscientes que no conlleva los mismos riesgos y consecuencias que la conducción real (Owsley et al., 2015).

1.4 Introducción a la cognición visual

Antes de continuar con la descripción formal de las funciones cognitivas utilizadas en este estudio, haré un breve resumen sobre la cognición visual y las teorías que se han desarrollado y han sido más influyentes.

La cognición visual puede ser dividida en dos subtemas: el primero corresponde a la representación de la información visual que se le presenta al individuo en ese momento. En este proceso, al presentar una escena con una configuración de objetos tridimensionales concretos, reaccionamos o cambiamos de conducta. A esto se le denomina reconocimiento visual, un proceso por el que se descifran las formas, objetos y escenas que están ante nosotros. El segundo subtema corresponde al recuerdo, manipulación o inferencia sobre aquellas formas, objetos y escenas que ya no están en nuestra presencia, también llamado imaginario visual (Pinker, 1984).

En relación al primero, se han propuesto diversas teorías sobre el funcionamiento de la unidad fundamental del reconocimiento visual: el reconocimiento de formas. Este reconocimiento se puede dar en el emparejamiento de imágenes, en el cual se compara la imagen percibida con las almacenadas en la memoria (Lindsay & Norman, 1977); mediante la detección de rasgos de la imagen, a través de plantillas almacenadas de líneas, curvas, ángulos, etc. (Selfridge & Neisser, 1960); o gracias a un análisis de Fourier espacial en el cual la imagen o forma se descompone en componentes de intensidad según una orientación y frecuencia espacial específicas (Persoon & Fu, 1977). Sin embargo, una de las teorías más relevantes es la propuesta por Marr-Nishihara (Marr, 1982), la cual aborda muchas de las deficiencias de las teorías previas, en particular, sobre el límite entre percepción y cognición visual y la construcción de una teoría basada en el reconocimiento de formas tridimensionales.

La perspectiva computacional de la cognición visual tuvo a David Marr y a Keith Nishihara como sus mayores expositores. Durante el auge de esta corriente en las décadas de los setenta y ochenta, la teoría de Marr presentó las bases para el estudio del funcionamiento del cerebro como un ordenador, es decir, como un sistema de procesamiento de información. En él, las representaciones visuales atraviesan una serie de estadios, comenzando en la retina: un bosquejo temprano donde se definen los elementos distributivos y organizacionales de la escena como los bordes, límites o grupos; seguida de un bosquejo en 2.5D, donde la escena adquiere características como la textura, profundidad u orientación; y finalmente un bosquejo en 3D, con una descripción de las formas y su ubicación espacial, basado en los ejes o subelementos de los objetos que definen su extensión.

Utilizando este modelo de procesamiento, la visión podía dividirse en dos tipos: uno de medición, a través del cual percibimos una propiedad específica del objeto a partir de neuronas agrupadas en campos receptivos especializados. Este tipo de procesamiento es reactivo y depende de la atención. Está ampliamente estudiado, dado que la relación *input-output* es directa, sin intermediarios, con lo cual podemos presentar un estímulo (patrón de puntos en movimiento) y extraer su respuesta (actividad en región cerebral MT, relacionada con el movimiento). Por otro lado, estaría el procesamiento de inferencias, que tomando como referencia un conjunto de mediciones, es capaz de inferir una experiencia visual completa (cierros + árboles = estoy en un bosque).

El imaginario visual trata sobre nuestra capacidad de recordar y razonar objetos y escenas vistas con anterioridad, así como del número y formato que pueden tener estas representaciones mentales. Abarca desde el estudio de habilidades espaciales como la evocación y descripción de una imagen o las transformaciones espaciales, hasta la creatividad literaria o el pensamiento matemático.

Una de las principales diferencias al compararle con el reconocimiento visual, es que el imaginario visual no cuenta con *inputs* ni *outputs* claros, lo cual dificulta el estudio de una función que intervenga en este proceso. En consecuencia, su evocación es incierta en un escenario experimental, ya que no existe un método para saber si efectivamente fue evocada. Esto nos hace cuestionar si el imaginario cuenta con estructuras y procesos exclusivos, o si en cambio, utiliza recursos cognitivos generales aplicados a la información visual recibida.

Por un lado, Pylyshyn et al. (1981) proponen que el imaginario consiste en procesos mentales generales que simulan eventos físicos basados en el conocimiento previo de cómo se desarrollan esos eventos, por ejemplo, a partir de una ecuación. Así, en una imagen con una representación del espacio o del movimiento, no existe nada espacial o móvil dentro de ella (“la imagen recordada tiene tamaño y se mueve”), si no que la imagen representa esas propiedades, en este caso, espacio y movimiento.

Por otro lado, un grupo de autores (Farah, 1984; Kosslyn et al., 1984), ha propuesto que el imaginario visual utiliza representaciones y procesos específicos de la percepción visual, y no procesos generales más abstractos. Por ejemplo, al evocar un objeto de la memoria a largo plazo, su representación espacial estaría formada por estructuras tipo matriz (en filas y columnas) de neuronas, cuya activación o desactivación representa una parte de la superficie del objeto en un medio con una posición y orientación concretas (similar a la teoría propuesta por Marr). La posición de esas células en este “*buffer*” visual puede corresponder con su posición en el campo visual, y a partir de aquí se pueden añadir más objetos al medio o manipularlos (tamaño, rotación). También es posible que los objetos tengan estas propiedades “adjuntas” a ellos y estén almacenadas en la memoria a largo plazo en forma de unidades, resultado de una descomposición jerárquica de la imagen (Hinton, 1979). Así, su reconstrucción en el imaginario se hace a través de nodos de unidades que con cada boceto nuevo establece relaciones espaciales con respecto a la anterior, siempre con un marco de referencia centrado en el observador.

El advenimiento de nuevas técnicas y herramientas en neuroimagen, especialmente la resonancia magnética, ha permitido la investigación sobre los mecanismos y sustratos neurales tanto en el reconocimiento visual como en el imaginario. Se ha descubierto que los patrones de activación son similares entre ambos (con un menor *ratio* señal-a-ruido en tareas usando el imaginario) y están organizados topográficamente, particularmente en procesos visuales más complejos (Pearson et al., 2015). Esto sugiere que el imaginario visual se comporta como una versión débil (o con más ruido) de representación visual percibida.

Estos descubrimientos nos han ayudado a entender los mecanismos neurales que actúan durante la cognición visual principalmente en una población joven y sana. Es necesario el avance del conocimiento de estos procesos en grupos poblacionales que puedan presentar alguna afectación, como en el de los adultos mayores, abriendo así la puerta a una posible rehabilitación. En esta tesis se estudiarán los cambios conductuales y funcionales relacionados con el envejecimiento en tres funciones visuales cognitivas: los juicios visuoespaciales, la discriminación de velocidad y la percepción de distancia egocéntrica.

1.4.1 Juicios visuoespaciales

1.4.1.1 Estado de la cuestión

Para interactuar con objetos localizados en posiciones precisas dentro de un entorno es necesario examinar sus propiedades espaciales. En general, existen dos maneras de designar la posición de un objeto en el espacio (Figura 1.6): podemos asociar al objeto percibido con una clase equivalente o relación categórica la cual captura información posicional básica o general (por

ejemplo, arriba-abajo, izquierda-derecha, dentro-fuera); o a través de relaciones coordinadas, con las cuales podemos proporcionar información más precisa sobre la posición espacial del objeto utilizando unidades métricas con el objetivo de estimar distancias exactas (Kosslyn, 1987). Ambos tipos de relaciones o juicios espaciales parecen necesarios para obtener representaciones abstractas y después conseguir la identificación y el reconocimiento del objeto, que una vez conseguido, podría ayudar a guiar un movimiento para alcanzar ese objeto, por ejemplo.



Figura 1.6 Estímulos utilizados en el experimento original de Kosslyn (1987) para la evaluación de los juicios visuoespaciales categóricos y coordinados. En a) se pedía al sujeto que contestara si el punto se encontraba sobre la diana o fuera de ella (juicio categórico) o b) si estaba cerca o lejos de la diana (juicio coordinado).

Hay varias teorías sobre las diferencias entre regiones cerebrales involucradas en los sistemas de representación categórica y coordinada. De ellas, la más importante y difundida ha sido la de la lateralización hemisférica. En ella, la función de los juicios visuoespaciales se determina como hemisféricamente lateralizada utilizando el método del hemicampo visual: al sujeto se le presentaban estímulos tanto en el hemicampo visual izquierdo como el derecho, y si en alguno mostraba mejor resultado, entendido como mayor precisión o velocidad, se asumía la existencia de una ventaja en el hemisferio cerebral correspondiente. Así, una lateralización hemisférica izquierda se ha asociado a los juicios categóricos, mientras que el hemisferio derecho parece hacerse cargo de las relaciones coordinadas (Hellige & Michimata, 1989; Kosslyn, 1987; Kosslyn et al., 1989).

Este efecto de dominancia hemisférica fue asignado a la corteza parietal, como resultado del estudio de pacientes con lesiones cerebrales (Laeng, 1994). En ellos se encontró un déficit en la codificación de relaciones espaciales, particularmente en lesiones parietales del lado izquierdo, donde los pacientes tenían más dificultad en detectar cambios categóricos, mientras que con juicios métricos coordinados, los que cometían más errores eran sujetos con lesiones derechas. Aunque este efecto fue encontrado

predominantemente en pacientes con lesiones parietales, también se presentó ante lesiones temporales o frontales.

Generalmente, la precisión en tareas de juicios coordinados suele ser menor que en los categóricos, un efecto que puede ser modulado por distintas variables, que corresponden a variables propias del paradigma experimental y a variables inter-sujetos. Del primer grupo la dificultad en la tarea ha sido una de las variables más estudiadas, ya que sistemáticamente, las tareas coordinadas suelen más difíciles que las categóricas (hasta 100 ms más lentos en tareas coordinadas, [Laeng, B; Chabris, CF; Kosslyn, 2003]). Adicionalmente, se encontró que la preferencia hemisférica derecha en tareas coordinadas se mantiene sólo ante juicios difíciles, mientras que ante estímulos fáciles -categóricos o coordinados- el hemisferio izquierdo suele predominar (Parrot et al., 1999).

El efecto de la práctica es otras de las variables dependientes del paradigma, ya que se ha encontrado una pérdida de ventaja o lateralización hemisférica con la práctica (Kosslyn et al., 1989; Michimata, 1997) que incluso puede volverse contralateral (Baciu et al., 1999; Michimata, 1997). Es posible que por el aprendizaje, existan mecanismos adicionales que faciliten los juicios sobre relaciones espaciales, como la propia categorización de estimaciones coordinadas (estímulo “a 2 cm” vs. “más cercano que el presentado hace 10 pruebas”, por ejemplo).

Los juicios visuoespaciales también pueden ser representados dependiendo del marco de referencia. La definición habitual de marco egocéntrico (Klatzky, 1998) es en la cual objetos, lugares u otros elementos de un escena están representados con respecto a la perspectiva del observador (el objeto está a “mi derecha”). Por otro lado, en un marco allocéntrico, el punto de vista es independiente, pudiendo corresponder a un elemento externo (la pelota está a la derecha del lápiz). Por sus propiedades espaciales, se ha argumentado que un marco egocéntrico se asemeja a uno coordinado, mientras que uno allocéntrico lo hace con uno categórico. En el procesamiento egocéntrico hacemos uso de información métrica o coordinada sobre objetos, lo cual nos permite calcular y realizar acciones motoras que nos lleven a ellos. Mientras que en el allocéntrico existe una percepción consciente del espacio, lo cual facilita establecer relaciones entre objetos, los cuales categorizamos, permitiendo una comparación más directa entre ellos (Jager & Postma, 2003). Ante estas similitudes, ambos tipos de juicios se han asociado con los dos modelos de sistemas visuales, que en el caso de la combinación allocéntrico/categórico, se asocia con la vía ventral, al ser esta la que explora el “qué” de los objetos y los categoriza, mientras que la egocéntrica/coordinada se relaciona con la vía dorsal, encargada del “dónde” que mide distancias y se encarga del control visual de la acción (R. T. Foley et al., 2015; Goodale & Milner, 1992).

Dentro de las variables inter-sujetos se incluyen al sexo y la dominancia manual. En relación a las diferencias por sexo, un estudio encontró que tanto para tareas categóricas como para coordinadas, las mujeres tenían mayor

destreza (Rybash & Hoyer, 1992), un hallazgo contrario al hecho de que los varones suelen tener mejores resultados en tareas visuoespaciales. Sin embargo este efecto no se ha replicado en otros estudios (Jager & Postma, 2003; van der Ham & Borst, 2011). Por otro lado, la dominancia manual tiene un efecto claro, en el cual, mientras en los zurdos la lateralización categórica/coordinada se atenúa (Hellige et al., 1994; Laeng, 1995), en los diestros esta se hace más evidente cuando la dominancia manual es más fuerte (Kosslyn et al., 1989). En resumen, estos hallazgos sugieren la teoría sobre lateralización hemisférica en juicios visuoespaciales es sólida, sin embargo, también es dinámica y puede depender de otros factores relacionados con la tarea o el sujeto.

1.4.1.2 Juicios visuoespaciales y envejecimiento

El estudio específico de los juicios visuoespaciales en el envejecimiento ha sido poco explorado. Los principales hallazgos en comparación a adultos jóvenes indican que mientras los juicios coordinados se deterioran con la edad, las representaciones categóricas parecen preservarse (Park et al., 2010). Existe también un efecto de la dificultad de las tareas en los juicios coordinados, donde en el envejecimiento, las tareas de dificultad baja y media se asocian a una disminución en la precisión mientras que en tareas más exigentes no se encuentran diferencias (Rieck et al., 2017). Se ha considerado que relaciones categóricas más difíciles requieren de una aproximación del tipo coordinado, aunque no se ha explorado hasta el momento el efecto de la dificultad en relaciones categóricas. Dado que el reconocimiento de objetos en un ambiente más naturalista parece ser menos preciso y lento en los adultos mayores (Rémy et al., 2013), es posible que exista este efecto de la dificultad en juicios visuoespaciales categóricos en esta población.

1.4.1.3 Sustratos neurales de los juicios visuoespaciales

Partiendo de la teoría sobre lateralización hemisférica entre ambas modalidades de juicios visuoespaciales, se han llevado a cabo estudios utilizando técnicas de neuroimagen, principalmente fMRI. Por un lado, se ha encontrado que los juicios coordinados reclutan un mayor número de regiones parietales derechas que en tareas categóricas (cortex parietal superior, lóbulo parietal inferior), mientras que en la comparación inversa, los juicios categóricos requieren más actividad en regiones prefrontales izquierdas, pero no parietales (Kosslyn et al., 1998). Los autores sugieren que la lateralización hemisférica no es únicamente parietal, además de que puede existir cierto grado de solapamiento en regiones cerebrales activadas en ambos tipos de juicios visuoespaciales.

Siguiendo esta línea Baciú et al. (1999) estudiaron el comportamiento de los giros angulares al realizar juicios visuoespaciales. Los juicios categóricos se relacionaron con una mayor activación del giro angular izquierdo, mientras

que los juicios coordinados lo hicieron con el giro angular derecho. Sin embargo, este efecto se atenúa con la práctica, en la tarea de juicios coordinados hasta hacerse parcialmente contralateral (izquierdo), mientras que la práctica de tareas categóricas reforzó su activación izquierda. Este hallazgo fue parcialmente validado en un experimento con estimulación magnética transcranial en el cual la estimulación parietal derecha interfirió únicamente con la ejecución de una tarea coordinada, mientras que la estimulación en la corteza parietal izquierda hizo lo mismo con la tarea de juicios categóricos, pero también redujo el efecto de aprendizaje en la tarea coordinada (Trojano et al., 2006). Estos resultados apoyan la teoría de lateralización hemisférica en juicios visuoespaciales, aunque es posible que se pierda esta lateralización funcional con la práctica, al menos en tareas coordinadas.

Hasta el momento, sólo dos estudios han analizado la actividad cerebral asociada a los juicios visuoespaciales tanto en adultos jóvenes como en adultos mayores. Por un lado (Park et al., 2010), encontraron tanto en jóvenes como mayores una activación parietal posterior bilateral en la tarea categórica; la tarea de juicios coordinados presentó una mayor activación parietal y adicionalmente de la corteza prefrontal, consecuencia de ser una tarea más compleja. En contraste con esto, los adultos mayores presentaron una menor desactivación de la red por defecto (*default mode network*, DMN) al realizar juicios coordinados, en concreto en el cortex cingulado anterior y posterior, así como en el giro angular izquierdo. También se encontró una pérdida de conectividad, al ser comparados con adultos jóvenes, entre regiones del DMN, la corteza medial frontal y parietal posterior. Finalmente, la desactivación de distintas regiones del DMN se correlaciona positivamente con el tiempo de reacción en los adultos mayores en ambos tipos de juicios visuoespaciales, mientras que en los jóvenes se presentó la correlación inversa, es decir, a menor desactivación, menor tiempo de reacción. Estos cambios específicos en la modulación y conectividad del DMN se suman a los resultados encontrados en otras funciones cognitivas, lo cual resalta el papel de esta red en el mantenimiento cognitivo en el envejecimiento.

En un estudio reciente, Rieck et al. (2017) estudiaron el efecto de la dificultad en juicios visuoespaciales según la edad medido por fMRI. El principal hallazgo fue que en todos los sujetos, a mayor dificultad (tareas coordinadas) existía una mayor activación de regiones frontoparietales, principalmente derechas, sumado a una mayor desactivación del DMN. Sin embargo, con la edad disminuía esta modulación positiva frontoparietal y negativa del DMN, más acusada en los grupos de mayor edad (55-69, 70-94 años). En concreto, se encontró una disminución significativa de la activación en la corteza parietal posterior, parietal inferior, giro frontal medio derecho y cortex cingulado anterior, además de una menor desactivación de la corteza prefrontal ventromedial, precuneus y cíngulo posterior, todas regiones de la red por defecto. A diferencia del estudio anterior por Park et al., este estudio

encontró que una mayor desactivación del DMN está asociada a una mejor realización de la tarea únicamente en los rangos de mayor edad.

En resumen, los estudios de neuroimagen muestran que en tareas de juicios visuoespaciales existe un efecto de lateralización hemisférica, en el que tareas categóricas requieren de activación frontoparietal izquierda, mientras que los juicios coordinados muestran preferencia por la corteza parietal derecha, con un posible cambio contralateral ante la práctica. Adicionalmente, para un buen resultado en juicios visuoespaciales en el envejecimiento es necesaria una adecuada modulación del DMN, por lo menos ante tareas coordinadas o de mayor dificultad.

1.4.2 Discriminación de velocidad

1.4.2.1 Estado de la cuestión

La discriminación de velocidad puede ser definida como la habilidad de detectar y reconocer las diferencias en la velocidad de objetos móviles, una tarea que se presta más complicada que la simple detección y procesamiento de velocidad (McKee, 1981). Aunque la velocidad en sí representa el ritmo de cambio de posición de un objeto, con lo cual contiene variables medibles - tiempo y espacio-, se ha propuesto que la velocidad puede ser percibida como un atributo separado, y por tanto, sujeto de discriminación (Lappin et al., 1975).

Los paradigmas de discriminación de velocidad experimentales han sido utilizados generalmente para determinar el umbral de discriminación que presentan los sujetos. Para ello se han utilizado diferentes tipos de estímulos como barras luminosas en movimiento (Orban et al., 1984), punto móvil único (Harris & Watamaniuk, 1995), patrones de puntos al azar (de Bruyn & Orban, 1988; Harris & Watamaniuk, 1995; Meier et al., 2018; Orban et al., 1998) o patrones de rejilla de movimiento o *Gabor patches* (Smith & Edgar, 1991; Snowden & Kavanagh, 2006; Sunaert, Van Hecke, Marchal, & Orban, 2000) o barras de puntos (Norman et al., 2003) los cuales se presentan en un procedimiento de elección forzada de dos alternativas (*two-alternative forced choice*) con el objetivo de detectar el umbral en el que el voluntario ya no es capaz de notar la diferencia entre dos velocidades diferentes, lo cual puede ser tan bajo como 5% entre una y otra (McKee, 1981). Una de las formas habituales de definir la capacidad de discriminación de velocidad es mediante la fracción de Weber ($\Delta V/V$) donde ΔV representa a la diferencia absoluta entre los umbrales de la velocidad estimada y la velocidad estándar, y V es la velocidad estándar. Así, una fracción elevada representa una mayor diferencia entre la velocidad real y la velocidad detectada.

La mayor parte de los estudios emplean estímulos con velocidades relativamente bajas (<25°/s), salvo excepciones que incluyen estímulos más veloces de hasta 256°/s (McKee, 1981; Orban et al., 1984). A esas velocidades la fracción de Weber detectable parece incrementarse hasta un

15% en adultos jóvenes, lo cual representa el brazo ascendente de una función de velocidad en forma de U, lugar donde la discriminación se torna más difícil, lo cual nos lleva a pensar que en adultos mayores esta diferencia podría ser aún mayor. Es importante considerar que muchos estímulos naturalistas, presentes en tareas comunes de la vida diaria, como en la conducción de coches, se mueven a altas velocidades y pueden representar un riesgo real.

Es importante hacer una distinción entre los paradigmas que exploran la percepción o sensibilidad a la velocidad con aquellos que exploran discriminación de velocidad. En los primeros, el procedimiento consiste en presentar estímulos con velocidades diferentes solicitando una respuesta ortogonal a la tarea (diferencia en contraste, por ejemplo) o sin solicitar respuesta alguna. Esto se utiliza principalmente para el estudio de la sensibilidad o respuesta cerebral a cambios en velocidad (Gaglianese et al., 2015; Traschütz et al., 2012). En cambio, en las tareas de discriminación de velocidad (Brown & Bowman, 1987; Harris & Watamaniuk, 1995; Mckee & Welch, 1985; Orban et al., 1984; Raghuram & Lakshminarayanan, 2006; Raghuram et al., 2005; Smith & Edgar, 1991; Snowden & Kavanagh, 2006; Wojtach et al., 2009), después de mostrar los estímulos a diferentes velocidades, se le pide al voluntario que tome una decisión categórica con respecto a esa desigualdad (si la velocidad es mayor o menor a la del estímulo referencia o cual estímulo es más rápido, por ejemplo). Esta característica es clave, ya que a diferencia de la detección simple, la discriminación implica la categorización de dos o más elementos, el uso de la memoria operativa visual, así como la toma de decisiones respecto a los estímulos procesados.

1.4.2.2 Sustratos neurales de la discriminación de velocidad

Antes de la aparición de las técnicas de neuroimagen, la investigación en la discriminación de velocidad se basó en el estudio del modelo animal de macaco (Krekelberg et al., 2006; Price & Born, 2013) y en pacientes con lesiones cerebrales (Orban et al., 1995). En ambos ámbitos se señalaba a regiones análogas al complejo temporal medio/V5 humano (hMT/V5), que además de percibir cambios en la velocidad de un estímulo, es un área asociada a la detección del movimiento (Sunaert et al., 2000). Sólo un estudio ha sido capaz de replicar estos resultados mediante técnicas de neuroimagen. Beauchamp et al. (1997) realizaron un experimento de fMRI con una tarea de atención a la velocidad y analizaron específicamente el hMT/V5 como región de interés (RDI). Demostraron, al compararla con una tarea únicamente atencional, que existe un incremento en el volumen e intensidad de activación en esta región. Es posible que el analizar un único RDI a priori, debido al conocimiento que se tiene sobre de su funcionamiento en modelos animales, sea la razón por la que este hallazgo haya podido ser replicado en este estudio.

El resto de estudios de neuroimagen son menos restrictivos y han hecho una búsqueda del correlato neural de la discriminación de velocidad. En el primer estudio usando tomografía emitida por positrones, Corbetta et al. (1991) analizaron diferentes propiedades al comparar un par conjuntos de estímulos, entre ellas la discriminación de velocidad moderada entre estímulos (18-33°/s). Encontraron que únicamente el lóbulo parietal inferior izquierdo se relacionaba positivamente con esta tarea, posiblemente como una extensión del área temporal medial superior que “mejora” el procesamiento de la información recibida.

En otro estudio utilizando PET Orban et al. (1998) emplearon un paradigma experimental de “identificación de velocidad” menos “detección”, bajo la premisa de encontrar una activación en la región hMT/V5. Sin embargo, revelaron una ausencia de actividad en esta área ante esta condición, mientras que el cuneus derecho, giros linguales, además del cortex cingulado anterior y opérculo frontal bilateral estaban activos durante la tarea. Atribuyen esta divergencia a las diferencias en la carga atencional que pueden existir entre la discriminación y detección de velocidad, siendo mayor la atención que se requiere al discriminar.

Utilizando BOLD-fMRI y un patrón móvil de texturas aleatorias, Sunaert et al. (2000) encontraron que al analizar la discriminación de velocidad y compararla con otra tarea de oscurecimiento del estímulo (este contraste fue designado como atención a la velocidad del movimiento), se presenta una activación las áreas visuales V3d, V3A, V3v y V4v. Cuando se comparó la discriminación con la fijación de la mirada, se encontró actividad en hMT/V5. Los autores comentan que aunque esta activación refleja procesos sensoriales, es posible que también sea efecto de la discriminación. Sin embargo, ninguno de los dos contrastes comparaba la discriminación de velocidad con una tarea similar que implicase movimiento, y contribuyese funcionalmente a esa activación. Otro hallazgo importante de este estudio es que a mayor dificultad en la tarea de discriminación de velocidad se registró un aumento de actividad en la corteza frontal ventrolateral y dorsolateral derecha, así como una mayor desactivación del regiones que comprenden el DMN, el cerebelo y el tálamo.

En un trabajo de fMRI utilizando un diseño que combinaba potenciales y campos magnéticos evocados por eventos, donde la atención a la velocidad fuera comparada con la coherencia de movimiento de un patrón de puntos aleatorio, se encontró actividad en las áreas occipitales V3 y V3c, el lóbulo parietal inferior, así como en regiones del DMN como el cingulado posterior, precuneus, y corteza prefrontal medial (Kau et al., 2013). Además en la tarea de atención a la velocidad se consiguió una mayor precisión y menor tiempo de reacción que en la tarea de coherencia, un hallazgo asociado a potenciales evocados por evento más positivos en electrodos occipitales, que coincide con las áreas activadas por fMRI.

En conclusión, los estudios de neuroimagen sobre la discriminación de velocidad apuntan tanto a la intervención de regiones corticales visuales (V3,

V4), así como frontoparietales y del DMN. Esto sugiere que en la tarea de comparar velocidades y tomar una decisión, la región hMT/V5 típicamente asociada al movimiento y velocidad pierde relevancia, dando espacio a una red neural diversa que atiende a un proceso cognitivo más complejo que la mera percepción.

1.4.2.3 Discriminación de velocidad y envejecimiento

Los estudios que evalúan las diferencias de discriminación de velocidad con la edad han tenido resultados diversos. Basándose en el hallazgo de que los adultos mayores subestiman la velocidad de coches que se aproximan, mientras que sobreestiman la velocidad de coches que se mueven lentamente (Hills, 1980; Scialfa et al., 1991), Brown y Bowman (1987) realizaron el primer estudio comparativo entre jóvenes y mayores al realizar una tarea de discriminación de velocidad. En este trabajo no encontraron diferencias entre jóvenes y mayores utilizando estímulos moviéndose a una velocidad de entre 3° y 8.8°/s. Esto se asociaba a un menor tamaño pupilar, lo cual pudo haber reducido las aberraciones *off-axis* que se produjeran al menos en posiciones más excéntricas.

Por otro lado, Norman et al. (2003) encontraron que, en adultos mayores, la habilidad para discriminar dos estímulos en movimiento disminuye al aumentar un 71% de fracción de Weber, y este efecto se mantenía después de controlar a ambos grupos por “visión envejecida” al colocar un filtro polarizador. Adicionalmente, encontraron un efecto de sexo, donde el grupo de mujeres mayores tenían una fracción de Weber significativamente mayor que los varones de su edad.

Este efecto fue confirmado posteriormente por Raghuram et al. (2005) que encontró umbrales de discriminación de velocidad más elevados en adultos mayores cuando se les presentaba estímulos de corta duración (500ms), que eran aún más elevados en las mujeres mayores. Asimismo, demostraron que la agudeza visual no se correlacionaba con los umbrales de detección de velocidad, por lo que esta diferencia de edad no podía ser debida a una visión disminuida. Este mismo grupo encontró que en adultos mayores, una menor habilidad de discriminación de velocidad se correlacionaba con una mayor dificultad en la conducción de vehículos referida por los propios sujetos, sugiriendo la posibilidad de este tipo de test como predictor en la identificación de conductores de riesgo (Raghuram & Lakshminarayanan, 2006).

De la misma forma Snowden et al. (2006) encontraron que los varones mayores presentaban umbrales más altos de discriminación de tres velocidades (0.125, 1 y 8°/s) que un grupo de varones jóvenes utilizando patrones en rejilla, y en este caso, las mujeres jóvenes y mayores presentaban umbrales mayores que los varones. En ambos grupos a mayor velocidad del estímulo, mayor el umbral y peor la discriminación.

Los estudios de neuroimagen sobre la discriminación de velocidad han dedicado su trabajo al análisis en poblaciones de adultos jóvenes hasta la fecha. Dado que esta población de edad es susceptible de presentar un deterioro en su capacidad de discriminación de velocidad, se espera que se acompañe de un cambio en la actividad y conectividad funcional cerebral.

La red por defecto (DMN), compuesta de diferentes regiones frontales, parietales y temporales está particularmente afectada en el envejecimiento, mostrando diferencias en activación y conectividad al realizar diversas tareas cognitivas, principalmente una disminución en su desactivación (Grady et al., 2010; Park et al., 2010) o en su conectividad funcional (Andrews-Hanna et al., 2007a; Dørum et al., 2016; Persson et al., 2014) o eficiencia, cuyos efectos pueden incluso llegar a ser apreciados en adultos de mediana edad (Siman-Tov et al., 2017).

En resumen, la literatura sobre discriminación de velocidad nos entrega tres conclusiones importantes: 1) existe una disminución en la habilidad de discriminación de velocidad en los adultos mayores; 2) las mujeres, sobre todo mayores, presentan umbrales de detección más altos; 3) este efecto parece ser independiente de déficits sensitivos como la agudeza visual, la sensibilidad al contraste o la luminancia.

1.4.3 Percepción de distancia egocéntrica

1.4.3.1 Estado de la cuestión

La distancia egocéntrica es aquella que se percibe entre el observador y el estímulo. La percepción de distancia egocéntrica (PDE) de un estímulo o un objeto en una escena en 3D está determinada por un conjunto de variables ópticas, como la profundidad, llamadas pistas de distancia (J. M. Foley, 1977). Se suele considerar que dentro de una imagen los objetos son cercanos y las escenas, lejanas. Así objetos lejanos ocuparían la mitad superior del campo visual, mientras que los cercanos necesitan de la mitad inferior además de la fovea.

La percepción de la distancia puede estar determinada por diferentes claves de la imagen como el tamaño, la perspectiva, el contraste (Barlow, 1958), la textura, sombras, la inclinación de la superficie o incluso la gravedad (Clément et al., 2016).

La duración del estímulo percibido es otro factor importante en la PDE, ya que a mayor tiempo de exposición, mayor precisión en juicios de distancia. Este efecto se mantiene incluso ante estímulos de corta duración (<220 ms), lo cual es indispensable ante acciones que requieren juicios de distancia rápidos como al practicar un deporte o conducir un vehículo. Además, se ha documentado que la agudeza mejora notablemente si la escena se muestra previamente durante un periodo de tiempo corto (D A Gajewski et al., 2014). Esto denota la importancia de la memoria como elemento coadyuvante en la percepción de distancias y nos permite pensar que la PDE sea una habilidad

especialmente capaz de mejorar con el entrenamiento, en el que con cada exposición se crea una memoria que funciona como marco de referencia y facilita la localización de un objeto en la siguiente exposición.

En un escenario tridimensional, un observador es capaz de estimar la distancia (D) a la que se ubica un objeto a partir de la dirección angular (γ) hacia el punto en el que el objeto hace contacto con el plano horizontal y tomando en cuenta la altura (H) a partir de la cual se observa. Pero si manipulamos la dirección angular, alterando la inclinación de la pendiente (η) sobre la que se localiza el objeto por ejemplo, podemos cambiar el tamaño aparente del objeto, y por lo tanto la percepción de distancia (Figura 1.7). Por esto, el tamaño y la distancia son dos propiedades íntimamente relacionadas: de dos objetos con exactamente las mismas proporciones, el que percibamos más lejano (al colocarlo en un plano posterior o utilizando alguna ilusión) nos parecerá más grande que uno que percibamos como más cercano. A pesar de ser dos características altamente interrelacionadas, algunos estudios de neuroimagen revelan que su contribución neural es independiente, lo cual nos lleva a pensar que su percepción requiere de dos mecanismos diferentes (Amit et al., 2012; Konkle & Oliva, 2011).

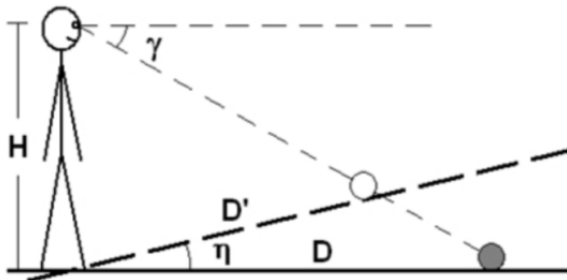


Figura 1.7 Representación sobre percepción de distancia egocéntrica. Desviación angular (γ), altura (H), distancia (D), distancia percibida (D'), inclinación de la pendiente (η). Tomado de Li et al. 2012.

La posición vertical de un estímulo puede funcionar como indicador de profundidad de un objeto en una escena, posiblemente basado en la experiencia o aprendizaje. Por ejemplo, al intentar reconocer caras, los seres humanos tendemos a localizarlas al centro del campo visual por un “sesgo foveal” (Malach et al., 2002), y por tanto, localizamos los cuerpos de esas caras en el hemisferio inferior. El resto de la escena es percibido por el hemisferio superior. Así, se ha hecho posible asociar a objetos localizados en la mitad inferior del campo visual como cercanos, mientras que los lejanos se asocian con el hemisferio visual superior (Bian et al., 2006; Epstein, 1966; Ozkan & Braunstein, 2010). Esta diferencia se refuerza con el hallazgo de regiones cerebrales selectivas tanto a objetos como a escenas (Amit et al., 2012; Malach et al., 2002; Schwarzlose et al., 2008).

Otro aspecto a considerar es que en la PDE, la distancia indicada a través de una respuesta, varía importantemente dependiendo del tipo de respuesta (J. M. Foley, 1977). Así, existen dos tipos de tareas que permiten dos tipos de respuestas: los no basados en acción o verbales, que incluyen el cálculo de distancias en unidades métricas y su respuesta verbal; y los basados en acción, cuya respuesta consiste en acciones dirigidas visualmente con la información visual que se presenta justo antes de iniciar la acción. El ejemplo más utilizado de esta última es el caminar con los ojos vendados hacia la posición del objeto presentado anteriormente. Estas tareas asumen que la acción es controlada por una representación visual del espacio físico. Aunque el sustrato neurológico que subyace a ambos tipos de tareas de PDE no ha sido estudiado, podemos suponer que ambos procesos transforman las señales visuales de maneras distintas y por tanto, emplean recursos diferentes (Milner & Goodale, 2008).

Al examinar ambos tipos de tareas se ha encontrado la existencia de un fenómeno llamado *foreshortening*, en el cual existe una disminución en la percepción de distancia conforme se incrementa la distancia del estímulo. Este hallazgo se solía atribuir principalmente a tareas no basadas en acción, ya que la percepción de distancia es más precisa en este tipo de tareas (Aparecido & Silva, 2013; Pagano & Isenhower, 2008), aunque existen resultados que disienten (Li et al., 2011). Se presume que este hallazgo es producto de una alteración en la percepción de la inclinación, la cual ha sido abordada desde dos hipótesis diferentes. Por un lado, es posible que se deba a la existencia en cada observador de un espacio representacional por defecto cuando no hay información visual, lo cual supone un *sesgo intrínseco* (Ooi et al., 2006), que cuando intentamos estimar distancias introduce un sesgo constante en la inclinación geográfica del plano de tierra que comprime la estimación. Por otro lado, se ha propuesto que el sesgo existente en la declinación de la mirada y la percepción de inclinación es sistemático (resuelto mediante una fórmula) pero sin alterar la percepción de la inclinación geográfica del plano de tierra (Li & Durgin, 2012).

Los experimentos dedicados al estudio de la PDE suelen ser llevados a cabo en sitios físicos reales, tanto al aire libre (jardín, calle) o dentro de algún edificio (habitación, pasillos). También existen modalidades “*offline*” en las cuales las escenas y los objetos son expuestos por ordenador: algunos utilizan ilusiones ópticas para simular un efecto de profundidad (Amit et al., 2012); otros muestran pares de imágenes de un mismo estímulo que se encuentra a distancias diferentes (Parkinson et al., 2014; Persichetti & Dilks, 2016). Recientemente, se ha conseguido examinar la PDE también en ambientes de realidad virtual donde el sitio de examen y los objetos se reconstruyen virtualmente y se visualizan a través de gafas de visualización (*head mounted display*, HDM). Al igual que en las modalidades “realistas”, la percepción de distancia suele estar subestimada en experimentos con realidad virtual (Creem-Regehr et al., 2005; Hettinger & Haas, n.d.; Kunz et al., 2009; Li et al., 2011). Esta modalidad por ordenador o virtual podría ser de utilidad para

el estudio de situaciones donde la percepción de grandes distancias es necesaria, como al momento de conducir un coche en una carretera.

1.4.3.2 Percepción de distancia egocéntrica y envejecimiento

El estudio de la PDE y su efecto en la vejez ha sido poco explorado y se puede resumir en el trabajo de tres estudios. Bian et al. (2013) encontraron que mientras los voluntarios jóvenes subestimaban distancias, los voluntarios mayores de más de 70 años no lo hacían y sorprendentemente tenían una mayor precisión. Este efecto se mantenía al controlar por distintas variables que pudieron haber influido en el resultado como la escala utilizada o la fuente de información. Para explicar estos resultados, los autores discuten que este efecto quizás se deba a que los adultos mayores poseen más conocimiento sobre la distancia egocéntrica proveniente de escenas reales (Zhou et al., 2016), resultado de una mayor experiencia a lo largo de la vida. También es posible que se deba al efecto de “altura” del sujeto, en el cual personas más altas son capaces de hacer mejores estimaciones de distancia, aún después de controlar la altura (colocando en una posición más alta a un sujeto de estatura baja y sentar en una silla a un sujeto más alto). Esto sugiere que la altura, el ángulo de mirada y la percepción de inclinación a lo largo de la vida determinan esta habilidad, por lo que un adulto joven tendría menos experiencia que otro de mayor edad sobre la percepción de su propia altura (Ooi & He, 2007; Zhou et al., 2016).

En otro estudio, Gajewski et al. (2015) estudiaron la PDE mediante umbrales de detección personalizados por sujeto, que servían como referencias para establecer la duración con la cual serían mostrados los estímulos. Se encontró que los umbrales de detección eran más largos en voluntarios mayores que en adultos jóvenes. Sin embargo, la precisión en la percepción de distancia entre ambos grupos fue similar, especialmente cuando se les permitía dar un vistazo breve más largo (umbral de 55 ms vs. 129 ms) y cuando aparecían estímulos múltiples en lugar de uno solo. Estos resultados los atribuyeron a los umbrales de detección más altos en los adultos mayores, que al disponer de más tiempo les habría dado un mayor margen para extraer información útil de la escena. En general, concluyen que esta función no se encuentra deteriorada con el paso de la edad, y que la representación del espacio formada a partir la memoria, toma un papel importante en este grupo.

Un tercer estudio con adultos jóvenes y mayores (Wallin et al., 2017), y siguiendo las conclusiones del estudio anterior, estudió el efecto que tendría la duración de una visualización de la escena, antes del vistazo que permitiría estimar la distancia egocéntrica. Los resultados mostraron que la pre-visualización de la escena mejoraba la agudeza (menor *foreshortening*) en ambos grupos, aunque el efecto no es tan robusto como el obtenido ante una mayor duración del vistazo (40-88 ms vs. 5 s). En contra de la hipótesis propuesta, no se encontró un mayor efecto de la memoria previa de la escena en el

grupo de adultos mayores, lo que sugiere que ésta corresponde a una estrategia utilizada por ambos grupos de edad.

En resumen, el estudio de la PDE en el envejecimiento revela que esta es una habilidad que se mantiene con la edad, y que podría ser incluso mejor que en los adultos más jóvenes al disminuir el efecto del *foreshortening*, posiblemente beneficiados por una mayor experiencia visual vital o una mayor dependencia de la memoria visual.

1.4.3.3 Sustratos neurales de la percepción de distancia egocéntrica

Hasta la fecha, existen pocos estudios de neuroimagen funcional que hayan estudiado los correlatos neurales de los juicios de distancia egocéntricos. Por un lado Berryhill et al. (2009) exploraron la percepción de distancia egocéntrica, en el cual se presentaban pares de imágenes con estímulos a diferentes distancias, la cual podía variar entre uno y hasta tres grados de separación, pero sin preguntar sobre la distancia relativa entre los objetos. Se encontró una modulación por parte de las regiones V3d/V3A occipitales, especialmente cuando los objetos estaban más separados uno del otro, aún después de haber controlado por el tamaño de los estímulos.

Utilizando estímulos simples con una ilusión de distancia (usando líneas de Ponzo) se encontró que ciertas estructuras tienen predilección o sesgo por el estímulo de acuerdo a su distancia egocéntrica: mientras estímulos cercanos mostraban una mayor asociación con la activación de la corteza lateral occipital, objetos lejanos activaban en mayor medida el área parahipocampal de lugares (caracterizado por el reconocimiento de escenas visuales) y el surco occipital transverso, todas ellas regiones de la vía visual ventral o del “qué” (Amit et al., 2012).

En otro estudio donde se evaluó la percepción de distancia egocéntrica específica a escenas (no sólo a imágenes de objetos) se encontró actividad en el complejo retrosplenial además de la corteza lateral occipital y no del área parahipocampal de lugares (Persichetti & Dilks, 2016). Los autores proponen que esta diferencia puede deberse a la existencia de dos sistemas de procesamiento de escenas: uno de navegación, que para percibir distancia requiere de la corteza lateral occipital y el complejo retrosplenial y otro de reconocimiento de escenas mediante el área parahipocampal de lugares.

