



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

Evaluación de la actividad del cerebelo con resonancia magnética funcional durante una tarea de inhibición sacádica

Tesis

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Rafael Oscar San Pedro Caligua

TUTOR PRINCIPAL

**Dr. Israel Vaca Palomares
Facultad de Psicología, UNAM**

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

**Dr. Victor Hugo de Lafuente Flores
Instituto de Neurobiología, UNAM
Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales
Instituto de Fisiología Celular
Dra. Azalea Reyes Aguilar
Faculta de Psicología, UNAM
Dr. Juan Fernández Ruiz
Facultad de Medicina, UNAM**

Cd. de México, abril 2021



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.

Resumen

La tarea de pro/anti-sácada (PAS) ha sido empleada como un modelo válido para comparar la conducta automática y controlada a partir del rastreo de los movimientos oculares. Se acepta que el cerebelo tiene una participación en la ejecución de la PAS, pero no se conoce cuál es su papel en esta tarea. Para abordar el problema se midió la respuesta hemodinámica con resonancia magnética funcional y la conducta ocular de participantes sanos durante una tarea PAS. Se comparó la respuesta hemodinámica y la ejecución conductual de la condición de pro-sácada, condición de anti-sácada, pro-sácada preparatoria y anti-sácada preparatoria contra una condición basal de fijación. Los resultados mostraron una actividad cerebelosa más extendida en las condiciones de mayor demanda cognitiva (pro-sácada preparatoria y anti-sácada preparatoria) en especial de las regiones Crus I y Crus II. Estas regiones se encuentran fuertemente asociadas con tareas de control cognitivo y demanda atencional, sugiriendo que el cerebelo no solo participa en el control del movimiento ocular, sino que además tiene participación en el control cognitivo de las condiciones de preparación del movimiento.

Abstract

The pro- anti-saccade task (PAS) is a valid model to compare automatic vs controlled behavior by using eye-tracking paradigms. It is recognized that the cerebellum plays a role in the PAS execution; however, the details of the cerebellar contribution in this task are unknown. To delve into this problem, we measured the hemodynamic response as well as the oculomotor behavior by using functional magnetic resonance imaging and an eye-tracker system while young-adult participants executed the PAS. We compared the hemodynamic response and oculomotor behavior in five different conditions: pro-saccade, anti-saccade, preparatory pro-saccade, preparatory anti-saccade and fixation. Our results showed specific activity in the Crus-I and Crus-II cerebellar regions while participants performed the high-cognitive demanding conditions (preparatory pro-saccade and preparatory anti-saccade). Crus-I and Crus-II regions have been linked to cognitive control and high-demanding attention tasks. Thus, we suggest that the cerebellum plays a role in cognitive control necessary for the appropriate execution of the PAS, and not only in the motor control of the eye movements.

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y al programa de becas nacionales para posgrado en México. CVU No: 930383

De la misma forma, este proyecto fue posible gracias al apoyo del CONACYT con el número de proyecto AI-S-10669.

Un especial agradecimiento al equipo de la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Neurobiología, en especial al Dr Erick Pasaye por su gran apoyo y enseñanzas.

También agradezco a los miembros del comité tutor por sus aportaciones y comentarios durante el final y todo el proceso de este proyecto. Sé que fue complicado debido a la pandemia, pero se lograron los objetivos propuestos.

Un especial agradecimiento a la Dra. Azalea ya que sus comentarios me ayudaron mucho durante todo el proceso.

También, muchas gracias por el apoyo a los compañeros del laboratorio del Dr. Juan Fernandez Ruiz de la Facultad de Medicina por su apoyo y soporte para iniciar y completar este proyecto.

Claro que muchísimas gracias al Dr. Israel Vaca por ser mi tutor principal en este proyecto, por su guía, por su gran mentoría y enseñanzas compartidas a lo largo de la maestría. Ha sido una gran oportunidad ser uno de sus primeros alumnos de posgrado y poder encontrarlo, me ha guiado muchísimo en mis proyectos siguientes. Gracias por la paciencia doctor.

También un especial agradecimiento a la Chikis. Por tu culpa me acabe mi risa como 3 veces y efendi el 50% de las clases.

Este trabajo está dedicado a mi familia, amig@s y mentores que siempre han estado junto conmigo en las buenas y malas. Gracias por la paciencia y por aguantar mis locuras fuera de lo razonable.

A mi hermana, mis padres, tíos y abuelos que siempre han sabido que no seria nada sin ustedes. A mis diferentes manadas de la fac y a las que he encontrado a lo largo de todo el tiempo. También a la luz que va a romper el mundo.

Ojalá que si alguien lee estos agradecimientos comparta el respeto por la ciencia y el conocimiento conmigo. Muchas, muchas gracias.

Contenido

Resumen.....	ii
Abstract.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Introducción.....	1
1. Tarea Pro/Anti-Sácada.....	1
1.1 El control de los movimientos oculares.....	3
1.2 Empleo de la tarea pro/anti-sácada.....	5
1.3 La fase preparatoria.....	6
2. Descripción de las regiones anatómicas implicadas en la PAS.....	8
3.Principios de la imagen por resonancia magnética.....	14
3.1 El spin y el momento magnético.....	14
3.2 Propiedades magnéticas en la técnica de imagen por resonancia magnética.....	16
3.3 La resonancia del Hidrógeno.....	17
3.3.1 Tiempo de relajación T1.....	19
3.3.2 Tiempo de relajación T2.....	20
3.4 Adquisición de la imagen estructural.....	20
3.5 Resonancia magnética funcional.....	21
3.6 Diseños experimentales empleados en protocolos de imagen por resonancia magnética funcional.....	23
3.6.1 El diseño de bloques.....	24
3.6.2 El diseño relacionado con eventos.....	24
3.6.3 Adquisición de imágenes funcionales.....	25
4. El cerebelo y su anatomía.....	26
4.1 Descripción funcional del cerebelo.....	28
4.2 Participación del cerebelo en los movimientos oculares y las sácadas.....	30
5. Justificación.....	34
6. Objetivos.....	35
6.1 Objetivo principal.....	35
6.2 Objetivos específicos.....	35
7. Hipótesis.....	35
7.1 Conductuales.....	36

7.2 Funcionales.....	36
8. Método.....	36
8.1 Participantes.....	36
8.2 Materiales	37
8.3 Datos demográficos y tamizaje cognitivo	37
8.4 Mediciones conductuales y tarea pro/anti-sácada.....	37
8.5 Mediciones estructurales y funcionales.....	38
9. Tarea PAS.....	39
9.1 Tarea experimental relacionada a eventos.....	41
9.2 Procedimiento	43
9.3 Medición conductual.....	44
9.4 Adquisición de IRM.....	47
10. Tratamiento de datos.....	47
10.1 Tratamiento de datos conductuales	47
10.2 Filtrado de Parpadeo.....	49
10.3 Filtro de frecuencias altas	50
10.4 Segmentación de los datos	51
10.5 Categorización de los ensayos correctos e incorrectos	52
10.6 Clasificación de ensayos validos e inválidos.....	54
11. Tratamiento de imágenes por resonancia magnética	54
11.1 Imágenes estructurales	55
11.2 Análisis de datos mediante FEAT de primer nivel.....	55
11.3 Comparación de segundo nivel.....	56
11.4 Generación de vectores	57
11.5 Contrastes Funcionales	57
12. Resultados	58
12.1 Descripción de participantes.....	58
12.2 Ensayos incluidos en el análisis.....	59
12.3 Evaluación de la conducta.....	60
12.4 Contrastes de primer nivel	64
12.5 Contrastes de segundo nivel	65
12.5.1 Contraste de la condición de pro-sácada > condición de fijación.....	65
12.5.2 Contraste de la condición de anti-sácada > condición de fijación	68

12.5.3	Contraste de la condición de pro-sácada preparatoria > condición de fijación	70
12.5.4	Contraste de la condición de anti-sácada preparatoria > condición de fijación.....	72
12.5.5	Contraste de las condiciones preparatorias > condiciones de respuesta ocular.....	74
12.5.6	Contrastes adicionales	78
13.	Discusión	79
13.1	La respuesta ocular	80
13.2	Proporción de errores	81
13.3	Tiempos de reacción	82
13.4	Respuesta hemodinámica	83
13.5	Comparaciones de conducta sacadica y periodo de fijación	83
13.6	Condiciones preparatorias y condición de fijación	84
13.7	Participación del cerebelo.....	86
13.8	El modelo funcional del cerebelo.....	90
14.	Conclusión	92
15.	Referencias.....	94
16.	Lista de figuras.....	99
17.	Lista de tablas.....	100

Introducción

1. Tarea Pro/Anti-Sácada

La tarea de pro/anti-sácada (PAS) fue propuesta inicialmente por Hallett y colaboradores a finales de los años 70 (Hallett, 1978; Hallett & Adams, 1980) para evaluar la flexibilidad que poseía el sistema de movimientos oculares para ejecutar acciones controladas voluntariamente. Este grupo (Hallett, 1978) propone la existencia de 2 sistemas motores: por un lado, un sistema de latencia corta que controla el movimiento ocular automático y por otro lado, un sistema de latencia larga que controla los movimientos oculares voluntarios. Históricamente, la PAS se ha usado para contrastar dos condiciones: a) condición de pro-sácada (CP) y b) condición de anti-sácada (CA) (Luna, Velanova, & Geier, 2008).

Una tarea PAS consiste en la presentación de un estímulo central en una pantalla, seguido de una clave para indicar si es una condición CP o CA. Posterior a eso, se presenta un estímulo periférico a la izquierda o derecha del estímulo inicial (representando el estímulo objetivo). En la CP el participante debe realizar un movimiento ocular en dirección del estímulo objetivo, mientras que en la CA el participante debe realizar un movimiento en dirección opuesta a la dirección en la que se presentó el estímulo objetivo (**Figura 1**).

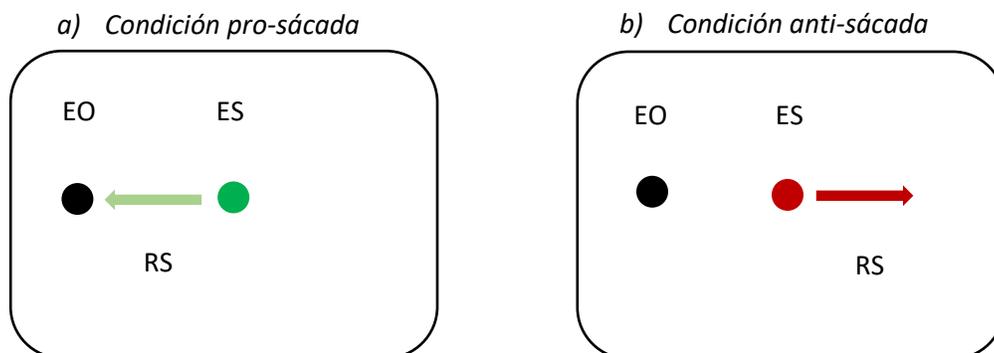


Figura 1. *En un paradigma PAS se presenta un estímulo señal (ES) inicial al centro de la pantalla y un estímulo objetivo (EO) a la derecha o izquierda. La respuesta sacádica (RS) debe ser en dirección al EO en la CP y en dirección opuesta al EO en la CA.*

La tarea ha sido empleada como un modelo en donde se puede disociar la dirección de una sácada y el estímulo presentado, a partir de una clave previa. De acuerdo con Coe & Munoz (2017) esta tarea pone a competir dos sistemas: a) Un sistema inducido por el estímulo periférico que se ejecuta predominantemente de forma automática (en condición de pro-sácada) al que denominaremos de sácaras automáticas, y b) Un sistema ejecutado voluntariamente que está dirigido por el participante a un objetivo (en condición de anti-sácada) al que denominaremos de sácaras voluntarias.

De acuerdo con este modelo, tanto el sistema de sácaras voluntarias, como el de sácaras automáticas compiten en la condición de anti-sácada: si el sistema voluntario logra “superar” la actividad del sistema automático, entonces una anti-sácada se realiza correctamente, sin embargo, si el sistema automático toma el control, entonces se comete un error porque se realiza una sácada en la misma dirección del estímulo objetivo. En este último caso se ha propuesto que el sistema voluntario debe establecer un control inhibitorio del sistema automático, por lo que si se logra correctamente, se realiza una respuesta correcta en dirección opuesta al estímulo objetivo (Coe & Munoz, 2017).

En una PAS la medición conductual se realiza con un sistema de rastreo ocular. Una de las medidas más relevantes es el tiempo de reacción (o respuesta), definido como el tiempo que le toma al participante realizar la conducta ocular después de haberse presentado el estímulo objetivo. En condiciones normales, el tiempo de reacción en la CP es menor en comparación de la CA (Chen & Machado, 2016). El modelo de competencia de los sistemas automático y voluntario, sugiere que la CP es más rápida debido a que el movimiento ocular automático hacia un estímulo novedoso y la intención del participante de mirar hacia el estímulo, se suman y no compiten entre sí (Coe & Munoz, 2017). Esta respuesta más rápida se ve reflejada en el aumento de la frecuencia de sácaras muy rápidas en dirección del objetivo (alrededor de 90 a 140 ms). Mientras tanto, en la CA la latencia es mayor y se presentan errores con mayor frecuencia, lo que

reflejaría la competencia entre el sistema automático y el sistema voluntario, así como la existencia de diferentes mecanismos para supresión de la conducta automática (Coe & Munoz, 2017).

