



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**APRENDIZAJE VISUOMOTOR BAJO CONDICIONES DE
RETROALIMENTACIÓN CONGRUENTE E INCONGRUENTE EN
ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 2**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

ISRAEL VACA PALOMARES

COMITÉ TUTOR

Tutor Principal: Dr. Juan Fernández Ruiz, Facultad de Medicina, UNAM

Tutor Adjunto: Dra. Judith Salvador Cruz, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM

Tutor Externo: Dr. Antonio Zainos Rosales, Instituto de Fisiología Celular, UNAM

Jurado A: Dr. Fructuoso Ayala Guerrero, Facultad de Psicología, UNAM

Jurado B: Dra. Marie-Catherine Boll Woehrlen, PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO
EN PSICOLOGÍA

MÉXICO, D. F. ABRIL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Dr. Juan Fernández Ruiz

Mtra. Rosalinda Díaz

Dra. Judith Salvador Cruz

Dra. Marie-Catherine Boll Woehrlen

Dr. Antonio Zainos Rosales

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero

Por el tiempo y esfuerzo dedicados al trabajo; por sus valiosos comentarios; por todo lo que he aprendido a su lado durante el desarrollo del proyecto.

Dr. Juan Fernández Ruiz: Juan, eres una excelente persona, has este momento el único científico verdadero que conozco; y mira que he convivido con muchos que presumen serlo. De verdad muchas gracias por darme la oportunidad de aprender como hacer ciencia; espero seguir colaborando contigo. Muchas gracias Juan. Ojalá muchas más personas puedan aprender contigo.

Mtra. Rosalinda Díaz: Rosi muchas muchas gracias, mucho de este trabajo lo hiciste tu. Gracias por ser una excelente amiga y consejera, no es broma cuando digo que sin ti el laboratorio no existiría, “no te vayas”... Espero que sigamos trabajando juntos. Muchas gracias Rosi.

Guadalupe: Gracias por cambiar todo todo en solo 15 días. ¿Como lo hiciste? Eres una parte muy muy grande de esta vida. Quiero seguir aprendiendo a tu lado. Muchas muchas Gracias...

Crispina Palomares Medina; Conrado Enrique Vaca Gonzales: Por se mis guías a lo largo de la vida; por apoyarme en todas las decisiones que he tomado; por su apoyo incondicional en todos mis proyectos; por el apoyo moral, emocional y económico. Por haberme dado la vida.

Ana Lucia Vaca Palomares; Diego Vaca Palomares: Por soportarme y apoyarme incondicionalmente en os malos ratos (que no son pocos). Y por los momentos tan buenos que me han permitido pasar a su lado. Siempre siempre pueden contar conmigo.

ISRAEL VACA PALOMARES

ÍNDICE

RSUMEN	V
ABSTRACT	VI
APÉNDICE A Lista de Figuras	VII
APÉNDICE B Lista de Tablas	VIII
INTRODUCCIÓN	IX
1. ANTECEDENTES	1
1.1 Marco general para estudiar el Aprendizaje Motor	1
1.1.1 Extracción de la Información	4
1.1.2 Generación de Estrategias	6
1.1.3 Tipos de Control Motor	7
1.2 Tipos de Aprendizaje motor	10
1.2.1 Aprendizaje Basado en el Error	10
1.2.2 Aprendizaje por Reforzamiento	12
1.2.3 Aprendizaje Dependiente de Uso	13
1.3 Representaciones Internas del Aprendizaje Motor	14
1.3.1 Modelos Internos	14
1.3.2 Primitivas Motoras	16
1.3.3 Atribución de la Señal de Error	17
1.3.4 Estructura de la Tarea	19
1.4 Integración Sensoriomotora	20
1.4.1 Aprendizaje Visuomotor	21
1.4.2 Características Generales de la Adaptación	24
1.4.3 Mecanismos del Aprendizaje Visuomotor	25

1.5 Adaptación a Prismas	27
1.5.1 Paradigma Experimental	29
1.5.2 Proceso de Adaptación	30
1.5.3 Bases Neurales	35
1.5.3.1 Bases Neurales del Aprendizaje Visuomotor	36
1.5.3.2 Bases Neurales de la Adaptación a Prismas	38
1.6 Modelos en la Generación y Control de Procesos Cognoscitivos	42
1.6.1 Corteza Prefrontal y Control por Modelo Interno	42
1.6.2 Corteza Temporoparietal y Control por Modelo Interno	43
1.6.3 Cerebelo y Control por Modelo Interno	45
1.6.3.1 Anatomía Funcional	46
1.6.3.2 Procesamiento de Información en el Cerebelo	51
1.6.3.3 Control por Modelo Interno	55
1.7 Participación del Cerebelo en Procesos Cognoscitivos	57
1.7.1 Procesos de Pensamiento Implícito y Explícito	57
1.7.2 Predicción de Errores y Atención	59
1.7.3 Planeación y Memoria de Trabajo	60
1.8 Ataxia Espinocerebelosa	62
1.8.1 Clasificación	62
1.8.2 Ataxias Espinocerebelosas	63
1.8.3 Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2	65
1.8.3.1 Caracterización Clínica y Genética	66
1.8.3.2 Funcionamiento Cognoscitivo	68

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	72
2.1 Justificación Teórica	72
2.2 Justificación Metodológica	73
2.3 Pregunta de Investigación	74
2.4 Objetivos	74
2.5 Hipótesis	74
2.6 Variables	75
2.6.1 Independiente	75
2.6.2 Dependiente	76
3. MÉTODO	77
3.1 Población	77
3.2 Instrumentos	78
3.3 Procedimiento	79
3.4 Análisis de Datos	83
4. RESULTADOS	87
4.1 Descripción de las Poblaciones	87
4.1.1 Control	87
4.1.2 Presintomático	87
4.1.3 ATXE2	87
4.2 Análisis del Desempeño Motor	88
4.3 Desplazamiento del Campo Visual	89
4.3.1 Magnitud de Adaptación y Post-Efecto	90
4.3.2 Porcentaje de Adaptadores y No adaptadores	91

4.4 Inversión del Campo Visual	92
4.4.1 Magnitud de Adaptación y Post-Efecto	93
4.4.2 Porcentaje de Adaptadores y No adaptadores	95
4.5 Análisis de los grupos CON y ATXE2	96
4.5.1 Desempeño Motor	96
4.5.2 Desplazamiento del Campo Visual	97
4.5.3 Inversión del Campo Visual	97
4.5.4 Aprendizaje Basado en el Error y Aprendizaje Estratégico	99
4.6 Análisis del grupo ATXE2	99
4.6.1 Desempeño Motor	100
4.6.2 Desplazamiento del Campo Visual	101
4.6.3 Inversión del Campo Visual	101
4.7 Análisis del Funcionamiento Cognoscitivo	103
4.7.1 Deterioro Motor y Funcionamiento Cognoscitivo	108
4.7.2 Aprendizaje Visuomotor y Funcionamiento Cognoscitivo	110
5. DISCUSIÓN	112
5.1 Aprendizaje Visuomotor	112
5.1.1 Adaptación en condiciones con retroalimentación congruente	113
5.1.2 Adaptación en condiciones con retroalimentación incongruente ..	114
5.2 Funcionamiento Cognoscitivo	118
5.3 Funcionamiento Cognoscitivo y Deterioro Motor	122
5.4 Funcionamiento Cognoscitivo y Aprendizaje Visuomotor	124
6. CONCLUSIÓN	127
7. BIBLIOGRAFÍA	128

RESUMEN

El cerebelo participa en procesos cognoscitivos como memoria, atención, generación de estrategias y aprendizaje visuomotor. El estudio de pacientes con patologías neurodegenerativas como las Ataxias Espinocerebelosas Autosómicas Dominantes, ha mostrado que la degeneración del Sistema Olivopontocerebeloso deteriora la ejecución en tareas visuomotoras dependientes de aprendizaje basado en el error. A la fecha, no está claro si dicho sistema participa en procesos de aprendizaje estratégico y procesos cognoscitivos relacionados con funciones ejecutivas y generación de estrategias. Evaluamos el desempeño de 41 pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2, 34 voluntarios sanos y 25 portadores presintomáticos en dos tareas de adaptación a prismas, una dependiente de aprendizaje basado en el error y otra dependiente de aprendizaje estratégico; así como su ejecución en pruebas de aprendizaje de inversiones, cambio de set atencional, planeación espacial, control motor, memoria episódica y memoria de trabajo visuoespacial. Los pacientes presentan deterioro en ambas tareas visuomotoras, la tarea de aprendizaje basado en el error correlacionó con el deterioro motor mientras la tarea dependiente de aprendizaje estratégico no; se detectaron tiempos de reacción disminuidos, fallas en aprendizaje de inversiones y dificultades en planeación visuoespacial, déficits que pudieran estar relacionados con la generación de estrategias. Los datos apoyan que el cerebelo y estructuras relacionadas como núcleos del puente y oliva inferior tienen un papel importante en el funcionamiento cognoscitivo de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2.

Palabras clave: Aprendizaje visuomotor, Ataxia Tipo 2, Cerebelo, Disociación de aprendizaje, Deterioro motor, Planeación y Generación de estrategias.

ABSTRACT

It has been shown that the cerebellum is involved in cognitive processes such as memory, attention, generation of strategies and visuomotor learning. The study of patients with neurodegenerative diseases such as Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxias has shown that Olivopontocerebellar degeneration impairs error-based learning processes. Nowadays, the possible role of this system in strategic-based learning and cognitive processes related to executive functions and generation of strategies is currently unknown. We tested the performance of 41 patients with Spinocerebellar Ataxia Type 2, 34 healthy volunteers and 25 presymptomatic carriers in two tasks of prism adaptation, one that depends on error-based learning and the other that depends on strategic-based learning; as well as participants' performance on learning inversion, attentional set shift, spatial planning, motor control, episodic memory and visuospatial working memory. Patients have deficits in both visuomotor tasks; however, while error-based learning task deficits correlated with the motor impairment, the strategic-dependent task did not correlate with any motor measure; and we found diminished reaction time, learning inversion deficits and difficulties in visuospatial planning, impairments that may be related to generation of strategies. Our results support that the cerebellum and related structures such as pontine nuclei and inferior olive have an important role in cognitive functioning of Spinocerebellar Ataxia patients.

Keywords: Visuomotor learning, Ataxia Type 2, Cerebellum, Learning dissociation, Motor impairment, Planning, Strategies generation.

APÉNDICE A Lista de Figuras

Gráfica 1. Desempeño Motor para CON, PS y ATXE2	88
Gráfica 2. Lanzamientos en Desplazamiento para CON, PS y ATXE2	89
Gráfica 3. Adaptación y Post-Efecto en Desplazamiento para CON, PS y ATXE2	90
Gráfica 4. Adaptadores y No Adaptadores en Desplazamiento para CON, PS y ATXE2	91
Gráfica 5. Lanzamientos en Inversión para CON, PS y ATXE2	92
Gráfica 6. Adaptación y Post-Efecto en Inversión para CON, PS y ATXE2	94
Gráfica 7. Adaptadores y No Adaptadores en Inversión para CON, PS y ATXE2	95
Gráfica 8. Desempeño Motor para CON y ATXE2	96
Gráfica 9. Adaptación y Post-Efecto en Ambas Condiciones para CON y ATXE2	98
Gráfica 10. Adaptadores y No Adaptadores en Ambas Condiciones para CON y ATXE2	98
Gráfica 11. Desempeño Motor para SARA-bajo y SARA-alto	100
Gráfica 12. Adaptación y Post-Efecto en Ambas Condiciones para SARA-bajo y SARA-alto	102
Gráfica 13. Adaptadores y No Adaptadores en Ambas Condiciones para SARA-bajo y SARA-alto	102

APÉNDICE B Lista de Tablas

Tabla 1. ANOVA para CON, PS y ATXE2 de variables CANTAB	104
Tabla 2. Prueba <i>t</i> para CON y PS de variables CANTAB	105
Tabla 3. Prueba <i>t</i> para CON y ATXE2 de variables CANTAB	107
Tabla 4. Prueba <i>r</i> de variables CANTAB y SARA para ATXE2	109
Tabla 5. Prueba <i>t</i> para SARA-alto y SARA-bajo de variables CANTAB	110
Tabla 6. Prueba <i>r</i> de variables CANTAB y variables AV para ATXE2	111

INTRODUCCIÓN

Los componentes del movimiento adaptativo de orden superior son el Contenido y el Tiempo; sus dimensiones de regulación la Ejecución, la Táctica y la Estrategia; elementos comunes a todas las acciones voluntarias que permiten saber al ser humano como y cuando ejecutar un movimiento complejo (Ward, 2010). De este modo el movimiento requiere activación organizada de grupos musculares en secuencias temporales específicas que consideran las características del ambiente; además de la inhibición simultánea de músculos opuestos para formar tácticas de movimiento (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006; Ward, 2010). Esto nos permite realizar acciones respondiendo a demandas del ambiente, y en caso de ser necesario, corregir errores derivados de perturbaciones ambientales o características del individuo como patologías que afecten al sistema motor y/o sistemas sensoriales.

Para saber como responde el sistema a las demandas ambientales debemos estudiar los diferentes procesos y representaciones que permiten aprender. El aprendizaje motor puede separarse dependiendo del tipo de información que usa el sistema. Así, los principales procesos en el marco del control motor son el aprendizaje basado en el error (Wolpert et al., 2011); aprendizaje por reforzamiento (Izawa & Shadmehr, 2011); y aprendizaje dependiente de uso (Verstynen & Sabes, 2001). Estos procesos dependen en gran medida de las representaciones que la memoria motora tenga en el sistema nervioso (Wolpert & Flanagan, 2001). Esta memoria está dada por transformaciones entre variables sensoriales y motoras que representan características específicas de la relación entre el cuerpo y el ambiente (Wolpert et al., 2011).

La ejecución adecuada de un acto motor necesita una recopilación eficientemente de la información relevante para su posterior procesamiento (Najemnik & Geisler, 2005); ya que el sistema tiene la información para crear un comando motor debe generar una estrategia que le

permita ejecutar la acción (Gold & Shadlen, 2007); y finalmente el sistema será guiado por control motor predictivo o de anticipación (Wolpert & Ghahramani, 2000); control reactivo o de retroalimentación (Wolpert & Flanagan, 2001); o control biomecánico (Franklin et al., 2007) según las características del sistema y el ambiente.

La conducta motriz humana requiere un funcionamiento adecuado de habilidades como la Integración Sensoriomotora y el Aprendizaje Visuomotor. La primera se refiere a la capacidad del sistema nervioso para integrar información de diferentes sistemas sensoriales y paralelamente ejecutar una conducta voluntaria como respuesta a exigencias específicas del ambiente (Krakauer & Mazzoni, 2011). Y la segunda se trata de mejorar acciones motoras guiadas por retroalimentación visual a través de la práctica (Ferrel, Bard, & Fleury, 2001). Su impacto y relevancia se observa en personas que presentan deficiencias en estas habilidades como pacientes con ataxia óptica o ataxias espinocerebelosas (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Vaca-Palomares et al., 2013); las dificultades de estos pacientes han motivado la investigación acerca de la forma en que el sistema integra información visual y motora. Para estudiar este fenómeno se han usado pruebas donde se debe mover el brazo hacia metas específicas tratando de compensar a perturbaciones del ambiente de trabajo mediante Transformaciones Cinemáticas o Transformaciones Dinámicas. Estos modelos han generado una herramienta útil al incorporar la ejecución motora de bajo nivel y la cognición de alto nivel permitiendo hacer generalizaciones más adecuadas de los resultados (Krakauer & Mazzoni, 2011).

Para estudiar el aprendizaje visuomotor se han usado pruebas como la adaptación a prismas donde se provocan distorsiones ópticas como el desplazamiento lateral del campo visual (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999) donde se experimentan perturbaciones (cinemáticas) de la retroalimentación visual provocando errores durante la ejecución. Estos fenómenos obligan

al sistema a compensar la perturbación aprendiendo a reducir errores en la predicción sensorial modificando ensayo a ensayo la relación sensoriomotora mediante un MAF (Mazzoni & Krakauer, 2006). Sin embargo, dadas ciertas condiciones ambientales como una retroalimentación visual incongruente el sistema emplearía mecanismos de corrección como el Aprendizaje Estratégico (Taylor & Ivry, 2012; Lillicrap et al., 2013) que estaría relacionado con procesos cognoscitivos como memoria, planeación y generación de estrategias (Lillicrap et al., 2013).

Entre las principales estructuras cerebrales vinculadas con aprendizaje visuomotor de distorsiones del mundo visual se encuentra el cerebelo (Criscimagna-Hemminger, Bastian, & Shadmehr, 2010; Tseng et al., 2007). Se conoce una doble disociación entre diferentes regiones cerebelosas y su contribución con diferentes tipos de adaptación. La atrofia de zonas lateral e intermedia del lóbulo anterior afecta la adaptación a campos de fuerza; mientras que atrofia de la zona intermedia del lóbulo posterior afecta la adaptación a rotaciones visuomotoras (Rabe et al., 2009). También sabemos que el cerebelo participa en procesos como la adaptación a prismas ya que infartos de la arteria cerebelosa inferior provocan deterioro parcial o total en la adaptación; mientras que en infartos de la arteria cerebelosa superior se preserva la adaptación. (Martin et al., 1996). Estudios de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 que afecta principalmente células de Purkinje en cerebelo y se hereda de manera autosómica dominante, muestra que el deterioro en adaptación depende del grado de mutación sin deterioro en Post-efecto mostrando falta de correlación entre ambos procesos. (Fernandez-Ruiz et al., 2007); además, la neurodegeneración afecta diferencialmente la adaptación a perturbaciones con distinto tipo de retroalimentación sugiriendo la participación de diferentes procesos de aprendizaje (Vaca-Palomares et al., 2013).

La búsqueda de estrategias para tratar a pacientes con enfermedades neurológicas del sistema motor ha motivado el estudio de dichos padecimientos desde el punto de vista de los procesos mentales y estructuras cerebrales involucradas en la integración sensoriomotora, aprendizaje visuomotor, y funciones cognoscitivas relacionadas que son capacidades fundamentales para el ser humano. La interacción entre estos procesos y su posterior modificación podría afectar la efectividad de las estrategias terapéuticas para tratar a los pacientes. El aprendizaje visuomotor (Fernandez-Ruiz et al., 2007) y las funciones cognoscitivas superiores (Bürk et al., 1999; Le Pira et al., 2002) se ven afectadas en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 quienes presentan degeneración del Sistema Olivopontocerebeloso (Dürr et al., 1995; Manto, 2005; Orozco et al., 1989). Así, surge la necesidad de estudiar los mecanismos empleados por el humano para realizar conductas relacionadas con aprendizaje visuomotor; la relación entre la degeneración neural y el aprendizaje visuomotor; la influencia de diferentes variables propias de la enfermedad en los procesos de aprendizaje visuomotor; y el vínculo entre distintos mecanismos de aprendizaje visuomotor y procesos cognoscitivos superiores para adaptar a diferentes características ambientales.

1. ANTECEDENTES

1.1 Marco general para el estudio del Aprendizaje Motor

En la vida diaria nos enfrentamos a situaciones complejas como aprender a tocar un instrumento musical u otras no tan complejas como lanzar una pelota. Esta última situación la podemos considerar una de las formas más básicas de cambio y fácil de observar dentro del amplio repertorio de conductas que puede realizar el ser humano, aunque esto no signifique que sea la más sencilla de explicar o predecir. La conducta motriz o manifiesta puede definirse como la actividad observable de los músculos y órganos, y su explicación requiere una definición de los conceptos Estímulo y Respuesta. Para animales con Sistema Nervioso (SN) un Estímulo Externo (E) actúa sobre un Animal (B), este acontecimiento del medio de B activa algún sistema neuromuscular de B que es directa o indirectamente sensible a E. Entonces una Respuesta Manifiesta (R) de B a E es un cambio en la conducta manifiesta de B producido o influenciado por el SN de B activado por E. En este marco el SN funciona como la variable reguladora; así, cuando E actúa sobre B, el SN de B controla la ejecución de R, de tal manera que R está determinada por E y por el estado del SN en el momento en que E (o su transducción) alcanza SN (Bunge & Ardilla, 2002).

De manera general podemos decir que los componentes del movimiento adaptativo de orden superior son el Contenido y el Tiempo; y sus dimensiones de regulación son la Ejecución, la Táctica y la Estrategia. Estos elementos comunes a las acciones voluntarias permiten saber al ser humano como y cuando ejecutar un movimiento complejo (Ward, 2010). De acuerdo al marco general descrito en el párrafo anterior, un movimiento requiere la activación organizada de un conjunto de músculos en una secuencia temporal específica que toma en cuenta las características particulares del ambiente; así como la inhibición simultánea de mús-

culos opuestos que forman las tácticas del movimiento. Esta activación secuencial y coordinada de movimientos específicos en el tiempo forma acciones dirigidas a metas, y constituye el nivel superior en el control jerárquico del movimiento (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006; Ward, 2010). El nivel superior permite la planeación de acciones basadas en las metas e intenciones del individuo, a diferencia de los otros niveles donde están los sistemas perceptual y motor que interactúan de forma más directa con el mundo exterior. En el nivel superior se realiza el Control Estratégico del Movimiento que involucra planeación y monitoreo en el contexto de los cambios ambientales e internos del organismo (Ward, 2010); el marco temporal a este nivel varía considerablemente dependiendo del tipo de acción que se realice. Pensemos en la preparación y posterior ejecución de una pieza musical completa. Acciones en el corto plazo como practicar una parte específica de la pieza y después repetirla determinado número de veces, involucran la evocación de patrones de movimiento almacenados relacionados con dicha actividad, estos programas motores se encuentran almacenados en áreas del lóbulo parietal izquierdo (Ward, 2010). Por el contrario, acciones en el largo plazo involucran control del movimiento dentro de contextos más amplios. Así, se requiere mediar la práctica de una parte específica de la pieza con otras acciones relacionadas en el momento de ejecutar la pieza completa, acciones que necesitan también la participación de áreas en el lóbulo frontal (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006).

Acciones como las descritas anteriormente generalmente se dirigen a objetos externos y requieren un análisis visual inicial. Después de este análisis la información diverge en dos vías especializadas, una para reconocer objetos (vía del “que” o ventral) y otra para localizar objetos (vía del “como/donde” o dorsal). Además es necesaria una adecuada integración de información visual e información somatosensorial para interactuar adaptativamente con los objetos externos (Ward, 2010). Esta integración somatosensorial se refiere a un grupo de pro-

cesos que vinculan información procedente de los diferentes sistemas sensoriales, y paralelamente ejecutan una determinada conducta motora voluntaria como respuesta a las exigencias específicas del entorno (Manto et al., 2012). Como la información relacionada a la localización de los objetos se codificó en receptores sensoriales de la retina (como conos y bastones), es necesario tomar en cuenta la posición de los receptores (como la dirección de la mirada y la posición de la cabeza). Para esto, las transformaciones sensoriomotoras vinculan el conocimiento de los objetos en el espacio y el conocimiento de la posición del cuerpo para interactuar con los objetos haciendo un co-registro de los dos tipos de información en un marco de referencia espacial común (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006; Ward, 2010).

De este modo tenemos un marco de referencia para el estudio del Aprendizaje Motor (AM) y los procesos cognoscitivos que permiten integrar información de los Sistemas Sensoriales y el Sistema Motor (SM). Este marco nos permite estudiar como el ser humano realiza acciones en respuesta a las demandas del ambiente, y en caso de ser necesario, corregir errores derivados de perturbaciones ambientales o características internas del individuo como serían patologías que afecten al SM y/o los diferentes Sistemas Sensoriales.

1.1.1 Extracción de la Información

Para ejecutar exitosamente una acción motora se requiere una eficiente recopilación de la información relevante para la acción, y el posterior procesamiento de esta. La extracción de información se considera un proceso activo ya que todo lo que vemos, oímos y tocamos influye nuestros movimientos; a su vez nuestros movimientos influyen lo que vemos, oímos y tocamos. Los sistemas encargados de la extracción de información (por lo menos en tareas de búsqueda visual) generalmente funcionan minimizando el costo de una función dada ciertas restricciones, proceso que se ha denominado principio de extracción óptima. Así, tenemos que durante la búsqueda visual de un objetivo que se encuentra entre varios distractores, se realizan movimientos sacádicos hacia la posición que minimiza la incertidumbre (o diferencia) entre las posibles localizaciones del objetivo. Estos datos sugiere que el SM realiza un aprendizaje activo, eligiendo lugares donde muestrear información sensorial de manera que sea más informativa para la tarea (Najemnik & Geisler, 2005). También sabemos que cuando se está aprendiendo a controlar un cursor para alcanzar un objetivo que requiere un mapeo visuomotor nuevo, los movimientos oculares varían según las diferentes etapas del aprendizaje. En el aprendizaje inicial la mirada esta reactiva persiguiendo el cursor y después de un periodo de práctica (que puede variar con las características del experimento) se fija la mirada en el objetivo (Sailer, Flanagan, & Johansson, 2005); esto sugiere que durante las diferentes etapas de aprendizaje el sistema necesita información diferente. Una vez que el SM hizo el muestreo de información sensorial aún debe extraer de manera selectiva la información ya que los recursos de atención y sistemas para el procesamiento de información son limitados. Entonces, en la siguiente fase del proceso de extracción se debe filtrar la información sensorial entrante con base en las características de la tarea actual; como ejemplo de este filtrado tenemos las tareas motoras donde los participantes con frecuencia solo son conscientes

de cambios grandes en la entrada de información. El caso de la distorsión del campo visual por un prisma que provoca un desplazamiento lateral es un fenómeno de este tipo; aquí el sistema extrae y procesa información solo en el momento que es necesaria para guiar una acción. (Bays & Wolpert, 2007). De este modo, podemos hablar de un proceso de AM que restringe el procesamiento sensorial básico y las capacidades del sistema perceptual.

Uno de los fenómenos más importantes del AM son las características del flujo de información sensorial de entrada al sistema; esta información se caracteriza por retardos temporales y ruido ocasionados por fluctuaciones aleatorias e impredecibles de origen neural, neuromuscular o ambiental. Acorde con estas características del flujo de información hay al menos tres procesos que pueden mejorar la precisión de la información sensorial entrante (Wolpert, Diedrichsen, & Flanagan, 2011). 1) Se pueden combinar múltiples flujos de información sensorial unimodal y entre diferentes modalidades sensoriales para alcanzar estimados que reduzcan los efectos del ruido (Ernst & Bühlhoff, 2004). 2) Aprendiendo las posibles configuraciones del ambiente (mediante inferencias Bayesianas) basadas en decisiones estadísticas, que usan observaciones previas para calcular o actualizar la probable distribución de variables ocultas para ajustar el parámetro estimado (Körding & Wolpert, 2006). Y 3) Combinando estos procesos con los modelos internos del cuerpo que asignan comandos motores mediante una copia del comando motor de salida denominada Copia Eferente (CE), se pueden predecir las consecuencias sensoriales de una acción ante las entradas sensoriales. Así, la inferencia Bayesiana puede usarse para estimar el estado del cuerpo y el ambiente en el tiempo (Vaziri, Diedrichsen, & Shadmehr, 2006). Mediante este proceso el sistema asegura que la información utilizada le permitirá generar los comandos motores adecuados para ejecutar una acción de manera eficaz y adaptativa.

1.1.2 Generación de Estrategias

Una vez que el sistema sistema tiene la información para crear un comando motor se debe generar una estrategia que le permita ejecutar la acción de manera adecuada. La mayoría de las acciones motoras del ser humano involucran tomar una decisión; este proceso usa información extraída durante el desarrollo de la tarea para determinar que tipo de movimiento hacer y cuando hacer dicho movimiento (Gold & Shadlen, 2007). Uno de los modelos más usados para estudiar la toma de decisiones relacionada a la selección de comandos motores para ejecutar una acción es la medición de los movimientos sacádicos oculares. Aquí el participante debe decidir si mirar a la izquierda o derecha con base en el movimiento de puntos presentados en una pantalla. Se diseñó una tarea considerando como la información sensorial acumulada (denominada variable de decisión) apoya una u otra alternativa. Así, la precisión de la elección y el tiempo de reacción se explican por un modelo en el cual la variable de decisión alcanza un límite positivo y negativo (Gold & Shadlen, 2007). Trabajos recientes que estudian la relación entre la toma de decisión y las tareas motoras muestran que la distinción entre los componentes sensoriomotores, perceptuales y cognoscitivos de la tarea no es clara. Esta falta de distinción entre los procesos ha generado trabajo encaminado a saber cómo el SM optimiza las acciones basado en recompensa. Se sabe que en muchas tareas cognoscitivas explícitas los participantes hacen juicios que no resultan óptimos cuando se enfrentan a decisiones con resultados inciertos (Resulaj, Kiani, Wolpert, & Shadlen, 2009); pero, cuando se enfrentan a variantes de la misma tarea, frecuentemente toman decisiones muy cercanas a la ejecución óptima. Cuando el participante hace movimientos de señalamiento a configuraciones de un blanco con diferentes regiones de recompensa o penalización, se ha visto que elige una localización promedio para minimizar la variabilidad adquirida con los ensayos (Trommershäuser, Maloney, & Landy, 2008). De esta manera, las variables que determinan los co-

mandos motores adecuados para acciones específicas tienen límites, esto lleva al sistema a elegir una localización promedio reduciendo la incertidumbre acerca de la localización del blanco.

1.1.3 Tipos de Control Motor

Si el sistema conoce la información que le permitirá generar comandos motores y elegir una estrategia que resulte en una acción adaptativa para B, entonces debe procesar dicha información para controlar adecuadamente las R ante situaciones específicas. Cuando se trata de estudiar el procesamiento de actos motores generalmente se hace mediante tres tipos de control. 1) El Control Predictivo o por Anticipación se refiere a una retroalimentación anticipada; esta resulta crítica debido a los retardos en la retroalimentación que recibe el Sistema Sensoriomotor ya que estos retardos le impiden informar acerca de los errores en el comando motor. Al generarse un comando motor basado en un estado deseado la información que surge de los errores cometidos durante el movimiento no llega al sistema. Este tipo de control opera basado en un Modelo de Anticipación Avanzada (MAv) que representa la relación causal entre las acciones y sus consecuencias estimando entradas sensoriales futuras basado en comandos motores de salida; de este modo anticipa el cambio de estado en el SM como resultado de un comando motor. El mecanismo funciona enviando una CE (o descarga corolaria) del comando motor descendente que llega al Sistema Sensoriomotor para actuar como simulador neural del sistema músculo-esquelético que interactúa con el ambiente (Wolpert & Ghahramani, 2000). 2) El Control Reactivo o por Retroalimentación usa información sensorial de entrada para actualizar los comandos motores que están en marcha. Se hace una comparación entre el estado deseado y el estado real para generar una señal de error que ayuda a generar un comando motor. En este caso un Modelo Inverso (MIv) calcula los comandos motores de salida a partir de

entradas sensoriales; este puede determinar comandos motores necesarios para producir movimientos específicos necesarios y alcanzar una consecuencia sensorial deseada (Wolpert & Flanagan, 2001). Y 3) El Control Biomecánico que involucra la modulación de los movimientos de la extremidad utilizada para realizar la acción motora (Franklin et al., 2007).

Como ya se ha enfatizado anteriormente, la mayoría de las acciones cotidianas del ser humano se realizan con demoras temporales en la información sensorial asociadas a la transducción de los receptores, la conducción neural, el procesamiento central y la activación muscular. Tomando en cuenta estas características tenemos que un comando motor óptimo para una acción determinada dependerá del Control por Anticipación (Wolpert et al., 2011). Este proceso podemos ejemplificarlo con las acciones realizadas por un músico que ejecuta una pieza. Cuando un percusionista levanta la baqueta para realizar un golpe al tambor calcula la fuerza necesaria para levantar el objeto usando las yemas de sus dedos anticipando el peso del objeto; esta predicción requiere una representación adecuada de la conducta corporal y las características ambientales, dadas por un MAV (Wolpert & Flanagan, 2001). Aunque la conducta sensoriomotora se haya ejecutado eficazmente aún puede necesitarse un cálculo adecuado del comando motor a partir de la información sensorial, resultando en una estrecha relación entre los mecanismo de Control por Anticipación y Control Reactivo. Cuando la retroalimentación indica al sistema falta de coincidencia entre la consecuencia sensorial predicha y la real pueden iniciarse acciones de corrección y actualización de información para mejorar las acciones futuras (Flanagan, Bowman, & Johansson, 2006). Esta corrección y actualización se apoya en la capacidad del sistema para monitorear y predecir en tiempo real las variables relevantes para la dinámica de la tarea y combinar estas predicciones con cambios aprendidos (Wagner & Smith, 2008). Estas R eficaces dependientes del contexto sugieren que el Sistema Nervioso Central (SNC) tiene controladores de retroalimentación que continuamente convier-

ten entradas sensoriales en salidas motoras, estos pueden modificarse de acuerdo a las metas del individuo mediante la optimización del consumo de energía y las limitaciones en la precisión de la ejecución. Esta optimización crea controladores de retroalimentación que varían en el tiempo y conducen movimientos en función de combinar precisión y esfuerzo: este fenómeno es consistente con el marco teórico del Modelo de Control Óptimo por Retroalimentación (COR) (Todorov, 2004). Una característica importante del COR es la mínima intervención que consiste en crear controladores de retroalimentación que únicamente corrigen variaciones perjudiciales para la meta de la acción. A pesar de la distinción hecha, sabemos que muchas tareas involucran la combinación de los tres mecanismos, y la contribución de cada uno dependerá de la naturaleza de la tarea. De este modo tenemos que el control de los procesos motores se realiza principalmente por mecanismos de Control por Anticipación y Control Reactivo; en el primero de ellos no se toma en cuenta la retroalimentación sensorial superando la dificultad del retraso en el procesamiento de esta, y en el segundo mecanismo se utiliza la información sensorial para monitorear la acción y corregir los errores mientras se realiza el movimiento.

1.2 Tipos de Aprendizaje Motor

En los apartados anteriores se discutió como el SM es capaz de extraer información relevante para la ejecución de una tarea; como genera la estrategia para solucionar dicha tarea; y que tipos de control motor son necesarios para una ejecución exitosa. Con la finalidad de entender como se dan esos cambios a nivel neural se necesita estudiar los diferentes procesos y representaciones que permiten alcanzar el aprendizaje. De este modo el AM puede separarse dependiendo del tipo de información que el sistema usa para aprender; así nos enfocamos en el estudio de los procesos más relevantes para el entendimiento del aprendizaje sensoriomotor.

1.2.1 Aprendizaje Basado en el Error

Los procesos de AM pueden distinguirse por el tipo de información que el SM usa como señal para aprender después de cometer errores en los comandos motores. Cuando se realiza una acción motora el Sistema Sensoriomotor detecta el resultado de la acción y lo compara con el resultado deseado o predicho. La información generada por los errores de predicción sensorial (MAv) informan al sistema que no alcanzó la meta y le especifica la forma particular en la que se cometió el error. Para usar esta información el SN debe estimar como varía el error respecto de cada componente del comando motor; si el sistema conoce la variación real todos los componentes podrán ser ajustados para reducir el error. Como se ha mencionado, la estimación de la variación en el error puede afectarse por el ruido ocasionando que el mismo error genere comandos de ajustes muy diferentes; haciendo posible reducir el error en situaciones ambientales diversas (Wolpert et al., 2011). En casos como este se propone que el Aprendizaje Basado en el Error (ABE) es el proceso que permite aprender en los diferentes paradigmas que se han estudiado, como la adaptación a prismas (Fernández-Ruiz &

Díaz, 1999; Martin, Keating, Goodkin, Bastian, & Thach, 1996), adaptación de movimientos sacádicos (Pélisson, Alahyane, Panouillères, & Tilikete, 2010) y adaptación a campos de fuerza (Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994). Estas tareas se han empleado para estudiar a personas con lesiones en cerebelo encontrándose importante deterioro en la adaptación rápida en las diferentes tareas (Smith & Shadmehr, 2005; Tseng, Diedrichsen, Krakauer, Shadmehr, & Bastian, 2007); esto sugiere que el ABE ensayo por ensayo está íntimamente relacionado con esta estructura. En muchos de los paradigmas de aprendizaje donde participa el cerebelo la variación del error respecto de los cambios en el comando motor pueden considerarse equivalentes. Como ejemplo de esto tenemos el desplazamiento lateral del campo visual por medio de un prisma; a pesar de que el blanco observado está desplazado con relación a la posición verdadera, mover la mano hacia la izquierda provoca que el movimiento se perciba en la misma dirección (a la izquierda). Por el contrario, hay tareas en las que se conoce el error en cada punto temporal de la tarea requiriéndose el aprendizaje de nuevos comandos motores (Mosier, Scheidt, Acosta, & Mussa-Ivaldi, 2005). Así, en este tipo de aprendizaje el sistema usa la información acerca de la dirección del error y se guía por una estimación interna de la variación del error en esa dirección. De ese modo el ABE sirve para ejecutar de manera sostenida acciones bien calibradas y corregir algunos errores debidos a sesgos que están presentes de manera sistemática. A pesar de alcanzar el patrón de acciones calibradas para determinada tarea, el sistema no puede generar mecanismos que le permitan mejorar la ejecución sistemáticamente.