El lóbulo parietal inferior (LPI) derecho también se ha visto activado en tareas de percepción espacial de distancia egocéntrica. Es interesante mencionar que también se suele ver activado en la percepción temporal y social de distancia (“amigo cercano”, “en un tiempo lejano”, por ejemplo), lo cual realza su papel como integrador de la percepción de distancia en su sentido literal, y también más abstracto (Parkinson et al., 2014). Aunque en menor medida, este efecto también fue encontrado en el área motora suplementaria izquierda y en el giro frontal inferior derecho, regiones

asociadas con la recuperación de posiciones espaciales de la memoria (Baumann et al., 2010).

En un estudio más reciente utilizando fMRI de alta resolución (7T) se encontró que la tarea de definir distancias egocéntricas se asociaba a activaciones, además del LPI derecho, del precuneus y corteza medial frontal, que en su conjunto forman parte del DMN (Peer et al., 2015). Esta red se suele asociar a procesos auto-referenciales, incluidos los espaciales, como en la navegación, donde se suele encontrar actividad en estas áreas. Así, la percepción de distancias se puede entender como parte de un mecanismo general que procesa la relación entre uno mismo y un estímulo externo en el espacio circundante.

CAPÍTULO 2

Planteamiento y Objetivos

En esta tesis proponemos el estudio conductual y de neuroimagen de tres funciones visuales cognitivas: los juicios visuoespaciales categóricos, la discriminación de velocidad y la percepción de distancia egocéntrica. Por las características de los paradigmas experimentales en cada una de ellas, planteamos la hipótesis de que estas tareas guardan un grado de complejidad ascendente, que se verá reflejado en la destreza y en los sustratos neurales empleados en su ejecución.

Esta evaluación la llevaremos a cabo en dos grupos de edad: una muestra de adultos jóvenes sanos y otra de adultos mayores de 60 años. Es bien sabido que con el envejecimiento se presenta una disminución en las habilidades perceptivas y cognitivas visuales, por lo que pensamos, que fruto de este trabajo, encontraremos una peor destreza en las tres tareas por parte del grupo de adultos mayores, el cual estará acompañado de cambios en los patrones de activación y conectividad, al ser comparados con los jóvenes.

La cognición visual tiene una gran implicación en tareas de la vida diaria, tanto en adultos jóvenes como mayores. Una de esas actividades asociadas es la conducción de coche, una tarea compleja y de gran demanda cognitiva, que es llevada cabo con frecuencia en un alto porcentaje de la población mundial. Existe un deterioro cognitivo normal durante el envejecimiento que puede alterar aspectos en la habilidad de conducir de los mayores, que incluso se puede traducir en un mayor número de accidentes. Dado el aumento continuo y progresivo de individuos mayores de 65 años en la pirámide poblacional en estas últimas décadas, es de esperar un aumento proporcional en la cantidad de conductores mayores, y con ellos los riesgos que esto implica. Por esto creemos, que al realizar una evaluación de conducción simulada, encontraremos diferencias en la destreza de la conducción entre grupos, y que además podrá asociarse a alguna de las funciones cognitivas exploradas.

Durante los últimos años se ha llevado a cabo un esfuerzo por la creación de marcadores y modelos de regresión, que a partir de la información recabada, que sean capaces de modelar o incluso predecir variables, como la edad o el estado cognitivo. Por ello, ante la presencia de alguna diferencia significativa entre grupos de edad en la habilidad para conducir y/o las tareas cognición visual y sus correlatos neurales, creemos que el estudio de una posible relación entre ambos factores, permitirá por un lado, conocer la

asociación entre conducta y neuroimagen, así como la posibilidad de crear un marcador que correlacione con estas variables y sea capaz de identificar a los sujetos de nuestro estudio.

Bajo este planteamiento, en esta tesis proponemos una serie de objetivos contenidos en tres grandes esferas: evaluación neuropsicológica, conducción simulada y tareas cognitivas visuales. En este último rubro, además, se incluirán objetivos específicos a cada tarea visuoespacial estudiada. Estos objetivos se enumeran a continuación:

1) Evaluación neuropsicológica:

- Describir el estado cognitivo de los participantes mediante la realización de una batería neuropsicológica
- Analizar las diferencias entre adultos jóvenes y mayores, así como su relación con los parámetros de conducción y los paradigmas de cognición visual.

2) Conducción simulada:

- Describir los parámetros telemétricos durante una prueba de conducción utilizando un simulador virtual.
- Integrar la información de las variables telemétricas en patrones que permitan una evaluación objetiva de la habilidad de conducción
- Analizar las diferencias en la habilidad de conducción entre adultos jóvenes y mayores, así como su asociación con los paradigmas de cognición visual y sus correlatos neurales

3) Tareas cognitivas visuales:

a) Juicios visuoespaciales categóricos (JV)

- Desarrollar un paradigma de resonancia magnética funcional que permita explorar los correlatos neurales de esta tarea
- Describir y analizar los resultados conductuales de la tarea de JV a través de medidas de destreza.
- Evaluar la destreza ante estímulo de mayor demanda
- Extraer la actividad y conectividad asociadas a la tarea, así como evaluar las diferencias que existan entre adultos jóvenes y mayores.
- Establecer la relación que existe entre la destreza y los correlatos de la tarea de JV con la habilidad de conducción en el simulador.

b) Discriminación de velocidad (DV)

- Desarrollar un paradigma de resonancia magnética funcional que permita explorar los correlatos neurales de esta tarea

- Describir y analizar los resultados conductuales de la tarea de DV a través de medidas de destreza.
 - Estudiar cómo afecta la discriminación de estímulos a alta velocidad en la destreza y actividad cerebral.
 - Extraer la actividad y conectividad asociadas a la tarea, así como evaluar las diferencias que existan entre adultos jóvenes y mayores.
 - Establecer la relación que existe entre la destreza y los correlatos de la tarea de DV con la habilidad de conducción en el simulador.
- c) Percepción de distancia egocéntrica (PDE)
- Desarrollar un paradigma de resonancia magnética funcional que permita explorar los correlatos neurales de esta tarea
 - Describir y analizar los resultados conductuales de la tarea de PDE a través de medidas de destreza.
 - Evaluar la PDE es un escenario más complejo y naturalista que se asemeje a la realidad.
 - Analizar el impacto de la estimación de distancia ante estímulos a una gran distancia
 - Extraer la actividad y conectividad asociadas a la tarea, así como evaluar las diferencias que existan entre adultos jóvenes y mayores.
 - Establecer la relación que existe entre la destreza y los correlatos de la tarea de PDE con la habilidad de conducción en el simulador.

Parte de los resultados de esta tesis se encuentran publicados o en vías de publicación como artículo científico, los cuales se anexan al final de este documento.

Eudave, L., Martínez, M., Luis, E. O., & Pastor, M. A. (2018). Default-mode network dynamics are restricted during high speed discrimination in healthy aging: Associations with neurocognitive status and simulated driving behavior. *Human Brain Mapping*, (April), 1–17. <https://doi.org/10.1002/hbm.24240>

Eudave, L., Martínez, M., Luis, E. O., & Pastor, M. A. (2018). Whole-brain connectivity performance correlates in visuospatial judgments in healthy aging. Artículo bajo revisión en *Neurobiology of Aging*.

CAPÍTULO 3

Materiales y Métodos

3.1 Participantes

Un total de 49 voluntarios fueron reclutados y clasificados en dos grupos: un grupo con 24 adultos jóvenes (AJ) y 25 adultos mayores (AM). Siete participantes fueron excluidos del estudio (2 AJ, 5 AM) por no poder completar las pruebas (2), ansiedad durante el estudio de fMRI (2), posible deterioro cognitivo (2) o presentar una imagen de RM anatómica cerebral anormal (1). El número final de sujetos evaluados fue de 22 para AJ (11 varones, 30.3 ± 4.3 años [a partir de aquí los resultados descriptivos se presentarán en el formato media \pm desviación estándar]) y 20 para AM (14 varones, 67.4 ± 5.2 años).

Los criterios de inclusión para el grupo AJ incluyeron una edad de 20 a 40 años y estar en posesión de un carné de conducir vigente; para el grupo AM, una edad mayor a 60 años junto con un carné de conducir vigente. Entre los criterios de exclusión en ambos grupos están los asociados al uso de la RM (implantes metálicos, claustrofobia, etc.), la presencia de deterioro cognitivo o alguna enfermedad neurológica, tratamiento farmacológico modulador del sistema nervioso central y hallazgos anormales en la imagen estructural de RM.

Todos los participantes eran diestros (valor medio de dexteridad 47.4 ± 3.3 de un total de 50) determinados mediante la encuesta sobre destreza manual Edinburg de 10 componentes (Oldfield, 1971). Cada componente tiene un valor entre 1 y 5. La puntuación total fue calculada por la suma de los valores individuales de cada componente. Una puntuación alta representa mayor habilidad con la mano derecha, mientras que una puntuación baja, con la mano izquierda.

El reclutamiento de voluntarios fue llevado a cabo principalmente en la Universidad de Navarra a través de su alumnado y Asociación de Alumni. Salvo dos voluntarios jóvenes, los participantes nunca habían participado antes en un estudio. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Universidad de Navarra. Todos los voluntarios firmaron un consentimiento informado antes de la participación en el estudio donde se les explicaba el procedimiento experimental, la

confidencialidad de sus datos, así como los posibles efectos secundarios del estudio por RM o el simulador virtual de conducción.

3.2 Evaluación neuropsicológica

Un elemento importante de la valoración cognitiva de nuestros voluntarios fue una evaluación neuropsicológica complementaria con el objetivo de comparar los resultados entre poblaciones, con los datos obtenidos en el análisis individual de neuroimagen y de simulación de conducción. La evaluación incluía las siguientes pruebas:

- *Mini-Mental Status Examination* que permite confirmar o descartar la presencia de deterioro cognitivo;
- Escala de depresión geriátrica (GDS) sobre síntomas y signos de depresión en ambas poblaciones;
- *Trail Making Test* a y b (TMT-a, TMT-b) que permiten evaluar la atención visual y atención dividida respectivamente;
- Prueba del efecto Stroop a través de sus tres subtests para la evaluación de la atención visual, atención sostenida y la inhibición;
- Prueba de Dígitos ordenado e inverso para la evaluación de la memoria a corto plazo y la memoria de trabajo;
- Prueba de aprendizaje auditivo/verbal de Ray que examina el lapso de memoria verbal corto y a largo plazo, así como el aprendizaje y reconocimiento verbales;
- Prueba de codificación de dígitos y símbolos (parte de la batería neuropsicológica WAIS-IV) para la evaluación de la velocidad de procesamiento;
- Prueba de la escala de memoria de Weschler para la memoria y reproducción a corto y largo plazo;
- Prueba de fluencia fonológica y fluencia semántica;
- Prueba de diseño de bloques que mide la capacidad de organización perceptual;
- “Test del Zoo” o Prueba para la evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS por sus siglas en inglés) que examina la habilidad para planificar y la resolución de problemas.

Con el objetivo de facilitar su análisis, estas pruebas fueron clasificadas en seis dominios cognitivos (Tabla 3.1): (1) Organización Perceptual que incluye la prueba de diseño de bloques; (2) Cognición Verbal, que incluye las pruebas de aprendizaje auditivo/verbal de Ray y de Dígitos ordenado; (3) Atención que incluye los TMT-a y TMT-b, así como de efecto Stroop; (4) Cognición Visual, que incluye las pruebas de diseño de Bloques y de memoria de Weschler; (5) Lenguaje, medido por las pruebas de fluencia fonológica y semántica; y (6) Ejecutivo, compuesto por lo tests TMT-b, la prueba de Dígitos inverso, de efecto Stroop, de codificación de dígitos y símbolos y el

“test del Zoo”. Las puntuaciones obtenidas en los grupos AJ y AM fueron estandarizadas por $z\text{-score}$ para su mejor interpretación y visualización. Adicionalmente, se creó una puntuación compuesta a partir de cada dominio al promediar las puntuaciones individuales en las pruebas correspondientes con el objetivo de construir una variable conjunta que pudiese entrar en el análisis de regresión múltiple posterior.

Tabla 3.1
Tests cognitivos utilizados en la evaluación neuropsicológica agrupados por dominio

Dominio	Test	Función Cognitiva
Organización Perceptual Cognición Verbal	Test de diseño de bloques	Organización perceptual
	Test de aprendizaje auditivo/verbal de Ray	Memoria corto y largo plazo, aprendizaje y reconocimiento verbales
Atención	Test de Dígitos ordenado	Memoria corto plazo verbal
	TMT-a	Atención visual
	TMT-b	Atención dividida
Cognición Visual	Test de efecto Stroop (S2)	Atención sostenida
	Test de diseño de bloques	Organización perceptual
	Test de escala de memoria de Weschler	Memoria corto y largo plazo, reproducción visuales
Lenguaje	Fluencia fonológica	Habilidad verbal fonológica
	Fluencia semántica	Habilidad verbal semántica o de categorías
Ejecutivo	TMT-b	Flexibilidad cognitiva
	Test de Dígitos inverso	Memoria de trabajo
	Test de efecto Stroop (S3)	Inhibición
	Test de codificación de dígitos y símbolos	Velocidad de procesamiento
	“Test del Zoo”	Planeación y resolución de problemas

3.3 Preparación y evaluación mediante simulador virtual de conducción

El simulador de conducción utilizado en este estudio (Signos, Prometeo Innovations C) consiste de un ordenador, una pantalla de televisión de 40 pulgadas, un kit de conducción (volante, pedales, palanca de velocidades) Logitech G25 y un asiento de conducción de carrera (Figura 3.1). Una vez sentado el conductor en el asiento, la pantalla se colocaba a un metro de distancia del conductor, donde proyectaba una simulación con vista en primera persona desde el interior de un Toyota Yaris en el asiento del conductor. La sesión de conducción consistía en una evaluación de aproximadamente 40 minutos donde los participantes tenían que conducir como si lo hicieran en un coche real y seguir una serie de instrucciones verbales previamente definidas, a manera de sistema de GPS (por ejemplo, “en la rotonda, tome la segunda salida”), a través de un circuito con tres fases diferentes (Figura 3.2). La primera fase consistía en un ambiente urbano que incluía semáforos, diferentes límites de velocidad, peatones cruzando la calle, tráfico lento y cruce de rotondas durante aproximadamente 2.4 km. En la segunda fase los conductores entraban en una autovía, circulando con un límite de velocidad de 120 km/h en un tramo de una longitud de 11.6 km (ida y vuelta), en el cual se tenía que salir y reincorporarse a la misma. La tercera fase consistía en conducir en una carretera de montaña por 9.6 km (ida y vuelta) con puertos, diferentes límites de velocidad y densidad de tráfico. Previamente a la evaluación, todos los conductores realizaban un periodo de práctica de 20 minutos, con el fin de familiarizarse con el entorno

virtual, los controles del simulador y la sensibilidad de los pedales de aceleración y freno, así como de los giros del volante. Los participantes se monitorizaron continuamente durante toda la prueba ante la posibilidad de presentar síntomas de cinetosis de simulador (*simulator sickness*).



Figura 3.1 Equipo de simulación de conducción virtual Signos.

Al final de cada sesión de conducción, el simulador entregaba un informe telemétrico con un total de 26 parámetros de la conducción registrados a lo largo de la sesión (Tabla 3.2). Estas variables estaban relacionadas a la velocidad a la que conducía el participante (tiempo total de sesión, % de tiempo en movimiento, % de tiempo por encima del límite de velocidad, velocidad media en tramos de 40, 50, 80, 100 y 120 km/h), el manejo de los pedales (tiempo con el acelerador presionado >75%, % de tiempo con el acelerador presionado >75%, tiempo de frenado, % de tiempo de frenado, tiempo con el freno presionado >75%, % de tiempo con el freno presionado >75%, número de frenadas >5 segundos, número de frenadas >10 segundos) e infracciones viales (invasión de acera con dos ruedas, colisión con otros coches u objetos, paso con semáforo en luz amarilla y luz roja, atropellos). Esta información fue extraída del registro generado por el simulador para ser posteriormente analizada.

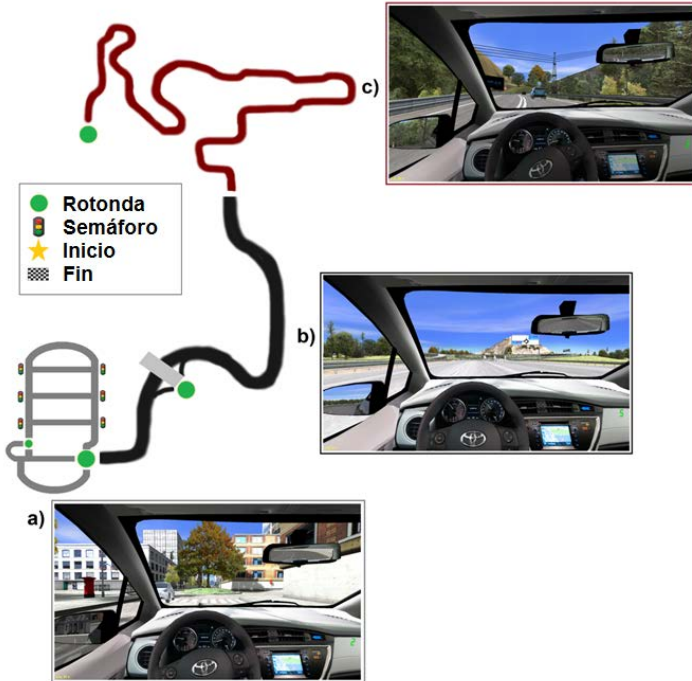


Figura 3.2 Esquema sobre la ruta recorrida durante la sesión de conducción simulada en cada una de sus fases: a) urbano, b) autovía y c) carretera de montaña. Durante la evaluación el conductor respondía a instrucciones viales verbales similares a las de un sistema GPS

Tabla 3.2

Variables telemáticas del simulador de conducción virtual

Variable	Descripción
Tiempo total de sesión	Tiempo en segundos total en realizar la sesión de conducción completa.
% Tiempo movimiento	Porcentaje correspondiente al tiempo con vehículo en movimiento en relación al tiempo total
% Tiempo por encima al límite de velocidad	Porcentaje de tiempo circulando a una velocidad mayor a la del límite de velocidad en relación al tiempo total
Tiempo acelerador >75%	Tiempo en segundos con el pedal acelerador presionado >75%
% Tiempo acelerador >75%	Porcentaje del tiempo con el pedal acelerador presionado >75% en relación al tiempo total
Tiempo frenado	Tiempo total en segundos presionando el pedal de freno
% Tiempo frenado	Porcentaje del tiempo total presionando el pedal de freno en relación al tiempo total
Tiempo freno >75%	Tiempo en segundos con el pedal de freno presionado >75%
% Tiempo freno >75%	Porcentaje del tiempo con el pedal de freno presionado >75% en relación al tiempo total
Frenadas >10 s	Número de presiones del pedal de freno por más de 10 segundos
Frenadas >5 s	Número de presiones del pedal de freno por 5-10 segundos
Giros 60-90° en 0.5 s	Número de giros de volante entre 60-90° en menos de 0.5 segundos
Giros 90-180° en 0.5 s	Número de giros de volante entre 90-180° en menos de 0.5 segundos
Giros 180-270° en 0.5 s	Número de giros de volante entre 180-270° en menos de 0.5 segundos
Giros 270-360° en 0.5 s	Número de giros de volante entre 270-360° en menos de 0.5 segundos
Invasión acera c/dos ruedas	Número de invasiones de acera con al menos dos ruedas
Velocidad promedio en zona 40 km/h	Velocidad promedio en km/h a la que circula en zona con límite de velocidad de 40 km/h
Velocidad promedio en zona 50 km/h	Velocidad promedio en km/h a la que circula en zona con límite de velocidad de 50 km/h
Velocidad promedio en zona 80 km/h	Velocidad promedio en km/h a la que circula en zona con límite de velocidad de 80 km/h
Velocidad promedio en zona 100km/h	Velocidad promedio en km/h a la que circula en zona con límite de velocidad de 100 km/h
Velocidad promedio en zona 120 km/h	Velocidad promedio en km/h a la que circula en zona con límite de velocidad de 120 km/h
Colisión con coche	Número de colisiones con otro vehículo estático o en circulación
Colisión con objeto	Número de colisiones con otros objetos (señales viales, árboles, edificios, etc.)
Paso con luz amarilla	Número de pasos de semáforo con luz amarilla
Paso con luz roja	Número de pasos de semáforo con luz roja
Atropellos	Número de atropellos de peatones

3.4 Evaluación visual cognitiva conductual y por fMRI

En este apartado se explicará con detalle el diseño experimental de las tres funciones cognitivas evaluadas en este trabajo, así como el montaje experimental, preprocesado de imágenes y análisis estadístico. Dado que estos experimentos comparten algunos aspectos metodológicos, el abordaje de esta sección será común a las tres funciones, detallando donde sea oportuno las diferencias de método propias de cada función cognitiva.

3.4.1 Diseño experimental

3.4.1.1 Juicios visuoespaciales

El objetivo de este diseño experimental fue probar la capacidad para la discriminación fina al pedir a los participantes que identificaran si un estímulo pericentral estaba localizado en la mitad izquierda o derecha de la pantalla (Figura 3.3). En este experimento se presentaron 10 ciclos que consistían en periodos de Descanso (*Rest*) de 5 segundos donde se les pedía a los sujetos que fijaran la mirada en una cruz central, intercalada con las condiciones Tarea y Control. Durante los bloques de la condición Tarea, los voluntarios tenían que mantener la mirada en una cruz de fijación durante 200 ms, tras lo cual se les presentaba una serie de 6 círculos blancos (con 1° de diámetro) con una duración de 200 ms cada uno y un intervalo inter-estímulo de 500 ms entre ellos. Estos estímulos se presentaban en una localización excéntrica (EXC) pero muy cercana al centro, cuya distancia era asignada de forma pseudo-aleatoria por una de las 28 posibles posiciones, que estaban distribuidas a lo largo del eje x a $\pm 0.2^\circ$, $\pm 0.4^\circ$, $\pm 0.6^\circ$ y $\pm 0.8^\circ$ y sobre el eje y en los puntos $\pm 0.5^\circ$ and $\pm 1^\circ$ (este último sólo para los estímulos $x = \pm 0.2^\circ$ y $x = \pm 0.4^\circ$). Tras cada estímulo de esta serie se presentaba una ventana de respuesta en la cual el sujeto tenía 1,800 ms para responder si consideraba que el estímulo aparecía en la mitad izquierda o derecha de la pantalla presionando en el mando el primer botón o el segundo respectivamente. Las localizaciones estaban balanceadas a lo largo de la sesión experimental. Al terminar el bloque Tarea, se presentaba otro periodo de Descanso de 5 segundos, después del cual comenzaba un bloque Control, en el cual después de los 200 ms de fijación se presentaba una serie de 6 triángulos equiláteros (1° por lado) que aparecían en el centro de la pantalla durante 200 ms con un intervalo entre estímulos de 500 ms. Al igual que en la condición Tarea, los participantes tenían 1,800 ms de ventana de respuesta, donde simplemente debían de presionar cualquier botón en respuesta a la detección del estímulo. La duración de los bloques Tarea y Control era de 15 segundos cada uno, dando un total de 40 segundos por ciclo (Descanso=5s, Tarea=15s, Descanso=5s, Control=15s). La duración total de cada presentación de la serie fue de 6 minutos y 40 segundos.

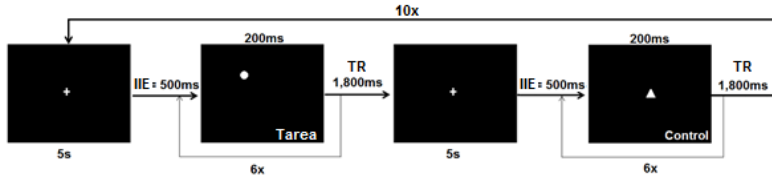


Figura 3.3 Diseño experimental de fMRI para juicios visuoespaciales. En cada prueba Tarea los sujetos tenían que contestar si el estímulo pericentral aparecía en la mitad izquierda o derecha de la pantalla. Durante la condición Control se pidió presionar cualquier botón en respuesta a la detección del estímulo. TR = Tiempo de Respuesta, IIE = Intervalo inter-estímulo.

3.4.1.2 Discriminación de velocidad

El objetivo del diseño de este experimento fue registrar la capacidad del sujeto para discriminar entre dos estímulos visuales presentados secuencialmente a diferentes velocidades, preguntando cuál de los dos era el más rápido. El diseño experimental consistió en un diseño mixto por bloque/eventos, incluyendo una condición de Descanso (*rest*), una de Control y una Tarea (Figura 3.4). Cada ciclo (de un total de 13) estaba compuesto un periodo Descanso, un bloque Tarea, un segundo periodo Descanso y un bloque Control. Durante los periodos Descanso los sujetos tenían que fijar la mirada en una cruz central durante 8 segundos. Los bloques Tarea contenían 4 pruebas cada uno; cada prueba consistía en el paso de un círculo blanco (2.5° de ángulo visual de radio) que cruzaba la pantalla horizontalmente de izquierda a derecha en el hemisferio visual superior seguido de otro círculo blanco cruzando la pantalla de izquierda a derecha pero en el hemisferio visual inferior. La velocidad a la que cruzaban la pantalla fue asignada pseudo-aleatoriamente: $106^\circ/s$, $113^\circ/s$, $120^\circ/s$, $127^\circ/s$, $134^\circ/s$, $141^\circ/s$, $148^\circ/s$, $155^\circ/s$, $162^\circ/s$, $169^\circ/s$, $176^\circ/s$. La diferencia de velocidad (DV) fue definida como la diferencia de velocidad entre dos estímulos dando como resultado un valor positivo (en el que el primer estímulo era más rápido que el segundo por $7^\circ/s$, $21^\circ/s$, $28^\circ/s$, $42^\circ/s$, $56^\circ/s$ o $70^\circ/s$) o negativo (en el que el segundo estímulo era más rápido que el primero por $-14^\circ/s$, $-21^\circ/s$, $-28^\circ/s$, $-36^\circ/s$, $-42^\circ/s$, o $-56^\circ/s$). Basado en un estudio piloto, los sujetos tenían 2,000 ms para responder cuál de los dos estímulos era el más rápido presionando el primer botón (de izquierda a derecha en el mando) si pensaban que había sido el presentado en primer lugar, o el segundo botón si pensaban que había sido el segundo estímulo. No se les pidió que contestaran lo más rápido posible ya que se buscaba alcanzar la mayor precisión con este diseño. Posteriormente, se presentaba otro periodo Descanso de 8 segundos, seguido de un bloque control, el cual contenía 4 pruebas consistentes de un solo cuadrado blanco (2.5° por cada lado) que cruzaba la pantalla horizontalmente de izquierda a derecha por eje central a una velocidad de

106°/s, después del cual el sujeto tenía que presionar cualquier botón del mando en respuesta a la detección del estímulo. Las respuestas emitidas fueron registradas para el análisis posterior. La duración del bloque de Tarea y Control fue de 16 segundos cada uno, dando un total de 48 segundos por cada ciclo (Descanso=8s, Tarea=16s, Descanso=8s, Control=16s). La duración total de la serie fue de 10 minutos y 24 segundos. Antes del experimento en el escáner, todos los participantes realizaron una prueba preliminar similar (con dos velocidades, máximo 8 pruebas) para familiarizarse con el procedimiento.

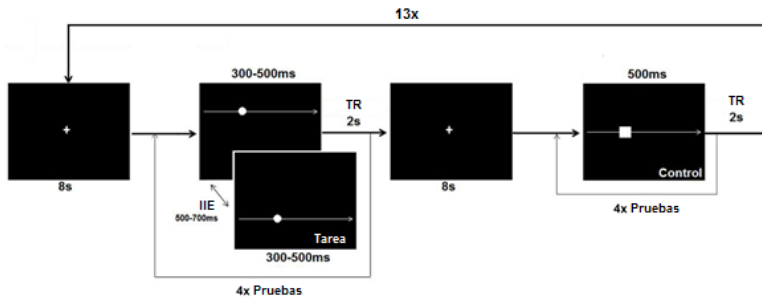


Figura 3.4 Diseño experimental de fMRI para la discriminación de velocidad. Durante cada tarea los participantes observaron dos estímulos cruzar la pantalla a diferentes velocidades, a lo que tenían que responder cuál de ellos fue el más rápido. TR = Tiempo de respuesta, IIE = Intervalo inter-estímulo.

3.4.1.3 Percepción de distancia egocéntrica

El objetivo de este experimento fue determinar la habilidad de los participantes para estimar la distancia de un objeto con respecto al observador (ellos mismos) y determinar si ésta era más cercana o lejana al compararla con otra dentro de un escenario naturalista de conducción (Figura 3.5). Cada ciclo (14 en total) comenzó un periodo de Descanso donde se les pedía a los sujetos que mantuvieran la mirada fija en una cruz central durante 15 segundos. A continuación se les presentaba un bloque de la condición Tarea, formada por una serie de tres pruebas que consistían en dos imágenes presentadas durante 1,500 ms cada una. Cada imagen representaba el punto de vista de un conductor en el interior de un Peugeot 207, que circulaba en una carretera recta con un fondo montañoso. En la primera imagen (imagen de referencia) se presentaba un vehículo (coche o camión) por delante del observador, sobre la carretera a una de las 14 diferentes distancias, que era asignada pseudo-aleatoriamente (de 10 a 140 metros virtuales, en intervalos de 10 metros). Después, se presentaba una segunda imagen similar pero con un nuevo vehículo (coche o camión) a una distancia más corta o larga a la del vehículo previo, pero nunca a más de dos intervalos (10 o 20 metros de diferencia) de distancia. Al finalizar la presentación, se dejaba una ventana de

respuesta de 2,000 ms en el cual el voluntario debía contestar a la pregunta “¿cuál de los dos vehículos estaba más lejos?” contestando con el primer botón del mando de respuesta si pensaba que el primer vehículo estaba más alejado, o presionando el segundo botón del mando si pensaba que el más lejano era el segundo. Posteriormente, se mostraba un bloque de la condición Control, el cual consistía en una serie de tres pruebas donde se presentaba una sola imagen durante 3,000 ms, similar a la presentada en Tarea, pero “pixelada” (al reducir la resolución original de 1,280x720p a 128x72p) de tal manera que era posible reconocer el contexto de la imagen (conductor en una carretera en escenario con montañas) pero no con exactitud la distancia del otro vehículo. Esto se realizó con el objetivo de visualizar una imagen parecida en cuanto a la distribución espacial, escala cromática y formas generales de los objetos, pero con una baja resolución lo cual evitaría la estimación de distancia entre los objetos. Al finalizar la presentación, se presentaba una ventana de respuesta de 2,000 ms donde se pidió al sujeto que presionase cualquier botón en respuesta a la detección el estímulo. La duración de cada bloque de Tarea y Control fue de 15 segundos, haciendo un total de 45 segundos por ciclo (Descanso=15s, Tarea=15s, Control=15s). La duración total de la presentación de la serie fue 10 minutos y 30 segundos.

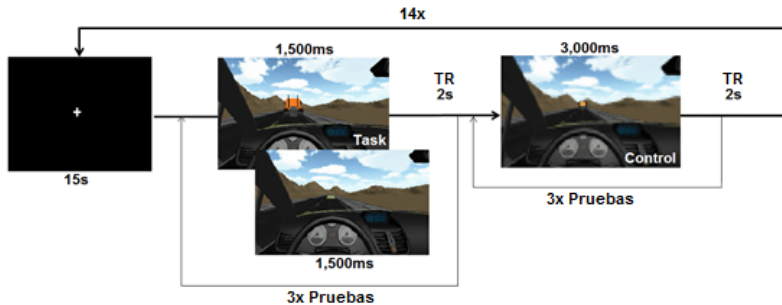


Figura 3.5 Diseño experimental de fMRI para la percepción de distancia egocéntrica. En la condición Tarea se presentaron dos imágenes con vehículos a diferentes distancias con respecto al conductor. El participante tenía que responder a la pregunta “¿cuál de los de los dos vehículos está más lejos?” durante el tiempo asignado para ello. Durante la condición Control se pidió presionar cualquier botón en respuesta al estímulo. TR = Tiempo de Respuesta.

3.4.2 Datos de destreza conductual

En los tres experimentos objeto de estudio de esta tesis fueron evaluadas tres variables conductuales: Precisión (PR), que se definió como el promedio de la suma de respuestas correctas por cada prueba; el tiempo de respuesta (TR), definido como el tiempo promedio individual en responder en cada prueba; y

la variabilidad del tiempo de respuesta (TRvar), calculada al promediar la diferencia absoluta entre el TR de cada prueba y el TR medio individual.

3.4.2.1 Juicios visuoespaciales

En la evaluación sobre juicios visuoespaciales, se compararon las variables de destreza entre Grupos de edad y Sexo, y también por EXC, para determinar si la distancia con respecto al punto central altera la realización de la tarea.

3.4.2.2 Discriminación de velocidad

En el experimento de discriminación de velocidad, se compararon los valores de PR y TR entre Grupos y Sexo, y analizados por DV con el objetivo de examinar cómo la diferencia de velocidad entre estímulos afectó a la destreza.

3.4.2.3 Percepción de distancia egocéntrica

Finalmente, en la tarea de percepción de distancia egocéntrica, además de comparar las variables PR, TR y TRvar entre Grupos y Sexo, se contrastaron con una variable independiente adicional. Para estudiar el efecto que tenía la profundidad a la cual se estimaba la distancia egocéntrica en cada prueba, éstas se clasificaron de acuerdo a la profundidad (PROF) de los vehículos en las imágenes, que podía ser menor (entre 10-50 metros), media (60-100 metros) o mayor (100-140 metros). Además de explorar este efecto, permite también controlar la posible reducción en activación por falta de atención al estímulo (Berryhill, 2009) al designar la diferencia de distancia entre pares de imágenes de forma pseudoaleatoria. El número de pruebas fue balanceado para conseguir la misma cantidad en cada subgrupo.

3.5 Análisis estadístico

3.5.1 Variables neuropsicológicas y de conducción simulada

Las puntuaciones y variables del análisis de la discriminación de velocidad, junto con los de la evaluación neuropsicológica y del simulador de conducción, fueron comparados entre grupos usando el test de Mann-Whitney U (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables) así como el tamaño del efecto utilizando el test de correlación biserial por rangos. Los valores p resultantes de las comparaciones de la evaluación neuropsicológica (20 en total) y de conducción (26 en total) se corrigieron por comparaciones múltiples usando el método Bonferroni.

Para entender la relación que existe entre el conjunto de variables registradas en el simulador de conducción, se realizó un análisis factorial exploratorio incluyendo las 26 variables telemétricas, con el objetivo de encontrar los factores principales que mejor expliquen la variabilidad de

nuestros datos. Específicamente, se condujo un análisis paralelo, con rotación ortogonal tipo *varimax*, y un factor de carga con umbral 0.6. Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo utilizando JASP (JASP Team, 2017).

3.5.2 Juicios visuoespaciales

Para comparar los valores de PR, TR y TRvar entre grupos fueron utilizados t-tests de dos muestras, además de su tamaño del efecto calculado con *d* de Cohen. Además se realizaron tres ANOVAs de dos vías con los factores Grupo (AJ, AJ) y EXC (8 niveles, ver Diseño experimental) con el objetivo de evaluar las diferencias en la realización de la tarea cuando el estímulo se presenta en diferentes localizaciones pericentrales. Adicionalmente, para explorar el efecto de Sexo en la destreza se realizaron otras tres ANOVAs de dos vías con los factores Sexo (varones, mujeres) y EXC en cada uno de los grupos de estudio.

3.5.3 Discriminación de velocidad

Las diferencias entre Grupos en las variables de destreza (PR y TR) fueron comparadas mediante t-tests. Adicionalmente, se realizaron dos ANOVAs de dos vías (con los factores Grupo y DV) para conocer las diferencias en PR y TR en estímulos a diferentes velocidades. Para analizar las diferencias entre Sexos, se realizaron ANOVAs para las variables de PR y TR con los factores de Grupo y Sexo.

3.5.4 Percepción de distancia egocéntrica

Los resultados de las variables PR, TR y TRvar fueron comparadas entre sí mediante t-tests de dos muestras, incluyendo el tamaño del efecto calculado mediante la *d* de Cohen. Para determinar si la distancia a la que se encontraban los vehículos afectaba la destreza en la tarea, se realizaron tres ANOVAs de dos vías incluyendo los factores Grupo y PROF. También fue explorado el efecto de Sexo sobre las tres medidas de destreza, utilizando ANOVAs con los factores Grupo y Sexo.

3.6 Montaje y diseño de los experimentos de fMRI

Se colocó a los sujetos en posición supina dentro del escáner. Las imágenes se proyectaron en una pantalla colocada frente al escáner y reflejadas hacia al campo visual del voluntario a través de un espejo instalado en la antena de cabeza. Es importante mencionar que estas distancias se tuvieron en cuenta al realizar el diseño (tamaño, contraste, velocidad) de los estímulos en los tres

experimentos. Los voluntarios respondieron a las pruebas seleccionando la opción elegida a través de un mando de 4 botones (Current Designs, Inc.) el cual estaba colocado en el abdomen del sujeto en una posición cómoda y que minimizaba el movimiento del brazo. El diseño de los estímulos, la presentación y recolección de datos fueron realizados con las aplicaciones PsychoPy2 v1.82.01 (Peirce, 2008) y Matlab (R2017b, The Mathworks Inc., Natick, MA, USA).

3.6.1 Adquisición y análisis de datos de fMRI

Los estudios de fMRI BOLD se realizaron en un escáner de 3T (Siemens TRIO, Germany) utilizando una antena de cabeza de 16 canales. Fueron adquiridas de forma un intercalada un total de 135 volúmenes cerebrales, en el caso del experimento de juicios visuoespaciales, y 210 en el caso de los experimentos de discriminación de velocidad y percepción de distancia egocéntrica, todos ponderados en la secuencia de gradiente T2* *echo-planar imaging* (EPI) con los siguientes parámetros de adquisición: tiempo de repetición/tiempo de eco (TR/TE) = 3000/ 30 ms, campo visual [FOV] = 192x192 mm², ángulo de *flip* = 30°, 48 *lices*, resolución = 3x3x3 mm³. Un total de 3 volúmenes “*dummy*” fueron descartados al inicio de cada sesión debido a la estabilización del escáner.

El volumen estructural fue obtenido utilizando una imagen cerebral ponderada en T1-MPRAGE con los parámetros de adquisición siguientes: TR/TE = 1620/3 ms, tiempo de inversión (TI) = 950 ms, FOV = 250x187x160 mm³, ángulo de *flip* = 15°, 160 cortes, resolución = 1x1x1 mm³. No se utilizó ningún tipo de supresión de grasa.

El análisis de los datos en masa univariados se realizó utilizando la aplicación SPM12 (r6225, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, London) tras una inspección visual preliminar para detectar movimiento burdo o artefactos en las imágenes. El protocolo de preprocesado utilizado siguió los pasos convencionales. En primer lugar, las imágenes funcionales fueron corregidas por el movimiento y realineadas con el primer volumen de la serie y posteriormente con su imagen anatómica. Se realizó una corrección temporal (*slice timing*), tomando el corte 25 (primero en orden ascendente) como el corte de referencia. Las imágenes funcionales y anatómica fueron normalizadas a las coordenadas de la plantilla MNI, en su versión ICBM-152. Después fue aplicado como método de suavizado espacial a las imágenes funcionales un kernel Gaussiano tridimensional de una longitud de 8 mm de anchura a media altura (*full width at half maximum*, FWHM).

El análisis estadístico posterior fue realizado siguiendo el modelo general lineal (GLM) y la señal fue convolucionada con una función de respuesta hemodinámica canónica doble gamma. En el análisis de primer nivel, fueron modeladas dos Condiciones (Tarea, Control) para todos los sujetos en ambos Grupos de adultos jóvenes y adultos mayores (AJ, AM). Tanto en Tarea

como en Control, sólo fue modelado e integrado a la matriz de diseño la información correspondiente al tiempo entre el inicio de cada prueba y su tiempo de respuesta. Se incluyeron regresores de movimiento, incluyendo los 6 valores habituales producto del realineado (3 traslacionales, 3 rotacionales), así como 18 parámetros de la expansión Volterra, la cual desplaza temporalmente los 6 valores previos y estima los cuadrados de ambos conjuntos, y finalmente se calculó el valor de desplazamiento por cuadros (*framewise displacement*) el cual toma en cuenta las variables mencionadas previamente y calcula un valor que descarta aquellas imágenes con un desplazamiento exagerado (>0.8), dando un total de 25 regresores de movimiento integrados a la matriz de diseño individual. Ambas medidas disminuyen la variabilidad que aporta el movimiento a la señal (Power et al., 2012), lo cual es fundamental para los análisis de conectividad funcional (Rosenberg et al., 2015; Shen et al., 2017). A partir de aquí fueron extraídos los contrastes Tarea>Control como contraste de interés en los análisis de segundo nivel y de conectividad.

En el análisis de segundo nivel se compararon los contrastes de interés (Tarea>Control) entre grupos utilizando t-tests de dos muestras, buscando observar las diferencias de activación cerebral entre grupos (AJ>AM, AM>AJ) y la activación conjunta de ambos grupos (mediante la opción *Global conjunction*, YSNOS positivo y negativo). Para explorar las diferencias en correlatos neurales entre varones y mujeres, se emplearon los contrastes de interés Tarea>Control de ambos sexos para conformar un ANOVA de dos vías, que incluía los factores Grupo (AJ, AM) y Sexo (Varones, Mujeres). Este análisis nos permitió explorar los efectos principales tanto de Grupo como de Sexo, así como sus interacciones.

Para el control de falsos positivos fue utilizado un umbral primario con una $p < 0.001$ y posteriormente corregido por comparaciones múltiples utilizando el método FWER a nivel de cluster ($p < 0.05$). La localización anatómica de los cluster significativos fue definida por la localización del pico de activación máxima, de la cual fueron extraídos los cambios de porcentaje de señal para su comparación entre grupos utilizando la *toolbox* Marsbar (v2.0).