La tarea PAS se ha empleado tanto en humanos como en primates no humanos, y la descripción de los sustratos neuro anatómicos que participan en la ejecución de la tarea ha sido descrita con cierta amplitud a pesar de que aún es un tema abierto a debate. Conjuntamente, en humanos se ha descrito que la ejecución varía dependiendo de la etapa de vida en la que se evalúe, siendo el periodo entre los 18 a 30 años de vida donde la ejecución presenta menos variación (Chen & Machado, 2016; Fernandez-Ruiz et al., 2018).

La ejecución de la PAS también es susceptible de modificarse dependiendo de las propiedades de los estímulos: por ejemplo, las latencias de respuesta son diferentes al cambiar el contraste entre los estímulos y el fondo de la pantalla (Marino, Trappenberg, Dorris, & Munoz, 2012), también la frecuencia de sácadas rápidas (o sácadas exprés) aumenta si se coloca una pantalla vacía con duración de 200 ms, antes de que aparezca el estímulo objetivo (Sparks, Rohrer, & Zhang, 2000).

1.1 El control de los movimientos oculares

El sistema visual de los primates tiene su más alta sensibilidad en la región de la fovea (1.5 mm de diámetro) por lo que los movimientos oculares son el principal mecanismo para dirigir esta región sobre los diferentes sitios de interés. En los humanos, el campo visual comprende 180° en su eje mayor horizontal y 130° en su eje vertical, a lo largo del cual, la región foveal es la de mayor agudeza debido a su alta densidad de células transductoras retinianas (Duchowski, 2017). La fovea comprende solo 2° del campo visual, mientras que su región circundante (parafovea) comprende de 4 a 5°. La parafovea aun presenta alta agudeza visual pero después de los 5° de separación respecto a la fovea, la agudeza es de menos del 50% (Duchowski, 2017). Es por ello que los movimientos oculares son

el mecanismo principal que permiten dirigir el campo de mayor agudeza visual a los estímulos de interés.

Al mirar una escena estática, es posible dirigir la fovea a diferentes puntos de la escena, estos movimientos son denominados sacádicos que se caracterizan por ser rápidos (en promedio de 30°/s) y de carácter balístico que se intercalan con momentos donde el ojo se mantiene relativamente quieto para permitir que el sistema visual construya la percepción (Rucci & Poletti, 2015).

El sistema de movimientos oculares se encuentra controlado por 3 pares antagonistas de músculos que, en condiciones normales, permite realizar movimientos sincronizados en 2 dimensiones: los músculos laterales y mediales, los músculos superiores e inferiores y finalmente los oblicuos superiores e inferiores. El nervio troclear (par craneal 4) inerva los oblicuos superiores, el abducen (par craneal 6) inerva a los músculos laterales y el oculomotor (par craneal 3) inerva a los músculos restantes (Kowler, 2011). Los movimientos oculares requieren de la participación de 3 pares craneales, así como de estructuras altamente especializadas dentro del sistema nervioso central que se describirán más adelante.

A pesar de haber diferentes propuestas para la clasificación de los movimientos oculares es posible distinguir 4 tipos funcionales: los movimientos sacádicos, los movimientos de persecución, las micro sácadas y los movimientos de vergencia (Duchowski, 2017). Cada uno ellos tienen diferentes propiedades y se han asociado con funciones particulares de sistema visual y de la percepción en general. Su interés en la investigación en neurociencia no solo comprende los aspectos relacionados a el control motor, sino también a procesos como la atención (Noiret, Vigneron, Diogo, Vandell, & Laurent, 2017; Rucci, McGraw, & Krauzlis, 2016). Bajo este marco, se ha asociado la fijación de la fovea con un proceso de selección atencional que puede ser tanto un proceso dirigido por el estímulo que se mira (proceso bottom up) como uno dirigido internamente (proceso top down) (Duchowski, 2017). De la misma manera se ha propuesto que los movimientos oculares sacádicos están asociados con la atención abierta, y como un mecanismo que puede ser ampliamente regulado por la expectativa y la

predicción de una escena visual en el reconocimiento de objetos y situaciones (Henderson, 2017).

Conjuntamente, los movimiento oculares también se han propuesto como un marcador clínico de degeneración neuronal (Anderson & MacAskill, 2013), e inclusive actualmente se discute su relevancia en la preferencia visual y toma de decisiones bajo muy variadas tareas (Henderson, 2017; Kardan, Henderson, Yourganov, & Berman, 2016) incluida la empleada en el presente trabajo.

1.2 Empleo de la tarea pro/anti-sácada

Los movimientos oculares son un dominio de amplia investigación en neurociencia, y se han propuesto como una forma para identificar alteraciones de orden motor y en algunos casos de tipo cognitivo en diferentes entornos clínicos y población general (Anderson & MacAskill, 2013; Noiret et al., 2017). Por ejemplo, su alteración se han propuesto como un marcador conductual y cognitivo en la enfermedad de Parkinson (Chan, Armstrong, Pari, Riopelle, & Munoz, 2005), la enfermedad de Alzheimer (Shafiq-Antonacci, Maruff, Masters, & Currie, 2003), las demencias frontotemporales y la corea de Huntington (Vaca-Palomares, Coe, Brien, Munoz, & Fernandez-Ruiz, 2017). También han tomado importancia en la investigación de la cognición a lo largo de la vida como en el envejecimiento (Fernandez-Ruiz et al., 2018) o en la infancia (Coe & Munoz, 2017).

A pesar que no existe un consenso estricto sobre cuales parámetros de la PAS son más útiles como un marcador clínico o conductual, el número de errores y la latencia de la respuesta son los más empleados (Anderson & MacAskill, 2013; Kowler, 2011). Algunos autores como Noiret et al (2016) argumentan que la latencia de la respuesta sacádica es un buen indicador de una buena ejecución en la PAS. En la CP, cuando la latencia de la respuesta sacádica se incrementa, se propone que el individuo presenta un decremento en la velocidad que su sistema nervioso tiene para ejecutar el control de los movimientos oculares; esto refleja un decremento en la velocidad de procesamiento porque las vías de control directas se encuentran afectadas (Noiret et al., 2017). En este caso el sujeto debe emplear

vías secundarias para realizar la sácada lo que acarrea como consecuencia que el tiempo de reacción sea largo. Por otro lado, en la CA se propone la mayor cantidad de errores como un indicador de que el sistema de control voluntario se encuentra alterado, así como la alteración en la atención o el ejecutivo central en el modelo de Badeley (Anderson & MacAskill, 2013; Kowler, 2011).

En el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, la expresión de las alteraciones en los movimientos oculares es muy variada, sin embargo, se considera que las enfermedades que involucran un componente motor más evidente como el Parkinson o Huntington, presentan alteraciones más prominentes (Anderson & MacAskill, 2013).

Con esto, se clarifica la importancia que tiene la investigación de los movimientos oculares, sus mecanismos neuronales y también sus alteraciones asociadas a condiciones patológicas del sistema nervioso.

1.3 La fase preparatoria

La PAS, desde su creación en 1978 no ha sido modificada en sus parámetros generales, pero si ha extendido su uso a diferentes campos dentro de la neurociencia cognitiva. En 2002 Connolly y colaboradores (Connolly, Goodale, Menon, & Munoz, 2002) proponen dividir conceptualmente la tarea en 2 fases: una fase de preparación (preparatory set CPREP) y una fase de ejecución (execution set CEXE).

Esta división va encaminada sobre una propuesta cognitiva donde se sugiere que la ejecución de un comando motor siempre es precedida por su preparación, tanto a nivel conceptual, como en los sustratos neuroanatómicos que se reclutan. En la PAS, se propone que existe un periodo de preparación del comando motor por parte del sistema antes de realizar el movimiento ocular. En este caso, el participante primero debe prepararse para realizar una sácada (CPREP) y después ejecutar el comando motor (CEXE). Bajo esta propuesta se reclutan diferentes estructuras tanto corticales como subcorticales (descritas más

adelante). Por tanto una tarea PAS, de acuerdo con Connolly (Connolly et al., 2002) se puede describir como en la **Figura 2**.

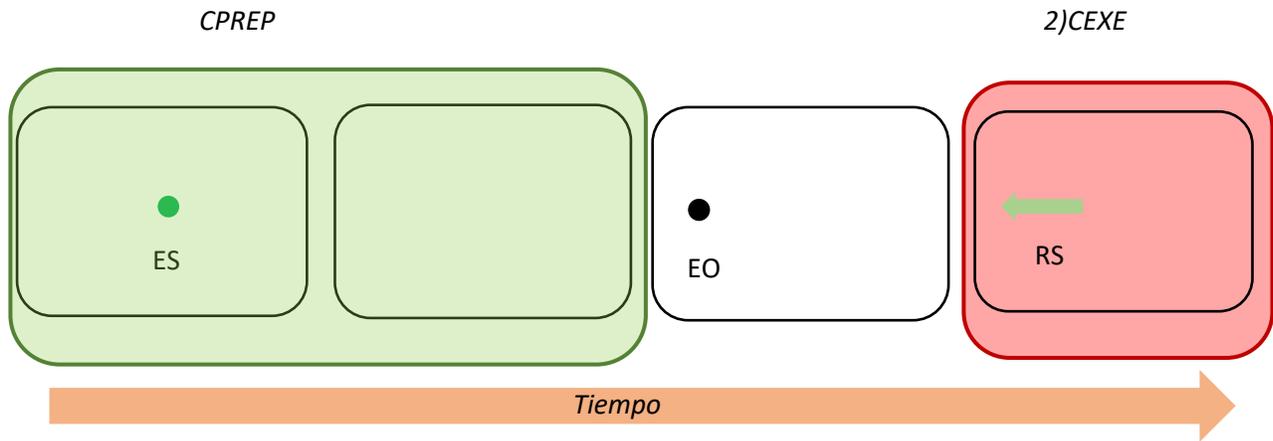


Figura 2. Fase de preparación (CPREP) propuesta por Connolly (2002) en verde y fase de ejecución en rojo (CEXE). Se propone que ambas fases reclutan diferentes regiones anatómicas. El estímulo señal (ES) indica si se requiere una pro-sácada o una anti-sácada. Posteriormente aparece el estímulo objetivo (EO) que precede a la respuesta sacádica (RS) del participante.

Debido a que la CPREP es una división conceptual de la tarea PAS, Connolly propone realizar ensayos sin ejecución donde solo presenta la clave que indica si es CP o CA, sin presentar el estímulo objetivo y con ello mantener latente la preparación del participante antes de la respuesta (**Figura 3**). Para evaluar estos ensayos, es posible realizar una medición funcional de la respuesta hemodinámica cerebral a partir de un estudio por Resonancia Magnética Funcional (IRMf), y así mostrar las diferencias entre un ensayo que incluye CEXE y un ensayo que solo incluye CPREP (Connolly et al., 2002).

Regiones en la corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, colículos superiores, la formación reticular y el cerebelo están asociadas con el control de los movimiento oculares (Coe & Munoz, 2017; Munoz & Everling, 2004). Dos estructuras corticales son relevantes para el control del movimiento sacádico: los campos oculares frontales y el surco intra parietal. Existe evidencia que estas dos estructuras son reclutadas en la planeación del movimiento (CPREP) además de que la activación en los campos oculares frontales es más grande para la

preparación de una CA que en la preparación de una CP (Cameron, Riddle, & D'Esposito, 2015; Coe & Munoz, 2017; Sparks et al., 2000).

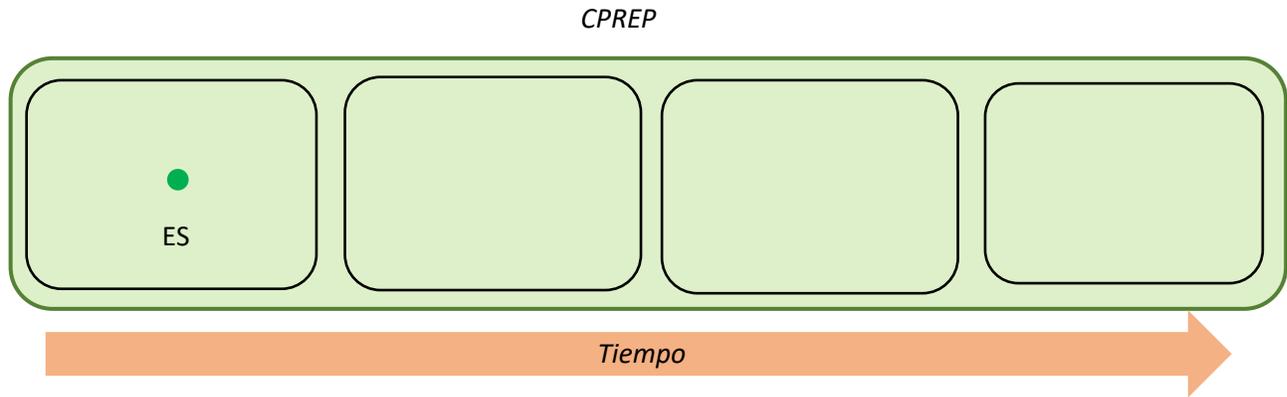


Figura 3. Ejemplo de un ensayo preparatorio (CPREP) en donde se presenta la señal (ES) que indica el tipo de ensayo (Pro-sácada o Anti-sácada) pero no se presenta el estímulo objetivo, al mismo tiempo se mide la respuesta hemodinámica.

2. Descripción de las regiones anatómicas implicadas en la PAS

Gracias a la investigación conjunta en poblaciones clínicas, lesiones en pacientes, estudios conductuales y la investigación neurofisiológica con primates no humanos se ha descrito con relativa amplitud las regiones neuronales asociadas con la ejecución de los movimientos oculares en el contexto de la PAS. Estas regiones incluyen desde la entrada de la información por la retina, cortezas visuales primarias y de asociación, circuitos corticales frontales, de ganglios basales, formación reticular, colículos superiores y cerebelo (**Figura 4**) (Coe & Munoz, 2017).