1.2.2 Aprendizaje por Reforzamiento

La mayoría de las acciones cotidianas del ser humano ocurren en ambientes cambiantes con situaciones que varían en su frecuencia de aparición, y esto demanda al sistema corregir errores que no están presentes de manera sistemática. Para desempeñarse de manera adecuada el sistema debe emplear mecanismos de aprendizaje que le permitan saber que comando motor sería el más adecuado. Tradicionalmente se considera que el incremento en la velocidad y precisión al ejecutar una acción son buenos indicadores del aprendizaje de una habilidad; y para mejorar la ejecución y lograr este aprendizaje el sistema necesita retroalimentación acerca del éxito o fracaso del comando motor para así posibilitar dicho aprendizaje. Si bien la retroalimentación ayuda en la adecuada ejecución de la tarea; la información del éxito o fracaso por sí sola no es suficiente para modificar de manera óptima los comandos motores. A diferencia de una señal de error (como sería la localización de los impactos en una tarea de tiro al blanco); las señales de refuerzo (como el éxito o fracaso del comando) no dan información acerca de la dirección (o vector) del cambio conductual necesario para mejorar la ejecución, únicamente informan si el comando tuvo éxito o no. Además del ABE el sistema puede usar Aprendizaje por Reforzamiento (APR) para guiar las acciones hacia un conjunto de soluciones que si bien pueden estar contaminadas o ser parte del ruido, en promedio cada una puede generar el comando motor adecuado para resolver la tarea. Debe tenerse en cuenta que la señal de recompensa en APR da menos información que la señal de error característica del ABE provocando que el aprendizaje sea más lento. Aun así, es posible lograr un aprendizaje rápido mediante el uso de un modelo probabilístico que relacione la información de entrada con la de salida. Gracias a modelos como este es posible predecir la respuesta que el sistema debería dar para una acción determinada y el grado de confiabilidad en cada una de las posibles soluciones, es decir, que tan confiable resulta cada comando para alcanzar el resultado

deseado (Izawa & Shadmehr, 2011). Así, el APR permite modificar acciones mediante recompensas explícitas y promueve la consolidación de acciones motoras para el aprendizaje de habilidades.

1.2.3 Aprendizaje Dependiente de Uso

En los mecanismos de aprendizaje descritos en los apartados anteriores se ha enfatizado la importancia de la retroalimentación al sistema y como esta podría modificar los comandos motores subsecuentes. Sin embargo, existen situaciones en las que el estado del SM puede modificarse con solo repetir ciertos movimientos a pesar de no tener información relacionada al resultado del comando motor; a este fenómeno se le ha denominado Aprendizaje Dependiente de Uso (ADU). Como ejemplo de ADU tenemos los trabajos donde la repetición de un movimiento de alcance a un blanco reduce la variabilidad en los movimientos, e induce un sesgo en el movimiento hacia la dirección entrenada cuando se realizan movimientos hacia blancos vecinos (Verstynen & Sabes, 2001). De acuerdo con los datos el ADU sería una forma implícita de aprendizaje que pudiera estar interactuando con otros mecanismos de aprendizaje en la ejecución de diferentes acciones motoras. Esto sugiere que se debe considerar como una variable al planear tareas para el estudio del AM.

1.3 Representaciones Internas del Aprendizaje Motor

El proceso de aprendizaje depende en gran medida de las representaciones que la memoria motora tenga en el SN, ya que estas representaciones influyen la manera en como valoramos los diferentes fenómenos y como se generalizan las situaciones durante el proceso de aprendizaje (Wolpert & Flanagan, 2001). Por lo anterior, se estudia como el sistema atribuye señales de error en diferentes situaciones; y como se usan las estrategias para resolver tareas que implican nuevos mapeos visuomotores, además de describir los mecanismo básicos como los modelos internos y las primitivas motoras.

1.3.1 Modelos Internos

Aprender nuevas relaciones o transformaciones entre variables sensoriales y motoras por cualquiera de los mecanismos antes descritos resultará en la creación de Modelos Internos (MI). Mediante estos MI se representarán características específicas de la relación entre el cuerpo y el ambiente (Wolpert et al., 2011). Para ejemplificar estas relaciones podemos usar el fenómeno causado por la perturbación del campo visual con un prisma; esta perturbación requiere una transformación entre coordenadas visuoespaciales específicas y comandos motores para generar una conducta adaptativa. Este tipo específico de transformación requiere cambios en variables Cinemáticas que involucran la velocidad y trayectoria de la extremidad provocando modificaciones en la posición de la mano y los ángulos de articulaciones. De este modo, calcular la localización de un blanco a partir de un conjunto de ángulos de articulaciones se denomina Transformación Cinemática Directa (TCD). Sin embargo, en ocasiones la información que se puede extraer de un movimiento único resulta escasa o demasiado ruidosa dificultando calcular con precisión la fuente del error. En estos casos la información no especifica correctamente como actualizar los comandos motores; entonces el sistema necesita realizar

una Transformación Cinemática Inversa (TCI) donde se debe calcular un conjunto de ángulos para las articulaciones a partir de la localización un blanco. Esta transformación debe tomar en cuenta parámetros geométricos como la longitud del brazo y antebrazo superior (Wolpert, Ghahramani, & Flanagan, 2001). Además de las modificaciones en las variables Cinemáticas el sistema debe ser capaz de modificar la fuerza para llevar a cabo la acción motora; en este caso la transformación debe realizarse en variables Dinámicas como puede observarse en los paradigmas de adaptación a campos de fuerza (Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994). La instrucción generada por los comandos motores a los músculos resulta en un grupo de posiciones angulares y velocidades que se conoce como Transformación Dinámica Directa (TDD). Sin embargo, para generar comandos motores con una trayectoria y ángulos de articulación determinados el sistema debe calcular las rotaciones necesarias en cada articulación, además de relacionar la fuerza requerida para generar un movimiento dado con la aceleración de la extremidad; relación que se logra mediante una Transformación Dinámica Inversa (TDI) (Wolpert & Ghahramani, 2000). De este modo las transformaciones entre información sensorial y motora se convierten en contracciones musculares para generar acciones motoras.

Una vez que el sistema realiza las transformaciones Cinemáticas y Dinámicas correspondientes para una acción motora determinada, debe usar representaciones que reflejen la estructura de la tarea y restrinjan la forma en que el sistema se actualiza en respuesta a los errores. La manera en que el sistema representa dicha estructura y actualización será mediante 1) Modelos Mecanísticos o 2) Modelos Normativos. El grupo de Modelos Mecanísticos se caracterizan por especificar las representaciones y los algoritmos de aprendizaje de manera directa; así, se considera que las representaciones están basadas en Primitivas Motoras (PM) que son módulos neurales de control a partir de los cuales se forman nuevas memorias motoras. Por otro lado, el grupo de Modelos Normativos sugiere que el SN se adapta de manera

óptima cuando debe corregir algún error. Para esto debe especificarse la manera en que diferentes factores ambientales o propios del sistema como las herramientas o los niveles de fatiga influyen al SM; y también la probabilidad de que estos factores varíen en el tiempo y el espacio (dando su distribución previa) (Wolpert et al., 2011). En estos modelos se incluyen las TCD, TCI, TDD y TDI que se discutirán en relación a la función de áreas específicas dentro del SN.

1.3.2 Primitivas Motoras

Si bien ya se ha definido el concepto de PM en el contexto de los MI en el AM; también sabemos que las PM pueden combinarse de manera flexible para generar un amplio repertorio de conductas. De este modo se puede decir que la salida motora total del sistema será la suma de todas las PM ponderadas al nivel de activación de cada módulo; y la distribución de un conjunto de PM determina las limitaciones estructurales para el aprendizaje. En este sentido el SM aprenderá más fácil una acción motora para la cual tiene muchas PM, mientras que una conducta para la que no existe un conjunto de PM será más difícil de aprender (Wolpert et al., 2011). Otra característica importante de las PM es que pueden determinar la manera en que se generaliza el aprendizaje. Mediante paradigmas de adaptación a diferentes perturbaciones del espacio de trabajo se ha buscado modelar el aprendizaje explicando como el error en la ejecución de un ensayo modifica la ejecución del siguiente ensayo. Esta aproximación se basa en modelos de Estado-Espacio en los cuales el estado interno representa un estimado de la perturbación que se actualiza después de cada ensayo basado en el error del ensayo previo. Por ejemplo, para explicar la generalización del aprendizaje de movimientos en diferentes direcciones cada dirección se asocia con su propio estado, así se representa el estimado de la perturbación para un movimiento en esa dirección. Finalmente una función de ge-

neralización específica como el error durante un movimiento en determinada dirección afecta los estados asociados con otras direcciones (Donchin, Francis, & Shadmehr, 2003; Thoroughman & Shadmehr, 2000). De acuerdo con las características y función de las PM podemos suponer que las transformaciones Cinemáticas y Dinámicas estarían sustentadas por estos módulos neurales primarios que servirán como base para la formación de nuevas memorias motoras.

1.3.3 Atribución de la Señal de Error

De acuerdo con los Modelos Normativos el AM se refiere al proceso que permite atribuir señales de error a las causas subyacentes a dicho error. De manera general se pueden distinguir dos procesos de atribución: 1) Contextual y 2) Temporal. Experimentos donde se realizan acciones motoras empujando palancas mecánicas, al mismo tiempo que se imponen cargas al brazo mediante interfaces robóticas para después retirar dicha carga súbitamente muestran grandes post-efectos. Sin embargo, estos post-efectos se reducen en gran medida cuando los participantes sueltan la palanca (eliminando la carga) antes de realizar un movimiento (Kluzik, Diedrichsen, Shadmehr, & Bastian, 2008; Lackner & DiZio, 2005). Estos resultados se han interpretado diciendo que muchas de las características de la perturbación (y posterior atribución) se deben al contexto, y solo una pequeña proporción se atribuye a causas como cambios en la dinámica del brazo. Esto se confirma porque la proporción de la perturbación atribuida a la palanca es menor cuando las cargas se introducen lentamente a lo largo de varios ensayos y los participantes no son conscientes de la perturbación (Kluzik et al., 2008). Cuando aprendemos nuevas representaciones Dinámicas (como las TDD y TDI), o representaciones Cinemáticas (como TCD y TCI), el sistema debe ser capaz de vincular el aprendizaje con las claves contextuales apropiadas como se haría al tratar de localizar algún objeto en el

campo visual cuando existe alguna alteración del ambiente. Para explicar la reducción (o corrección) de la interferencia en presencia de claves contextuales se ha propuesto que existe un traslape de múltiples MI que pueden ser reclutados de manera selectiva para un contexto de movimiento determinado (Lee & Schweighofer, 2009; Smith, Ghazizadeh, & Shadmehr, 2006).

Como se mencionó al inicio de este apartado la atribución de señales de error en el AM también puede vincularse con procesos que actúan en diferentes escalas temporales. La idea principal en el proceso de atribución temporal es que hay procesos de aprendizaje rápido y procesos de aprendizaje lento que trabajan en paralelo. En este caso, cada uno de los procesos tienen diferentes tasas de aprendizaje y decaimiento; funcionan recibiendo el mismo error e incorporando una proporción de ese error para realizar una estimación de las características de la perturbación (Wolpert et al., 2011). Con base en la idea de un proceso de aprendizaje rápido y otro lento, se ha propuesto que la fase inicial en el AM está más ligada a procesos cognoscitivos en comparación con la fase tardía; de este modo se ha mostrado que la memoria de trabajo espacial es particularmente importante para las fases tempranas del aprendizaje visomotor y no para las fases posteriores (Fernández-Ruiz, Wong, Armstrong, & Flanagan, 2011). Trabajos como el anterior sugieren que los procesos de aprendizaje rápido pueden compartir fuentes de información con el sistema de Memoria Declarativa, provocando una interferencia hacia los procesos rápidos ya que los procesos que requieren Memoria Declarativa demandan más recursos del sistema (Keisler & Shadmehr, 2010). A pesar de que existe una tendencia a que los procesos rápidos se relacionen con Memoria Declarativa y los procesos lentos con Memoria Procedimental se sabe que ambos pueden relacionarse con los dos tipos de memoria. Los trabajos donde se emplean tareas de aprendizaje secuencial sugieren que el factor que altera el componente declarativo inmediatamente después del aprendizaje

hace más lenta la mejoría o consolidación fuera de línea (Brown & Robertson, 2007). Así, el componente declarativo interactúa y obstaculiza al componente procedimental.

1.3.4 Estructura de la Tarea

Una vez que el sistema tiene los elementos necesarios para realizar transformaciones sensoriomotoras y generar un comando motor (como los MI); además tiene los componentes básicos que sustentan dichas transformaciones (como las PM); y sabe cómo usar las señales de error (contextual y temporal) debe generar una estructura adecuada para una tarea determinada. El AM requiere que el sistema represente una tarea por lo menos en tres niveles para ejecutar adecuadamente la acción motora; necesita una estructura, parámetros y el estado relevante para dicha tarea. De este modo, la estructura representa las entradas y salidas de información relevantes para el sistema así como la relación funcional entre ellas. Aprender la estructura de una tarea resultará benéfico para realizar acciones motoras que comparten una estructura similar; al conocer la estructura los parámetros pueden ser identificados rápidamente por el sistema acelerando el aprendizaje. Por el contrario, si se desconoce la estructura o algún de los parámetros estimados es incorrecto, el aprendizaje se hace más lento o incluso se anula. Entonces, estimar la información referente al estado relevante para una tarea es más fácil si la estructura y los parámetros son correctos (Wolpert et al., 2011). También se ha mostrado que el aprendizaje de nuevas estructuras puede realizarse exponiendo a los participantes a un conjunto de tareas que comparten una estructura común, pero varían solo en los ajustes de parámetros que deben realizar (Braun, Aertsen, Wolpert, & Mehring, 2009a, 2009b). A pesar de las estrategias descritas anteriormente hay casos en los que la estructura de la tarea es nueva y compleja; por esto es necesario un periodo exploratorio inicial para descu-

brir la estructura de la tarea antes de utilizar alguna estrategia de aprendizaje y conseguir mejorar la ejecución.

1.4 Integración Sensoriomotora

La conducta motriz o manifiesta dirigida a metas específicas necesita integrar información espacial de estímulos sensoriales con información del estado actual de los efectores motores. Esta integración permite planear movimientos dirigidos a estímulos en lugares específicos del ambiente donde se encuentra el sujeto. De acuerdo a esta idea podemos decir que la Integración Sensoriomotora (ISM) es la capacidad del SN para integrar información de los diferentes sistemas sensoriales y paralelamente ejecutar una determinada conducta voluntaria como respuesta a exigencias específicas del ambiente (Krakauer & Mazzoni, 2011). De hecho, la mayoría de acciones cotidianas del ser humano requieren ISM y algunas como el basquetbol, tenis, futbol, golf, automovilismo, tocar algún instrumento musical etc, son altamente recompensadas a través de ganancias económicas. A pesar de lo anterior, el verdadero impacto y relevancia de la ISM se observa en pacientes que presentan deficiencias en esta habilidad, como los pacientes con ataxia óptica o ataxias espinocerebelosas (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Vaca-Palomares et al., 2013). Las deficiencias de pacientes con patologías como las mencionadas anteriormente han motivado una intensa investigación acerca de la forma en que el sistema integra información visual y motora que es un tipo particular de ISM.

Para estudiar como el SN integra información del sistema visual con información del SM se han usado diversas tareas que pueden involucrar diferentes perturbaciones y órganos efectores como los ojos o las piernas. Esta diversidad de tareas experimentales implica el uso de diferentes modelos teóricos y niveles de explicación para abordar los fenómenos conductuales, ocasionando dificultades para la generalización de los hallazgos. De este modo se hace necesario encontrar tareas y modelos teóricos que permitan hacer generalizaciones más adecuadas de los resultados. Para esto, se han usado paradigmas donde la tarea básica es mover el brazo hacia metas específicas tratando de compensar a perturbaciones del ambiente de trabajo mediante Transformaciones Cinemáticas o Transformaciones Dinámicas. Esto ha dado una útil herramienta ya que incorporan en su marco de referencia la ejecución motora de bajo nivel y la cognición de alto nivel permitiendo hacer generalizaciones más adecuadas de los resultados (Krakauer & Mazzoni, 2011). En el contexto de la ISM en su modalidad visuomotora nos enfocamos en conocer como el SN realiza las transformaciones que integren información visual y motora en presencia de patologías que afectan ambos sistemas; esto mientras compensa perturbaciones que modifican el ambiente de trabajo tratando de alcanzar una adecuada ejecución en el proceso de AM.

1.4.1 Aprendizaje Visuomotor

La Coordinación Visuomotora es una capacidad del ser humano que podría considerarse fácil de entender, sin embargo décadas de investigación han obligado a revalorar la complejidad de este proceso. Sabemos que la coordinación visuomotora es una capacidad que se desarrolla de forma post-natal, que en condiciones normales continúa a lo largo de la vida del individuo y puede definirse como el uso de información visual para guiar los movimientos o acciones del SM (Ferrel, Bard, & Fleury, 2001). Considerando que un individuo a lo largo

de su vida debe enfrentarse a situaciones nuevas como aprender a jugar basquetbol o tocar instrumento musical; surge la necesidad de considerar procesos de aprendizaje que le permitan desempeñarse adecuadamente en dichas situaciones. Específicamente hablamos de procesos como el Aprendizaje Visuomotor (AV) que se refiere a mejorar las acciones motoras guiadas por retroalimentación visual a través de la práctica.

El estudio del AV se ha hecho mediante el uso de paradigmas donde se solicita al participante realizar movimientos del brazo dirigidos a metas. Entre los más usados están la adaptación a prismas donde se provocan perturbaciones ópticas como el desplazamiento lateral del campo visual (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999); rotaciones de la dirección del movimiento variando la retroalimentación visual (Mazzoni & Krakauer, 2006); y la adaptación a campos de fuerza mediante la aplicación de cargas laterales usando un brazo robótico (Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994). En estos paradigmas los participantes experimentan perturbaciones (dinámicas) en el brazo o perturbaciones (cinemáticas) de la retroalimentación visual posterior a un movimiento de alcance o apuntamiento, provocando que cometan errores durante la ejecución. Estos fenómenos obligan al sistema a compensar la perturbación aprendiendo a reducir errores en la predicción sensorial modificando ensayo a ensayo la Relación Sensoriomotora mediante un MAF (Mazzoni & Krakauer, 2006). La adaptación del sistema se realiza mediante Modelos Multi-estado donde las entradas al sistema son errores sensoriales; aquí los cálculos de las Relaciones Sensoriomotoras son las variables ocultas del sistema, y las acciones adaptativas aprendidas representan las salidas del sistema. Estos modelos tienen parámetros de aprendizaje y retención de información combinados de manera óptima y regulados por la habilidad para modificar estimados de conducta. Así, el comportamiento del sistema es intrínsecamente no determinista ya que el estado subsiguiente del sistema después de una acción motora está dado por acciones predecibles del proceso y elementos aleatorios co-

mo el ruido de estimaciones sensoriales (Wolpert & Ghahramani, 2000). En la literatura referente al AV la manera más común de estudiar la optimización del sistema es mediante un filtro Kalman; este consiste en el cálculo heurístico de una tasa de aprendizaje para cada ensayo, la tasa dependerá de la varianza de la estimación previa relativa a la varianza de las estimaciones sensoriales. Usando el paradigma de adaptación a campos de fuerza se han generado modelos de adaptación como el de doble tasa Espacio-Tiempo; la propuesta es que la adaptación se compone de un proceso rápido de reducción del error con pobre retención, y un proceso lento con buena retención (Smith et al., 2006). Usando estos modelos se ha estudiado la Interferencia Anterógrada; se trata de ver como una tarea aprendida con anterioridad interfiere con la tasa de aprendizaje subsecuente en una segunda tarea. Se ha visto que la interferencia anterógrada del aprendizaje de la segunda tarea incrementa con la duración de la primera tarea; además el grado de interferencia anterógrada no está determinado solo por el nivel de adaptación inicial de la primera tarea sino también por la duración de la práctica. Por otro lado, mediante el uso de una tarea de adaptación a rotación visuomotora se encontró una reducción en el aprendizaje cuando la posición del cursor que indicaba la posición de la mano desapareció en el momento que iniciaban el movimiento; pero la tasa de aprendizaje incrementó cuando fue precedida por un bloque de ensayos sin retroalimentación visual. Estos resultados confirman que la tasa de aprendizaje puede explicarse mediante inferencia Bayesiana ya que para un filtro Kalman la tasa de aprendizaje debería disminuir con el aumento del ruido sensorial e incrementar después de un periodo donde no hay información sensorial (Krakauer & Mazzoni, 2011). Mediante el uso de prismas que desplazan se ha podido mostrar que la adaptación a la inversión es inestable pudiendo reflejar un conflicto entre dos controladores. Este tipo de adaptación demanda al sistema actualizar la regla de retroalimentación usada para corregir errores en los comandos motores; además nos muestra que hay mecanismos cognosciti-

vos como memoria de corto plazo involucrados en la adaptación; y que la adaptación es de corta duración y con pequeños post-efectos (Lillicrap et al., 2013). De ese modo podemos decir que el proceso de adaptación requiere la interacción entre procesos de aprendizaje implícito y explícito en los que el sujeto podría usar mecanismos como ABE o usar algún insight que guíe la adaptación.

1.4.2 Características Generales de la Adaptación

Trabajos en los que se usa adaptación a campos de fuerza muestran que los participantes parecen adaptar de manera no específica en la respuesta temprana y después lo hace de manera más específica conforme avanza la tarea. Esto se ha explicado porque la ganancia en espacio de los sujetos tienen una distribución (posición/velocidad) de PM que correlaciona con la posición y velocidad de sincronización; entonces una regla simple de ABE selecciona aquellas primitivas mejor sincronizadas con la perturbación (Krakauer & Mazzoni, 2011). También se sabe que la adaptación a rotaciones visuomotoras presentan generalización limitada mientras que la adaptación a ganancias generaliza mucho entre diferentes direcciones para movimientos de alcance. En el segundo caso se pueden aprender dos ganancias en diferentes direcciones mediante una generalización más local alrededor de las dos direcciones de entrenamiento. Entre más local es el aprendizaje de ganancia mejor se podría explicar por una combinación ponderada de patrones de generalización; en los que la ponderación toma en cuenta la separación angular relativa entre direcciones de entrenamiento (Krakauer, Pine, Ghilardi, & Ghez, 2000), solución que es consistente con una arquitectura de mezcla de expertos (Krakauer & Mazzoni, 2011). Se han encontrado más diferencias en trabajos en los que el mapeo desde el espacio de la mano al espacio del cursor es arbitrario y no lineal. La idea es que no se pueden aplicar relaciones previas de ganancia y rotación ya que el sistema no tiene

esta información; más bien hay exploración y adquisición de un nuevo patrón de coordinación para la rotación. En el caso de la ganancia hay un escalamiento del patrón de coordinación base, mostrando que estos patrones de adaptación se calculan distinto y generalizan poco (Krakauer et al., 2000). Y finalmente, en los diseños donde se desplaza el campo visual actuarían principalmente mecanismos de Aprendizaje Procedimental; mientras que en la inversión hay una interacción entre mecanismo Procedimentales y Declarativos donde predominan los declarativos para una adaptación más eficiente.

1.4.3 Mecanismos del Aprendizaje Visuomotor

Al tiempo que opera el AV, también pudieran estar participando diferentes mecanismos que estarían dando cuenta de la adaptación y post-efectos en los diferentes paradigmas utilizados para estudiar este fenómeno. Los mecanismos que se analizan junto con el AV se han descrito en apartados anteriores y ahora se trata de vincularlos con los procesos de adaptación en este tipo de aprendizaje.

ADU: En tareas donde el participante realiza movimientos repetidos de alcance en una dirección particular se ha observado que los movimientos posteriores hacia un blanco vecino cercano estarán sesgados hacia la dirección practicada. Se han usado diseños en los que los que se hacen movimientos de señalamiento con una amplitud específica, y repentinamente el brazo se desplaza mediante una fuerza lateral. Con esto se ha encontrado que pese a lo irrelevante del movimiento para completar la tarea los participantes sesgan sus movimientos lateralmente cuando se retira la fuerza lateral. Así, se ha mostrado que el ADU y la adaptación por ABE pueden ocurrir simultáneamente en direcciones opuestas (Diedrichsen, White, Newman, & Lally, 2010). También se ha mostrado que en paradigmas de rotación visuomotor la adaptación en si misma puede inducir movimientos sesgados hacia la dirección de la

adaptación; además el ADU puede modificarse por recompensa implícita acerca del éxito en la reducción del error (Krakauer & Mazzoni, 2011).

APR: Utilizando paradigmas de rotación visuomotora que incrementan la rotación en 1° cada 40 ensayos hasta alcanzar un total de 8° en el incremento se han hecho interesantes aportaciones. Usando un diseño como este se dividió a los participantes en dos grupos; a uno se le proporcionó retroalimentación completa de la trayectoria del curso y recompensa explícita al tocar el blanco, mientras que el otro solo recibió recompensa explícita. De este modo se encontró que ambos grupos alcanzaron la misma ejecución en dos maneras cualitativamente distintas. Solo el grupo que recibió retroalimentación de error mostró evidencia de un cambio en la posición percibida de sus manos después de un comando motor (por un MAV), además mostró amplia generalización entre direcciones. Por otro lado, el grupo que solo recibió recompensa explícita utilizó una estrategia exploratoria de ABE; esta estrategia es posible gracias a la naturaleza gradual de la perturbación, ya que los cambios necesarios en los movimientos en gran medida ocurrieron dentro del rango de variabilidad de la línea base. De ese modo se muestra que bajo ciertas circunstancias el APR puede substituir a la adaptación cuando hay incertidumbre en la predicción sensorial del error (Izawa & Shadmehr, 2011).

Aprendizaje Estructural: Este tipo de aprendizaje puede considerarse como un proceso para aprender covarianza entre determinados parámetros. Puede estudiarse con una tarea en que deben aprenderse movimientos hacia una rotación particular facilitado por un periodo inicial de ensayos hacia rotaciones aleatorias. Los datos sugieren que hay una característica que no varía durante el periodo inicial de la tarea, esta se extrae exitosamente y facilita el aprendizaje. Este fenómeno se ha mostrado en trabajos donde se usan rotaciones aleatorias y rotaciones fijas de la posición del cursor respecto a la posición de la mano que pueden representarse

como matrices de 2×2 . Si se conoce la covarianza exacta de las entradas a la matriz dentro de cada familia de perturbaciones es más fácil actualizar las entradas de la matriz después de un error; de ese modo se reducen las dimensiones posibles e incrementa la tasa de aprendizaje. Así, el Aprendizaje Estructural podría ser benéfico para guiar la exploración en la tarea permitiendo reducir la búsqueda en el espacio; pasando de un espacio de grandes dimensiones a uno de bajas dimensiones posibilitando el aprendizaje de perturbaciones opuestas (en una misma tarea) como parte de una misma estructura. Y en tareas con la misma estructura el controlador debería explorar preferencialmente a lo largo de la misma estructura (Braun et al., 2009b).

1.5 Adaptación a Prismas

Fue von Helmholtz a finales del siglo XIX quien describió por primera vez de manera sistemática el fenómeno de Adaptación a Prismas (AP). A partir de estos trabajos iniciales, se han aprovechado las características físicas del fenómeno para implementar tareas en las que se pide al participantes realizar tareas visuomotoras mientras miran a través de un prisma que debido al fenómeno de refracción altere ópticamente el espacio visual. Estos trabajos han motivado algunas líneas de investigación entre los científicos dedicados al estudio de los procesos cognoscitivos y motores; y entre sus principales intereses esta la habilidad del ser humano para interactuar eficazmente con distorsiones en su mundo visual. Para conocer los procesos y sistemas involucrados en la interacción con estas distorsiones visuales se han utilizado prismas que provocan diferentes perturbaciones del campo visual; entre las que tenemos la rotación frontal planar, curvaturas, refracción espectral, desplazamiento lateral e inversión del campo visual (Kohler, 1962; Kornheiser, 1976; Lillicrap et al., 2013). El uso de este paradigma ha permitido conocer la plasticidad del sistema Perceptual-motor estudiando sus principales características conductuales como la adaptación a la perturbación; el post-efecto subsecuente que aparece una vez que se retira el prisma (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999); la tasa de

decaimiento del post-efecto en condiciones pasivas y activas (Fernández-Ruiz, Díaz, Aguilar, & Hall-Haro, 2004); y la modularidad de la adaptación a la perturbación (Fernández-Ruiz et al., 2000). De este modo, la transformación ocasionada por un prisma es una perturbación óptica conocida y cuantificable en la entrada al Sistema Visuomotor (SV), y la observación de la respuesta conductual posterior al cambio en el estímulo de entrada permite hacer inferencias acerca de los procesos involucrados en la conducta.

El fenómeno de AP puede usarse como un modelo para estudiar la adquisición de conocimiento procedimental o no declarativo (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999) que de manera más específica puede clasificarse como un tipo de AV; y bajo ciertas condiciones como el caso de los prismas que invierten el campo visual, puede considerarse un modelo para estudiar la interacción entre procesos declarativos y no declarativos (Lillicrap et al., 2013). Además, la AP proporciona la ventaja metodológica para separar confiablemente el desempeño motor base, el aprendizaje ante la perturbación del ambiente visual y la memoria una vez retirada la perturbación en una tarea de lanzamiento. Un típico experimento de AP consiste en lanzar una serie de pelotas a un blanco proyectado frente al participante mientras ve a través de un prisma que provoca una perturbación; esta tarea implica la adaptación gradual del SVM a las nuevas coordenadas visuoespaciales impuestas por el prisma. Así, se evalúa el desempeño motor de base; posteriormente se introduce el prisma provocando la modificación conductual (debida a la perturbación óptica) que resulta en un estimado de la tasa de aprendizaje; y finalmente se retira el prisma para obtener una medida de la persistencia de la memoria (Martin et al., 1996). De manera general se utilizan tres mediciones, el Desempeño Motor previo a la introducción del prisma, la Adaptación y el Post-efecto. Los datos de estas tres mediciones son los criterios para diferenciar entre una ejecución exitosa y una deficiente, de este modo el

desempeño en cada una de las fases debe analizarse de manera separada (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999).

1.5.1 Paradigma Experimental

Se inicia con una fase previa a la introducción de la perturbación óptica (PRE), se continúa con la fase de exposición a la perturbación (PRI), y finalmente se realiza una fase en la que se retira la perturbación óptica (POS). Durante todas las fases del experimento se proporciona retroalimentación sensorial (visual) que consiste solo en conocer el resultado final en la ejecución de cada lanzamiento, ya que esta retroalimentación es una variable clave en el proceso de adaptación (Kitazawa, Kohno, & Uka, 1995); y en ningún momento se proporciona retroalimentación acerca de la trayectoria de la extremidad. Con la fase PRE del experimento se obtiene una línea base del Desempeño Motor general en la tarea, esta se compara con PRI para tener un estimado del efecto directo provocado por la perturbación. El desempeño en PRI da una medida directa de los cambios adaptativos en el sistema Perceptual-motor debidos a la perturbación óptica. Y la fase POS da una medida del Post-efecto (o persistencia de memoria) y permite aislar los cambios adaptativos en la función perceptual que ocurrieron durante PRI; además posibilita la valoración directa del reaprendizaje posterior a la interacción con la perturbación óptica mediante el análisis de la tasa de decaimiento del Post-efecto. Las diferencias metodológicas y conductuales entre las tres fases del experimento (PRE, PRI, POS) permiten suponer que las estrategias de control motor específicas para una fase no necesariamente son las mismas que en las otras fases, pudiendo especular incluso que las estrategias de control son diferentes para cada una de las fases (Redding & Wallace, 1997). Además, los cambios en la ejecución que podría ser adaptativos o no, se determinan por la naturaleza específica de la perturbación (como sería desplazar o invertir el campo visual), y los efectos direc-

tos de esta darán una medida de la adaptación en términos de reducción del error en los lanzamientos que inicialmente son en dirección a la perturbación.

1.5.2 Proceso de Adaptación

Usando el paradigma de AP para estudiar el AV se han identificado algunas características y procesos generales involucrados en la adaptación. La adaptación es un proceso complejo que involucra diferentes mecanismos y variables que junto con las características específicas de la perturbación estarán determinando la tasa de aprendizaje y los efectos posteriores de memoria. Como principales variables del proceso están los Efectos Directos y los Postefectos; la Discordancia Espacial y los Errores de Retroalimentación; y la Discordancia entre diferentes sistemas (como el visual y motor). Y como principales mecanismos involucrados tenemos al Realineamiento y la Calibración (Redding & Wallace, 2002); la Atención y Procesos superiores como la generación de estrategias (Redding & Wallace, 2002; Vaca-Palomares et al., 2013); y el funcionamiento modular del proceso (Fernández-Ruiz et al., 2000). Por los datos reportados en la literatura nos enfocamos en el estudio de la Calibración Estratégica (CAE) y el Alineamiento Espacial (ALE) como principales mecanismos conductores del proceso de AP (Fernández-Ruiz et al., 2007; Redding & Wallace, 2002, 2006). Dichas variables y mecanismos adaptativos sobre todo podrán ser aplicados al desplazamiento del campo visual ya que es una de las perturbaciones más utilizadas en los trabajos reportados. La inversión del campo visual utilizada en este trabajo se discutirá en el contexto de una posible estrategia cognoscitiva como mecanismo conductor del proceso adaptativo.

Como se mencionó en el párrafo anterior la CAE y el ALE son los principales mecanismos adaptativos en el paradigma de AP y la descripción de cada uno ayudará a comprender el proceso. La CAE se lleva a cabo gracias a una rápida calibración de la posición del blanco para reducir rápidamente el error en la ejecución; es un mecanismo que establece la condición actual de cambio en el espacio de trabajo para una tarea (considerándose un mecanismo explícito). Por otro lado el ALE implica un lento desarrollo de realineamiento para alcanzar la coordinación general del sistema; este mecanismo establece las constantes de las relaciones espaciales que permiten la comunicación entre y dentro de diferentes sistemas sensoriomotores, esto es necesario ya que las condiciones del espacio de trabajo cambian (considerándose un mecanismo implícito) (Redding & Wallace, 1997, 2002).