3.6.2 Definición de regiones de interés y análisis de conectividad funcional

3.6.2.1 Discriminación de velocidad

En este análisis exclusivo de la discriminación de velocidad fueron creados dos conjuntos de regiones de interés (RDIs) utilizando la *toolbox* Marsbar de SPM: uno para los clusters significativos del análisis de activación conjunta (YSNOS positivo) y otro para los clusters significativos del análisis de desactivación conjunta (YSNOS negativo). Esto fue realizado con el objetivo

de analizar las diferencias en conectividad funcional a partir de clusters de actividad común a ambos grupos. Estos RDIs fueron definidos como esferas de 5 mm de radio, centrados en la coordenada MNI de pico de actividad de cada cluster resultante. Estos conjuntos contenían los clusters de activación compartidos entre ambos grupos para analizar las diferencias de conectividad. Adicionalmente fueron extraídos los valores beta de estos RDIs para su análisis posterior (ver siguiente sección).

La señal de activación resultante del contraste Tarea>Control fue analizada con la herramienta de conectividad funcional CONN (v16.b). Para su análisis se siguieron los pasos convencionales: suavizado de la señal BOLD (8 mm), *despiking* y filtro de paso de banda para señales de baja frecuencia (0.008-0.1 Hz). Se realizó una regresión de la señal BOLD de la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo sobre la señal global. Adicionalmente, las coactivaciones relacionadas al efecto de Tarea fueron descartadas de la señal para evitar correlaciones entre ellas.

El análisis de segundo nivel en conectividad se llevó a cabo utilizando el método Semilla-a-Voxel (en inglés *Seed-to-Voxel*) para cada RDI, la cual permite conocer la conectividad que existe entre cada RDI y todos los voxeles del volumen, formando clusters. De la misma forma que en el análisis de actividad, esto fue corregido por comparaciones múltiples con el método FDR a nivel de cluster (opción recomendada y por defecto en CONN, a $p < 0.05$). Este método nos permite explorar la conectividad funcional positiva y negativa de cada grupo, así como la diferencia que existe entre ambos. Finalmente, los valores de conectividad de los clusters significativos producto del análisis Semilla-a-Voxel fueron extraídos para todos los sujetos su análisis posterior.

3.6.2.1.1 Modelos conductuales relacionados con la discriminación de velocidad y conducción

A fin de conocer la interacción entre las medidas de destreza en la conducción (precisión en discriminación de velocidad y resultados del simulador de conducción) con su correlato neuronal (actividad y conectividad funcional) y estado cognitivo (evaluación neuropsicológica), realizamos un modelo de regresión tipo *lasso*. Este método de regresión múltiple realiza una selección y regularización de variables basada en mínimos cuadrados ordinarios con penalizaciones, de manera que los coeficientes son reducidos a cero si se localizan bajo el parámetro de afinación *lambda*, el cual se estima por validación cruzada.

Para ello, PR y los factores resultantes del análisis factorial exploratorio de ambos grupos fueron tomados como variables dependientes en los modelos de regresión *lasso*. La variables independiente a ser evaluadas fueron 1) los valores beta promedio de la actividad BOLD de los RDIs resultado de los análisis YSNOS positivo y YSNOS negativo; 2) los valores de

conectividad promedio del análisis Semilla-a-Voxel; 3) los resultados de los dominios neuropsicológicos; y 4) los valores PR, que fueron utilizados únicamente en los modelos con los factores de conducción como variable dependiente. Todos los datos fueron llevados al centro-medio (*mean-centered*) y estandarizados antes de ingresar a los modelos. La validación cruzada de la regresión *lasso* se realizó 22 veces en el caso del grupo AJ y 20 veces en AM. Se utilizó la función “*lasso*” implementada en Matlab para cada una de las variables dependientes. Finalmente, para incrementar la robustez de los resultados, este proceso fue repetido 1,000 veces, a partir del cual fueron extraídos el promedio y desviación estándar de cada coeficiente, así como valor óptimo *lambda* (definido como valor más alto de *lambda* dentro de un error estándar del error mínimo cuadrado).

3.6.2.2 Juicios visuoespaciales y percepción de distancia egocéntrica

A diferencia del experimento anterior, para las funciones de juicios visuoespaciales y percepción de distancia egocéntrica se realizaron una serie de análisis RDI-a-RDI entre cada uno de los 268 nodos incluidos en el atlas anatómico de Shen et al. (2017), el cual divide los RDIs por hemisferio y regiones prefrontal (45 nodos), motor (21), insular (7), parietal (27), temporal (39), occipital (26), límbica (36), cerebelo (41), subcortical (17) y tallo cerebral (9). Utilizando los contrastes de interés Tarea>Control de ambos grupos, se buscó comparar la diferencia de conectividad resultante entre ellos. Utilizando los ficheros de conectividad resultantes del análisis de CONN, fueron extraídos los valores de conectividad de todos los RDIs formando una matriz de correlación 268x268 únicamente del contraste Tarea para ser utilizada en el análisis de modelos predictivos y correlación conductual (ver a continuación).

3.6.2.2.1 Modelos predictivos de destreza en la tarea y factores de conducción a través de redes de conectividad-conducta

Utilizando un método desarrollado recientemente, exploramos cómo la conectividad funcional global de los sujetos de relacionaba con las tres variables de destreza de este estudio, así como la capacidad de estas redes para predecir por un lado, la destreza en la tarea de juicios visuoespaciales y percepción de distancia egocéntrica, así como también los resultados de los factores de conducción. El protocolo será brevemente descrito en este trabajo, el cual ha sido tomado del protocolo de Shen et al. (2017). Tanto el atlas, como el código (<https://www.nitrc.org/projects/bioimagesuite/>) y la herramienta de visualización (<https://www.bioimagesuiteweb.github.io/webapp/connviewer.html>) están disponibles online. El código original para su ejecución fue modificado para adecuarse a nuestras necesidades de exploración y visualización.

Primero, fueron extraídos los valores individuales de correlación entre RDIa (*edges*) producto del análisis de conectividad RDI-a-RDI del contraste Tarea. Después, estos valores r fueron correlacionados, en el caso de las dos tareas visuoespaciales, con sus variables de destreza correspondientes (PR, TR, TRvar) utilizando la correlación Pearson (excepto en YS TRvar donde fue utilizada la correlación por rangos de Spearman dada la distribución no-normal de los datos) con un umbral $p < 0.01$. Esto dio como resultado la creación de 12 modelos distintos (uno por cada grupo, en cada variable de destreza en las dos tareas).

Para los modelos de predicción con los cinco factores de conducción (Velocidad, Riesgo de Colisión, Frenado, Frenado de Emergencia, Destreza), los resultados obtenidos en el análisis exploratorio factorial se estandarizaron mediante z -score para ser utilizados como variable observada. En estos casos, los modelos conectividad-factor de conducción fueron evaluados por correlación de Pearson, pero uniendo en el análisis a ambos grupos (10 en total, 5 por tarea), con la intención de saber si el modelo era capaz de predecir los valores individuales del factor de conducción, independientemente del grupo al que perteneciesen.

Se consideró como umbral significativo de correlación $p = 0.05$ en el caso de las variables de destreza, con el objetivo de tener una mayor sensibilidad para una mejor descripción de la correlación funcional con la tarea; en el caso de los factores de conducción este se redujo a $p = 0.001$, para que los modelos de predicción contuviesen los *edges* más significativos. Los *edges* que sobrepasaron el umbral fueron clasificados de acuerdo a su valor r en una matriz positiva y otra negativa. Para calcular los valores de predicción de cada sujeto se realizó una validación cruzada tipo deja-uno-fuera, donde en cada set de entrenamiento todos los coeficientes de correlación eran sumados y divididos entre dos (por tener una matriz 268×268 en espejo) resultando en un valor único por individuo. Con este valor, se construyó un modelo predictivo mediante regresión lineal el cual era evaluado por el valor individual resultante del set de prueba, resultando en una medida de predicción conductual para el sujeto evaluado. Finalmente, mediante una correlación de Pearson se evaluó la correlación entre las variables predichas y las observadas.

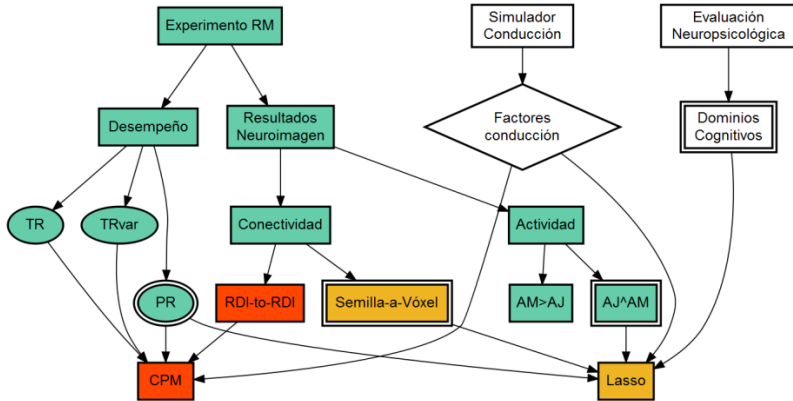


Figura 3.6 Diagrama de flujo sobre los métodos utilizados en este trabajo. En verde se resaltan los análisis compartidos entre los tres experimentos de neuroimagen, en rojo para JV y PDE, y en amarillo únicamente DV. Los elementos envueltos en un diamante representan las variables dependientes (a predecir) en el análisis *lasso*, mientras que las figuras con doble contorno representan las variables independientes incluidas en esos modelos (con excepción de PR que también fue variable dependiente en los modelos con factores de conducción). Los elementos ovalados representan las variables de destreza a predecir con los modelos CPM. AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores; RDI = región de interés; PR = precisión; TR = tiempo de respuesta; TRvar = variabilidad de tiempo de respuesta; CPM = modelos predictivos basados en conectoma.

CAPÍTULO 4

Resultados

4.1 Resultados demográficos

Entre las poblaciones estudiadas se encontraron diferencias significativas esperadas entre edad (AJ: 30.3 ± 4.3 años, AM: 67.4 ± 5.2 ; $W=0$, $p<0.001$) y experiencia de conducción de vehículos (AJ: 8.9 ± 4.6 , AM: 45.1 ± 5.1 ; $W=0$, $p<0.001$), pero no de sexo (AJ: 11 varones, AM: 14 varones; $W=264$, $p=0.198$), ni en los tests MMSE (AJ: 29.3 ± 0.7 , AM: 28.9 ± 1.2 ; $W=196$, $p=0.308$) ni GDS (AJ: 2.1 ± 1.9 , AM: 3.4 ± 2.3 ; $W=126$, $p=0.059$). Estos resultados se detallan en la Tabla 4.1.

4.2 Resultados de la evaluación neuropsicológica

Los resultados de la evaluación neuropsicológica se describen de acuerdo a la función cognitiva que exploran en lugar de su nombre de la prueba. La Figura 4.1 sintetiza los resultados, mientras que se detallan en la Tabla 4.1.

El dominio Organización Perceptual (y su único test) no reveló diferencias significativas entre grupos (AJ: 50.5 ± 8.8 , AM: 44.7 ± 10.3 ; $W=245$, $p=0.059$). En cambio, el dominio Atención fue significativamente diferente entre grupos (AJ: 41.6 ± 5.7 , AM: 55.4 ± 9.2 ; $W=44$, $p<0.001$), al igual que sus tres componentes: atención visual (AJ: 20.6 ± 5.9 , AM: 30 ± 8.5 ; $W=72$, $p<0.001$), atención sostenida (AJ: 60.6 ± 8.6 , AM: 71.1 ± 8.5 ; $W=96$, $p=0.002$) y atención dividida (AJ: 45.8 ± 9.1 , AM: 65.9 ± 20.7 ; $W=70$, $p<0.001$). El dominio Cognición Verbal (AJ: 10.6 ± 0.7 , AM: 9.6 ± 1.2 ; $W=277$, $p=0.005$) y su componente de memoria a largo plazo (AJ: 13.8 ± 1.6 , AM: 10.1 ± 2.8 ; $W=314$, $p<0.001$) fueron estadísticamente significativos, mientras que lo que el *span* memoria abarca (AJ: 7.5 ± 1.9 , AM: 6.1 ± 1.8 ; $W=248$, $p=0.068$), la memoria a corto plazo (AJ: 10.4 ± 2 , AM: 10.8 ± 2.6 ; $W=190$, $p=0.607$), el reconocimiento (AJ: 14.8 ± 0.4 , AM: 14.5 ± 0.8 ; $W=212$, $p=0.222$) y aprendizaje verbal (AJ: 6.8 ± 2 , AM: 6.3 ± 2.5 ; $W=198$, $p=0.615$) no lo fueron. En cuanto a Cognición Visual, la memoria a corto plazo no presentó diferencia entre grupos (AJ: 10.4 ± 1.9 , AM: 9 ± 2.6 ; $W=235$, $p=0.108$); y aunque el dominio (AJ: 9.4 ± 1.5 , AM: 7.9 ± 2.2 ; $W=257$, $p=0.025$), el *span* de memoria (AJ: 8.7 ± 0.7 , AM: 8 ± 0.7 ; $W=271$,

$p=0.004$) y la memoria a largo plazo (AJ: 9.3 ± 2.6 , AM: 6.6 ± 3.9 ; $W=254$, $p=0.032$) fueron significativamente diferentes, no superaron el umbral de corrección por Bonferroni. En Lenguaje (AJ: 21.2 ± 3.8 , AM: 21.8 ± 4.4 ; $W=166.5$, $p=0.693$), la fluencia fonológica (AJ: 18.4 ± 5.4 , AM: 19.8 ± 5.3 ; $W=155$, $p=0.464$) y semántica (AJ: 24.1 ± 3.5 , AM: 23.8 ± 4.4 ; $W=180.5$, $p=1$) no reportaron diferencia alguna. Finalmente, el dominio Ejecutivo fue significativamente diferente (AJ: 79.7 ± 13.9 , AM: 112.2 ± 26.9 ; $W=35$, $p<0.001$), junto con los procesos de flexibilidad cognitiva (AJ: 43.9 ± 8.6 , AM: 65.9 ± 20.7 ; $W=63$, $p<0.001$), inhibición (AJ: 99.2 ± 12 , AM: 123.4 ± 16.6 ; $W=50.5$, $p<0.001$), velocidad de procesamiento (AJ: 187.3 ± 23.1 , AM: 228.9 ± 44.6 ; $W=264$, $p=0.002$) y resolución de problemas (AJ: 65.7 ± 52.1 , AM: 119.1 ± 84.4 ; $W=90$, $p=0.008$), aunque esta última no superó la corrección por comparaciones múltiples. Ni la planificación (AJ: 103.5 ± 63.8 , AM: 134.4 ± 104.7 ; $W=122$, $p=0.493$) ni la memoria de trabajo (AJ: 8.6 ± 2.3 , AM: 9 ± 2.7 ; $W=200.5$, $p=0.813$) fueron estadísticamente diferentes.

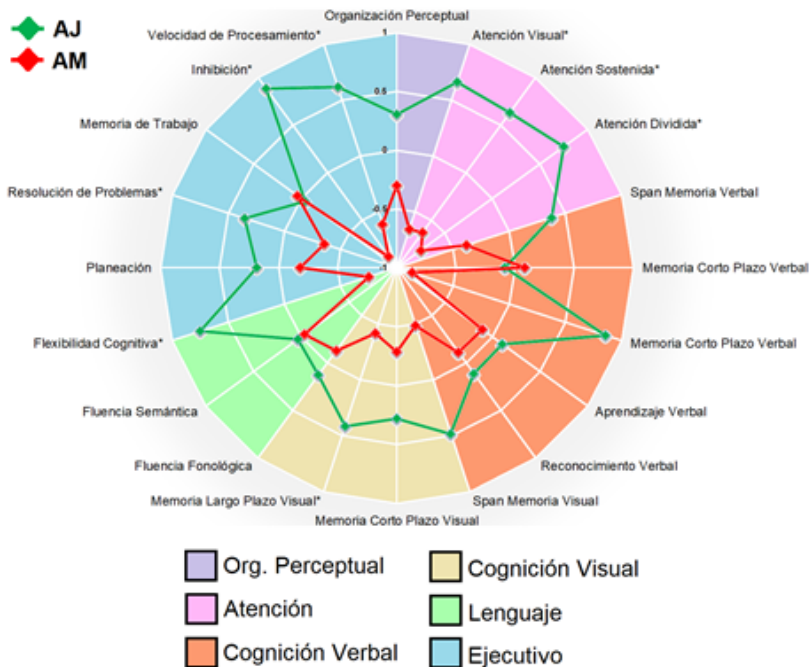


Figura 4.1 Puntuación por prueba y dominio cognitivo en los adultos jóvenes (AJ) y adultos mayores (AM). La puntuación por prueba fue estandarizada por z -score. *Diferencia entre AJ y AM significativa después de corrección por Bonferroni.

Tabla 4.1
Resultados demográficos y de la evaluación neuropsicológica

	AJ	AM	AJ vs. AM		
	<i>M</i> ± <i>DE</i>	<i>M</i> ± <i>DE</i>	<i>W</i> -test	<i>p</i>	T. Efecto
Sexo (hombre/mujer)	11/11	14/6	264	0.198	0.200
Edad	30.1 ± 4.3	67.4 ± 5.2	0.0	<.001*	-1.000
Años conduciendo	8.9 ± 4.6	45.1 ± 5.1	0.0	<.001*	-1.000
MMSE	29.3 ± 0.7	28.9 ± 1.2	196.0	0.308	0.086
GDS	2.1 ± 1.9	3.4 ± 2.3	126.0	0.109	-0.302
Organización Perceptual	50.5 ± 8.8	44.7 ± 10.3	245.5	0.059	0.360
Atención	41.6 ± 5.7	55.4 ± 9.2	44.0	<.001*	-0.780
Atención Visual	20.6 ± 5.9	30 ± 8.5	72.0	<.001*	-0.657
Atención Sostenida	60.6 ± 8.6	70.3 ± 8.4	96.0	0.002*	-0.543
Atención Dividida	44.7 ± 9.1	65.9 ± 20.7	70.0	<.001*	-0.667
Cognición Verbal	10.6 ± 0.7	9.6 ± 1.2	277.0	0.005	0.532
Span de Memoria	7.5 ± 1.9	6.1 ± 1.8	242.5	0.068	0.343
Memoria a Corto Plazo	10.4 ± 2	10.8 ± 2.6	190.0	0.607	-0.095
Memoria a Largo Plazo	13.8 ± 1.6	10.1 ± 2.8	314.0	<.001*	0.740
Aprendizaje Verbal	6.8 ± 2	6.3 ± 2.5	198.0	0.615	0.097
Reconocimiento Verbal	14.8 ± 0.4	14.5 ± 0.8	212.0	0.222	0.175
Cognición Visual	9.4 ± 1.5	7.9 ± 2.2	257.5	0.025	0.427
Span de Memoria	8.7 ± 0.7	8 ± 0.7	271.5	0.004	0.504
Memoria a Corto Plazo	10.4 ± 1.9	9 ± 2.6	235.0	0.108	0.302
Memoria a Largo Plazo	9.3 ± 2.6	6.6 ± 3.9	254.0	0.032	0.407
Lenguaje	21.2 ± 3.8	21.8 ± 4.4	166.5	0.693	-0.078
Fluencia Fonológica	18.4 ± 5.4	19.8 ± 5.3	155.0	0.464	-0.141
Fluencia Semántica	24.1 ± 3.5	23.8 ± 4.4	180.5	1.000	0.000
Ejecutivo	79.7 ± 13.9	112.2 ± 26.9	35.0	<.001*	-0.806
Flexibilidad Mental	43.9 ± 8.6	65.9 ± 20.7	63.0	<.001*	-0.685
Planeación	103.5 ± 63.9	134.4 ± 104.7	122.0	0.493	-0.144
Resolución de Problemas	65.7 ± 52.1	119.1 ± 84.4	90.0	0.008	-0.501
Memoria de Trabajo	8.6 ± 2.3	9 ± 2.7	200.5	0.813	-0.045
Inhibición	99.2 ± 12	122.6 ± 16	50.5	<.001*	-0.760
Velocidad de Procesamiento	187.3 ± 23.1	228.9 ± 44.6	74.5	0.002*	-0.587

Nota. Valores aumentados en los dominios y tareas de Atención y Ejecutivo denotan peor desempeño

*Significativo post-corrección Bonferroni

En resumen, la Atención fue el dominio cognitivo más afectado en los AM, presentando peores puntuaciones en atención visual, sostenida y dividida, así como en la memoria verbal a largo plazo y algunas funciones Ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la inhibición y la velocidad de procesamiento.

4.3 Resultados de la evaluación de simulación de conducción

Los resultados del análisis factorial exploratorio y las diferencias entre factores y variables de conducción se detallan en las Tablas 4.2 y 4.3 respectivamente. Del total de participantes en el estudio, uno del grupo AJ y cinco del grupo AM fueron excluidos por presentar síntomas de la cinetosis por simulador que impidieron completar la prueba o hicieron que esta no se

pudiera interpretar correctamente. Adicionalmente, 4 AJ y 3 AM revelaron síntomas menores (dolor ocular, mareo leve, etc.) al finalizar la evaluación.

Los resultados del análisis factorial exploratorio revelaron que sólo 20 variables (sin cargas cruzadas) superaron el umbral de carga, el cual fue alto, dada la baja cantidad de variables. El test de esfericidad de Bartlett fue significativo ($\chi^2(205) = 633.35, p < 0.001$) demostrando la adecuación de los datos. En total, fueron identificados cinco factores, no correlacionados entre ellos, que explican el 71% de la variabilidad de los datos. La relación existente entre los factores y las variables que las componían permitió un etiquetamiento apropiado: **Velocidad**, que incluyó variables relacionadas con la velocidad, tiempo y pasos con el semáforo con luz amarilla; **Destreza**, que agrupó las variables relacionadas con los giros de volante; **Riesgo de Colisión**, asociado a las variables de presión del acelerador y las colisiones con vehículos; **Frenado**, relacionado con el tiempo de frenado y frenadas prolongadas; y el **Frenado de Emergencia**, que incluyó a las variables de presionado de frenado y el tiempo en movimiento.

Tabla 4.2
Análisis factorial exploratorio de los resultados del simulador de conducción

	Velocidad	Destreza	Riesgo de Colisión	Frenado de Emergencia	Frenado	Uniqueness
Tiempo total de sesión	-0.977	-0.008
% Tiempo en movimiento	.	.	.	-0.663	.	0.371
% Tiempo por encima del límite de velocidad	0.662	0.182
Tiempo con acelerador presionado >75%	.	.	0.811	.	.	0.271
% Tiempo con acelerador presionado >75%	.	.	0.831	.	.	0.187
Tiempo frenado	0.955	0.024
% Tiempo frenado	0.904	0.105
Tiempo con freno presionado >75%	.	.	.	0.943	.	0.089
% Tiempo con freno presionado >75%	.	.	.	0.931	.	0.099
Frenadas > 10 segundos	0.615	0.576
Frenadas > 5 segundos	0.859
Giros de 270-360° en 0.5 segundos	.	0.771	.	.	.	0.183
Giros de 180-270° en 0.5 segundos	.	0.85	.	.	.	0.252
Giros de 90-180° en 0.5 segundos	.	0.919	.	.	.	0.128
Giros de 60-90° en 0.5 segundos	.	0.946	.	.	.	0.063
Invasión de acera con dos ruedas	0.388
Velocidad promedio en zona de 40 km/h	0.616	0.221
Velocidad promedio en zona de 50 km/h	0.623	0.284
Velocidad promedio en zona de 80 km/h	0.827	0.144
Velocidad promedio en zona de 100 km/h	0.881
Velocidad promedio en zona de 120 km/h	0.785	0.180
Colisión con otro coche	.	.	0.706	.	.	0.350
Colisión con otro objeto	0.317
Pasos con luz amarilla	-0.711	0.443
Pasos con luz roja	0.344
Atropellos	0.610

Nota: Umbral de carga factorial >0.6

A partir de estos factores y sus variables, se establecieron puntuaciones compuestas mediante la suma de los valores promedio de cada variable incluidas en el factor, ponderadas por el factor de carga resultante del análisis factorial. Esto fue realizado con la finalidad de poder comparar estos resultados entre grupos, así como para su uso como variables dependientes en los modelos de predicción en conjunto con el análisis de neuroimagen.

Al comparar por factores de conducción, sólo Velocidad (AJ: $-1,850.9 \pm 248.6$, AM: $-2,251.9 \pm 337$; W=285, $p < 0.001$) fue significativamente diferente entre grupos, indicando que la conducción del grupo AM fue más lenta durante la sesión de conducción. Todas las variables incluidas en este factor fueron significativas estadísticamente: tiempo total de sesión (AJ: $2,043.3 \pm 236$, AM: $2,426.5 \pm 330$; W=54, $p < 0.001$), % de tiempo por encima del límite de velocidad (AJ: 4.4 ± 3.6 , AM: 1.7 ± 1.2 ; W=269, $p = 0.003$), velocidad promedio en zona de 40 km/h (AJ: 31.6 ± 3.5 , AM: 26.8 ± 6.2 ; W=256, $p = 0.009$), 50 km/h (AJ: 16.5 ± 3.1 , AM: 14.4 ± 1.9 ; W=245, $p = 0.023$), 80 km/h (AJ: 49.9 ± 6.2 , AM: 43.3 ± 5.8 ; W=268, $p = 0.003$) y 120 km/h (AJ: 94 ± 12.8 , AM: 76.1 ± 12 ; W=285, $p < 0.001$), así como el paso de semáforo con luz amarilla (AJ: 1.8 ± 1.3 , AM: 3.2 ± 2 ; W=88, $p = 0.011$). Sin embargo, de éstas sólo el tiempo total de sesión y la velocidad promedio en zona de 120 km/h superaron la corrección por comparaciones múltiples.

El resto de factores de conducción no mostró diferencias significativas entre grupos: Destreza (AJ: 92.1 ± 25.8 , AM: 114.8 ± 81.1 ; W=150, $p = 0.552$), Riesgo de Colisión (AJ: 50.9 ± 53.8 , AM: 40.3 ± 30.3 ; W=173, $p = 0.939$), Frenado (AJ: 257 ± 89.6 , AM: 261.2 ± 153.3 ; W=188, $p = 0.594$) y Frenado de Emergencia (AJ: -54.8 ± 7.8 , AM: -53.2 ± 18.7 ; W=198, $p = 0.402$). Igualmente, ninguna de las variables que formaron parte de estos factores mostró significación (ver Tabla 4.3 para más detalle).

De las variables excluidas del análisis factorial exploratorio sólo la invasión de acera con dos ruedas fue estadísticamente significativo (AJ: 57.3 ± 24.7 , AM: 71.6 ± 17.8 ; W=85, $p = 0.008$), aunque no superó el umbral de corrección por múltiples comparaciones. Las variables velocidad promedio en zona de 100 km/h, frenadas > 5 segundos, colisión con otros objetos, paso de semáforo con luz roja y atropellos no mostraron diferencias entre grupos.

Resumiendo, el análisis factorial exploratorio agrupó las variables de conducción en 5 factores: Velocidad, Destreza, Riesgo de Colisión, Frenado de Emergencia y Frenado. De estos, sólo el factor Velocidad fue significativamente diferente entre grupos, el cual reveló que los AM conducen más lento y, por tanto, se toman un mayor tiempo en llevar a cabo la prueba.

Tabla 4.3

Resultados de la prueba de simulación de conducción y sus factores

	AJ	AM	AJ vs. AM		
	<i>M</i> ± DE	<i>M</i> ± DE	<i>W</i> -test	<i>p</i>	T. Efecto
Velocidad	-1850.9 ± 248.6	-2251.9 ± 337	285	<.001*	0.676
Tiempo total de sesión	2043.3 ± 236	2426.5 ± 330	53	<.001*	-0.688
% Tiempo por encima del límite de velocidad	4.4 ± 3.6	1.7 ± 1.2	269	0.003	0.582
Velocidad promedio en zona de 40 km/h	31.6 ± 3.5	26.8 ± 6.2	256	0.009	0.506
Velocidad promedio en zona de 50 km/h	16.5 ± 3.1	14.4 ± 1.9	245	0.023	0.441
Velocidad promedio en zona de 80 km/h	49.9 ± 6.2	43.3 ± 5.8	268	0.003	0.576
Velocidad promedio en zona de 120 km/h	94 ± 12.8	76.1 ± 12	285	<.001*	0.676
Pasos con luz amarilla	1.8 ± 1.3	3.2 ± 2	88	0.011	-0.482
Destreza	92.1 ± 25.8	114.8 ± 81.1	150	0.552	-0.118
Giros de 270-360° en 0.5 segundos	0.1 ± 0.3	0.6 ± 1.3	144	0.226	-0.153
Giros de 180-270° en 0.5 segundos	2.7 ± 2.6	4.8 ± 8.3	143.5	0.42	-0.156
Giros de 90-180° en 0.5 segundos	37.8 ± 14.2	46.9 ± 37	157	0.703	-0.076
Giros de 60-90° en 0.5 segundos	58.1 ± 17.6	71 ± 42.3	134	0.279	-0.212
Riesgo de Colisión	50.9 ± 53.8	40.3 ± 30.3	173	0.939	0.018
Tiempo con acelerador presionado >75%	60.6 ± 63.8	48.4 ± 36.5	172.5	0.951	0.015
% Tiempo con acelerador presionado >75%	1.6 ± 1.9	1 ± 0.8	188	0.594	0.106
Colisión con otro coche	0.5 ± 0.9	0.4 ± 0.7	173.5	0.91	0.021
Frenado de Emergencia	-54.8 ± 7.8	-53.2 ± 18.7	198	0.402	0.165
% Tiempo en movimiento	87.7 ± 2.9	88.0 ± 5.6	128	0.206	-0.247
Tiempo con freno presionado >75%	3.5 ± 7.5	5.3 ± 16.6	162	0.8	-0.047
% Tiempo con freno presionado >75%	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.3	172	0.959	0.012
Frenado	257 ± 89.6	261.2 ± 153.3	188	0.594	0.106
Tiempo frenado	253 ± 87.8	260.4 ± 154.6	186	0.637	0.094
% Tiempo frenado	12.6 ± 4.8	10.7 ± 5.7	221	0.124	0.3
Frenadas > 10 segundos	6.4 ± 3	4.6 ± 3	231.5	0.062	0.362
Velocidad promedio en zona de 100 km/h	35.4 ± 21.8	37.6 ± 24.3	160	0.772	-0.059
Invasión de acera con dos ruedas	57.3 ± 24.7	71.6 ± 17.8	82	0.008	-0.518
Frenadas > 5 segundos	2.3 ± 1.9	1.8 ± 1.3	188	0.584	0.106
Colisión con otro objeto	3.7 ± 3.8	5 ± 3.8	124.5	0.167	-0.268
Pasos con luz roja	1.9 ± 2.1	3.8 ± 6.5	123	0.14	-0.276
Atropellos	0.1 ± 0.5	0.2 ± 0.4	149	0.329	-0.124

Nota. Se utilizó el test de Mann-Whitney U. □ Tamaño del efecto medido por correlación biserial por rangos.

4.4 Resultados conductuales

En este apartado se detallan los resultados de las pruebas de las tres funciones cognitivas, exploradas a través de las variables PR, TR y TRvar.

4.4.1 Juicios visuoespaciales categóricos

Los resultados de los análisis t-test para PR, TR y TRvar se encuentran resumidos en la Tabla 4.4 y en la Figura 4.2. Al comparar entre adultos jóvenes y mayores, la PR (AJ: 80.98 ± 9.6, AM: 78.41 ± 8.65, $t=0.91$, $p=0.37$), TR (AJ: 0.504 ± 0.123, AM: 0.502 ± 0.127, $t=0.06$, $p=0.953$) y TRvar (AJ: 0.127 ± 0.046, AM: 0.141 ± 0.033, $t=-1.12$, $p=0.076$) mostraron resultados similares en ambos grupos.

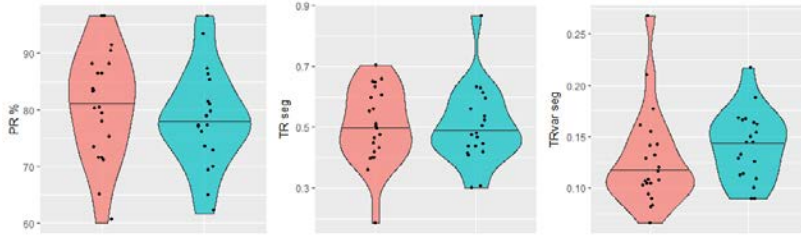


Figura 4.2 Resultados de destreza en la tarea de juicios visuoespaciales categóricos en los grupos AJ (rojo) y AM (azul) en las variables Precisión (PR), Tiempo de Respuesta (TR) y variabilidad del TR (TRvar). Cada punto representa una observación (media individual) y la línea central el promedio.

Al analizar la destreza por Sexo encontramos un efecto principal de sexo significativo en TR ($F(1,42)=5.86, p=0.020$) y TRvar ($F(1,42)=9.1, p=0.005$), sin efecto principal de Grupo ni interacciones. El análisis post-hoc nos revela que tanto en TR como en TRvar las mujeres realizan la tarea más rápidamente (diferencia de medias: 0.094; $t=2.42, p=0.020$) y con menor variabilidad (diferencia de medias: 0.036; $t=3.02, p=0.005$). La variable PR fue similar en ambos sexos.

Tabla 4.4
Desempeño entre grupos de AJ y AM en la tarea de juicios visuoespaciales

	AJ	AM	AJ vs. AM		
	<i>M ± DE</i>	<i>M ± DE</i>	<i>estadístico</i>	<i>p</i>	<i>T. Efecto</i>
PR	80.98 ± 9.6	78.41 ± 8.65	0.91	0.37	0.279
TR	0.504 ± 0.123	0.502 ± 0.127	0.06	0.953	0.021
TRvar	0.127 ± 0.046	0.141 ± 0.033	-1.12	0.266	-0.378

En el análisis factorial de Grupo y Excentricidad (Figura 4.3), encontramos en PR un efecto principal de Excentricidad ($F(7,320)=33.46, p<0.001$) e interacciones significativas ($F(7,320)=2.94, p=0.008$), sin efecto principal de grupo. Los resultados post-hoc muestran que las diferencias en Excentricidad se encuentran principalmente en las comparaciones entre los niveles más próximos al centro y los más periféricos: 0.2° (vs. -0.8° [diferencia de medias: 24.92; $t=9.07, p<0.001$], -0.6° [diferencia de medias: 15.07; $t=5.48, p<0.001$], -0.4° [diferencia de medias: 14.31; $t=5.67, p<0.001$], 0.4° [diferencia de medias: 14.03; $t=5.56, p<0.001$], 0.6° [diferencia de medias: 22.27; $t=8.10, p<0.001$] y 0.8° [diferencia de medias: 25.68; $t=9.34, p<0.001$]) y -0.2 (vs. -0.8° [diferencia de medias: 28.10; $t=10.22, p<0.001$], -0.6° [diferencia de medias: 18.25; $t=6.64, p<0.001$], -0.4° [diferencia de medias: 17.5; $t=6.93, p<0.001$], 0.4° [diferencia de medias: 17.21; $t=6.82, p<0.001$], 0.6° [diferencia de medias: 25.45; $t=9.26, p<0.001$] y 0.8° [diferencia de medias: 28.86; $t=10.50, p<0.001$]), junto con -0.4° (vs. 0.8° [diferencia de medias: 22.04; $t=-4.77, p<0.001$] y -0.8° [diferencia de medias: 22.04; $t=-4.77,$

$p < 0.001$], así como entre -0.4° y -0.8° (diferencia de medias: 10.60; $t = 3.69$, $p = 0.008$), y 0.4° con 0.8° (diferencia de medias: 11.64; $t = 4.05$, $p = 0.002$).

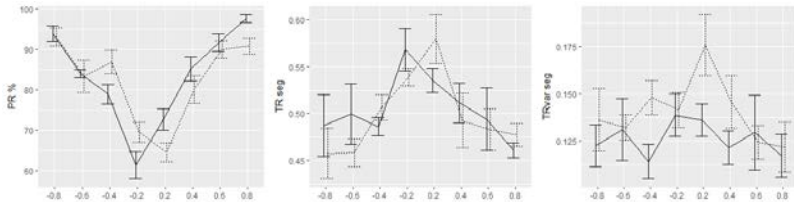


Figura 4.3 Análisis factorial por Excentricidad y Grupo en los grupos AJ (línea sólida) y AM (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar.

En TR, encontramos un efecto principal de Excentricidad significativo ($F(7,120)$: 5.72, $p < 0.001$) donde encontramos un patrón similar a la PR, con mayores diferencias entre estímulos centrales y los más excéntricos 0.2° (vs. -0.8 [diferencia de medias: 0.085; $t = 3.92$, $p = 0.004$], -0.6° [diferencia de medias: 0.078; $t = 3.62$, $p = 0.010$], 0.6° [diferencia de medias: 0.069; $t = 3.18$, $p = 0.039$], 0.8° [diferencia de medias: 0.088; $t = 4.08$, $p = 0.002$] y -0.2° (vs. -0.8° [diferencia de medias: 0.081; $t = 3.75$, $p = 0.007$], -0.6° [diferencia de medias: 0.074; $t = 3.44$, $p = 0.018$], 0.8° [diferencia de medias: 0.084; $t = 3.90$, $p = 0.004$]). No se encontraron efecto principal de Grupo ni interacciones.

Al analizar TRvar, únicamente se encontró un efecto principal de Grupo significativo ($F(1,120)$: 5.14, $p = 0.025$), donde los AM presentaban una ligera mayor variabilidad de TR entre excentricidades (diferencia de medias: 0.014; $t = 2.26$, $p = 0.025$). No se encontraron efecto principal de Excentricidad ni interacciones significativas.

Al realizar este análisis segregado por Sexo para AJ y AM individualmente (ver Figura 4.4) encontramos que, mientras en PR sólo se presenta el efecto de Excentricidad hallado previamente, en TR existe un importante efecto principal de Sexo tanto en AJ ($F(1,120)$: 26.37, $p < 0.001$) como AM ($F(1,120)$: 47.99, $p < 0.001$). En ambos casos, las mujeres mostraron un menor TR ([diferencia de medias_{AJ}: 0.074; $t = 5.14$, $p < 0.001$], [diferencia de medias_{AM}: 0.106; $t = 6.93$, $p < 0.001$]). Estos resultados se replican en TRvar con efectos principales de Sexo para AJ ($F(1,120)$: 33.21, $p < 0.001$) y AM ($F(1,120)$: 8.70, $p = 0.004$) que muestran que las mujeres tienen una menor variabilidad del TR al realizar la tarea ([diferencia de medias_{AJ}: 0.046; $t = 5.76$, $p < 0.001$], [diferencia de medias_{AM}: 0.028; $t = 2.95$, $p = 0.004$]).

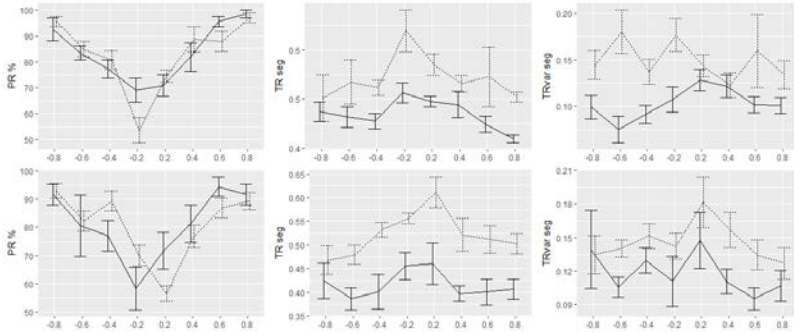


Figura 4.4 Análisis factorial por Excentricidad y Sexo (mujeres: línea sólida; varones: línea punteada) en los grupos AJ (primera fila) y AM (segunda fila) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar.

En la Figura 4.5 intentamos ilustrar de manera cualitativa cómo las diferencias en las variables PR, TR y TRvar variaron según las diferentes excentricidades (eje x) y alturas (eje y) entre ambos grupos. En general, observamos que tanto en AJ como en AM, la destreza es más errática, lenta y variable ante estímulos pericentrales; también se puede apreciar que en PR y TR la destreza alta se intercala entre grupos mientras que el TRvar en AJ tiende a ser menos a variable a lo largo de todas las coordenadas.

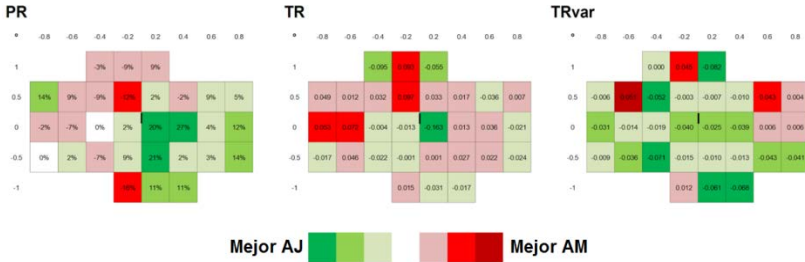


Figura 4.5 Diferencias de puntuación en PR, TR y TRvar examinadas por coordenadas x y. La diferencia de puntuación fue calculada al restar la puntuación obtenida por los adultos mayores (AM) menos el valor de los adultos jóvenes (AJ).

En resumen, estos resultados indican que la destreza en una tarea de juicios visuoespaciales categóricos es similar entre jóvenes y mayores, con una diferencia particular en el TR y TRvar entre varones y mujeres. La destreza ante estímulos pericentrales ($\pm 0.2^\circ$) disminuye en ambos grupos al compararse con estímulos más periféricos.

4.4.2 Discriminación de velocidad

Los resultados de la tarea de discriminación de velocidad de los valores de PR y TR comparados por Grupo se encuentran resumidos en la Figura 4.6 y detallados en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5
Desempeño entre grupos de AJ y AM en la tarea de discriminación de velocidad

	AJ	AM	AJ vs. AM		
	<i>M</i> ± DE	<i>M</i> ± DE	estadístico	<i>p</i>	T. Efecto
PR*	86.62 ± 10.23	78.94 ± 7.87	93.1	0.001	0.853
TR	0.601 ± 0.115	0.658 ± 0.159	-1.34	0.135	-0.416

*Comparación hecha con Mann Whitney U

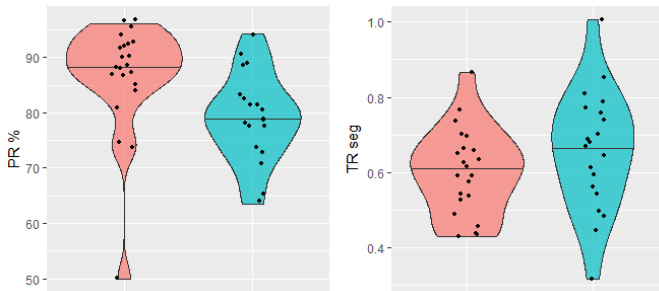


Figura 4.6 Resultados de la realización de la tarea de discriminación de velocidad (DV) en los grupos AJ (rojo) y AM (azul) en las variables Precisión (PR) y Tiempo de Respuesta (TR). Cada punto representa una observación (media individual) y la línea central el promedio.