En una tarea PAS es necesario que la información entre a través de la vía retino geniculada de la visión. Esto es a través de la transducción retiniana, el nervio óptico y su posterior relevo en geniculado lateral del tálamo. Este proyecta a través de la radiación óptica hacia la corteza primaria de la visión en la cisura calcarina del lóbulo occipital. Los siguientes relevos comprenden las cortezas de

asociación adyacentes al área de Brodmann 17. De forma clásica se describen 2 vías de la visión: la vía dorsal (del cómo) que proyecta hacia regiones parietales y la vía ventral (del qué) que proyecta hacia regiones temporales. La vía dorsal proyecta a la corteza parietal y en primates hacia la corteza intra parietal (o campo ocular parietal en humanos) de especial interés para los movimientos oculares (Ibbotson & Krekelberg, 2011; Kowler, 2011).

La corteza intra parietal proyecta hacia laminas intermedias de los colículos superiores y hacia regiones frontales las cuales incluyen el campo ocular frontal, el campo ocular suplementario y la corteza frontal dorsolateral (Kowler, 2011). En particular, el campo ocular frontal se ha caracterizado como una estructura fuertemente asociada al control de los movimientos oculares voluntarios y tiene una alta correlación con la condición anti-sácada y la latencia de la respuesta (Connolly, Goodale, Goltz, & Munoz, 2005). Mientras tanto, los campos oculares suplementarios juegan un papel importante en la toma de decisiones guiadas internamente y la secuencia de las sácadas mientras que la corteza frontal dorso lateral se ha descrito como fundamental para el correcto funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo y supresión de la conducta automática (Coe & Munoz, 2017).

Los campos oculares frontales también proyectan hacia las láminas intermedias de los colículos superiores, los cuales son núcleos fundamentales para la ejecución de los movimientos oculares además de ser donde señales corticales y subcorticales convergen. Estas laminas internas proyectan hacia el tronco cerebral en la formación reticular lo que permite las salidas necesarias para la generación de las sácadas (Alahyane, Brien, Coe, Stroman, & Munoz, 2014).

Las proyecciones de las regiones frontales hacia los colículos superiores y el tallo cerebral también tienen relevancia por las 3 vías en los ganglios basales. La vía de entrada incluye al núcleo caudado y después por proyecciones gabaérgicas hacia la sustancia nigra pars reticulata lo que conforma la que se conoce como la vía directa. Las neuronas de la sustancia nigra son la principal salida del circuito de los núcleos basales, éstas proyectan con circuitos principalmente gabaérgicos hacia las láminas intermedias de los colículos superiores y regiones talámicas que a su vez proyectan de regreso hacia la corteza frontal. Esta vía se ha considerado

clásicamente como de activación (o desinhibición) (Onla-or & Winstein, 2001). Una segunda vía es la denominada vía indirecta que parte del núcleo caudado con proyecciones gabaérgicas hacia el globo pálido externo. Estas neuronas proyectan hacia el núcleo subtalamico, las cuales regresan proyecciones excitatorias hacia el globo pálido externo. Estas neuronas mandan proyecciones inhibitorias hacia la sustancia nigra pars reticulata, siendo nuevamente la principal salida del circuito (Coe & Munoz, 2017; Hikosaka, Nakamura, & Nakahara, 2006; Onla-or & Winstein, 2001; Watanabe & Munoz, 2011). Finalmente se ha descrito una tercera vía, la denominada vía híper directa que comprende proyecciones directamente de las cortezas frontales hacia el núcleo subtalamico, y este a su vez hacia la sustancia nigra (Nambu, Tokuno, & Takada, 2002). Estas 3 vías son fundamentales en la descripción de cualquier movimiento voluntario incluidos los oculares y la conducta de pro-sácada (Caligiore et al., 2017; Kowler, 2011; Noiret et al., 2017; Schutz, Braun, & Gegenfurtner, 2011).

La investigación con macacos ha revelado que, en la condición de anti-sácada, la presentación de un estímulo en la periferia del campo visual genera la actividad de la vía retino geniculada hasta la corteza visual primaria, así como la vía retino tectal hacia los colículos superiores. Esta actividad se propaga hasta la corteza intraparietal y posteriormente hacia los campos oculares frontales (Sparks et al., 2000). En la **figura 4** se describen estas interacciones de forma esquemática.

De acuerdo con la revisión de Coe et al (2017), la actividad registrada de las neuronas en las láminas intermedias de los colículos superiores se ha caracterizado como muy relevante en la PAS. Si se registra la actividad de neuronas de estas regiones, su actividad es considerable tanto para la CP como para la CA. En la condición de pro-sácada se registran 2 picos de respuesta, el primero se registra con la aparición del estímulo objetivo y el segundo está sincronizado con el inicio de la respuesta sacádica. En la condición de anti-sácada se registra igualmente el primer pico de respuesta cuando el estímulo aparece, sin embargo, el segundo pico debe ser inhibido, y en cambio el pico se presenta en las neuronas de las láminas intermedias de los colículos superiores

contralaterales. Antes de la presentación del estímulo objetivo, existe un pequeño incremento en la actividad de las neuronas de las láminas intermedias en la condición de pro-sácada, pero un pequeño decremento en la condición de anti-sácada. Esto es importante porque si en la condición de anti-sácada esta respuesta inicial es similar a la presentada en la condición de pro-sácada, es muy probable encontrar un error de ejecución por parte del individuo. Esta actividad inhibitoria incrementada en la condición de anti-sácada se ha asociado con la inhibición de la respuesta automática hacia el estímulo objetivo. Este comportamiento neuronal se presenta antes de que el estímulo objetivo aparezca y se ha registrado análogamente en regiones como el núcleo caudado, la corteza frontal dorso lateral y los campos oculares frontales, conjuntamente se ha asociado a un mecanismo de supresión de la respuesta automática y con ello evitar un error de dirección al ejecutar la respuesta de anti-sácada.

Por consecuencia, para realizar una correcta ejecución de una respuesta anti-sacádica es necesario activar las regiones de movimiento ocular ipsilaterales al estímulo y suprimir el comando motor automático del lado contralateral. El mecanismo descrito requiere de la salida de la señal fuera de los colículos superiores.

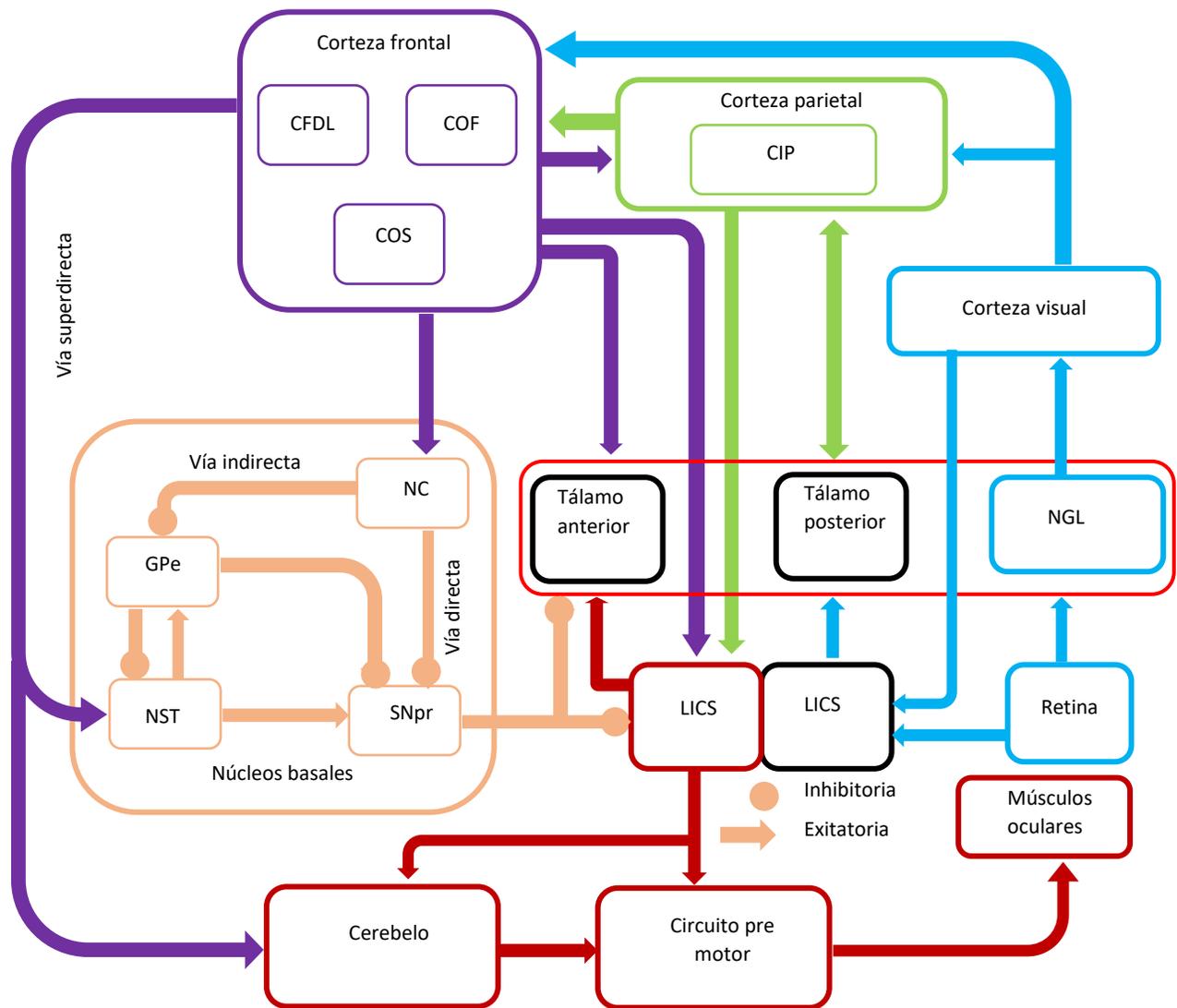


Figura 4. Esquema que señala las principales estructuras involucradas en los movimientos oculares (MO), en la Condición de pro-sácada (CP) y la condición de anti-sácada (CA) adaptado de (Coe & Munoz, 2017). La información entra por la retina y pasa por el núcleo geniculado lateral (NGL). Proyecta hacia la corteza intra parietal (CIP), campos oculares frontales (COF) y Campos oculares suplementarios (COS). Los ganglios basales incluyen al núcleo caudado (NC) y globo pálido externo (GPe), íntimamente relacionado con el núcleo subtalamico (NST) y a la sustancia

nigra pars reticulata (SNpr). Las láminas intermedias de los colículos superiores (LICS) son estructuras fundamentales para la salida motora de los movimientos oculares.

El mecanismo antes descrito se ha propuesto como básico para el control de la respuesta ocular, sin embargo aún no se ha logrado mapear de donde proviene la señal que permite que la respuesta voluntaria suprima la respuesta automática (Coe & Munoz, 2017). Se ha hipotetizado que esta señal está relacionada con la inhibición de neuronas dentro de los colículos superiores (Cameron et al., 2015; Sparks et al., 2000). En el polo rostral lateral de los colículos superiores existen neuronas que están muy activas durante el periodo de fijación y su actividad decae en el momento de una sácada. Se ha propuesto que la ejecución de una sácada depende de la inhibición de dichas neuronas y la activación de neuronas complementarias que se encuentra activas en el momento de la sácada. También se ha descrito que estas neuronas asociadas con la fijación descargan un poco más en la condición de anti-sácada en comparación de la condición de pro-sácada antes de realizar el movimiento ocular. Este comportamiento también se ha descrito en grupos neuronales del núcleo caudado, los campos oculares frontales, la corteza frontal dorso lateral y de la porción externa del globo pálido (Coe & Munoz, 2017).

Se ha propuesto que este mecanismo de inhibición top down que es necesario para la CA, está distribuido a lo largo de diferentes regiones del sistema nervioso con la activación de estos grupos neuronales para inhibir al grupo de neuronas que realizan la sácada automática y así evitar errores de dirección en la tarea PAS.

Es también de esperar que esta inhibición tenga efecto sobre la activación de la respuesta sacádica en la porción contralateral de la estructura para poder realizar la sácada en la dirección opuesta. Por esta razón, la inhibición no puede ser generalizada, sino solo local, que inhiba las neuronas que permiten la respuesta hacia la dirección errónea, mientras que se permite la activación de neuronas para ejecutar la respuesta en la dirección correcta (Coe & Munoz, 2017).

Se ha descrito que en la corteza ocular suplementaria existen grupos neuronales que descargan mayormente en la condición de anti-sácada, y se ha

propuesto que es de estos grupos de donde proviene el comando para realizar la inhibición de la conducta automática hacia los campos oculares frontales y las láminas intermedias de los colículos superiores (Coe & Munoz, 2017). A pesar de ello, también existe evidencia que en los colículos superiores y en el núcleo caudado existen grupos neuronales que descargan diferencialmente para la CP y otros grupos para la CA, por lo que dentro de los núcleos basales también debe existir una red que permita establecer una diferencia entre una respuesta automática versus una respuesta voluntaria (Coe & Munoz, 2017). A pesar de que el circuito ha sido descrito extensamente, hay regiones de las cuales se sabe muy poco sobre su función; es el caso del cerebelo, el cual se abordara mas adelante.

3.Principios de la imagen por resonancia magnética

La generación de imagen a partir de resonancia magnética (IRM) tiene como base el fenómeno de la resonancia de los átomos de hidrogeno en el tejido orgánico (Lian, 2000). Debido a que toda la materia se compone de átomos, la IRM aprovecha las propiedades físicas de estas partículas para obtener información espacial de un tejido orgánico, y gracias al desarrollo tecnológico y matemático es posible reconstruir una imagen tanto estructural como realizar inferencias funcionales de un órgano como el cerebro de los mamíferos (Sharma, 2012).