A pesar de que ambos procesos participan en la adaptación es posible disociarlos. Durante la fase PRI la retroalimentación en tiempo real, o conocer los resultados de los primeros ensayos puede recalibrar la posición percibida del blanco mejorando la ejecución en los ensayos posteriores. En cambio los Post-efectos en la fase POS pueden ocurrir (por realineamiento) sin detectar error en la ejecución que activaría la recalibración; esto sugiere no solo que el realineamiento es un proceso no consciente sino también que el error de ejecución *per se* no es el estímulo para iniciar el realineamiento, más bien este mecanismo es activado por la discordancia espacial entre el resultado esperado gracias a un MAV y el resultado real alcanzado por la ejecución del sujeto. Sin embargo el error en el desempeño (algunas veces consciente) es el estímulo para la recalibración (Redding & Wallace, 2006). Otra evidencia para la disociación CAE-ALE son las diferencias en la retroalimentación que recibe el sujeto durante el movimiento de alcance al blanco; esto es, los efectos para el realineamiento y Post-efectos (POS); y los efectos para la reducción durante la exposición directa (PRI) son diferentes. Se ha demostrado que si el participante puede observar el patrón completo del movimiento de su

brazo desde la posición inicial hasta el blanco bajo condiciones de desplazamiento prismático, no ocurren los efectos directos (como errores en lanzamiento durante la exposición) ni Post-efectos; de ese modo ocurre recalibración por retroalimentación visual pero no realineamiento. Por otro lado, si se restringe totalmente el patrón de movimiento del brazo mostrando solo la posición inicial del brazo y la posición final del movimiento aparecen ambos efectos (Redding & Wallace, 1997). Otra manera para diferenciarlos es el conocimiento de que la CAE y el ALE provocan diferentes demandas a la capacidad de procesamiento central; así la recalibración requiere procesamiento central y el realineamiento es un mecanismo que se da automáticamente; de ese modo la CAE puede considerarse un proceso de alto nivel en el sentido de que necesita procesos cognoscitivos como la atención, a diferencia de ALE que se considera de bajo nivel (Redding & Wallace, 2006). Una diferencia clave está en la posibilidad de generalización entre CAE y ALE. Sabemos que variar la velocidad del movimiento de señalamiento al blanco en PRI comparado con POS modifica el proceso de adaptación; entonces, la adaptación al prisma con movimientos lentos no se generaliza a la ejecución con movimientos rápidos y viceversa. Estos hallazgos son consistentes con el aprendizaje asociativo (por CAE) donde la generalización depende de la similitud entre las condiciones PRI y POS (Kitazawa, Kimura, & Uka, 1997). También se ha sugerido un componente de aprendizaje dimensional no asociativo (por ALE) para el proceso de adaptación que calcula relaciones entre dimensiones enteras; de ese modo, el ALE generaliza completamente en mapas de relaciones espaciales modificados, pero no se transfiere a marcos de referencia no involucrados en el realineamiento (Redding & Wallace, 2006). Acorde con los datos descritos anteriormente y tratando de sintetizar las coincidencias y diferencias entre los mecanismos podemos decir que CAE y ALE tienen una relación sinérgica en el proceso de alcanzar una ejecución Perceptual-motora adaptativa. ALE proporciona el marco de referencia

básico común subyacente para sistemas coordinados; mientras que CAE da los parámetros espaciales estratégicos para una tarea particular, se considera un proceso de alto nivel a veces atencional relativamente separado de ALE de bajo nivel principalmente automático; CAE reduce el error de ejecución ordinario, mientras ALE reduce la discordancia espacial entre marcos de referencia respondiendo a las diferencias debidas a MAV y las reales; y finalmente CAE muestra aprendizaje asociativo y ALE aprendizaje dimensional.

Después de la caracterización de los principales procesos involucrados con la adaptación en AP creemos necesaria una discusión acerca de la relación entre CAE y ALE; las fases PRE y POS; y las diferentes perturbaciones ópticas. Una de las primeras características tienen que ver con los efectos directos de la perturbación durante PRI y los Post-efectos en POS. Bajo ciertas condiciones la mayor parte de proceso de adaptación en PRI se realiza mediante CAE perceptual-motora ya que se puede observar una corrección de error rápida y usualmente completa como en el caso del desplazamiento del campo visual (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999; Fernandez-Ruiz et al., 2007; Lillicrap et al., 2013); al contrario de otras condiciones como la inversión del campo visual donde la corrección no es rápida y es incompleta sugiriendo una importante participación de procesos cognoscitivos como la generación de estrategias (Lillicrap et al., 2013; Vaca-Palomares et al., 2013). Por el contrario los Post-efectos en POS son lentos y suelen ser asintóticos lejos de la compensación completa, fenómeno que es mucho más evidente en la inversión (Vaca-Palomares et al., 2013). Estas diferencias en la ejecución durante PRI y POS sugieren la participación del CAE y ALE en el proceso de adaptación mientras que para el reaprendizaje en POS serían necesarios mecanismos más relacionados con CAE. Otra característica importante está relacionada con la discordancia espacial y los errores de retroalimentación. En el Post-efecto hay evidencia de realineamiento y la retroalimentación incrementa dichos Post-efectos que ocurren aun sin conocer los errores en la

ejecución, y los Post-efectos del realineamiento pueden aparecer aun con error persistente en la ejecución de PRI; estas características se dan bajo condiciones donde la retroalimentación sensorial es congruente con la corrección necesaria (Redding & Wallace, 1997). Por el contrario si la retroalimentación es incongruente con la corrección, el error persistente en PRI y la retroalimentación no necesariamente incrementarán los Post-efectos (Vaca-Palomares et al., 2013); así, el sistema Perceptual-motor parece emplear diferentes señales de error para CAE y ALE. Una tercera característica es la discordancia espacial entre los sistemas ojo-cabeza y mano-cabeza; esta discordancia se supera por los cambios en un sistema que interpreta información espacial del otro sistema y no por cambios en señales de control intercambiables entre sistemas. La corrección está dada por separación de señales de error para ALE y CAE; y la organización jerárquica de representaciones espacial en sistemas sensoriomotores que transforman adaptativamente la información entrante en sus propias coordenadas gracias a las CE en MAV (Ramnani, 2006). Si bien se ha dicho que el mecanismo predominante en la adaptación durante la fase PRI es ALE, son las estrategias generadas por CAE las que determinan el tipo y cantidad de realineamiento. La discordancia espacial por sí sola no especifica la fuente de error, también es necesario el control estratégico que guíe y vincule sistemas sensoriomotores desalineados (Redding & Wallace, 1997). Otra característica importante es la relación del proceso de adaptación con la atención y procesos de alto nivel como la generación de estrategias (Mazzoni & Krakauer, 2006; Taylor & Ivry, 2012). Ya se ha mencionado que el realineamiento puede involucrar procesos conscientes relacionados indirectamente con calcular fuentes perceptivo-motoras para la ejecución en PRI, y no directamente en detectar y reducir las discordancias; este fenómeno es consistente con el hecho de que los Post-efectos ocurran sin conocimiento de la distorsión, de hecho el conocimiento previo de la distorsión no previene los errores en la ejecución de PRI (Redding & Wallace, 1997). Para finalizar la discusión

acerca del proceso de adaptación hacemos algunas consideraciones generales. El ALE se realiza por varios mecanismos separados pero funcionalmente similares; el sistema perceptivo-motor tiene una organización modular debida a los diferentes cambios en ALE que dependen de la coordinación entre módulos separados ya que mecanismos similares pueden separarse para interactuar con diferentes perturbaciones óptica; además los mecanismos de transformación local se activan por interacción cooperativa de sistemas sensorio-motores; y los procesos cognoscitivos de orden superior se relacionan solo con la vinculación coordinada entre módulos (Redding & Wallace, 1997).

1.5.3 Bases Neurales

Mucho del interés científico en las diferentes áreas de saber humano es motivado por la necesidad de conocer las bases biológicas de las diferentes capacidades del ser humano, como el aprendizaje, el movimiento, la memoria, la percepción, etc. Por lo menos en este trabajo; cuando hablamos de bases biológicas nos estamos refiriendo a diferentes áreas en el SN, la interacción entre ellas y su participación diferenciada en la generación y control de capacidades como el aprendizaje. Este interés por las bases neurales ha posibilitado la generación y uso de diferentes metodologías para aproximarse al fenómeno; se han usado métodos como la Resonancia Magnética funcional (RMf), Electroencefalograma, Estimulación Cerebral, Estudio de pacientes con daño en SN, entre otros. En el presente trabajo se discute principalmente la evidencia generada en estudios de Estimulación Cerebral, RMf y Estudio de pacientes con daño en SN.

1.5.3.1 Bases Neurales del Aprendizaje Visuomotor

Se tiene una larga tradición por relacionar al Cerebelo (CRB) con el control de actos motores y procesos de aprendizaje, aunque no siempre se tiene una clara descripción del papel de esta estructura en estos procesos. En fechas relativamente recientes se han reportado trabajos donde se vincula al CRB con procesos de aprendizaje más específicos como la adaptación a distorsiones en el mundo visual (Criscimagna-Hemminger, Bastian, & Shadmehr, 2010; Tseng et al., 2007). Estudios donde se usan paradigmas de rotación visuomotora han mostrado que la corrección implícita de errores en predicción anula las estrategias cognoscitivas que pueden usarse para reducir dicho error (Mazzoni & Krakauer, 2006). En un estudio posterior los investigadores emplean el mismo diseño para evaluar una predicción complementaria. Se confirma que pacientes con daño en CRB pueden generar estrategias cognoscitivas, ellos plantean que si el CRB calcula predicciones de error entonces los pacientes con lesión de esta estructura deberían ser capaces de generar una estrategia cognoscitiva sin interferencia causada por la adaptación (Taylor, Klemfuss, & Ivry, 2010). Trabajos en los que se han empleado diferentes tipos de adaptación reportan una doble disociación entre diferentes regiones del cerebelo y su contribución con los tipos de adaptación. La atrofia de zonas lateral e intermedia del lóbulo anterior correlaciona con el deterioro en la adaptación a campos de fuerza que imponen un desplazamiento lateral; mientras que atrofia de la zona intermedia del lóbulo posterior correlaciona con deterioro en adaptación a rotaciones visuomotoras (Rabe et al., 2009). Además con la técnica de estimulación cerebral se confirma la importancia del CRB para la adaptación. En estos trabajos no se ocasionan lesiones reversibles en determinadas zonas del cerebro, sino que se provoca un incremento en la función. Los autores proponen que el funcionamiento del CRB se ajusta a un MAF teniendo como base el

aprendizaje ensayo por ensayo; entonces, incrementar la actividad del CRB resultaría en adaptación más rápida (Galea, Vazquez, Pasricha, Xivry, & Celnik, 2011). De este modo sabemos que el CRB contribuye con diferentes tipos de adaptación que pueden involucrar transformaciones cinemáticas y dinámicas, mostrando que diferentes partes de él están relacionadas con diversos procesos del AV.

Un control motor adecuado requiere procesos cognoscitivos de alto nivel para realizar acciones motoras, y estos procesos relacionados están regulados por áreas como la Corteza Motora Primaria en la parte frontal del cerebro (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006). Lo anterior nos hace suponer que el AV está relacionado con zonas en la corteza cerebral del ser humano. Para estudiar esta relación se han utilizado métodos como la Estimulación Magnética Transcraneal; así se ha mostrado que la estimulación sobre cuero cabelludo en diferentes regiones de la corteza motora provocan que los dedos adopten diferentes posiciones. Inicialmente se mostró que este tipo de estimulación provoca un rango de posiciones que puede sumarse por un pequeño número de bloques (como componentes principales); y estos componentes principales pueden usarse para reconstruir con precisión posiciones de los dedos iguales a las que ocurren durante un movimiento de agarre cotidiano. Estos resultados sugieren que los movimientos de los dedos se organizan modularmente en la corteza motora (Gentner & Classen, 2006). En un estudio posterior se comparó la organización de la corteza motora primaria entre un grupo de músicos profesionales y un grupo de personas que no practicaban música. Después de registrar la posición de las manos en ambos grupos mientras tocaban un instrumento musical los investigadores encontraron que la habilidad de los músicos para tocar un instrumento se reflejó como una organización cortical específica para cada instrumento, organización que no se encontró en el grupo de personas que no practican

música (Gentner et al., 2010). Utilizando estimulación con corriente directa transcraneal se ha probado que la corteza motora guarda representaciones de habilidades motoras. Se estimuló la corteza motora de sujetos mientras practicaban una tarea visuomotora con alto grado de dificultad observándose que la estimulación cortical incrementa el aprendizaje mediante un efecto de retención durante la noche (Reis et al., 2009). Estos resultados son consistentes con la capacidad de la corteza motora para almacenar representaciones específicas para diferentes acciones motoras.

1.5.3.2 Bases Neurales de la Adaptación a Prismas

Las bases neurales de este proceso no se estudiaron de manera sistemática sino hasta la década de los 80s, cuando surgieron los primeros estudios que intentaron correlacionar deficiencias en la ejecución de este paradigma con lesiones en diferentes regiones cerebrales. Dichos estudios se han centrado en la posible participación de los ganglios basales, el CRB y la corteza cerebral frontal y parietal.

El caso de los Ganglios Basales (GB) y su posible participación en diferentes tipos de aprendizaje procedimental ha sido ampliamente documentada mediante el uso de modelos animales. El tipo de procesos que se ha vinculado con estas estructuras en la base del cerebro incluyen convertir secuencias conductuales en repertorios significativos dirigidos a metas, aprendizaje por asociación estímulo-respuesta, y aprendizaje de discriminación visual concurrente. Ya desde 1965 se tiene el primer reporte de lesiones en el núcleo caudado de monos Rhesus y la afectación de diferentes aspectos de la adaptación a prismas (Fernandez-Ruiz, Wang, Aigner, & Mishkin, 2001; Graybiel, 1995; Packard & Knowlton, 2002). Estudios como los anteriores han sentado algunas de las bases para el estudio de la adaptación a prismas en personas con daño en diferentes estructuras perteneciente al sistema de GB (Gutierrez-Garral-

da et al., 2013). Algunos estudios han analizado el desempeño de pacientes con enfermedad de Parkinson que es un desorden neurodegenerativo causado por la degeneración de neuronas en la sustancia nigra. Estos trabajos han encontrado resultados contradictorios que van desde adaptación normal y dificultad para mantener las nuevas relaciones sensoriomotoras impuestas por los prismas (Stern, Mayeux, Hermann, & Rosen, 1988) hasta una adaptación significativamente deteriorada (Canavan et al., 1990). Estudios muy similares pero en poblaciones de pacientes con enfermedad de Alzheimer y Huntington (en la que degeneran las neuronas en el núcleo caudado) han reportado deterioro significativo en la adaptación solo en el grupo de pacientes con Huntington, teniendo efectos más significativos en el subgrupo de pacientes con demencia (Paulsen, Butters, Salmon, Heindel, & Swenson, 1993). Un estudio más reciente donde se describen las condiciones metodológicas y resultados experimentales más detalladamente, además de tener poblaciones de pacientes mucho más grandes tanto de enfermedad de Parkinson como de Huntington, ha demostrado que ninguna de las dos poblaciones de pacientes mostraba deficiencias en la tasa y magnitud final de adaptación; sin embargo, ambas poblaciones mostraban un post-efecto significativamente disminuido (Fernandez-Ruiz et al., 2003).

El CRB es otra de las estructuras dentro del SNC que ha sido relacionada con la AP. Trabajos en los que se han estudiado a pacientes con daño en CRB reportan deficiencias en la adaptación. En los primeros estudios se compararon pacientes con daño en CRB, pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Korsakoff y lesiones cerebrales hemisféricas derechas o izquierdas. Se reportó que solo el grupo con lesiones en CRB mostraba deficiencias en la adaptación (Weiner, Hallett, & Funkenstein, 1983). En un estudio más reciente con un número significativamente mayor de pacientes se mostró que infartos en el territorio de la arteria cerebelosa posterior inferior provocan deterioro parcial o

total en la adaptación y signos leves de ataxia; por el contrario los infartos en el territorio de la arteria cerebelosa superior o tálamo cerebeloso presentan signos severos de ataxia y adaptación preservada. Los autores proponen que las fibras trepadoras desde la oliva inferior contralateral vía el pedúnculo cerebeloso inferior ipsilateral; fibras musgosas desde el núcleo pontocerebeloso contralateral vía el pedúnculo crebeloso medio ipsilateral, y el territorio de la arteria cerebelosa inferior posterior en la corteza participan de manera crítica en la adaptación (Martin et al., 1996). Aunque estudios como este han sido confirmados solo parcialmente por estudios en primates no humanos, esto no ha obstaculizado la investigación en humanos que en fechas más recientes ha reportado nuevos datos. En un trabajo donde se estudió una numerosa población de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 que afecta principalmente a las células de Purkinje en CRB, se reporta que estos pacientes presentan deterioro en la adaptación que depende del grado de la mutación que causa la enfermedad, y no muestran deterioro en Post-efecto mostrando que no hay correlación entre ambas variables; además el deterioro en la adaptación correlaciona con el desempeño motor y velocidad de movimientos sacádicos, sugiriendo que las estructuras que degeneran en esta patología contribuyen con la adaptación y el desempeño motor (Fernandez-Ruiz et al., 2007). En otro trabajo donde se estudia una población similar usando dos tipos de perturbación óptica que difieren principalmente en el tipo de retroalimentación; se mostró que la degeneración resultante de la Ataxia Espinocerebelosa 2 afecta la adaptación a perturbaciones con diferente tipo de retroalimentación. Sin embargo, mientras que el ABE está más afectado en pacientes con mayor deterioro motor, el deterioro en Aprendizaje Estratégico se mantiene constante independiente del grado de deterioro motor. Esta disociación sugiere que la degeneración en esta patología afecta de manera diferente el ABE y el Aprendizaje Estratégico (Vaca-Palomares et al., 2013). Datos como los anteriores demuestran una participación

importante del CRB en diferentes etapas del proceso de AP, así como una participación diferenciada que depende del tipo de retroalimentación que el sujeto recibe.

Existen áreas en la corteza del cerebro que se han relacionado con el proceso de AP. La investigación de la participación de áreas corticales se ha enfocado en la participación de la Corteza Parietal (CP) y Corteza Frontal (CF). Un estudio inicial sugirió que la lesión de la CF de primates no humanos afectaba la adaptación aprismas; aunque estudios posteriores con pacientes no reportaron el mismo efecto (Weiner et al., 1983). Sin embargo, estudios posteriores encontraron deficiencias en pacientes con lesiones en CF y en primates no humanos con lesiones en corteza premotora (Canavan et al., 1990). Los datos descritos en este trabajo acerca de la participación de CP y CF en la adaptación son pocos y con escasa claridad acerca de la participación específica de cada estructura; de este modo se sugieren la necesidad de mayor investigación en el tema para esclarecen el papel específico de cada estructura.

1.6 Modelos en la Generación y Control de Procesos Cognoscitivos

Como se ha mencionado anteriormente, la propuesta de MI dice que este proceso de pensamiento tiene un sustrato neural en el cerebro y funciona bajo los principios de un sistema de control. De esta forma puede asumirse que la Corteza Prefrontal (CPF) es el controlador que convierte una instrucción en un comando motor; como el caso de convertir la posición espacial de un blanco en un comando motor mediante señales que van a los músculos. Por otro lado la Corteza Temporoparietal (CTP) codifica al objeto controlado que convierte un comando motor en una acción de salida; y finalmente los hemisferios del CRB proporcionen un MI que puede ser MAV o MIV (Ito, 2008).

1.6.1 Corteza Prefrontal y Control por Modelo Interno

La CPF es un área en la corteza cerebral que va desde el extremo rostral en el lóbulo frontal hasta el borde anterior del Área Premotora. En la superficie medial lateral y orbital de esta podemos encontrar las áreas 9, 10, 11, 12 y 46 de la clasificación citoarquitectónica hecha por el neurólogo Alemán Korbinian Brodmann en 1909. Esta área del cerebro se vincula principalmente con las funciones ejecutivas que son importantes para el control del pensamiento y las acciones relacionadas a cumplir metas internas. La participación de la CPF es crítica para situaciones en que el procesamiento de información se caracteriza por relaciones débiles entre la información sensorial de entrada, los pensamientos y las acciones. De esta manera se propone que las neuronas en la CPF generan y mantiene patrones de actividad que representan las metas de un individuo y los medios para alcanzarlas. Su actividad influye en procesos como sensación y/o percepción, ejecución de respuesta, recuperación de memoria, memoria de trabajo y evaluación de situaciones emocionales específicas (Miller & Cohen, 2001). Un MI que represente un sistema controlador de actividad mental en el que la CPF tenga la función

de controlador es el Sistema de Memoria de Trabajo propuesto inicialmente por Baddeley y Hitch en 1974, y revisado por ellos mismos en 2000 (Baddeley, 2003). En este modelo proponen la existencia de un Sistema Ejecutivo Central de Control localizado en la CPF dorsolateral, y dos sistemas subordinados: 1) La Agenda Visoespacial que es responsable del almacenamiento temporal de material visoespacial, y 2) El Bucle Fonológico responsable del almacenamiento temporal del material fonológico. Este sistema funciona solo cuando es requerido por algún proceso de atención, y entre sus funciones están la manipulación mental de información que se encuentra en los sistemas subordinados (Baddeley, 2003; Smith & Jonides, 1997). Así, tenemos un MI localizado en la CPF que coordina información de diferentes sistemas sensoriales para realizar acciones dirigidas a metas específicas.

1.6.2 Corteza Temporoparietal y Control por Modelo Interno

El control de procesos mentales por un MI asume que la CPF controla, construye y manipula los sustratos neurales de un Modelo Mental (MM) que hace referencia al objeto controlado por la CPF. De acuerdo a esta propuesta un MM se define como el sustrato psicológico de una situación real o imaginaria; este representa un modelo (de una pequeña parte) de la realidad usado para explicar acontecimientos que están sucediendo, y para anticipar eventos futuros. Los MM puede construirse a partir de la percepción, imaginación, o comprensión del discurso y subyacen la habilidad para imaginar escenas, aunque también pueden ser abstractos y representar situaciones que no pueden ser visualizadas. (Ito, 2008). Así como el controlador tiene su sustrato neural en la CPF; la Corteza Temporoparietal (CTP) se ha propuesto como el sustrato neural para el objeto controlado. La CTP es un área en la superficie lateral de la corteza cerebral que incluye el borde inferior del lóbulo parietal; lóbulo temporal superior; área de Wernicke; giros angular y supramarginal; y el fascículo arqueado como prin-

cipales estructuras. Estas zonas en la corteza corresponderían a las áreas 39, 40 y 22 de la clasificación de Brodmann. Esta región de la corteza se relaciona principalmente con la integración de información proveniente del ambiente externo incorporando información del tálamo, sistema límbico, cortezas visual, auditiva y somatosensorial. Así, la información sensorial primero se analiza en áreas sensoriales y después se integra para dar lugar a la percepción en áreas de asociación como la CTP (Mishkin, Ungerleider, & Macko, 1983); una vez hecha la integración necesaria la información sensorial se transforma en representaciones mentales de los eventos (Ito, 2008). Como ejemplo de una representación que constituya un MM tenemos la imaginación de escenas visuales que se representan en la actividad de áreas de asociación visual; entonces el MM puede ser generado a partir de estímulos percibidos directamente o generados de manera interna. Estos MM pueden ser manipulados en una variedad de procesos de pensamiento como razonamiento espacial, solución de problemas (mediante representaciones analógicas), o explorando las propiedades de los objetos implicados en las imágenes (Kosslyn, Ganis, & Thompson, 2001). Los MM están codificados en circuitos que forman una columna en la CTP, esta columna es una unidad funcional básica en la corteza cerebral de aproximadamente 0.5mm de ancho y 2mm de alto con aproximadamente 10,000 neuronas. Estos MM también pueden codificarse un conjunto de columnas o regiones que incluyen áreas sensoriales y motoras primarias (Bihan et al., 1993; Hesslow, 2002; Sheinberg & Logothetis, 1997). Entonces la actividad en estas áreas representaría la respuesta dinámica característica de los circuitos neurales que codifican los MM. La actividad neural en la CTP representaría al objeto controlado dentro del sistema de control por MI recibiendo información y dando retroalimentación a la CPF ya que en esta se inducen los cambios necesarios (Ito, 2008). Así, parece ser que los MM contienen la información acerca de las reglas de cálculo o transformaciones.

1.6.3 Cerebelo y Control por Modelo Interno

Desde inicios de la década de 1990 se ha sugerido que el CRB participa en procesos cognoscitivos distintos al control motor vinculándolo con procesos como memoria de trabajo, atención, planeación, cálculo, entre otras. Esta nueva concepción de la función del CRB requiere un marco teórico diferente para la interpretación de los resultados. Como se mencionó en el apartado de Representaciones Internas en el Aprendizaje Motor, las teorías del Control Motor se basan en el concepto de MI. Si bien ya se ha tratado de caracterizar el concepto de MI consideramos adecuado complementar lo antes dicho. Así podemos añadir que son sistemas funcionales de una parte del cuerpo, o una representación mental en la corteza cerebral, codificados en circuitos neurales dentro del CRB que imitan propiedades esenciales del cuerpo o representaciones. De acuerdo con esta propuesta en el CRB se realizan procesos de aprendizaje que resultan en MI que reproducen la dinámica de una parte del cuerpo (en el caso de un MAV), o el inverso de estas dinámicas (en el caso de un MIV) ajustándose conforme se realiza el movimiento. En última instancia el MI ayuda al cerebro a realizar un movimiento con precisión, sin necesidad de la retroalimentación del cuerpo en movimiento (Wolpert, Miall, & Kawato, 1998). La idea de la participación del CRB en procesos cognoscitivos obliga a proponer estructuras concretas encargadas de esta función. Desde un punto de vista evolutivo se ha dicho que la parte lateral de los hemisferios cerebelosos que se desarrolla paralelamente con la corteza cerebral de asociación es la principal involucrada en la generación de actividad mental (Leiner, Leiner, & Dow, 1986). También los síntomas clínicos posteriores a lesiones en CRB han sugerido la participación de este en la regulación de la velocidad, consistencia y pertinencia de procesos cognoscitivos (Schmahmann JD, 1991); además de causar desórdenes mentales (Collinson, Anthonisz, Courtenay, & Winter, 2006; Fiez, Petersen, Cheney, & Raichle, 1992; Gebhart, Petersen, & Thach, 2002). Además de los estudios con-

ductuales, la evidencia obtenida con Resonancia Magnética Funcional (RMf) ha demostrado una activación conjunta de CRB, CPF y CTP en varios tipos de tareas mentales (Allen & Courchesne, 2003; Baker et al., 1996; Ben-Yehudah, Guediche, & Fiez, 2007; Hanakawa, Honda, Okada, Fukuyama, & Shibasaki, 2003; Ploghaus et al., 2000). De este modo, un MI dentro del CRB posibilita la participación de este en procesos cognoscitivos que no están solo relacionados con el Control Motor.

1.6.3.1 Anatomía Funcional

Constitución Macroscópica. La constitución anatómica general del CRB varía entre las diversas especies animales donde podemos encontrar desde una sola hoja o estructura parecida a un domo como en los reptiles y anfibios; hasta las más complicadas formas en peces, aves y mamíferos. Desde el punto de vista filogenético el CRB puede dividirse en: Arquicerebelo que representa el área más antigua y corresponde al lóbulo floculonodular; Paleocerebelo cuyo desarrollo filogenético es más reciente y está formado por el lóbulo anterior y una pequeña parte del lóbulo posterior; y el Neocerebelo de más reciente aparición que forma parte del lóbulo posterior. En el grupo de los mamíferos tiene una compleja organización en folias que en su región anterior puede dividirse en lóbulo anterior y lóbulo simple por la fisura primaria profunda; en su parte caudal tiene tres cadenas de folias que se extienden desde una región detrás del lóbulo simple; además de un vermis central y dos hemisferios. En los mamíferos también encontramos una región llamada cuerpo del CRB que constituye la porción más grande de este; a esta llega información propioceptiva, somatosensorial, visual y auditiva que proyecta al tectum, núcleo rojo y corteza cerebral vía el tálamo. En el grupo de los primates, los hemisferios reciben información desde áreas frontales, parietales y visuales de la corteza

cerebral vía núcleos del puente para proyectar hacia cortezas motora y premotora así como las porciones más anteriores del lóbulo frontal (Squire, 2013).

De manera más específica, el CRB está localizado en la fosa posterior del cráneo separada de los lóbulos occipitales por un pliegue de duramadre conocido como tienda del CRB. Está formado por el vermis en la línea media y dos hemisferios laterales al vermis; las partes adyacentes al vermis se conocen como áreas paravermianas o intermedias y se conecta al mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo por tres pares de pedúnculos. El Pedúnculo Cerebeloso Superior (PCS) conecta con el mesencéfalo; el Pedúnculo Cerebeloso Medio (PCM) lo une al puente; y el Pedúnculo Cerebeloso Inferior (PCI) conecta con el bulbo raquídeo (Voogd & Glickstein, 1998). En una visión general, la corteza del CRB consta de tres capas de sustancia gris finamente plegadas en circunvoluciones o bandas paralelas conocidas como folias, estas rodean a los núcleos en la profundidad de la sustancia blanca que contiene tractos aferentes y eferentes. En sentido lateral-medial estos cuatro pares de núcleos son: Núcleo Dentado (ND), Núcleo Emboliforme (NE), Núcleo Globoso (NG) y Núcleo Fastígeo (NF); en el humano el NG y NE forman el Núcleo Interpósito (NI). Dos fisuras transversas (anterior y postero-lateral) dividen al CRB en tres lóbulos, Anterior, Posterior y Floculonodular. El lóbulo floculonodular (o vestibulocerebelo) se localiza en la superficie inferior y está separado del lóbulo posterior (o cerebrocerebelo) por la fisura posterolateral; en dirección superior a este último se encuentra el lóbulo anterior (o espinocerebelo) que está separado del lóbulo posterior por la fisura primaria. Estos tres lóbulos se subdividen en diez lóbulos indicados por números romanos (I-X) empezando en el vermis anterior dorsal y finalizando en el vermis posterior inferior (Squire, 2013; Voogd & Glickstein, 1998).

Además de la descripción anatómica básica, el CRB puede describirse desde el punto de vista de su conectividad. Áreas en la corteza cerebral proyectan a diferentes zona en el CRB, y los núcleos profundos de este proyectan a la corteza y diferentes partes de la médula espinal. La zona medial del CRB recibe información desde regiones vestibulares, somatosensoriales, visuales y auditivas; la zona intermedia recibe información propioceptiva y somatosensorial desde la médula espinal, así como información desde la corteza motora vía el núcleo pontocerebeloso; la zona lateral recibe información vía los núcleos del puente desde la corteza motora y premotora (área 6). Los NF, NI y ND proyectan vía tálamo a la corteza motora; y los núcleos vestibular fastígeo y NI proyectan directamente a la médula espinal. Además, diferentes partes de la corteza del CRB proyectan a los núcleos profundos de este. La línea media o corteza del vermis proyecta al NF; línea intermedia o corteza paravermiana proyecta al NI, y la línea lateral o corteza hemisférica llega al ND. Con base en esta conectividad se han delineado tres subdivisiones funcionales. 1) El vestibulocerebelo que conecta de manera recíproca con núcleos vestibulares y reticulares para controlar el equilibrio del cuerpo y los movimiento oculares. 2) Espinocerebelo que tiene conexiones recíprocas con la médula espinal y participa en el control del tono muscular, movimientos axiales, y de las extremidades (en acciones como caminar, nadar). Y 3) Cerebrocerebelo que conecta de manera recíproca con la corteza cerebral participando en la planeación e inicio de los movimientos, y la regulación de movimientos discretos de las extremidades.

La subdivisión funcional descrita depende de los diferentes tractos o fascículos que comunican al CRB con diferentes partes en el SN. Las aferencias desde la médula espinal llegan a través de los fascículos espinocerebelosos dorsal y ventral, la extensión rostral del fascículo espinocerebeloso dorsal, y el fascículo cuneocerebeloso; estos tractos proporcionan información relacionada con la posición y el estado de músculos, tendones y articulaciones.

Desde el órgano vestibular terminal y núcleos vestibulares (inferior y medial) en el tallo cerebral llega el fascículo vestibulocerebeloso que lleva información relacionada con el equilibrio del cuerpo. Y finalmente desde áreas neocorticales que incluyen corteza motora primaria, corteza sensorial primaria y cortezas de asociación límbica llega el fascículo corticocerebeloso que después de hacer relevo en núcleos del puente y la oliva inferior proporciona información relacionada con la planeación e inicio del movimiento. A través del PCI llegan al CRB el fascículo espinocerebeloso dorsal del núcleo dorsal de Clarke; el fascículo cuneocerebeloso de los núcleos cuneiformes accesorios; fascículo olivocerebeloso de los núcleos olivares inferiores; el fascículo reticulocerebeloso de los núcleos reticulares del tallo cerebral; fascículo vestibulocerebeloso, aferentes primarias del órgano terminal vestibular y aferentes secundarias de los núcleos vestibulares; fascículo arqueocerebeloso de los núcleos arqueados del bulbo raquídeo; fascículo trigeminocerebeloso de los núcleos espinal y sensorial principal del nervio trigémino. Mediante el PCM llegan el fascículo corticopontocerebeloso desde los núcleos del puente (en su componente principal); y fibras serotoninérgicas de los núcleos de rafe. Y el PCS posibilita la entrada del fascículo espinocerebeloso ventral; el fascículo trigeminocerebeloso proveniente del núcleo trigeminal del mesencéfalo; el fascículo ceruleocerebeloso del locus ceruleus; y el fascículo tectocerebeloso de los colículos superior e inferior (Voogd & Glickstein, 1998).

Constitución Macroscópica. Como se mencionó anteriormente la corteza del CRB está compuesta por tres capas de células. La Capa Molecular Externa, Capa de Células de Purkinje, y la capa más interna de Células Granulares. Estas se organizan y distribuyen en diez lóbulos cuyos axones proyectan a los núcleos profundos que representan la salida desde el CRB hacia el SN (Ramnani, 2006). Dentro de estas tres capas se distribuyen cinco tipos neuronales principales; Células Granulares (CG); Células de Purkinje (CPj); y tres tipos de interneuronas

inhibitorias, Células de Golgi (CGi), Células Estelares (CEs), y Células en Canasta (CCa). Además en la corteza se encuentran los axones de las Fibras Musgosas (FM) y Fibras Trepadoras (FT) que son los tipos principales de aferencias excitadoras al CRB. Las CG: son pequeñas neuronas glutamatérgicas cuyos axones no mielinizados ascienden hacia la capa molecular superficial donde se bifurcan y terminan en dendritas de CPj e interneuronas; además reciben terminales de FM en dendritas de varias CG; y representan los elementos más numerosos de la corteza cerebelosa. Las CPj: son neuronas GABAérgicas largas que sirven como la única salida desde la corteza del CRB; sus axones mielinizados terminan en neuronas de núcleos cerebelosos y ciertos núcleos del tallo cerebral; los somas de estas células están en una hilera al borde de las capas molecular y granular; el árbol dendrítico de cada célula se propaga a lo largo de toda la capa molecular. Las CGi: proporcionan retroalimentación inhibitoria a las CG, y se distinguen de las CEs y CCa por su localización, morfología y características neuroquímicas; estas últimas son puramente GABAérgicas. (Voogd & Glickstein, 1998).

Principales aferencias a la corteza del CRB. Una sola FT hace sinapsis directa con dendritas de una CPj e interneuronas ejerciendo un efecto excitatorio sobre la CPj, en consecuencia el efecto de FT sobre CPj es de uno a uno (o todo o nada). La estimulación del sistema de FT induce un brote prolongado de potenciales de acción de alta frecuencia conocido como espiga compleja de la CPj, este es capaz de superar cualquier actividad en curso de esa célula. La excitación diferenciada en CPj, CEs, CCa y CGi por FT ayuda a enfocar la activación de las CPj en medio de una zona de inhibición inducida por CCa, CEs y CGi; de esta forma FT excitan CPj de la corteza cerebelosa y los núcleos profundos. La excitación a las CPj esta modulada por varios circuitos de retroalimentación que inhiben su actividad y suprimen la transmisión de impulsos de estas a los núcleos profundos; así la aferencia de CPj a los núcleos es una señal inhibitoria finamente modulada. Por lo tanto, la

eferencia de los núcleos profundos del cerebelo a blancos extracerebelosos es el producto de la eferencia excitadora de FT y proyecciones inhibitorias de CPj. En el caso de las FM también entran al CRB a través de los núcleos profundos y divergen entre las folias para después ramificarse hacia la capa de CG. Una vez ahí se dividen en varias ramas donde hacen sinapsis con dendritas de CG y CGi; cada CG recibe contacto sináptico de cuatro o cinco diferentes terminales de FM. En contraste con la eferencia de FT que es muy específica y dirigida a la CPj, la eferencia de la FM es difusa y compleja; la información de la CG se transmite a través de sus axones que se bifurcan en forma de *T* en la capa molecular y hacen contacto con dendritas de CPj. La activación puede resultar en la descarga de una hilera de CPj y las interneuronas relacionadas a esta; la activación de estas últimas inhibe varias CPj a cada lado de la hilera de células activadas, y en consecuencia la eferencia de FM crea una hilera de CPj activadas acompañada por una hilera de CPj no inhibida.