La PR en discriminación de velocidad fue menor en los AM (AJ: 86.62 ± 10.23 , AM: 78.94 ± 7.87 ; $W=2.73$, $p=0.001$). Cuando estos errores en PR se analizaron por la diferencia de velocidad entre estímulos (Figura 4.7), se encontraron efectos principales de Grupo significativos ($F[1,468]: 11.41$, $p=0.001$) y DV ($F[11,468]: 15.62$, $p<0.001$), al igual que interacciones ($F[11,468]: 5.73$, $p<0.001$) entre ambos factores. Análisis post-hoc subsiguientes mostraron que, tal y como se esperaba, la mayor parte de los errores se presentó cuando la DV era mínima, por ejemplo en -14° (vs. -58° [diferencia de medias: 32.99; $t=7.14$, $p<0.001$], -42° [diferencia de medias: 24.73; $t=5.35$, $p<0.001$], -36° [diferencia de medias: 21.21; $t=5.62$, $p<0.001$], 21° [diferencia de medias: 29.2; $t=6.32$, $p<0.001$], 28° [diferencia de medias: 27.11; $t=7.46$, $p<0.001$], 42° [diferencia de medias: 29.05; $t=6.28$, $p<0.001$], 56° [diferencia de medias: 30.95; $t=7.34$, $p<0.001$], 70° [diferencia de medias: 32.31; $t=6.99$, $p<0.001$]) o en 7° (vs. -58° [diferencia de medias: 24.09;

$t=4.82$, $p<0.001$], 21° [diferencia de medias: 20.30; $t=-4.07$, $p=0.006$], 28° [diferencia de medias: 18.21; $t=-4.44$, $p=0.001$], 42° [diferencia de medias: 20.15; $t=-4.03$, $p=0.006$], 56° [diferencia de medias: 22.04; $t=-4.77$, $p<0.001$], 70° [diferencia de medias: 23.41; $t=-4.69$, $p<0.001$]). Un hallazgo interesante fue que los AM cometieron una alta proporción de errores cuando el segundo estímulo presentado era más rápido (contestando erróneamente que había sido el primero), siendo significativamente mayor que en los AJ en las condiciones -14° (diferencia de medias: 35.98; $t=6.74$, $p<0.001$) y -28° (diferencia de medias: 30.60; $t=4.05$, $p=0.021$)

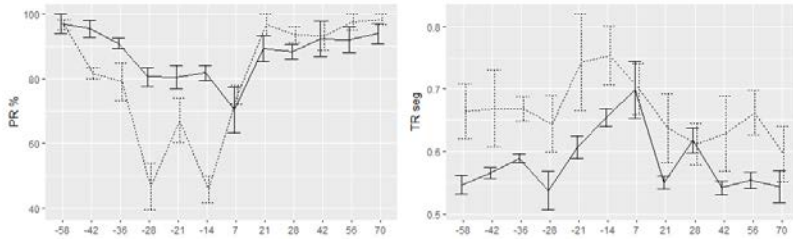


Figura 4.7 Análisis factorial por Excentricidad y Grupo en DV en los grupos AJ (línea sólida) y AM (línea punteada) para las variables PR y TR. Los límites superior e inferior representan el error estándar.

Por el contrario, la comparación del TR no mostró diferencias entre los grupos (AJ: 0.601 ± 0.115 , AM: 0.658 ± 0.159 ; $t=-1.34$, $p=0.135$). No obstante, el análisis factorial reveló un efecto principal de Grupo ($F[1,468]=14.43$, $p<0.001$) y DV significativos ($F[11,468]=2.13$, $p=0.027$), sin interacciones. Las pruebas post-hoc mostraron un TR menor en AJ (diferencia de medias: 0.07; $t=-3.8$, $p<0.001$); sin embargo, ninguna comparación de DV fue significativa, probablemente debida a la mayor sensibilidad de la ANOVA en detectar pequeñas variabilidades alrededor de la media. Al realizar un análisis adicional comparando entre grupos todos los estímulos con una DV positiva o negativa (cuando el primer estímulo fue más rápido que el segundo y viceversa, respectivamente) encontró un efecto principal de Grupo ($F[1,52]=12.68$, $p=0.008$), siendo los valores de TR mayores y más variables en estímulos con DV negativa en los AM (diferencia de medias: 0.061; $t=2.45$, $p=0.031$) (Figura 4.8).

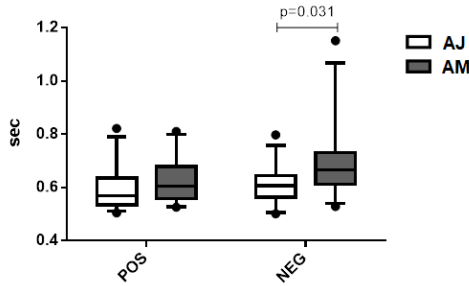


Figura 4.8 Diferencia en los tiempos de respuesta TR entre grupos en estímulos con diferencia de velocidad positiva (primer estímulo más rápido que el segundo) y negativa (segundo estímulo más rápido que el primero).

En el análisis factorial incluyendo el factor Sexo en el PR (Figura 4.9), se encontraron efectos principales de Grupo ($F[1,468]=14.30$, $p<0.001$) y Sexo ($F[1,468]=5.26$, $p=0.022$) significativos, incluyendo interacciones ($F[1,468]=4.02$, $p=0.046$). Las comparaciones post-hoc mostraron que, además del efecto ya conocido de Grupo, las mujeres cometen más errores que los varones (diferencia de medias: 5.1; $t=-2.29$, $p=0.022$). Adicionalmente, se encontró que este efecto se debe principalmente al grupo de mujeres mayores, quienes tienen peor destreza que las mujeres jóvenes (diferencia de medias: 12.87; $t=3.69$, $p=0.001$) y los varones mayores (diferencia de medias: 9.56; $t=-2.85$, $p=0.023$). Finalmente, no se encontraron diferencias significativas en TR al comparar entre Sexos.

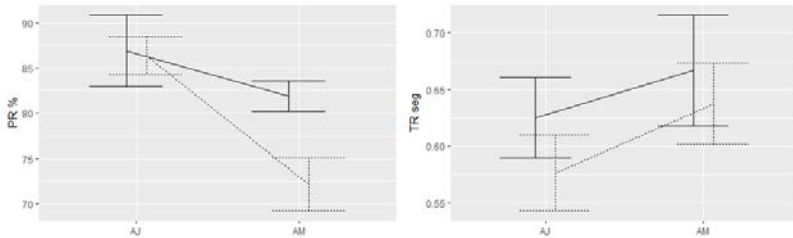


Figura 4.9 Análisis factorial por Sexo y Grupo en DV en los varones (línea sólida) y mujeres (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar.

Resumiendo, ante comparaciones de estímulos con una diferencia de velocidad mínima, la discriminación de velocidad se dificulta y ambos grupos cometen más errores. Los AM son significativamente más imprecisos, sobre todo si el segundo estímulo es más rápido que el primero. Esta disminución en la precisión tiene un impacto mayor sobre las mujeres mayores.

4.4.3 Percepción de distancia egocéntrica

Un desglose detallado de las comparaciones de la realización de la prueba entre grupos y el análisis factorial con los factores Grupo, Sexo y Profundidad se encuentran en la Figura 4.10 y Tabla 4.6. Los análisis de la realización de la prueba entre grupos de edad mostraron que mientras en PR (AJ: 94.91 ± 4.48 , AM: 90.59 ± 8.99 ; $W=152.5$, $p=0.087$) no existen diferencias, el TR es más largo (AJ: 0.661 ± 0.126 , AM: 0.762 ± 0.165 ; $t=-2.23$, $p=0.031$) y variable (AJ: 0.163 ± 0.043 , AM: 0.217 ± 0.072 ; $W=114$, $p=0.007$) en los AM.

Tabla 4.6

Desempeño entre grupos AJ y AM en la tarea de percepción de distancia egocéntrica

	AJ	AM	AJ vs. AM		
	$M \pm DE$	$M \pm DE$	estadístico	p	T. Efecto
PR*	94.91 ± 4.48	90.59 ± 8.89	152.5	0.087	0.617
TR	0.661 ± 0.126	0.762 ± 0.165	-2.23	0.031	-0.691
TRvar*	0.163 ± 0.043	0.217 ± 0.072	114	0.007	-0.924

*Comparación hecha con Mann Whitney U

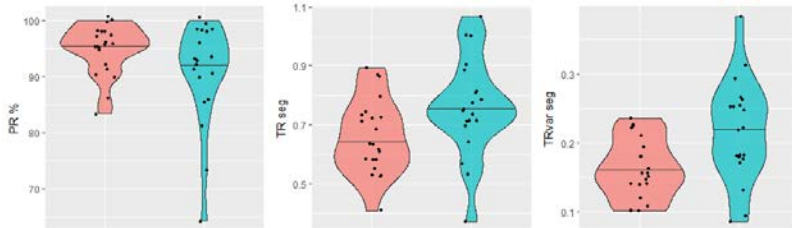


Figura 4.10 Resultados de la tarea de percepción de distancia egocéntrica (PDE) en los grupos AJ (rojo) y AM (azul) en las variables Precisión (PR), Tiempo de Respuesta (TR) y variabilidad del TR (TRvar). Cada punto representa una observación (media individual) y la línea central el promedio.

Los resultados de PR en la ANOVA con los factores Grupo y Profundidad (Figura 4.11), mostraron efectos principales de Grupo ($F[1,468]=6.78$, $p=0.011$) y Profundidad ($F[2,468]=3.93$, $p=0.023$), pero no interacciones. Comparaciones post-hoc revelaron una PR más alta en AJ (diferencia de medias: 4.21; $t=-2.60$, $p=0.011$), mientras que en el nivel de Profundidad más lejano se cometieron más errores que en el nivel medio (diferencia de medias: 5.47; $t=2.76$, $p=0.019$).

Por otro lado, el TR mostró un efecto principal de Grupo ($F[1,468]=26.11$, $p<0.001$), con un mayor tiempo en los AM (diferencia de medias: 0.107; $t=-5.11$, $p<0.001$), similar al hallazgo previo. No se encontró efecto de Profundidad ni interacciones. Estos resultados se repiten en el análisis de la TRvar, encontrando efecto de Grupo significativo

($F[1,468]=19.6$, $p<0.001$), observando una mayor variabilidad en los AM (diferencia de medias: 0.053; $t=-4.42$, $p<0.001$), pero sin diferencias producto del nivel de Profundidad.

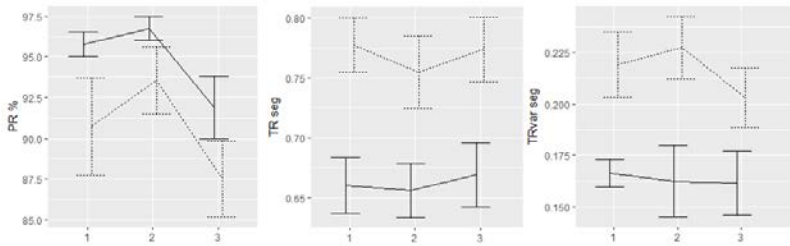


Figura 4.11 Análisis factorial por Profundidad y Grupo en PDE en los grupos AJ (línea sólida) y AM (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar.

Al incluir el factor Sexo en el análisis factorial (Figura 4.12), encontramos en PR efectos principales significativos de Grupo ($F[1,40]=18.03$, $p<0.001$), Sexo ($F[1,40]=10.74$, $p=0.002$), así como interacciones ($F[1,40]=27$, $p<0.001$). Las comparaciones post-hoc confirmaron que los AM cometen más errores (diferencia de medias: 7.19; $t=4.24$, $p<0.001$), así como las mujeres participantes (diferencia de medias: 5.55; $t=-3.28$, $p=0.002$), pero especialmente las mujeres mayores al compararse con mujeres jóvenes (diferencia de medias: 15.98; $t=6.03$, $p<0.001$) y los varones mayores (diferencia de medias: 14.34; $t=-5.63$, $p<0.001$). Resultados similares fueron encontrados en la TRvar al encontrar efectos principales de Grupo ($F[1,40]=17$, $p<0.001$) e interacciones ($F[1,40]=11.55$, $p=0.002$), donde nuevamente las mujeres mayores presentan mayor variabilidad que las mujeres jóvenes (diferencia de medias: 0.128; $t=4.8$, $p<0.001$) y los varones mayores (diferencia de medias: 0.079; $t=3.08$, $p=0.019$). No se observaron efectos significativos en la variable TR.

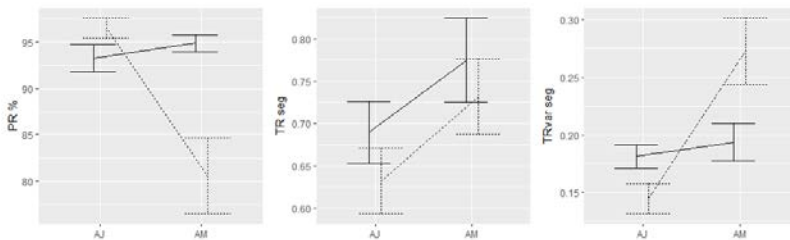


Figura 4.12 Análisis factorial por Grupo y Sexo en PDE en los grupos varones (línea sólida) y mujeres (línea punteada) para las variables PR, TR y TRvar. Los límites superior e inferior representan el error estándar.

En resumen, aunque la precisión es similar en ambos grupos, los AJ contestan acertadamente en un tiempo más corto y con menos variabilidad entre respuesta. También hemos descubierto que en ambos grupos se cometen más errores al calcular distancias cuando la comparación es más lejana con respecto al observador, pero sin alterar los parámetros temporales de las respuestas. Finalmente, al percibir distancias las mujeres mayores cometen más errores y tienen una mayor variabilidad en el TR.

4.5 Resultados del estudio de neuroimagen

4.5.1 Juicios visuoespaciales categóricos

4.5.1.1 Análisis de actividad de grupo

El análisis de coactivación grupal utilizando el contraste de interés Tarea>Control mostró que ambos grupos comparten la activación de áreas habitualmente presentes en otras tareas visuoespaciales como los campos visuales frontales bilaterales, cortex parietal posterior, así como el cortex prefrontal dorsolateral derecho (Figura 4.13 y Tabla 4.7 para más detalles).

Tabla 4.7

Clústers de activación diferencial y conjunta en los grupos AJ y AM en la tarea de Juicios Visuoespaciales

Contraste	Región	Tamaño	Coordenadas MNI			Valor t
			x	y	z	
AM>AJ	Giro Precentral Izq	4131	-22	-22	68	5.35
	Giro Precentral Der		26	-18	56	5.26
	Giro Postcentral Der	34	-26	36	5.00	
	Giro Orbitofrontal Medial Der	321	14	50	-6	4.80
	Giro Recto Der		10	44	-16	4.25
	Giro Frontal Medio Der	465	26	40	44	4.52
	Giro Frontal Superior Der		18	32	42	4.14
	Cingulado Medio Der		16	14	44	4.12
	Giro Frontal Superior Izq	635	-24	36	46	4.34
	Giro Frontal Medio Izq		-28	42	32	4.08
	Giro Lingual Der	533	24	-58	2	4.25
	Giro Calcarino Der		4	-54	14	3.87
	AJ&AM +	Lóbulo Parietal Inferior Der	1934	40	-42	46
Precuneus Der		12		-60	58	5.37
Corteza Parietal Superior Der		12	-70	54	5.34	
Lóbulo Parietal Inferior Izq		1270	-30	-52	56	6.05
Corteza Parietal Superior Izq			-14	-68	52	4.47
Giro Precentral Der		408	48	8	30	5.72
Giro Frontal Medio Der		784	28	4	58	5.44
Giro Frontal Superior Der		26	-4	58	4.97	
Giro Frontal Superior Izq		617	-24	-4	56	5.22
Giro Precentral Izq			-36	-4	46	4.68
Giro Frontal Superior Medial Der		393	4	30	44	5.16
Caudado Izq			-8	14	48	4.44
Giro Occipital Medio Der		384	34	-80	32	4.54
Giro Temporal Medio Der			36	-66	20	4.05

AJ = Adultos Jóvenes, AM = Adultos Mayores

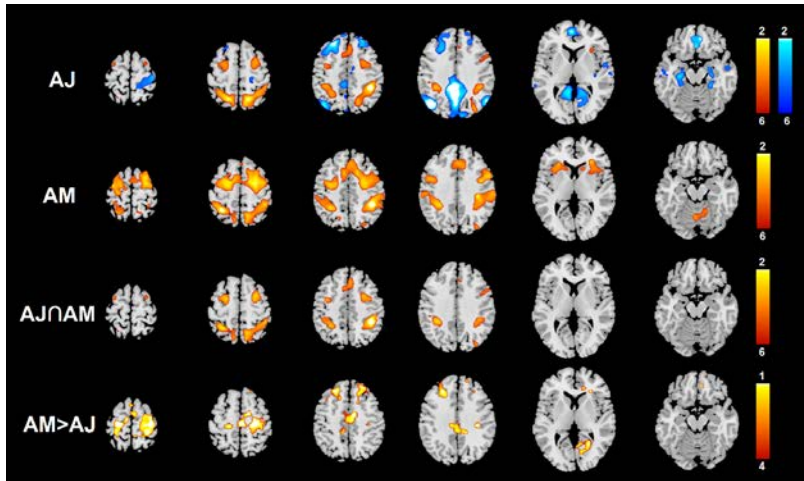


Figura 4.13 Mapas paramétricos con la activación diferencial y conjunta entre grupos utilizando el contraste Tarea>Control de JV. Los colores cálidos representan zonas activadas, colores fríos zonas desactivadas. Los *clusters* fueron corregidos utilizando el método FWER a $p < 0.05$. AJ: adultos jóvenes, AM: adultos mayores.

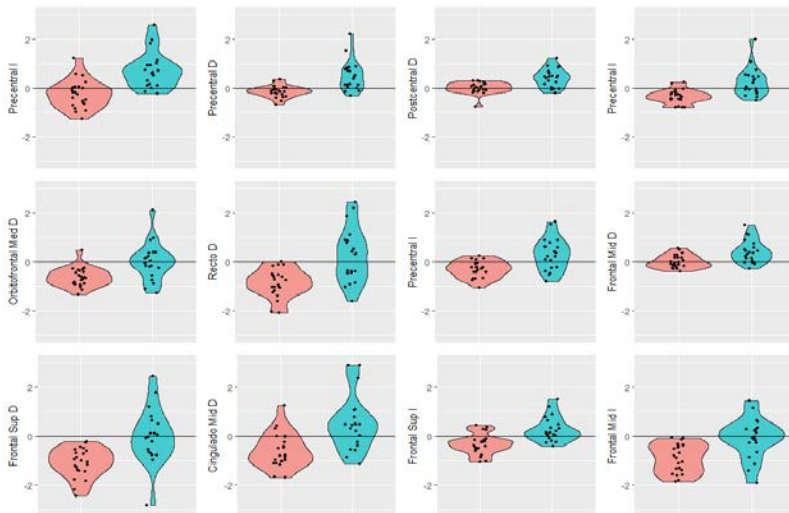


Figura 4.14 Porcentaje de cambio de señal de cada cluster de hiperactivación en los AM (azul) en relación con los AJ (rojo) en la tarea de JV. Cada punto representa el valor beta promedio individual de la señal BOLD. D = derecho, I = izquierdo.

Por otro lado, en el análisis de activación diferencial entre grupos encontramos que los AM hiperactivan regiones asociadas con la porción anterior del DMN, como el cortex frontal medial, así como el área motora suplementaria, cortex precentral y prefrontal, así como regiones visuales localizadas en los giros calcarino y linguales de ambos lados. De estos, el efecto positivo del contraste AM>AJ en las regiones del DMN fueron consecuencia de una disminución de la desactivación. Esto se aprecia mejor con los cambios de porcentaje de señal (ver Figura 4.14).

4.5.1.2 Análisis de conectividad funcional

El análisis de conectividad funcional RDI-a-RDI reveló un incremento en la conectividad entre nodos prefrontales con nodos parietales y cerebelosos en AJ, mientras que en el grupo AM se encontró mayor conectividad principalmente entre nodos temporales con nodos prefrontales, parietales y occipitales (Figura 4.15).

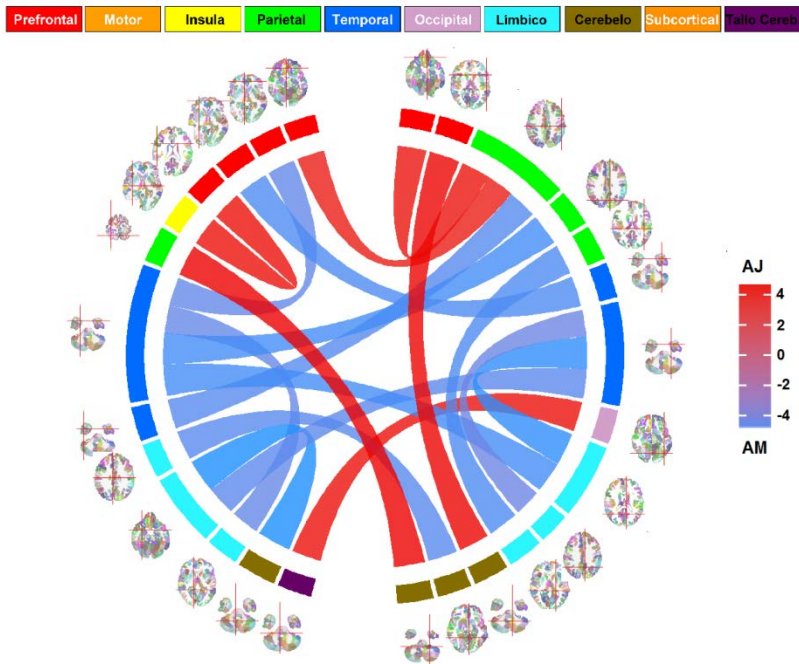


Figura 4.15 Diferencias de conectividad funcional entre grupos en el análisis RDI-a-RDI en la tarea de JV. Conexiones rojas indican mayor conectividad en los adultos jóvenes (AJ) y las azules mayor conectividad en los adultos mayores (AM). Los RDIs están clasificados por regiones anatómicas y codificadas por color.

4.5.1.3 Definición de redes neuronales conductuales

Utilizando los resultados de conectividad funcional del análisis de los 268 RDI-a-RDI se construyeron *redes conductuales* para las variables de destreza (PR, TR y TRvar) en cada grupo utilizando CPM. Este proceso dio como resultado una red correlacionada positiva y otra negativamente con cada variable, dando un total de 12 redes conductuales (ver Figura 4.16). Estas redes fueron clasificadas en redes de “alta destreza” definidas por tener una alta PR, y TR y TRvar disminuidos (en verde); también en redes de “baja destreza” conformadas por bajo PR con TR y TRvar elevados (en rojo).

Las redes de destreza por PR en el grupo AJ, se encontró que una PR elevada se relaciona principalmente con conexiones entre nodos prefrontales y límbicos, mientras que en los AM estas conexiones son predominantemente prefrontales-parietales; una PR baja en AJ fue asociada a conexiones entre nodos prefrontales izquierdos con límbicos y especialmente con nodos cerebelosos izquierdos, mientras que los AM mostraron un patrón similar aunque menos denso, así como una mayor conectividad con nodos del tronco cerebral.

Por otro lado, un TR rápido (menor) en AJ se asoció principalmente a la conectividad entre nodos cerebelosas, prefrontales y temporales, mientras que los AM presentaron un mayor número de conexiones que emanaba predominantemente de nodos parietales izquierdos. TR lentos (mayores) se asociaron a la conectividad de nodos motores y límbicos en los AJ, mientras que el grupo AM mostró más conexiones de nodos del tronco cerebral, insulares y límbicos.

Una menor RTvar en la tarea fue relacionada con conexiones entre nodos prefrontales, temporales y subcorticales en AJ; los AM, en cambio, se basaron en conexiones parietales bilaterales, seguidos de conectividad frontal. Un RTvar elevado correlacionó con conectividad de nodos prefrontales, occipitales y límbicos en los AJ, mientras que esta asociación en AM fue con nodos y conexiones temporales, cerebelosos y del tronco cerebral.

Al examinar los 25 nodos con mayor densidad de conexiones de cada red de destreza (Figura 4.17) podemos tener una panorámica general de los cambios funcionales relacionados con la edad al emitir juicios visuoespaciales: una mejor destreza en los AJ requiere principalmente nodos prefrontales, cerebelosos y subcorticales, mientras que en el grupo AM cambia al emplear predominantemente nodos parietales y motores, los cuales, a su vez, están asociados a una peor destreza en los adultos jóvenes.

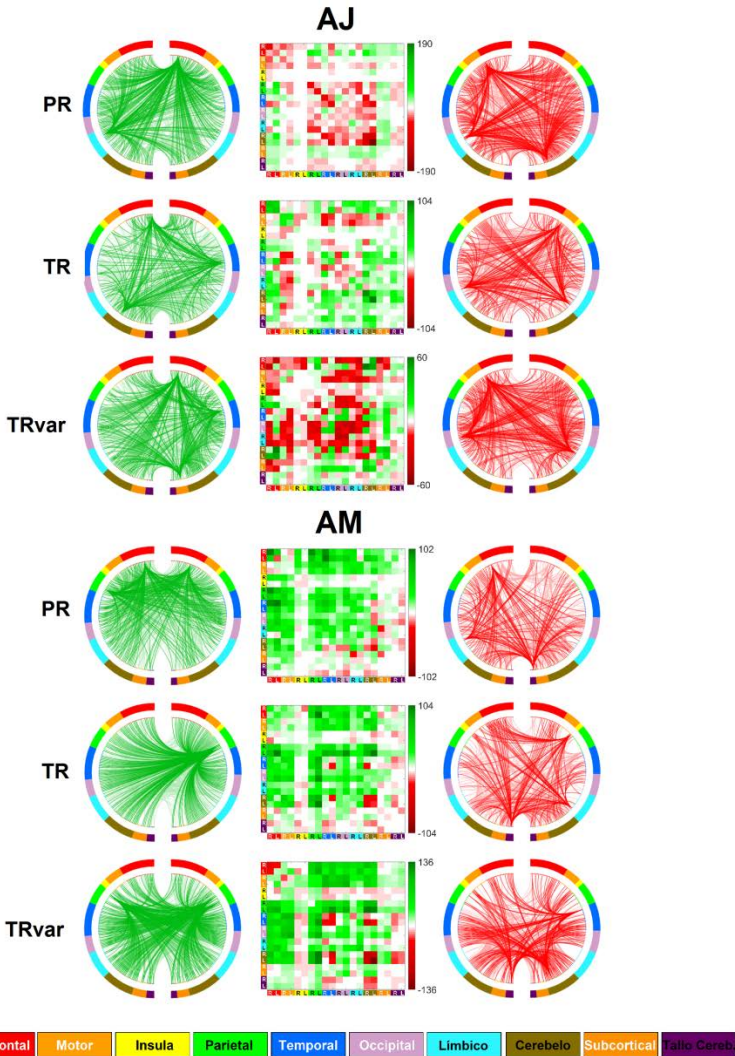


Figura 4.16 Redes de conectividad funcional asociadas con variables de la realización de la prueba de juicios visuoespaciales. Los esquemas circulares representan a los 10 nodos con mayor densidad de conexiones (las 3 más densas han sido remarcadas) y sus conexiones o *edges* en las redes de alta destreza (verde) o baja destreza (rojo). Las matrices ilustran la densidad de conexiones por regiones cerebrales. La barra de color indica la diferencia en número de conexiones al restar las conexiones de la red de baja destreza a las de la red de alta destreza. AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores; PR = precisión; TR = Tiempo de respuesta; TRvar = variabilidad del tiempo de respuesta.

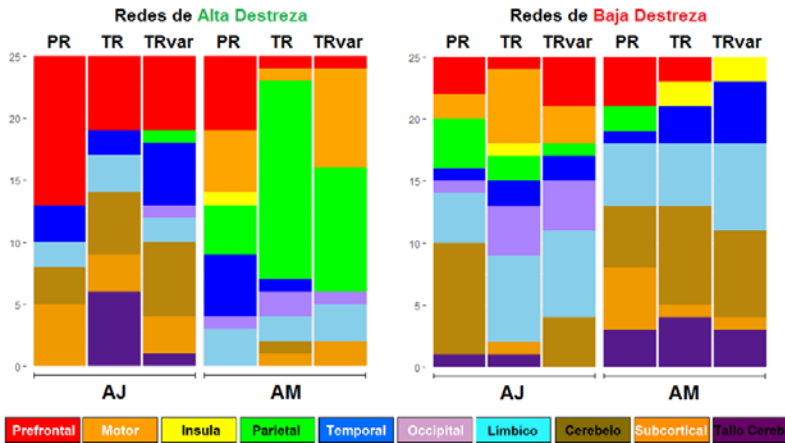


Figura 4.17 Distribución de los 25 nodos más densos en cada variable de realización de la tarea y red, codificada en colores por región anatómica.

4.5.1.4 Predicción de destreza en la tarea y factores de conducción basada en redes de conectividad-conducta

Los resultados de los modelos de predicción se encuentran detallados en la Tabla 4.8. Se creó un modelo predictivo para cada una de las tres variables de destreza en cada grupo, combinando los elementos de las redes positiva y negativa utilizando el modelo general lineal.

Tabla 4.8

Correlación entre valores de desempeño observados y valores predichos por CPM en la tarea de JV

	AJ		AM	
	r	p	r	p
PR	0.466	0.029*	-0.179	0.449
TR	-0.522	0.013	-0.023	0.921
TRvar	-0.553	0.008	0.478	.033*

Nota. Las predicciones fueron creadas combinando las redes positivas y negativas utilizando el modelo general lineal. Valores negativos de r se han interpretado como fallo en la predicción.

*Predicción significativa ($p < 0.05$) después del test de permutaciones

De estos, sólo el modelo de PR en los AJ ($r=0.466$, $p=0.029$) y el modelo TRvar en los AM ($r=0.478$, $p=0.033$) revelaron valores de correlación positiva estadísticamente significativos (Figura 4.18). Las predicciones significativas pero con un valor r negativo fueron consideradas como fallo en la predicción, ya que pueden ser consecuencia de un sobreajuste (*overfitting*). Cuando dos variables no están correlacionadas -y su valor r es cercano al cero-, al excluir un valor durante cada iteración del análisis LOOCV, el valor r de la nueva muestra es más cercano al cero que el de la muestra original,

creando valores anti-correlacionados. Esto es especialmente notorio ante una muestra reducida, lo cual puede generar valores negativos r más altos. Como método de validación de estos modelos se realizaron tests de permutaciones en ambas variables, aleatorizando los valores de las variables y repitiendo el proceso 1,000 veces, con el objetivo de verificar si nuestros hallazgos no fueron resultado del azar. De este análisis, fue generado un valor- p a partir de los valores de correlación r que fueron iguales o mayores a la r empírica (resultado del análisis inicial) con la siguiente fórmula: $(1 + \text{número de valores } r \text{ igual o superiores a } r \text{ empírica}) / 1,001$. Esto dio como resultado valores- p significativos tanto por el modelo PR-AJ ($p=0.011$) como para el modelo RTvar-AM ($p=0.005$).

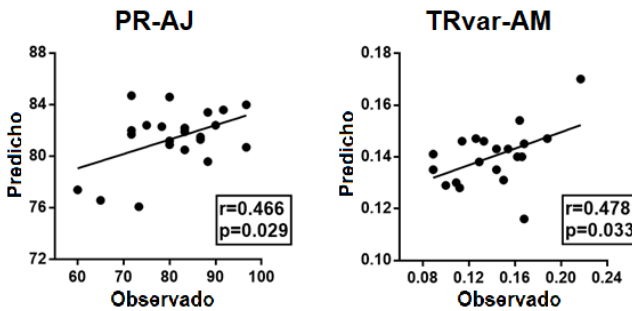


Figura 4.18 Correlación entre los valores de destreza observados durante la tarea de JV y los valores predichos mediante los modelos de predicción basados en el conectoma (CPM).

Los modelos CPM para los cinco factores de conducción, no revelaron ninguna correlación significativa con la conectividad funcional (Tabla 4.9).

Tabla 4.9

Correlación entre factores de conducción predicción por CPM de la tarea JV y valores observados

	r	p
Velocidad	-0.415	0.011
Riesgo de Colisión	-0.297	0.074
Frenado	-0.022	0.896
Frenado de Emergencia	-0.071	0.676
Destreza	-0.044	0.794

Nota. Las predicciones fueron creadas combinando las redes positivas y negativas utilizando el modelo general lineal. Valores negativos de r se han interpretado como fallo en la predicción.

*Predicción significativa ($p < 0.05$) después del test de permutaciones

En resumen, para la ejecución de la tarea de juicios visuoespaciales tanto AJ como AM utilizan una red frontoparietal de regiones, sin embargo los AM

activan adicionalmente áreas del DMN, precentrales y de la vía visual ventral. Por otro lado, la conectividad funcional difiere entre grupos mostrando más conexiones en zonas prefrontales, parietales y cerebelosas en los AJ, mientras que los mayores tienen una mayor conectividad entre regiones temporales y límbicas. Finalmente, la correlación entre conectividad y destreza, reveló patrones alternantes entre grupos, donde el patrón de alta destreza en los AM era similar al de baja destreza en los AJ. De estas variables, los patrones de conectividad PR en los AJ y TRvar en los AM fueron capaces de predecir la destreza, además de no apreciar una correlación significativa entre conectividad y factores de conducción.

4.5.2 Discriminación de velocidad

4.5.2.1 Análisis de actividad de grupo

Tabla 4.10

Clústers de activación diferencial y conjunta en los grupos AJ y AM en la tarea de Discriminación de Velocidad

Contraste	Región	Tamaño	Coordenadas MNI			Valor t	
			x	y	z		
AM>AJ	Giro Precentral Izq	40497	-22	-22	66	7.23	
	Área Motora Suplementaria Der		4	-4	54	6.19	
	Tálamo Izq		-32	-24	4	6.09	
	Giro Frontal Superior Der		34	-4	66	6.06	
	Giro Frontal Medio Izq		-28	2	58	6.04	
	Área Motora Suplementaria Izq		-12	2	70	5.97	
	Precuneus Der		6	-58	52	5.96	
	Cerebelo Vermis (4-5)		0	-52	-22	5.94	
	Cerebelo Lóbulo VI Izq		-34	-66	-18	5.94	
	Giro Frontal Superior Izq		-12	20	44	5.90	
	Cingulado Medio Izq		-8	-18	38	5.83	
	Giro Frontal Inferior Izq		308	-54	18	-2	4.39
	Polo Superior Temporal Izq			-50	10	-10	3.98
	AJ∩AM +		Giro Precentral Der	729	46	6	28
Giro Frontal Inferior Der		44	26		20	3.74	
Ínsula Izq		466	-32	20	2	6.92	
Ínsula Der		500	32	22	2	6.46	
Área Motora Suplementaria Der		358	4	16	50	6.46	
Área Motora Suplementaria Izq			-8	14	46	4.20	
Corteza Parietal Superior Izq		600	-20	-58	54	5.46	
Lobulo Parietal Inferior Izq			-30	-46	44	5.15	
Giro Supramarginal Der		693	42	-38	44	5.00	
Lóbulo Parietal Inferior Izq			38	-48	52	4.34	
Corteza Parietal Superior Der	20	-60	54	3.94			
AJ∩AM -	Precuneus Izq	1455	-4	-56	26	6.67	
	Cingulado Posterior Izq		-8	-44	34	5.90	
	Cingulado Anterior Izq	1473	-8	52	0	5.69	
	Giro Orbitofrontal Medial Der		6	48	-10	5.40	
	Giro Temporal Medio Izq	309	-60	-14	-8	5.07	
	Giro Occipital Medio Izq		434	-38	-76	46	5.04
Giro Angular Izq	-42	-72	38	4.84			

Nota: En la tabla se omiten 6 RDIs AJ∩AM de regiones anatómicas idénticas

AJ = Adultos Jóvenes, AM = Adultos Mayores

Los resultados de los mapas paramétricos de activación conjunta y diferencial entre grupos se desglosan en la Figura 4.19 y Tabla 4.10. En el contraste de coactivación $Y \cap O S$ encontramos la activación del cortex prefrontal dorsomedial bilateral, cortex prefrontal dorsolateral izquierdo, cortex insular bilateral, así como el surco intraparietal bilateralmente. Por otro lado, encontramos desactivación común en ambos grupos principalmente en regiones que conforman el DMN, incluyendo el cortex prefrontal medial, el precuneus, el cortex parietal posterior y el giro temporal medio izquierdo, así como en giro angular izquierdo.

Se encontró activación diferencial únicamente en el contraste $AM > AJ$, que revela un patrón amplio de hiperactivación (Figura 4.19) e incluye área motora suplementaria, ínsula derecha, precuneus, cortex prefrontal dorsolateral izquierdo, giros fusiformes bilaterales, polo temporal izquierdo, tálamo izquierdo, giro angular izquierdo y el cerebelo, en su vermis y lóbulo VI izquierdo. Los cambios detectados en el precuneus (parte del DMN) se deben a una disminución en la desactivación habitual, encontrada en los adultos jóvenes (ver Figura 4.20 con los cambios de porcentaje de señal).

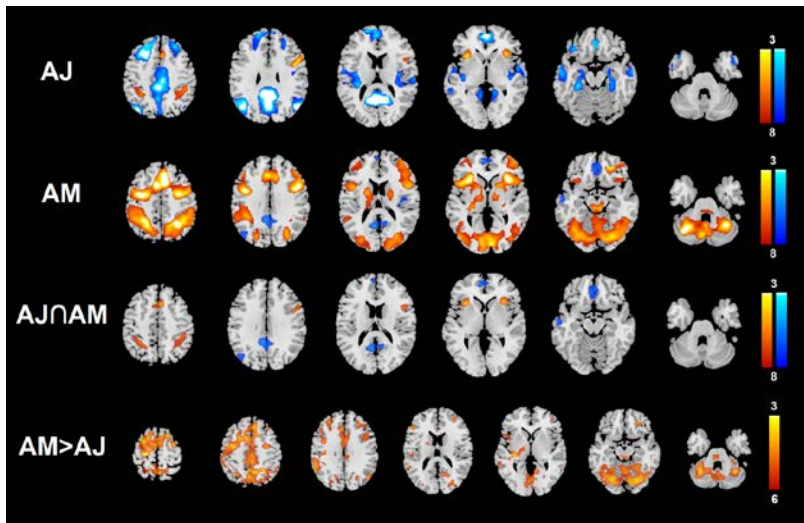


Figura 4.19 Mapas paramétricos con la activación diferencial y conjunta entre grupos utilizando el contraste Tarea>Control de DV. Los colores cálidos representan zonas activadas, colores fríos zonas desactivadas. Los *clusters* fueron corregidos utilizando el método FWER a $p < 0.05$. AJ: adultos jóvenes, AM: adultos mayores.

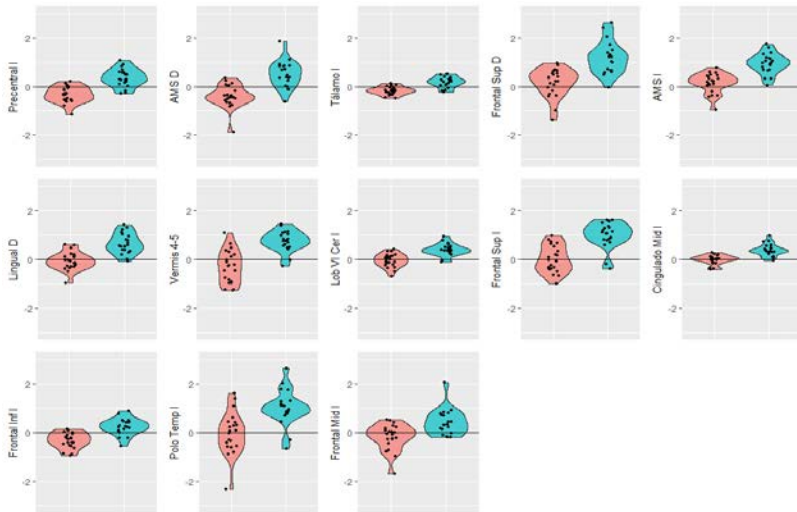


Figura 4.20 Porcentaje de cambio de señal de cada cluster de hiperactivación en los AM (azul) en relación con los AJ (rojo) en la tarea de DV. Cada punto representa el valor beta promedio individual de la señal BOLD. AMS = Área motora suplementaria, D = derecho, I = izquierdo.

4.5.2.2 Análisis de conectividad funcional

Los resultados de los análisis de conectividad funcional en la tarea de DV se muestran en las Figuras 4.21 y 4.22 y se detallan en la Tabla 4.11. Este análisis tuvo como objetivo explorar las diferencias de conectividad entre los grupos AJ y AM, a partir las regiones de coactivación entre ambos. El contraste positivo YS \cap OS (activación) mostró una mayor conectividad en los AJ entre el giro precentral derecho con áreas frontales derechas cercanas, principalmente del área motora suplementaria. Los AM tuvieron una mayor conectividad a partir de dos RDIs: la ínsula derecha que conectó con el putamen e ínsula contralaterales; y el área motora suplementaria derecha con regiones parietales posterior derechas (giro angular y supramarginal), cortex lateral occipital, el lóbulo temporal (giros inferior, medio y superior) y con el tálamo (Figura 4.21).