3.1 El spin y el momento magnético

Toda la materia conocida se compone de átomos y de acuerdo con el modelo atómico clásico, estos se componen de partículas con o sin carga eléctrica: electrones de carga negativa, protones de carga positiva y neutrones que son partículas sin carga. La distribución y conformación de estas partículas subatómicas dotan de propiedades específicas a cada elemento y los diferencia. Las propiedades de las cuales se vale la IRM derivan del modelo de la mecánica cuántica, sin embargo, para comprender sus bases físicas en textos fuera del

campo cuántico, se emplean analogías en mecánica clásica para ejemplificar o explicar de forma general el fenómeno.

Dos son las propiedades importantes para comprender la formación de una IRM: el spin y el momento magnético (Bernstein, 2004). Ambas propiedades son intrínsecas de la materia y se consideran vectores, con dirección y magnitud, por lo que son fundamentales para comprender el fenómeno de la formación de una IRM. El momento magnético es una propiedad de los átomos cuya relevancia radica en que su dirección es sensible a un campo magnético cercano mientras que el spin se puede entender como un movimiento de rotación del átomo sobre su propio eje (**Figura 5**) (Bernstein, 2004). Solo los núcleos con número impar de protones poseen spin y su valor está asociado con su número atómico. Ya que muchos átomos poseen spin y momento magnético, es posible generar el fenómeno de resonancia magnética en varios átomos, se aprovecha el hecho de que el Hidrógeno es el elemento más abundante de la naturaleza y está presente en una gran proporción en la materia orgánica en forma de agua y en la mayoría de las biomoléculas (Armony, 2012). El Hidrógeno posee un valor de $\frac{1}{2}$ como spin y tiene una frecuencia de oscilación específica (Lian, 2000).

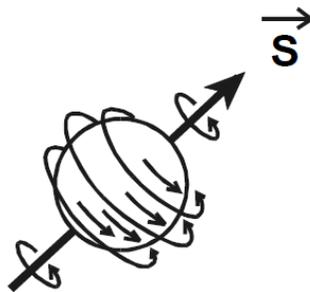


Figura 5. Representación esquemática del vector de spin de un átomo de hidrogeno.

3.2 Propiedades magnéticas en la técnica de imagen por resonancia magnética

Gracias a la teoría electromagnética desarrollada por Gauss, Ampere, Faraday y después condensada por Maxwell, es posible relacionar directamente la corriente eléctrica con el campo magnético: una corriente eléctrica oscilatoria genera un campo magnético cuya fuerza depende de la frecuencia y magnitud de la corriente eléctrica oscilante dada. Gracias a esta propiedad, es posible construir un resonador magnético (Armony, 2012). Un resonador es un magneto con forma de cilindro y con corriente en forma helicoidal que genera un campo magnético (B_0) constante y con una dirección transversal a lo largo de centro del cilindro. Junto al campo principal denominado B_0 se encuentran otras bobinas que generan otros campos magnéticos en direcciones diferentes para generar gradientes de campo magnético útiles para la codificación del espacio en la IRM (**Figura 6**) (Bernstein, 2004).

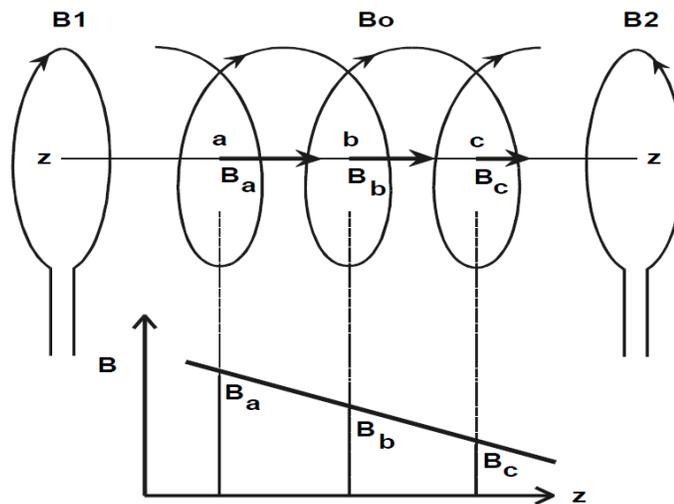


Figura 6. Representación del campo principal B_0 y los campos generadores de gradiente (B_1 y B_2). Debido a que se presenta una diferencia del campo magnético a lo largo del eje z debido a la acción de B_1 y B_2 , Cada uno de los puntos (B_a , B_b y B_c) en el eje z tendrá un valor de campo electromagnético diferente.

Dentro del mismo cilindro se encuentra un generador de pulsos de radio frecuencia que inyecta energía a las estructuras dentro del campo magnético, lo cual es crucial para generar el fenómeno de resonancia sobre los átomos de

hidrógeno en el tejido vivo. Para la recuperación de la información del tejido vivo se emplean otras bobinas extras que se denominan antenas, las cuales se colocan sobre la estructura de la cual se quiere obtener información para captar la señal después de haber realizado el fenómeno de resonancia (Armony, 2012). Conjuntamente, todo el equipo de resonancia magnética empleado debe estar construido para ser compatible con el campo magnético del resonador.

3.3 La resonancia del Hidrógeno

En la naturaleza se han descrito materiales que tienen propiedades magnéticas diferentes. Los materiales paramagnéticos atraen el campo magnético y tiene la propiedad de alinear su momento magnético con un campo magnético externo, mientras que los materiales diamagnéticos repelen los campos magnéticos (Armony, 2012; Buxton, 2009). El hidrógeno es un elemento con número atómico impar y posee propiedades paramagnéticas. Esto permite que, si se somete a un campo magnético lo suficientemente potente, su momento magnético se alinearán paralelamente con la dirección de este campo (Buxton, 2009; Cabeza & Kingstone, 2006). Eso es exactamente lo que sucede al someter a un tejido vivo a B_0 . En ausencia de campos magnéticos externos la dirección del spin en los átomos de hidrogeno es aleatoria por lo que la suma de vectores es cero, por lo que el momento magnético es también cero (Bernstein, 2004). Si se coloca un tejido en un campo magnético suficientemente potente, la dirección del spin de sus átomos de hidrogeno se alinearán con la dirección del campo magnético, sin embargo, es posible alinearse en dirección del campo (paralelo) o en dirección opuesta (anti paralelo) (**Figura 7**). Es necesaria menor energía para mantener la dirección paralela que la anti paralela, por lo que siempre habrá mayor cantidad de núcleos paralelos que anti paralelos. Esto genera un momento magnético diferente de cero en dirección del campo magnético exterior (Bernstein, 2004).

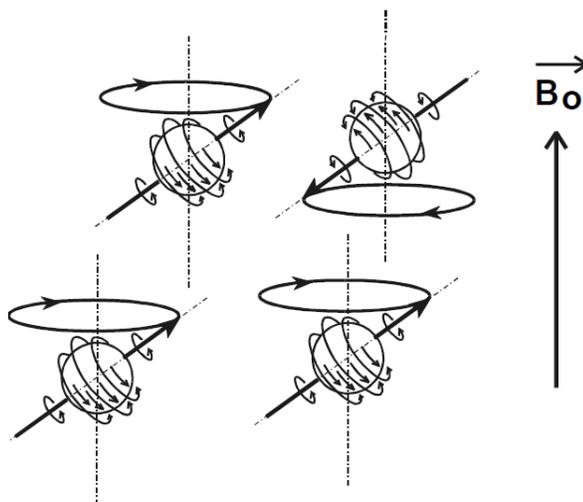


Figura 7. Representación de átomos de hidrogeno sometidos a un campo magnético B_0 . Cada uno de ellos se alinea de forma diferente a lo largo de la línea del campo, ya sea de forma paralela o anti paralela.

La propiedad de absorción de energía de los átomos está asociada con su constante giro-magnética y el campo magnético al que se somete. Esta relación está representada en lo que se conoce como ecuación de Larmor e indica que la frecuencia de precesión de un átomo es proporcional a su constante giro magnética y el campo magnético al que se ha sometido, esto es:

$$\omega_p = \gamma B$$

Donde ω_p es la frecuencia de precesión, (γ) es el cociente giro magnético nuclear y B es el valor del campo magnético que percibe el núcleo. Debido a que la frecuencia de precesión determina la frecuencia que es necesaria para generar la absorción de energía del núcleo (fenómeno de resonancia) y esta a su vez depende del campo magnético al cual se somete, los campos magnéticos de gradientes permiten excitar selectivamente algunos hidrógenos en el tejido vivo, lo cual es crucial para la codificación espacial en la IRM.

3.3.1 Tiempo de relajación T1

Si un núcleo en estado paralelo absorbe energía suficiente puede pasar a un estado anti paralelo. La cantidad de energía necesaria para esto es específica para cada núcleo. En la resonancia magnética se puede realizar este cambio al someter al núcleo a las frecuencias de resonancia de cada átomo. Esto causa que la cantidad de núcleos anti paralelos sea igual a la cantidad de núcleos en paralelo por lo que su momento magnético se reduce a cero. Una vez que el pulso se apaga, los hidrógenos vuelven a su estado original por lo que se recupera la magnetización del campo original. El tiempo de regreso a este estado original es una constante de tiempo que es específica para cada tejido (T1) ya que este tiempo de relajación depende de sus propiedades magnéticas. En la resonancia magnética cerebral se identifican 3 tiempos de relajación principales: el de la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo (**Figura 8**). Gracias a las constantes T1 es posible transformar la señal proveniente del tejido en una imagen que represente la distribución de los 3 tipos de tejido en el encéfalo (Lian, 2000).

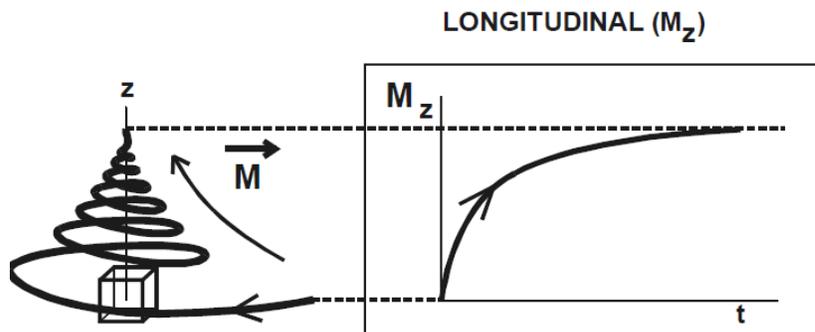


Figura 8. Representación de la constante de tiempo de relajación longitudinal (T1). La curva asintótica representa el tiempo que el vector de magnetización tarda en recuperar su valor inicial sometido al campo magnético principal (B_0). M representa el vector generado a partir de la medición de la suma de los campos magnéticos medidos en un voxel.

3.3.2 Tiempo de relajación T2

Cuando los spins se alinean a un campo magnético externo, su alineación no es exacta, sino que rotan a su alrededor con un movimiento de precesión. De esta forma existen 2 momentos magnéticos: el longitudinal y el perpendicular al campo magnético externo. Las frecuencias que se hacen llegar a los átomos de hidrogeno generan un momento magnético perpendicular (o transversal). De forma análoga a T1, existe una constante de tiempo T2 que indica el tiempo de relajación del momento magnético perpendicular hasta llegar a su estado base que es 0. Esta señal es empleada de la misma forma para generar una reconstrucción de una imagen estructural del tejido cerebral que presenta propiedades diferentes a las que se generan con T1 (Lian, 2000).

3.4 Adquisición de la imagen estructural

La adquisición de una imagen estructural está asociada a la aplicación repetida de pulsos de radio frecuencia excitadores que permiten la absorción de energía de parte de los hidrógenos del tejido nervioso y su posterior relajación (T1 y T2). Ésta energía almacenada es liberada en forma de señal de radiofrecuencia que puede ser captada por una serie de bobinas llamadas antenas (Armony, 2012). Esta adquisición de una señal analógica por parte de la antena es posteriormente digitalizada en intervalos discretos y vertida en grupos de datos que posteriormente, a partir de una transformación de Fourier, permiten visualizar la imagen estructural. Dependiendo de las constantes temporales (T1 y T2) de los tejidos, la adquisición de la imagen puede estar ponderada a T1 o a T2 asociado con la temporalidad en donde se tome la señal después de los pulsos excitadores, además de la configuración de la distancia entre cada pulso excitador (Bernstein, 2004; Buxton, 2009).

La imagen estructural típicamente tiene una resolución espacial relativamente alta que depende principalmente de la potencia de B0 y de la forma en cómo se estimulen los diferentes espacios del tejido. La especificidad del lugar de donde proviene la señal adquirida por la antena depende de los campos

magnéticos adyacentes a B_0 que son denominados campos magnéticos de gradiente, que se colocan en las 3 direcciones espaciales, esto permite seleccionar cortes o rebanadas de tejido, y a partir de una señal analógica continua y compleja de frecuencias se obtienen los diferentes niveles de señal asociados a espacios discretos del tejido en las diferentes dimensiones espaciales. La forma de ubicar de que voxel es de donde proviene la señal medida se realiza a partir de generar pequeñas variaciones de la frecuencia y la fase a la que resuenan los átomos de hidrogeno. Sin embargo, debido a limitantes físicas que no permiten muestrear voxeles más pequeños y distancias espaciales muy amplias, el espacio muestreado del tejido es limitado. Al espacio del cual es posible obtener información adecuada del tejido se denomina campo de visión (FOV por sus siglas en ingles) y es el que determina de que parte del tejido es posible realizar la imagen estructural. La señal obtenida de cada rebanada seleccionada se discretiza por una transformación de Fourier y se vierte en lo que se denomina espacio K, que es una representación gráfica de los distintos componentes de frecuencia que componen la señal y contiene la información para después construir la imagen estructural, procesos que escapan a la finalidad de esta introducción.