1.6.3.2 Procesamiento de Información en el Cerebelo

Las CPj representa la unidad fundamental de procesamiento en la corteza del CRB integrando información de las dos principales estaciones de relevo pre-cerebelosas: Núcleos del Puente (NP) y Oliva Inferior (OI) (que es un complejo bien definido de núcleos en la parte ventral del tallo cerebral caudal). Cada CPj puede recibir entradas de ~ 200,000 Fibras Paralelas (FP) que llevan información desde NP, y de las FT que entregan información desde la OI. Segmentos específicos en la OI proyectan a CPj alineadas de manera para-sagital y funcionalmente distintas (conocidos como microzonas). Esta organización celular es igual en toda la corteza cerebelosa haciendo uniforme la manera de procesar información en toda corteza del CRB (Ramnani, 2006). Así, el procesamiento de información por el CRB relacionado al control de funciones autonómicas, movimiento de extremidades, o funciones como lenguaje

estará dado solo por un mecanismo básico; y las diferencias funcionales entre partes de su corteza surgen de particularidades locales en la conectividad de entrada y salida (Apps & Garwicz, 2005). Lo anterior sugiere un principio de organización que divide la corteza del CRB en una serie de bandas o zonas sagitales orientadas longitudinalmente que corren a través de los lóbulos por varios milímetros en el plano rostro caudal (Voogd & Glickstein, 1998). Las CPj de cada zona reciben entradas de FT desde una región circunscrita en los núcleos cerebelosos formando complejos Olivo-cortico-nucleares. La entrada de las FT tiene una topografía detallada; así las subdivisiones rostral y caudal de la OI contralateral llegan a zonas laterales (paravermianas y hemisféricas), y mediales (vermianas) de la corteza de CRB ipsilateral. Estudios más detallados indican que hay una zona cortical que recibe entradas de FT en un grupo discreto de células en la oliva formando una columna alargada en esta; también hay ramas de axones olivocerebelosos del eje rostrocaudal posibilitando que células individuales en la oliva envíen una sola FT a cada CPj en puntos diferentes a lo ancho de una zona cortical cerebelosa (Sugihara, Wu, & Shinoda, 2001). Este orden preciso de FT tiene importantes implicaciones funcionales para el control de las acciones motoras.

Diferentes partes de la oliva llevan información mediante una o varias vías Espino-Olivo-Cerebelosas definiendo zonas específicas en el CRB; dentro de cada zona pueden identificarse pequeñas unidades conocidas como Microzonas definidas por sus entradas de FT. Por lo tanto una microzona es una banda estrecha longitudinal de corteza dentro de la cual todas las CPj reciben entradas mediadas por FT con identidad de campo receptivo similar. Los axones de la oliva pueden presentar divergencia olivo-cerebelosa al llegar a microzonas en diferentes zonas corticales y/o en diferentes partes de la misma zona. Esta divergencia daría la base estructural para un vínculo funcional de dos o más microzonas con el mismo campo receptivo de FT pero con una localización diferente; y además indicaría que el

mapa de la superficie ipsilateral del cuerpo generado por entradas de FT que termina en una zona está parcialmente repetido en otras zonas. Otro hallazgo importante es que las múltiples representaciones paravermianas definidas por las entradas de FT a las zonas C1, C3 e Y (que son regiones en la corteza paravermiana que reciben entradas de FT desde la OI proyectando al NI) parecen converger en una sola representación en la división anterior del NI. Esta convergencia parece ocurrir entre partes de zonas con entradas de FT comunes independientemente de si están separadas de manera mediolateral o rostrocaudal (Ito, 2001); provocando una convergencia específica de información para la misma región del núcleo cerebeloso desde múltiples microzonas similares en la corteza del CRB. De manera más específica y con mayor relevancia para los procesos de control motor, cada microzona puede definirse como dos o más microzonas localizadas en diferentes partes de la corteza cerebelosa paravermiana que reciben entradas de FT con un campo receptivo de características similares (divergencia olivo-cerebelosa), y que proveen salidas cerebelosas cortico-nucleares hacia un grupo común de neuronas en núcleos cerebelosos (convergencia cerebelosa cortico-nuclear) (Apps & Garwicz, 2005). Además de las FT la otra entrada principal al CRB son las FM que provienen de varios lugares en el SN como médula espinal, núcleos en el tallo cerebral (especialmente del puente) y el CRB mismo. Por lo menos hipotéticamente, microzonas en diferentes partes de la corteza cerebelosa asociadas con un arreglo de Microcomplejos Multi-zona (MZMC) individual podrían procesar e integrar en paralelo información desde FM de diferentes regiones. Las zonas C1 y C3 tienen diferencias cuantitativas significativas en la densidad de sus proyecciones de FM desde el NP basilar; núcleo reticular lateral y núcleo reticular tegmental pontino indicando que la información de FM puede procesarse en estas dos zonas, por microzonas pertenecientes a la misma MZMC. Una distinción importante es que todas las zonas paravermianas son diferentes respecto de la información que reciben de núcleos cerebelosos

dirigidos desde corteza que probablemente terminan como FM en la capa granular. El NI posterior parece ser la fuente más importante de estas proyecciones nucleocorticales, y hay un grado de falta de reciprocidad en la topografía de la proyección (Trott, Apps, & Armstrong, 1998). Esto implica que la salida desde diferentes zonas corticales cerebelosas (C2 y C1) se retroalimenta a la capa granular de una porción de C1, pero no a C2. Esto es consistente con la idea de que la organización estructura de la corteza cerebelosa paravermiana permite integrar entradas de FT similares con señales de FM que surgen desde diferentes zonas.

Acorde con el mecanismo descrito en los párrafos anteriores el CRB recibe una amplia variedad de entradas sensoriales para generar salidas motoras y de procesos cognoscitivos que estarán acotadas por el contenido de esa información, la organización estructural de sus circuitos internos, y las reglas específicas de procesamiento. En especial se ha visto que la región paravermiana en el CRB tiene una importante influencia en los movimientos voluntarios de las extremidades; ya que su organización en MZMCs representa la organización del reflejo de retirada, teniendo como resultado que microcomplejos individuales puedan tener información acerca de movimientos inapropiados (Apps & Garwicz, 2005). Estos se refieren a errores en comandos motores que representan la diferencia entre el comando ejecutado y el comando necesario que están relacionados con movimientos de las extremidades.

1.6.3.3 Control por Modelo Interno

Sabemos que el CRB está compuesto por unidades modulares o MZMC formados por conjuntos uniformes de circuitos neurales que tienen la capacidad de aprender (Apps & Garwicz, 2005; Ito, 2008). Cada módulo del CRB representa un MI para una función específica que tiene la capacidad de aprender dentro de un sistema de control (Ito, 2008). La relación de entrada y salida de información para un MI del CRB puede modificarse mediante la acción de FT que transmiten señales representando errores dentro de un sistema como el visuomotor. Este mecanismo induce Depresión de Largo Plazo (DLP) en la sinapsis entre FT y CPj llevando a un aprendizaje del error que permite al CRB formar y actualizar un MI. En este modelo de procesamiento los errores representan anomalías en el rendimiento del sistema de control que pueden provenir de la instrucción dada al sistema, o de la predicción hecha por un MI; las señales de error se generan comparando los resultados obtenidos por el objeto controlado con los resultados de su MAV cuando ambos corresponden a un comando motor común. Este proceso de comparar resultados obtenidos y predicciones hechas por un MAV ha sido vinculado con las neuronas en la OI; la tarea de estas es comparar mediante la comunicación con los núcleos profundos del CRB y la CTP. Esto es posible gracias a proyecciones indirectas desde la CPF a través de estructuras del mesencéfalo como el núcleo rojo parvocelular que recibe información desde la CPF posterior y manda señales excitatorias a la OI (Ito, 2001).

Además de los MAV, en el CRB también están representados los sistemas de control por MIV que imitan propiedades dinámicas del objeto controlado. Los errores que generan la necesidad de aprender un MIV vienen de señales dadas por el controlador; esto es, si el MIV no funciona adecuadamente habrá discrepancias entre la salida del objeto controlado y la señal enviada por el instructor encargado de dar una instrucción al controlador para indicar la

meta que el sistema de control debe alcanzar. Estas discrepancias reflejan errores de retroalimentación y llegan a la corteza motora donde se generan comandos motores que posteriormente van al CRB a través del núcleo parvocelular y la OI generando un proceso de aprendizaje basado en DLP por un MIV (Ito, 2008). También sabemos que el circuito CPF-OI-CRB-Núcleo Parvocelular no es la única fuente de aferencias al CRB; y que este último recibe información del área motora suplementaria, cortezas del cíngulo y campo ocular frontal. Esta serie de conexiones al CRB daría al Núcleo Parvocelular la función de mediador del aprendizaje en el CRB en interacción con áreas corticales no motoras (Burman, Darian-Smith, & Darian-Smith, 2000).

De acuerdo con las interacciones entre el instructor, el controlador y el objeto controlado el CRB debería comunicarse con la CPF y CTP para generar MI de los procesos mentales. Los estudios en monos sugieren que los MAV en el CRB estarían codificados por conexiones recíprocas entre los hemisferios cerebelosos (crus I y II del lóbulo ansiforme) y la CPF (en su área 46 de la clasificación de Brodmann) (Kelly & Strick, 2003). Por otro lado un MIV requiere conexiones paralelas entre los hemisferios cerebelosos y la CPF; además estas áreas deben recibir entradas comunes desde el instructor y deben proyectar hacia un objeto controlado común. Esta condición también parece cumplirse ya que la CPF y los hemisferios cerebelosos (a través de los núcleos del puente) reciben información de la corteza del cíngulo anterior que proyectan a la CTP. Los trabajos interesados en saber qué tipos de MI están representados en los módulos del CRB han encontrado que los MIV parecen estar codificados por la actividad de CPj en el Lóbulo Parafloculonodular de monos que realizan una tarea de seguimiento ocular (Gomi et al., 1998); mientras que los módulos en la parte más lateral de los hemisferios cerebelosos de gatos que realizan tareas visomotoras de seguimiento codifican los MAV (Miles, Cerminara, & Marple-Horvat, 2006). De este modo podemos decir que el CRB

representa la base neural para la codificación y aprendizaje de errores dentro del Control por MI.

1.7 Participación del Cerebelo en Procesos Cognoscitivos

Se han hecho diferentes propuestas teóricas acerca de como el CRB procesa información de sistemas como el visual y la integra con información del SM para realizar una adecuada ejecución de acciones motoras. También se ha descrito la participación del CRB en procesos de aprendizaje para corrección de errores derivados de comandos motores o los resultados de dichos comandos. Además la evidencia fisiológica acerca del funcionamiento del CRB y su participación en el Control por MI mediante conexiones con CPF y CTP hacen suponer su participación en algunos procesos cognoscitivos. Por lo anterior, en los siguientes apartados se describe la posible participación del CRB en algunos procesos cognoscitivos de interés para el trabajo.

1.7.1 Procesos de Pensamiento Implícito y Explícito

De manera general podemos considerar que un pensamiento involucra procesos mentales Implícitos y Explícitos, estos últimos ocurrirían en la corteza cerebral mientras que los implícitos en el CRB. De ese modo la manipulación de un MI puede ser consciente o inconsciente. El control por MI implica que durante la repetición de un pensamiento que usa un MM particular (ya sea MAV o MIV) en el CRB se forma un MI que imita al MM; así el objeto controlado (que es un MM) podría reemplazarse por un MAV (Ito, 2008). Por lo tanto, durante la manipulación del MAV podemos ser conscientes del contenido del pensamiento si el MM es manipulado por la CPF, por lo contrario, si la manipulación ocurre en CRB no seremos conscientes del contenido. El control por MI puede explicar el proceso implícito mediante un mecanismo de retroalimentación; así el MAV manipulado inicia una representación correcta de la

solución para recibir retroalimentación desde la CPF y completar el proceso de pensamiento de manera implícita (o intuitiva). Si bien se ha enfatizado el papel de la CPF como controlador, esta puede ser remplazada por un MIv dando la posibilidad de actuar de manera totalmente implícita. Así, tenemos que el mecanismo por MI puede explicar el pensamiento implícito usando MAV y MIv.

Habrán ocasiones en las que el instructor presente un problema nuevo. Si este fuera el caso el sistema de memoria de trabajo debe mantener el problema brevemente en los sistemas de almacenamiento subordinados para que el ejecutivo central convierta el problema en señales de comando (Baddeley, 2003) que modifican los estados internos o características dinámicas de un MM y eventualmente lo llevan a generar una solución. En situaciones como esta podría suceder que los MM existentes no fueran capaces de generar una solución correcta; este desajuste entre el MM y la solución podría activar el sistema cerebral para la novedad compuesto por el área hipocámpal CA1 y las neuronas en el Área Tegmental Ventral. Este sistema activaría el sub-sistema de atención que ayuda a la memoria de trabajo a mantener más tiempo la información para que las señales de comando fortalezcan su acción sobre el MM, así cuando se genera una solución correcta se envía al ejecutivo central para completar el pensamiento (Schmajuk, Gray, & Lam, 1996). Ahora tenemos los mecanismos que posiblemente explicarían las fases explícitas del proceso de pensamiento en la propuesta de Control por MI. A pesar de que el sistema tiene mecanismos como los anteriores aún puede darse el caso que durante la fase explícita no haya una solución correcta; si esto pasa la CPF usaría grupos de neuronas que presentan activación sostenida durante tareas específicas que se mantienen a pesar de las interferencias (Miller, Erickson, & Desimone, 1996; Wolpert et al., 2011), estas realizan la función de controlador durante la segunda fase del pensamiento que requiere menos atención. Esta parte ejecutiva de la corteza continuará actuando en los MM de manera inter-

mitente y con procesos menos relacionados a la atención. Este proceso el pensamiento será cada vez más implícito usando un MAV en lugar de un MM; mientras continúen los ensayos el error en el aprendizaje modifica el MAV para imitar cada vez mejor al MM y eventualmente el MAV modificado reemplaza al MI como el objeto controlado llevando a la creación de un mecanismo implícito. Así como los modelos MAf, un MIV puede modificarse por retroalimentación de errores en el aprendizaje para reemplazar la función de controlador de la corteza ejecutiva. De esta manera el pensamiento seguirá procesos implícitos hasta generar una respuesta correcta.

1.7.2 Predicción de Errores y Atención

Sabemos que el Aprendizaje Asociativo demanda al organismo la detección de discrepancias entre las experiencias reales y las esperadas (Ito, 2008). Estudios relativamente recientes han usado técnicas como RMf para estudiar la actividad cerebral en situaciones donde se presentan luces de diferentes colores que indican la aplicación de un estímulo doloroso, un estímulo no doloroso o ninguna estimulación. Cuando el participante recibió un estímulo doloroso inesperado en su mano izquierda se registró activación del hipocampo, giro frontal superior, giro parietal superior y la parte más lateral del CRB (Ploghaus et al., 2000). Estos hallazgos pueden explicarse por la interacción entre procesos implícitos y explícitos; la discrepancia entre la predicción hecha mediante un MAV (no habrá dolor) y el evento real (dolor) activan el sistema de atención e inducen errores en el aprendizaje en el MAV.

Además del aprendizaje también se ha vinculado al CRB con otros procesos cognoscitivos como la Atención (Schmahmann, 2004). El uso de RMf ha permitido estudiar procesos metabólicos en áreas anatómicas bien definidas del cerebro de pacientes con trastornos de espectro autista. En un tarea de atención se presentaron círculos, cuadros y triángulos de diferentes colores en forma aleatoria, los sujetos debían atender y responder selectivamente a cuadros o formas rojas presionando un botón; esta tarea se comparó con una tarea donde solo debían presionar el botón a un ritmo cómodo; y otra de solo se les estimuló de manera visual en ausencia de demandas atencionales. Los resultados reportan activación del CRB significativamente mayor durante la ejecución en la tarea que requiere atención. (Allen & Courchesne, 2003). Así, los errores generados cuando el participante responde incorrectamente al blanco activan el sistema atencional que a su vez activa un MAV.

1.7.3 Planeación y Memoria de Trabajo

Usando Tomografía por Emisión de Positrones se sabe que la ejecución en tareas de planeación espacial como la Torre de Londres provocan un aumento en el consumo de energía en los hemisferios del CRB junto con la CPF; el cíngulo anterior; cortezas premotora, parietal y occipital (Baker et al., 1996). También la RMf ha proporcionado información acerca de la participación del CRB en tareas de memoria de trabajo. En un estudio se pidió a los participantes recordar seis letras presentadas visualmente (que fue una tarea de alta demanda), o recordar una letra (tarea de baja demanda) después de una breve demora. El análisis de los datos mostró que la condición de alta demanda comparada con la condición de baja demanda activa regiones superiores bilaterales de los hemisferios cerebelosos, y regiones separadas del hemisferio cerebeloso derecho (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier, & Glover, 1997). Por otro lado, hay trabajos que reportan activación de la CPF (en sus áreas 9 y 46), giro parietal superior y

CRB al realizar tareas que implican memoria de trabajo para información auditiva (Hayter, Langdon, & Ramnani, 2007). Usando tareas más relacionadas con planeación, monitoreo; cambio de set atencional e inhibición como el Wisconsin Card Sorting Test y el Stroop Test se ha encontrado aumento del consumo de energía en la CPF dorsolateral izquierda o bilateral; la corteza parietal inferior bilateral; el giro occipital superior izquierdo y el hemisferio cerebeloso izquierdo (Nagahama et al., 1996). Además, se tienen reportes de trabajos donde se usó Tomografía por Emisión de Fotón Único encontrando activación en los hemisferios cerebelosos durante la ejecución del Stroop Test (que es una tare relacionada principalmente con inhibición y atención). Tratando de hacer una referencia de estos datos con la teoría antes descrita podemos decir que los MM y MI tendrían una participación en la transformación de la regla de clasificación, o la transformación de la correspondencia color-nombre (Wolpert et al., 2011).

1.8 Ataxia Espinocerebelosa

Las ataxias hereditarias de inicio en la edad adulta generalmente se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante y se caracterizan por la degeneración aislada o combinada del CRB, médula espinal y sus vías aferentes y eferentes (Klockgether & Evert, 1998). Dentro de las ataxias con patrón de herencia autosómico dominante se encuentran las SCA (de inglés *Spinocerebellar Ataxia*), los Síndromes Atáxicos, las Ataxias Episódicas y otros síndromes dominantes que cursan con ataxia (Ilg et al., 2013). Hasta la década de los 90 con el desarrollo de las ciencias genómicas se pudo tener una clasificación objetiva de las ataxias hereditarias autosómicas dominantes tipo SCA. Esta se basa en aspectos moleculares y depende de la mutación o del gen que las origina. A la fecha se conocen 35 formas moleculares de SCA (Jayadev & Bird, 2013; Matilla-Dueñas et al., 2013). La SCA9 aún no tiene *locus* asignado; la SCA16 es causa de una variación alélica del gen de la SCA15; la tipo 24 tiene un patrón de herencia de recesivo y no se trata como SCA, sino como una ataxia autosómica recesiva (SCAR4). Para los subtipos con asignación de *locus* se conoce el gen y la mutación causante en 17 formas (SCA1-3, 5-8, 10, 12-17, 23, 27, 28 y 31). De las restantes (SCA4, 11, 18-22, 25, 26, 29-32) todavía no se identifica el gen (Jayadev & Bird, 2013; Manto, 2005; Matilla-Dueñas et al., 2013).

1.8.1 Clasificación

Para la homogeneidad de los síntomas en los diferentes tipos de Ataxia las primeras clasificaciones de este tipo de desórdenes se hicieron con base en las características clínicas de los pacientes y la edad en la que iniciaba la enfermedad, siendo este último uno de los criterios más importantes para intentar diferenciarlas. Para los pacientes con inicio en la infancia la enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y los diagnóstico más comu-

nes fueron Ataxia de Friedreich, Ataxia-telangiectasia, Abetalipoproteinemia, Ataxia con deficiencia selectiva de vitamina E y otras condiciones metabólicas. Por el contrario, los desórdenes familiares con inicio después de los 25 años por lo general son autosómicos dominantes (Adler, 2000).

Basado en las características clínicas de la enfermedad Harding (Harding, 1982) propone una división de cuatro síndromes denominados Ataxia Cerebelosa Autosómica Dominante: (ADCA por sus siglas en inglés Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia). La ADCA I: se caracteriza por ataxia con varias combinaciones de oftalmoplejía, disfunción bulbar, demencia, distonía, parkinsonismo, coreoatetosis, amiotrofia, atrofia óptica y neuropatía periférica. ADCA II: presenta las características de ADCA I pero con degeneración de la retina. ADCA III: se presenta como una ataxia cerebelosa pura (Adler, 2000; Manto, 2005) y la ADCA IV: que es una ataxia episódica (Grewal RP, 2002; Rasmussen et al., 2001). En la actualidad este esquema de clasificación ha sido remplazado por una clasificación genética precisa, aun así, es posible encontrar algunas coincidencias entre la clasificación de Harding y algunos de los subtipos de Ataxias Espinocerebelosas como SCA1-SCA8, SCA10-SCA23 y SCA25 (Manto, 2005).

1.8.5 Ataxias Espinocerebelosas

Las Ataxias Espinocerebelosas (ATXEs) o también llamadas SCAs son un grupo de desórdenes neurodegenerativos con un patrón de herencia autosómico dominante. Desde el punto de vista genético y clínico este grupo de desórdenes son heterogéneos, y se deben a la repetición patológica de dominios poliglutámicos, como Citosina-Adenina-Guanina (CAG) para SCA2 o Adenina-Timina-Timina-Citosina-Timina (ATTCT) para SCA10. Esta repetición patológica del dominio poliglutámico ocasiona toxicidad que resulta en la degeneración va-

riable del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes ocasionando ataxia progresiva como principal signo (Garrard, Martin, Giunti, & Cipelotti, 2008; Manto, 2005). En muchas familias hay evidencia clínica y neuropatológica de la degeneración del tallo cerebral, GB, medula espinal y sistema nervioso periférico; la degeneración de estas diferentes estructuras varía en severidad entre los diferentes tipos de ATXEs lo que resulta en diferentes combinaciones de déficits cerebelosos y extracerebelosos (Garrard et al., 2008). Las mutaciones más frecuentes son SCA1, SCA2, SCA3 (Bürk et al., 2003), SCA6 y SCA7, siendo la SCA3 y la SCA7 las de mayor prevalencia en el mundo (Schöls, Bauer, Schmidt, Schulte, & Riess, 2004). En las ATXEs el promedio de edad para el inicio de la enfermedad es en la tercera década de vida con amplias variaciones entre los subtipos (Manto, 2005). Se ha reportado una fuerte relación entre la edad de inicio y el tamaño de la expansión del dominio poliglutámico para este grupo de desórdenes; y el 50-80% de la varianza en la edad de inicio ha sido atribuido a la longitud del dominio poliglutámico (van de Warrenburg et al., 2005). Otros factores que están potencialmente vinculados con la edad de inicio son las características de la proteína causante de la degeneración, como el contexto de la proteína; factores genéticos que actúan sobre el ligamiento con el gen del cromosoma afectado; factores familiares o étnicos; el contexto de tejido en el que se expresa la proteína afín; y factores ambientales (van de Warrenburg et al., 2005). Las ATXEs tienen una prevalencia de 1-4/100,000 pudiendo ser mucho más alto en algunas regiones debido a un efecto fundador (Manto, 2005); como es el caso de la SCA2 en Cuba (Velázquez-Pérez et al., 2011), SCA3 en Azores y SCA10 en México (Manto, 2005). A pesar de la gran investigación en el campo existen dos factores que hacen el diagnóstico clínico difícil. 1) Dentro de un subtipo genético los signos clínicos son altamente variables, y 2) Hay una notable superposición fenotípica entre las ATXEs (Manto, 2005).

1.8.3 Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2

Actualmente sabemos que la mayor cantidad de personas enfermas con la mutación para Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 (ATXE2) se encuentra en Cuba donde existen 578 pacientes en 163 familias distribuidas en 11 de las 14 provincias (Velázquez-Pérez et al., 2011). En la provincia de Holguín el 96.4% de los enfermos y el 95.7% pertenecen a la forma ATXE2 por lo que se puede hablar de un efecto fundador (Velázquez-Pérez et al., 2001). La prevalencia más alta para la patología se ha reportado en la región oriental de Cuba, en este estudio se abarcó la totalidad de los pacientes y descendientes con riesgo de de la provincia de Holguín reportándose una prevalencia de 41.8 enfermos por cada 100 000 habitantes; la tasa más alta se encontró en el municipio de Báguanos, 141.66 por cada 100 000 habitantes, este estudio sugiere que la enfermedad mantiene un curso estable a lo largo de los años (Velázquez-Pérez et al., 2001).

Esta patología se caracteriza por un síndrome cerebeloso asociado con alteraciones de los movimientos oculares sacádicos y alteraciones de los reflejos osteotendinosos y los estudios genéticos muestran que la ATXE2 es una de las formas moleculares de SCA más encontradas a nivel mundial (Cruz-Mariño et al., 2013). Generalmente los síntomas inician entre la tercera y cuarta décadas de vida con una evolución de 10 a 15 años progresando rápidamente cuando inicia antes de los 20 años; se ha descrito la presencia de distonía, corea (Belal et al., 1994) y demencia (Dürr et al., 1995). La ataxia es poco progresiva y puede asociarse con nistagmo; los reflejos osteotendinosos están aumentados en los primeros años de evolución desapareciendo posteriormente; no hay rasgos clínicos que permitan un diagnóstico certero, y éste depende del estudio genético molecular ya que los movimientos sacádicos enlentecidos son muy frecuentes pero no patognomónicos (Velázquez-Pérez et al., 2011).

1.8.3.1 Caracterización Clínica y Genética

Las ATXE2 se debe a la expansión patológica del dominio poligutámico CAG en el cromosoma 12q24.1, presenta un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia completa del gen (Pulst et al., 1996), y se transmite con un 50% de probabilidades de una generación a otra. En personas sanas la longitud normal de este trinucleótido es de 13-31 repeticiones y en personas enfermas se encuentran repeticiones de 35-77 (Adler, 2000; Alonso et al., 2007) mostrando penetrancia incompleta en el rango de 32-36 donde el tamaño más común del alelo anormal es de 37 (Cancel et al., 1997; Pulst et al., 1996). Se ha considerado que la ATXE2 es la causa del 15% de las ATXEs en el mundo (Alonso et al., 2007; Schöls et al., 2004). Desde el punto de vista neuropatológico la ATXE2 se caracteriza por una severa degeneración de las CPj en el CRB, OI y NP; siendo la degeneración de estas estructuras en el SN una de las características que la distinguen del resto de las ATXEs ya que esta no presenta degeneración importante de alguna otra estructura (Matilla-Dueñas et al., 2013; Velázquez-Pérez et al., 2011). Se ha considerado la posibilidad de una patogénesis diferentes en este grupo de pacientes contrario a otros tipos de ATXEs ya que el sitio primario de la patología es el citoplasma y no el núcleo de la célula (van de Warrenburg et al., 2005). En trabajos con técnicas neurofisiológicas se ha demostrado una disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos, así como latencias prolongadas en los potenciales evocados somatosensoriales (Abele et al., 1997). Estas alteraciones son la expresión de una neuropatía en las células del ganglio de la raíz dorsal y en los diferentes sitios de relevo de la vía dorsal leminiscal. Además, se han mostrado anormalidades en potenciales evocados auditivos (Abele et al., 1997). Mediante estudios con técnicas de imagen se ha confirmado el patrón de atrofia Olivopontocerebelar (Manto, 2005). También con técnicas de imagen, ha sido establecido que individuos con ATXE2 asintomáticos presentan hipometabolismo en el CRB y dilatación del cuarto ventrículo.

lo aun años antes de que las manifestaciones clínicas de la enfermedad inicien (Inagaki, Iida, Matsubara, & Inagaki, 2005).

Desde el punto de vista clínico la ATXE2 inicia típicamente entre los 20-50 años de edad (Abele et al., 1997; Basu et al., 2000) siendo la ataxia en la marcha la principal manifestación; además este grupo de pacientes presentan movimientos oculares lentos; temblor postural y de intención; mioclonías e hiporeflexia; disimetría; adiadococinesia y disartria cerebelosa; hipotonía y reflejos osteotendinosos anormales (Velázquez-Pérez et al., 2011); además déficits olfatorios (Md et al., 2006). Adicionalmente se han descrito trastornos del sueño que incluyen síndrome de piernas inquietas, calambres musculares e insomnio (Boesch et al., 2006); además presentan una reducción en el recuerdo de los sueños declarado por los pacientes o por sus compañeros. La característica polisomnográfica más sobresaliente en este grupo de pacientes es la reducción del porcentaje de Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) con decremento de movimientos oculares rápidos, anomalías que aparecen antes de los signos clínicos (Rodríguez-Labrada et al., 2011); también se observa sueño MOR sin atonía muscular en personas portadoras del gen pero que no han presentado sintomatología clínica (Boesch et al., 2006; Rodríguez-Labrada et al., 2011). La longitud del repetido ha sido correlacionada positivamente con el inicio de las primeras manifestaciones clínicas (Pulst et al., 1996). Sin embargo, existen otros trabajos en los que se reporta que la edad de inicio y la longitud del repetido están inversamente correlacionados (Le Pira et al., 2002). Por esta razón y por la diversidad de signos presentes en la enfermedad resulta complicado establecer su presentación clínica con claridad.

1.8.3.2 Funcionamiento Cognoscitivo

Recientemente se ha hecho evidente que muchos pacientes con daño en CRB experimentan cambios en el intelecto y el estado de ánimo (Schmahmann, 2004). Aún más, la evidencia sugiere que el daño o patología del CRB puede estar asociado con alteraciones en la función mental y no solo con la ejecución de acciones motoras. Por ejemplo, pacientes con atrofia Olivopontocerebelosa muestran problemas cognoscitivos en habilidades como inteligencia verbal; habilidades visoespaciales; aprendizaje y memoria; y función del sistema frontal; además de dificultad en la formación de estrategias (Botez-Marquard & Botez, 1993; Kish et al., 1988; Landis, 1974) y aprendizaje procedimental (Pascual-Leone et al., 1993). Información relativamente reciente acerca de las ATXEs sugiere que hay algún grado de cambio cognoscitivo en diferentes etapas en la mayoría de estas patologías (Geschwind, 1999); sin conocer un patrón de deterioro neuropsicológico definido que permitiera distinguir entre estas (Schmahmann, 2004). Pacientes con ATXE2 pueden desarrollar memoria deficiente; problemas de concentración; deterioro de razonamiento conceptual; y disfunción frontal-ejecutiva en pruebas de fluencia verbal y en la prueba de Luria para cambio de set motor; así como inestabilidad emocional e impulsividad (Gambardella et al., 1998; Storey, Forrest, Shaw, Mitchell, & Gardner, 1999). Estos pacientes tienen problemas con la modulación de la atención (Courchesne et al., 1994); aprendizaje de habilidades motoras y la habilidad para adquirir reflejos asociativos condicionados (Schmahmann, 2004). Reportándose una frecuencia de déficits cognoscitivos del 5-19% en las poblaciones estudiadas (Bürk et al., 1999, 2003; Cancel et al., 1997; Dürr et al., 1995; Manto & Lorivel, 2011).

Funcionamiento Ejecutivo. El deterioro cognoscitivo relacionado a las funciones ejecutiva se presenta cuando los pacientes realizan la reproducción demorada de un fragmento en prosa de la Wechler Memory Scale (Bürk et al., 1999, 2003; Le Pira et al., 2002). Se ha encontrado desempeño significativamente bajo en pruebas de razonamiento abstracto no verbal, mostrando deficiencias en las funciones ejecutivas de este grupo de pacientes (Le Pira et al., 2002).

Fluidez Verbal. En habilidades relacionadas con la fluidez verbal los déficits se hacen evidentes cuando los pacientes tienen que generar sustantivos de una categoría semántica y/o fonética y cuando deben cambiar de categoría semántica (Bürk et al., 1999, 2003; Le Pira et al., 2002).

Atención Visuoespacial. Otro de los dominios donde se han encontrado alteraciones es la Atención Visuoespacial valorada mediante el Corsi Bloock-tapping Test. Las habilidades visuoespaciales pueden estar totalmente conservadas al inicio de la enfermedad, pero declinarán como un signo de demencia (Bürk et al., 1999). La capacidad visuomotora también ha sido valorada en pacientes con esta patología; para esto se evaluaron 43 pacientes con ATXE2 con una tarea de adaptación a prismas de desplazamiento que es un tipo de aprendizaje visuomotor, los pacientes mostraron deterioro del control estratégico lo que afectó su porcentaje de adaptación, pero tuvieron un realineamiento espacial normal a través del Post-efecto (Fernandez-Ruiz et al., 2007).

Demencia. En el caso de la ATXE2 la demencia puede llegar a presentarse hasta en el 42% de los pacientes (Kawai, Suenaga, Watanabe, & Sobue, 2009). Estos pacientes con demencia presentan deterioro en tareas de atención en la que deben reproducir verbalmente una serie de números en orden progresivo y regresivo; tienen dificultad en el recuerdo inmediato y

demorado de listas de palabras que pertenecen a una categoría determinada, a categorías diferentes y palabras no relacionadas entre si (Bürk et al., 1999; Cancel et al., 1997; Manto & Lorrivel, 2011). En la ejecución de la prueba Card Storing los pacientes con demencia alcanzan menos categorías y cometen más errores de perseveración y aleatorios. En fluidez verbal presentan severos déficits en la generación de sustantivos de una categoría semántica, de una categoría fonética y cuando se requiere que cambien entre categorías semánticas (Bürk et al., 1999). También se han encontrado déficits en un rango de pruebas de memoria que involucran material estructurado y no relacionado; las dificultades fue particularmente evidentes cuando las estrategias autogeneradas podían ser usadas para ayudar en la codificación y la recuperación.

Generación de Estrategias. Pacientes con ATXE2 parecen tener un deterioro en la capacidad para generar estrategias (Bürk et al., 1999). Los pacientes no usan la categorización espontáneamente o tan eficiente como sujetos control en tareas de memoria verbal en las que deben recordar listas de palabras por categorías y no categorizadas. Se han encontrado déficits en pruebas de memoria que involucran material estructurado y no relacionado; en estas la dificultad fue particularmente evidente cuando las estrategias autogeneradas podían ser usadas para ayudar en la codificación y la recuperación (Bürk et al., 1999). Se ha reportado que el desempeño en las pruebas neuropsicológicas está relacionado con la duración de la enfermedad pero no esta relacionado con el tamaño de la expansión del trinucleótido en individuos con ATXE2 (Bürk et al., 2003). En el caso de pacientes con demencia se ha reportado degeneración del tallo cerebral, GB y hemisferios cerebelosos. La presencia de degeneración cortical y del sistema pontocerebeloso constituyen una posible explicación para el deterioro cognoscitivo en la ATXE2 (Bürk et al., 1999). La presencia de degeneración cortical y del sistema pon-

ocerebelar constituyen una posible explicación para el deterioro cognoscitivo en la ATXE2 (Bürk et al., 1999).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La búsqueda de estrategias para tratar a pacientes con enfermedades neurológicas que causan afecciones motoras ha motivado no solo el estudio de dichos padecimientos desde un punto de vista médico, además ha promovido una intensa investigación de los procesos mentales y estructuras cerebrales involucradas en la ISM y el AV que son capacidades fundamentales para el ser humano. A pesar de toda la investigación en el campo aún falta mucho por conocer acerca de la relación entre ISM, AV y los procesos de aprendizaje. La modificación por la interacción entre estos procesos podría afectar de manera importante la efectividad de las estrategias terapéuticas diseñadas para tratar a este grupo de pacientes. La ISM y el AV son capacidades que se ven afectadas en pacientes con ATXE2 quienes presentan una degeneración principal del Sistema Olivopontocerebeloso (Dürr et al., 1995; Manto, 2005; Orozco et al., 1989). De lo anterior surge la necesidad de estudiar los mecanismos que el ser humano emplea para realiza actividades relacionadas con el AV; la relación entre la degeneración neural en esta patología y el AV; y la influencia que tiene las diferentes variables propias de la enfermedad como tamaño de CAG, evolución de la enfermedad, edad de inicio de la enfermedad, y deterioro motor de los pacientes en los procesos de AV.