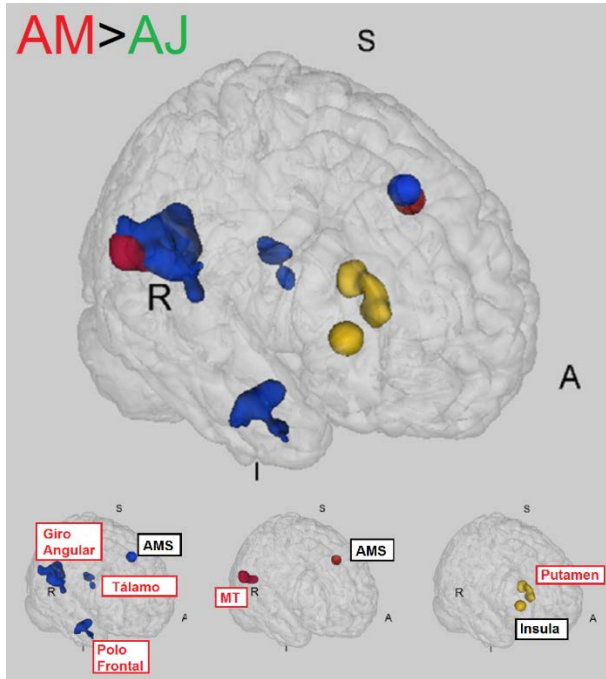


Figura 4.21 El análisis Semilla-a-Voxel reveló una mayor conectividad entre regiones frontales y parietales/subcorticales en los adultos mayores (AM) que en los adultos jóvenes (AJ). Se muestran las semillas (negro) y sus diana (rojo) correspondientes al contraste AM>AJ. Las dianas representan *clusters* de conectividad corregidos por FDR ($p < 0.05$). AMS = Área motora suplementaria, MT = giro temporal medio.

Por otro lado, el contraste negativo YS∩OS (desactivación) reveló que en el grupo AJ existe una mayor conectividad entre regiones del DMN, ausentes en los adultos mayores: entre el giro frontal medial superior con el precuneus y el cíngulo posterior; el cíngulo medio con el cortex frontal medial, cíngulo posterior, precuneus cortex pericingulado y cortex temporal medio izquierdo; entre el cíngulo posterior y el precuneus, cortex frontal medial y temporal medio; del precuneus con el cortex frontal medial, temporal medio, occipital lateral, giros angulares bilaterales y ambos polos temporales; media temporal con el precuneus, cíngulo posterior y cuneus izquierdo; y finalmente, entre el giro angular izquierdo que conectó con el cíngulo anterior, el precuneus, y los giros paracingular y linguales (Figura 4.22). Adicionalmente, el grupo AJ mostró una mayor conectividad entre el giro orbital medio izquierdo con el cortex frontal izquierdo y el polo frontal. En los AM, por otro lado, sólo se encontró mayor conectividad que los AJ entre el cortex temporal medio izquierdo y el polo frontal izquierdo.

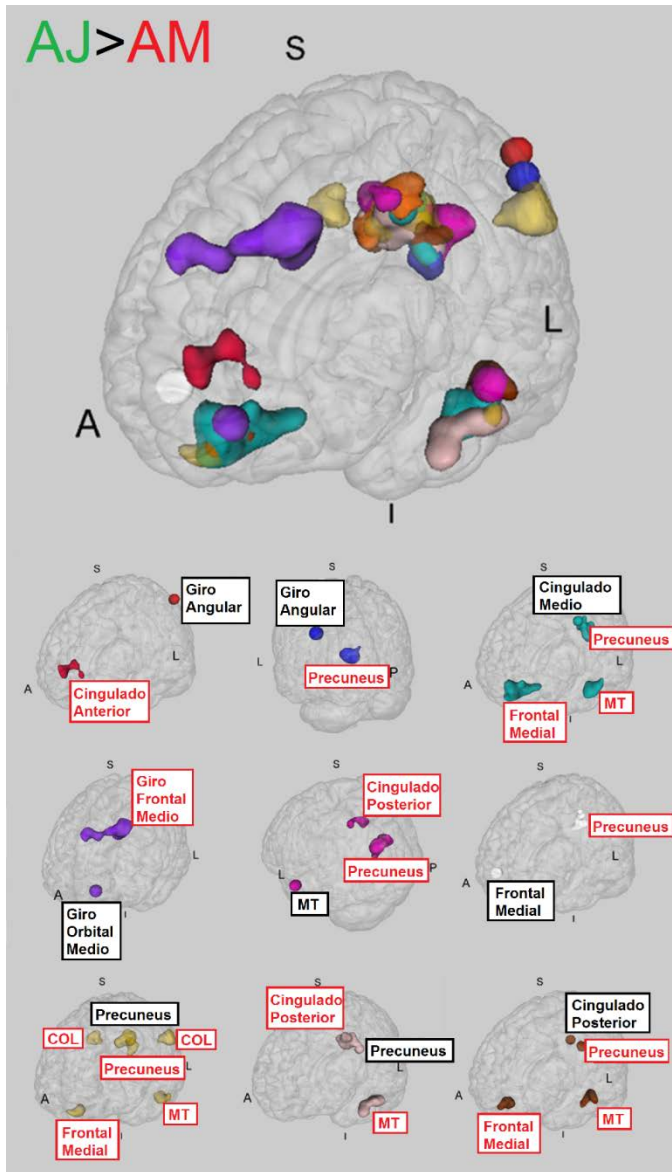


Figura 4.22 El análisis Semilla-a-Voxel reveló una mayor conectividad entre regiones del DMN en los adultos jóvenes (AJ) que en los adultos mayores (AM). Se muestran las semillas (negro) y sus diana (rojo) correspondientes al contraste AJ>AM. Las dianas representan *clusters* de conectividad corregidos por FDR ($p < 0.05$). MT = giro temporal medio, COL = Corteza lateral occipital.

Tabla 4.11

Conectividad Semilla-a-RDI a partir de los clúster de coactivación entre grupos en la tarea de Discriminación de Velocidad

Contraste/Región	Conectado a...		Coordenadas MNI		
	AJ>AM	AM>AJ	x	y	z
AJ∩AM +					
Giro Precentral Der	Giro Frontal Superior Der		16	4	66
Insula Der	Putamen Izq		32	22	2
Área Motora Suplementaria Der	Giro Angular Der		42	-50	18
	Polo Temporal Der		44	0	-28
	Tálamo Izq		-16	-32	0
Área Motora Suplementaria Izq	Giro Temporal Medio Der		54	-56	6
AJ∩AM -					
Giro Occipital Medio Izq	Giro Frontal Medio Izq		-26	36	46
Giro Orbitofrontal Medial Der	Precuneus Der		6	-56	22
Precuneus Izq	Precuneus Der		6	-44	26
	Corteza Occipital Lateral Der		52	-66	34
	Corteza Occipital Lateral Izq		-46	-66	28
	Corteza Frontal Medial Izq		-4	54	-16
	Giro Temporal Medio Izq		-54	-10	-22
	Cingulado Posterior Der		6	-44	26
	Cingulado Posterior Izq				
Cingulado Anterior Izq	Corteza Frontal Medial Der		2	46	-16
	Precuneus Der		-2	-60	8
	Giro Temporal Medio Izq		-54	-8	-24
Cingulado Posterior Der	Corteza Frontal Medial Der		2	44	-16
	Precuneus Izq		-6	-54	20
	Giro Temporal Medio Izq		-56	-18	-14
Giro Angular Izq	Giro Paracingular Izq		-12	40	4
	Precuneus Izq		-4	-60	8
Giro Temporal Medio Izq	Precuneus Izq		-10	-68	20
	Cingulado Posterior Izq		-8	-36	40
	Cingulado Posterior Der		12	-44	28
	Polo Frontal Izq		-32	48	8

AJ = Adultos Jóvenes, AM = Adultos Mayores

4.5.2.3 Análisis de regresión conductual/funcional

Fueron creados 6 modelos de regresión tipo *lasso* para los 5 factores de conducción y la variable de destreza PR. Las variables independientes incluidas en los modelos incluyeron 24 RDIs de los análisis de coactivación (YS∩OS) positiva y negativa en ambos grupos (ver Tabla 4.10); 21 valores de conectividad funcional del análisis Semilla-a-Voxel para los AJ y 6 para los AM (Tabla 4.11); 6 valores de cada una de las puntuaciones compuestas de los dominios neuropsicológicos; y el valor de PR (únicamente en los modelos de los factores de conducción), haciendo un total de 52 variables para los modelos del grupo AJ y 37 del grupo AM.

Este análisis reveló una relación robusta únicamente para los modelos PR y Velocidad en el grupo de AJ (Tabla 4.12). PR en AJ mostró una fuerte asociación negativa con la activación en la ínsula derecha y el lóbulo parietal inferior derecho, así como con la conectividad entre el giro temporal medio izquierdo con el cingulado posterior y el precuneus. Adicionalmente, se encontró una fuerte asociación positiva con el dominio cognitivo Atención.

En el modelo Velocidad para los AJ se encontró una asociación importante con regiones del contraste YS∩OS negativo, principalmente del DMN (giro orbitofrontal medial derecho, cingulado posterior derecho, giro angular izquierdo), así como del giro temporal medio izquierdo y el giro

precentral (estos últimos del contraste YSÑOS positivo). Este modelo también se asoció a los valores de conectividad entre regiones del DMN (giro frontal medial superior con precuneus derecho, giro temporal medio izquierdo con precuneus izquierdo, cíngulo medio izquierdo con el cortex frontal medial izquierdo, el giro temporal medio izquierdo con el cíngulo posterior izquierdo, precuneus izquierdo con precuneus derecho, giro orbital medio izquierdo con giro medio frontal izquierdo, cíngulo posterior derecho con el giro temporal medio izquierdo, precuneus izquierdo con cortex frontal medial izquierdo), así como entre el giro precentral y el giro frontal superior derecho. Adicionalmente, este factor se correlacionó negativamente con los dominios cognitivos Ejecutivo, Lenguaje y Cognición Visual en orden de importancia.

Tabla 4.12

Media y Desviación Estándar (DE) de los coeficientes de la regresión lasso para las variables (activación BOLD, conectividad y dominios cognitivos) incluidos en los modelos de PR y factores de conducción en los AJ.

Variable	Media (DE)
Precisión	
	<u>ATENCIÓN</u>
	0.217 (0.528)
<i>Precuneus Izq Giro Temporal Medio Izq</i>	0.209 (0.128)
<i>Giro Temporal Medio Izq - Cíngulo Posterior Izq</i>	0.163 (0.075)
<i>Precuneus Izq - Corteza Lateral Occipital Izq</i>	0.017 (0.026)
<i>Área Motora Suplementaria Izq</i>	0.003 (0.001)
<i>Cíngulo Posterior Der - Giro Temporal Medio Izq</i>	-0.121 (0.171)
	<u>COGNICIÓN VERBAL</u>
	-0.159 (0.053)
<i>Ínsula Der</i>	-0.165 (0.264)
<i>Lóbulo Parietal Inferior Der</i>	-0.224 (0.150)
<i>Giro Temporal Medio Izq - Cíngulo Posterior Izq</i>	-0.371 (0.511)
Velocidad	
<i>Giro Temporal Medio Izq</i>	0.397 (0.021)
<i>Giro Orbitofrontal Medial Der*</i>	0.247 (0.045)
<i>Giro Orbitofrontal Medial Der - Precuneus Der</i>	0.234 (0.026)
<i>Giro Temporal Medio Izq - Precuneus Izq</i>	0.219 (0.041)
<i>Giro Precentral Der - Giro Frontal Superior Der</i>	0.165 (0.015)
<i>Cíngulo Anterior Izq - Corteza Frontal Medial Izq</i>	0.128 (0.012)
<i>Giro Precentral Der</i>	0.078 (0.012)
<i>Giro Temporal Medio Izq - Cíngulo Posterior Izq</i>	0.047 (0.008)
	<u>COGNICIÓN VISUAL</u>
	-0.007 (0.001)
<i>Cíngulo Posterior Der*</i>	-0.014 (0.002)
<i>Precuneus Izq - Precuneus Der</i>	-0.034 (0.008)
	<u>LENGUAJE</u>
	-0.077 (0.015)
<i>Giro Orbital Medio Izq - Giro Frontal Medio Izq</i>	-0.110 (0.025)
<i>Cíngulo Posterior Der - Giro Temporal Medio Izq</i>	-0.122 (0.002)
<i>Precuneus Izq - Corteza Frontal Medial Izq</i>	-0.170 (0.017)
<i>Giro Angular Izq*</i>	-0.256 (0.026)
	<u>EJECUTIVO</u>
	-0.262 (0.039)
<i>Giro Temporal Medio Izq2</i>	-0.500 (0.114)

Nota. Las variables de conectividad se señalan en cursiva y los dominios cognitivos se subrayan. *Regiones del análisis de coactivación negativo.

En resumen, los sustratos neurales entre grupos durante una tarea de discriminación de velocidad se caracterizan por una activación predominantemente frontal (incluyendo el cortex insular) y parietal posterior, así como una desactivación del DMN, aunque de menor proporción en los AM. Este grupo presentó una hiperactivación ampliamente distribuida abarcando el lóbulo frontal, cerebelo y el precuneus, el cual presenta una disminución en su desactivación. El análisis de conectividad mostró que en los AJ existe un aumento entre regiones del DMN, hallazgo ausente en los AM. Finalmente el análisis de regresión *lasso* reveló el peso de la actividad y conectividad intra-DMN y la Atención en la precisión de la tarea de DV y en el factor de conducción Velocidad.

4.5.3 Percepción de Distancia Egocéntrica

4.5.3.1 Análisis de actividad de grupo

Utilizando el contraste de interés Tarea>Control, se encontraron regiones de coactivación entre los grupos, siendo ésta positiva en tres regiones principales: parieto-occipital, con activación de los giros occipitales medio e inferior, así como regiones parietales posteriores como el lóbulo parietal inferior, el giro supramarginal y el precuneus; también en la región prefrontal, con activación del área motora suplementaria, giro precentral izquierdo, cortex prefrontal dorsolateral izquierdo; finalmente, se encontró activación insular y subcortical, la cual incluía al putamen, globo pálido y tálamo bilaterales, e incluso el núcleo rojo izquierdo. Por otro lado, el análisis de la coactivación negativa entre grupos nos mostró la desactivación del cortex frontal medial y orbitofrontal, característicos del DMN en su porción anterior (Tabla 4.13 y Figura 4.23).

El análisis de activación diferencial (Tabla 4.13) mostró nuevamente una hiperactivación en el grupo de los AM, mientras que los AJ no presentaron ninguna activación adicional. Así, los adultos mayores requerían activación cortical frontal, en particular en los giros precentrales y frontales superior y medio, así como el área motora suplementaria. También se presentó una menor desactivación de zonas pertenecientes al DMN como el precuneus, los giros temporales medio e inferior izquierdo y cortex frontal medial (Figura 4.24).

Tabla 4.13

Clústers de activación diferencial y conjunta en los grupos AJ y AM en la tarea de Percepción de Distancia

Contraste	Región	Tamaño	Coordenadas MNI			Valor t
			x	y	z	
AM>AJ	Frontal Superior Medial Izq	1413	-10	26	40	5.60
	Giro Precentral Izq		-36	-10	52	5.51
	Área Motora Suplementaria Der		10	-2	70	4.63
	Opérculo Frontal Inferior Izq	1380	-46	16	6	5.30
	Giro Frontal Medio Izq		-44	18	38	4.91
	Giro Temporal Inferior Izq	255	-52	-54	-12	4.81
	Giro Temporal Medio Izq		-56	-42	-10	4.08
	Precuneus Izq	388	-6	-54	48	4.64
	Giro Precentral Der	548	38	0	40	4.56
	Giro Frontal Superior Der		20	2	54	3.97
AJ∩AM +	Giro Occipital Inferior Der	19171	36	-78	-8	9.02
	Giro Occipital Inferior Izq		-36	-78	-10	8.79
	Giro Supramarginal Der		42	-40	44	8.26
	Lóbulo Parietal Inferior Izq		-30	-46	42	8.07
	Giro Fusiforme Izq		-36	-56	-18	8.03
	Giro Occipital Medio Izq		-26	-72	30	7.93
	Giro Occipital Medio Der		32	-70	28	7.56
	Lóbulo Parietal Inferior Der		34	-52	54	7.39
	Precuneus Izq		-10	-64	56	7.10
	Área Motora Suplementaria Izq	4048	-2	14	48	8.33
	Opérculo Frontal Inferior Izq		-46	4	26	7.62
	Giro Frontal Superior Izq		-28	-4	62	6.60
	Giro Precentral Izq		-34	-2	56	6.09
	Cingulado Medio Izq		-12	20	36	5.41
	Ínsula Izq	5304	-34	20	0	8.18
	Opérculo Frontal Inferior Der		46	8	26	7.12
	Ínsula Der		32	22	2	6.53
	Giro Frontal Medio Der		32	2	52	6.23
	Putamen Izq		-20	2	12	6.04
	Giro Precentral Der		56	14	34	5.86
Tálamo Der		12	-8	8	5.36	
Tálamo Izq		-12	-6	10	5.10	
Putamen Der		20	6	8	4.81	
Núcleo Rojo Izq		-6	-22	-10	4.81	
Globo Pálido Der		14	2	2	4.80	
AJ∩AM -	Giro Orbitofrontal Medial Izq	424	-6	54	-6	4.36
	Giro Frontal Superior Medial Izq		-8	54	20	4.27
	Giro Frontal Superior Medial Der		4	56	12	3.96

AJ = Adultos Jóvenes, AM = Adultos Mayores

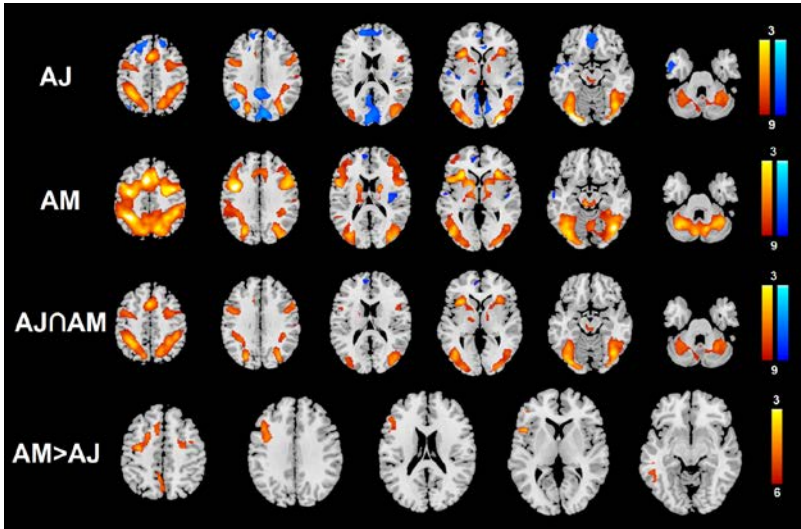


Figura 4.23 Mapas paramétricos con la activación diferencial y conjunta entre grupos utilizando el contraste Tarea>Control de PDE. Los colores cálidos representan zonas activadas, colores fríos zonas desactivadas. Los *clusters* fueron corregidos utilizando el método FWER a $p < 0.05$. AJ: adultos jóvenes, AM: adultos mayores.

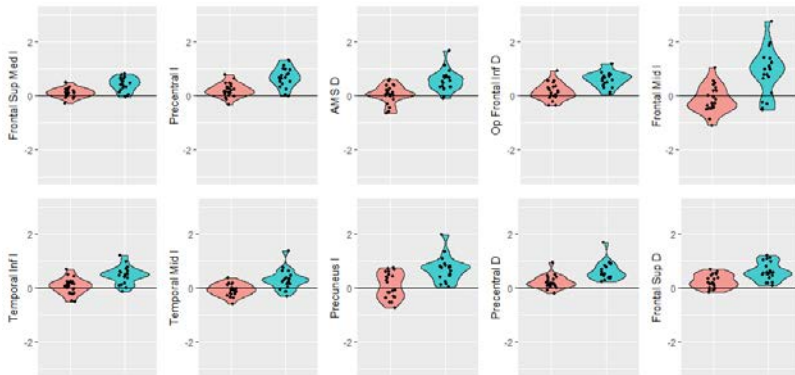


Figura 4.24 Porcentaje de cambio de señal de cada cluster de hiperactivación en los AM (azul) en relación con los AJ (rojo) en la tarea de PDE. Cada punto representa el valor beta promedio individual de la señal BOLD. AMS = Área motora suplementaria, Op = opérculo, D = derecho, I = izquierdo.

4.5.3.2 Análisis de conectividad funcional

La conectividad funcional global del contraste de interés Tarea>Control evaluada por una red de 268 RDIs mostró que, al comparar AJ>AM, los

jóvenes únicamente presentan una mayor conectividad a partir de nodos del tronco cerebral (núcleo rojo) con el cíngulo posterior, el lóbulo temporal izquierdo y cortex motor derecho; en contraste los AM presentaron un incremento de conectividad predominantemente del cortex prefrontal medial hacia otras regiones del DMN como el cíngulo posterior, así como entre regiones parietales posteriores y occipitales visuales (Figura 4.25).

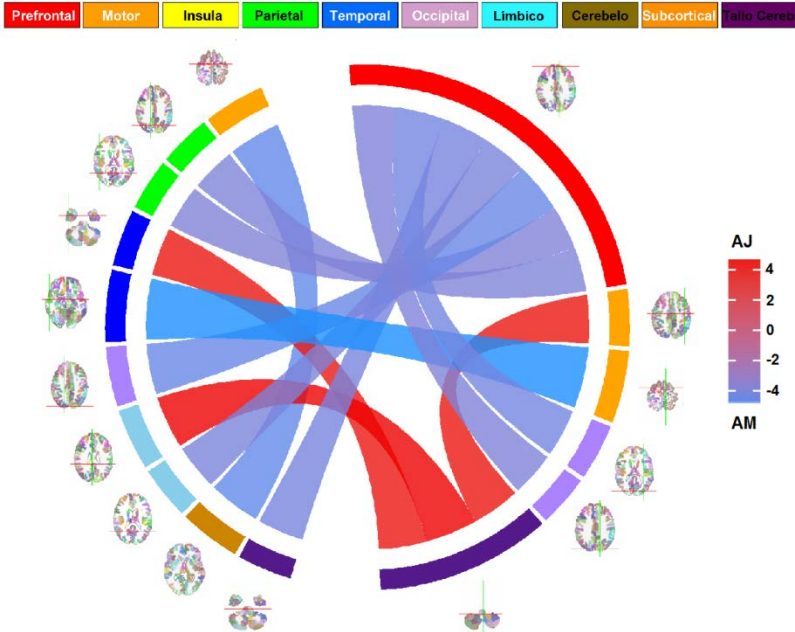


Figura 4.25 Diferencias de conectividad funcional entre grupos en el análisis RDI-a-RDI en la tarea de PDE. Conexiones rojas indican mayor conectividad en los adultos jóvenes (AJ) y las azules mayor conectividad en los adultos mayores (AM). Los RDIs están clasificados por regiones anatómicas y codificadas por color.

4.5.3.3 Definición de redes neuronales conductuales

Al correlacionar la conectividad funcional RDI-a-RDI individual con la variable de PR, encontramos que en los AJ, una alta precisión se asocia a la conectividad de cerebelo bilateral con diversas regiones, particularmente con nodos temporal y prefrontales; en cambio, un PR bajo se relaciona con conectividad procedente del lóbulo parietal izquierdo y del núcleo caudado (Figura 4.26). Este patrón se pierde en los AM, donde encontramos que una alta PR correlaciona con conectividad desde y entre nodos prefrontales, temporales y parietales, mientras que un PR bajo se asocia con la conectividad cerebelosa y subcortical.

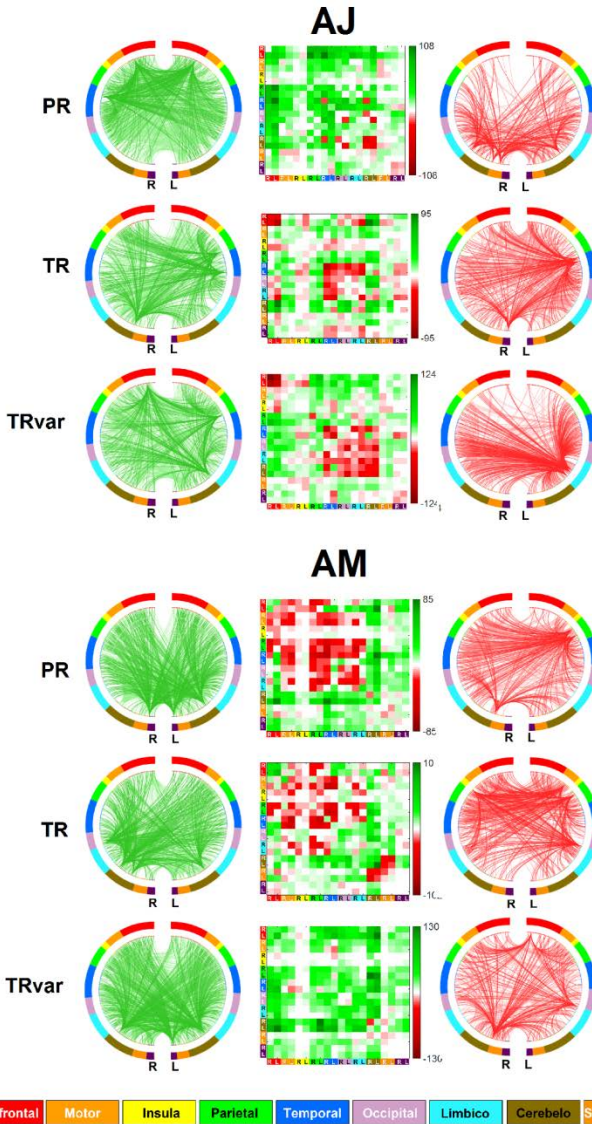


Figura 4.26 Redes de conectividad funcional asociadas a variables de realización de la tarea de PDE. Los esquemas circulares representan a los 10 nodos con mayor densidad de conexiones (las 3 más densas han sido remarcadas) y sus conexiones o *edges* en las redes de mejor destreza (verde) o peor destreza (rojo). Las matrices ilustran la densidad de conexiones por regiones cerebrales. La barra de color indica la diferencia en número conexiones al restar las conexiones de la red de baja destreza a las de la red de alta destreza. AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores; PR = precisión; TR = Tiempo de respuesta; TRvar = variabilidad del tiempo de respuesta.

Por otro lado, un TR rápido en los AJ se asoció nuevamente con conectividad cerebelosa y también la proveniente del cortex occipital, mientras que un TR lento correlacionó con conexiones emergentes del cortex parietal motor y posterior, principalmente. En contraste, los AM asociaron su mayor destreza en TR con un mayor número de conexiones desde nodos parietales, temporales y cerebelosos, mientras que una mala realización de la tarea se relacionó con conectividad temporal y del tronco cerebral con regiones occipitales y límbicas.

Finalmente, en el TRvar encontramos un patrón consistente cerebeloso/tronco cerebral asociado a una menor variabilidad en los AJ, con conexiones distribuidas principalmente hacia el cortex prefrontal y parietal; una mayor variabilidad en este grupo correlacionó con conexiones a partir de regiones prefrontales, límbicas y subcorticales. En cambio, los AM asociaron conexiones límbicas, parietales y prefrontales a una menor variabilidad, mientras que su aumento fue relacionado principalmente con conexiones límbicas con otras regiones límbicas, el cerebelo y lóbulos temporales principalmente.

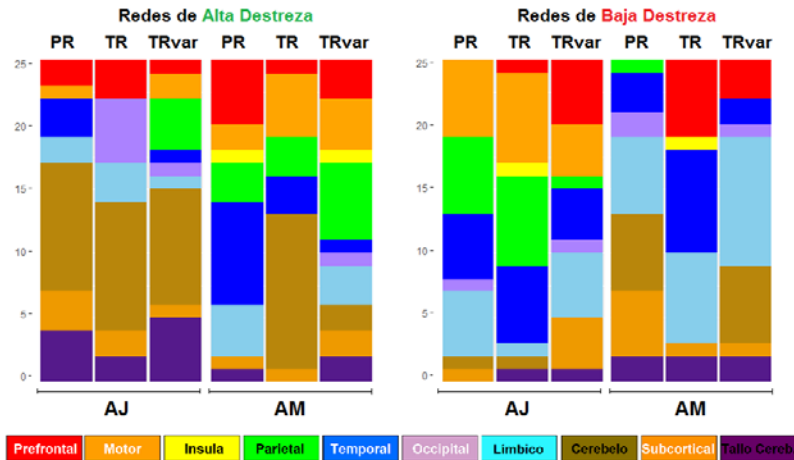


Figura 4.27 Distribución de los 25 nodos más densos en cada variable de destreza y red, codificada en colores por región anatómica.

Al examinar los 25 nodos con mayor densidad de conexiones (Figura 4.27) encontramos que para los AJ, tanto las variables PR, TR y TRvar, una alta destreza en la tarea depende indispensablemente de la conectividad cerebelosa así como de regiones del tallo cerebral; esta participación del cerebelo en las redes de alta destreza se pierde en los AM (con excepción del TR), y es sustituido por conectividad a partir de nodos parietales (motores y posteriores) y temporales. Por otra parte, una baja destreza en la tarea en los jóvenes se relacionó distintivamente con regiones del cortex somato-motor y

parietales (presentes en la buena destreza de los AM), mientras que en los mayores, una puntuación baja en las tres variables correlacionó con conectividad de nodos límbicos, temporales y cerebelosos principalmente.

4.5.3.4 Predicción de destreza en la tarea y factores de conducción basada en redes de conectividad-conducta

En esta tarea, ninguno de los modelos de destreza en la tarea fue capaz de predecir de manera significativa su valor en este experimento (Tabla 4.14).

Tabla 4.14

Correlación entre valores de desempeño observados y valores predichos por CPM en la tarea de PDE

	AJ		AM	
	r	p	r	p
PR	-0.0501	0.8248	0.172	0.470
TR	-0.0047	0.9835	-0.509	0.022
TRvar	0.2281	0.3072	0.335	0.149

Nota. Las predicciones fueron creadas combinando las redes positivas y negativas utilizando el modelo general lineal. Valores negativos de r se han interpretado como fallo en la predicción.

*Predicción significativa ($p < 0.05$) después del test de permutaciones

Al analizar la correlación entre conectividad funcional y los factores de conducción en ambos grupos, descubrimos que el factor Velocidad puede ser predicho de manera significativa (Tabla 4.15), superando el test de permutaciones. Los nodos de conectividad asociados a esta predicción fueron en su mayoría prefrontales (6), subcorticales (5) y parietales (3), con participación insular, temporal, límbica y cerebelosa (Figura 4.28). El resto de factores no mostraron una correlación significativa.

Tabla 4.15

Correlación entre factores de conducción predicción por CPM de la tarea PDE y valores observados

	r	p
Velocidad	0.402	0.014*
Riesgo de Colisión	-0.101	0.551
Frenado	0.164	0.331
Frenado de Emergencia	0.282	0.091
Destreza	0.000	0.999

Nota. Las predicciones fueron creadas combinando las redes positivas y negativas utilizando el modelo general lineal. Valores negativos de r se han interpretado como fallo en la predicción.

*Predicción significativa ($p < 0.05$) después del test de permutaciones

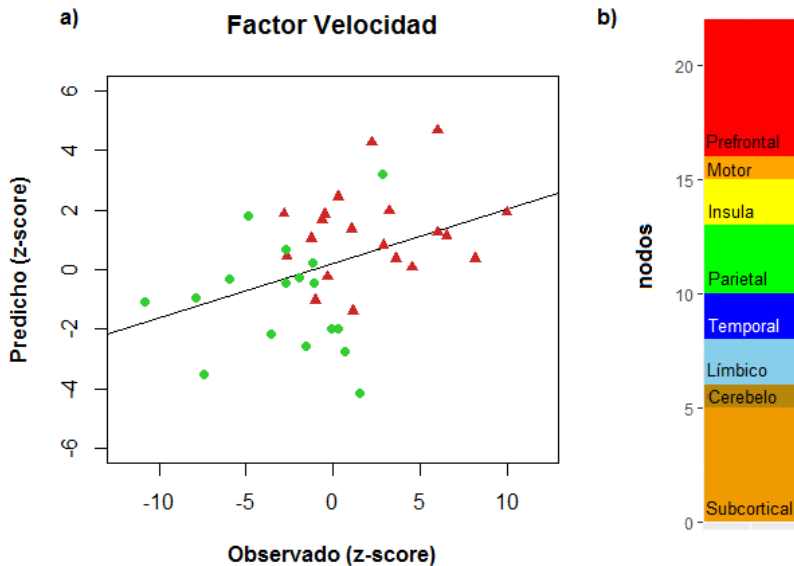


Figura 4.28 a) Correlación entre valores del factor de Velocidad observadas y los valores del mismo factor predichos mediante los modelos de predicción basados en el conectoma (CPM) en los adultos jóvenes (círculos verdes) y adultos mayores (triángulos rojos). Un valor menor de $z\text{-score}$ denota una conducta veloz en la conducción simulada; b) número de nodos de conectividad asociados a la predicción del factor de Velocidad.

En resumen, los patrones de activación mostraron una participación subcortical y frontoparietal extensa en ambos grupos, así como una desactivación conjunta del DMN anterior. Los AM hiperactivaron regiones predominantemente izquierdas precentrales, prefrontales y el precuneus. La conectividad funcional reveló un aumento de conectividad principalmente entre nodos prefrontales izquierdos y regiones occipitales, parietales, límbicas y del tallo cerebral, mientras que en los AJ ésta se asoció a nodos del tallo cerebral. Las redes de correlación entre destreza y conectividad mostraron una contribución importante del cerebelo en situaciones de alta destreza de los AJ, mientras que en los AM, mejores puntuaciones se correlacionaron con conectividad entre nodos motores, temporales y parietales principalmente (relacionados con una menor destreza en los jóvenes). Finalmente, aunque ninguno de estos modelos fue capaz de predecir significativamente la destreza, los valores individuales del factor Velocidad pudieron ser predichos a partir de la conectividad de ambos grupos.

CAPÍTULO 5

Discusión

5.1 Juicios visuoespaciales categóricos

En este experimento demostramos que los juicios visuoespaciales categóricos están preservados en los adultos mayores, incluso en estímulos pericentrales. Este rasgo se asoció a un incremento en la actividad cerebral y conectividad entre regiones del DMN, y en conectividad frontoparietal al compararlos con adultos jóvenes. Asimismo conseguimos caracterizar distintos componentes de la destreza en la tarea (PR, TR y TRvar) y su correlación con redes de conectividad entre ambos grupos, lo cual nos permitió crear modelos capaces de predecir la realización de juicios visuoespaciales categóricos.

5.1.1 Los juicios visuoespaciales se mantienen en el envejecimiento

Los resultados conductuales de este trabajo mostraron que diferentes medidas de destreza son similares en adultos jóvenes y mayores al discriminar cambios finos en la posición de objetos. Únicamente se encontró una disminución en la precisión con estímulos peri-centrales ($\pm 0.2^\circ$) al compararlos con otros más excéntricos, aunque sin diferencias en los TR y TRvar correspondientes.

Por otro lado, el factor Sexo moduló la realización de la tarea a través del TR y TRvar, donde las mujeres respondieron de forma más rápida y menos variable que los varones, tanto jóvenes como mayores. Estos resultados se corresponden con hallazgos previos en cuanto al procesado categórico y coordinado, donde en el primero son las mujeres quienes suelen tener una mejor destreza, mientras que los varones lo tienen en juicios coordinados, aunque este efecto no ha sido completamente consistente (Holden et al., 2014; Jager & Postma, 2003; van der Ham et al., 2014). Estos resultados representan un argumento contrario a la idea generalizada de la peor destreza global en mujeres al realizar tareas visuoespaciales. Una posible explicación para este hallazgo, puede ser que los varones muestran un procesado geométrico (Silverman et al., 2007) y posicional (Postma et al., 1998) más preciso, mientras que las mujeres son mejores al recordar la configuración

espacial de objetos, probablemente debido a las diferencias en la codificación durante las fases tempranas del procesamiento espacial (Holden et al., 2014).

5.1.2 El papel del DMN en los juicios visuoespaciales en los adultos mayores

Al analizar los patrones de activación y conectividad en los adultos mayores encontramos que regiones del DMN (principalmente el cortex frontal medial y el precuneus) estaban menos desactivadas en conjunto, con una mayor activación de áreas frontoparietales, incluyendo al área motora suplementaria, cortex precentral y prefrontal, así como áreas de asociación visuales. El análisis de conectividad mostró que, mientras los AM presentaron una mayor conectividad de regiones del DMN (especialmente entre el cortex temporal medial, el hipocampo y precuneus), los AJ exhibieron conexiones entre el cortex prefrontal y regiones parietales somato-motoras, la ínsula y el cerebelo.

Con base en los estudios pioneros que utilizaron la metodología de estimulación por hemicampos, las teorías sobre la dominancia hemisférica en tareas de juicios visuoespaciales comparaban la destreza (PR elevado o TR rápido) en cada hemicampo y con ese resultado determinaban si existía dominancia en el hemisferio izquierdo o derecho (Hellige et al., 1994; Hellige & Michimata, 1989; Laeng, 1994, 1995). Con esta aproximación, los juicios categóricos indicaban ser de dominancia hemisférica izquierda (Kosslyn et al., 1989), lo cual se apoya en el hecho de que el lenguaje se procesa principalmente en el hemisferio izquierdo (en sujetos diestros), propiciando que las relaciones categóricas sean codificadas semántica y visuoespacialmente (Suegami & Laeng, 2013). Estudios de neuroimagen posteriores revelaron que los juicios categóricos activan áreas frontales, parietales posteriores y occipitales (Franciotti et al., 2013; Kosslyn et al., 1998; Trojano et al., 2006, 2002); al compararlas con tareas coordinadas, los juicios categóricos hiperactivan el cortex frontal izquierdo (Kosslyn et al., 1998), así como el cortex premotor derecho e izquierdo (van der Ham et al., 2009) y el cortex parietal posterior izquierdo (Baumann et al., 2012). Es posible que la lateralización de estos patrones esté influenciada por el alcance atencional: cuando los estímulos son pequeños (como los usados en este paradigma), el foco atencional también es pequeño y favorece la actividad hemisférica izquierda (Borst & Kosslyn, 2010; van der Ham et al., 2014).

En nuestro estudio encontramos activación bilateral en estas áreas tanto en AJ como en AM, esto puede atribuirse a la elevada dificultad de la tarea categórica, cuya activación puede asemejarse a la de los juicios coordinados (Parrot et al., 1999). Adicionalmente, los adultos mayores presentaron un incremento en la activación que incluía regiones frontoparietales; éste es un efecto que se encuentra ordinariamente en la ejecución de diversas tareas cognitivas en el envejecimiento. Además, mientras los AJ presentan una interconectividad entre nodos prefrontales y parietales, en los AM ambas

regiones redirigen sus conexiones hacia el lóbulo temporal principalmente y tienen nexos adicionales entre regiones límbicas, cerebelosas y del DMN.

Pocos estudios han explorado el correlato neural de los juicios visuoespaciales, comparándolo entre grupos de distinta edad. Park et al. (2010) encontraron que al resolver una tarea de juicios visuoespaciales los AJ mostraban una mayor conectividad entre regiones del DMN, mientras que los adultos mayores presentaban una mayor conectividad que procedía del cortex prefrontal medial. Aunque los participantes mayores tuvieron TRs más lentos, los que tuvieron TRs más rápidos tenían también una mayor conectividad inter-DMN. En nuestro estudio, los AM mostraron una mayor conectividad entre regiones del DMN, el cuál funcionaría como medida compensatoria positiva ya que este grupo presentó tan buen resultado como el de los adultos jóvenes.

Estos resultados sugieren la existencia de un cambio en la organización de los recursos neurales necesarios para esta modalidad de discriminación visuoespacial: mientras que en los AJ la activación (a partir del análisis de coactivación) y la conectividad de regiones frontoparietales es suficiente para llevar a cabo la tarea, los adultos mayores requieren áreas adicionales, especialmente aquellas correspondientes con el DMN, a la vez que cambian su patrón de conectividad, que se adecúa a las nuevas regiones reclutadas.

5.1.3 El cambio funcional relacionado con la edad en redes conectividad-conducta predice la destreza.

Los resultados de nuestro análisis CPM basado en datos revelaron redes neurales asociadas a cada una de las medidas de realización de la tarea de juicios visuoespaciales. En general, una buena destreza (alto PR, bajo TR y bajo TRvar) en los AJ se relacionó con conexiones funcionales entre nodos prefrontales, temporales cerebelosos y subcorticales (particularmente en el caudado); por otro lado, en los AM las conexiones surgieron principalmente de nodos parietales, aunque también de regiones prefrontales y motoras. Estos resultados sugieren que, en un intento por alcanzar una destreza óptima, los mayores requieren un conjunto de conexiones más denso del lóbulo parietal (incluyendo las porciones somato-motora, intraparietal y posterior), cambiando de regiones anteriores y subcorticales a estructuras predominantemente posteriores.

Una baja destreza (bajo PR, alto TR y alto TRvar) en los adultos jóvenes se asoció a conexiones más densas de origen en nodos límbico, prefrontales y cerebelosos; los AM mostraron un patrón nodal similar aunque menos denso al que se agregaron nodos del tronco cerebral. Esto supone la existencia de un cambio de redes relacionadas con la destreza en la realización de la tarea entre grupos, donde las conexiones de nodos involucrados en tareas realizadas con baja destreza en los AJ (prefrontales, parietales, temporales, occipitales) se vuelven indispensables en el envejecimiento y forman parte de una nueva red de alta destreza (esto se

aprecia mejor en las Figuras 4.16 y 4.17, donde en los AM estos nodos presentan un número incrementado de conexiones).

Desde nuestro conocimiento, ningún estudio había explorado antes la asociación existente entre la conectividad funcional y la destreza al realizar una tarea de juicios visuoespaciales categóricos. Creemos que estos cambios en la dinámica del DMN en los adultos mayores, a pesar de ser diferentes al patrón observado en los jóvenes (caracterizado por una menor desactivación y mayor número de conexiones), es suficiente para permitir una destreza en la tarea comparable con la de los AJ. A su vez, este cambio se asocia a un aumento ineficiente (por no relacionarse con una alta destreza) de actividad frontoparietal y una disminución en su conectividad funcional.

Al utilizar las redes de destreza positiva y negativas apuntamos a desarrollar un modelo lineal que fuese capaz de predecir la destreza en su correspondiente grupo de edad. De estos, sólo las redes de PR en los adultos jóvenes y de TRvar en los mayores fueron capaces de predecir diferencias individuales en la realización de la tarea. Esto demuestra que redes de conectividad funcional individual son capaces de predecir, por un lado, la habilidad para los juicios visuoespaciales categóricos a través de la precisión en los jóvenes y la variabilidad temporal en los participantes mayores. El hecho de que la predicción sea solamente posible en diferentes medidas de realización de la tarea en cada grupo, sugiere que estos mecanismos están más consistentemente representados en uno de los dos grupos. Asimismo, estos dos perfiles de conectividad destacan por ser los dos con el mayor volumen de conexiones.