3.5 Resonancia magnética funcional

La imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) toma como base la propuesta de que al realizar un proceso mental es necesario una demanda energética de la(s) región(es) necesarias para realizar dicho proceso. Esta demanda energética está asociada con metabolismo aerobio de las células, por tanto la demanda energética debería aumentar la demanda de oxígeno de la vasculatura que rodea a la región en cuestión (Bernstein, 2004; Cabeza & Kingstone, 2006; Li, 2014; Sharma, 2012).

La hemoglobina oxigenada es ligeramente diamagnética mientras que la no oxigenada es paramagnética. Tres fenómenos son importantes para comprender a la IRMf: 1) La actividad funcional de un área específica implica un aumento local

de la oxihemoglobina; 2) La oxihemoglobina y desoxihemoglobina tienen propiedades magnéticas distintas y 3) El tiempo de relajación T2 dependen de las propiedades magnéticas del medio en el que se encuentran los núcleos de hidrógeno (Cabeza & Kingstone, 2006). Esto trae como consecuencia que, si comparamos la señal proporcional a T2 de la misma región cerebral bajo dos condiciones diferentes, debería de haber diferencias. Estos periodos típicamente son asociados con un periodo de tarea (donde se realiza la actividad cognitiva de interés) y una condición de reposo (donde no se realiza una actividad).

La actividad metabólica cerebral se denomina Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) debido a que está asociada con la cantidad de hemoglobina oxigenada en un volumen sanguíneo (Li, 2014; Sharma, 2012). El cambio de la señal BOLD fue descrito por Ogawa en los años 90 y desde ese punto se ha empleado como un estándar para el diseño de los paradigmas de investigación (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990). El cambio en la señal BOLD asociado a un proceso neuronal se conoce como respuesta hemodinámica (RHD), la cual puede ser descrita a lo largo del tiempo debido a los pequeños cambios en las concentraciones de oxihemoglobina en proporción con la desoxihemoglobina en un volumen de sangre asociado con una ubicación del tejido cerebral (Sharma, 2012). El comportamiento típico de la RHD asociado a la actividad neuronal es un aumento de señal (de aproximadamente 3 a 5%) posterior a la presentación de una condición de interés. Este cambio en la señal es relativamente lento debido a que el aumento en la concentración de oxihemoglobina no es inmediato. Por lo que la señal incrementa aproximadamente unos 2 a 3 s después de la actividad neuronal asociada y tarda otros 2 a 3 segundos en incrementar hasta su valor máximo (Armony, 2012; Sharma, 2012). Esto es un proceso fisiológico ampliamente descrito y limita la resolución temporal de las mediciones funcionales (Bernstein, 2004; Buxton, 2009). A pesar de ello, tiene la gran ventaja de ser un procedimiento no invasivo e inocuo para los participantes, además de la gran resolución espacial de la técnica, la resonancia magnética es un procedimiento invaluable para la investigación en la neurociencia cognitiva moderna.

3.6 Diseños experimentales empleados en protocolos de imagen por resonancia magnética funcional.

El principal objetivo de la IRMf consiste en la identificación de áreas cerebrales que están involucradas en algún proceso cognitivo, motor o perceptual en el cerebro. El contraste BOLD (que es el más empleado, pero no el único) tiene como sustento una hipótesis metabólica sobre el cerebro, esta es: la realización de una actividad cognitiva está relacionada con un aumento de la actividad metabólica de una región o regiones particulares del tejido nervioso. Para realizar esta actividad se requiere energía que a su vez aumenta la demanda de oxígeno. Debido a que el oxígeno es llevado por la hemoglobina en el sistema capilar encefálico, la demanda de oxígeno trae como consecuencia una mayor cantidad de oxihemoglobina en comparación con la desoxihemoglobina en la vasculatura local de una región durante la ejecución de la tarea. Por lo tanto, si se mide la señal BOLD en un periodo de tarea en comparación con un periodo de reposo, se esperaría una diferencia de señal (Cabeza & Kingstone, 2006). Este fenómeno, permite proponer cuales regiones cerebrales tienen una mayor actividad metabólica en una tarea determinada.

De forma general, un diseño de tarea para IRMf comprende 2 condiciones a las que se somete al participante: una condición experimental y una condición control. En este caso, la especificidad de la tarea y su sensibilidad dependen en gran medida del conocimiento teórico respecto al concepto que se pretende estudiar (Armony, 2012; Buxton, 2009; Sharma, 2012).

Para realizar estas comparaciones, se acepta como válida la hipótesis de la sustracción cognitiva. Esta hipótesis plantea que el factor de interés en la comparación es la diferencia entre la condición control y la condición experimental: la sustracción matemática de la respuesta aislara únicamente a las áreas involucradas en el proceso de estudio (Armony, 2012; Buxton, 2009; Sharma, 2012). La comparación principal es la realizada entre la condición control y la condición experimental pero también es posible hacer comparaciones paramétricas. En este caso, la condición de interés no solo se compara con una condición control, sino que además se tienen condiciones de demanda cognitiva

intermedia cuyas propiedades correlacionan positiva o negativamente con el nivel de actividad metabólica de ciertas regiones del tejido nervioso (Cabeza & Kingstone, 2006). A pesar de las ventajas del abordaje paramétrico, es menos común debido a que se requiere un conocimiento específico del dominio cognitivo evaluado y al mismo tiempo un diseño de tareas que permita controlar la mayor cantidad de variables involucradas. Tanto para la sustracción cognitiva como para el abordaje paramétrico existen dos tipos de diseño empleados en la IRMf: el diseño por bloques y el diseño relacionado a eventos. Estos diseños determinan el orden y la duración de cada condición estudiada.

3.6.1 El diseño de bloques

Las dos o más condiciones se presentan alternadamente en una duración determinada (de 20 o 30 s), cada bloque contiene una condición o tipo de tarea. Sus ventajas son su relativa facilidad para implementar y su análisis, así como su alta potencia estadística (Cabeza & Kingstone, 2006). Sin embargo, sus grandes desventajas radican en su limitada aplicación en la investigación cognitiva: su alta predictibilidad suele generar habituación del participante a la tarea, así como el hecho de que los periodos de reposo y tarea son largos. Esto es un problema cuando se pretenden investigar fenómenos cognitivos o motores los cuales son cortos o son muy sensibles a la habituación (Buxton, 2009). Es por ello que se opta por el diseño relacionado a eventos.

3.6.2 El diseño relacionado con eventos

Es un paradigma que tiene base en los experimentos de psicología cognitiva con electroencefalografía. Su ventaja es que es posible estudiar procesos en los cuales los estímulos o la tarea no pueden presentarse en forma continua o repetida. Este tipo de paradigma es menos susceptible al fenómeno de habituación, de expectativa y la disminución de la atención (Buxton, 2009). Sin embargo, presentan una menor potencia estadística que los diseños de bloques por lo que debe ser compensado con más mediciones de las condiciones de

interés, lo que trae como consecuencia un aumento en la duración del estudio y por tanto el costo del equipo (Dale, 1999). A pesar de que su análisis es más complejo, permite realizar comparaciones novedosas, así como explorar dominios cognitivos más variados, además de que para algunos casos, es la única alternativa para explorar ciertos fenómenos que requieren de precisión temporal cuando los periodos de la actividad cognitiva son cortos (Dale, 1999; Li, 2014; Sharma, 2012). Es por ello que su uso es más limitado en la investigación clínica pero es ampliamente usado en la investigación cognitiva.

3.6.3 Adquisición de imágenes funcionales

La adquisición de imágenes funcionales, al igual que las estructurales, se realiza en un resonador a partir de obtener imágenes que son sensibles a los cambios en el campo magnético local del tejido. Cada volumen cerebral se adquiere a intervalos fijos o tiempos de repetición (TR), los cuales son el tiempo que existe entre 2 pulsos excitadores del tejido cerebral, y su posterior adquisición de la señal (Li, 2014). Estos pulsos excitadores tienen entre ellos los pulsos de repetición que dependen del tipo de secuencia que se esté empleando, lo que permite obtener información acerca de una cantidad determinada de rebanadas, para entonces llenar el espacio k que es un cumulo de información donde se vierten las frecuencias obtenidas de la descomposición de la señal proveniente del resonador. El TR así como la forma de adquisición de la señal depende del estudio en cuestión (Armony, 2012).

La principal diferencia con las imágenes estructurales, es que las imágenes funcionales se obtienen a partir de la adquisición rápida de imágenes ponderadas a $T2^*$, ésta es una constante de tiempo sensible a las inhomogeneidades magnéticas locales del tejido. Esta forma de adquisición es denominada $T2^*$ debido a que deriva de la constante de tiempo $T2$, sin embargo, $T2$ no es sensible a las inhomogeneidades del campo magnético mientras que $T2^*$ si lo es. En el caso de $T2^*$, la adquisición de las imágenes se obtiene mediante el registro de la señal de relajación transversal de los spins de los átomos de hidrogeno. En este

caso, el pulso excitador no solo genera en los átomos una alineación longitudinal con el campo magnético, sino que además genera una coherencia en la precesión de los spins. La relajación transversal tiene una duración temporal que depende en gran medida de las características magnéticas locales del tejido. Este hecho es clave para construir la imagen funcional ya que se conoce que la cantidad de hemoglobina oxigenada cambia las propiedades magnéticas locales del tejido, esto a su vez se asocia con la demanda metabólica del tejido nervioso que paralelamente se asocia con la demanda funcional del tejido.

Sin embargo, la adquisición de la información de una imagen funcional, debe ser lo más rápido posible para capturar el cambio de señal mientras se realiza una actividad cognitiva, por lo que se sacrifica resolución espacial al hacer cortes más grandes. Es por esta razón que se emplea la imagen de T1 como la referencia estructural para la imagen funcional (Sharma, 2012).

Para un estudio convencional de IRMf se determina el tipo de diseño experimental (bloques o eventos) y se debe de programar la tarea. Para realizarla se debe considerar tanto la forma de presentación de los estímulos como su sincronización con la adquisición funcional. La separación temporal de los estímulos o las condiciones deben de considerar que la RHD no es muy rápida y ya que se encuentra en el orden de segundos, los estímulos también deben ser colocados con un tiempo de distancia suficiente para observar un cambio asociado a la RHD. El tamaño del voxel también impacta en la proporción señal ruido de la imagen: entre más grande el voxel se obtiene más señal, menos ruido, pero a cambio de ello, se pierde resolución de la imagen (Kiebel & Friston, 2004; Li, 2014).

4. El cerebelo y su anatomía

El cerebelo es una estructura que contiene casi el 80% de neuronas en todo el cerebro (Herculano-Houzel, 2010) y se encuentra en la parte posterior de la porción encefálica del sistema nervioso. Tradicionalmente se ha descrito la participación del cerebelo en la conducta motora de los mamíferos. Junto a esto,

en los últimos 30 años se ha propuesto que participa tanto en el control motor como en aspectos cognitivos y emocionales (Benagiano et al., 2018; Koziol et al., 2014). Está constituido por 2 hemisferios que lo recubren, divididos por el vermis y conectado con el tallo cerebral por 3 pedúnculos cerebelosos: el superior, el medio y el inferior. Los pedúnculos cerebelosos superior y el medio, llevan información desde el cerebelo hacia la corteza cerebral y desde la corteza cerebral de regreso al cerebelo a través del núcleo pontino (Stoodley & Schmahmann, 2018). El pedúnculo inferior lleva información aferente desde la oliva inferior, médula espinal y sistema vestibular así como fibras eferentes desde el cerebelo hacia la médula (Roostaei, Nazeri, Sahraian, & Minagar, 2014).

Existen 10 lóbulos en la corteza cerebelosa nombrados del I al X, además contiene 3 núcleos profundos rodeados de sustancia blanca denominados fastigial, interpósito (que incluye el globoso y el emboliforme) y el núcleo dentado. La corteza cerebelosa proyecta hacia los núcleos profundos en un patrón que va de medial hacia lateral. La parte medial del vermis proyecta hacia la región medial del núcleo fastigial, la región paravermal proyecta hacia el núcleo interpósito, y la porción lateral de los hemisferios cerebelosos hacia el núcleo dentado (Roostaei et al., 2014).

Desde el cerebelo, las proyecciones del pedúnculo superior llegan hacia el núcleo rojo contralateral del tálamo y posteriormente a la corteza cerebral. Mientras tanto, las proyecciones del pedúnculo inferior llegan hacia el tallo cerebral y la médula espinal al mismo tiempo que contienen proyecciones de regreso al cerebelo, lo que permite la formación de un circuito. El cerebelo se conecta con las regiones sensoriales y motoras, así como de asociación de la corteza cerebral a través del circuito cortico-pontino-cerebeloso con retroalimentación del circuito cerebelo-tálamo-cortical (Stoodley & Schmahmann, 2018).

El lóbulo X proyecta directamente hasta el núcleo vestibular, y las proyecciones cortico pontinas se extienden por toda la corteza cerebral, desde regiones sensoriales primarias hasta regiones de asociación consideradas de alto

orden como el lenguaje, de construcción visual y espacial, así como memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Benagiano et al., 2018) (**Figura 9**).