2.1 Justificación Teórica

Desde el punto de vista clínico se ha caracterizado mucho del deterioro motor en pacientes con ATXE2 que es una patología caracterizada por la degeneración de CPj en CRB, NP y OI (Dürr et al., 1995; Orozco et al., 1989) estructuras cerebrales que podrían ser críticas para la AP. Además estudios realizados con animales (Baizer, Kralj-Hans, & Glickstein, 1999) y pacientes (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Martin et al., 1996a; Pisella et al., 2005; Vaca-Palomares et al., 2013; Weiner et al., 1983) han encontrado que el CRB es una estructu-

ra importante para el proceso de adaptación. Los estudios anteriores también sugieren que ciertas áreas dentro del CRB y fuera de este son más críticas que otras para el desempeño en las diferentes fases del paradigma. A pesar de esto, fue hasta fechas recientes (Fernandez-Ruiz et al., 2007) que la capacidad de estos pacientes para aprender tareas visuomotoras fue valorada; en ese trabajo se estudió una serie de 43 pacientes con ATXE2 utilizando una tarea de AP de desplazamiento encontrándose desempeño visuomotor deteriorado durante la fase de adaptación que depende del grado de mutación CAG; no se encontró deterioro en el post-efecto; ni correlación entre las magnitudes de adaptación y post-efecto (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999). Los resultados del trabajo también mostraron que el deterioro en la adaptación correlacionó con el desempeño motor sugiriendo que las estructuras que degeneran en este tipo de enfermedad pueden contribuir a la adaptación y al desempeño motor. Dados estos resultados, resulta importante el estudio del AV en este grupo de pacientes para conocer las estructuras cerebrales involucradas en los componentes de diferentes tareas de AV.

2.2 Justificación Metodológica

El estudio del AV en pacientes con ATXE2 usando perturbaciones ópticas solo se ha hecho con prismas que provocan el desplazamiento horizontal del campo visual y producen retroalimentación congruente con las acciones necesaria para corregir el error (Fernandez-Ruiz et al., 2007). En este trabajo se propone el uso de un prisma que invierte el campo visual provocando una perturbación que da retroalimentación incongruente con las acciones necesarias para corregir el error. El uso de ambos tipos de perturbación permite valorar la influencia del tipo de retroalimentación en el proceso de AV (Lillicrap et al., 2013).

2.3 Pregunta de Investigación

¿Cómo están relacionados el AV y las diferentes variables propias de la ATXE2 bajo las condiciones de retroalimentación congruente e incongruente?

2.4 Objetivos

General. Estudiar sistemáticamente la relación entre el AV y las variables propias de la ATXE2 bajo las condiciones de retroalimentación congruente e incongruente.

Específico. 1) Identificar la influencia del tamaño del dominio poliglutámico CAG, la puntuación en SARA, el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad de los pacientes en la ejecución del grupo ATXE2 en las diferentes pruebas.

Específico. 2) Evaluar de manera sistemática las características y capacidad de Aprendizaje bajo condiciones con retroalimentación congruente y condiciones con retroalimentación incongruente del grupo de paciente y sujetos sanos.

2.5 Hipótesis

Conceptual. El patrón de degeneración Olivopontocerebeloso que afecta a pacientes con ATXE2 causará deterioro en la adaptación a prismas de desplazamiento ya que afecta el proceso de calibración estratégica, sin embargo el realineamiento espacial se mantiene y en consecuencia los pacientes adaptaran en algún grado y presentarán el post-efecto asociado. Otras áreas del CRB que no se afectan en la ATXE2 pueden contribuir con el realineamiento espacial (Fernandez-Ruiz et al., 2007).

Trabajo. El prisma de inversión y desplazamiento no provocaran el mismo efecto en el SVM por lo que se observarán cambios que varíen en función de la perturbación óptica. Los cambios se reflejarán en la tasa de adaptación y/o post-efectos posteriores a retirar la pertur-

bación. Además, las estructuras neurales que degeneran en la ATXE2 participan diferencialmente en los procesos de adaptación con retroalimentación congruente e incongruente.

Estadística. Nula: Las medidas de adaptación y post-efecto del grupo de pacientes y el grupo de participantes sanos será igual. $H_0: XE = XC$. Alternativa: Las medidas de adaptación y post-efecto del grupo de participantes sanos será mayor con respecto del grupo de pacientes. $H_1: XE > XC$.

2.6 Variables

2.6.1 Independiente

AP. Definición Conceptual: Fenómeno descrito a finales del siglo XIX por von Helmholtz que consiste en pedirle al participante que realice tareas visuomotoras mientras miran a través de un prisma que debido al fenómeno de refracción altere ópticamente el espacio visual. En este fenómeno los sistemas visual y motor son puestos en correspondencia gradualmente en respuesta a un cambio visual provocado por los prismas (Redding & Wallace, 2006).

AP. Definición Operacional: El participante lanzará 26 pelotas de masa PlayDoh® de 5 centímetros de diámetro y 10 gramos de peso a un blanco que consiste en una cruz de 12x12cm proyectada en la pared a 2m del participante.

ATXE2. Definición Conceptual: Las ATXEs son un grupo de desórdenes neurológicos autosómicos dominantes provocados por la expansión de dominios poliglutámicos como (CAG o ATTCT) caracterizados por ataxia progresiva que resulta de la degeneración variable del CRB y sus conexiones aferentes y eferentes (Garrard et al., 2008). Dentro de este grupo de

desórdenes se encuentra la ATXE2 que tiene como síntomas primarios disminución progresiva de los movimientos sacádicos, disartria y arreflexia (Dürr et al., 1995; Orozco et al., 1989).

ATXE2. Definición Operacional: Se medirá mediante el tamaño de la expansión del dominio poliglutámico CAG, el puntaje obtenido en la Scale for the Assessment and Rating of the Ataxia (SARA), la edad del paciente y el tiempo de evolución de la enfermedad.

2.6.2 Dependiente

AV. Definición Conceptual: Capacidad de mejorar las acciones motoras guiadas por retroalimentación visual a través de la práctica (Ferrel, Bard, & Fleury, 2001).

AV. Definición Operacional: Se realizarán los siguientes cálculos para la prueba de AP. Medición de los impactos que se graficarán secuencialmente por el número de tiro (abscisa) y la distancia horizontal del blanco en centímetros de una línea vertical imaginaria que atraviesa el centro del blanco (ordenada). Los impactos a la izquierda del blanco se consideran negativos y los impactos a la derecha positivos. También se realiza el análisis de las mediciones: 1) Tasa de Adaptación mediante el análisis de la progresión de los tiros en la fase POS. 2) Desempeño Motor que se refiere a la desviación estándar de la distancia horizontal de los tiros con respecto al blanco en PRE. 3) Media de adaptación que es la substracción de la distancia horizontal al blanco del último tiro de la distancia del primer tiro en PRI. 4) Post-Efecto que se obtiene calculando la distancia horizontal respecto al blanco del primer tiro en POS.

3. MÉTODO

3.1 Población

Todos los pacientes con diagnóstico de ATXE2 que acuden a la consulta de neurología y neurofisiología en el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias en Holguín, Cuba (CIRAH); y el Hospital de Medicina Natural y Tradicional en Holguín, Cuba (MNT).

Muestra: Aquellos pacientes con diagnóstico de ATXE2 cuyo deterioro neurológico y cognoscitivo no les impida realizar las diferentes pruebas y que fueran residentes de la ciudad de Holguín. Se realizó un muestreo No probabilístico-Intencional.

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico genético de ATXE2 y deterioro neurológico y/o cognoscitivo que no les impida realizar las diferentes pruebas.

Criterios de Exclusión: Pacientes cuya valoración por el servicio de neurología sea superior a seis meses al momento de realizar las pruebas. Pacientes con función motora adecuada para realizar las pruebas pero que presenten un deterioro cognoscitivo que les impida entender las instrucciones para cada una de las pruebas.

Criterios de Eliminación: Pacientes que entre cada sesión experimental hayan sufrido algún accidente (como caídas) que les impida continuar y/o concluir las pruebas; pacientes cuyo deterioro neurológico y/o cognoscitivo haya aumentado de manera que no puedan realizar adecuadamente las pruebas; y pacientes que no hayan completado todas las pruebas.

3.2 Instrumentos

- Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).
- Scale for the Assessment and Rating of the Ataxia (SARA) (Schmitz-Hübsch et al., 2006).
- Prisma tipo Dove que provoca la inversión frontal planar horizontal del campo visual (Lillicrap et al., 2013).
- Prisma tipo Cuña 20-Dioptrías que desplaza lateralmente el campo visual a la derecha (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999).
- Pelotas de masa PlayDoh® de 5 centímetros de diámetro y 10 gramos de peso.
- Hojas de papel Bond blanco de 90 centímetros de largo x 170 centímetros de ancho.
- Soporte posicionador de barbilla en el que se fija la cabeza de los participantes para realizar cada una de las pruebas de prismas. Cuenta con soportes para prisma tipo Wedge y prisma tipo Dove además de mampara que obstruye la visión con el ojo izquierdo.
- Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery CANTABeclipse® (CANTAB) (Robbins et al., 1998). Batería de pruebas neuropsicológicas computarizadas que permiten evaluar procesos cognoscitivos con base en postulados teóricos de las pruebas tradicionales. Trabaja con Tecnología Touch Screen, consta de 22 pruebas divididas en 6 dominios: Pruebas de Escaneo y Entrenamiento; Memoria Visual; Funciones Ejecutivas, Memoria de Trabajo y Planeación; Atención; Memoria Semántica/Verbal; y Toma de Decisiones y Control de la Respuesta.

3.3 Procedimiento

Como parte del convenio existente entre Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias en Holguín, Cuba (CIRAH) y el Laboratorio de Neuropsicología del Departamento de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) se han realizado una serie de trabajos de investigación en los que se ha estudiado la Coordinación Visuomotora, la Función Olfativa, Funciones Cognoscitivas y el Deterioro Motor en pacientes con ATXE2. Dicho convenio permitió realizar una estancia de seis meses en el CIRAH y MNT en Holguín Cuba para evaluar un grupo de participantes ATXE2, un grupo de participantes presintomáticos (PS) y participantes (CON). El trabajo se realizó en estrecha colaboración con investigadores del CIRAH lo que permitió una adecuada selección de los participantes en cada uno de los tres grupos. En el CIRAH se evaluó a la mitad del grupo ATXE2 quienes asistían al centro de manera ambulatoria, al grupo PS y a la mitad de los participantes CON. En el MNT se completó la evaluación de los participantes ATXE2 quienes permanecían internados y el resto de los participantes CON.

Procedimiento General. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los estándares éticos de los Comités para la Investigación en Humanos del CIRAH y la UNAM. A todos los participantes se les proporcionó una carta de Consentimiento Informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002). Antes de realizar alguna de las pruebas visuomotoras o cognoscitivas a todos los participantes se les aplicó el MMSE para descartar a participantes cuyo deterioro cognoscitivo fuera tal que les impidiera entender las instrucciones básicas para cada una de las pruebas (Folstein et al., 1975). El diagnóstico de ATXE2 estuvo apoyado en la valoración clínica por un neurólogo experto identificando las principales manifestaciones de la enfermedad (marcha atáxica, disartria cerebelosa, disimetría, disdiadococinesia, movimientos oculares sacádicos

enlentecidos y movimientos oculares voluntarios de amplitud reducida) (Velázquez-Pérez et al., 2011); además de la aplicación de la SARA que es una evaluación semicuantitativa que incluye ocho dominios que reflejan las manifestaciones clínicas de la Ataxia Cerebelosa (Schmitz-Hübsch et al., 2006). Después de esto los participantes lanzaron pelotas de masa (de 5cm de diámetro y 10g de peso) a una cruz de 12 x 12cm (como blanco) proyectada en una hoja de papel blanco colocada a 2m del participante. El estímulo se proyectó a la altura de los hombros y la posición lateral fue tal que siempre se vio el blanco 20cm desplazado a la derecha independientemente de si veían a través del prisma o no. La proyección del blanco se hizo mediante un proyector controlado por una computadora Mac OS X. Los participantes realizaron todos los lanzamientos con la mano derecha siempre al lugar donde veían el blanco permaneciendo sentados durante toda la prueba. Durante todas las pruebas los participantes ajustaron su cabeza a un soporte de barbilla y frente que impedía el movimiento y al mismo tiempo impedía la visión con el ojo izquierdo. Los participantes no podían observar su mano al momento de coleccionar las pelotas para realizar los lanzamientos (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999; Redding & Wallace, 1997). Para el estudio de Procesos Cognoscitivos se aplicaron las sub-pruebas BLC, IED, SOC, PAL, DMS y SWM de la CANTABeclipse®. A todos los participantes se les aplicó BLC seguido de IED ya que de acuerdo a las características de las pruebas y las recomendaciones proporcionadas en el manual de aplicación, es necesario asegurarse de que el participante puede realizar satisfactoriamente la prueba BLC (que consiste en seguir una regla simple), lo cual indica que será capaz de entender las instrucciones básicas para realizar IED y las siguientes pruebas (Robbins et al., 1998) que fueron aplicadas de manera aleatoria. Todas las pruebas fueron aplicadas bajo condiciones de iluminación adecuada, sin estímulos externos que pudieran actuar como variables extrañas que alterarían el desempeño de los participantes.

Adaptación a Prismas. Condiciones de la Prueba: En cada condición los participantes lanzaron 26 pelotas. Durante la condición PRE los participantes realizaron lanzamientos sin perturbación alguna. En la condición PRI se colocó el prisma de Inversión o Desplazamiento (según fuera el caso) y los participantes realizaron lanzamientos viendo a través de él. Finalmente en la condición POS se retiró el prisma para realizar la última serie de lanzamientos. Al concluir cada una de las fases se pidió a los participantes que permanecieran sentados y con los ojos cerrados. Los lanzamientos fueron registrados inmediatamente después de impactar la hoja (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999; Martin, Keating, Goodkin, Bastian, & Thach, 1996b; Redding & Wallace, 1997). Para lograr el desplazamiento del campo visual se usó un prisma tipo Cuña 20-Dioptrías. Al desplazar un blanco a la derecha, se produce inicialmente un error a la izquierda, así para reducir el error, los sujetos tienen que hacer correcciones a la izquierda (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999). Por otro lado, para invertir el campo visual se utilizó un prisma tipo Dove. Cuando se invierte el campo visual se coloca el blanco a la izquierda y el sujeto lo verá a la derecha, si normalmente ve que falla a la izquierda del blanco, entonces supondría que tendría que tirar a la derecha, sin embargo para acertar la siguiente vez en realidad deberá dirigirse más a la izquierda lo cual es incongruente con su experiencia previa en la corrección de errores (Lillicrap et al., 2013). En nuestro experimento la diferencia crítica respecto a la retroalimentación obtenida con el prisma Cuña 20-D y el prisma Dove se explica como sigue. Ambos prismas producen un desplazamiento óptico del blanco 40cm hacia la derecha; y para corregir el error en ambas condiciones los sujetos deben hacer correcciones 40cm hacia la izquierda. Sin embargo, mientras que la señal de retroalimentación del error con el prisma Cuña 20-D es congruente con la dirección real de la corrección del error; la dirección de la señal de retroalimentación del error con el prisma Dove esta invertida. Es decir, la retroalimentación visual (al invertir el campo visual) indica a los participantes que necesi-

tan hacer correcciones a la derecha ya que la posición del blanco esta invertida horizontalmente. Entonces, para impactar el blanco los participantes necesitarán seguir tirando a la izquierda lo cual es incongruente con la información proporcionada por la retroalimentación.

Valoración Cognoscitiva. Se aplicaron pruebas de los dominios de Escaneo; Funciones Ejecutivas, Memoria de Trabajo y Planeación; y Memoria Visual. En todos los casos se inició con la prueba de Escaneo para continuar con las demás pruebas. Los participantes permanecieron sentados frente a la pantalla a una distancia de 30-50 cm manteniendo la silla en posición vertical con respecto a la pantalla. Los participantes estuvieron sentados con los codos sobre la mesa en la que se encontraba la pantalla. En todas las pruebas usaron el dedo índice de su mano derecha para tocar la pantalla (Robbins et al., 1998). Antes de cada una de las pruebas se dio a los participantes las instrucciones específicas para cada prueba. Los participantes no tuvieron acceso al ratón o teclado de la computadora durante la ejecución de las pruebas. Pruebas de la CANTABeclipse®. BLC (Big/Little Circle); una prueba de comprensión, aprendizaje e inversión. IED (Intra/Extradimensional Set Shift); valora la adquisición de una regla y el cambio en el set atencional. SOC (Stockings of Cambridge); evalúa planeación espacial y control motor. PAL (Paired Associates Learning); valora memoria episódica y aprendizaje. DMS (Delayed Matching to Sample); una prueba de igualación perceptual inmediata y demorada. SWM (Spatial Working Memory); valora memoria de trabajo espacial y uso de estrategias (Pantelis et al., 1997; Robbins et al., 1998).

3.4 Análisis de Datos

Adaptación a Prismas. Se midió la localización de los impactos y se graficó en forma secuencial por el número de lanzamientos (abscisa) y la distancia horizontal al blanco (en centímetros) de una línea vertical imaginaria que atraviesa el centro del blanco (ordenada); los impactos a la izquierda del blanco se consideraron negativos y los impactos a la derecha positivos. Se calcularon cuatro medidas adicionales a partir de los datos obtenidos. Desempeño Motor (DM): (error variable), para cada participante se obtuvo la desviación estándar de la distancia horizontal de los tiros en PRE en relación al blanco (coeficiente de ejecución). Magnitud de Adaptación (MA): sustracción de la distancia horizontal al blanco en el último lanzamiento de la distancia del primer lanzamiento en PRI. Post-Efecto (PE): distancia horizontal con respecto al blanco del primer tiro en POS (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999; Fernández-Ruiz et al., 2007). Y Porcentaje de sujetos que adaptan a la perturbación visual: cálculo de la razón z para la diferencia entre dos proporciones independientes. Para comparar los puntajes en cada prueba entre los tres grupos se realizaron Análisis de Varianza de una vía (ANOVA), y para las comparaciones entre dos grupos se realizaron pruebas t de Student para muestras independientes (t). Para conocer la relación entre las diferentes sub-pruebas CANTAB, el deterioro motor (SARA) y las diferentes variables de la Adaptación a Prismas se usaron correlaciones de Pearson (r).

Pruebas de la CANTABeclipse®. BLC; se analizaron las variables BLC Total errors: número de ocasiones en las que el participante dio una respuesta incorrecta de un máximo de 40 posibles; y BLC Mean correct latency: muestra la rapidez del participante para tocar el estímulo correcto después de haber sido presentado en la pantalla, medido en milisegundos. IED; se analizaron IED Stages completed: número total de etapas que el participante completó; IED EDS errors: número de errores en la fase extra-dimensional, son los errores de la fase

en la que el participante debe hacer un cambio extra-dimensional, no se incluyen los errores de la fase de inversión (errores en fases 8-9), es un buen indicador de flexibilidad atencional; IED Pre-ED errors: número de errores previo al cambio extra-dimensional, los errores se definen como las ocasiones en las que el participante falla en seleccionar el estímulo compatible con la regla actual (errores en fases 1-7), buen indicador del aprendizaje de inversiones y sensible al daño en zonas frontales; IED Total errors (adjusted): medida de la eficiencia del participante en la prueba. Un participante que concluye las nueve etapas puede cometer un número sustancial de errores. Es crucial hacer notar que un participante que no completa la prueba, por definición, tiene menos oportunidad de cometer errores, por lo tanto, esta puntuación ajustada se calcula sumando 25 por cada etapa que el participante no pudo intentar resolver, se usa el valor de 25 ya que el sujeto debe completar 50 ensayos para abortar la fase y la mitad de estos podría ser correcta para corregir solo por azar. DMS; DMS Total correct (simultaneous): número de intentos para los que el sujeto selecciono el estímulo correcto en ensayos simultáneos (cuando el estímulo diana fue visible, a la par del estímulo blanco y los tres distractores); DMS Total correct (0ms delay): número de intentos para los cuales el participante seleccionó el estímulo correcto cuando el estímulo blanco y los tres distractores se presentaron después de 0ms de retardo; DMS Total correct (4000ms delay): número de intentos para los cuales el participante seleccionó el estímulo correcto cuando el estímulo blanco y los tres distractores se presentaron después de 4000ms de retardo; DMS Total correct (12000ms): número de intentos para los cuales el participante seleccionó el estímulo correcto cuando el estímulo blanco y los tres distractores se presentaron después de 12000ms de retardo; DMS Total correct (all delays): número de intentos en los cuales el participante selecciono el estímulo correcto en su primera respuesta cuando el estímulo blanco y los tres distractores estuvieron presentes después que el estímulo se había ocultado, con retardos de 0ms, 4000ms y 12000ms. PAL;

PAL Stages completed: es un indicador del éxito general de participante, registra cuantas fases fueron completadas con éxito; PAL Total errors (adjusted): número total de errores, con un ajuste para cada etapa no realizada debido a fallas previas. El ajuste se calcula sumando el número de patrones no intentados y substrayendo el número de patrones dividido por el número de cajas. Este resultado se multiplica por el número de intentos permitidos para esta fase (diez en el modo clínico); PAL Total trials (adjusted): representa el número total de presentaciones requeridas (puntuación máxima= 10 ensayos por fase) para colocar correctamente todos los patrones en la fase. SOC; SOC Problems solved in minimum moves: número de ocasiones en las que el participante a completado exitosamente un problema en el número mínimo de movimientos posibles. Es una expresión de la precisión en la planeación en toda la prueba; SOC Mean initial thinking time (4 moves): se pide al sujeto que planee sus movimientos antes de realizar la solución para un problema. El tiempo inicial de planeación es la diferencia en tiempo tomado para seleccionar el primer círculo para el mismo problema en la condición de copia y en la condición de seguimiento. Por tanto, esta medición da un indicador del tiempo que se toma para planear la solución del problema en 4 movimientos); SOC Mean subsequent thinking time (4 moves): esta medida refleja la velocidad del participante para los movimientos después que ha hecho el movimiento inicial. Se obtiene calculando la diferencia en tiempo entre seleccionar el primer círculo y completar el problema para el mismo problema en las dos condiciones (copia y seguimiento), y se divide este resultado entre el número de movimientos hechos, para 4 movimientos); SOC Mean initial thinking time (5 moves): se pide al sujeto que planee sus movimientos antes de realizar la solución para un problema. El tiempo inicial de planeación es la diferencia en tiempo tomado para seleccionar el primer círculo para el mismo problema en la condición de copia y en la condición de seguimiento. Por tanto, esta medición da un indicador del tiempo que se toma para planear la solución del pro-

blema en 5 movimientos); SOC Mean subsequent thinking time (5 moves): esta medida refleja la velocidad del participante para el movimiento después que se ha hecho el movimiento inicial. Se obtiene calculando la diferencia en tiempo entre seleccionar el primer círculo y completar el problema para el mismo problema en las dos condiciones (copia y seguimiento), y se divide este resultado entre el número de movimientos hechos, para 5 movimientos). SWM, SWM Between errors: se define como las veces que el participante vuelve a visitar una caja en la cual un (token cuadro azul) ha sido previamente encontrado. Solo se calcula para ensayos de cuatro o más tokens; SWM Within errors: se definen como el número de errores cometido dentro de una búsqueda, el número de veces que el participante vuelve a visitar una caja que ya se ha dado cuenta que está vacía durante la misma búsqueda. Solo se calcula para ensayos de cuatro o más tokens.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de las Poblaciones

4.1.1 Control

Como grupo CON se estudiaron 34 voluntarios diestros de los cuales 13 fueron mujeres y 21 hombres, con una edad media de 40.00 años con Desviación Estándar (D.E.) de 10.979 y un rango de 22 - 63 años. La escolaridad promedio para el grupo fue de 13.62 años D.E. 3.182 y un rango de 9 - 20 años. Su puntuación media en MMSE fue 29.24 D.E. 0.890 y rango de 27 - 30.

4.1.2 Presintomático

El grupo de personas PS estuvo integrado por 25 participantes de los cuales 14 fueron mujeres y 11 hombres, edad media 39.40 años D.E. 9.958 y rango de 21 - 64. Su escolaridad media fue de 11.58 años D.E. 4.021 y rango de 1 - 18. La puntuación media en MMSE fue de 28.42 D.E. 1.283 con rango de 25 - 30. El tamaño de expansión del dominio poliglutámico para el grupo fueron 35.63 repeticiones D.E. 1.974 y rango de 25 -30.

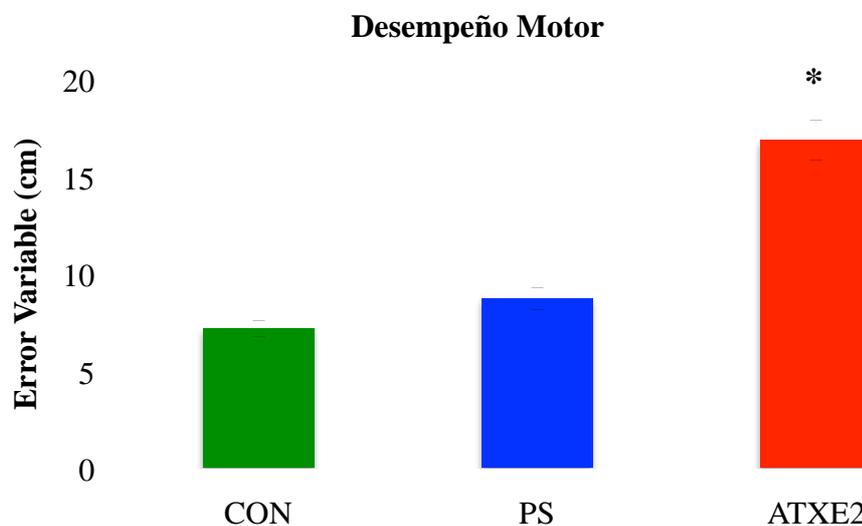
4.1.3 ATXE2

Se estudiaron 41 pacientes con diagnóstico genético de ATXE2 de los cuales 16 fueron mujeres y 25 hombres diestros, con una edad media de 40.39 años y D.E de 9.942 y rango de 22-63 años de edad. Para este grupo la escolaridad media fue de 11.10 años D.E. 3.117 con rango de 3 - 16 años de estudio. En promedio los síntomas de la enfermedad iniciaron a los 29.90 años D.E. 9.245. El tiempo de evolución para el grupo fueron 10.70 años D.E. 5.473 con rango de 2 - 26. Su puntuación media en MMSE fue de 27.29 D.E. 2.969 y rango de 13 -

30. La valoración de la función motora con SARA mostró que tienen una puntuación media de 15.025 D.E. 6.528 con rango de 6 - 33. Y finalmente el tamaño de la expansión del dominio poliglutámico fue de 40.05 repeticiones D.E. 3.226 y rango de 32 a 48.

4.2 Análisis del Desempeño Motor

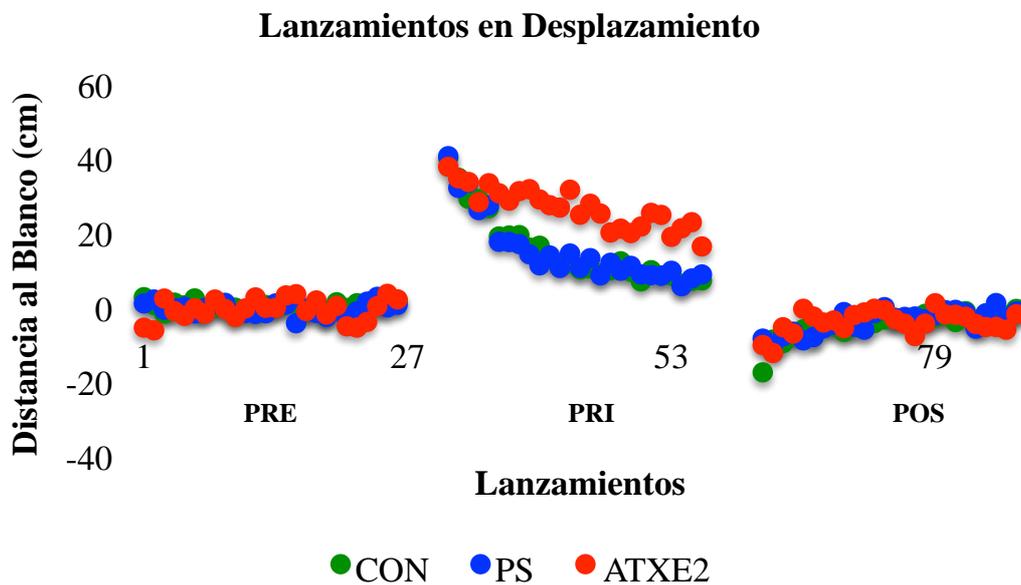
Durante la condición PRE los participantes lanzaron pelotas al blanco sin mirar a través de perturbación visual, lo que permite evaluar el desempeño motor. El error variable se obtuvo promediando el desempeño en el Desplazamiento e Inversión del campo visual para los tres grupos, y fue analizado mediante un ANOVA de una vía para grupos independientes con prueba post hoc de Tukey observándose diferencias estadísticamente significativas ($F=59.263$; $gl=2,93$; $p=0.000$). La prueba post hoc mostró que el grupo ATXE2 es diferente del grupo PS y CON, mientras que los grupos PS y CON no mostraron diferencia (Gráfica 1).



Gráfica 1. Media del DM para los grupos CON (verde), PS (azul) y ATXE2 (rojo). El error variable es la desviación estándar del promedio de lanzamientos en desplazamiento e inversión durante la condición PRE (línea base). ATXE2 muestra mayor error que CON y PS. El asterisco denota (*) ($F=59.263$; $gl=2,93$; $p=0.000$). Líneas representan el error estándar.

4.3 Desplazamiento del Campo Visual

Se muestra la localización horizontal de los impactos antes de mirar a través del prisma que desplaza el campo visual (PRE); mientras se mira a través de prisma (PRI) y cuando se ha retirado el Prisma (POS) para los tres grupos (CON, PS y ATXE2) (Gráfica 2).

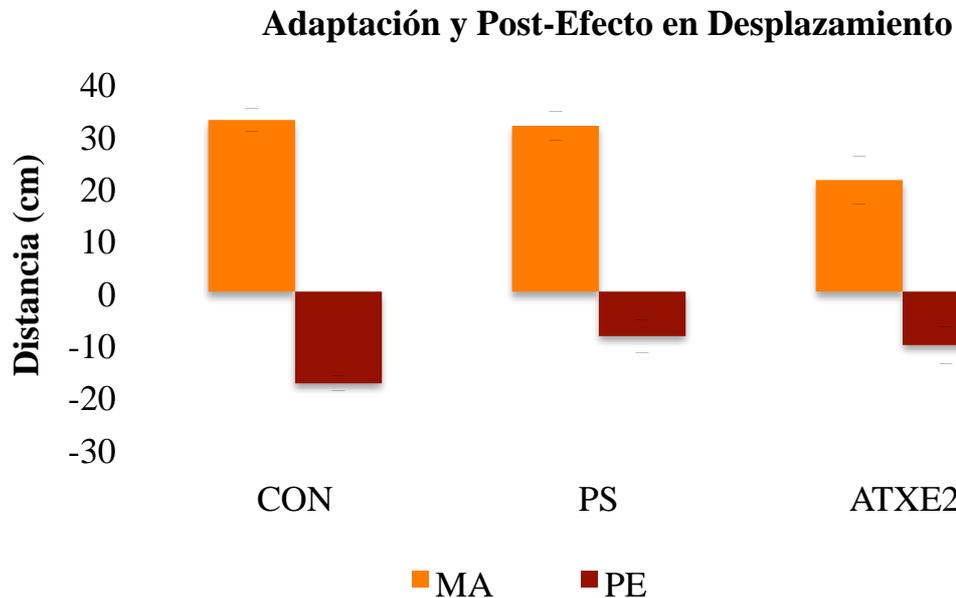


Gráfica 2. Desplazamiento horizontal (cm) de los impactos para CON, PS y ATXE2. PRE representa los lanzamientos antes de mirar a través del prisma; PRI son los lanzamientos mientras se mira a través del prisma y POS cuando se ha retirado el prisma. El eje X indica los lanzamientos realizados y el eje Y la distancia de los lanzamientos con respecto al blanco (error en cm).

4.3.1 Magnitud de Adaptación y Post-Efecto

Finalizada la condición PRE los participantes miraron a través del prisma y realizaron 26 lanzamientos más. La MA al prisma fue calculada restando la distancia al blanco del último lanzamiento, a la distancia al blanco del primer lanzamiento en la fase PRI. Se muestra la MA (barras naranjas) al prisma de desplazamiento para CON, PS y ATXE2 (Gráfica 3). El ANOVA de una vía para muestras independientes no mostró diferencias estadísticamente significativas ($F=2.025$; $gl=2,93$; $p=0.138$) entre los grupos.

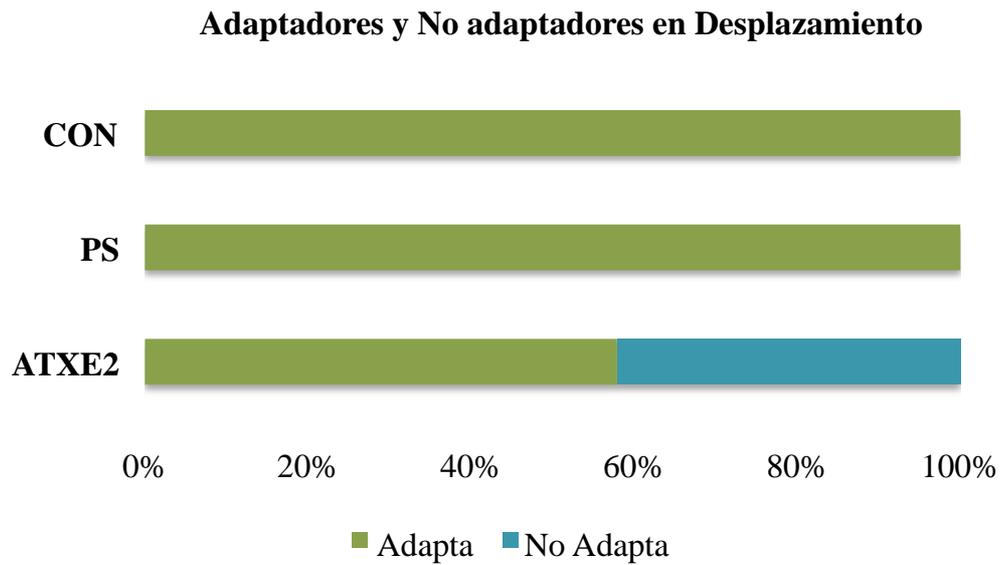
Como medida PE se tomó el valor del primer lanzamiento en la condición POS y, el ANOVA de una vía para grupos independientes (barras rojas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre CON, PS y ATXE2 ($F=1.996$; $gl=2,93$; $p=0.142$) (Gráfica 3).



Gráfica 3. AV (adaptación) a prismas de desplazamiento para CON, PS y ATXE2. MA (barras naranjas) y PE (barras rojas) fueron similares en los tres grupos, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Las líneas simbolizan el error estándar.

4.3.2 Porcentaje de Adaptadores y No adaptadores

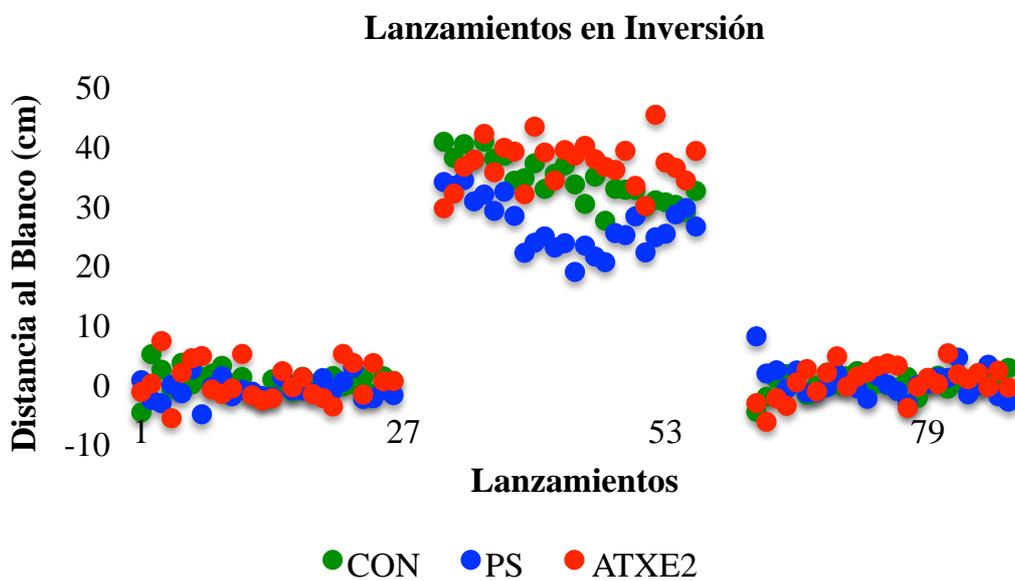
Se muestra el porcentaje de participantes en cada grupo que adaptan a la perturbación (Gráfica 4).