En el modelo PR-AJ, el rasgo más notable se encuentra en la red de destreza alta, en la que cuatro de los cinco nodos con mayor densidad de conexiones pertenecen al DMN, y tres de ellos se localizan en el cortex prefrontal. Esto advierte sobre la importancia de la dinámica del DMN al realizar juicios visuoespaciales y como esta dinámica es capaz de predecir la destreza. Por el contrario, en RTvar-AM una menor variabilidad se asoció consistentemente a nodos en el cortex parietal posterior bilateral, como parte del sistema de compensación frontoparietal, mientras que un aumento del RTvar se asoció a la conectividad entre nodos cerebelosos. El volumen cerebeloso se ha correlacionado con la destreza en algunas tareas y la función cognitiva en el envejecimiento (Bernard & Seidler, 2014), el cual sufre una pérdida de volumen con la edad (Ramanoël et al., 2018). Esta asociación ha sido poco explorada funcionalmente; sin embargo, la activación cerebelosa se ha visto relacionada con el componente temporal de la destreza en otras tareas cognitivas, como en el aprendizaje motor en el envejecimiento (Eudave et al., 2017), así como a la integración visuoespacial, como al conducir en simulador de conducción (Calhoun et al., 2002).

En resumen, podemos concluir que en los adultos jóvenes, la dinámica funcional del DMN, junto con un modelo de conectividad entre regiones prefrontales y límbicas pueden actuar como marcador de destreza en tareas de juicios visuoespaciales categóricos. Esta característica se pierde con el

envejecimiento, cuyo modelo de predicción de destreza se basa en la conectividad de origen predominantemente parietal y prefrontal.

5.1.4 Limitaciones y direcciones futuras

A pesar de haber observado diferencias claras entre varones y mujeres en todas las variables de destreza, estos resultados deben ser tomados con precaución, especialmente en los AM, donde la distribución de la muestra está sesgada hacia los varones.

Una limitación importante en nuestro análisis de predicción por CPM es la falta de generalización de estos resultados, ya que la conectividad necesaria para la predicción depende de la ejecución de una tarea específica, que también podría realizarse con datos en estado de reposo. Otra limitación es que el modelo no ha sido probado en una muestra poblacional independiente. No obstante, tomando esto en cuenta, creemos que los hallazgos aquí presentados son robustos y permiten la generación de hipótesis válidas que podrán ser evaluadas en el futuro.

5.2 Discriminación de velocidad

En este estudio hemos demostrado en el envejecimiento la presencia de un déficit en la discriminación de velocidades altas al compararla con un grupo de adultos jóvenes, a pesar de reclutar un extenso patrón de hiperactivación frontoparietal y cerebeloso, en conjunción con una disminución de la desactivación y conectividad entre regiones del DMN. Además, encontramos que la destreza al discriminar velocidades en los AJ se asocia robustamente a la activación del cortex frontoparietal, conectividad intra-DMN y dominios cognitivos Atención y Cognición Verbal. Finalmente, la prueba con el simulador de conducción reveló que los adultos jóvenes conducen a una mayor Velocidad y que este factor está relacionado con una dinámica adecuada del DMN y el dominio Ejecutivo, un efecto ausente en los adultos mayores.

5.2.1 Modulación del DMN limitada al ejecutar una tarea de discriminación de velocidad en el envejecimiento

Al realizar el análisis del contraste Tarea>Control en nuestro paradigma de discriminación de velocidad se manifiestan un conjunto de áreas activadas y desactivadas comunes entre adultos jóvenes y mayores, así como una activación diferencial mayor en los AM. Las activaciones comunes se encontraron en ambas ínsulas y el cortex dorsolateral prefrontal derecho, que forman parte de la red *task-positive* (regiones que se activan positivamente ante una mayor demanda de atención a realizar una tarea, (Cabeza & Nyberg, 2000); también en el surco intraparietal y el campo visual suplementario bilateral (*supplementary eye fields*, SEF), estructuras que forman parte de la red

de atención dorsal (Corbetta & Shulman, 2002). Estas áreas intervienen en las acciones dirigidas a objetivos (*goal directed o top-down*), al sustentar la atención visuoespacial y la toma de decisiones mediante la memoria operativa, que participa en la correcta discriminación entre estímulos. Por otro lado, se registraron zonas de desactivación conjunta en regiones del DMN (precuneus ventral, cíngulo posterior, giro angular, giro temporal medio, cortex frontal medial) que también participan en paradigmas *task-positive* (Raichle, 2015; Raichle et al., 2001).

En el análisis comparativo, los voluntarios mayores presentaron un amplio patrón de hiperactivación que incluyó el área motora suplementaria, el cíngulo anterior, cortex prefrontal bilateral, el precuneus dorsal, ganglios basales bilaterales, el giro fusiforme y el vermis cerebeloso junto con el lóbulo VI izquierdo. Estos cambios se caracterizaron por un aumento de activación, salvo en el precuneus dorsal en el cual la diferencia fue debida a una disminución de la desactivación. Todos estos resultados concuerdan con la hipótesis compensatoria del cerebro envejecido (Reuter-Lorenz & Campbell, 2008; Reuter-Lorenz & Park, 2014) que propone que una mayor activación frontoparietal (Hakun & Johnson, 2017) junto con la reducción en la desactivación del DMN puede actuar como medida de compensación, necesaria para alcanzar un nivel de destreza similar al de los jóvenes, que llega a un máximo y después disminuye. Habitualmente estos cambios en activación se relacionan con el rendimiento en la realización de la tarea, como corrobora este estudio.

Además de examinar las semejanzas y diferencias en la activación cerebral de grupo, otro objetivo fue el comparar la conectividad funcional de las áreas comunes entre ambos grupos de edad. Así, del análisis de conjunción de áreas activadas en los dos grupos al realizar la tarea encontramos los AJ mostraban una mayor conectividad que los mayores entre el giro precentral y el área motora suplementaria; en el contraste inverso, los mayores presentaban conexiones más fuertes entre el área motora suplementaria y el cortex parietal posterior y temporal, así como entre la ínsula derecha con la ínsula y putamen contralaterales. Del análisis de áreas comunes en los dos grupos al realizar la tarea negativa encontramos en los AM una pérdida de conectividad entre diversas regiones del DMN (precuneus, cortex parietal posterior, cortex cíngulo anterior y posterior) al compararlo con los más jóvenes. Esta disfunción en la conectividad del DMN ha sido encontrada en otras tareas cognitivas como en juicios visuoespaciales (Park et al., 2010), el seguimiento de objetos (Dørum et al., 2016), en la clasificación semántica, en la memoria de trabajo (Grady et al., 2010; Sambataro et al., 2010) o episódica (Persson et al., 2014). Al parecer el DMN pierde eficiencia como red, ya que pierde la capacidad de desactivarse apropiadamente, debilitando las conexiones entre sus componentes al compararlo con una red DMN joven y sana.

5.2.2 La precisión en la discriminación se encuentra afectada en los adultos mayores

En nuestra tarea de discriminación de velocidad los sujetos tenían que comparar dos estímulos en movimiento a altas velocidades y escoger cuál era el más rápido. Por lo que sabemos, éste es el primer estudio que explora la discriminación con estímulos exclusivamente a alta velocidad ($>100^\circ/s$) y compara la destreza entre adultos jóvenes y mayores. Como se esperaba, los AM cometieron más errores en general, aunque este efecto se agudizaba en las presentaciones de pares de estímulos con mínima diferencia de velocidad, que acentúa el contraste entre ambas poblaciones. Esto confirma hallazgos previos, donde existe un déficit en los adultos mayores para la percepción y detección de diferencias de velocidad (Norman et al., 2003) así como umbrales de discriminación aumentados (Raghuram et al., 2005) y demuestra claramente la persistencia de este efecto ante una discriminación a velocidades más altas.

El TR medio, por otro lado, fue similar entre ambos grupos, un hallazgo que puede estar justificado al no haber solicitado a los voluntarios que respondieran con la máxima precisión posible, no lo más rápido posible. Esto se hizo con la finalidad de invertir el intercambio velocidad-precisión (Heitz, 2014), en el cual en lugar de solicitar respuestas más rápidas a costa de la precisión, preferimos priorizar y aumentar la precisión, para así potenciar la detección funcional relacionada a este parámetro por fMRI.

Adicionalmente, el grupo de mayores cometió muchos de sus errores cuando la diferencia de velocidad entre estímulos fue negativa, es decir, cuando juzgaba incorrectamente que el primer estímulo había sido el más rápido cuando en realidad había sido el segundo. Este efecto fue más patente cuando la diferencia negativa fue mínima. Este resultado se complementa con el hallazgo de un mayor TR en los AM en los estímulos con diferencia negativa, a pesar de que el TR entre ambos grupos fue similar. Por el contrario, cuando el primer estímulo era más rápido, su destreza fue similar al de los AJ. Este hallazgo puede estar relacionado con el hecho de que al inicio de cada prueba los AM no estaban tan atentos como los jóvenes, y que por lo tanto, un primer estímulo rápido pudo haber aparecido “inesperadamente”, llevando a confusión y a emplear más tiempo en decidir cuál de los dos estímulos había sido el más rápido. Este posible efecto atencional se apoya en los resultados en las tres pruebas de atención (visual, sostenida, dividida), donde el resultado de los AM fue significativamente menor.

También encontramos diferencias relacionadas con el sexo en nuestro grupo de AM, donde la precisión en las mujeres fue menor. Este efecto se ha encontrado en estudios anteriores de discriminación de velocidad pero con estímulos más lentos (Norman et al., 2003; Raghuram et al., 2005), así como en estudios de discriminación de dirección (Atchley & Andersen, 1998; Gilmore et al., 1992). Estas diferencias suelen ser atribuidas a que los varones

en general poseen mejores habilidades visuoespaciales, especialmente al enfrentarse a estímulos en movimiento, aunque estas diferencias pueden ser mínimas y dependen de la tarea que se realiza (Ardila et al., 2011). Estos resultados deberán ser tratados con cautela dado el desequilibrio en la muestra de varones y mujeres en el grupo AM.

5.2.3 La destreza en la tarea está asociada a la modulación del DMN y la atención

El análisis de regresión mostró, de forma consistente, que sólo en los AJ, la PR está fuertemente asociada a la activación de áreas frontoparietales (ínsula derecha, lóbulo parietal inferior) y a la conectividad entre regiones del DMN (cingulado posterior, precuneus y giro temporal medio). Esta relación entre activación frontoparietal y destreza ha sido descrita en otras funciones cognitivas, como la memoria de trabajo (Kaup et al., 2014; Leung et al., 2007; Nagel et al., 2009), así como el papel modulador de la conectividad del DMN en la cognición (Elton & Gao, 2015; Krieger-Redwood et al., 2016), y cómo se modifica por la dificultad en la tarea (Liang et al., 2016; Turner & Spreng, 2015; Vatanserver et al., 2015). También ha sido ampliamente documentado cómo la conectividad del DMN disminuye en el envejecimiento (Geerligts et al., 2014; Grady et al., 2010; Sambataro et al., 2010). Además, estudios que exploran la memoria de trabajo y los juicios visuoespaciales en el envejecimiento han encontrado que la destreza depende de una correcta desactivación del DMN (Kennedy, Boylan, et al., 2017; Prakash et al., 2012) y un aumento en su conectividad (Sambataro et al., 2010). Proponen con ello, que una modulación adecuada del DMN sea un signo de habilidad cognitiva mantenida en los adultos mayores (Rieck et al., 2017; Samu et al., 2017). Por lo tanto, la falta de un modelo de Precisión válido en los AM puede estar justificado por las diferencias encontradas en la dinámica del DMN -menor desactivación y conectividad-, sugiriendo que la destreza en la discriminación de velocidad dependa de otras áreas, como el cortex frontoparietal, que suele encontrarse frecuentemente hiperactivado (Hakun & Johnson, 2017).

Finalmente, este modelo también reveló una fuerte asociación entre los dominios cognitivos Atención y Cognición Verbal y destreza en la discriminación de velocidad en los AJ, donde una mejor puntuación en estos dominios se asoció a una mejor precisión. La conectividad entre regiones del DMN se refuerza en la atención, lo cual sustenta la idea de que un funcionamiento atencional adecuado y la modulación del DMN son requisito para la destreza en la discriminación de velocidad, estando ambos factores alterados en el grupo de adultos mayores.

5.2.4 La velocidad de conducción está relacionada con la modulación del DMN y el funcionamiento ejecutivo

Los resultados de la prueba de conducción en el simulador mostraron que los AM conducen a una menor velocidad. Aunque las diferencias no son significativas, este grupo también realizó un mayor número de giros del volante, utilizó el frenado de emergencia durante más tiempo y cometió más infracciones viales, todas ellas conductas habitualmente encontradas en conductores mayores (Park et al., 2011; Thompson et al., 2012). Conducir en un escenario como el empleado en este estudio -así como la conducción en general- es un ejemplo de tarea múltiple (*multi-tasking*) donde el estar atento a lo que los rodea, enfrentarse a las diferentes situaciones de tráfico, seguir reglas viales y recordar las instrucciones de voz, suponen un importante aumento en la carga cognitiva. Todas estas tareas precisan más recursos neuronales, especialmente del cortex prefrontal (Schweizer et al., 2013a).

En estudios de conducción, los conductores mayores, al imponérseles una mayor carga cognitiva mediante tareas de atención sostenida, memoria de trabajo o velocidad de procesamiento, tienden a conducir a una menor velocidad y aumentar la frecuencia en los giros del volante (Thompson et al., 2012), como encontramos en nuestro grupo de AM. La conducción es una tarea compleja que emplea diversas funciones atencionales y ejecutivas (Adrian et al., 2011; León-Domínguez et al., 2017) incluso en la conducción simulada (Mäntylä et al., 2009). Estas funciones se afectan en el envejecimiento, como hemos corroborado en este estudio, y están asociadas a una menor destreza en la conducción (Emerson et al., 2012; Papandonatos et al., 2015; Vaucher et al., 2014; Whelihan et al., 2005) y un mayor número de accidentes (Ball et al., 2006; Stutts et al., 1998).

En un esfuerzo por explorar y clasificar la destreza en la conducción de nuestros participantes, realizamos un análisis factorial exploratorio, que arrojó cinco factores agrupados en cinco dimensiones relacionadas con la conducción: Velocidad, que incluye variables relacionadas con el tiempo y la velocidad de conducción; Frenado y Frenado de Emergencia, que mide la duración e intensidad del frenado; Destreza, relacionado principalmente con el grado de giro del volante; y Riesgo de Colisión, basado en la aceleración y colisión con vehículos. Estos nuevos parámetros pueden representar buenos indicadores de la conducción y del perfil de los conductores, así como una herramienta para la respuesta ante eventos viales difíciles (Bélanger et al., 2010). Sólo se encontraron diferencias significativas entre grupos en el factor de Velocidad, donde los AM condujeron más lentamente y se saltaron más veces la luz amarilla. Estos resultados confirman hallazgos previos, donde al conducir en un simulador los voluntarios mayores conducen más lentamente (Cantin et al., 2009; Lee et al., 2002; Shanmugaratnam et al., 2010) y con mayor variabilidad en la velocidad (Urwyler et al., 2015), que llegan incluso a ser más lentas que en las pruebas de conducción real.

Empleamos el método de regresión *lasso* de selección de rasgos o *features*, con el objetivo de explorar cómo la conducción individual en nuestro simulador -determinada por los cinco factores- está asociada al estado neuropsicológico individual, así como a los correlatos neurales de una tarea cognitiva relacionada con la conducción, como es la discriminación de velocidad. Encontramos únicamente en los adultos jóvenes, que el factor Velocidad se correlaciona con la activación y conectividad entre regiones del DMN, así como con la actividad del giro precentral y los dominios cognitivos Ejecutivo principalmente, aunque también con la Cognición Visual y el Lenguaje. De estos, las asociaciones positivas al modelo se presentaron en la activación del giro medial temporal y el giro frontal superior medial (menor desactivación a mayor Velocidad), que son regiones pertenecientes a el DMN anterior. Se encontraron correlaciones negativas con la activación del giro angular izquierdo y giro temporal medio (mayor desactivación a mayor Velocidad), áreas que forman parte del DMN posterior. Adicionalmente, las conexiones intra-DMN se asociaron tanto positiva como negativamente con la Velocidad. El dominio Ejecutivo representó una variable importante en este modelo, donde una mejor puntuación se relacionó con valores más altos de Velocidad.

El hecho de que no se haya registrado un efecto en los AM para el factor Velocidad, añadido a la alteración dinámica del DMN en este grupo, así como en el dominio Ejecutivo sugieren que la Velocidad al conducir en los AM esté mediada por un mecanismo diferente al de los jóvenes o que la conducción lenta se deba a limitaciones en la modulación del DMN y las funciones ejecutivas.

5.2.5 Limitaciones y direcciones futuras

De la misma forma que sucede en otros estudios de simulación de conducción, nuestro simulador pudo haber introducido un sesgo en el participante, ya que la prueba no representa por completo la experiencia real de conducir, alterando la percepción y la ejecución en la prueba. Además, esta tarea en particular pudo suponer un reto importante y difícil para algunos conductores, ya que requería que ante un instrumento nuevo, el sujeto fuera capaz de navegar en un escenario complejo mientras se seguían instrucciones; a pesar de esto, creemos que esta aproximación realista, nos ha permitido recolectar datos telemétricos de la conducción de forma fiable y consistente, ya que los sujetos realizaron la misma prueba y se enfrentaron a los mismos obstáculos. Adicionalmente, los participantes tuvieron un tiempo relativamente corto para familiarizarse con el simulador, lo cual pudo afectar en su destreza. Finalmente, varios de nuestros voluntarios presentaron cinetosis del simulador, un efecto adverso presente en este tipo de pruebas por un desajuste perceptivo visual, vestibular o propioceptivo.

En base a los resultados obtenidos en este estudio, el trabajo futuro deberá enfocarse hacia explorar cómo la destreza de discriminación de

velocidad y sus correlatos funcionales cambian longitudinalmente con la práctica. Otra pregunta importante es qué impacto pueden tener sesiones de entrenamiento en la destreza al conducir -especialmente en la Velocidad- y si estos cambios tienen un correlación con la discriminación de velocidad. Finalmente, consideramos de interés el hecho de que el estado neuropsicológico de los adultos mayores, en especial los dominios atencional y ejecutivo, puedan predecir la destreza en la conducción.

5.3 Percepción de distancia egocéntrica

Los resultados obtenidos en este estudio muestran una menor destreza en la percepción de distancias en los adultos mayores, en especial las mujeres de este grupo etario. A su vez, la destreza depende de la profundidad a la que se lleve a cabo la comparación, siendo peor cuando esta se localiza más lejos. Funcionalmente, ambos grupos utilizaron recursos frontoparietales y subcorticales; sin embargo los AM presentaron una mayor activación de regiones frontales y precentrales predominantemente izquierdas, además de una menor desactivación del DMN. El estudio de conectividad mostró que mientras los AJ favorecen una mayor conectividad con el tronco cerebral, en los mayores intervinieron más conexiones a partir del cortex prefrontal derecho. Finalmente, el análisis de predicción por CPM, reveló que la destreza en los AJ implica de forma importante al cerebelo, mientras que en los AM lo hace con nodos motores, temporales y parietales. Ningún modelo de conectividad consiguió predecir la destreza de forma significativa, aunque sí lo hizo con el factor de conducción de Velocidad.

5.3.1 La percepción de distancia es deficiente en el envejecimiento y depende de la profundidad del estímulo

Al comparar los valores promedio de la precisión en la PDE no encontramos diferencias entre los grupos de edad; sin embargo, después de clasificar los resultados de acuerdo a la profundidad de los estímulos, descubrimos que sí existe un efecto significativo grupal, donde los AM presentan una menor PR y mayor TR y mayor variabilidad. En el caso de la PR, también se modula por la profundidad, ya que cuando el estímulo es más lejano ambos grupos cometen significativamente más errores. Este resultado contrasta con los hallazgos previos sobre el PDE y envejecimiento, que señalan que esta función podría estar preservada por tener una mayor experiencia al tener más edad o ser incluso mejor que los adultos jóvenes (Bian & Andersen, 2013; Daniel A. Gajewski et al., 2015; Wallin et al., 2017), sin la influencia de las diferencias atencionales presentes entre ambos grupos (Bian & Andersen, 2013).

Estas divergencias se pueden explicar por las diferencias entre nuestro paradigma de PDE acondicionado para ser explorado por fMRI y los utilizados en los estudios mencionados anteriormente. En primer lugar, en

los tres experimentos mencionados se realizó el experimento en vivo, en una sala o jardín con estímulos reales. No existen estudios comparativos entre la modalidad real y virtual y aunque no existe alguna razón por la cual la diferencia entre ambas sea producto directo de la naturaleza misma de la modalidad de presentación de estímulos, es posible que existan factores asociados que modifiquen el resultado. Por ejemplo, el modo de respuesta a la estimación de la distancia en los estudios previos fue basado en acción, mediante la marcha a ciegas (Daniel A. Gajewski et al., 2014, 2015; Wallin et al., 2017), tirando una cuerda o midiendo la distancia (Bian & Andersen, 2013). Un paradigma de PDE en fMRI necesariamente requiere una respuesta no basada en acción, lo cual, tiene un impacto en la precisión, ya que en estos experimentos de PDE, se suele subestimar la distancia, y por lo tanto, cometer más errores (Aparecido & Silva, 2013; Pagano & Isenhower, 2008).

Otra diferencia importante fue que la distancia sobre la cual estos estudios solicitaban emitir una estimación de distancia era significativamente menor (entre 2.5 y 12 m), mientras que en nuestro estudio la distancia virtual del vehículo podía corresponder a magnitudes de entre 10 y 140 m con respecto al conductor. Los estímulos presentados a esta distancia corresponden con una imagen de los vehículos muy pequeña. Se ha visto que, cuando la diferencia de tamaño entre dos objetos en una imagen estática es de algunos pocos píxeles (como por ejemplo, entre los dos vehículos pequeños en nuestro paradigma), el cambio se vuelve más difícil de discriminar, incluso en adultos jóvenes (Williams & Simons, 2000). Esto podría justificar la baja destreza en la condición más lejana en los dos grupos, aunque más acusada en los AM.

Es posible que los resultados obtenidos en los AM se deban, al menos en parte, a un déficit en la percepción de la profundidad por una alteración en la estereopsis, que suele presentarse en el envejecimiento, y se agudiza ante signos iniciales de deterioro cognitivo (Mittenberg, Malloy, Petrick, & Knee, 1994) o al realizar tareas donde existe un cambio en la textura y orientación del estímulo (Norman et al., 2008). Uno de los elementos que participan en la estereopsis más afectados en el envejecimiento es la disparidad binocular. Esto ocasiona que exista un cambio de estrategia al descifrar la profundidad: los adultos jóvenes utilizan la disparidad binocular como pista principal, aunque con el paso de la edad su uso disminuye, confiando más en pistas pictóricas (Kihara et al., 2014), típicas en imágenes estáticas, como las sombras, la altura, tamaño, gradiente de textura, etc. (Zimmerman et al., 1995). Sin embargo, es posible que también exista un deterioro en las pistas pictóricas de la profundidad, ya que los adultos mayores presentan tiempos de reacción mayores al responder a estímulos localizados a una distancia más lejana al conducir en un simulador de conducción (Pierce & Andersen, 2014). Concretamente, es probable que sea la distancia al horizonte (Gardner et al., 2010), definida como la distancia que existe entre la parte inferior de un objeto y el horizonte en una imagen estática, la que esté alterada en nuestra

población de adultos mayores. Esta hipótesis puede estudiarse en el futuro con un diseño que controle la relación de la distancia y tamaño de los objetos.

5.3.2 Activación frontal y del DMN como compensación funcional en el envejecimiento

La activación común entre adultos jóvenes y mayores al realizar la tarea de percepción de distancia egocéntrica reveló el empleo tanto de las vía visual ventral (giros occipitales medio e inferior, giro fusiforme) y dorsal (lóbulo parietal inferior, giro supramarginal). La activación de estas áreas puede corresponder con aspectos meramente visuales como la distancia que separa a dos objetos (Berryhill, 2009), si el objeto es más cercano o más lejano (Amit et al., 2012) o si el estímulo a comparar es un objeto o una escena (Persichetti & Dilks, 2016). También se encontraron activaciones de regiones del cortex frontal bilateral (área motora suplementaria, giro precentral y frontal superior, cíngulo medio, ínsula) que se han visto activas durante la codificación y recuperación de la memoria a corto plazo de objetos en 3D (Baumann et al., 2010) especialmente útil al reproducir una distancia percibida (Wiener et al., 2016). El DMN también ha participado en la ejecución de esta tarea mediante la activación del precuneus y la desactivación del cortex frontal medial, regiones que pueden participar en la proyección de uno mismo en el tiempo y el espacio, ayudando así en la estimación de distancias (Buckner & Carroll, 2007; Peer et al., 2015). Finalmente, nuestro paradigma de PDE requirió una participación de los ganglios de la base, incluyendo el putamen, los globos pálidos bilaterales y del tálamo. Es posible que esta activación, y en especial la del putamen, module el grado en el que los sujetos sobreestiman o subestiman distancias influyendo en la destreza (Wiener et al., 2016).

El patrón de hiperactivación en los adultos mayores mostró un mayor reclutamiento de regiones frontales, en regiones similares al grupo de AJ en el análisis de coactivación. Este efecto se corresponde con hallazgos encontrados en otros paradigmas cognitivos -incluidos los de esta tesis- donde los mayores emplean más recursos frontoparietales (Hakun & Johnson, 2017; Reuter-Lorenz & Campbell, 2008). Asimismo encontramos una menor desactivación del precuneus y de los giros temporales medio e inferior, áreas pertenecientes a el DMN posterior (Xu et al., 2016), que ya se visto sobreactivado en el envejecimiento, al realizar una tarea similar de estimación de distancia (Peer et al., 2015), así como en la ejecución de otras tareas cognitivas (Dørum et al., 2016; Eudave et al., 2017; Grady et al., 2016; Park et al., 2010; Sambataro et al., 2010).

Estos resultados de hiperactivación en los AM van de la mano con la conectividad funcional, donde encontramos un aumento entre el cortex frontal y nodos parietales, visuales y del DMN al compararlos con los AJ. Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios que examinen la conectividad funcional de la PDE tanto en jóvenes como mayores. Sin

embargo, es posible que este “exceso” de conectividad en los AM se deba a una red compensatoria necesaria para mejorar la destreza cognitiva. En un experimento sobre memoria de trabajo, Burianová et al. (2015) encontraron que mientras los adultos jóvenes son capaces de modular la conectividad basal conforme se aumenta la carga cognitiva, los mayores no lo hacen, y en su lugar muestran una red compensatoria predominantemente frontal (giros inferior, medio, superior y medio frontal), así como del lóbulo parietal inferior. Esto es posible ya que en el envejecimiento existe un incremento de conexiones entre redes neuronales, un parámetro que puede predecir la destreza en una tarea (Grady et al., 2016). En el estudio de Burianová, la conectividad compensatoria encontrada se asoció a un aumento en la precisión en la tarea, a costa del TR. En este trabajo no hemos observado una mejoría en la realización de la tarea, por lo que es posible que la PDE, al menos ante una discriminación más lejana, suponga una carga cognitiva suficiente para llegar al límite de los recursos disponibles en los AM.

5.3.3 Una buena destreza en los adultos mayores depende de un cambio de patrón funcional

El análisis de correlación entre conectividad-conducta nos revela un panorama más claro sobre las diferencias funcionales entre ambos grupos. Una alta destreza (PR alto, TR bajo, TRvar bajo) en los adultos jóvenes se caracterizó por un mayor número de nodos y conexiones cerebelosas con el cortex prefrontal y parietal principalmente. Por el contrario, en los AM disminuye importantemente la participación del cerebelo y en su lugar participan nodos parietales y prefrontales con conexiones entre ellos mismos, el cortex motor y el temporal. No se conoce un papel definitivo del cerebelo en la cognición visual -y por lo tanto en la PDE-, aunque sí se ha relacionado con otros aspectos de la visión en el adulto joven como la discriminación de color (Claeys et al., 2003), la atención visual (Allen et al., 1997; Fink, 1997) o la percepción de profundidad (Maschke et al., 2006), así como otras funciones cognitivas de alto orden (Bernard et al., 2015; Cabeza & Nyberg, 2000) que pueden verse afectadas con el deterioro estructural y funcional del cerebelo en el envejecimiento (Buckner, 2013; Ramanoël et al., 2018).

Por otro lado, una baja destreza (PR bajo, TR alto, TRvar alto) en los AJ se asoció a la conectividad de nodos motores, temporales y parietales, con conexiones esencialmente entre ellos y el cortex prefrontal. Esta red se asemeja a la red de alta destreza en los adultos mayores (las diferencias se observan mejor en la Figura 4.26). Este hallazgo sugiere que los AM, para conseguir una mejor destreza, necesitan reclutar poblaciones neuronales relacionadas con la baja destreza en adultos más jóvenes. Este cambio de patrón se comportaría como una medida compensatoria ya que los recursos originalmente destinados a llevar a cabo la tarea no funcionan óptimamente.

La predicción mediante CPM mostró que ningún modelo de conectividad-conducta es capaz de predecir la destreza en la tarea de PDE de

manera diferenciada entre adultos jóvenes y mayores. Es posible que esto se deba a la similitud que existe entre la red de baja destreza en los AJ y la de alta destreza en los AM; sin embargo, una limitación importante de este estudio, fue el número reducido de sujetos en la muestra, lo que reduce la capacidad de predicción de esta herramienta.

5.3.4 Limitaciones y direcciones futuras

Como ya hemos comentado en las limitaciones del experimento de juicios visuoespaciales, el inconveniente más importante en nuestro análisis de correlación conectividad-conducta y predicción por CPM es la falta de generalización de estos resultados. Esto se debe a que los patrones generados dependen de la ejecución de una tarea específica, cuyos resultados no han sido comparados con una muestra poblacional independiente. No obstante, los hallazgos aquí presentados contribuyen al conocimiento de la función cerebral y sus cambios con la edad, y permiten la generación de hipótesis válidas que podrán ser evaluadas en el futuro.

5.4 Discusión General

5.4.1 El enlentecimiento general como agente principal en la destreza en tareas cognitivas visuales

Una de las hipótesis planteadas en esta tesis fue que los adultos mayores mostrarían una menor destreza en cada una de las tres funciones exploradas. Consideramos que las tres tareas presentan una complejidad progresiva en el ámbito cognitivo siguiendo el orden: juicios visuoespaciales categóricos (JV), discriminación de velocidad (DV) y percepción de distancia egocéntrica (PDE). Por este motivo, esperábamos que la destreza disminuyese siguiendo este mismo orden.

Los resultados conductuales han mostrado resultados encontrados. Considerando el valor promedio, la destreza en los adultos mayores fue menor, representado por una precisión disminuida y tiempos de respuesta aumentados, alcanzando la significación estadística en la discriminación de velocidad (PR) y en la percepción de distancia egocéntrica (TR y TRvar). Con respecto al TR promedio, el menor se observó en la tarea de JV, mientras que el mayor fue en la PDE.

Los modelos sobre el deterioro cognitivo en el envejecimiento tienen como base el número de déficits cognitivos. Estos van desde aquellas con sólo un déficit (teorías unitarias) hasta aquellas donde habrá un déficit por cada función cognitiva disponible. Una de las primeras (y más estudiadas) teorías es la del enlentecimiento general. Esta teoría sostiene que con el envejecimiento, la velocidad con la que los impulsos neuronales pueden llegar

a su destino dentro del cerebro disminuye. Se cree que este proceso es el resultado de fuerzas esencialmente aleatorias. Esta idea, basada en la teoría de redes neurales, mantiene que el enlentecimiento generalizado resulta de la rotura aleatoria de conexiones, resultando en un tiempo de reacción disminuido.

La descripción de esta teoría ha utilizado los esquemas de Brinley (Brinley, 1965), en el cual se traza la destreza al realizar una o más tareas, en el caso de los adultos jóvenes en el eje x , y el de los adultos mayores en el eje y . La relación entre estos valores en muchas tareas o funciones suele dar una línea recta, la cual se puede resolver con una ecuación lineal. Los resultados de esta ecuación muestran que los tiempos de reacción en los mayores pueden ser expresados como un *ratio* fijo de los tiempos de los jóvenes, una vez que se han sustraído los componentes periféricos (sensoriales, motores). A este efecto se le llama enlentecimiento general; el *ratio* viejo/joven o factor de enlentecimiento se ha identificado como el déficit en la velocidad de procesamiento o de eficiencia cognitiva en los mayores. Resultados en este sentido han revelado que este único parámetro es capaz de explicar gran parte de la varianza del modelo (Cerella, 1985; Perfect, 1994; Sharps, 1997), aunque pueden existir otros parámetros que contribuyan como el tipo de tarea u otras funciones como la memoria de trabajo (Verhaeghen & Cerella, 2002; Verhaeghen et al., 2002).

El estudio del efecto del enlentecimiento general en distintas tarea ha permitido su clasificación en grupos o dominios distintivos. Por ejemplo, en la división de tareas léxicas y no-léxicas (o visuoespaciales) se ha visto que las no-léxicas presentan mayores diferencias con la edad (Lima et al., 1991). Al hacer la división entre tareas secuenciales -que requieren un procesamiento "paso a paso"- o coordinativas -uno de los pasos intermedios se almacena mientras se continúa con el proceso-, estas últimas crean mayores diferencias en destreza debidas a la edad.

Las tres tareas utilizadas en esta tesis corresponden al grupo de tareas visuoespaciales-secuenciales. Por un lado, el objetivo principal de nuestras tres tareas fue la discriminación de alguna propiedad visual de un estímulo (categorización, velocidad, distancia), sin participación verbal. Por otro lado, la ejecución de estas tareas siguió un algoritmo: por ejemplo en la prueba de discriminación de profundidad, a) ver y calcular distancia 1; b) ver y calcular distancia 2; c) comparar distancias; d) emitir respuesta), sin que se hiciese uso de la memoria de trabajo a la vez que se ejecutaba.

Un estudio que analizó factorialmente estas dos modalidades (Verhaeghen et al., 2002) descubrió que las diferencias en eficiencia en la velocidad de procesamiento entre adultos jóvenes y mayores eran mínimas en una tarea léxico-secuencial, medida a través de un factor de enlentecimiento de 1; por el contrario, la eficiencia en una tarea visuoespacial-coordinativa (considerada como de alta complejidad) disminuía importantemente, presentando un factor de 2.2. En el rango intermedio se encontró la tarea visuoespacial-secuencial, que presentaba un factor de enlentecimiento de 1.7.

Al realizar un diagrama de Brinley con los resultados de nuestros experimentos (Figura 5.1), descubrimos que si mantenemos el orden de complejidad visual de la tarea propuesto en la hipótesis de trabajo de esta tesis, encontramos que los tiempos de respuesta (y su variabilidad) se ajustan adecuadamente a una función lineal. El factor de enlentecimiento fue de 1.65 (2.12 en el caso del TRvar), un número similar al encontrado por Verhaeghen en tareas de esta clase, demostrando que existe un enlentecimiento cognitivo conforme se avanza en complejidad visual en nuestras tareas.

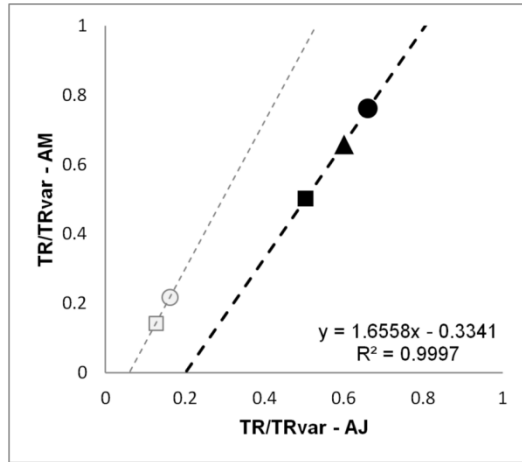


Figura 5.2 Diagrama de Brinley del TR (negro) y TRvar (gris). Cada figura representa los valores promedio por tarea del grupo AM trazados en función de los valores promedio de los AJ. Cuadrado = Juicios visuoespaciales; Triángulo: Discriminación de velocidad; Círculo: Percepción de distancia egocéntrica.

Este factor de enlentecimiento, que representa la pendiente en la ecuación lineal, suele ser utilizado como un índice de dificultad de la tarea, ya que indicaría la cantidad de tiempo de procesamiento necesario para llevar a cabo la tarea, donde menos tiempo indica facilidad y viceversa. Sin embargo, mientras el TR promedio fue mayor conforme la complejidad visual teórica de nuestros paradigmas (JV<DV<PDE), la precisión mostró una relación inversa, donde en la tarea cognitiva propuesta como más compleja se cometieron menos errores, un hallazgo inesperado en este trabajo.

Es posible que esto se deba a 1) el número de condiciones en cada tarea y 2) la dificultad aumentada en cada una de ellas. Esto lo hicimos con la intención de explorar los límites conductuales ya estudiados previamente (categorización de estímulos muy cercanos al centro, velocidades altas de discriminación, estimación de distancias lejanas), así como su impacto en una población envejecida. De estas, las condiciones más extremas en los tres estudios han implicado un reto importante en ambos grupos de edad.

Ante este escenario, creemos que la PR en las tres tareas es un mejor indicador de la dificultad manipulada u “operacional”, donde claramente la tarea de PDE fue la más fácil de resolver. La precisión, por tanto, estaría modulada por un mecanismo diferente del enlentecimiento general. Por otro lado, el TR y su factor de enlentecimiento asociado se mantiene como posible modelo de la complejidad visual del proceso cognitivo (JV: estímulo simple < DV: estímulo simple en movimiento < PDE: estímulo compuesto), estando más ralentizado en el más complejo, en este caso en la PDE.

Otro efecto que puede intervenir en el enlentecimiento general es la velocidad de respuesta motora, la cual suele estar afectada en los adultos mayores (Seidler et al., 2002). En esta tesis no se han medido diferencias en la destreza motora entre grupos; no obstante es posible que este no sea factor determinante en el procesamiento visual, al menos en sujetos mayores sanos (Ebaid et al., 2017).

En resumen, estos resultados contribuyen a la literatura existente sobre la velocidad de procesamiento como factor deficitario en el enlentecimiento general relacionado con la edad. La complejidad visual de nuestras tareas fue capaz de formar un modelo lineal mediante su componente temporal, aunque no así la dificultad/precisión en la tarea. Adicionalmente, es importante considerar que la velocidad de procesamiento no es el único elemento que participa en esta teoría, ya que otras funciones cognitivas como la memoria de trabajo intervienen en la velocidad con que se emiten los tiempos de respuesta, formando funciones complejas y no necesariamente lineales (Perfect, 1994; Verhaeghen & Cerella, 2002).

5.4.2 El DMN y el sistema frontoparietal modulan la destreza visual cognitiva en el envejecimiento

5.4.2.1 Red por defecto (DMN)

En los tres experimentos realizados en esta tesis encontramos resultados consistentes en neuroimagen en los adultos mayores, quienes mostraron una hiperactivación frontoparietal y del DMN, este último caracterizado por una disminución de la desactivación habitual encontrada en los adultos jóvenes. Además, se descubrió un cambio en la dinámica de la conectividad entre regiones del DMN, así como una asociación funcional entre el DMN y la destreza en las tres funciones visuoespaciales exploradas.

El DMN está formado por diferentes regiones prefrontales y parietales, tanto laterales como mediales, altamente correlacionadas entre sí, y más activas, habitualmente, durante el reposo que al ejecutar una tarea. A diferencia de los adultos jóvenes, en el envejecimiento su funcionamiento neural se caracteriza por 1) mostrar una menor desactivación al realizar alguna tarea, 2) una menor modulación ante la demanda cognitiva o la dificultad, 3) una menor conectividad entre sus regiones y 4) una asociación negativa con la destreza cognitiva.

La disminución en la desactivación del DMN encontrada en este trabajo, además de ser un hallazgo consistente en estudios de fMRI en estado de reposo, también se ha descrito durante la ejecución de diversas tareas cognitivas (Andrews-Hanna et al., 2014, 2007b; Damoiseaux et al., 2008; Lustig et al., 2003; Persson et al., 2014; X. Y. Wang et al., 2014) incluidas las visuoespaciales (Spreng & Schacter, 2012). El cortex frontal medial y el precuneus, dos regiones con fuertes conexiones anatómicas y funcionales, fueron las regiones menos desactivadas en las tres tareas visuoespaciales (De Vogelaere et al., 2012). Esta alteración funcional del cortex prefrontal medial se ha asociado con la baja regulación de emociones y toma de decisiones (Aghajani et al., 2014), presente en la depresión, aunque también interviene la integración de estímulos visuales o auditivos. Por otro lado, la disfunción del precuneus se ha asociado principalmente a déficits atencionales, de memoria y autorreferenciales (Cieri & Esposito, 2018). Además, tanto el cortex prefrontal medial como el precuneus se han relacionado con cambios funcionales importantes en el envejecimiento, probablemente secundarios a cambios estructurales como la reducción de la girificación particularmente en el precuneus (Jockwitz, Caspers, Lux, Jütten, et al., 2017), o el depósito de amiloide, en adultos incluso sin deterioro cognitivo o demencia (Sperling et al., 2009; Ward et al., 2015).