Por otro lado, las conexiones de tipo sensoriomotor parecen tener una organización topológica en la corteza cerebelosa (lóbulos IV a VII). En especial el lóbulo VII ya que existe evidencia que se conecta con porciones de la corteza parietal y corteza prefrontal (Buckner, 2013; Stoodley & Schmahmann, 2018). En particular se ha propuesto que las regiones posteriores intermedias de la corteza cerebelosa tiene una alta relación con funciones de tipo cognitivo en especial las porciones Crus I y II que son porciones del lóbulo VII debido en parte a que es sabido que una gran cantidad de proyecciones cerebelosas están asociadas a regiones corticales de asociación (Balsters & Ramnani, 2008; Baumann et al., 2015; Baumann & Mattingley, 2012).

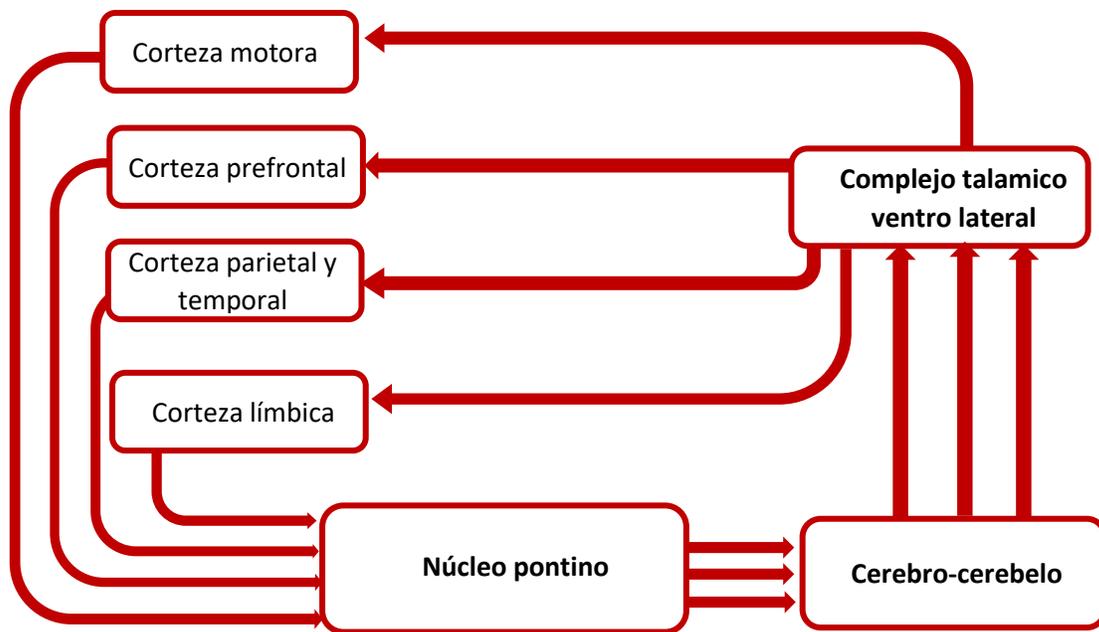


Figura 9. Representación de las conexiones descritas del cerebelo con la corteza cerebral. Adaptado de (Benagiano et al., 2018).

4.1 Descripción funcional del cerebelo

Las descripciones funcionales clásicas del cerebelo lo asocian con una función motora junto a los ganglios basales (Koziol et al., 2014), sin embargo desde los años 90 se le han asociado funciones cognitivas y emocionales gracias

a las descripciones anatómicas y estudios con imagen funcional (Buckner, 2013). Poco a poco en la literatura se comienza a perder la disociación entre movimiento y cognición ya que algunos autores indican que es remanente de una postura dualista al considerar al cuerpo y mente como entes distintos (Benagiano et al., 2018). Este problema aún está abierto a debate.

De esta discusión se ha establecido con evidencia sólida que el cerebelo participa en el aprendizaje motor (Habas, 2001), proceso de consolidar una tarea controlada hacia convertirse en automática. Una tarea de control voluntario requiere de mayor demanda cognitiva y atencional para realizarse, pero conforme se automatiza, esta demanda decrece (Koziol et al., 2014). Se ha sugerido que el cerebelo es requerido en ambas situaciones (Koziol et al., 2014), actúa como un centro de programas motores específicos de bajo nivel que pueden ser desencadenados por la orden de la corteza cerebral que se encarga de procesos que requieren una mayor modulación. Sin embargo, las proyecciones desde y hacia las cortezas prefrontal, motoras y no motoras, ha sugerido que el cerebelo no está únicamente comprometido con la motricidad, sino que participa en procesos de otros dominios (Koziol et al., 2014; Manto et al., 2012). Para algunos autores, es posible que un papel importante no motor del cerebelo tiene que ver con la generación de reglas abstractas del movimiento más que con el movimiento mismo (Balsters & Ramnani, 2008).

La descripción de lesiones cerebelosas indican que el daño en los lóbulos VI y VIII genera en los pacientes desequilibrio, ataxia de la marcha, dismetría de extremidades, alteraciones del habla y de movimientos oculares (Schmahmann, Macmore, & Vangel, 2009). Por otro lado, lesión en los lóbulos VII y IX se ha asociado mayormente con alteraciones de tipo cognitivo y emocional, como alteraciones en funciones ejecutivas (que incluyen memoria de trabajo, flexibilidad mental y perseveración), procesamiento visoespacial, alteración del lenguaje y desregulación afectiva (Levisohn, Cronin-Golomb, & Schmahmann, 2000). Adicionalmente se sabe que las lesiones en el cerebelo pueden alterar la percepción del movimiento y el tiempo o la habilidad de reconocer secuencias perceptuales (Baumann et al., 2015). Esta evidencia no solo apunta a la

participación que tiene el cerebelo en la función cognitiva sino al control motor, ejecución motora, control y abstracción. Esto es de especial importancia en el campo de los movimientos oculares como se describirá a continuación.

4.2 Participación del cerebelo en los movimientos oculares y las sácdas

El cerebelo es una estructura que se ha asociado estrechamente con el control de los movimientos oculares (Dell'Osso, 2019; Kunimatsu, Suzuki, & Tanaka, 2016; Xu et al., 2017) ya que es necesaria para un control ocular óptimo (Kheradmand & Zee, 2011). Sin embargo, la literatura que aborda este problema no es extensa debido a que las lesiones específicas no necesariamente reflejan el papel que tiene el cerebelo en los movimientos oculares.

Existe literatura que describe la participación de por lo menos 3 estructuras mediales del cerebelo en el control de los movimientos oculares: el flóculo/paraflóculo, la úvula ventral (en los lóbulos IX y X del vermis ventral) y la región dorsal oculomotora del vermis (lóbulos V-VII) así como sus proyecciones hacia la región posterior del núcleo fastigial, denominada región oculomotora fastigial (Kheradmand & Zee, 2011). En **la tabla 1** se describen las principales funciones asociadas a cada estructura medial del cerebelo y su participación en los movimientos oculares.

Estructura cerebelosa	Función en los MO
Flóculo/para flóculo	Fijación de la mirada Movimientos de persecución lenta y cancelación del reflejo vestibular ocular Control de la amplitud y dirección del reflejo vestibular ocular rotatorio Adecuar las fases para evitar desvíos post sacádicos
Nódulo/Úvula ventral	Movimiento de persecución lento hacia abajo Modulación de la velocidad junto con el núcleo vestibular para influenciar el reflejo

	vestibular ocular rotatorio de baja frecuencia: <ul style="list-style-type: none"> • Amplitud y dirección (gravitatoria) del reflejo vestibular ocular rotatorio • Habitación del reflejo vestibular rotatorio • Supresión de la inclinación del reflejo vestibular ocular post rotatorio • Integración de la información de aceleración de los otolitos del sistema vestibular a las señales de los reflejos vestibulares rotatorios de traslación.
Vermis oculomotor/ región fastigial oculomotora	Amplitud y dirección de las sácadas Inicio del movimiento de persecución Alineamiento horizontal

Tabla 1. Regiones del cerebelo medial que se encuentran asociadas con los movimientos oculares (MO) y sus funciones asociadas adaptado de (Ait Khelifa-Gallois et al., 2015)

Una de las estructuras centrales para el control sacádico es el vermis oculomotor dorsal (VOD) y la región fastigial oculomotora (RFO). Una lesión en el VOD tiene como consecuencia cambios en la precisión, latencia, trayectoria, velocidad y aceleración del movimiento sacádico (Beh, Frohman, & Frohman, 2017; Kheradmand & Zee, 2011; Xu-Wilson, Chen-Harris, Zee, & Shadmehr, 2009). Se ha recopilado información de lesiones cerebelosas y estudios de IRMf en humanos indicando que el VOD tiene importante participación en la generación de las sácadas y en su adaptación, esto es, un mecanismo que detecta los errores en la ejecución motora y actualiza comandos sacádicos para precisar movimientos en dirección del objetivo (Kheradmand & Zee, 2011). La RFO es una estructura cuyas neuronas descargan durante la realización de una sácada: en el inicio de una sácada derecha, existe una descarga de las regiones del RFO izquierdas. Además, durante y al finalizar la sácada, existe una descarga ipsilateral (si la sácada es a la derecha, disparan neuronas del RFO derechas) que frena el movimiento (Kheradmand & Zee, 2011).

Existe evidencia de que el VOD recibe información durante las sácadas y modula la actividad de la RFO para que la sácada llegue al objetivo. Este

mecanismo ha sido propuesto para explicar las sácadas horizontales, sin embargo la participación del cerebelo en las sácadas verticales aún no se conoce del todo (Kheradmand & Zee, 2011; Voogd, Schraa-Tam, van der Geest, & De Zeeuw, 2012). A pesar de ello, se ha sugerido que el papel principal del cerebelo en la ejecución de las sácadas está relacionado con el control e influencia sobre la trayectoria (Beh et al., 2017; Kheradmand & Zee, 2011; Voogd et al., 2012). Tres funciones se han propuesto: 1) Parece proveer de un control adicional que incrementa la velocidad del movimiento sacádico hasta su máximo; 2) Monitorea el progreso de la sácada y ajusta la trayectoria para llegar al objetivo; y 3) Ayuda con la finalización de la sácada al dar por terminado los disparos neuronales en el momento indicado. Este control puede tener una influencia sobre las estructuras mesencefálicas de los MO a partir de las proyecciones de la RFO hacia la formación reticular a nivel del puente, en el inicio de la sácada con neuronas excitatorias y con regiones inhibitorias para frenar el movimiento (Kheradmand & Zee, 2011).

Como se ha descrito, el cerebelo se encuentra implicado en el movimiento sacádico y las estructuras mediales han sido asociadas mayormente a la regulación del movimiento en sí mismo, por lo que, en la literatura referente a la PAS, el cerebelo ha sido descrito como un modulador de la conducta sacadica más que con una participación asociada con los sistemas voluntarios del control ocular.

Las regiones frontales oculomotoras así como la CIP son estructuras asociadas con la CA y la CPREP (Connolly et al., 2005; Connolly et al., 2002), sin embargo el cerebelo es una estructura que hasta ahora se le ha dado poca importancia en las revisiones sobre la PAS, especialmente en la CA (Coe & Munoz, 2017). A pesar de esto, la evidencia sugiere que el cerebelo puede tener una participación como modulador de los sistemas automático y voluntario de movimientos oculares (Jamadar, Fielding, & Egan, 2013), más allá de solo participar en los comandos motores de los movimientos sacádicos. Por ejemplo, un estudio reciente que evaluó pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 (Pretegianni et al., 2018) indica que pacientes con daño cortical y cerebeloso, así

como los pacientes con daño únicamente cerebeloso (ataxia cerebelosa) tienen una ejecución similar en la PAS. Estos autores describen que en comparación a un grupo control, todos los pacientes presentan latencias de respuesta más altas y una mayor frecuencia en los errores de dirección en la CA. Esto indica que los errores asociados con un control inhibitorio se presentan en consecuencia a un daño cerebeloso, y no es necesario un daño cortical de regiones frontales para presentar estos errores. Debido a que la PAS en su CA es sensible a alteraciones en funciones ejecutivas, se sugiere que el cerebelo tiene participación en el control ejecutivo modulando el inicio y reduciendo respuestas que interfieran con la conducta voluntaria, y no solo en el control del inicio y finalización del movimiento (Pretegeani et al., 2018). Otros trabajos también han sugerido que el cerebelo tiene una participación de tipo cognitivo en el control de los movimientos oculares (Hocking et al., 2014; Xu et al., 2017).

Junto con ello, algunos estudios con macacos han revelado que diferentes grupos neuronales en el cerebelo disparan diferencialmente en la CA tanto en la CEXE como en la CPREP. Por ejemplo, el estudio llevado a cabo por Kinumatzu, Zuzuky y Tanaka (2016) indica que las neuronas del núcleo dentado muestran una mayor frecuencia de disparo en la CA en comparación de la CP, e inclusive estas diferencias se mantienen en las fases preparatorias de ambas condiciones. Conjuntamente, cuando los animales tenían errores de dirección en la CA la frecuencia de disparo en el núcleo dentado también decrecía durante la CPREP. Esto lleva a concluir que la actividad en el núcleo dentado del cerebelo está directamente relacionada con la preparación de la anti-sácada. Esta modulación puede estar mediada por las proyecciones del cerebelo hacia los ganglios basales (Kunimatsu et al., 2016).