Gráfica 4. Porcentaje de participantes que adaptaron al desplazamiento del campo visual. CON (superior), PS (medio) y ATXE2 (inferior).

4.4 Inversión del Campo Visual

Se muestra la localización de los impactos antes de mirar a través del prisma que invierte el campo visual (PRE); mientras se mira a través del prisma (PRI) y cuando se ha retirado el prisma (POS) para CON, PS y ATXE2 (Gráfica 5).

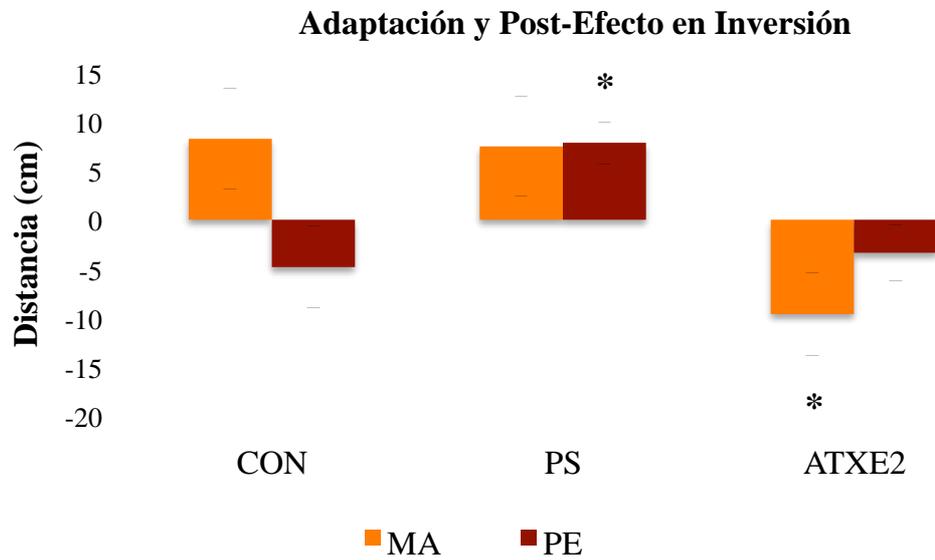


Gráfica 5. Desplazamiento horizontal (cm) de los impactos para CON, PS y ATXE2. PRE representa los lanzamientos antes de mirar a través del prisma; PRI son los lanzamientos mientras se mira a través del prisma y POS cuando se ha retirado el prisma. El eje X indica los lanzamientos realizados y el eje Y la distancia de los lanzamientos con respecto al blanco (error en cm).

4.4.1 Magnitud de Adaptación y Post-Efecto

Después de la condición PRE los participantes miraron a través del prisma y realizaron 26 lanzamientos más. La MA al prisma fue calculada restando la distancia al blanco del último lanzamiento, a la distancia al blanco del primer lanzamiento en la fase PRI. Se muestra la MA (barras naranjas) al prisma de inversión para CON, PS y ATXE2 (Gráfica 6). Mediante un ANOVA de una vía para muestras independientes con prueba post hoc de Tukey se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($F=4.912$; $gl=2,93$; $p=0.009$) entre los tres grupos. La prueba post hoc mostró que el grupo ATXE2 difiere de los grupos PS y CON, mientras que los grupos PS y CON no mostraron diferencia.

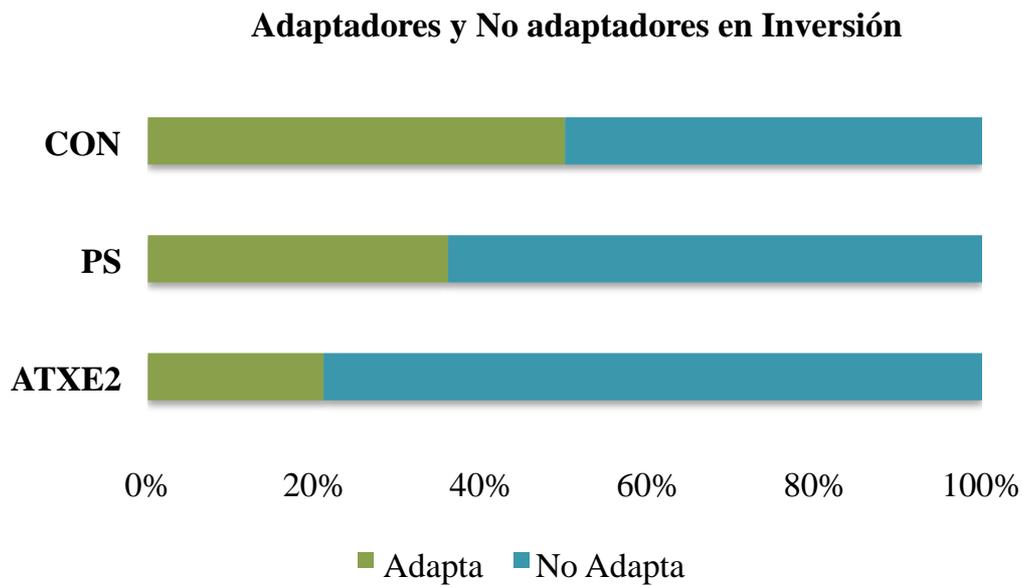
Como medida de PE se tomó el valor del primer lanzamiento en la condición POS, y el ANOVA de una vía para muestras independientes con prueba post hoc de Tukey (barra café) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F=3.801$; $gl=2,93$; $p=0.026$) (Gráfica 6). La prueba post hoc mostró que el grupo PS es diferente del grupo CON, mientras que ATXE2 no difiere con los grupos PS y CON.



Gráfica 6. AV (adaptación) a prismas de inversión para CON, PS y ATXE2. Para MA (barras naranja) se encuentran diferencias significativas, el asterisco denota (*) ($F=4.912$; $gl=2,93$; $p=0.009$). Para PE (barras cafés) se encontraron diferencias significativas, el asterisco denota (*) ($F=3.801$; $gl=2.93$; $p=0.026$). Las líneas simbolizan el error estándar.

4.4.2 Porcentaje de Adaptadores y No adaptadores

Se muestra el porcentaje de participantes en cada grupo que adaptan a la perturbación (Gráfica 7).



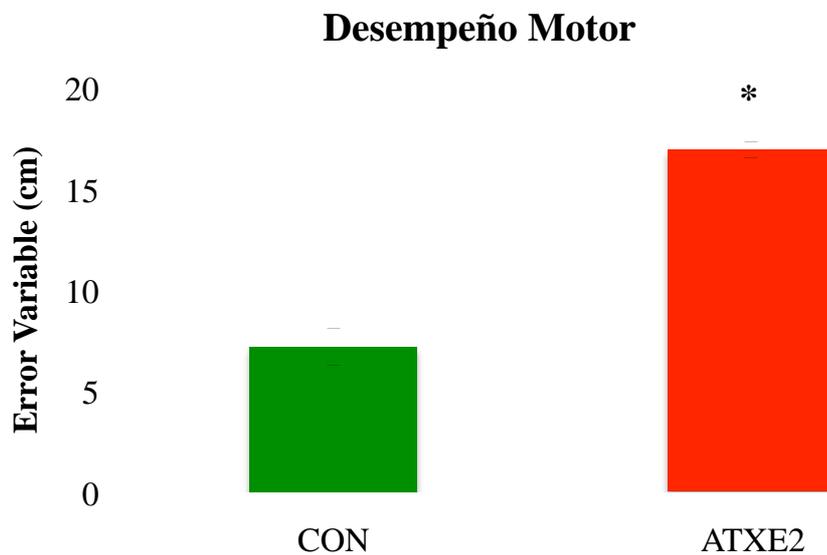
Gráfica 7. Porcentaje de participantes que adaptaron a la inversión del campo visual. CON (superior), PS (medio) y ATXE2 (inferior).

Con el objetivo de conocer las implicaciones específicas de la enfermedad en la ejecución de las pruebas visuomotoras se realizaron análisis de diferencias entre medias usando pruebas *t* de Student; y análisis de correlación con la prueba de Pearson para los grupos CON y ATXE2.

4.5 Análisis de los grupos CON y ATXE2

4.5.1 Desempeño Motor

El análisis del DM se realizó usando la misma metodología que en el caso de los tres grupo. Ahora el promedio fue únicamente entre los grupos CON y ATXE2. El análisis se realizó mediante una prueba t para muestras independientes observándose diferencias estadísticamente significativas ($t=8.792$; $gl=66$; $p=0.000$) (Gráfica 8).



Gráfica 8. Media del DM para los grupos CON (verde) y ATXE2 (rojo). El error variable es la desviación estándar del promedio de lanzamientos en desplazamiento e inversión durante la condición PRE (línea base). ATXE2 muestra mayor error variable que CON. El asterisco denota (*) ($t=8.792$; $gl=66$; $p=0.000$). Líneas representan el error estándar.

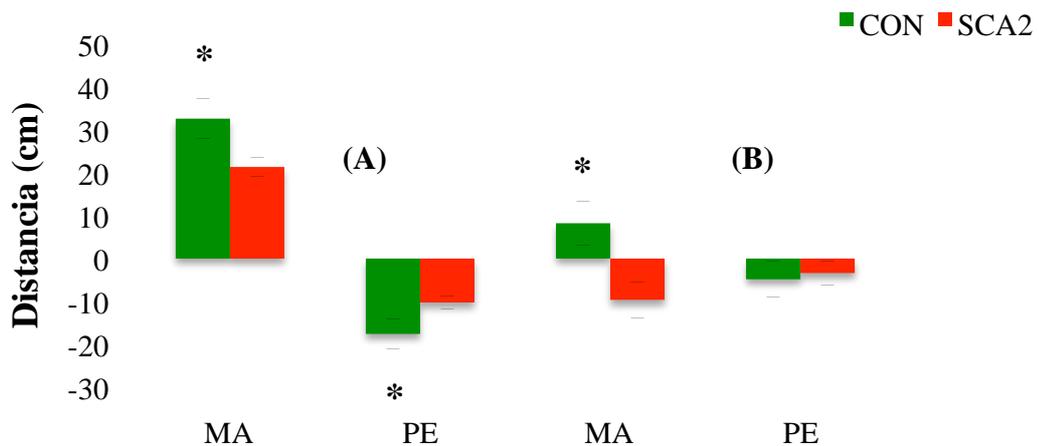
4.5.2 Desplazamiento del Campo Visual

El análisis estadístico con la prueba t de Student para muestras independientes mostró que la MA ($t= -2.080$, $gl= 66$ $p= 0.041$) y PE ($t= 2.125$, $gl= 66$ $p= 0.037$) son estadísticamente diferentes entre los grupos (Figura 9). Respecto de la proporción de sujetos que adaptan a esta perturbación; 100% de los participantes en CON adaptaron, mientras que 22 participantes de ATXE2 (57.89%) adaptaron y 16 (42.10%) no adaptaron en este grupo (Figura 10).

4.5.3 Inversión del Campo Visual

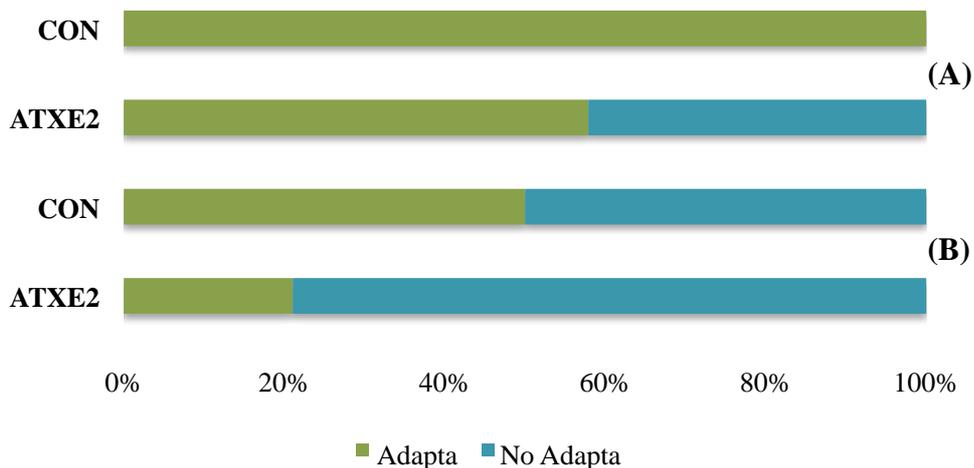
El análisis con la prueba t de Student para muestras independientes mostró diferencias estadísticamente significativas para MA ($t=-2.942$; $gl=66$; $p=0.004$) (Figura 9). Mientras el grupo CON mostró una reducción del error en sentido positivo, los participantes en el grupo ATXE2 mostraron un incremento del error que resultó en una adaptación negativa. Por otro lado, para el PE no hubo diferencias estadísticamente significativas entre CON y ATXE2 ($t=0.427$; $gl=66$; $p=0.671$) (Figura 9). Durante la inversión del campo visual adaptaron 15 participantes de CON (50.00%) y 15 (50.00%) no adaptaron. En el caso de ATXE2 adaptaron 8 pacientes (21.05%) y 30 (78.94%) no adaptaron. El cálculo de la razón z para la significancia de la diferencia entre dos proporciones independientes mostró diferencias significativas entre CON y ATXE2 ($z= 2.505$, $p= 0.0122$) (Figura 10).

Adaptación y Post-Efecto en Ambas Condiciones



Gráfica 9. (A) AV en la condición de desplazamiento. CON (verde) y ATXE2 (rojo). MA (izquierda) el grupo ATXE2 mostró una adaptación significativamente menor, el asterisco denota (*) ($t = -2.080$, $gl = 66$ $p = 0.041$). PE (derecha) los participantes en ATXE2 también mostraron post-efecto significativamente menor, el asterisco denota (*) ($t = 2.125$, $gl = 66$ $p = 0.037$). Líneas representan el error estándar. (B) AV en la condición de inversión. CON (verde) y ATXE2 (rojo). MA (izquierda) el grupo ATXE2 mostró maladaptación estadísticamente significativa, el asterisco denota (*) ($t = -2.942$; $gl = 66$; $p = 0.004$). PE (derecha) no se encontraron diferencias estadísticas entre CON y ATXE2 ($t = 0.427$; $gl = 66$; $p = 0.671$). Líneas representan el error estándar.

Adaptadores y No adaptadores en Ambas Condiciones



Gráfica 10. (A) Porcentaje de participantes CON (superior) y ATXE2 (inferior) que adaptan (verde) y no adaptan (azul) al desplazamiento del campo visual. (B) Porcentaje de participantes CON (superior) y ATXE2 (inferior) que adaptan (verde) y no adaptan (azul) a la inversión del campo visual. La razón z mostró diferencias estadísticas entre los grupos ($z = 2.505$; $p = 0.0122$).

4.5.4 Aprendizaje Basado en el Error y Aprendizaje Estratégico

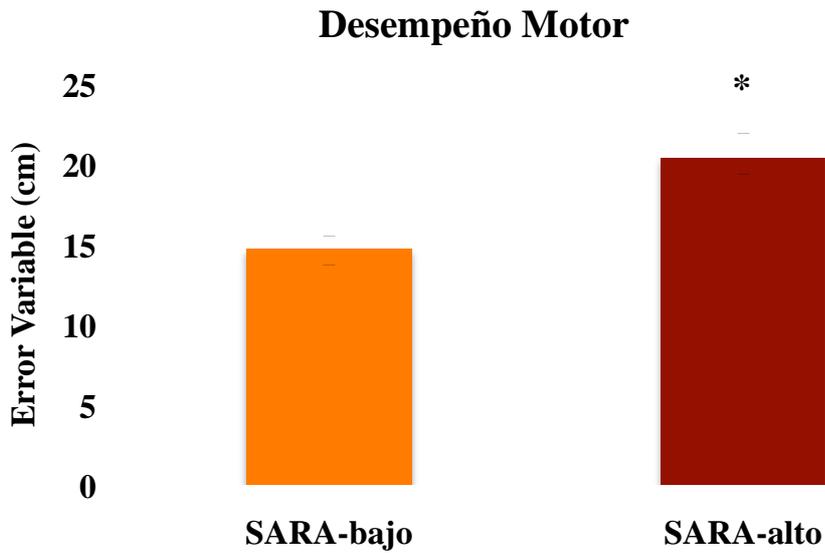
Con el objetivo de evaluar la relación entre el Aprendizaje Basado en el Error y el Aprendizaje Estratégico se utilizó un análisis de correlación de Pearson entre la MA en las condiciones de desplazamiento e inversión para los grupos CON y ATXE2. El análisis mostró que no existe asociación lineal entre las variables para el grupo CON ($r = -0.166$, $p = 0.381$) ni para el grupo ATXE2 ($r = -0.057$, $p = 0.735$).

4.6 Análisis del grupo ATXE2

Para conocer los efectos que tiene el tamaño del dominio poliglutámico CAG; el deterioro motor medido con SARA y el Tiempo de Evolución de la enfermedad sobre la ejecución en las pruebas de prismas se dividió al grupo ATXE2 en dos grupos de acuerdo con su puntuación en las variables antes mencionadas. Se formaron los siguientes grupos: CAG-bajo y CAG-alto; SARA-bajo y SARA-alto; Evol-bajo y Evol-alto. Después del análisis con pruebas *t* de Student para muestras independientes en cada subgrupo solo se encontraron diferencias significativas en la subdivisión hecha de acuerdo a la puntuación en SARA. La subdivisión se organizó poniendo a los pacientes en dos subgrupos dependiendo de su calificación. Se dividieron de acuerdo a la puntuación media del grupo en la escala (15 puntos). Veintidós sujetos obtuvieron 15 puntos o menos y fueron clasificados como SARA-bajo (puntuación media en SARA 09.9 ± 2.5 SDM), y Diez y seis obtuvieron 16 puntos o más y fueron clasificados como SARA-alto (puntuación media en SARA 20.3 ± 2.4 SDM).

4.6.1 Desempeño Motor

El análisis con prueba t para DM mostró diferencias entre los subgrupos SARA-bajo y SARA-alto ($t= 2.594$, $gl= 29.254$ $p= 0.015$) (Gráfica 11).



Gráfica 11. Media de DM para los grupos SARA-bajo (naranja) y SARA-alto (café). El error variable es la desviación estándar del promedio de lanzamientos en desplazamiento e inversión durante la condición PRE (línea base para ambas condiciones). SARA-alto muestra mayor error variable que SARA-bajo. El asterisco denota (*) ($t=2.594$; $gl=29.254$; $p= 0.015$). Líneas representan el error estándar.

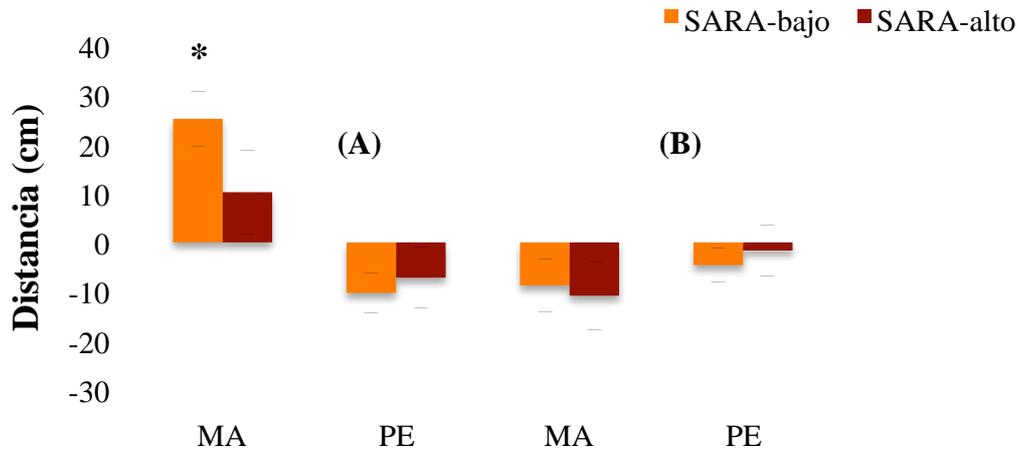
4.6.2 Desplazamiento del Campo Visual

La prueba t para muestras independientes únicamente mostró diferencias estadísticamente significativas entre SARA-bajo y SARA-alto para MA ($t=-2.163$, $gl=36$ $p=0.037$), y no para PE ($t=0.738$, $gl=36$ $p=0.465$) (Gráfica 12). De acuerdo a la puntuación SARA 16 pacientes del subgrupo SARA-bajo adaptaron (72.7%) y 6 (27.2%) no adaptaron, mientras que en el subgrupo SARA-alto 6 (37.5%) adaptaron y 10 (62.5%) no adaptaron. El análisis usando la razón z mostró diferencias significativas en la proporción de adaptación entre SARA-bajo y SARA-alto ($z= -2.172$, $p= 0.0299$) (Gráfica 13).

4.6.3 Inversión del Campo Visual

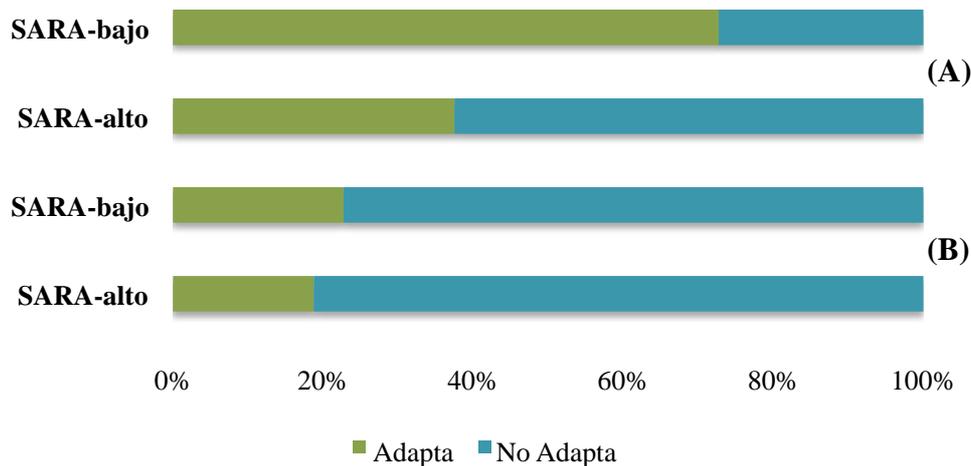
El análisis con la prueba t de Student no mostró diferencias estadísticamente significativas para la MA ($t= -0.241$, $gl= 36$ $p= 0.811$) y PE ($t= 0.502$, $gl= 36$ $p= 0.618$). (Gráfica 12). En los subgrupos SARA, 5 pacientes de SARA-bajo adaptaron (22.7%) y 17 (77.2%) no adaptaron, mientras 3 (18.7%) pacientes adaptaron y 13 (81.2%) no adaptaron en el subgrupo SARA-alto. El análisis de la razón z no mostró diferencias estadísticas entre los grupos (Gráfica 13).

Adaptación y Post-Efecto en Ambas Condiciones



Gráfica 12. (A) AV en la condición de desplazamiento. SARA-bajo (naranja) y SARA-alto (café). MA (izquierda) el grupo SARA-alto mostró una adaptación significativamente menor, el asterisco (*) denota ($t = -2.163$, $gl = 36$ $p = 0.037$) PE (derecha) no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($t = 0.738$, $gl = 36$ $p = 0.465$). Líneas representan el error estándar. (B) AV en la condición de inversión SARA-bajo (naranja) y SARA-alto (café). MA (izquierda) no se encontraron diferencias estadísticas entre SARA-bajo y SARA-alto ($t = -0.241$, $gl = 36$ $p = 0.811$). PE (derecha) no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($t = 0.502$, $gl = 36$ $p = 0.618$). Líneas representan el error estándar.

Adaptadores y No adaptadores en Ambas Condiciones



Gráfica 13. (A) Porcentaje de participantes SARA-bajo (superior) y SARA-alto (inferior) que adaptan (verde) y no adaptan (azul) al desplazamiento del campo visual. La razón z mostró diferencias estadísticas entre los grupos ($z = -2.172$, $p = 0.0299$). (B) Porcentaje de participantes SARA-bajo (superior) y SARA-alto (inferior) que adaptan (verde) y no adaptan (azul) a la inversión del campo visual.

4.7 Análisis del Funcionamiento Cognoscitivo

Las pruebas cognoscitivas se analizaron con pruebas ANOVA, t y r para el mismo conjunto de datos. Debido a las múltiples comparaciones cada resultado con significancia estadística se corrigió con *False Discovery Rate*, método de control estadístico utilizado en la prueba de múltiples hipótesis en un mismo conjunto de datos. Esto nos permitió controlar la proporción esperada de hipótesis nulas incorrectamente rechazadas.

Se realizaron pruebas ANOVA de una vía para grupos independientes con prueba post hoc de Tukey para CON, PS y ATXE2 teniendo a la variable grupo como factor. Los análisis se hicieron para todas las variables en cada prueba cognoscitivas de CANTAB encontrándose diferencias en BLC, IED, DMS, PAL y SOC (Tabla 1). Por otro lado, el análisis con prueba t para muestras independientes entre CON y PS muestra diferencias en BLC, IED, DMS y SOC (Tabla 2). Y finalmente la prueba t para muestras independientes entre CON y ATXE2 mostró diferencias en las 6 pruebas utilizadas (Tabla 3). Se reportan solo resultados con diferencias estadísticamente significativas y que sobrevivieron al método de control *False Discovery Rate*.

El primer análisis para CON, PS y ATXE2 reveló diferencias debidas al grupo ATXE2 en todos los casos. La prueba BLC reveló mayores tiempos de reacción para responder a estímulos simples presentados visualmente. IED mostró diferencias en fase intra-dimensional donde se atiende solo a una dimensión fallando en seleccionar el estímulo compatible con la regla actual. Con la prueba DMS encontramos diferencias en realizar tareas de igualdad perceptual inmediata y demorada; son dificultades para reconocer el estímulo blanco cuando se presenta al mismo tiempo que los distractores y recordarlo cuando existen demoras variables. PAL nos permitió observar diferencias en memoria episódica y aprendizaje de patrones visua-

les. Los datos obtenidos con la prueba SOC muestran diferencias en la generación y ejecución de estrategias espaciales que les permita resolver este tipo de tareas con el número mínimo de movimientos posibles; se refleja en un mayor tiempo para responder después de realizar el primer movimiento durante la tarea (Tabla 1).

Tabla 1

ANOVA PARA CON, PS Y ATXE2 DE VARIABLES CANTAB				
VARIABLES	F	gl	p	
¹ BLC Mean Correct latency	13.064	2	0.000	
² IED Pre-ED errors	5.437	2	0.006	
³ IED Total errors (adjusted)	3.607	2	0.031	
⁴ DMS Total correct (simultaneous)	6.174	2	0.003	
⁵ DMS 0ms	4.606	2	0.012	
⁶ DMS 4000ms	7.155	2	0.001	
⁷ DMS 12000ms	7.482	2	0.012	
⁸ DMS Total correct (all delays)	10.296	2	0.000	
⁹ PAL Total errors (adjusted)	5.671	2	0.005	
¹⁰ SOC Problems solved minimum moves	6.366	2	0.003	
¹¹ SOC Mean subsequent thinking time (4)	6.286	2	0.003	
¹² SOC MEan subsequent thinking time (5)	10.667	2	0.000	

Nota: Análisis de Varianza entre CON, PS y ATXE2 para las diferentes variables de las sub-pruebas CANTAB. Solo aparecen los resultados que muestran diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. 1: rapidez para tocar el estímulo correcto después de presentarse en la pantalla. 2: errores previos al cambio extra-dimensional, fallas para seleccionar el estímulo compatible con la regla actual. 3: eficiencia del participante en la prueba. 4: selección del estímulo correcto en ensayos simultáneos. 5: selección de estímulo correcto con retardo de 0ms. 6: selección de estímulo correcto con retardo de 400ms. 7: selección de estímulo correcto con retardo de 12000ms. 8: selección de estímulo correcto para todos los retardos. 9: total de errores para cada etapa no realizada. 10: solución del problema con el mínimo de movimientos. 11: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 4 movimientos. 12: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 5 movimientos. F (valor de F); gl (grados de libertad); y p (probabilidad).

El análisis entre CON y PS se realizó para saber si el grupo PS presenta mayor deterioro cognoscitivo que CON sin tener las manifestaciones típicas de la enfermedad. BLC nos permitió observar diferencias en tiempos de reacción a estímulos visuales. IED muestra diferencias en la fase intra-dimensional indicando deficiencias en el aprendizaje de inversiones. SOC muestra diferencias en el tiempo para planear una solución en tareas espaciales de mayor dificultad; requieren más tiempo para seleccionar el primer círculo para un mismo problema en las condiciones de copia y seguimiento (Tabla 2).

Tabla 2

PRUEBA <i>t</i> PARA CON y PS DE VARIABLES CANTAB			
VARIABLES	<i>t</i>	gl	<i>p</i>
¹ BLC Mean Correct latency	2.042	56	0.046
² IED Pre-ED errors	2.720	56	0.009
³ SOC Mean initial thinking time (5)	-2.057	54	0.045

Nota: Prueba *t* entre CON y PS para las diferentes variables de las sub-pruebas CANTAB. Solo se muestran los resultados con diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. 1: rapidez para tocar el estímulo correcto después de presentarse en la pantalla. 2: errores previos al cambio extra-dimensional, fallas para seleccionar el estímulo compatible con la regla actual. 3: tiempo para planear movimientos antes de iniciar la solución del problema, problemas de 5 movimientos. *t* (valor de *t*); gl (grados de libertad); y *p* (probabilidad).

Para conocer las implicaciones específicas de la enfermedad en la ejecución de las pruebas cognitivas se realizaron análisis de diferencia entre medias para CON y ATXE2 de todas las variables de cada sub-prueba CANTAB. BLC muestra diferencias en los tiempos de reacción para responder a estímulos simples presentados visualmente. Las diferencias en IED están en la fase intra-dimensional donde se atiende solo a una dimensión encontrando fallos al seleccionar el estímulo compatible con la regla actual. También se observa desempeño deficiente en la ejecución general indicando problemas para encontrar reglas que permitan resolver tareas de clasificación, además presentan dificultades en cambio de set atencional. DMS revela diferencias en tareas de igualación perceptual inmediata y demorada; tienen dificultad para reconocer el estímulo blanco cuando se presenta al mismo tiempo que los distractores y recordarlo con demoras pequeñas y grandes. Con PAL observamos diferencias en tareas de memoria episódica y aprendizaje de patrones visuales; completan menos fases de la prueba con éxito, el número total de errores y los ensayos para colocar el estímulo adecuadamente es mayor. SOC muestra diferencias en la solución de problemas en el mínimo de movimientos, indicando dificultad en la solución de tareas que implican planeación espacial. Además tienen dificultad para ejecutar la estrategia de solución ya que después de realizar su primer movimiento tardan mucho en realizar los siguientes movimientos y completar la tarea. SWM mostró diferencias en memoria de trabajo espacial y uso de estrategias; son más errores de búsqueda visitando cajas que no tenía cuadro azul en una misma fase de búsqueda. (Tabla 3).

Tabla 3

PRUEBA <i>t</i> PARA CON y ATXE2 DE VARIABLES CANTAB			
VARIABLES	<i>t</i>	gl	<i>p</i>
¹ BLC Mean Correct latency	4.128	73	0.000
² IED Pre-ED errors	3.094	73	0.003
³ ED Total errors (adjusted)	2.316	73	0.023
⁴ DMS Total correct (simultaneous)	-3.416	71	0.001
⁵ DMS 0ms	-3.060	71	0.003
⁶ DMS 400ms	-3.672	71	0.000
⁷ DMS 1200ms	-3.745	71	0.000
⁸ DMS Total correct (all delays)	-4.323	71	0.000
⁹ PAL Stages completed	-2.195	71	0.031
¹⁰ PAL Total errors (adjusted)	2.532	71	0.014
¹¹ PAL Total trials (adjusted)	2.887	71	0.005
¹² SOC Problems solved in minimum moves	-3.428	72	0.001
¹³ SOC Mean subsequent thinking time (4)	2.992	71	0.004
¹⁴ SOC Mean subsequent thinking time (5)	3.846	70	0.000
¹⁵ SWM Within errors	2.336	70	0.022

Nota: Prueba *t* entre CON y ATXE2 para las diferentes variables de las sub-pruebas CANTAB. Solo se muestran los resultados con diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. 1: rapidez para tocar el estímulo correcto después de presentarse en la pantalla. 2: errores previos al cambio extra-dimensional, fallas para seleccionar el estímulo compatible con la regla actual. 3: eficiencia del participante en la prueba. 4: selección del estímulo correcto en ensayos simultáneos. 5: selección de estímulo correcto con retardo de 0ms. 6: selección de estímulo correcto con retardo de 400ms. 7: selección de estímulo correcto con retardo de 1200ms. 8: selección de estímulo correcto para todos los retardos. 9: fases completas con éxito. 10: total de errores con ajuste para cada etapa no realizada. 11: total de ensayos necesarios para colocar correctamente todos los patrones. 12: solución del problema con el mínimo de movimientos. 13: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 4 movimientos. 14: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 5 movimientos. 15: errores cometidos en la misma búsqueda para cajas vacías. *t* (valor de *t*); gl (grados de libertad); y *p* (probabilidad).

4.7.1 Deterioro Motor y Funcionamiento Cognoscitivo

Para saber la relación entre el Deterioro Motor medido con la SARA y el desempeño en las pruebas cognoscitivas para ATXE2 se realizaron análisis de correlación con la prueba r entre las puntuaciones de sub-pruebas CANTAB y los puntajes SARA; el análisis muestra correlaciones con BLC y DMS. Y para conocer las implicaciones específicas de la enfermedad en el funcionamiento cognoscitivo se realizó un análisis con prueba t para SARA-bajo y SARA-alto de cada una de las pruebas CANTAB; se encontraron diferencias en sub-pruebas de BLC, PAL y SOC. Reportamos resultados con diferencias estadísticamente significativas y que sobrevivieron al *False Discovery Rate*.

La prueba BLC muestra una asociación lineal moderada directamente proporcional con la rapidez del participante para responder a estímulos simples presentados visualmente. DMS mostró asociación lineal baja inversamente proporcional con el número de intentos en los que el participante seleccionó el estímulo correcto cuando existen demoras pequeñas y grandes (Tabla 4).

Tabla 4

PRUEBA <i>r</i> DE VARIABLES CANTAB y SARA PARA ATXE2		
VARIABLES	<i>r</i>	<i>p</i>
¹ BLC Mean Correct latency	0.625	0.000
² DMS 4000ms	-0.393	0.013
³ DMS 12000ms	-0.411	0.009
⁴ DMS Total correct (all delays)	-0.335	0.037

Nota: Análisis de correlación entre variables CANTAB y puntuación SARA para ATXE2. Se muestran los resultados donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. 1: rapidez para tocar el estímulo correcto después de presentarse en la pantalla. 2: selección de estímulo correcto con retardo de 400ms. 3: selección de estímulo correcto con retardo de 12000ms. 4: selección de estímulo correcto para todos los retardos. *r* (valor de *r*) y *p* (probabilidad).

La división de pacientes para el análisis SARA se hizo con base en los puntajes de la escala. El criterio fue la puntuación media del grupo en la escala (15 puntos). Veintidós sujetos obtuvieron 15 puntos o menos y fueron clasificados como SARA-bajo (media en SARA 09.9 ± 2.5 SDM), y Diez y seis obtuvieron 16 puntos o más y fueron clasificados como SARA-alto (media en SARA 20.3 ± 2.4 SDM).

BLC mostró diferencias entre el número de ocasiones que el participante respondió incorrectamente; y en la rapidez para responder a estímulos simples presentados de manera visual. PAL muestra diferencias en el número total de errores. Y SOC permitió ver diferencias en el tiempo para planear una solución en tareas espaciales de mayor dificultad; y en la implementación de estrategia para solucionar el problema ya que después de realizar su primer movimiento tardan mucho en realizar los siguientes movimientos y completar la tarea (Tabla 5).