El hallazgo principal en el análisis de conectividad del grupo de adultos mayores, es que en relación con los adultos jóvenes, por un lado, presentan una disminución general en la conectividad en la tarea de discriminación de velocidad, y por otro, un aumento de ésta en las tareas de juicios visuoespaciales y de percepción de distancia egocéntrica. En el envejecimiento, distintas redes neuronales están comprometidas, sin embargo el DMN suele presentarse como la más afectada en el envejecimiento (Sala-Llonch et al. 2015, Andrews-Hanna et al., 2014; Campbell et al., 2013; Eudave et al., 2018). En nuestro paradigma de discriminación de velocidad encontramos una menor conectividad entre regiones del DMN en los adultos mayores. Esta disminución en la conectividad intra-DMN persiste aún después de controlar por los cambios estructurales de la edad (Ferreira & Busatto, 2013; Ng et al., 2016). La fuerza de esta conectividad sigue un patrón en U a lo largo de la vida, teniendo el pico hacia la edad adulta temprana, para después disminuir durante el envejecimiento (Mak et al., 2017). Además de estos cambios a nivel local, el envejecimiento saludable también presenta una disminución en la conectividad entre el DMN y otras redes como la de control ejecutivo (Ng et al., 2016) o la de control frontoparietal (Avelar-Pereira et al., 2017; Grady et al., 2016). Finalmente, los adultos mayores también ven afectada la dinámica del DMN con otras redes: disminuye la anticorrelación que existe entre el DMN y la red atencional dorsal en los jóvenes, el cual es un parámetro que ha sido asociado con el funcionamiento cognitivo (Spreng et al., 2016).

También hemos demostrado una asociación entre la imagen funcional y la destreza en tareas visuoespaciales. Por un lado, la activación y conectividad

entre regiones del DMN son factores moduladores de la precisión únicamente en los adultos jóvenes en la discriminación de velocidad; al no existir una asociación (positiva o negativa) de la función del DMN con la destreza en adultos mayores, es poco plausible que actúe como un medio de compensación, cuyo papel puede corresponder a otras regiones que aumentan su actividad con la edad como el cortex prefrontal. Otra explicación posible es que el DMN en el adulto mayor, sufre un cambio progresivo en la activación, que va de regiones específicas y sensibles a la demanda de la tarea, a zonas más generales y proclives al daño en el envejecimiento, lo cual puede representar una consecuencia de la pérdida de la especialización funcional del cerebro con la edad (Goh, 2011).

Sin embargo, la teoría de la compensación se mantiene en las tareas de juicios visuoespaciales y percepción de distancia egocéntrica, ya que los AM presentaron una mayor conectividad, principalmente de nodos prefrontales mediales, que se asociaron, junto con otros, a una mayor destreza. Este hallazgo se suma a otros previos sobre la correlación entre conectividad intra-DMN y destreza cognitiva en tareas de memoria, funciones ejecutivas (incluida la velocidad de procesamiento) y control cognitivo en el envejecimiento (Andrews-Hanna et al., 2007b; Damoiseaux et al., 2008; Ng et al., 2016; Persson et al., 2007; Sambataro et al., 2010; L. Wang et al., 2010).

5.4.2.2 Cortex frontoparietal

De forma parecida a lo ocurrido con el DMN, los adultos mayores presentaron una hiperactivación difusa del cortex frontoparietal de manera consistente en las tres tareas, otro hallazgo frecuente tanto en estado de reposo como ante tareas cognitivas en el envejecimiento (Grady et al., 2016), incluyendo paradigmas visuoespaciales (Madden et al., 2017). Este incremento en la actividad suele darse de manera lineal con la edad (Kennedy et al., 2015), y aunque suele ser predominantemente prefrontal y de dominancia derecha, este patrón puede llegar a ser difuso y multimodal, haciendo uso de distintas regiones de asociación, incluso pudiendo llegar a ser contralateral.

Hemos visto que con el envejecimiento disminuye la conectividad funcional del DMN, mientras que otras redes aumentan su conectividad. De estas, están bien estudiadas las redes de control ejecutivo y frontoparietal (Jockwitz et al., 2017; Song et al., 2014). Varios estudios han encontrado un aumento de la conectividad frontoparietal durante la ejecución de una tarea que de memoria operativa, a partir de cortex prefrontal (Daselaar et al., 2006; Dennis et al., 2008; Jordan et al., 2018), así como también en tareas visuoespaciales (Monge et al., 2017). Sin embargo, este aumento de conectividad puede ser reflejo de una disminución en la reserva cognitiva, que además aumenta con la dificultad de la tarea (Bastin et al., 2012). Nuevamente, es posible que el aumento transitorio en la conectividad frontoparietal funcione como medida compensatoria, aunque su límite se

encuentre en tareas más complejas. Esto es importante ya que la disminución en la conectividad en estas redes disminuye de manera importante desde la edad media adulta (Siman-Tov et al., 2017), por lo que es posible que este proceso de compensación comience a esta edad. Por ejemplo, se ha visto que el aumento progresivo en la utilización de recursos prefrontales podría ser un indicador funcional negativo sobre la función mnésica (Park et al., 2013), así como un indicador estructural al correlacionar con una disminución del volumen hipocampal en sujetos con problemas de memoria (Pudas et al., 2017).

Uno de los hallazgos más interesantes en esta tesis fue la relación conectividad-conducta existente entre el cortex frontoparietal y los parámetros de destreza en las tareas de juicios visuoespaciales y percepción de distancia egocéntrica. En ambos casos, los nodos frontales (premotor y prefrontal) y parietales predominaron en la redes de mejor destreza, además de ser los algunos de los más densos o con mayor número de conexiones.

En el envejecimiento disminuye la habilidad para modular la actividad cerebral relacionada con una mayor demanda para realizar la tarea (por ejemplo disminuye la diferencia entre tareas fáciles y difíciles). Esto es relevante ante las diferencias observadas en la destreza entre tareas y su relación conectividad-conducta. En otros estudios en los que se realizan tareas visuoespaciales, la red frontoparietal hiperactivada en los AM disminuye su modulación ante la dificultad de la tarea. Esta modulación también se puede presentar en otras regiones hiperactivadas en el adulto mayor como el DMN y regiones concretas como el caudado y el cerebelo (Kennedy et al., 2015; Turner & Spreng, 2015). Estas zonas que reducen su capacidad de modulación con la edad pueden no superponerse con las de mayor activación, por lo que es posible que actúen como ruido o como moduladores independientes según la demanda de la tarea (Kennedy et al., 2015).

Sin embargo, aquellos adultos mayores capaces de mantener una modulación adecuada de la actividad frontoparietal (y también del DMN) presentan una mejor destreza (Kennedy, Rieck, et al., 2017; Rieck et al., 2017). Ya que los AM presentaron en este trabajo una hiperactivación frontoparietal, que a su vez fue pieza clave en la alta destreza de la tarea, es posible que haya existido una adecuada modulación de estos recursos, al menos en las tareas de JV y PDE. Sin embargo, esta hipótesis deberá ser probada ponderando la activación o conectividad por el grado de dificultad o demanda de la tarea.

5.4.3 La modulación neurofuncional en las funciones visuoespaciales guarda relación con la velocidad de conducción virtual

A través de técnicas diferentes -regresión multivariada y correlación lineal con LOOCV en CPM- fuimos capaces de descubrir una relación entre la

actividad (en el caso de la discriminación de velocidad) y conectividad funcional (DV y PDE) y la velocidad a la cual se conduce en un simulador de conducción. Por un lado, en la tarea de discriminación de velocidad, el análisis de regresión multivariada reveló que el factor Velocidad es modulado principalmente por la activación/conectividad del DMN y el dominio Ejecutivo. En el caso de la percepción de distancia egocéntrica, el patrón de conectividad funcional de RDI-a-RDI fue capaz de predecir los valores observados del factor Velocidad, que se asoció principalmente a nodos prefrontales y subcorticales. Así, podemos determinar que, al menos en esta muestra, existe una asociación entre la neuroimagen de tareas visuoespaciales y la Velocidad de conducción simulada, único factor diferente entre las dos poblaciones de edad.

Existe una amplia variedad de estudios que explora los correlatos neurales de la conducción real y virtual en diferentes contextos, utilizando técnicas como la electroencefalografía (EEG), espectroscopia funcional infrarroja (fNIRS), PET o fMRI. Estos datos se asocian con parámetros telemétricos de la conducción (maniobras de emergencia, control del volante y la velocidad, etc.), así como con algunas de las funciones cognitivas que intervienen en estos procesos. Por lo que sabemos, este trabajo es de los pocos estudios que evalúan la capacidad y la aportación de los componentes funcionales neurales de un modelo de predicción (Calhoun et al., 2002; Horikawa et al., 2005; Uchiyama et al., 2003) con la conducta al conducir en adultos jóvenes, y el único en adultos mayores. Algunos de estos estudios han evaluado la asociación que existe entre parámetros relacionados con la velocidad de conducción (velocidad media, infracciones viales) y su correlato neurológico. El estudio de este factor de conducción es importante, ya que conduciendo a mayor velocidad, el tiempo disponible para tomar las decisiones perceptuales/cognitivas que se presentan durante la conducción es menor.

En uno de los primeros estudios al respecto, Calhoun et al. (2002) evaluaron la modulación de la actividad (componentes obtenidos por análisis de componentes principales) de la conducción a distintas velocidades. Descubrieron que a mayor velocidad existe una disminución en la activación frontoparietal y del cíngulo anterior/cortex orbitofrontal (como parte del DMN). Este hallazgo lo han respaldado estudios con MEG y EEG en conductores más rápidos que presentaron un mayor número de conductas de riesgo, donde encuentran una disminución de la actividad *theta* en regiones parietales posteriores y el giro temporal medio (Sakihara et al., 2014), mayor actividad *alpha* (relacionada a una menor activación BOLD) en la corteza prefrontal lateral, con punto máximo en el hemisferio izquierdo (Jäncke et al., 2008). Los autores proponen que esta menor activación se deba a una disminución en ciertas funciones ejecutivas como la inhibición o el cambio de tareas, en favor procesos más automáticos. Evidencia indirecta a esta afirmación es aportada por el hecho de que una mayor actividad de la corteza prefrontal está asociada a una conducción distraída (Schweizer et al., 2013b).

Por otro lado Beeli et al. (2008) demostraron que al aplicar estimulación por corriente directa transcraneal (tDCS) en la corteza prefrontal dorsolateral, los participantes conducen con mayor precaución, por ejemplo al disminuir la velocidad media o cometiendo menos infracciones por exceso de velocidad en un simulador, aunque esto no implique un cambio en la habilidad para conducir (Brunnauer et al., 2018). Sugieren que al inhibir este segmento del cortex prefrontal, disminuye la conducta de riesgo, característica de los conductores jóvenes.

La modulación de la corteza prefrontal con la conducción se extiende incluso dentro de un grupo de conductores jóvenes. Foy et al. (2016) encontraron que los conductores de mayor edad en un grupo de jóvenes de entre 18 y 22 años, presentan mayor activación prefrontal al conducir; que incrementa aún más con el aumento en la carga cognitiva y el control inhibitorio durante la conducción.

Sin embargo, ante una ingesta alta de alcohol se presenta un efecto paradójico: disminuye la activación y la conectividad del componente frontal-basal acompañado de un aumento de velocidad al conducir (Meda et al., 2009). Este efecto puede ser consecuencia de la afectación del alcohol en otras regiones, como el lóbulo temporal o el cerebelo (Calhoun et al., 2004; Rzepecki-Smith et al., 2010).

Un estudio reciente en el que a los voluntarios se les mostraban vídeos de conducción a diferentes velocidades, reveló que existe una hiperactivación ante una mayor velocidad en regiones parietales posteriores, subcorticales (putamen, tálamo, área tegmental ventral, VTA), visuales y frontal derecha. De estas, la VTA registró la mayor activación, sugiriendo una asociación entre la vía dopaminérgica y la velocidad (Sakai et al., 2018). Un estudio subsecuente mostró que mediante la estimulación con vídeos de conducción, a mayor velocidad, se registró una activación de la corteza prefrontal, así como parietal y occipital. Cuando la diferencia de velocidad entre vídeos era pequeña, se activó el cortex parieto-occipital derecho; sin embargo cuando la diferencia era mayor, además de las regiones mencionadas, existió una mayor activación prefrontal bilateral, atribuida a una mayor atención espacial (Hyung-Sik et al., 2014). Esto complementa los estudios de Yoshino et al. (2013) utilizando fNIRS, quienes encontraron que eventos de desaceleración de 100 a 50 km/h, generan una mayor activación principalmente prefrontal en los campos visuales frontales (FEF) izquierdos, así como también parietal, mientras que la aceleración lo hace en los FEF derechos (Yoshino et al., 2013a).

Una forma de medir la adaptación a la conducción a grandes velocidades -e indirectamente una mejor habilidad de conducción- puede ser a través del estudio del comportamiento de pilotos expertos al conducir. Bernardi et al. (2014) encontraron que al presentar vídeos de conducción de coches de Formula 1, en comparación con conductores habituales, los pilotos expertos presentaron una mayor activación y conectividad entre cortex orbitofrontal, cíngulo posterior (regiones del DMN) y los ganglios de la base, atribuido al

control y aprendizaje motor, navegación, atención y control visuoespacial, cuyo funcionamiento es más eficiente en los expertos (Bernardi et al., 2013).

En resumen, vemos que existe evidencia que sustenta el papel de la corteza prefrontal y del DMN en la gestión de la velocidad durante la conducción. Sugerimos que un buen control de la velocidad requiere de una correcta modulación de la corteza prefrontal, que disminuye con el paso del tiempo o factores externos como la ingesta de alcohol, y de la preservación de la conectividad del DMN. Es posible mejorar la destreza de la conducción utilizando el entrenamiento, en un proceso similar al de los conductores expertos, explorando los beneficios que puedan tener herramientas como la tDCS, así como abriendo vías de rehabilitación en conductores envejecidos o con alguna disfunción motora o neurológica.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

- 1) La evaluación neuropsicológica en nuestra muestra reveló que los adultos mayores presentan una disminución en el dominio Atención al compararlos con adultos jóvenes, al puntuar menos en atención visual, atención sostenida y atención dividida. La función Ejecutivo también se encuentra alterada en los mayores, especialmente en las pruebas de flexibilidad mental, inhibición y velocidad de procesamiento. Asimismo, los adultos mayores mostraron una menor puntuación en la memoria verbal a largo plazo.
- 2) En la prueba de conducción utilizando un simulador virtual las variables telemétricas recogidas pudieron ser agrupadas en cinco factores de conducción: Velocidad, Riesgo de Colisión, Frenado, Frenado de Emergencia y Destreza. Únicamente se observaron diferencias significativas entre jóvenes y mayores en el factor Velocidad y sus variables relacionadas como el tiempo total de la sesión o la velocidad promedio en distintos segmentos. Estas diferencias revelan que los adultos mayores conducen a una velocidad más lenta y respetan más los límites de velocidad.
- 3) La evaluación mediante simulador en un escenario de conducción complejo se presenta como una alternativa viable para la evaluación de los conductores, incluso mayores de 60 años. La similitud en el rendimiento de esta prueba sugiere que no existe una diferencia considerable entre grupos de edad en la habilidad necesaria para conducir en un entorno virtual. Sin embargo, los adultos mayores fueron más susceptibles a la cinetosis de simulador, presentando algunos síntomas leves.
- 4) En la tarea de juicios visuoespaciales categóricos tanto los adultos jóvenes como los mayores mostraron un nivel de destreza similar. Ambos grupos cometieron un mayor número de errores y presentaron un mayor tiempo de respuesta y variabilidad en el tiempo de respuesta cuando el estímulo se localizó en la posición más cercana al centro. El análisis de la destreza por Sexo reveló que las mujeres, tanto jóvenes como mayores, presentan una mejor destreza en la tarea por un menor tiempo de respuesta y menor variabilidad, aunque esto no se asocia a un aumento en la precisión.

- 5) Los correlatos neurales de los juicios visuoespaciales categóricos se asociaron a una activación frontoparietal en ambos grupos, con una hiperactivación prefrontal y de la red por defecto (DMN) en los adultos mayores. Los jóvenes presentaron una mayor conectividad funcional entre regiones prefrontales, parietales y cerebelosas, hallazgo característico en juicios categóricos de alta dificultad, mientras que en los mayores este aumento se dio principalmente entre regiones del DMN, el cual actúa como un método compensatorio que ayuda a preservar altos niveles de precisión en la tarea.
- 6) El análisis de correlación conectividad-conducta en la tarea de juicios visuoespaciales reveló que en los adultos jóvenes, una mayor destreza se relaciona con conectividad de nodos prefrontales, cerebelosos y subcorticales, mientras que en los mayores existe un predominio de conexiones parietales. El patrón de nodos de conectividad necesarios para desarrollar alta destreza en los mayores es similar al patrón de baja destreza en los jóvenes, sugiriendo una posible actuación de estas conexiones como medios compensatorios.
- 7) Los patrones de conectividad-conducta de precisión en los adultos jóvenes y de la variabilidad del tiempo de respuesta en los mayores fueron capaces de predecir estos parámetros de destreza, confirmando la importancia de esos patrones de conectividad y el rendimiento en la tarea. La eficacia de este modelo deberá ser probado en una muestra independiente.
- 8) En la tarea de discriminación de velocidad los adultos mayores presentaron una menor destreza en la ejecución de la tarea. Al analizar la destreza por la diferencia de velocidad, los adultos mayores cometen más errores y son más lentos, especialmente cuando la diferencia de velocidad entre estímulos es menor. El análisis por Sexo reveló una peor destreza en mujeres mayores, ya que cometen más errores al ser comparadas con mujeres jóvenes y varones mayores.
- 9) Los correlatos neurales de la discriminación de velocidad mostraron una activación parietal, insular, frontal, así como una desactivación de regiones del DMN en ambos grupos. En el grupo de adultos mayores se registró una hiperactivación amplia, que incluyó corteza prefrontal, precentral y del DMN. El análisis de conectividad reveló un aumento de conectividad entre regiones del DMN únicamente en los adultos jóvenes; los mayores presentaron mayor conectividad frontoparietal. Esta pérdida de la conectividad intra-DMN en el envejecimiento puede ser consecuencia de una compensación rebasada por la demanda cognitiva de esta tarea o por una pérdida de la especialización funcional de esta red.

10) El análisis de regresión multivariado sobre los de datos neuroimagen en la discriminación de velocidad, la precisión y los cinco factores de conducción revelaron modelos válidos de Precisión y Velocidad únicamente para los adultos jóvenes. Las variables de actividad y conectividad del DMN integran ambos modelos, denotando su importancia como variables moduladoras de la precisión en la tarea y de la velocidad a la que se conduce en un simulador. En este caso, la ausencia de un modelo válido en los adultos mayores se justifica por la disfunción de la activación y conectividad en la discriminación de velocidad.

11) En la tarea de percepción de distancia egocéntrica, se encontraron diferencias de grupo en los componentes temporales de la destreza, donde los adultos mayores ejecutaron la tarea más lentamente y con mayor variabilidad. Al evaluar el componente de profundidad en la percepción de distancia, el análisis factorial mostró que al igual que el tiempo de respuesta, la precisión también se veía afectada en los adultos mayores. Sin embargo, la profundidad tuvo un efecto modulador significativo adicional en la precisión, donde ambos grupos cometían más errores cuando la estimación de distancias se realizaba en la condición más lejana del observador. En el análisis por Sexo, las mujeres mayores presentan una peor destreza, mostrando una menor precisión y mayor variabilidad en el tiempo de respuesta al ser comparadas con mujeres jóvenes y varones mayores.

12) Los correlatos neurales de la percepción de distancia egocéntrica en los dos grupos de edad se asociaron a una activación insular, frontoparietal, occipital y de los ganglios de la base, además de una desactivación del DMN anterior. Los adultos mayores hiperactivaron el cortex prefrontal, el lóbulo temporal derecho y el precuneus. El análisis de conectividad en los adultos mayores mostró un incremento importante en la conexión de nodos del DMN con regiones parietales, occipitales y límbicas, mientras que los jóvenes presentaron una mayor conectividad a partir del tallo cerebral. Estos resultados se interpretan en la línea de compensación efectiva, en el que el aumento de actividad y conectividad en el DMN es capaz de preservar la destreza en la tarea.

13) El análisis de correlación conectividad-conducta en la tarea de percepción de distancia egocéntrica mostró que en los adultos jóvenes, un patrón de conexiones desde nodos cerebelosos, occipitales y del tallo cerebral se relaciona con una alta destreza. Por otro lado, una mayor conectividad entre nodos prefrontales, motores, parietales y temporales se asoció en los adultos mayores a una alta destreza en la tarea; sin embargo, este patrón es muy similar al de baja destreza en los adultos jóvenes. Esto indica que en el envejecimiento, estos recursos cobran importancia y actúan para preservar una adecuada realización de la tarea. Es posible que este mecanismo entre en

acción ante una pérdida de función cerebelosa en la destreza, característica en los jóvenes.

14) Al emplear la conectividad funcional para crear modelos de predicción, descubrimos que ningún parámetro de destreza se ajusta a un modelo de forma significativa. Sin embargo, fue posible crear un modelo capaz de predecir el factor Velocidad a partir de la conectividad en la tarea de percepción de distancias. Este patrón de conectividad se compone principalmente de nodos prefrontales y subcorticales. Aunque preliminar, este modelo de predicción podría ayudar a clasificar a tipos de conductores (por ejemplo rápidos vs. lentos) de acuerdo a su conectividad funcional. Su eficacia deberá ser puesta a prueba en una muestra independiente de sujetos.

15) Al juntar los parámetros de destreza de las tres tareas visuales cognitivas descubrimos que el tiempo de respuesta es mayor en los adultos mayores, y esta diferencia aumenta entre las tareas de acuerdo a la complejidad entre ellas. Este hallazgo puede ser explicado por el fenómeno de entecimiento general en el que la velocidad de procesamiento, normalmente deteriorada en los adultos mayores, entece el proceso de respuesta general, sin que esto implique necesariamente un cambio en la precisión. Sin embargo, a diferencia del tiempo de respuesta, la precisión no siguió el mismo patrón de disminución con la complejidad. Esto quizá obedezca a aspectos intrínsecos de la tarea como la elevada dificultad o la demanda cognitiva.

16) Los resultados de actividad y conectividad funcional de las tareas cognitivas visuales, revelan la importancia de los sistemas frontoparietal y DMN, cuyo papel es indispensable para conseguir una alta destreza. Aunque el DMN suele estar hiperactivada en los adultos mayores, la preservación de la conectividad entre sus regiones puede ayudar a conseguir altos niveles de destreza. Otra vía compensatoria en los adultos mayores se presenta a través de la conectividad de regiones prefrontales y parietales, cuya función puede modular positivamente la destreza en estas tres tareas.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrian, J., Postal, V., Moessinger, M., Rasclé, N., & Charles, A. (2011). Personality traits and executive functions related to on-road driving performance among older drivers. *Accident Analysis and Prevention*, *43*(5), 1652–1659. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2011.03.023>
- Aghajani, M., Veer, I. M., van Tol, M.-J., Aleman, A., van Buchem, M. A., Veltman, D. J., ... van der Wee, N. J. (2014). Neuroticism and extraversion are associated with amygdala resting-state functional connectivity. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *14*(2), 836–848. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0224-0>
- Aksan, N., Hacker, S., Sager, L., Dawson, J., Anderson, S., & Rizzo, M. (2016). Correspondence between Simulator and On-Road Drive Performance: Implications for Assessment of Driving Safety. *Geriatrics*, *1*(1), 8. <https://doi.org/10.3390/geriatrics1010008>
- Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C., & Courchesne, E. (1997). Attentional Activation of the Cerebellum Independent of Motor Involvement. *Science, New Series*, *275*(5308), 1940–1943.
- Amit, E., Mehoudar, E., Trope, Y., & Yovel, G. (2012). Do object-category selective regions in the ventral visual stream represent perceived distance information? *Brain and Cognition*, *80*(2), 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.06.006>
- Andersen, G. J., Cisneros, J., Atchley, P., & Saidpour, A. (1999). Speed, size, and edge-rate information for the detection of collision events. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *25*(1), 256–269. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.25.1.256>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1316*(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007a). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007b). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Anstey, K. J., & Wood, J. (2011). Chronological age and age-related cognitive deficits are associated with an increase in multiple types of driving errors in late life. *Neuropsychology*, *25*(5), 613–621. <https://doi.org/10.1037/a0023835>
- Aparecido, J., & Silva, D. (2013). Scales for Perceived Egocentric Distance in a Large Open Field: Comparison of Three Psychophysical Methods, *98*(1), 119–144. <https://doi.org/10.2307/1422771>
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Inozemtseva, O. (2011). Gender differences in cognitive development. *Developmental Psychology*, *47*(4), 984–990. <https://doi.org/10.1037/a0023819>
- Atchley, P., & Andersen, G. J. (1998). The effect of age, retinal eccentricity, and speed on the detection of optic flow components. *Psychology and Aging*, *13*(2), 297–308. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.13.2.297>

- Avelar-Pereira, B., Bäckman, L., Wählin, A., Nyberg, L., & Salami, A. (2017). Age-Related Differences in Dynamic Interactions Among Default Mode, Frontoparietal Control, and Dorsal Attention Networks during Resting-State and Interference Resolution. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00152>
- Baciu, M., Koenig, O., Vernier, M.-P., Bedoin, N., Rubin, C., & Segebarth, C. (1999). Categorical and coordinate spatial relations. *NeuroReport*, *10*(6), 1373–1378. <https://doi.org/10.1097/00001756-199904260-00040>
- Ball, K. K., Roenker, D. L., Wadley, V. G., Edwards, J. D., Roth, D. L., McGwin, G., ... Dube, T. (2006). Can high-risk older drivers be identified through performance-based measures in a department of motor vehicles setting? *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(1), 77–84. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00568.x>
- Ball, K., Owsley, C., Sloane, M. E., Roenker, D. L., & Bruni, J. R. (1993). Visual attention problems as a predictor of vehicle crashes in older drivers. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *34*(11), 3110–3123.
- Barlow, H. B. (1958). Temporal and spatial summation in human vision at different background intensities. *The Journal of Physiology*, *141*(2), 337–350.
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., ... Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*, *63*(2), 713–722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074>
- Baumann, O., Chan, E., & Mattingley, J. B. (2010). Dissociable neural circuits for encoding and retrieval of object locations during active navigation in humans. *NeuroImage*, *49*(3), 2816–2825. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.021>
- Baumann, O., Chan, E., & Mattingley, J. B. (2012). Distinct neural networks underlie encoding of categorical versus coordinate spatial relations during active navigation. *NeuroImage*, *60*(3), 1630–1637. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.089>
- Baumberger, B., Flückiger, M., Paquette, M., Bergeron, J., & Delorme, A. (2005). Perception of relative distance in a driving simulator ^{1,2}: Distance perception in a driving simulator. *Japanese Psychological Research*, *47*(3), 230–237. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5884.2005.00292.x>
- Beaty, R. E., Benedek, M., Barry Kaufman, S., & Silvia, P. J. (2015). Default and Executive Network Coupling Supports Creative Idea Production. *Scientific Reports*, *5*, 10964. <https://doi.org/10.1038/srep10964>
- Beauchamp, M. S., Cox, R. W., & DeYoe, E. A. (1997). Graded effects of spatial and featural attention on human area MT and associated motion processing areas. *Journal of Neurophysiology*, *78*(1), 516–20. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.1.516>
- Bédard, M., Campbell, S., Riendeau, J., Maxwell, H., & Weaver, B. (2016). Visual-cognitive tools used to determine fitness-to-drive may reflect normal aging. *Clinical and Experimental Optometry*, *99*(5), 456–461. <https://doi.org/10.1111/cxo.12433>
- Beeli, G., Koenke, S., Gasser, K., & Jancke, L. (2008). Brain stimulation modulates driving behavior. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, *4*, 34. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-34>
- Bélanger, A., Gagnon, S., & Stinchcombe, A. (2015). Crash avoidance in response to challenging driving events: The roles of age, serialization, and driving simulator

- platform. *Accident Analysis and Prevention*, 82, 199–212. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2015.04.030>
- Bélanger, A., Gagnon, S., & Yamin, S. (2010). Capturing the serial nature of older drivers' responses towards challenging events: A simulator study. *Accident Analysis and Prevention*, 42(3), 809–817. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2009.07.010>
- Bernard, J. A., Leopold, D. R., Calhoun, V. D., & Mittal, V. A. (2015). Regional Cerebellar Volume and Cognitive Function From Adolescence to Late Middle Age. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1102–1120. <https://doi.org/10.1002/hbm.22690>
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2014). Moving forward: Age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 193–207. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.011>
- Bernardi, G., Cecchetti, L., Handjaras, G., Sani, L., Gaglianese, A., Ceccarelli, R., ... Pietrini, P. (2014). It's not all in your car: functional and structural correlates of exceptional driving skills in professional racers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00888>
- Bernardi, G., Ricciardi, E., Sani, L., Gaglianese, A., Papisogli, A., Ceccarelli, R., ... Pietrini, P. (2013). How Skill Expertise Shapes the Brain Functional Architecture: An fMRI Study of Visuo-Spatial and Motor Processing in Professional Racing-Car and Naïve Drivers. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077764>
- Berryhill, M. (2009). The representation of object distance: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.043.2009>
- Bian, Z. (2013). Control of Vehicle Braking by Younger and Older Drivers: The Effect of Texture and Size Information. *Journal of Ergonomics*, 53(01), 0–7. <https://doi.org/10.4172/2165-7556.S3-006>
- Bian, Z., & Andersen, G. J. (2013). Aging and the perception of egocentric distance. *Psychology and Aging*, 28(3), 813–825. <https://doi.org/10.1037/a0030991>
- Bian, Z., Braunstein, M. L., & Andersen, G. J. (2006). The ground dominance effect in the perception of relative distance in 3-D scenes is mainly due to characteristics of the ground surface. *Perception & Psychophysics*, 68(8), 1297–1309. <https://doi.org/10.3758/BF03193729>
- Borst, G., & Kosslyn, S. M. (2010). Varying the scope of attention alters the encoding of categorical and coordinate spatial relations. *Neuropsychologia*, 48(9), 2769–2772. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.027>
- Brinley, J. (1965). Cognitive sets, speed and accuracy of performance in the elderly. In *Behavior, aging and the nervous system* (pp. 114–149).
- Brown, B., & Bowman, K. J. (1987). Sensitivity to changes in size and velocity in young and elderly observers. *Perception*, 16(1), 41–47.
- Brunnauer, A., Segmiller, F. M., Löschner, S., Grun, V., Padberg, F., & Palm, U. (2018). The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Psychomotor and Visual Perception Functions Related to Driving Skills. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00016>
- Buckner, R. L. (2013). The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron*, 80(3), 807–815. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.044>
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>

- Burianová, H., Marstaller, L., Choupan, J., Sepehrband, F., Ziaei, M., & Reutens, D. (2015). The relation of structural integrity and task-related functional connectivity in the aging brain. *Neurobiology of Aging*, *36*(10), 2830–2837. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.006>
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 1–47. <https://doi.org/10.1162/08989290051137585>
- Calhoun, V. D., Pekar, J. J., McGinty, V. B., Adali, T., Watson, T. D., & Pearlson, G. D. (2002). Different activation dynamics in multiple neural systems during simulated driving. *Human Brain Mapping*, *16*(3), 158–167. <https://doi.org/10.1002/hbm.10032>
- Calhoun, V. D., Pekar, J. J., & Pearlson, G. D. (2004). Alcohol Intoxication Effects on Simulated Driving: Exploring Alcohol-Dose Effects on Brain Activation Using Functional MRI. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 2097–2107. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300543>
- Campos, J. L., Bédard, M., Classen, S., Delparte, J. J., Hebert, D. A., Hyde, N., ... Yung, S. (2017). Guiding Framework for Driver Assessment Using Driving Simulators. *Frontiers in Psychology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01428>
- Cantin, V., Lavallière, M., Simoneau, M., & Teasdale, N. (2009). Mental workload when driving in a simulator: Effects of age and driving complexity. *Accident Analysis and Prevention*, *41*(4), 763–771. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2009.03.019>
- Casutt, G., Theill, N., Martin, M., Keller, M., & Jäncke, L. (2014). The drive-wise project: Driving simulator training increases real driving performance in healthy older drivers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(MAY), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00085>
- Cerella, J. (1985). Information processing rates in the elderly. *Psychological Bulletin*, *98*(1), 67–83. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.1.67>
- Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Thomas, B., Shroff, M. M., & Haacke, E. M. (2009). Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. *RadioGraphics*, *29*(5), 1433–1449. <https://doi.org/10.1148/rg.295095034>
- Chevalier, A., Coxon, K., Chevalier, A. J., Clarke, E., Rogers, K., Brown, J., ... Keay, L. (2017). Predictors of older drivers' involvement in rapid deceleration events. *Accident Analysis and Prevention*, *98*, 312–319. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2016.10.010>
- Cieri, F., & Esposito, R. (2018). Neuroaging through the Lens of the Resting State Networks. *BioMed Research International*, *2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/5080981>
- Claeys, K. G., Orban, G. A., Dupont, P., Sunaert, S., Hecke, P. V., & Schutter, E. D. (2003). Involvement of multiple functionally distinct cerebellar regions in visual discrimination: a human functional imaging study. *NeuroImage*, *20*(2), 840–854. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00366-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00366-5)
- Classen, S., Wang, Y., Crizzle, A. M., Winter, S. M., & Lanford, D. N. (2013). Predicting Older Driver On-Road Performance by Means of the Useful Field of View and Trail Making Test Part B. *The American Journal of Occupational Therapy*, *67*(5), 574–582. <https://doi.org/10.5014/ajot.2013.008136>
- Clément, G., Loureiro, N., Sousa, D., & Zandvliet, A. (2016). Perception of Egocentric Distance during Gravitational Changes in Parabolic Flight. *PloS One*, *11*(7), e0159422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159422>

- Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *11*(8), 2383–2402.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 215–229. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Creem-Regehr, S. H., Willemssen, P., Goochl, A. A., & Thompson, W. B. (2005). The influence of restricted viewing conditions on egocentric distance perception: Implications for real and virtual indoor environments. *Perception*, *34*(2), 191–204. <https://doi.org/10.1068/p5144>
- Cross, J. M., McGwin, G., Rubin, G. S., Ball, K. K., West, S. K., Roenker, D. L., & Owsley, C. (2009). Visual and Medical Risk Factors for Motor Vehicle Collision Involvement among Older Drivers. *The British Journal of Ophthalmology*, *93*(3), 400–404. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144584>
- Cuenen, A., Jongen, E. M. M., Brijs, T., Brijs, K., Lutin, M., Van Vlierden, K., & Wets, G. (2015). Does attention capacity moderate the effect of driver distraction in older drivers? *Accident Analysis and Prevention*, *77*, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2015.01.011>
- Cuenen, A., Jongen, E. M. M., Brijs, T., Brijs, K., Lutin, M., Van Vlierden, K., & Wets, G. (2016). The relations between specific measures of simulated driving ability and functional ability: New insights for assessment and training programs of older drivers. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, *39*, 65–78. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2015.05.007>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., Dobbins, I. G., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2006). Effects of Healthy Aging on Hippocampal and Rhinal Memory Functions: An Event-Related fMRI Study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(12), 1771–1782. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj112>
- de Bruyn, B., & Orban, G. A. (1988). Human velocity and direction discrimination measured with random dot patterns. *Vision Research*, *28*(12), 1323–1335. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(88\)90064-8](https://doi.org/10.1016/0042-6989(88)90064-8)
- De Pittà, M., Brunel, N., & Volterra, A. (2016). Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? *Neuroscience*, *323*, 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.001>
- De Vogelaere, F., Santens, P., Achten, E., Boon, P., & Vingerhoets, G. (2012). Altered default-mode network activation in mild cognitive impairment compared with healthy aging. *Neuroradiology*, *54*(11), 1195–1206. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1036-6>
- Dennis, N. A., Hayes, S. M., Prince, S. E., Madden, D. J., Huettel, S. A., & Cabeza, R. (2008). Effects of Aging on the Neural Correlates of Successful Item and Source Memory Encoding. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *34*(4), 791–808. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.34.4.791>
- DGT. (2017). Anuario Estadístico General 2017. Retrieved from <http://www.dgt.es/Galerias/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/publicaciones/anuario-estadistico-de-general/Anuario-estadistico-general-2017.pdf>

- Dørum, E. S., Alnæs, D., Kaufmann, T., Richard, G., Lund, M. J., Tønnesen, S., ... Westlye, L. T. (2016). Age-related differences in brain network activation and co-activation during multiple object tracking. *Brain and Behavior*, (February), 1–15. <https://doi.org/10.1002/brb3.533>
- Ebaid, D., Crewther, S. G., MacCalman, K., Brown, A., & Crewther, D. P. (2017). Cognitive Processing Speed across the Lifespan: Beyond the Influence of Motor Speed. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00062>
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28), 7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
- Ellis, S. R., & Menges, B. M. (1995). Judged Distance to Virtual Objects in the near Visual Field. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 39(21), 1400–1404. <https://doi.org/10.1177/154193129503902109>
- Ellis, S. R., Menges, B. M., Jacoby, R. H., Adelstein, B. D., & McCandless, J. W. (1997). Influence of Head Motion on the Judged Distance of Monocularly Presented Virtual Objects. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 41(2), 1234–1238. <https://doi.org/10.1177/1071181397041002114>
- Elton, A., & Gao, W. (2015). Task-positive Functional Connectivity of the Default Mode Network Transcends Task Domain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(12), 2369–2381. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00859
- Emerson, J. L., Johnson, A. M., Dawson, J. D., Uc, E. Y., Anderson, S. W., & Rizzo, M. (2012). Predictors of driving outcomes in advancing age. *Psychology and Aging*, 27(3), 550–559. <https://doi.org/10.1037/a0026359>
- Epstein, W. (1966). Perceived depth as a function of relative height under three background conditions. *Journal of Experimental Psychology*, 72(3), 335–338. <https://doi.org/10.1037/h0023630>
- Esser, P., Dent, S., Jones, C., Sheridan, B. J., Bradley, A., Wade, D. T., & Dawes, H. (2016). Utility of the MOCA as a cognitive predictor for fitness to drive. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(5), 567–568. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310921>
- Eudave, L., Aznárez-Sanado, M., Luis, E. O., Martínez, M., Fernández-Seara, M. A., & Pastor, M. A. (2017). Motor sequence learning in the elderly: differential activity patterns as a function of hand modality. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4), 986–997. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9569-7>
- Farah, M. J. (1984). The neurological basis of mental imagery: A componential analysis. *Cognition*, 18(1–3), 245–272. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(84\)90026-X](https://doi.org/10.1016/0010-0277(84)90026-X)
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Fink, G. (1997). Space-based and object-based visual attention: shared and specific neural domains. *Brain*, 120(11), 2013–2028. <https://doi.org/10.1093/brain/120.11.2013>
- Foley, J. M. (1977). Effect of distance information and range on two indices of visually perceived distance. *Perception*, 6(4), 449–460. <https://doi.org/10.1068/p060449>

- Foley, R. T., Whitwell, R. L., & Goodale, M. A. (2015). The two-visual-systems hypothesis and the perspectival features of visual experience. *Consciousness and Cognition*, *35*, 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.03.005>
- Foy, H. J., Runham, P., & Chapman, P. (2016). Prefrontal Cortex Activation and Young Driver Behaviour: A fNIRS Study. *PLoS ONE*, *11*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156512>
- Franciotti, R., D'Ascenzo, S., Di Domenico, A., Onofri, M., Tommasi, L., & Laeng, B. (2013). Focusing narrowly or broadly attention when judging categorical and coordinate spatial relations: A MEG study. *PLoS ONE*, *8*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083434>
- Friston, K. J., Price, C. J., Fletcher, P., Moore, C., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1996). The Trouble with Cognitive Subtraction. *NeuroImage*, *4*(2), 97–104. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0033>
- Gaglianese, A., Costagli, M., Ueno, K., Ricciardi, E., Bernardi, G., Pietrini, P., & Cheng, K. (2015). The direct, not V1-mediated, functional influence between the thalamus and middle temporal complex in the human brain is modulated by the speed of visual motion. *Neuroscience*, *284*, 833–844. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.042>
- Gajewski, D. A., Wallin, C. P., & Philbeck, J. W. (2014). Gaze behavior and the perception of egocentric distance. *J Vis*, *14*(1), 1–19. <https://doi.org/10.1167/14.1.20.doi>
- Gajewski, Daniel A., Philbeck, J. W., Wirtz, P. W., & Chichka, D. (2014). Angular declination and the dynamic perception of egocentric distance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *40*(1), 361–377. <https://doi.org/10.1037/a0034394>
- Gajewski, Daniel A., Wallin, C. P., & Philbeck, J. W. (2015). The effects of age and set size on the fast extraction of egocentric distance. *Visual Cognition*, *23*(8), 957–988. <https://doi.org/10.1080/13506285.2015.1132803>
- Gardner, J. S., Austerweil, J. L., & Palmer, S. E. (2010). Vertical position as a cue to pictorial depth: Height in the picture plane versus distance to the horizon. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(2), 445–453. <https://doi.org/10.3758/APP.72.2.445>
- Gaspar, J. G., Neider, M. B., Simons, D. J., McCarley, J. S., & Kramer, A. F. (2012). Examining the Efficacy of Training Interventions in Improving Older Driver Performance. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, *56*(1), 144–148. <https://doi.org/10.1177/1071181312561007>
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Loris, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 319–330. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>
- Gilmore, G. C., Wenk, H. E., Naylor, L. a., & Stuve, T. a. (1992). Motion perception and aging. *Psychology and Aging*, *7*(4), 654–660. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.4.654>
- Goh, J. O. S. (2011). Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging and Disease*, *2*(1), 30–48.
- Goodale, M. a., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20–25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive

- domains. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1432–1447.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp207>
- Grady, C., Sarraf, S., Saverino, C., & Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging*, 41, 159–172.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020>
- Hakun, J. G., & Johnson, N. F. (2017). Dynamic range of frontoparietal functional modulation is associated with working memory capacity limitations in older adults. *Brain and Cognition*, 118(August), 128–136.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.08.007>
- Harris, J. M., & Watamaniuk, S. N. J. (1995). Speed discrimination of motion-in-depth using binocular cues. *Vision Research*, 35(7), 885–896.
[https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00194-Q](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00194-Q)
- Heitz, R. P. (2014). The speed-accuracy tradeoff: history, physiology, methodology, and behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00150>
- Hellige, J. B., Bloch, M. I., Cowin, E. L., Lee Eng, T., Eviatar, Z., & Sergent, V. (1994). Individual variation in hemispheric asymmetry: Multitask study of effects related to handedness and sex. *Journal of Experimental Psychology: General*, 123(3), 235–256. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.123.3.235>
- Hellige, J. B., & Michimata, C. (1989). Categorization versus distance: hemispheric differences for processing spatial information. *Memory & Cognition*, 17(6), 770–776. <https://doi.org/10.3758/BF03202638>
- Hettinger, L. J., & Haas, M. (n.d.). Virtual and Adaptive Environments: Applications, Implications, and Human Performance Issues, 598.
- Higgins, K. E., & Wood, J. M. (2005). Predicting Components of Closed Road Driving Performance From Vision Tests: *Optometry and Vision Science*, 82(8), 647–656. <https://doi.org/10.1097/01.opx.0000174725.32907.86>
- Hills, B. L. (1980). Vision, visibility, and perception in driving. *Perception*, 9(2), 183–216. <https://doi.org/10.1068/p090183>
- Hinton, G. (1979). Some Demonstrations of the Effects of Structural Descriptions in Mental Imagery*. *Cognitive Science*, 3(3), 231–250.
https://doi.org/10.1207/s15516709cog0303_3
- Hoffman, L., McDowd, J. M., Atchley, P., & Dubinsky, R. (2005). The role of visual attention in predicting driving impairment in older adults. *Psychology and Aging*, 20(4), 610–622. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.4.610>
- Holden, M. P., Duff-Canning, S. J., & Hampson, E. (2014). Sex differences in the weighting of metric and categorical information in spatial location memory. *Psychological Research*, 79(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00426-013-0539-z>
- Horikawa, E., Okamura, N., Tashiro, M., Sakurada, Y., Maruyama, M., Arai, H., ... Itoh, M. (2005). The neural correlates of driving performance identified using positron emission tomography. *Brain and Cognition*, 58(2), 166–171.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.10.002>
- Horswill, M. S., & Plooy, A. M. (2008). Reducing Contrast Makes Speeds in a Video-Based Driving Simulator Harder to Discriminate as Well as Making Them Appear Slower. *Perception*, 37(8), 1269–1275. <https://doi.org/10.1068/p5821>
- Hsu, W. T., Rosenberg, M. D., Scheinost, D., Constable, R. T., & Chun, M. M. (2018). Resting-state functional connectivity predicts neuroticism and extraversion in novel individuals. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 13(2), 224–232.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsy002>

- Hyung-Sik, K., Mi-Hyun, C., Hee-Jeong, Y., Hyun-Joo, K., Ul-Ho, J., Sung-Jun, P., ... Beob-Yi, L. (2014). Cerebral activation and lateralization due to the cognition of a various driving speed difference: An fMRI study. *Bio-Medical Materials and Engineering*, (1), 1133–1139. <https://doi.org/10.3233/BME-130913>
- Jordan, A. D., Cooke, K. A., Moored, K. D., Katz, B., Buschkuhl, M., Jaeggi, S. M., ... Reuter-Lorenz, P. A. (2018). Aging and Network Properties: Stability Over Time and Links with Learning during Working Memory Training. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00419>
- Jager, G., & Postma, A. (2003). On the hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial relations: A review of the current evidence. *Neuropsychologia*, 41(4), 504–515. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00086-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00086-6)
- Jäncke, L., Brunner, B., & Esslen, M. (2008). Brain activation during fast driving in a driving simulator: the role of the lateral prefrontal cortex. *NeuroReport*, 19(11), 1127–1130. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283056521>
- Jangraw, D. C., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D. A., Ghane, M., Rosenberg, M. D., Panwar, P., & Bandettini, P. A. (2018). A functional connectivity-based neuromarker of sustained attention generalizes to predict recall in a reading task. *NeuroImage*, 166(June 2017), 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.019>
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S. B., Jütten, K., Lenzen, S., ... Amunts, K. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex*, 89, 28–44. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008>
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Jütten, K., Schleicher, A., Eickhoff, S. B., ... Zilles, K. (2017). Age- and function-related regional changes in cortical folding of the default mode network in older adults. *Brain Structure and Function*, 222(1), 83–99. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1202-4>
- Kau, S., Strumpf, H., Merkel, C., Stoppel, C. M., Heinze, H. J., Hopf, J. M., & Schoenfeld, M. A. (2013). Distinct neural correlates of attending speed vs. coherence of motion. *NeuroImage*, 64(1), 299–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.080>
- Kaup, A. R., Drummond, S. P. A., & Eyler, L. T. (2014). Brain Functional Correlates of Working Memory: Reduced Load-Modulated Activation and Deactivation in Aging without Hyperactivation or Functional Reorganization. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(09), 945–950. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000824>
- Keall, M. D., & Woodbury, E. (2014). An analysis of changes in mobility and safety of older drivers associated with a specific older driver on-road licensing test: a population study. *BMC Public Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-165>
- Keay, L., Munoz, B., Duncan, D. D., Hahn, D., Baldwin, K., Turano, K. A., ... West, S. K. (2013). Older drivers and rapid deceleration events: Salisbury Eye Evaluation Driving Study. *Accident Analysis and Prevention*, 58, 279–285. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2012.06.002>
- Kennedy, K. M., Boylan, M. A., Rieck, J. R., Foster, C. M., & Rodrigue, K. M. (2017). Dynamic range in BOLD modulation: lifespan aging trajectories and association with performance. *Neurobiology of Aging*, 60, 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.027>
- Kennedy, K. M., Rieck, J. R., Boylan, M. A., & Rodrigue, K. M. (2017). Functional magnetic resonance imaging data of incremental increases in visuo-spatial

- difficulty in an adult lifespan sample. *Data in Brief*, *11*, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.01.004>
- Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Bischof, G. N., Hebrank, A. C., Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2015). Age trajectories of functional activation under conditions of low and high processing demands: An adult lifespan fMRI study of the aging brain. *NeuroImage*, *104*, 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.056>
- Kihara, K., Fujisaki, H., Ohtsuka, S., Miyao, M., Shimamura, J., Arai, H., & Taniguchi, Y. (2014). Aging and availability of binocular disparity and pictorial depth cues in 3D graphics contents: Aging and pseudo-stereosanomaly in 3D graphics. *Journal of the Society for Information Display*, *22*(7), 329–336. <https://doi.org/10.1002/jsid.254>
- Klatzky, R. L. (1998). Allocentric and Egocentric Spatial Representations: Definitions, Distinctions, and Interconnections. In *Spatial Cognition* (pp. 1–17). https://doi.org/10.1007/3-540-69342-4_1
- Konkle, T., & Oliva, A. (2011). Canonical Visual Size for Real-World Objects. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *37*(1), 23–37. <https://doi.org/10.1037/a0020413>
- Kosslyn, S. M. (1987). Seeing and Imagining in the Cerebral Hemispheres: A Computational Approach. *Psychological Review*, *94*(2), 148–175.
- Kosslyn, S. M., Brunn, J., Cave, K. R., & Wallach, R. W. (1984). Individual differences in mental imagery ability: A computational analysis. *Cognition*, *18*(1–3), 195–243. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(84\)90025-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(84)90025-8)
- Kosslyn, S. M., Koenig, O., Barrett, A., Cave, C. B., Tang, J., & Gabrieli, J. D. E. (1989). Evidence for two types of spatial representations: Hemispheric specialization for categorical and coordinate relations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *15*(4), 723–735. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.15.4.723>
- Kosslyn, S. M., Thompson, W., Gitelman, D., & Alpert, N. (1998). Neural systems that encode categorical versus coordinate spatial relations: PET investigations. *Psychobiology*, *26*(4), 333–347. <https://doi.org/10.3758/BF03330620>
- Krekelberg, B., van Wezel, R. J. A., & Albright, T. D. (2006). Adaptation in Macaque MT Reduces Perceived Speed and Improves Speed Discrimination. *Journal of Neurophysiology*, *95*(1), 255–270. <https://doi.org/10.1152/jn.00750.2005>
- Krieger-Redwood, K., Jefferies, E., Karapanagiotidis, T., Seymour, R., Nunes, A., Ang, J. W. A., ... Smallwood, J. (2016). Down but not out in posterior cingulate cortex: Deactivation yet functional coupling with prefrontal cortex during demanding semantic cognition. *NeuroImage*, *141*, 366–377. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.060>
- Kunz, B. R., Wouters, L., Smith, D., Thompson, W. B., & Creem-Regehr, S. H. (2009). Revisiting the effect of quality of graphics on distance judgments in virtual environments: A comparison of verbal reports and blind walking. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *71*(6), 1284–1293. <https://doi.org/10.3758/APP.71.6.1284>
- Laeng, B. (1994). Lateralization of categorical and coordinate spatial functions: A study of unilateral stroke patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *6*(3), 189–203. <https://doi.org/10.1162/jocn.1994.6.3.189>
- Laeng, B. (1995). Cerebral lateralization for the processing of spatial coordinates and categories in left- and right-handers. *Neuropsychologia*, *33*(4), 421–439. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)00126-A](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)00126-A)

- Laeng, B., Chabris, C. F., & Kosslyn, S. M. (2003). Asymmetries in Encoding Spatial Relations. In *The Asymmetrical Brain* (pp. 303–339).
- Lappin, J. S., Bell, H. H., Harm, O. J., & Kottas, B. (1975). On the relation between time and space in the visual discrimination of velocity. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 1(4), 383–394.
- Lee, H. C., Cameron, D., & Lee, A. H. (2003). Assessing the driving performance of older adult drivers: On-road versus simulated driving. *Accident Analysis and Prevention*, 35(5), 797–803. [https://doi.org/10.1016/S0001-4575\(02\)00083-0](https://doi.org/10.1016/S0001-4575(02)00083-0)
- Lee, H. C., Drake, V., & Cameron, D. (2002). Feature Article Identification of appropriate assessment criteria to measure older adults' driving performance in simulated driving. *Australian Occupational Therapy Journal*, (November 2001), 138–145.
- León-Domínguez, U., Solís-Marcos, I., Barrio-Álvarez, E., Barroso y Martín, J. M., & León-Carrión, J. (2017). Safe driving and executive functions in healthy middle-aged drivers. *Applied Neuropsychology: Adult*, 24(5), 395–403. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1137296>
- Leung, H. C., Oh, H., Ferri, J., & Yi, Y. (2007). Load response functions in the human spatial working memory circuit during location memory updating. *NeuroImage*, 35(1), 368–377. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.12.012>
- Lí, Z., & Durgin, F. H. (2012). A comparison of two theories of perceived distance on the ground plane: The angular expansion hypothesis and the intrinsic bias hypothesis. *I-Perception*, 3(5), 368–383. <https://doi.org/10.1068/i0505>
- Lí, Z., Phillips, J., & Durgin, F. H. (2011). The underestimation of egocentric distance: Evidence from frontal matching tasks. *Attention, Perception, and Psychophysics*, 73(7), 2205–2217. <https://doi.org/10.3758/s13414-011-0170-2>
- Liang, X., Zou, Q., He, Y., & Yang, Y. (2016). Topologically Reorganized Connectivity Architecture of Default-Mode, Executive-Control, and Salience Networks across Working Memory Task Loads. *Cerebral Cortex*, 26(4), 1501–1511. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu316>
- Lima, S. D., Hale, S., & Myerson, J. (1991). How general is general slowing? Evidence from the lexical domain. *Psychology and Aging*, 6(3), 416–425. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.6.3.416>
- Lin, Q., Rosenberg, M. D., Yoo, K., Hsu, T. W., O'Connell, T. P., & Chun, M. M. (2018). Resting-state functional connectivity predicts cognitive impairment related to Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(APR), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00094>
- Lindquist, M. A., Loh, J. M., & Yue, Y. (Ryan). (2010). Adaptive spatial smoothing of fMRI images. *Statistics and Its Interface*, 3(1), 3–13. <https://doi.org/10.4310/SII.2010.v3.n1.a1>
- Lindquist, M. A., & Wager, T. D. (2007). Validity and power in hemodynamic response modeling: A comparison study and a new approach. *Human Brain Mapping*, 28(8), 764–784. <https://doi.org/10.1002/hbm.20310>
- Lindquist, M. A., & Wager, T. D. (2008). Spatial smoothing in fMRI using prolate spheroidal wave functions. *Human Brain Mapping*, 29(11), 1276–1287. <https://doi.org/10.1002/hbm.20475>
- Lindsay, P., & Norman, D. (1977). *Human Information Processing: An Introduction to Psychology* (2nd ed.). New York: Academic Press.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>

- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., ... Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(24), 14504–14509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>
- Madden, D. J., Parks, E. L., Tallman, C. W., Boylan, M. A., Hoagey, D. A., Cocjin, S. B., ... Diaz, M. T. (2017). Sources of disconnection in neurocognitive aging: cerebral white-matter integrity, resting-state functional connectivity, and white-matter hyperintensity volume. *Neurobiology of Aging*, *54*, 199–213. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.027>
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, *7*(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Malach, R., Levy, I., & Hasson, U. (2002). The topography of high-order human object areas. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(4), 176–184. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01870-3](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01870-3)
- Mäntylä, T., Karlsson, M. J., & Marklund, M. (2009). Executive control functions in simulated driving. *Applied Neuropsychology*, *16*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1080/09084280802644086>
- Marr, D. (1982). *Vision. A Computational Investigation into the Human Representation and Processing of Visual Information*. MIT Press.
- Maschke, M., Gomez, C. M., Tuite, P. J., Pickett, K., & Konczak, J. (2006). Depth perception in cerebellar and basal ganglia disease. *Experimental Brain Research*, *175*(1), 165–176. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0535-2>
- Mathias, J. L., & Lucas, L. K. (2009). Cognitive predictors of unsafe driving in older drivers: a meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, *21*(04), 637. <https://doi.org/10.1017/S1041610209009119>
- McKee, S. P. (1981). A local mechanism for differential velocity detection. *Vision Research*, *21*(4), 491–500. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(81\)90095-X](https://doi.org/10.1016/0042-6989(81)90095-X)
- McKee, S. P., & Welch, L. (1985). Sequential recruitment in the discrimination of velocity. *Journal of the Optical Society of America A*, *2*(2), 243–251. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.2.000243>
- Meda, S. A., Calhoun, V. D., Astur, R. S., Turner, B. M., Ruopp, K., & Pearlson, G. D. (2009). Alcohol Dose Effects on Brain Circuits During Simulated Driving: An fMRI Study. *Human Brain Mapping*, *30*(4), 1257–1270. <https://doi.org/10.1002/hbm.20591>
- Meier, K., Partanen, M., & Giaschi, D. (2018). Neural Correlates of Speed-Tuned Motion Perception in Healthy Adults. *Perception*, *47*(6), 660–683. <https://doi.org/10.1177/0301006618771463>
- Michimata, C. (1997). Regular Article: Hemispheric Processing of Categorical and Coordinate Spatial Relations in Vision and Visual Imagery. *Brain and Cognition*, *33*(33), 370–387.
- Mikl, M., Mareček, R., Hlušík, P., Pavlicová, M., Drastich, A., Chlebus, P., ... Krupa, P. (2008). Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magnetic Resonance Imaging*, *26*(4), 490–503. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.08.006>
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, *46*(3), 774–785. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005>
- Mittenberg, W., Malloy, M., Petrick, J., & Knee, K. (n.d.). Impaired Depth Perception Discriminates Alzheimer's Dementia from Aging and Major Depression, 9.

- Monge, Z. A., Geib, B. R., Siciliano, R. E., Packard, L. E., Tallman, C. W., & Madden, D. J. (2017). Functional Modular Architecture Underlying Attentional Control in Aging. *NeuroImage*, *155*, 257–270. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.002>
- Mukamel, R. (2005). Coupling Between Neuronal Firing, Field Potentials, and fMRI in Human Auditory Cortex. *Science*, *309*(5736), 951–954. <https://doi.org/10.1126/science.1110913>
- Nagel, I. E., Preuschhof, C., Li, S.-C., Nyberg, L., Bäckman, L., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2009). Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(52), 22552–22557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908238106>
- Newman, E. A. (2003). New roles for astrocytes: Regulation of synaptic transmission. *Trends in Neurosciences*, *26*(10), 536–542. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00237-6)
- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: A longitudinal study. *NeuroImage*, *133*, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.029>
- Nichols, T. E., Das, S., Eickhoff, S. B., Evans, A. C., Glatard, T., Hanke, M., ... Yeo, B. T. T. (2017, February 23). Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MRI [Comments and Opinion]. <https://doi.org/10.1038/nm.4500>
- Nieto-Castañón, A., & Fedorenko, E. (2012). Subject-specific functional localizers increase sensitivity and functional resolution of multi-subject analyses. *NeuroImage*, *63*(3), 1646–1669. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.065>
- Niewoehner, P. M., Henderson, R. R., Dalchow, J., Beardsley, T. L., Stern, R. A., & Carr, D. B. (2012). Predicting Road Test Performance in Adults with Cognitive or Visual Impairment Referred to a Veterans Affairs Medical Center Driving Clinic. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(11), 2070–2074. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04201.x>
- Norman, J. F., Norman, H. F., Craft, A. E., Walton, C. L., Bartholomew, A. N., Burton, C. L., ... Crabtree, C. E. (2008). Stereopsis and aging. *Vision Research*, *48*(23–24), 2456–2465. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.08.008>
- Norman, J. F., Ross, H. E., Hawkes, L. M., & Long, J. R. (2003). Aging and the perception of speed. *Perception*, *32*(1), 85–96. <https://doi.org/10.1068/p3478>
- OECD. (2001). Ageing and Transport | READ online. Retrieved August 28, 2018, from https://read.oecd-ilibrary.org/transport/ageing-and-transport_9789264195851-en
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Ooi, T. L., & He, Z. J. (2007). A distance judgment function based on space perception mechanisms: Revisiting Gilinsky's (1951) equation. *Psychological Review*, *114*(2), 441–454. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.441>

- Ooi, T. L., Wu, B., & He, Z. J. (2006). Perceptual space in the dark affected by the intrinsic bias of the visual system. *Perception*, 35(5), 605–624. <https://doi.org/10.1068/p5492>
- Orban, G. A., de Wolf, J., & Maes, H. (1984). Factors influencing velocity coding in the human visual system. *Vision Research*, 24(1), 33–39. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(84\)90141-X](https://doi.org/10.1016/0042-6989(84)90141-X)
- Orban, G. A., Dupont, P., De Bruyn, B., Vandenberghe, R., Rosier, A., & Mortelmans, L. (1998). Human brain activity related to speed discrimination tasks. *Experimental Brain Research*, 122(1), 9–22. <https://doi.org/10.1007/s002210050486>
- Orban, G. A., Saunders, R. C., & Vandebussche, E. (1995). Lesions of the Superior Temporal Cortical Motion Areas Impair Speed Discrimination in the Macaque Monkey. *European Journal of Neuroscience*, 7(11), 2261–2276. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00647.x>
- Owsley, C. (2001). Visual Risk Factors for Crash Involvement in Older Drivers With Cataract. *Archives of Ophthalmology*, 119(6), 881. <https://doi.org/10.1007/archophth.119.6.881>
- Owsley, C., & McGwin, G. (2010). Vision and driving. *Vision Research*, 50(23), 2348–2361. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.05.021>
- Owsley, C., Wood, J. M., & McGwin, G. (2015). A roadmap for interpreting the literature on vision and driving. *Survey of Ophthalmology*, 60(3), 250–262. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.01.005>
- Ozkan, K., & Braunstein, M. L. (2010). Background Surface and Horizon Effects in the Perception of Relative Size and Distance. *Visual Cognition*, 18(2), 229–254. <https://doi.org/10.1080/13506280802674101>
- Pagano, C. C., & Isenhower, R. W. (2008). Expectation affects verbal judgments but not reaches to visually perceived egocentric distances. *Psychonomic Bulletin and Review*, 15(2), 437–442. <https://doi.org/10.3758/PBR.15.2.437>
- Papandonatos, G. D., Ott, B. R., Davis, J. D., Barco, P. P., & Carr, D. B. (2015). Clinical utility of the trail-making test as a predictor of driving performance in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2358–2364. <https://doi.org/10.1111/jgs.13776>
- Park, D. C., Polk, T. a, Hebrank, A. C., & Jenkins, L. J. (2010). Age differences in default mode activity on easy and difficult spatial judgment tasks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(January), 75. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.075.2009>
- Park, H., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Hebrank, A., & Park, D. C. (2013). An fMRI study of episodic encoding across the lifespan: Changes in subsequent memory effects are evident by middle-age. *Neuropsychologia*, 51(3), 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.025>
- Park, S. W., Choi, E. S., Lim, M. H., Kim, E. J., Hwang, S. I., Choi, K. I., ... Jung, H. E. (2011). Association Between Unsafe Driving Performance and Cognitive-Perceptual Dysfunction in Older Drivers. *PM and R*, 3(3), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.12.008>
- Parkinson, C., Liu, S., & Wheatley, T. (2014). A Common Cortical Metric for Spatial, Temporal, and Social Distance. *Journal of Neuroscience*, 34(5), 1979–1987. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2159-13.2014>
- Parrot, M., Doyon, B., Démonet, J. F., & Cardebat, D. (1999). Hemispheric preponderance in categorical and coordinate visual processes. *Neuropsychologia*, 37(11), 1215–1225. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00030-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00030-5)

- Pauling, Linus, C., Charles D. (1936). The Magnetic Properties and Structure of the Hemochromogens and Related Substances. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22(3), 159–163. <https://doi.org/10.1073/pnas.22.3.159>
- Pearson, J., Naselaris, T., Holmes, E. A., & Kosslyn, S. M. (2015). Mental Imagery: Functional Mechanisms and Clinical Applications. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(10), 590–602. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.08.003>
- Peer, M., Salomon, R., Goldberg, I., Blanke, O., & Arzy, S. (2015). Brain system for mental orientation in space, time, and person. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), 11072–11077. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504242112>
- Peirce, J. W. (2008). Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2(January), 1–8. <https://doi.org/10.3389/neuro.11.010.2008>
- Perfect, T. J. (1994). What Can Brinley Plots Tell Us About Cognitive Aging? *Journal of Gerontology*, 49(2), P60–P64. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.P60>
- Persichetti, A. S., & Dilks, D. D. (2016). Perceived egocentric distance sensitivity and invariance across scene-selective cortex. *Cortex*, 77, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.02.006>
- Persoon, E., & Fu, K.-S. (1977). Shape Discrimination Using Fourier Descriptors. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 7(3), 170–179. <https://doi.org/10.1109/TSMC.1977.4309681>
- Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K., & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age Differences in Deactivation: A Link to Cognitive Control? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 1021–1032. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.1021>
- Persson, J., Pudas, S., Nilsson, L.-G., & Nyberg, L. (2014). Longitudinal assessment of default-mode brain function in aging. *Neurobiology of Aging*, 35(9), 2107–2117. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.012>
- Pierce, R. S., & Andersen, G. J. (2014). The effects of age and workload on 3D spatial attention in dual-task driving. *Accident Analysis and Prevention*, 67, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2014.01.026>
- Pinker, S. (1984). Visual cognition: An introduction. *Cognition*, 18(1–3), 1–63. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(84\)90021-0](https://doi.org/10.1016/0010-0277(84)90021-0)
- Postma, A., Izendoorn, R., & De Haan, E. H. F. (1998). Sex differences in object location memory. *Brain and Cognition*, 36(3), 334–345. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0974>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Prakash, R. S., Heo, S., Voss, M. W., Patterson, B., & Kramer, A. F. (2012). Age-related differences in cortical recruitment and suppression: Implications for cognitive performance. *Behavioural Brain Research*, 230(1), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.01.058>
- Price, N. S. C., & Born, R. T. (2013). Adaptation to speed in macaque middle temporal and medial superior temporal areas. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(10), 4359–4368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3165-12.2013>
- Pudas, S., Josefsson, M., Rieckmann, A., & Nyberg, L. (2017). Longitudinal Evidence for Increased Functional Response in Frontal Cortex for Older Adults with Hippocampal Atrophy and Memory Decline. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw418>

- Pylyshyn, Z. W. (1981). The imagery debate: Analogue media versus tacit knowledge. *Psychological Review*, 88(1), 16–45. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.88.1.16>
- Raghuram, A., & Lakshminarayanan, V. (2006). Motion perception tasks as potential correlates to driving difficulty in the elderly. *Journal of Modern Optics*, 53(9), 1343–1362. <https://doi.org/10.1080/09500340600619320>
- Raghuram, A., Lakshminarayanan, V., & Khanna, R. (2005). Psychophysical estimation of speed discrimination. II. Aging effects. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision*, 22(10), 2269–2280. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.22.002269>
- Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Ramanoël, S., Hoyau, E., Kauffmann, L., Renard, F., Pichat, C., Boudiaf, N., ... Baci, M. (2018). Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00235>
- Reger, M. A., Welsh, R. K., Watson, G. S., Cholerton, B., Baker, L. D., & Craft, S. (2004). The Relationship Between Neuropsychological Functioning and Driving Ability in Dementia: A Meta-Analysis. *Neuropsychology*, 18(1), 85–93. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.85>
- Rémy, F., Saint-Aubert, L., Bacon-Macé, N., Vayssière, N., Barbeau, E., & Fabre-Thorpe, M. (2013). Object recognition in congruent and incongruent natural scenes: A life-span study. *Vision Research*, 91, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.07.006>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Campbell, K. A. (2008). Neurocognitive ageing and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177–182.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Rieck, J. R., Rodrigue, K. M., Boylan, M. A., & Kennedy, K. M. (2017). Age-related reduction of BOLD modulation to cognitive difficulty predicts poorer task accuracy and poorer fluid reasoning ability. *NeuroImage*, 147(July 2016), 262–271. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.022>
- Roenker, D. L., Cissell, G. M., Ball, K. K., Wadley, V. G., & Edwards, J. D. (2003). Speed-of-processing and driving simulator training result in improved driving performance. *Human Factors*, 45(2), 218–233. <https://doi.org/10.1518/hfes.45.2.218.27241>
- Rosenberg, M. D., Finn, E. S., Scheinost, D., Papademetris, X., Shen, X., Constable, R. T., & Chun, M. M. (2015). A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity. *Nature Neuroscience*, 19(1), 165–171. <https://doi.org/10.1038/nn.4179>
- Roy, M., & Molnar, F. (2013). Systematic review of the evidence for Trails B cut-off scores in assessing fitness-to-drive. *Canadian Geriatrics Journal*, 16(3), 120–142. <https://doi.org/10.5770/cgj.16.76>

- Rubin, G. S., Ng, E. S. W., Bandeen-Roche, K., Keyl, P. M., Freeman, E. E., & West, S. K. (2007). A Prospective, Population-Based Study of the Role of Visual Impairment in Motor Vehicle Crashes among Older Drivers: The SEE Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(4), 1483. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0474>
- Rybash, J. M., & Hoyer, W. J. (1992). Hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial representations: a reappraisal. *Memory & Cognition*, 20(3), 271–276. <https://doi.org/10.3758/BF03199664>
- Rzepecki-Smith, C. I., Meda, S. A., Calhoun, V. D., Stevens, M. C., Jafri, M. J., Astur, R. S., & Pearlson, G. D. (2010). Disruptions in Functional Network Connectivity During Alcohol Intoxicated Driving. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(3), 479–487. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01112.x>
- Saffarian, M., De Winter, J. C. F., & Senders, J. W. (2015). Measuring drivers' visual information needs during braking: A simulator study using a screen-occlusion method. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, 33, 48–65. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2015.07.001>
- Sakai, H., Ando, T., Sadato, N., & Uchiyama, Y. (2018). Speed-related activation in the mesolimbic dopamine system during the observation of driver-view videos. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18792-y>
- Sakihara, K., Hirata, M., Ebe, K., Kimura, K., Yi Ryu, S., Kono, Y., ... Yorifuji, S. (2014). Cerebral oscillatory activity during simulated driving using MEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00975>
- Sala-Llonch, R., Bartres-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Samu, D., Campbell, K. L., Tsvetanov, K. A., Shafto, M. A., Brayne, C., Bullmore, E. T., ... Tyler, L. K. (2017). Preserved cognitive functions with age are determined by domain-dependent shifts in network responsivity. *Nature Communications*, 8(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms14743>
- Schulz, K., Sydekum, E., Krueppel, R., Engelbrecht, C. J., Schlegel, F., Schröter, A., ... Helmchen, F. (2012). Simultaneous BOLD fMRI and fiber-optic calcium recording in rat neocortex. *Nature Methods*, 9(6), 597–602. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2013>
- Schwarzlose, R. F., Swisher, J. D., Dang, S., & Kanwisher, N. (2008). The distribution of category and location information across object-selective regions in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11), 4447–4452. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800431105>
- Schweizer, T. A., Kan, K., Hung, Y., Tam, F., Naglie, G., & Graham, S. J. (2013a). Brain activity during driving with distraction: an immersive fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00053>
- Schweizer, T. A., Kan, K., Hung, Y., Tam, F., Naglie, G., & Graham, S. J. (2013b). Brain activity during driving with distraction: an immersive fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00053>

- Scialfa, C. T., Guzy, L. T., Leibowitz, H. W., Garvey, P. M., & Tyrrell, R. A. (1991). Age differences in estimating vehicle velocity. *Psychology and Aging*, *6*(1), 60–66. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.6.1.60>
- Seidler, R. D., Alberts, J. L., & Stelmach, G. E. (2002). Changes in Multi-Joint Performance with Age. *Motor Control*, *6*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1123/mcj.6.1.19>
- Selander, H., Bolin, I., & Falkmer, T. (2012). Does Automatic Transmission Improve Driving Behavior in Older Drivers? *Gerontology*, *58*(2), 181–187. <https://doi.org/10.1159/000329769>
- Selander, H., Lee, H. C., Johansson, K., & Falkmer, T. (2011). Older drivers: On-road and off-road test results. *Accident Analysis & Prevention*, *43*(4), 1348–1354. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2011.02.007>
- Selfridge, O. G., & Neisser, U. (1960). Pattern Recognition by Machine. *Scientific American*, *203*(2), 60–69.
- Shanmugaratnam, S., Kass, S. J., & Arruda, J. E. (2010). Age differences in cognitive and psychomotor abilities and simulated driving. *Accident Analysis and Prevention*, *42*(3), 802–808. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2009.10.002>
- Sharps, M. J. (1997). Age-related change in visual information processing: Toward a unified theory of aging and visual memory. *Current Psychology*, *16*(3–4), 284–307. <https://doi.org/10.1007/s12144-997-1003-2>
- Shen, X., Finn, E. S., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Chun, M. M., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2017). Using connectome-based predictive modeling to predict individual behavior from brain connectivity. *Nature Protocols*, *12*(3), 506–518. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.178>
- Shinar, D., Tractinsky, N., & Compton, R. (2005). Effects of practice, age, and task demands, on interference from a phone task while driving. *Accident Analysis & Prevention*, *37*(2), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2004.09.007>
- Shmuel, A., Augath, M., Oeltermann, A., & Logothetis, N. K. (2006). Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, *9*(4), 569–577. <https://doi.org/10.1038/nn1675>
- Shmuel, A., Yacoub, E., Chaimow, D., Logothetis, N. K., & Ugurbil, K. (2007). Spatio-temporal point-spread function of fMRI signal in human gray matter at 7 Tesla. *NeuroImage*, *35*(2), 539–552. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.12.030>
- Shmuel, A., Yacoub, E., Pfeuffer, J., Van de Moortele, P.-F., Adriany, G., Hu, X., & Ugurbil, K. (2002). Sustained Negative BOLD, Blood Flow and Oxygen Consumption Response and Its Coupling to the Positive Response in the Human Brain. *Neuron*, *36*(6), 1195–1210. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01061-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01061-9)
- Sihler, A. L. (1994). *New Comparative Grammar of Greek and Latin* (1st Editio). Oxford University Press.
- Silverman, I., Choi, J., & Peters, M. (2007). The Hunter-gatherer theory of sex differences in spatial abilities: Data from 40 countries. *Archives of Sexual Behavior*, *36*(2), 261–268. <https://doi.org/10.1007/s10508-006-9168-6>
- Siman-Tov, T., Bosak, N., Sprecher, E., Paz, R., Eran, A., Aharon-Peretz, J., & Kahn, I. (2017). Early age-related functional connectivity decline in high-order cognitive networks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(JAN), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00330>

- Sirotnin, Y. B., & Das, A. (2009). Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature*, *457*(7228), 475–479. <https://doi.org/10.1038/nature07664>
- Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunningham, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2011). Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, *58*(2), 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>
- Smith, A. T., & Edgar, G. K. (1991). The separability of temporal frequency and velocity. *Vr*, *31*(2), 321–326.
- Smith, A. T., Williams, A. L., & Singh, K. D. (2004). Negative BOLD in the visual cortex: Evidence against blood stealing. *Human Brain Mapping*, *21*(4), 213–220. <https://doi.org/10.1002/hbm.20017>
- Snowden, R. J., & Kavanagh, E. (2006). Motion perception in the ageing visual system: Minimum motion, motion coherence, and speed discrimination thresholds. *Perception*, *35*(1), 9–24. <https://doi.org/10.1068/p5399>
- Song, J., Birn, R. M., Boly, M., Meier, T. B., Nair, V. A., Meyerand, M. E., & Prabhakaran, V. (2014). Age-Related Reorganizational Changes in Modularity and Functional Connectivity of Human Brain Networks. *Brain Connectivity*, *4*(9), 662–676. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0286>
- Sperling, R. A., LaViolette, P. S., O’Keefe, K., O’Brien, J., Rentz, D. M., Pihlajamaki, M., ... Johnson, K. A. (2009). Amyloid Deposition Is Associated with Impaired Default Network Function in Older Persons without Dementia. *Neuron*, *63*(2), 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.003>
- Spreng, R. N., & Schacter, D. L. (2012). Default Network Modulation and Large-Scale Network Interactivity in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, *22*(11), 2610–2621. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr339>
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Viviano, J. D., & Schacter, D. L. (2016). Attenuated anticorrelation between the default and dorsal attention networks with aging: evidence from task and rest. *Neurobiology of Aging*, *45*, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.020>
- Stinchcombe, A., Gagnon, S., Zhang, J., Montembeault, P., & Bedard, M. (2011). Fluctuating Attentional Demand in a Simulated Driving Assessment: The Roles of Age and Driving Complexity. *Traffic Injury Prevention*, *12*(6), 576–587. <https://doi.org/10.1080/15389588.2011.607479>
- Stutts, J. C., Stewart, J. R., & Martell, C. (1998). Cognitive test performance and crash risk in an older driver population. *Accident Analysis & Prevention*, *30*(3), 337–346. [https://doi.org/10.1016/S0001-4575\(97\)00108-5](https://doi.org/10.1016/S0001-4575(97)00108-5)
- Suegami, T., & Laeng, B. (2013). A left cerebral hemisphere’s superiority in processing spatial-categorical information in a non-verbal semantic format. *Brain and Cognition*, *81*(2), 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.10.012>
- Summerfield, C., Greene, M., Wager, T., Egner, T., Hirsch, J., & Mangels, J. (2006). Neocortical Connectivity during Episodic Memory Formation. *PLoS Biology*, *4*(5), e128. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040128>
- Sunaert, S., Van Hecke, P., Marchal, G., & Orban, G. A. (2000). Attention to Speed of Motion, Speed Discrimination, and Task Difficulty: An fMRI Study. *NeuroImage*, *11*(6), 612–623. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0587>
- Thompson, K. R., Johnson, A. M., Emerson, J. L., Dawson, J. D., Boer, E. R., & Rizzo, M. (2012). Distracted driving in elderly and middle-aged drivers. *Accident Analysis and Prevention*, *45*, 711–717. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2011.09.040>

- Traschütz, A., Zinke, W., & Wegener, D. (2012). Speed change detection in foveal and peripheral vision. *Vision Research*, 72, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.08.019>
- Trick, L. M., Toxopeus, R., & Wilson, D. (2010). The effects of visibility conditions, traffic density, and navigational challenge on speed compensation and driving performance in older adults. *Accident Analysis & Prevention*, 42(6), 1661–1671. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2010.04.005>
- Trojano, L., Conson, M., Maffei, R., & Grossi, D. (2006). Categorical and coordinate spatial processing in the imagery domain investigated by rTMS. *Neuropsychologia*, 44(9), 1569–1574. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.017>
- Trojano, L., Grossi, D., Linden, D. E. J., Formisano, E., Goebel, R., Cirillo, S., ... Di Salle, F. (2002). Coordinate and categorical judgements in spatial imagery. An fMRI study. *Neuropsychologia*, 40(10), 1666–1674. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00021-0)
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2015). Prefrontal Engagement and Reduced Default Network Suppression Co-occur and Are Dynamically Coupled in Older Adults: The Default–Executive Coupling Hypothesis of Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(12), 2462–2476. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00869
- Uchiyama, Y., Ebe, K., Kozato, A., Okada, T., & Sadato, N. (2003). The neural substrates of driving at a safe distance: a functional MRI study. *Neuroscience Letters*, 352(3), 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.072>
- Urwyler, P., Gruber, N., Müri, R. M., Jäger, M., Bieri, R., Nyffeler, T., ... Nef, T. (2015). Age-dependent visual exploration during simulated day- and night driving on a motorway: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, 15(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0015-2>
- van der Ham, I. J. M., & Borst, G. (2011). Individual differences in spatial relation processing: Effects of strategy, ability, and gender. *Brain and Cognition*, 76(1), 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.01.008>
- van der Ham, I. J. M., Postma, A., & Laeng, B. (2014). Lateralized perception: The role of attention in spatial relation processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.006>
- van der Ham, I. J. M., Raemaekers, M., van Wezel, R. J. A., Oleksiak, A., & Postma, A. (2009). Categorical and coordinate spatial relations in working memory: An fMRI study. *Brain Research*, 1297(1987), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.088>
- Vatansver, D., Menon, D. K., Manktelow, A. E., Sahakian, B. J., & Stamatakis, E. A. (2015). Default Mode Dynamics for Global Functional Integration. *Journal of Neuroscience*, 35(46), 15254–15262. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2135-15.2015>
- Vaucher, P., Herzig, D., Cardoso, I., Herzog, M. H., Mangin, P., & Favrat, B. (2014). The trail making test as a screening instrument for driving performance in older drivers; a translational research. *BMC Geriatr*, 14, 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-123>
- Venkatesan, U. M., Festa, E. K., Ott, B. R., & Heindel, W. C. (2018). Differential Contributions of Selective Attention and Sensory Integration to Driving Performance in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(05), 486–497. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001291>

- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 849–857. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00071-4)
- Verhaeghen, P., Cerella, J., Semeneć, S. C., Leo, M. A., Bopp, K. L., & Steitz, D. W. (2002). Cognitive efficiency modes in old age: Performance on sequential and coordinative verbal and visuospatial tasks. *Psychology and Aging*, 17(4), 558–570. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.4.558>
- Wallin, C. P., Gajewski, D. A., Teplitz, R. W., Jaidzeka, S. M., & Philbeck, J. W. (2017). The roles for prior visual experience and age on the extraction of egocentric distance. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(1), 91–99. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw089>
- Wang, L., LaViolette, P., O’Keefe, K., Putcha, D., Bakkour, A., Van Dijk, K. R. A., ... Sperling, R. A. (2010). Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *NeuroImage*, 51(2), 910–917. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.046>
- Wang, X. Y., Kang, W. Y., Yang, Q., Zhang, L. Y., Chen, S. D., & Liu, J. (2014). Using gastrocnemius sEMG and plasma ??-synuclein for the prediction of freezing of gait in Parkinson’s disease patients. *PLoS ONE*, 9(2), 1–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089353>
- Ward, A. M., Mormino, E. C., Huijbers, W., Schultz, A. P., Hedden, T., & Sperling, R. A. (2015). Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.028>
- Wechsler, K., Drescher, U., Janouch, C., Haeger, M., Voelcker-Rehage, C., & Bock, O. (2018). Multitasking During Simulated Car Driving: A Comparison of Young and Older Persons. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00910>
- Whelihan, W. M., DiCarlo, M. A., & Paul, R. H. (2005). The relationship of neuropsychological functioning to driving competence in older persons with early cognitive decline. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(2), 217–228. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.07.002>
- White, T., O’Leary, D., Magnotta, V., Arndt, S., Flaum, M., & Andreasen, N. C. (2001). Anatomic and Functional Variability: The Effects of Filter Size in Group fMRI Data Analysis. *NeuroImage*, 13(4), 577–588. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0716>
- Wiener, M., Michaelis, K., & Thompson, J. C. (2016). Functional correlates of likelihood and prior representations in a virtual distance task: Prior and Likelihood in Virtual Distance. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3172–3187. <https://doi.org/10.1002/hbm.23232>
- Williams, P., & Simons, D. J. (2000). Detecting Changes in Novel, Complex Three-dimensional Objects. *Visual Cognition*, 7(1–3), 297–322. <https://doi.org/10.1080/135062800394829>
- Wojtach, W. T., Sung, K., & Purves, D. (2009). An empirical explanation of the speed-distance effect. *PLoS ONE*, 4(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006771>
- Wood, J. M., & Owens, D. A. (2005). Standard Measures of Visual Acuity Do Not Predict Drivers’ Recognition Performance Under Day or Night Conditions. *Optometry and Vision Science*, 82(8), 698–705. <https://doi.org/10.1097/01.opx.0000175562.27101.51>

- Wood, J. M., & Troutbeck, R. (1992). Effect of restriction of the binocular visual field on driving performance. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 12(3), 291–298. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.1992.tb00400.x>
- Wood, J. M., & Troutbeck, R. (1995). Elderly Drivers and Simulated Visual Impairment. *Optometry and Vision Science*, 72(2), 115–124.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, 4(1), 58–73. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:1<58::AID-HBM4>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:1<58::AID-HBM4>3.0.CO;2-O)
- Xu, X., Yuan, H., & Lei, X. (2016). Activation and Connectivity within the Default Mode Network Contribute Independently to Future-Oriented Thought. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep21001>
- Yoshino, K., Oka, N., Yamamoto, K., Takahashi, H., & Kato, T. (2013a). Correlation of prefrontal cortical activation with changing vehicle speeds in actual driving: a vector-based functional near-infrared spectroscopy study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00895>
- Yoshino, K., Oka, N., Yamamoto, K., Takahashi, H., & Kato, T. (2013b). Functional brain imaging using near-infrared spectroscopy during actual driving on an expressway. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00882>
- Zhou, L., Ooi, T. L., & He, Z. J. (2016). Intrinsic spatial knowledge about terrestrial ecology favors the tall for judging distance. *Science Advances*, 2(8). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1501070>
- Zimmerman, G. L., Legge, G. E., & Cavanagh, P. (1995). Pictorial depth cues: a new slant. *Journal of the Optical Society of America A*, 12(1), 17. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.12.000017>

ANEXOS

Eudave L, Martínez M, Luis EO, Pastor MA. Default-mode network dynamics are restricted during high speed discrimination in healthy aging: Associations with neurocognitive status and simulated driving behaviour. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11):4196-4212. <https://doi.org/10.1002/hbm.24240>