De la misma manera, en un metanálisis realizado por Jamadar y colaboradores (2013) se describe que a lo largo de la exploración de la PAS en humanos con imagen funcional (PET y IRMf) se puede describir consistentemente una actividad en regiones que no son clásicamente asociadas al circuito de la PAS: circuitos fronto-estriato-parietal y el cerebelo (Jamadar et al., 2013). En particular el cerebelo, se encuentra fuera de las estructuras asociadas con la PAS,

pero al realizar este metanálisis, se describe una actividad del lóbulo VI. A pesar de ello, no se encuentra un patrón de actividad consistente ya sea en la condición de pro-sácada, anti-sácada o inclusive de fijación, por lo que su papel dentro de la tarea permanece aún sin ser descrito con claridad. Este trabajo complementa la creciente evidencia de que el cerebelo está involucrado en procesos cognitivos de alto orden, en primera instancia por sus proyecciones hacia toda la corteza cerebral (Stoodley & Schmahmann, 2018; Stoodley, Valera, & Schmahmann, 2012) así como la evidencia de que porciones más laterales del cerebelo participan en tareas como la atención y funciones ejecutivas (Sans, Boix, Colome, & Campistol, 2002; Stoodley et al., 2012), en tareas de regulación cognitiva de movimientos (Koziol et al., 2014; Sokolov, Miall, & Ivry, 2017) así como de procesos cognitivos más generales como la memoria procedural, la resolución de rompecabezas, el discurso o la lectura (Buckner, 2013).

5. Justificación

En la tarea PAS se han descrito estructuras que participan en el control motor de la CP y CA, además de proponerse estructuras relacionadas tanto con la CEXE como con la CPREP. Sin embargo, hay una relativa omisión de estructuras relevantes como el cerebelo que, a pesar de tener evidencia de su participación en los movimientos oculares y en la PAS, no se ha investigado su participación específica en condiciones CP y CA o en la CEXE o CPREP.

Al realizar este proyecto se estaría ampliando el conocimiento acerca de las regiones cerebrales mencionadas y permitirá establecer nuevas hipótesis de investigación en el campo de los marcadores conductuales. Junto con ello, la evaluación funcional del cerebelo es un tema central en la conformación del modelo funcional del cerebro humano. Esta investigación aportará información sobre cuál es su participación en una tarea PAS de amplio uso en la investigación en neurociencia. No solo ampliará el conocimiento sobre la tarea misma, sino también aportará información sobre la participación del cerebelo en el control motor, control voluntario y preparación de la conducta. Finalmente, la implementación de este protocolo pretende ser el inicio de la formulación de

nuevas comparaciones entre poblaciones blanco, como adultos mayores o pacientes con alguna enfermedad neurodegenerativa.

6. Objetivos

6.1 Objetivo principal

Medir la respuesta hemodinámica (RHD) del cerebelo mediante IRMf durante la ejecución y preparación de una PAS en adultos jóvenes sanos.

6.2 Objetivos específicos

Comparar los tiempos de reacción (TRp) de la respuesta sacádica en la condición de pro-sácada contra la condición de anti-sácada.

- Comparar la cantidad de errores entre la condición de pro-sácada y condición de anti-sácada.

- Realizar una correlación exploratoria entre la actividad BOLD y la cantidad de errores cometidos en la condición de pro-sácada y la condición de anti-sácada.

- Comparar la actividad hemodinámica dependiente del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD) de adultos jóvenes sanos en 3 diferentes condiciones:

- Condición de pro-sácada
- Condición de anti-sácada
- Condición de fijación a un punto neutro (Fix)

- Comparar la actividad BOLD de adultos jóvenes durante la fase de preparación y de ejecución en la condición de pro-sácada y en la condición de anti-sácada.

7. Hipótesis

Las hipótesis fueron divididas en conductuales y funcionales

7.1 Conductuales

- 1) Los tiempos de reacción de los participantes serán más cortos en la condición de pro-sácada en comparación de la condición de anti-sácada.
- 2) Existirán una mayor cantidad de errores en la ejecución de la condición de anti-sácada en comparación de la condición de pro-sácada.

7.2 Funcionales

- 1) Existirá una diferencia en la respuesta BOLD de los participantes al comparar entre la condición anti-sácada, condición de pro-sácada y periodos de fijación.
- 2) Existirá una diferencia en la respuesta BOLD del cerebelo en los participantes al comparar la ejecución (CEXE) y la fase de preparación (CPREP) para la condición de pro-sácada y la condición de anti-sácada.
- 3) Existirá una diferencia entre la actividad BOLD del cerebelo en los participantes al comparar los ensayos de error contra los ensayos correctos en la condición de anti-sácada.

8. Método

8.1 Participantes

25 adultos jóvenes fueron invitados a participar en el protocolo. Se extendió la invitación por mensaje electrónico o personalmente a sujetos de sexo indistinto (misma cantidad de hombres y mujeres) de 19 a 34 años de edad, residentes de la ciudad de Querétaro, Querétaro, México. Todos los participantes tuvieron una visión normal o corregida. Cada uno de ellos fue informado y fue requerida su firma autógrafa en el formato de seguridad aplicado en la unidad de resonancia magnética del instituto de neurobiología (URINB). Esto implica que todos los participantes cumplieran con las normas de seguridad para la toma de imágenes. Fue prohibido que algún participante tuviera un implante metálico o marcapasos,

entre otros requisitos. Para su inclusión, los participantes no debían tener reporte de alguna enfermedad neurológica, psiquiátrica o de consumo crónico de sustancias.

8.2 Materiales

La implementación experimental se llevó a cabo entre febrero y agosto de 2019 y fue realizado en la unidad de neuroimagen del campus Juriquilla (UNAM) en Querétaro en acuerdo con la declaración de Helsinki para la experimentación con humanos (Crigger, 2000). Cada participante fue invitado a participar voluntariamente en el estudio cuya duración fue de aproximadamente 1 hora y 20 minutos.

8.3 Datos demográficos y tamizaje cognitivo

Se recolectaron datos demográficos y generales del participante. Para la participación fue necesario llenar el consentimiento informado y la hoja de requisitos de seguridad para resonancia magnética del INB. Para realizar la evaluación de tamizaje cognitivo se empleó el Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005) en su versión en español.

8.4 Mediciones conductuales y tarea pro/anti-sácada

La medición de la conducta ocular se realizó con un sistema de rastreo ocular adaptado para resonancia magnética de la marca Nordic Neuro Lab®. Se emplearon los goggles de su línea VisualSystem y el modelo fue el de primera generación. Este contiene un equipo de rastreo ocular adaptado de nombre View Point de la marca Arrington Research®, además del software para la calibración y obtención de datos (2009) (**Figura 10**).



Figura 10. Sistema de rastreo ocular adaptado para resonancia magnética empleado en este protocolo.

Para el análisis de los datos del sistema de rastreo ocular se empleó Matlab 2014b®, IBM SPSS® 24.

La tarea PAS se programó en el software de uso libre PSYCHOPHY (PSYP) ver1.90.1 (Peirce et al., 2019).

8.5 Mediciones estructurales y funcionales

La adquisición de imágenes estructurales y funcionales de los participantes se realizaron con un resonador de 3 Teslas General Electric® modelo Discovery MR 750.

El análisis de los datos funcionales se realizó en el software FSL (FMRIB software library) Oxford (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich, & Smith, 2012).

9. Tarea PAS

La tarea de anti-sácada fue programada en PSYCHOPHY (PSYP) ver1.90.1 (Peirce et al., 2019). Contiene 7 tipos de ensayos de 4.5 s cada uno, se colocaron de forma seriada y ordenados de forma semialeatoria. Estos se describen a continuación y se resumen en la **figura 11**. La tarea dentro del resonador se presentó al participante mediante los googles adaptados de Nordic Neuro Lab® que permite la ejecución del participante y la medición con el equipo de seguimiento ocular. El participante fue instruido para colocarse en la camilla de resonador, se le colocaron los googles para la medición de los movimientos oculares. La pantalla de fondo para la presentación de todos los estímulos tubo un 50% de gris en formato RGB. Los 7 tipos de ensayos se describen a continuación.

1) Pro-sácada derecha (ProD): consistió en la presentación de un punto de fijación inicial color blanco central de 1000 ms seguido de un punto color verde de 1300 ms que indica que se requiere la respuesta de sácada en la dirección del punto objetivo. Posteriormente existe un vacío de 200 ms (pantalla con 50% de gris) seguido del punto objetivo que se presenta a la derecha con duración de 100 ms. A continuación, se presentó un vacío de 1400 ms donde el participante debió realizar la respuesta ocular (en este caso a la derecha como respuesta correcta)

2) Pro-sácada izquierda (Prol): Es equivalente a ProD pero en este caso el movimiento ocular se realiza a la izquierda como respuesta correcta

3) Anti-sácada derecha (AntiD): consiste en la presentación de un punto de fijación inicial color blanco central de 1000 ms seguido de un punto color rojo de 1300 ms que indica que se requiere la respuesta de sácada en la dirección opuesta al punto objetivo. Posteriormente existe un vacío de 200 ms seguido del punto objetivo que se presenta a la izquierda con duración de 100 ms. A continuación, se presenta un vacío de 1400 ms donde el participante debe realizar la respuesta ocular (en este caso a la derecha como respuesta correcta)

4) Anti-sácada izquierda (Antil): Es equivalente a AntiD pero en este caso el movimiento ocular se realiza a la izquierda como respuesta correcta.

5) Pro-sácada preparatoria (SPrep): consiste en el punto de fijación de 1000 ms central, seguida del punto color verde de 1400 ms que indica que la

respuesta sacádica se requiere en dirección del punto objetivo. A continuación, se presenta un vacío de 1700 ms donde el sujeto no debe realizar una respuesta.

6) Anti-sácada preparatoria (APrep): consiste en el punto de fijación de 1000 ms central, seguida del punto coloreado en rojo de 1400 ms que indica que la respuesta sacádica se requiere en dirección opuesta al punto objetivo. A continuación, se presenta un vacío de 1700 ms donde el sujeto no debe realizar una respuesta.

7) Fijación (Fix): consiste en la presentación de un punto blanco de 4500 ms en el centro de la pantalla.

Todos los tipos de ensayos exceptuando Fix, incluyen al final una fijación de 500 ms de duración (**Figura 11**), y un tiempo entre ensayo que corresponde con 1 o 2 tiempos de relajación (TRr) del resonador para estabilizar la respuesta hemodinámica y lograr realizar mediciones en diferentes etapas de cada tipo de ensayo. Con esto se aumentó la potencia estadística de este tipo de diseño experimental (Dale, 1999). Como se muestra en la figura 6, los 7 tipos de ensayos duran 4.5 segundos. Sin importar a que categoría pertenezcan.

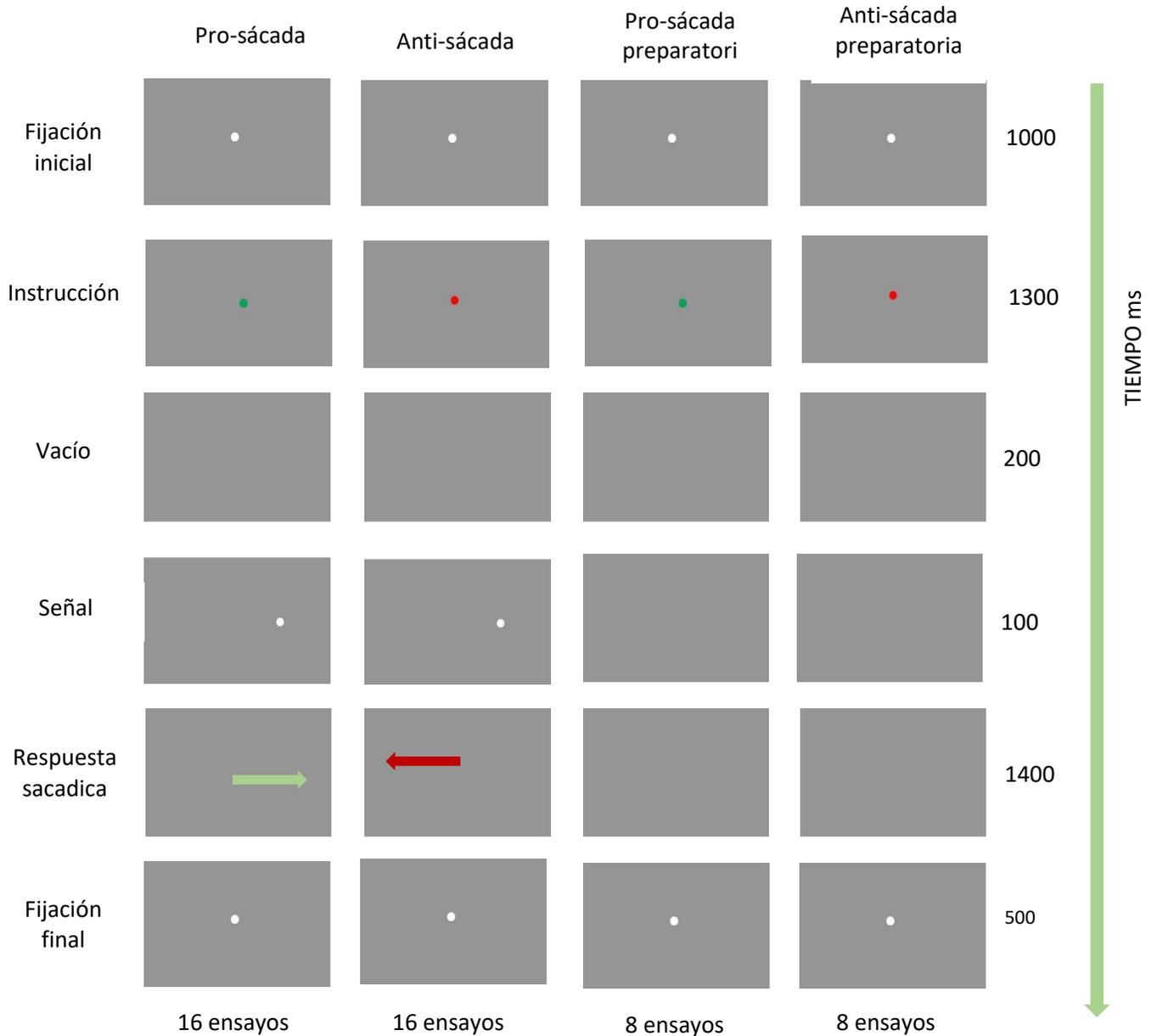


Figura 11. Valores temporales y esquemáticos de la PAS. Todos los ensayos tienen una duración de 4500 ms contando la fijación neutra final.