Tabla 5

PRUEBA <i>t</i> PARA SARA-bajo y SARA-alto DE VARIABLES CANTAB			
VARIABLES	<i>t</i>	gl	<i>p</i>
¹ BLC Total errors	1.179	36	0.016
² BLC Mean Correct latency	2.965	36	0.003
³ PAL Total errors (adjusted)	2.000	35	0.039
⁴ SOC Mean initial thinking time (4)	1.511	36	0.000
⁵ SOC Mean subsequent thinking time (5)	1.613	35	0.015

Nota: Prueba *t* entre SARA-bajo y SARA-alto para las diferentes variables de las sub-pruebas CANTAB. Se muestran solo los resultados con diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. 1: respuestas incorrectas de un máximo de 40. 2: rapidez para tocar el estímulo correcto después de presentarse en la pantalla. 3: total de errores con ajuste para cada etapa no realizada. 4: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 4 movimientos. 5: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 5 movimientos. *t* (valor de *t*); gl (grados de libertad); y *p* (probabilidad).

4.7.2 Aprendizaje Visuomotor y Funcionamiento Cognoscitivo

Con el objetivo de conocer la relación entre el AV medido con las pruebas de adaptación a prismas y el funcionamiento cognoscitivo medido con las pruebas CANTAB para ATXE2; se realizaron análisis de correlación con la prueba *r* entre MA a la inversión, MA al desplazamiento y las variables de sub-pruebas CANTAB. Los resultados muestran correlaciones con SOC y PAL. Se reportan solo correlaciones estadísticamente significativas y que sobrevivieron al *False Discovery Rate*.

La prueba SOC mostró una asociación lineal baja inversamente proporcional entre el tiempo inicial para planear la solución en una tarea espacial y la MA a la inversión; además una asociación lineal baja directamente proporcional entre la capacidad para implementar la estrategia para solucionar el problema y la MA a la inversión, ambos casos para problemas de mayor dificultad. Con la prueba PAL se encuentra una asociación lineal baja directamente

proporcional entre el éxito general en la prueba y la MA al desplazamiento; y una asociación lineal baja inversamente proporcional entre el número total de errores y la MA al desplazamiento (Tabla 6).

Tabla 6

PRUEBA <i>r</i> DE VARIABLES CANTAB y VARIABLES AV PARA ATXE2				
VARIABLES	MA - INVERSIÓN		MA - DESPLAZAMIENTO	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
¹ SOC Mean initial thinking time (5)	-0.364	0.027		
² PAL Stages completed			0.365	0.026
³ PAL Total errors (adjusted)			-0.350	0.034

Nota: Análisis de correlación entre variables CANTAB y variables de AV para ATXE2. Se muestran los resultados donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. 1: velocidad para realizar movimientos después del movimiento inicial, problemas de 5 movimientos. 2: fases completas con éxito. 3: total de errores con ajuste para cada etapa no realizada. MA: Magnitud de Adaptación a la perturbación. *r* (valor de *r*) y *p* (probabilidad).

5. DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que la neurodegeneración resultante de la mutación en la ATXE2 provoca deterioro del AV en tareas con retroalimentación congruente y retroalimentación incongruente. También se demostró que la neurodegeneración provoca deficiencias en la ejecución adecuada de pruebas neuropsicológicas que evalúan adquisición de la regla y cambio de set atencional; planeación espacial; memoria episódica; igualación perceptual y memoria de trabajo espacial.

5.1 Aprendizaje Visuomotor

El análisis del AV ante el Desplazamiento del Campo Visual para los tres grupos muestra diferencias en el DM. El grupo ATXE2 tiene mayor dispersión en sus lanzamientos lo que indica control motor deficiente. Respecto del grupo PS se ha reportado que estas personas presenta un deterioro temprano en DM que puede ser detectado hasta cinco años antes del inicio de las manifestaciones clínicas (Velázquez-Perez et al., 2009). Sin embargo en el presente trabajo los grupos CON y PS se comportan similar en la línea base y no se distingue un deterioro en la MA y PE para PS con respecto del grupo CON. Las diferencias entre el reporte anterior y este trabajo serían porque nuestra población de PS esta más alejada del inicio de los síntomas comportandose como controles. Lo anterior es apoyado por el 100% de participantes en CON y PS que adaptan al desplazamiento del campo visual (que es la misma perturbación usada en el trabajo antes referido). Por lo menos de manera cualitativa podemos decir que el grupo PS tiene una MA similar al grupo CON, y un PE similar al grupo ATXE2 en la prueba de desplazamiento. A pesar de lo anterior, nuestros resultados no permiten asumir diferencias en la ejecución de PS debido a un estado pre-clínico.

El análisis del AV ante la Inversión del Campo Visual. En este caso podemos observar diferencias en la MA y PE. El grupo ATXE2 difiere de CON y PS respecto de MA y el grupo PS difiere de CON y ATXE2 respecto del PE. El grupo PS presenta reducción del error y PE positivo comportándose como un grupo que no aprende (Lillicrap et al., 2013) a pesar de la reducción del error. También observamos que el porcentaje de participantes que adaptan a la perturbación aumenta en PS con respecto de ATXE2. A pesar de este último dato, nuestros resultados podrían estar indicando que el grupo de personas en PS no tiene un aprendizaje real ya que no se observa el PE típico de un grupo que adapta.

El análisis que excluyó al grupo PS sirvió para evaluar las implicaciones específicas de la neurodegeneración de los pacientes en su desempeño en las pruebas visuomotoras. Se comparó la ejecución entre ATXE2 y CON; en la fase PRE se encontraron diferencias en DM donde el grupo de pacientes tuvo mayor dispersión en sus tiros (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Vaca-Palomares et al., 2013) indicando deficiencias en control motor. Se confirman los resultados del análisis para los tres grupos donde también el grupo ATXE2 presenta un DM basal más deteriorado que CON y PS. El análisis de la fase PRE permite diferenciar a los pacientes del resto de los participantes solo midiendo su precisión en una tarea de tiro al blanco.

5.1.1 Adaptación en condiciones con Retroalimentación Congruente

Adaptación al Desplazamiento del Campo Visual. El papel del CRB en el ABE ha sido extensamente investigado. En muchos estudios se han utilizado diferentes tipos de tareas encontrando que el daño al CRB afecta este tipo de aprendizaje (Donchin et al., 2012; Maschke, Gomez, Ebner, & Konczak, 2004; Rabe et al., 2009; Tseng et al., 2007). Nuestros resultados confirman estos hallazgos así como los que reportan que un deterioro en MA de pacientes ATXE2 varía dependiendo de la magnitud del deterioro clínico (Fernandez-Ruiz et al., 2007).

Esto abre la posibilidad de que el ABE y los síntomas relacionados a la ataxia pudieran tener como base el mismo sustrato neural que se deteriora en la enfermedad. La idea anterior se apoya en estudios que asocian una tarea de rotación visuomotora con una región del CRB anterior centrada en el lóbulo VI que se extiende a los lóbulos IV y V (Donchin et al., 2012; Rabe et al., 2009), así como regiones del CRB posterior, lóbulos VIIIb - X; CRB posterior derecho Crus I, núcleo dentado posterior lateral y lóbulo posterior caudal (VIII -X) (Della-Maggiore, Scholz, Johansen-Berg, & Paus, 2009; Donchin et al., 2012). Además, estudios de Volumetría Basada en Voxel de pacientes con ATXE2 muestran pérdida simétrica extensa de materia gris en el vermis del CRB y los hemisferios cerebelosos (Brenneis, Bösch, Schocke, Wenning, & Poewe, 2003; Della Nave et al., 2008). Estos estudios confirman la atrofia en los lóbulos VI, VIIIA, VIIIB y IX, Crus I y II bilateral; así como en los lóbulos IV, V, VIIIB, VIII y VIIIA del vermis (Goel et al., 2011). Sin embargo, es de destacar que la relación entre el deterioro del ABE y el deterioro motor en la ATXE2 es contrario a lo que sucede en pacientes con degeneración de GB donde el deterioro motor no parece estar relacionado con el AV basado en el error (Fernandez-Ruiz et al., 2003).

5.1.2 Adaptación en condiciones de Retroalimentación Incongruente

Adaptación a la Inversión del Campo Visual. Hasta fechas muy recientes son muchos los trabajos que han aportado información valiosa para el entendimiento del AV durante condiciones de retroalimentación visual congruente (Fernández-Ruiz & Díaz, 1999; Kornheiser, 1976; Martin et al., 1996b; Redding & Wallace, 1996). Sin embargo, la investigación y conocimiento del efecto que tiene la retroalimentación incongruente sobre el AV es poca (Abdelghani, Lillicrap, & Tweed, 2008; Lillicrap et al., 2013; Marotta, Keith, & Crawford, 2005). En este sentido, nuestros resultados confirman que los participantes sanos son capaces

de reducir el error cuando la señal (ya sea a la izquierda o derecha) en la retroalimentación visual es incongruente con las acciones necesarias para corregir el error (Lillicrap et al., 2013). No obstante, que la reducción del error no fue seguida por un PE negativo sugiere que el grupo CON usó una aproximación de Aprendizaje Estratégico durante la condición de retroalimentación incongruente corroborando reportes previos (Abdelghani et al., 2008; Drepper, Timmann, Kolb, & Diener, 1999; Lillicrap et al., 2013; Redding & Wallace, 1996; Taylor & Ivry, 2012).

Sin embargo uno de los principales objetivos de este trabajo fue analizar el efecto que tiene la degeneración neural de la ATXE2 en tareas de aprendizaje con retroalimentación incongruente. Los resultados muestran que el grupo de pacientes falla en la reducción del error. Esto sugiere que la degeneración neural en ATXE2 deteriora la habilidad de adaptación del SVM en tareas donde el uso de la información de error basada en reglas diseñadas para retroalimentación congruente no es útil, requiriendo el uso de otro tipo de aprendizaje, como el Aprendizaje Estratégico (Marotta et al., 2005; Redding & Wallace, 1990; Taylor & Ivry, 2012). El hecho de que el grupo ATXE2 se aleje del blanco sugiere que el SVM de los pacientes aún puede estar usando su mecanismo deteriorado de corrección basada en el error para intentar corregir (Fernandez-Ruiz et al., 2011). Esto apoya la idea que durante la AP de inversión están activos los procesos de adaptación implícito y explícito (Marotta et al., 2005; Ramnani, 2006; Taylor & Ivry, 2012).

En un estudio reciente se valoró el desempeño de pacientes con degeneración cerebelosa en una tarea de rotación visuomotora que pone en conflicto los sistemas de aprendizaje implícito y explícito (Taylor et al., 2010). Este estudio confirmó el deterioro típico de pacientes ATXE2 en tareas de ABE (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Martin et al., 1996a). Sin

embargo, cuando se proporcionó una estrategia explícita para compensar la perturbación, el grupo de pacientes superó la ejecución del grupo control. La explicación que los autores dieron a sus datos fue que mientras los procesos visuomotores implícito y explícito interactúan en el grupo de personas sanas, los pacientes solo pueden usar la estrategia que se les había dado, de ese modo, no mostraron la interferencia conductual exhibida por el grupo de participantes sanos (Taylor et al., 2010). Por el contrario, en nuestro trabajo el grupo ATXE2 presentó deterioro en ambas tareas. Una diferencia crítica es que en el presente estudio la adaptación a la inversión requirió el uso de estrategias auto-generadas para compensar la perturbación. Podemos pensar que las lesiones relacionadas con ATXE2 participan de alguna manera en la generación de estrategias; esto explicaría porque diferentes estudios (incluyendo el presente) muestran que el grupo de pacientes presentan una pobre compensación cuando se dan cuenta que ocurrió una perturbación grande (Mazzoni & Krakauer, 2006; Redding & Wallace, 1996; Taylor et al., 2010). Existen estudios que proponen la participación del CRB en procesos que no necesariamente están relacionados al funcionamiento puramente motor, y apoyan que pudiera contribuir a la generación de estrategias (Fuster, 2004; Nagahama et al., 1996; Ramnani, 2006); Atención (Allen & Courchesne, 2003; Schmahmann, 2004) y; Planeación y Memoria de Trabajo (Baker et al., 1996; Desmond et al., 1997; Hayter et al., 2007). Si los procesos de aprendizaje involucrados en la tarea con retroalimentación congruente fueran diferentes de los involucrados en la tarea con retroalimentación incongruente; entonces sería importante evaluar si el deterioro conductual producto de la degeneración en la ATXE2 es disociable. Para esto se analizó el efecto conductual de la degeneración neural medido por la escala SARA. La subdivisión del grupo ATXE2 en SARA-bajo y SARA-alto resultó en diferencias significativas en la tarea de desplazamiento pero no en la tarea de inversión. Así, hay diferencias significativas entre SARA-bajo y SARA-alto respecto al DM, y entre las puntuaciones SARA y la

ejecución en la tarea de desplazamiento; pero no hay diferencias entre estos grupos en la tarea de prisma de inversión. La diferencia en la MA entre las condiciones congruente e incongruente sugiere que el AV basado en el error y el Aprendizaje basado en Estrategias son diferentes procesos, y pueden tener como base diferentes substratos neurales en el CRB y sus conexiones con diferentes áreas de la corteza cerebral.

A pesar de que el papel del CRB en los procesos cognoscitivos antes mencionados está ampliamente sustentado, su participación en aspectos cognoscitivos relacionados con AM ha sido sugerido recientemente (Baillieux, Smet, Paquier, De Deyn, & Mariën, 2008; Ito, 2008; Strick, Dum, & Fiez, 2009). Estudios que analizan el efecto de lesiones cerebelosas en el AM han encontrado que los pacientes se desempeñan mejor cuando se introducen perturbaciones pequeñas que cuando las perturbaciones son grandes (Criscimagna-Hemminger et al., 2010; Schlerf, Galea, Bastian, & Celnik, 2012). Para explicar este fenómeno, se ha propuesto que las perturbaciones grandes producen un alertamiento consciente del error que involucra a la CPF; esta idea abre la posibilidad de que regiones cerebelosas no conectadas a estructuras corticales motoras podrían participar en un proceso de aprendizaje de tipo estratégico (Criscimagna-Hemminger et al., 2010). Las CPj en CRB integran información de dos estructuras principales, NP y OI (Apps & Garwicz, 2005; Ramnani, 2006). Las proyecciones de estas estructuras son parte del circuito Cortico-Ponto-Cerebeloso que tiene una participación activa en el procesamiento de información abstracta (Fuster, 2004; Ito, 2008). Las conexiones del CRB y el área 46 de Brodmann de la corteza cerebral están involucradas en la codificación de información abstracta relacionada al movimiento (Miller & Cohen, 2001; Ramnani, 2006), y la organización topográfica de los tractos del pedúnculo cerebral en los humanos muestran que la porción más larga del pedúnculo esta enervada por tractos de la CPF que alcanzan el CRB apoyando la idea anterior (Ramnani, 2006). Todos estos datos conductuales y de anato-

mía funcional se integran con los datos clínicos disponibles que relacionan al CRB con trastornos cognoscitivos y psiquiátricos permitiendo modificar las ideas acerca de la función del CRB (Schmahmann & Sherman, 1998; Schmahmann, 2004; Schmahmann, 1991). Con base en la información antes descrita y en la participación del circuito Cortico-Ponto-Cerebeloso en el procesamiento de información abstracta (Ito, 2008; Ramnani, 2006) sugerimos que el Sistema Olivo-Ponto-Cerebeloso está involucrado en la generación de estrategias que pueden resultar en la reducción de errores motores.

5.2 Funcionamiento Cognoscitivo

El análisis del desempeño para los tres grupos en las pruebas neuropsicológicas mostró diferencias en 5 pruebas (BLC, IED, DMS, PAL y SOC) de las 6 utilizadas. Por otro lado, el análisis para conocer las diferencias entre CON y PS muestra diferencias en BLC, IED y SOC. Y finalmente la comparación entre CON y ATXE2 mostró diferencias en todas las pruebas.

Estudios en pacientes con afección del SNC han mostrado que el deterioro en CRB y sus conexiones aferentes y eferentes como el Sistema Olivo-Ponto-Cerebeloso causa dificultades cognoscitivas en funciones como inteligencia verbal; habilidades visuoespaciales; aprendizaje y memoria; función del sistema frontal; además de dificultad en la formación de estrategias (Botez-Marquard & Botez, 1993; Kish et al., 1988; Landis, 1974) y aprendizaje procedimental (Pascual-Leone et al., 1993). En el caso de ATXE2 se sabe que los pacientes tienen dificultades en memoria, concentración, disfunción fronto-ejecutiva (Gambardella et al., 1998; Storey et al., 1999), modulación de la atención (Courchesne et al., 1994) y aprendizaje de habilidades motoras (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Schmahmann, 2004). Los resultados de nuestro estudio confirman los hallazgos descritos y proporcionan información

nueva y más detallada. Cabe destacar que la información generada en este trabajo se debe en alguna medida al método computarizado para estudiar el funcionamiento cognoscitivo (Pantelis et al., 1997; Robbins et al., 1998) y a la cantidad de pacientes estudiados.

Hasta el momento de realizar este trabajo y después de una búsqueda bibliográfica en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> con los criterios *presymptomatic*, *Spinocerebellar Ataxia Type 2*, *gene carriers*, y *cognitive disfunction* no hay reportes en la literatura científica especializada de trabajos que estudien el funcionamiento cognoscitivo de personas presintomáticas portadoras de la mutación para ATXE2. Nuestros resultados muestran diferencias en el funcionamiento cognoscitivo de CON y PS. El grupo presintomático tarda más en hacer movimientos de alcance y tocar estímulos visuales; esto puede ser atribuido al deterioro en DM debido a la neurodegeneración que inicia casi 5 años antes que los signos clínicos (Jacobi et al., 2013; Velázquez-Perez et al., 2009), y a fallas leves en coordinación (Jacobi et al., 2013). Este deterioro no se reflejaría en la fase PRE de nuestro experimento de AP debido a que no está presente el elemento de rápidos en la ejecución; además los portadores podrían estar más lejos de iniciar sus síntomas. También se encuentra dificultad para seleccionar estímulos compatibles con reglas de la tarea indicando posible deterioro en CF (Pantelis et al., 1997; Robbins et al., 1998); esto podría deberse a la pérdida de volumen del tallo cerebral y atrofia cerebelosa en este grupo de personas (Jacobi et al., 2013) ya que por esta estructura viajan fibras nerviosas que comunican al CRB y la CF (Apps & Garwicz, 2005; Ito, 2008; Ramnani, 2006). Por último se identificó deterioro en planeación espacial de problemas con alta dificultad. El CRB está vinculado con procesos de memoria y planeación (Desmond et al., 1997; Hayter et al., 2007; Nagahama et al., 1996) haciendo posible que las deficiencias encontradas en PS estén relacionadas con la atrofia temprana de esta estructura (Jacobi et al., 2013). Los datos presentados apoyarían un deterioro cognoscitivo temprano en

personas asintomáticas portadoras de la mutación para ATXE2; además del vínculo entre CRB y sus conexiones, con diferentes procesos cognoscitivos.

Los datos de la comparación entre CON y ATXE2 permitieron conocer las implicaciones de la enfermedad en el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes. La dificultad de ATXE2 para realizar movimientos de alcance y tocar estímulos visuales con rapidez podría estar relacionada con una disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos, y latencias prolongadas en potenciales evocados somatosensoriales (Abele et al., 1997). Además, el deterioro motor también dificultaría la ejecución debido a la dismetría y adiadocinesia encontradas en este grupo (Velázquez-Pérez et al., 2011). Los problemas de atención (Bürk et al., 1999) podrían impedir la detección oportuna del estímulo blanco en tareas de igualación perceptual. El deterioro en la detección de estímulos compatibles con reglas que deben identificar de manera autónoma; la dificultad para encontrar reglas que permitan resolver tareas de clasificación; y la incapacidad para cambio de set atencional indican afectación de CF (Pantelis et al., 1997; Robbins et al., 1998) y podría estar relacionada con el deterioro en funciones ejecutivas (Bürk et al., 1999, 2003; Le Pira et al., 2002) y razonamiento abstracto no verbal (Le Pira et al., 2002) reportados en la literatura. La afectación en igualación perceptual inmediata y demorada confirmarían el deterioro en atención visuoespacial valorada con la prueba Corsi Bloock-tapping (Bürk et al., 1999); además de evidenciar dificultad para reconocer un estímulo cuando se presenta al mismo tiempo que los distractores, y recordarlo después de retardos variables. Pudimos identificar deterioro en memoria episódica y aprendizaje de patrones visuales; dificultad en planeación, generación y ejecución de estrategias para solucionar tareas espaciales; y problemas en memoria de trabajo espacial. Las deficiencias en generación de estrategias ya se ha reportado en ATXE2 (Bürk et al., 2003) como incapacidad para categorizar espontáneamente material verbal particularmen-

te evidente cuando las estrategias autogeneradas podían usarse para codificar y recuperar información (Bürk et al., 1999). Aquí confirmamos los resultados y vemos que el deterioro también se presenta para habilidades visuoespaciales. Sabemos que la característica neuropatológica en ATXE2 es la degeneración del Sistema Olivo-Ponto-Cerebeloso (Dueñas, Goold, & Giunti, 2006; Estrada, Galarraga, Orozco, Nodarse, & Auburger, 1999; Orozco et al., 1989), y que el CRB está involucrado en procesos como memoria (Desmond et al., 1997; Hayter et al., 2007), planeación (Baker et al., 1996), atención (Allen & Courchesne, 2003; Ploghaus et al., 2000) y generación de estrategias (Bürk et al., 1999). De este modo, la degeneración del sistema podría explicar el deterioro cognoscitivo en los pacientes.

Para abordar más específicamente la posible relación entre la neurodegeneración y el funcionamiento cognoscitivo es necesario decir que el CRB recibe información desde corteza motora mediante vías monosinápticas en NP (Apps & Garwicz, 2005; Ramnani, 2006; Schmahmann, Rosene, & Pandya, 2004) que tienen un papel importante en AM, además de recibir aferencias desde CPF y CP posterior (Ramnani, 2012; Strick et al., 2009); y en el caso de CPF y CP posterior sabemos que están relacionadas con funciones cognoscitivas y no tanto con aspectos cinemáticos del acto motor (Ramnani, 2012). Estos datos de conectividad sugieren que el CRB procesa información relacionada con la implementación de reglas del plan motor, y no solo procesa aspectos cinemáticos del control motor (Miller, Nieder, Freedman, & Wallis, 2003). Esta evidencia ha permitido generar propuestas como La Teoría de Dismetría del Pensamiento donde el CRB resulta crítico para modular funciones sensorio-motoras, cognoscitivas y límbicas (Schmahmann, 1991). La propuesta se apoya en la arquitectura de los MZMC (Apps & Garwicz, 2005) que favorecería un cálculo exclusivo del CRB dando lugar a la llamada Transformación Cerebelosa Universal (TCU) (Koziol et al., 2014). La TCU permite al CRB integrar representaciones internas, estímulos externos y repuestas

auto generadas implícitamente dándole la función de amortiguar oscilaciones para optimiza el desempeño acorde con el contexto. (Koziol et al., 2014; Schmahmann & Sherman, 1998). De acuerdo con la TCU las lesiones del CRB producirían un patrón muy similar de déficits en casi todas las capacidades del humano dando lugar a Deficiencia Cerebelosa Universal (DCU); si esto ocurriera la capacidad para mantener la conducta en torno a una línea base homeostática se vería deteriorada. Entonces, si el CRB no modula la percepción y la acción habría descontrol, inestabilidad y errores en las respuestas apropiadas al contexto en todos los dominios de la conducta (Koziol et al., 2014). Siguiendo este marco conceptual, la degeneración característica en ATXE2 que afecta al CRB y sus conexiones con diferentes zonas del encéfalo podría ser la responsable del deterioro cognoscitivo encontrado en los pacientes, particularmente las conexiones entre CRB, CP, CF y CPF.

5.3 Funcionamiento Cognoscitivo y Deterioro Motor

Los análisis de correlación entre las puntuaciones SARA y la ejecución en sub-pruebas CANTAB permitieron conocer la relación entre el deterioro motor y el funcionamiento cognoscitivo. Se mostró que el deterioro motor afecta la rapidez para responder a estímulos presentados visualmente, y la igualación perceptual inmediata y demorada (Bürk et al., 2003; Le Pira et al., 2002). Además la división del grupo ATXE2 en SARA-bajo y SARA-alto permitió ver que el grupo con más deterioro presenta mayores déficits para algunas funciones. Las deficiencias se acentúan cuando se necesitan tiempos de reacción bajos en tareas de señalamiento; cometen más errores al aprender pares de figuras asociadas; y requieren más tiempo al planear soluciones de tareas espaciales con alto grado de dificultad e implementar la estrategia. En este caso, nuestros hallazgos contradicen trabajos donde no reportan relación entre el deterioro motor y mayor déficit cognoscitivo (Le Pira et al., 2007). Esta discrepancia podría deberse al método de evaluación, número de pacientes estudiados y homogeneidad de las ca-

racterísticas demográficas. En el trabajo referido (Le Pira et al., 2002) se estudiaron 18 pacientes, la función motora se evaluó con la *Inherited Ataxia Progression Scale* (IAPS), y la evaluación del funcionamiento cognoscitivo se realizó con pruebas como *Digit Span: Wechsler Scale (intelligence and memory)* y *Raven's Progressive Matrices '47 (RPM)* que podrían ser poco específicas para la evaluación de las funciones estudiadas.

Si tomamos como referencia as Teorías de Control Óptimo para el estudio del cerebro podríamos enfocarnos en los mecanismos para cumplir funciones adaptativas como selección y ejecución de acciones (Todorov, 2004). Para controlar acciones en tiempo real el cerebro de vertebrados emplea sistemas de control anticipatorio mediante MI de tipo MA_v y MI_v (Wolpert et al., 2011; Wolpert & Flanagan, 2001). En este esquema computacional la predicción da ventajas sobre el ruido, retardo en retroalimentación sensorial, cancelación de estímulos autogenerados, y mejora la estimación (Wolpert & Ghahramani, 2000). En estos sistemas de anticipación el CRB participa en la organización temporal, coordinación y afinación de acciones en términos de filtrado adaptativo y modelado interno del cuerpo aprendiendo con base en los errores de predicción sensorial. (Kawato, 1999; Wolpert et al., 1998). Esto ha permitido proponer que las habilidades predictivas adquiridas originalmente para control motor adaptativo se han generalizado durante la evolución (y ontogenia) del ser humano; y que el desarrollo de mecanismos de control anticipatorio pueden generarse para procesos cognoscitivos y de pensamiento (Koziol et al., 2014). El uso conjunto de MI existentes y los nuevos (que no necesariamente están vinculados al movimiento) posibilita la predicción y entendimiento de eventos externos (Schubotz, 2007), planeación secuencial de acciones, uso de herramientas (Imamizu & Kawato, 2009), imitación, y controlar procesos de pensamiento (Ito, 2008). La propuesta estaría sustentada en la estructura neural única del CRB (en MZMC) y sus conexiones con área motora primaria, CPF y CF (Ito, 2008) para coordinar mecanismos de control

anticipatorio, y mecanismos involucrados con procesos cognoscitivos que podrían explicar el deterioro en ambos dominios posterior a lesiones del CRB (Schmahmann, 2004).

Estudios recientes sugiere que la integración de información en el cerebro humano es multimodal y posiblemente distribuida en circuitos que incluyen áreas sensoriales y motoras, con la participación de procesos cognoscitivos superiores (Pulvermüller & Fadiga, 2010). Acorde con esta propuesta la percepción, cognición y control motor comparten mecanismos neurales en los que neuronas sensoriomotoras tienen una gran importancia (Fadiga, Fogassi, Gallese, & Rizzolatti, 2000; Pulvermüller, 2005). La evidencia hasta ahora descrita explicaría nuestros hallazgos en el sentido de la interacción entre sistemas sensoriales, motores, y procesos cognoscitivos sustentados por redes neurales y procesos mentales similares. El vínculo entre los sistemas y procesos apoya la relación entre el deterioro motor y el funcionamiento cognoscitivo donde el CRB es el coordinador.

5.4 Funcionamiento Cognoscitivo y Aprendizaje Visuomotor

Nuestro análisis para conocer la relación entre el funcionamiento cognoscitivo medido con CANTAB y el AV, muestran que tiempos más largos para planear e implementar estrategias al resolver tareas espaciales está relacionado con baja MA a la inversión. También encontramos que las dificultades en el aprendizaje de pares asociados están relacionadas con una menor MA al desplazamiento.

En los antecedentes mencionamos que la extracción de información al resolver tareas motoras se considera un proceso activo porque todo lo que vemos, oímos y tocamos influye en nuestros movimientos; y nuestros movimientos modifican lo que vemos, oímos y tocamos (Najemnik & Geisler, 2005). Además se ha estudiado la relación entre la toma de decisiones y tareas motoras mostrando que la distinción entre los componentes sensoriomotores, percep-

tuales, y cognoscitivos de la tarea no es clara (Resulaj, Kiani, Wolpert, & Shadlen, 2009). Estos datos sugieren la relación entre procesos motores y cognoscitivos ayudando a explicar la relación entre dificultades para resolver tareas visuomotoras (Fernandez-Ruiz et al., 2011) y deficiencias en diferentes tareas cognoscitivas.

La retroalimentación sensoriomotora posterior al acto motor tiene desfases provocados por retrasos en la transmisión de comandos y el tiempo para procesar dicha información. Así, se ha sugerido que la ejecución de movimientos rápidos y suaves se apoyan en mecanismos que calculan comandos motores y predicen la retroalimentación sensoriomotora antes de ejecutar el movimiento (Wolpert et al., 1998). Los intentos para conocer los mecanismos neurales responsables de compensar los retardos en retroalimentación se han enfocado en estudiar fenómenos como el switching de MI. Este mecanismo posibilita el cambio de un MI aprendido dependiendo del contexto en el que se realiza la conducta permitiendo conocer la interconexión dos o más segmentos de una misma red. (Imamizu, Kuroda, Yoshioka, & Kawato, 2004). En esta propuesta la conectividad funcional entre CPF (en su área 46), CP y CRB lateral es particularmente importante. Se conocen dos tipos de MI switching relacionados con distintos mecanismo neurales; uno procesa información contextual (como el color y textura de objetos) que se obtiene antes de ejecutar acciones motoras y posibilita un switching rápido; y otro basado en retroalimentación sensoriomotora que opera durante o después de acciones motoras. En la CPF y CP superior estaría representado el switching predictivo basado en información contextual, mientras que en CPF y CP inferior se encontraría el switching post-hoc basado en retroalimentación sensoriomotora (Imamizu & Kawato, 2008, 2009; Imamizu et al., 2004). Según esta propuesta las herramientas pueden considerarse extensiones del cuerpo, así el SNC generaliza los principios de control motor aplicándolos al uso de herramientas que se considera una función cognoscitiva para el ser humano. De este modo se esperaría que los

principios de organización, modularidad y switching basados en predicción sean compartidos con funciones cognoscitivas (Koziol et al., 2014).

Procesos de aprendizaje estratégico como adaptar a la inversión del campo visual (Lilicrap et al., 2013; Vaca-Palomares et al., 2013), y la planeación e implementación de estrategias espaciales podrían depender del switching post-hoc en CPF y CP inferior. Y procesos de ABE característico de la adaptación al desplazamiento del campo visual (Fernandez-Ruiz et al., 2007; Vaca-Palomares et al., 2013) e igualación perceptual estarían más relacionados al switching rápido en CPF y CP superior. De esta manera podrían explicarse las diferencias para cada perturbación óptica respecto de su relación con diferentes procesos cognoscitivos.

Una diferencia importante entre los trabajos citados y el presente es el método de evaluación. En trabajos similares al nuestro se utilizan tareas como la repetición demorada de fragmentos en prosa que aparecen en la Wechler Memory Scale y tareas como Corsi Block-tapping Test, entre otras similares. Si bien, pruebas como la Wechler Memory Scale pueden servir para evaluar funciones ejecutivas son menos específicas que las pruebas usadas en este trabajo, como IED, SOC o SWM diseñadas específicamente para este tipo de evaluación y basadas en la teoría que sustenta pruebas tradicionales de lápiz y papel. Además cabe señalar la diferencia entre pruebas tradicionales de lápiz y papel, y la aplicación y registro automatizados utilizados en este trabajo. Este último permite mayor eficiencia y detalle al evaluar, controlando variables como la dificultad para registrar tiempos y anotar respuestas, evita errores en el registro de respuestas correctas e incorrectas y reduce el tiempo de aplicación.

6. CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la neurodegeneración en ATXE2 afecta de manera diferencial el aprendizaje motor basado en el error y el aprendizaje estratégico. Mientras el ABE se afecta más en pacientes con gran deterioro motor, el aprendizaje estratégico está igualmente deteriorado en todos los pacientes independientemente del grado de deterioro motor. Estas diferencias podrían explicarse con base en diferentes circuitos cortico-cerebelosos encargados de esos procesos.

Los datos apoyan que el CRB y estructuras relacionadas como NP, CP, CF y CPF tienen un papel importante en el funcionamiento cognoscitivo de pacientes con ATXE2. La participación de todas estas estructuras hace pensar que no debemos esperar un patrón uniforme de deterioro cognoscitivo en estas patologías. En este sentido, las ATXEs ilustran la participación de circuitos CRB-cerebrales en la cognición humana; sugiriendo que las deficiencias observadas apuntan a un deterioro de la modulación cerebelosa para los circuitos neurales que vinculan corteza motora, CPF y CP. Y finalmente podemos decir que la ATXE2 es un modelo clínico para estudiar las consecuencias de la degeneración cerebelosa y extra-cerebelosa sobre los síntomas cognoscitivos y conductuales; además de permitir la aproximación al vínculo entre enfermedades neurodegenerativas del cerebelo y la plasticidad cerebral.

7. REFERENCIAS

- Abdelghani, M. N., Lillicrap, T. P., & Tweed, D. B. (2008). Sensitivity Derivatives for Flexible Sensorimotor Learning. *Neural Computation*, 20(8), 2085–2111. doi:10.1162/neco.2008.04-07-507.
- Abele, M., Bürk, K., Andres, F., Topka, H., Laccone, F., Bösch, S., ... Klockgether, T. (1997). Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain*, 120(12), 2141–2148. doi:10.1093/brain/120.12.2141.
- Adler, C. H. (2000). *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Springer.
- Allen, G., & Courchesne, E. (2003). Differential Effects of Developmental Cerebellar Abnormality on Cognitive and Motor Functions in the Cerebellum: An fMRI Study of Autism. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 262–273. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.262.
- Alonso, E., Martínez-Ruano, L., De Biase, I., Mader, C., Ochoa, A., Yescas, P., ... Rasmussen, A. (2007). Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Movement Disorders*, 22(7), 1050–1053. doi:10.1002/mds.21470.
- Apps, R., & Garwicz, M. (2005). Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 297–311. doi:10.1038/nrn1646.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. doi:10.1038/nrn1201.
- Baillieux, H., Smet, H. J. D., Paquier, P. F., De Deyn, P. P., & Mariën, P. (2008). Cerebellar neurocognition: Insights into the bottom of the brain. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(8), 763–773. doi:10.1016/j.clineuro.2008.05.013.
- Baizer, J. S., Kralj-Hans, I., & Glickstein, M. (1999). Cerebellar Lesions and Prism Adaptation in Macaque Monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 81(4), 1960–1965.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. J., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 34(6), 515–526. doi:10.1016/0028-3932(95)00133-6.
- Basu, P., Chattopadhyay, B., Gangopadhaya, P. K., Mukherjee, S. C., Sinha, K. K., Das, S. K., ... Bhattacharyya, N. P. (2000). Analysis of CAG repeats in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA1, SCA2 and SCA6 loci in nine ethnic populations of eastern

- India. *Human Genetics*, 106(6), 597–604.
- Bays, P. M., & Wolpert, D. M. (2007). Computational principles of sensorimotor control that minimize uncertainty and variability. *The Journal of Physiology*, 578(2), 387–396. doi:10.1113/jphysiol.2006.120121.
- Belal, S., Cancel, G., Stevanin, G., Hentati, F., Khati, C., Ben Hamida, C., ... Brice, A. (1994). Clinical and genetic analysis of a Tunisian family with autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 linked to the SCA2 locus. *Neurology*, 44(8), 1423–1426.
- Ben-Yehudah, G., Guediche, S., & Fiez, J. A. (2007). Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), 193–201. doi:10.1080/14734220701286195.
- Bihan, D. L., Turner, R., Zeffiro, T. A., Cuénod, C. A., Jezzard, P., & Bonnerot, V. (1993). Activation of human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(24), 11802–11805.
- Boesch, S. M., Frauscher, B., Brandauer, E., Wenning, G. K., Högl, B., & Poewe, W. (2006). Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Movement Disorders*, 21(10), 1751–1754. doi:10.1002/mds.21036.
- Botez-Marquard, T., & Botez, M. I. (1993). Cognitive behavior in hereditary degenerative ataxias. *European Neurology*, 33(5), 351–357.
- Braun, D. A., Aertsen, A., Wolpert, D. M., & Mehring, C. (2009a). Learning Optimal Adaptation Strategies in Unpredictable Motor Tasks. *The Journal of Neuroscience*, 29(20), 6472–6478. doi:10.1523/JNEUROSCI.3075-08.2009.
- Braun, D. A., Aertsen, A., Wolpert, D. M., & Mehring, C. (2009b). Motor Task Variation Induces Structural Learning. *Current Biology*, 19(4), 352–357. doi:10.1016/j.cub.2009.01.036.
- Brenneis, C., Bösch, S. M., Schocke, M., Wenning, G. K., & Poewe, W. (2003). Atrophy pattern in SCA2 determined by voxel-based morphometry. *Neuroreport*, 14(14), 1799–1802. doi:10.1097/01.wnr.0000094105.16607.18.
- Brown, R. M., & Robertson, E. M. (2007). Inducing motor skill improvements with a declarative task. *Nature Neuroscience*, 10(2), 148–149. doi:10.1038/nn1836.
- Bunge, M., & Ardilla, R. (2002). *Filosofía de la Psicología*. Siglo XXI.
- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Gräber, S., Abele, M., Brice, A., ... Klockgether, T. (1999). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain*, 122(4), 769–777. doi:10.1093/brain/122.4.769.
- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., & Dichgans, J. (2003). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of Neurology*, 250(2), 207–211. doi:10.1007/s00415-003-0976-5.

- Burman, K., Darian-Smith, C., & Darian-Smith, I. (2000). Macaque red nucleus: origins of spinal and olivary projections and terminations of cortical inputs. *The Journal of Comparative Neurology*, 423(2), 179–196.
- Canavan, A. G. M., Passingham, R. E., Marsden, C. D., Quinn, N., Wyke, M., & Polkey, C. E. (1990). Prism adaptation and other tasks involving spatial abilities in patients with Parkinson's disease, patients with frontal lobe lesions and patients with unilateral temporal lobectomies. *Neuropsychologia*, 28(9), 969–984. doi:10.1016/0028-3932(90)90112-2.
- Cancel, G., Dürr, A., Didierjean, O., Imbert, G., Bürk, K., Lezin, A., ... Brice, A. (1997). Molecular and Clinical Correlations in Spinocerebellar Ataxia 2: A Study of 32 Families. *Human Molecular Genetics*, 6(5), 709–715. doi:10.1093/hmg/6.5.709.
- Collinson, S. L., Anthonisz, B., Courtenay, D., & Winter, C. (2006). Frontal Executive Impairment Associated With Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: A Case Study. *Neurocase*, 12(6), 350–354. doi:10.1080/13554790601076697.
- Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bulletin of Medical Ethics*, (182), 17–23.
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A. J., ... Lau, L. (1994). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behavioral Neuroscience*, 108(5), 848–865.
- Criscimagna-Hemminger, S. E., Bastian, A. J., & Shadmehr, R. (2010). Size of Error Affects Cerebellar Contributions to Motor Learning. *Journal of Neurophysiology*, 103(4), 2275–2284. doi:10.1152/jn.00822.2009.
- Cruz-Mariño, T., Velázquez-Pérez, L., González-Zaldivar, Y., Aguilera-Rodríguez, R., Velázquez-Santos, M., Vázquez-Mojena, Y., ... Paneque, M. (2013). The Cuban program for predictive testing of SCA2: 11 years and 768 individuals to learn from. *Clinical Genetics*, 83(6), 518–524. doi:10.1111/cge.12142.
- Della-Maggiore, V., Scholz, J., Johansen-Berg, H., & Paus, T. (2009). The rate of visuomotor adaptation correlates with cerebellar white-matter microstructure. *Human Brain Mapping*, 30(12), 4048–4053. doi:10.1002/hbm.20828.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D. E., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular Patterns of Cerebellar Activation in Verbal Working-Memory and Finger-Tapping Tasks as Revealed by Functional MRI. *The Journal of Neuroscience*, 17(24), 9675–9685.
- Diedrichsen, J., White, O., Newman, D., & Lally, N. (2010). Use-Dependent and Error-Based Learning of Motor Behaviors. *The Journal of Neuroscience*, 30(15), 5159–5166. doi:10.1523/JNEUROSCI.5406-09.2010.

- Donchin, O., Francis, J. T., & Shadmehr, R. (2003). Quantifying Generalization from Trial-by-Trial Behavior of Adaptive Systems that Learn with Basis Functions: Theory and Experiments in Human Motor Control. *The Journal of Neuroscience*, 23(27), 9032–9045.
- Donchin, O., Rabe, K., Diedrichsen, J., Lally, N., Schoch, B., Gizewski, E. R., & Timmann, D. (2012). Cerebellar regions involved in adaptation to force field and visuomotor perturbation. *Journal of Neurophysiology*, 107(1), 134–147. doi:10.1152/jn.00007.2011.
- Drepper, J., Timmann, D., Kolb, F. P., & Diener, H. C. (1999). Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain*, 122(1), 87–97. doi:10.1093/brain/122.1.87.
- Dueñas, A. M., Goold, R., & Giunti, P. (2006). Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*, 129(6), 1357–1370. doi:10.1093/brain/awl081.
- Dürr, A., Smadja, D., Cancel, G., Lezin, A., Stevanin, G., Mikol, J., ... Dellanave, J. (1995). Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain: A Journal of Neurology*, 118 (Pt 6), 1573–1581.
- Ernst, M. O., & Bühlhoff, H. H. (2004). Merging the senses into a robust percept. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 162–169. doi:10.1016/j.tics.2004.02.002.
- Estrada, R., Galarraga, J., Orozco, G., Nodarse, A., & Auburger, G. (1999). Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathologica*, 97(3), 306–310.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2000). Visuomotor neurons: ambiguity of the discharge or “motor” perception? *International Journal of Psychophysiology*, 35(2–3), 165–177. doi:10.1016/S0167-8760(99)00051-3.
- Fernandez-Ruiz, J., Diaz, R., Hall-Haro, C., Vergara, P., Mischner, J., Nuñez, L., ... Alonso, M. E. (2003). Normal prism adaptation but reduced after-effect in basal ganglia disorders using a throwing task. *The European Journal of Neuroscience*, 18(3), 689–694.
- Fernández-Ruiz, J., & Díaz, R. (1999). Prism Adaptation and Aftereffect: Specifying the Properties of a Procedural Memory System. *Learning & Memory*, 6(1), 47–53. doi:10.1101/lm.6.1.47.
- Fernández-Ruiz, J., Díaz, R., Aguilar, C., & Hall-Haro, C. (2004). Decay of prism aftereffects under passive and active conditions. *Cognitive Brain Research*, 20(1), 92–97. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.01.007.
- Fernández-Ruiz, J., Hall-Haro, C., Díaz, R., Mischner, J., Vergara, P., & Lopez-Garcia, J. C. (2000). Learning Motor Synergies Makes Use of Information on Muscular Load. *Learning & Memory*, 7(4), 193–198. doi:10.1101/lm.7.4.193.

- Fernandez-Ruiz, Juan, Velásquez-Perez, L., Díaz, R., Drucker-Colín, R., Pérez-González, R., Canales, N., ... Auburger, G. (2007). Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia*, *45*(12), 2692–2698. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.006.
- Fernandez-Ruiz, Juan, Wang, J., Aigner, T. G., & Mishkin, M. (2001). Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(7), 4196–4201. doi:10.1073/pnas.061022098.
- Fernandez-Ruiz, Juan, Wong, W., Armstrong, I. T., & Flanagan, J. R. (2011). Relation between reaction time and reach errors during visuomotor adaptation. *Behavioural Brain Research*, *219*(1), 8–14. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.060.
- Ferrel, C., Bard, C., & Fleury, M. (2001). Coordination in childhood: modifications of visuomotor representations in 6- to 11-year-old children. *Experimental Brain Research*, *138*(3), 313–321. doi:10.1007/s002210100697.
- Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., & Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain: A Journal of Neurology*, *115 Pt 1*, 155–178.
- Flanagan, J. R., Bowman, M. C., & Johansson, R. S. (2006). Control strategies in object manipulation tasks. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(6), 650–659. doi:10.1016/j.conb.2006.10.005.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Franklin, D. W., Liaw, G., Milner, T. E., Osu, R., Burdet, E., & Kawato, M. (2007). Endpoint Stiffness of the Arm Is Directionally Tuned to Instability in the Environment. *The Journal of Neuroscience*, *27*(29), 7705–7716. doi:10.1523/JNEUROSCI.0968-07.2007.
- Fuster, J. M. (2004). Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 143–145.
- Galea, J. M., Vazquez, A., Pasricha, N., Xivry, J.-J. O. de, & Celnik, P. (2011). Dissociating the Roles of the Cerebellum and Motor Cortex during Adaptive Learning: The Motor Cortex Retains What the Cerebellum Learns. *Cerebral Cortex*, *21*(8), 1761–1770. doi:10.1093/cercor/bhq246.
- Gambardella, A., Annesi, G., Bono, F., Spadafora, P., Valentino, P., Pasqua, A. A., ... Quattro-
ne, A. (1998). CAG repeat length and clinical features in three Italian families with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): early impairment of Wisconsin Card Sorting Test and saccade velocity. *Journal of Neurology*, *245*(10), 647–652. doi:10.1007/s004150050261.
- Garrard, P., Martin, N. H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2008). Cognitive and social cognitive

- functioning in spinocerebellar ataxia: a preliminary characterization. *Journal of Neurology*, 255(3), 398–405. doi:10.1007/s00415-008-0680-6.
- Gebhart, A. L., Petersen, S. E., & Thach, W. T. (2002). Role of the Posterolateral Cerebellum in Language. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978(1), 318–333. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb07577.x.
- Gentner, R., & Classen, J. (2006). Modular Organization of Finger Movements by the Human Central Nervous System. *Neuron*, 52(4), 731–742. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.038.
- Gentner, R., Gorges, S., Weise, D., aufm Kampe, K., Buttmann, M., & Classen, J. (2010). Encoding of Motor Skill in the Corticomuscular System of Musicians. *Current Biology*, 20(20), 1869–1874. doi:10.1016/j.cub.2010.09.045.
- Geschwind DH. (1999). Focusing attention on cognitive impairment in spinocerebellar ataxia. *Archives of Neurology*, 56(1), 20–22. doi:10.1001/archneur.56.1.20.
- Goel, G., Pal, P. K., Ravishankar, S., Venkatasubramanian, G., Jayakumar, P. N., Krishna, N., ... Jain, S. (2011). Gray matter volume deficits in spinocerebellar ataxia: An optimized voxel based morphometric study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(7), 521–527. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.04.008.
- Gold, J. I., & Shadlen, M. N. (2007). The neural basis of decision making. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 535–574. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038.
- Gomi, H., Shidara, M., Takemura, A., Inoue, Y., Kawano, K., & Kawato, M. (1998). Temporal Firing Patterns of Purkinje Cells in the Cerebellar Ventral Paraflocculus During Ocular Following Responses in Monkeys I. Simple Spikes. *Journal of Neurophysiology*, 80(2), 818–831.
- Graybiel, A. M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), 733–741. doi:10.1016/0959-4388(95)80100-6.
- Grewal RP, A. M. (2002). CLinical features and attct repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Archives of Neurology*, 59(8), 1285–1290. doi:10.1001/archneur.59.8.1285.
- Gutierrez-Garralda, J. M., Moreno-Briseño, P., Boll, M.-C., Morgado-Valle, C., Campos-Romo, A., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). The effect of Parkinson’s disease and Huntington’s disease on human visuomotor learning. *European Journal of Neuroscience*, 38(6), 2933–2940. doi:10.1111/ejn.12288.
- Hanakawa, T., Honda, M., Okada, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2003). Neural correlates underlying mental calculation in abacus experts: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 19(2), 296–307. doi:10.1016/S1053-8119(03)00050-8.
- Harding, A. E. (1982). The Clinical Features and Classification of the Late Onset Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias a Study of 11 Families, Including Descendants of “the

- Drew Family of Walworth.” *Brain*, 105(1), 1–28. doi:10.1093/brain/105.1.1.
- Hayter, A. L., Langdon, D. W., & Ramnani, N. (2007). Cerebellar contributions to working memory. *NeuroImage*, 36(3), 943–954. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.011.
- Hesslow, G. (2002). Conscious thought as simulation of behaviour and perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(6), 242–247. doi:10.1016/S1364-6613(02)01913-7.
- Huang, V. S., Haith, A., Mazzoni, P., & Krakauer, J. W. (2011). Rethinking Motor Learning and Savings in Adaptation Paradigms: Model-Free Memory for Successful Actions Combines with Internal Models. *Neuron*, 70(4), 787–801. doi:10.1016/j.neuron.2011.04.012.
- Ilg, W., Bastian, A. J., Boesch, S., Burciu, R. G., Celnik, P., Claßen, J., ... Timmann, D. (2013). Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. *The Cerebellum*, 1–21. doi:10.1007/s12311-013-0531-6.
- Imamizu, H., & Kawato, M. (2008). Neural Correlates of Predictive and Postdictive Switching Mechanisms for Internal Models. *The Journal of Neuroscience*, 28(42), 10751–10765. doi:10.1523/JNEUROSCI.1106-08.2008.
- Imamizu, H., & Kawato, M. (2009). Brain mechanisms for predictive control by switching internal models: implications for higher-order cognitive functions. *Psychological Research PRPF*, 73(4), 527–544. doi:10.1007/s00426-009-0235-1.
- Imamizu, H., Kuroda, T., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2004). Functional Magnetic Resonance Imaging Examination of Two Modular Architectures for Switching Multiple Internal Models. *The Journal of Neuroscience*, 24(5), 1173–1181. doi:10.1523/JNEUROSCI.4011-03.2004.
- Inagaki, A., Iida, A., Matsubara, M., & Inagaki, H. (2005). Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxia type 2: a study of symptomatic and asymptomatic individuals. *European Journal of Neurology*, 12(9), 725–728. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01011.x.
- Ito, M. (2001). Cerebellar Long-Term Depression: Characterization, Signal Transduction, and Functional Roles. *Physiological Reviews*, 81(3), 1143–1195.
- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 304–313. doi:10.1038/nrn2332.
- Izawa, J., & Shadmehr, R. (2011). Learning from Sensory and Reward Prediction Errors during Motor Adaptation. *PLoS Comput Biol*, 7(3), e1002012. doi:10.1371/journal.pcbi.1002012.
- Jacobi, H., Reetz, K., du Montcel, S. T., Bauer, P., Mariotti, C., Nanetti, L., ... Klockgether, T. (2013). Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data.

- The Lancet Neurology*, 12(7), 650–658. doi:10.1016/S1474-4422(13)70104-2
- Jayadev, S., & Bird, T. D. (2013). Hereditary ataxias: overview. *Genetics in Medicine*, 15(9), 673–683. doi:10.1038/gim.2013.28.
- Kawai, Y., Suenaga, M., Watanabe, H., & Sobue, G. (2009). Cognitive Impairment in Spinocerebellar Degeneration. *European Neurology*, 61(5), 257–268. doi:10.1159/000206850.
- Kawato, M. (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(6), 718–727. doi:10.1016/S0959-4388(99)00028-8.
- Keisler, A., & Shadmehr, R. (2010). A Shared Resource between Declarative Memory and Motor Memory. *The Journal of Neuroscience*, 30(44), 14817–14823. doi:10.1523/JNEUROSCI.4160-10.2010.
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. *The Journal of Neuroscience*, 23(23), 8432–8444.
- Kish, S. J., el-Awar, M., Schut, L., Leach, L., Oscar-Berman, M., & Freedman, M. (1988). Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Annals of Neurology*, 24(2), 200–206. doi:10.1002/ana.410240205.
- Kitazawa, S., Kohno, T., & Uka, T. (1995). Effects of delayed visual information on the rate and amount of prism adaptation in the human. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(11), 7644–7652.
- Kitazawa, Shigeru, Kimura, T., & Uka, T. (1997). Prism Adaptation of Reaching Movements: Specificity for the Velocity of Reaching. *The Journal of Neuroscience*, 17(4), 1481–1492.
- Klockgether, T., & Evert, B. (1998). Genes involved in hereditary ataxias. *Trends in Neurosciences*, 21(9), 413–418. doi:10.1016/S0166-2236(98)01315-0.
- Kluzik, J., Diedrichsen, J., Shadmehr, R., & Bastian, A. J. (2008). Reach Adaptation: What Determines Whether We Learn an Internal Model of the Tool or Adapt the Model of Our Arm? *Journal of Neurophysiology*, 100(3), 1455–1464. doi:10.1152/jn.90334.2008.
- Kohler, I. (1962). Experiments with goggles. *Scientific American*, 206, 62–72.
- Körding, K. P., & Wolpert, D. M. (2006). Bayesian decision theory in sensorimotor control. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(7), 319–326. doi:10.1016/j.tics.2006.05.003.
- Kornheiser, A. S. (1976). Adaptation to laterally displaced vision: a review. *Psychological Bulletin*, 83(5), 783–816.
- Kosslyn, S. M., Ganis, G., & Thompson, W. L. (2001). Neural foundations of imagery. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(9), 635–642. doi:10.1038/35090055.

- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., ... Yamazaki, T. (2014). Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *Cerebellum (London, England)*, *13*(1), 151–177. doi:10.1007/s12311-013-0511-x.
- Krakauer, J. W., & Mazzoni, P. (2011). Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(4), 636–644. doi:10.1016/j.conb.2011.06.012.
- Krakauer, J. W., Pine, Z. M., Ghilardi, M.-F., & Ghez, C. (2000). Learning of Visuomotor Transformations for Vectorial Planning of Reaching Trajectories. *The Journal of Neuroscience*, *20*(23), 8916–8924.
- Lackner, J. R., & DiZio, P. (2005). Motor control and learning in altered dynamic environments. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(6), 653–659. doi:10.1016/j.conb.2005.10.012.
- Landis DD, R. R. (1974). Olivopontocerebellar degeneration: Clinical and ultrastructural abnormalities. *Archives of Neurology*, *31*(5), 295–307. doi:10.1001/archneur.1974.00490410043003.
- Le Pira, F, Giuffrida, S., Maci, T., Marturano, L., Tarantello, R., Zappalà, G., ... Zappia, M. (2007). Dissociation between motor and cognitive impairments in SCA2: Evidence from a follow-up study. *Journal of Neurology*, *254*(10), 1455–1456. doi:10.1007/s00415-007-0548-1.
- Le Pira, Francesco, Zappalà, G., Saponara, R., Domina, E., Restivo, D. A., Reggio, E., ... Giuffrida, S. (2002). Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *Journal of the Neurological Sciences*, *201*(1–2), 53–57. doi:10.1016/S0022-510X(02)00194-6.
- Lee, J.-Y., & Schweighofer, N. (2009). Dual Adaptation Supports a Parallel Architecture of Motor Memory. *The Journal of Neuroscience*, *29*(33), 10396–10404. doi:10.1523/JNEUROSCI.1294-09.2009.
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral Neuroscience*, *100*(4), 443–454.
- Lillicrap, T. P., Moreno-Briseño, P., Diaz, R., Tweed, D. B., Troje, N. F., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). Adapting to inversion of the visual field: a new twist on an old problem. *Experimental Brain Research*, *228*(3), 327–339. doi:10.1007/s00221-013-3565-6.
- Manto, M., Bower, J. M., Conforto, A. B., Delgado-García, J. M., Guarda, S. N. F. da, Gerwig, M., ... Timmann, D. (2012). Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement. *The Cerebellum*, *11*(2), 457–487. doi:10.1007/s12311-011-0331-9.
- Manto, M., & Lorivel, T. (2011). Cognitive repercussions of hereditary cerebellar disorders. *Cortex*, *47*(1), 81–100. doi:10.1016/j.cortex.2009.04.012.

- Manto, M.-U. (2005). The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*, 4(1), 2–6. doi:10.1080/14734220510007914.
- Marotta, J. J., Keith, G. P., & Crawford, J. D. (2005). Task-Specific Sensorimotor Adaptation to Reversing Prisms. *Journal of Neurophysiology*, 93(2), 1104–1110. doi:10.1152/jn.00859.2004.
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996a). Throwing while looking through prisms I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, 119(4), 1183–1198. doi:10.1093/brain/119.4.1183.
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996b). Throwing while looking through prisms II. Specificity and storage of multiple gaze—throw calibrations. *Brain*, 119(4), 1199–1211. doi:10.1093/brain/119.4.1199.
- Maschke, M., Gomez, C. M., Ebner, T. J., & Konczak, J. (2004). Hereditary Cerebellar Ataxia Progressively Impairs Force Adaptation During Goal-Directed Arm Movements. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), 230–238. doi:10.1152/jn.00557.2003.
- Matilla-Dueñas, A., Ashizawa, T., Brice, A., Magri, S., McFarland, K. N., Pandolfo, M., ... Sánchez, I. (2013). Consensus Paper: Pathological Mechanisms Underlying Neurodegeneration in Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum (London, England)*. doi:10.1007/s12311-013-0539-y.
- Mazzoni, P., & Krakauer, J. W. (2006). An Implicit Plan Overrides an Explicit Strategy during Visuomotor Adaptation. *The Journal of Neuroscience*, 26(14), 3642–3645. doi:10.1523/JNEUROSCI.5317-05.2006.
- Md, L. V.-P., PhD, J. F.-R., MSc, R. D., Md, R. P.-G., Md, N. C. O., Md, G. S. C., ... PhD, R. D.-C. (2006). Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *Journal of Neurology*, 253(9), 1165–1169. doi:10.1007/s00415-006-0183-2.
- Miles, Ö. B., Cerminara, N. L., & Marple-Horvat, D. E. (2006). Purkinje cells in the lateral cerebellum of the cat encode visual events and target motion during visually guided reaching. *The Journal of Physiology*, 571(3), 619–637. doi:10.1113/jphysiol.2005.099382.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- Miller, Earl K., Nieder, A., Freedman, D. J., & Wallis, J. D. (2003). Neural correlates of categories and concepts. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 198–203. doi:10.1016/S0959-4388(03)00037-0.
- Miller, Earl K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural Mechanisms of Visual Working Memory in Prefrontal Cortex of the Macaque. *The Journal of Neuroscience*, 16(16), 5154–5167.

- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414–417. doi:10.1016/0166-2236(83)90190-X.
- Mosier, K. M., Scheidt, R. A., Acosta, S., & Mussa-Ivaldi, F. A. (2005). Remapping Hand Movements in a Novel Geometrical Environment. *Journal of Neurophysiology*, 94(6), 4362–4372. doi:10.1152/jn.00380.2005.
- Nagahama, Y., Fukuyama, H., Yamauchi, H., Matsuzaki, S., Konishi, J., Shibasaki, H., & Kimura, J. (1996). Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain*, 119(5), 1667–1675. doi:10.1093/brain/119.5.1667.
- Najemnik, J., & Geisler, W. S. (2005). Optimal eye movement strategies in visual search. *Nature*, 434(7031), 387–391. doi:10.1038/nature03390.
- Nave, R. D., Ginestroni, A., Tessa, C., Cosottini, M., Giannelli, M., Salvatore, E., ... Mascialchi, M. (2008). Brain structural damage in spinocerebellar ataxia type 2. A voxel-based morphometry study. *Movement Disorders*, 23(6), 899–903. doi:10.1002/mds.21982.
- Orozco, G., Estrada, R., Perry, T. L., Araña, J., Fernandez, R., Gonzalez-Quevedo, A., ... Hansen, S. (1989). Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *Journal of the Neurological Sciences*, 93(1), 37–50.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 563–593. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937.
- Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120(10), 1823–1843. doi:10.1093/brain/120.10.1823.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, 34(4), 594–602. doi:10.1002/ana.410340414.
- Paulsen, J. S., Butters, N., Salmon, D. P., Heindel, W. C., & Swenson, M. R. (1993). Prism adaptation in Alzheimer's and Huntington's disease. *Neuropsychology*, 7(1), 73–81. doi:10.1037/0894-4105.7.1.73.
- Péllisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., & Tilikete, C. (2010). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1103–1120. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.12.010.
- Pisella, L., Rossetti, Y., Michel, C., Rode, G., Boisson, D., Péllisson, D., & Tilikete, C. (2005). Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. *Neurology*, 65(1), 150–152. doi:10.1212/01.wnl.0000167945.34177.5e.

- Ploghaus, A., Tracey, I., Clare, S., Gati, J. S., Rawlins, J. N. P., & Matthews, P. M. (2000). Learning about pain: The neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(16), 9281–9286. doi:10.1073/pnas.160266497.
- Pulst, S.-M., Nechiporuk, A., Nechiporuk, T., Gispert, S., Chen, X.-N., Lopes-Cendes, I., ... Sahba, S. (1996). Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nature Genetics*, 14(3), 269–276. doi:10.1038/ng1196-269.
- Pulvermüller, F. (2005). Brain mechanisms linking language and action. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 576–582. doi:10.1038/nrn1706.
- Pulvermüller, F., & Fadiga, L. (2010). Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 351–360. doi:10.1038/nrn2811.
- Rabe, K., Livne, O., Gizewski, E. R., Aurich, V., Beck, A., Timmann, D., & Donchin, O. (2009). Adaptation to Visuomotor Rotation and Force Field Perturbation Is Correlated to Different Brain Areas in Patients With Cerebellar Degeneration. *Journal of Neurophysiology*, 101(4), 1961–1971. doi:10.1152/jn.91069.2008.
- Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 511–522. doi:10.1038/nrn1953.
- Ramnani, N. (2012). Frontal Lobe and Posterior Parietal Contributions to the Cortico-cerebellar System. *The Cerebellum*, 11(2), 366–383. doi:10.1007/s12311-011-0272-3.
- Rasmussen, A., Matsuura, T., Ruano, L., Yescas, P., Ochoa, A., Ashizawa, T., & Alonso, E. (2001). Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Annals of Neurology*, 50(2), 234–239.
- Redding, G M, & Wallace, B. (1990). Effects on prism adaptation of duration and timing of visual feedback during pointing. *Journal of Motor Behavior*, 22(2), 209–224.
- Redding, Gordon M., & Wallace, B. (1996). Adaptive spatial alignment and strategic perceptual-motor control. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 22(2), 379–394. doi:10.1037/0096-1523.22.2.379.
- Redding, Gordon M., & Wallace, B. (1997). *Adaptive Spatial Alignment (Scientific Psychology Series)*. Psychology Press.
- Redding, Gordon M., & Wallace, B. (2002). Strategie Calibration and Spatial Alignment: A Model From Prism Adaptation. *Journal of Motor Behavior*, 34(2), 126–138. doi:10.1080/00222890209601935.
- Redding, Gordon M., & Wallace, B. (2006). Prism adaptation and unilateral neglect: Review and analysis. *Neuropsychologia*, 44(1), 1–20.

doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.04.009.

- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., ... Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1590–1595. doi:10.1073/pnas.0805413106.
- Resulaj, A., Kiani, R., Wolpert, D. M., & Shadlen, M. N. (2009). Changes of mind in decision-making. *Nature*, *461*(7261), 263–266. doi:10.1038/nature08275.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2006). *Las Neuronas Espejo/ The Mirror Neurons: Los Mecanismos de la Empatía Emocional / The Mechanisms of Emotional Empathy*. Ediciones Paidós Ibérica, S.A.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D., McInnes, L., & Rabbitt, P. M. (1998). A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *4*(5), 474–490.
- Rodríguez-Labrada, R., Velázquez-Perez, L., Ochoa, N. C., Polo, L. G., Valencia, R. H., Cruz, G. S., ... Mariño, T. C. (2011). Subtle rapid eye movement sleep abnormalities in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *Movement Disorders*, *26*(2), 347–350. doi:10.1002/mds.23409.
- Sailer, U., Flanagan, J. R., & Johansson, R. S. (2005). Eye–Hand Coordination during Learning of a Novel Visuomotor Task. *The Journal of Neuroscience*, *25*(39), 8833–8842. doi:10.1523/JNEUROSCI.2658-05.2005.
- Schlerf, J. E., Galea, J. M., Bastian, A. J., & Celnik, P. A. (2012). Dynamic Modulation of Cerebellar Excitability for Abrupt, But Not Gradual, Visuomotor Adaptation. *The Journal of Neuroscience*, *32*(34), 11610–11617. doi:10.1523/JNEUROSCI.1609-12.2012.
- Schmahmann, J D, & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, *121*(4), 561–579. doi:10.1093/brain/121.4.561.
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *Journal of Neuropsychiatry*, *16*(3), 367–378. doi:10.1176/appi.neuropsych.16.3.367.
- Schmahmann JD. (1991). An emerging concept: The cerebellar contribution to higher function. *Archives of Neurology*, *48*(11), 1178–1187. doi:10.1001/archneur.1991.00530230086029.
- Schmahmann, Jeremy D, Rosene, D. L., & Pandya, D. N. (2004). Motor projections to the basis pontis in rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *478*(3), 248–268. doi:10.1002/cne.20286.

- Schmajuk, N. A., Gray, J. A., & Lam, Y. W. (1996). Latent inhibition: a neural network approach. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 22(3), 321–349.
- Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., ... Fancellu, R. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717–1720. doi:10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.
- Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., & Riess, O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*, 3(5), 291–304. doi:10.1016/S1474-4422(04)00737-9.
- Schubotz, R. I. (2007). Prediction of external events with our motor system: towards a new framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(5), 211–218. doi:10.1016/j.tics.2007.02.006.
- Shadmehr, R., & Mussa-Ivaldi, F. A. (1994). Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *The Journal of Neuroscience*, 14(5), 3208–3224.
- Sheinberg, D. L., & Logothetis, N. K. (1997). The role of temporal cortical areas in perceptual organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(7), 3408–3413.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working Memory: A View from Neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33(1), 5–42. doi:10.1006/cogp.1997.0658.
- Smith, M. A., Ghazizadeh, A., & Shadmehr, R. (2006). Interacting Adaptive Processes with Different Timescales Underlie Short-Term Motor Learning. *PLoS Biol*, 4(6), e179. doi:10.1371/journal.pbio.0040179.
- Smith, M. A., & Shadmehr, R. (2005). Intact Ability to Learn Internal Models of Arm Dynamics in Huntington's Disease But Not Cerebellar Degeneration. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2809–2821. doi:10.1152/jn.00943.2004.
- Squire, L. R. (2013). *Fundamental neuroscience*. Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press.
- Stern, Y., Mayeux, R., Hermann, A., & Rosen, J. (1988). Prism adaptation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(12), 1584–1587. doi:10.1136/jnnp.51.12.1584.
- Storey, E., Forrest, S. M., Shaw, J. H., Mitchell, P., & Gardner, R. J. (1999). Spinocerebellar ataxia type 2: clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Archives of Neurology*, 56(1), 43–50.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and Nonmotor Function. *Annual Review of Neuroscience*, 32(1), 413–434.

doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606.

- Sugihara, I., Wu, H.-S., & Shinoda, Y. (2001). The Entire Trajectories of Single Olivocerebellar Axons in the Cerebellar Cortex and their Contribution to Cerebellar Compartmentalization. *The Journal of Neuroscience*, *21*(19), 7715–7723.
- Taylor, J. A., & Ivry, R. B. (2012). The role of strategies in motor learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1251*(1), 1–12. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06430.x.
- Taylor, J. A., Klemfuss, N. M., & Ivry, R. B. (2010). An Explicit Strategy Prevails When the Cerebellum Fails to Compute Movement Errors. *The Cerebellum*, *9*(4), 580–586. doi:10.1007/s12311-010-0201-x.
- Thoroughman, K. A., & Shadmehr, R. (2000). Learning of Action Through Adaptive Combination of Motor Primitives. *Nature*, *407*(6805), 742–747. doi:10.1038/35037588.
- Todorov, E. (2004). Optimality principles in sensorimotor control. *Nature Neuroscience*, *7*(9), 907–915. doi:10.1038/nn1309.
- Trommershäuser, J., Maloney, L. T., & Landy, M. S. (2008). Decision making, movement planning and statistical decision theory. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(8), 291–297. doi:10.1016/j.tics.2008.04.010.
- Trott, J. R., Apps, R., & Armstrong, D. M. (1998). Zonal organization of cortico-nuclear and nucleo-cortical projections of the paramedian lobule of the cat cerebellum. 1. the C1 zone. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, *118*(3), 298–315.
- Tseng, Y., Diedrichsen, J., Krakauer, J. W., Shadmehr, R., & Bastian, A. J. (2007). Sensory Prediction Errors Drive Cerebellum-Dependent Adaptation of Reaching. *Journal of Neurophysiology*, *98*(1), 54–62. doi:10.1152/jn.00266.2007.
- Vaca-Palomares, I., Díaz, R., Rodríguez-Labrada, R., Medrano-Montero, J., Vázquez-Mojena, Y., Velázquez-Pérez, L., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). Spinocerebellar Ataxia Type 2 Neurodegeneration Differentially Affects Error-Based and Strategic-Based Visuomotor Learning. *The Cerebellum*, *12*(6), 848–855. doi:10.1007/s12311-013-0496-5.
- Van de Warrenburg, B. P. C., Hendriks, H., Dürr, A., van Zuijlen, M. C. A., Stevanin, G., Camuzat, A., ... Kremer, B. P. H. (2005). Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Annals of Neurology*, *57*(4), 505–512. doi:10.1002/ana.20424.
- Vaziri, S., Diedrichsen, J., & Shadmehr, R. (2006). Why Does the Brain Predict Sensory Consequences of Oculomotor Commands? Optimal Integration of the Predicted and the Actual Sensory Feedback. *The Journal of Neuroscience*, *26*(16), 4188–4197. doi:10.1523/JNEUROSCI.4747-05.2006.
- Velázquez-Pérez, L., García, R., Santos, F. N., Paneque, H. M., Medina, H. E., & Hechavarría,

- P. R. (2001). [Hereditary ataxias in Cuba. Historical, epidemiological, clinical, electrophysiological and quantitative neurological features]. *Revista De Neurologia*, 32(1), 71–76.
- Velázquez-Perez, L., Díaz, R., Pérez-González, R., Canales, N., Rodríguez-Labrada, R., Medrano, J., ... Fernandez-Ruiz, J. (2009). Motor Decline in Clinically Presymptomatic Spinocerebellar Ataxia Type 2 Gene Carriers. *PLoS ONE*, 4(4), e5398. doi:10.1371/journal.pone.0005398.
- Velázquez-Pérez, Luis, Rodríguez-Labrada, R., García-Rodríguez, J. C., Almaguer-Mederos, L. E., Cruz-Mariño, T., & Laffita-Mesa, J. M. (2011). A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *The Cerebellum*, 10(2), 184–198. doi:10.1007/s12311-011-0265-2.
- Verstynen, T., & Sabes, P. N. (2011). How Each Movement Changes the Next: An Experimental and Theoretical Study of Fast Adaptive Priors in Reaching. *The Journal of Neuroscience*, 31(27), 10050–10059. doi:10.1523/JNEUROSCI.6525-10.2011.
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 21(9), 370–375. doi:10.1016/S0166-2236(98)01318-6.
- Wagner, M. J., & Smith, M. A. (2008). Shared Internal Models for Feedforward and Feedback Control. *The Journal of Neuroscience*, 28(42), 10663–10673. doi:10.1523/JNEUROSCI.5479-07.2008.
- Ward, J. (2010). *The student's guide to cognitive neuroscience*. Hove, East Sussex; New York: Psychology Press.
- Weiner, M. J., Hallett, M., & Funkenstein, H. H. (1983). Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology*, 33(6), 766–766. doi:10.1212/WNL.33.6.766.
- Wolpert, D. M., Diedrichsen, J., & Flanagan, J. R. (2011). Principles of sensorimotor learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(12), 739–751. doi:10.1038/nrn3112.
- Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2001). Motor prediction. *Current Biology*, 11(18), R729–R732. doi:10.1016/S0960-9822(01)00432-8.
- Wolpert, D. M., & Ghahramani, Z. (2000). Computational principles of movement neuroscience. *Nature Neuroscience*, 3, 1212–1217. doi:10.1038/81497.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Flanagan, J. R. (2001). Perspectives and problems in motor learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(11), 487–494. doi:10.1016/S1364-6613(00)01773-3.
- Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 338–347. doi:10.1016/S1364-6613(98)01221-2.