9.1 Tarea experimental relacionada a eventos

El diseño del protocolo experimental fue relacionado a eventos en donde se presentaron 5 condiciones experimentales a cada participante de manera semi

aleatoria. En paralelo se realizó una medición tanto de la respuesta hemodinámica del participante como de la respuesta ocular sacádica.

La tarea tubo ensayos organizados en “bloques” y “series”. Cada bloque consistió en una presentación de cada uno de los 7 tipos de ensayo, y cada serie constó de 8 bloques. La presentación de los ensayos se organizó en un orden semi aleatorio donde se aseguró que cada bloque no terminase con el mismo tipo de ensayo que el siguiente. De esta forma se presentaron 56 ensayos por serie.

La proporción de ensayos en cada serie quedó como sigue:

- 16 ensayos de tipo pro-sácada (incluye Pro-sácada derecha y Pro-sácada izquierda)
- 16 ensayos de tipo anti-sácada (incluye Anti-sácada derecha y Anti-sácada Izquierda)
- 8 ensayos de tipo Pro-sácada Preparatoria
- 8 ensayos de tipo Anti-sácada Preparatoria
- 8 ensayos de Fijación

Se realizaron 4 series por participante dando un total de 224 ensayos por participantes que incluyen las 7 condiciones en las proporciones mencionadas anteriormente.

Cada ensayo tuvo una duración de 4500 ms por lo que cada serie incluyó 252 segundos de tarea. Sin embargo, de acuerdo con protocolos similares al nuestro (Fernandez-Ruiz et al., 2018), entre cada ensayo presentado se incluye un punto de fijación que tiene una duración de múltiplos enteros del TR empleado en la toma de imágenes funcionales, para obtener una función hemodinámica que discrimine mejor entre las condiciones. En nuestro caso, el tiempo de repetición fue de 2 s por lo que se incluyeron dentro de cada ensayo, fijaciones de 2s y de 4s.

Estos tiempos de fijación se incluyeron entre cada ensayo, por lo que se contaron con 56 fijaciones interensayo. Estos se dividieron en la misma proporción, es decir, 50% de 2s y 50% de 4s, 28 de 2s y 28 de 4s. Estas fijaciones inter ensayo agregaron 168 segundos más a cada serie presentada. Esto resultó en

que la adquisición de imagen de cada serie durara 420 segundos (7 minutos), lo que corresponde con una serie de las 4 posibles.

9.2 Procedimiento

Para la participación fue necesaria la firma de un consentimiento informado donde se explicó de forma detallada el protocolo experimental y las actividades realizadas. Estos consentimientos fueron escritos siguiendo los lineamientos éticos de la experimentación con humanos del comité de ética del INB.

Una vez firmado el consentimiento informado se procedió a recolectar los datos principales del participante que incluyen nombre, edad, escolaridad, así como la aplicación de la prueba de tamizaje cognitivo MoCa. Posterior a ello se le indicaron las instrucciones necesarias para la toma de imagen en el resonador magnético. Esto es, considerando las instrucciones de seguridad y conducta dentro del aparato. Una vez que el participante comprendió estas instrucciones se corroboró que no tenga algún objeto metálico en su vestimenta al pasarlo por un arco para detectar metales para evitar la omisión de cualquier objeto peligroso o no considerado en el cuestionario. Enseguida se pesó al participante y Después de ello se le indicaron las instrucciones de la tarea que debió realizar en el resonador.

“El día de hoy haremos una medición del movimiento de sus ojos mientras realiza una tarea dentro del resonador. Una cámara de video grabará el movimiento de sus ojos durante la tarea. Usted tiene dos tipos de tarea que inician de la misma forma: Al inicio usted vera un punto blanco al centro de la pantalla el cual debe mirar fijamente. En ocasiones el punto blanco cambiara por un punto de color verde o rojo en el centro de la pantalla. Preste mucha atención al color de este punto ya que después de este, en ocasiones aparecerá un punto blanco a la derecha o izquierda de la pantalla. Si el punto anterior fue verde, usted debe mirar en dirección del punto blanco a la derecha o izquierda, pero si el punto fue rojo entonces debe mirar hacia el lado opuesto de la pantalla donde aparece el punto blanco. Por ejemplo, si el punto blanco aparece a la derecha de la pantalla

después del punto rojo, entonces usted debe mirar hacia el lado izquierdo de la pantalla. Recuerde que verde significa mirar al punto blanco y rojo significa mirar al lado opuesto del punto blanco”

Estas instrucciones se acompañaron de una demostración en una pantalla de computadora que contiene un ejemplo de lo que el participante mira dentro del resonador. Se explicó al participante la tarea hasta corroborar verbalmente que no tenía ninguna duda. Finalmente se indicó que estos ensayos se repetirán varias veces dentro de resonador. Posteriormente el participante ingresa al resonador, donde se realizaron las mediciones.

Para la medición de la conducta ocular se colocó el sistema de rastreo ocular. Este se calibró para cada participante considerando su comodidad y su anatomía.

Una vez dentro del resonador se adquirió la imagen estructural del cerebro (T1); de la misma forma, se adquirieron las imágenes funcionales mientras el participante realizó la tarea PAS. La tarea fue proyectada a través del equipo de rastreo ocular de Nordic Neuro Lab, al mismo tiempo de que se registraron los movimientos oculares del participante. La adquisición de imágenes fue intercalada, es decir, se adquirieron 2 imágenes funcionales seguida de la imagen estructural para finalizar con 2 imágenes funcionales. Esto con la finalidad de minimizar el efecto de la fatiga para los participantes.

El protocolo tuvo una duración aproximada de 1 hora por participante dentro del resonador (más 20 minutos de preparación y toma de datos), entre cada secuencia se monitoreó la condición del sujeto por el altavoz del resonador. Al terminar los experimentos se agradeció la participación del invitado, se resolvieron algunas dudas y con ello dio por concluido la aplicación en el protocolo.

9.3 Medición conductual

La medición de la respuesta conductual (sácadas izquierdas y/o derechas) se realizó mediante el seguidor ocular ViewPoint con la proyección realizada en los googles de Nordic Neuro Lab y la obtención de datos mediante el software

incluido en el equipo, y adecuado para resonancia magnética. Se registró solo la conducta del ojo derecho.

Para la obtención de los resultados, se definieron los siguientes conceptos:

- **Tiempo de reacción de la respuesta sacádica (TRS):** Tiempo que pasa entre la presentación del estímulo objetivo, y el primer movimiento sacádico del participante alejándose del punto de fijación inicial en cada ensayo.

- **Respuesta sacádica (RS):** Movimiento ocular cuya velocidad supera el umbral de $30^\circ / s$.

- **Error de respuesta sacádica (ES):** Se consideró un error si se detectó que una sácada (velocidad $> 30^\circ / s$) se realizó en la dirección incorrecta para cada condición: en la condición de pro-sácada hacia el lado contrario del objetivo y en la condición anti-sácada en dirección del objetivo.

- **Cantidad de errores (CE):** La cantidad de errores se calculó como proporción entre los ensayos válidos y los errores cometidos.

- **Ensayos validos:** Los ensayos validos son aquellos ensayos donde se logró medir correctamente todos sus componentes.

- **Ensayos inválidos:** Ensayos donde el sujeto falló en mantener el punto de fijación inicial o final, cuando los datos mostraron una gran cantidad de parpadeos o cuando existió mucho ruido en la señal obtenida. También se consideraron inválidos cuando el rastreador no logró recolectar los datos o no fue posible describir la velocidad del globo ocular.

Para cada participante se recolectaron 4 series de ensayos de 7 minutos cada uno. La calibración del sistema de rastreo ocular se realizó con 12 puntos en la matriz estándar proporcionada por el equipo. La tasa de adquisición del equipo de rastreo ocular fue de 60 Hz por lo que para cada ensayo de 4.5 s se recolectaron en promedio, 270 puntos. Los registros estuvieron acoplados con un flujo de tiempo de la tarea, esto permito saber exactamente cuál es el momento donde el participante estaba realizando una sácada o una fijación al centro de la pantalla.

Estos puntos se distribuyeron en una matriz de 2 dimensiones similar a un plano cartesiano donde el punto central se encontró en (0.5, 0.5) y los extremos 1

y 0 respectivamente: 1 representó la extrema derecha y 0 representó la extrema izquierda desde el punto de vista del observador en el eje horizontal y 1 hacia abajo y 0 hacia arriba en el eje vertical. La configuración total de la pantalla fue con resolución de 800x600 pixeles y con un campo de vision (FOV) de 28.6° en el eje horizontal y de 20.3° en el eje vertical, esto abarcó la pantalla completa presentada al participante y donde se presentaron los estímulos.

La calibración del equipo de rastreo ocular se realizó antes de cada serie a menos que, fuera imposible la calibración optima por la anatomía del participante o la calibración de la serie anterior fuera adecuada y no se requiriera una nueva. Esta se corrobora en una pantalla que muestra en tiempo real el movimiento del ojo derecho del participante (**figura 12**).

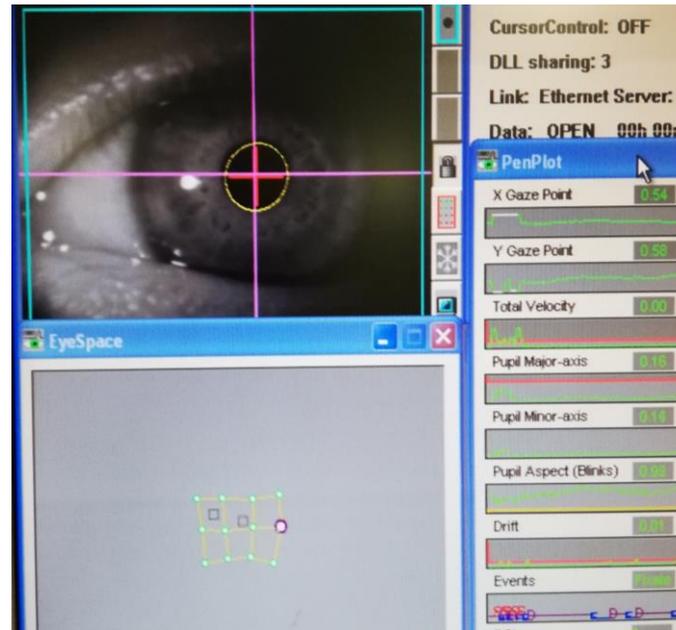


Figura 12. Ejemplo de la calibración de registro ocular con 12 puntos.

Se consideró una calibración aceptable cuando 9 de los 12 puntos mantuvieran la proporción del espacio y una buena calibración cuando 11 de los 12 puntos se acomodaran óptimamente (Arrington, 2009) . Estas restricciones se adecuaron para optimizar el tiempo de adquisición y evitar que el participante se fatigara de manera excesiva dentro del resonador. En algunas series no fue posible realizar una calibración optima del seguimiento ocular debido a la

anatomía del participante, por lo que parte de los datos se usaron para la comparación de las condiciones, dependiendo de la calidad del rastreo ocular.

9.4 Adquisición de IRM

Las adquisiciones de las imágenes funcionales se realizan en un resonador de 3 Teslas General Electric Discovery MR 750.

Para cada participante se toman las siguientes secuencias

- Calibración y localizador
- Una imagen ponderada a T1 de alta resolución de cráneo en 3D Axial de 12 minutos con espacios entre rebanadas de 0.5 mm, una matriz de adquisición de 256x256 y ángulo de 12 grados. El tiempo de repetición fue de 0.007676s y el tiempo eco de 0.002948.

- Secuencias funcionales con TR de 2 s y TE de 30 s con una matriz de 64x64 con voxeles de 3mm. 4 repeticiones de 7 minutos cada vez para la medición de la señal BOLD.

Las adquisiciones se distribuyeron como sigue.

- Calibración y localizador
- 2 condiciones de tarea (2 series de 7 minutos cada una)
- Imagen t1 de 12 minutos
- 2 condiciones de tarea (2 series de 7 minutos cada una)

10. Tratamiento de datos

10.1 Tratamiento de datos conductuales

El tratamiento de datos recolectados del seguimiento ocular fue procesado en Matlab 2014a a partir de la programación de un script personalizado para este proyecto, descrito más adelante.

Las recolecciones del seguimiento ocular se obtuvieron en un archivo .txt que después se convierte en un archivo Excel para elegir los datos requeridos.

En este tratamiento se tomaron en cuenta 6 columnas de datos requeridos para su análisis:

- La columna del tiempo total
- Posición del ojo en el eje y
- Posición del ojo en el eje x
- Ancho detectado de la pupila
- Largo detectado de la pupila
- Detección de una fijación o movimiento sacádico

El equipo de rastreo ocular en este protocolo tubo una tasa de muestreo de 60 Hz, suficiente para detectar el umbral de velocidad para una sácada de 30°/s establecido en la literatura (Duchowski, 2017). A pesar de que un movimiento sacádico es considerado desde 10 hasta 100 ms de duración, el umbral elegido fue adecuado para su detección como lo indican algunos trabajos anteriores (Berger, Winkels, Lischke, & Hoppner, 2012; Hershman, Henik, & Cohen, 2018). De esta forma se obtuvieron matrices en las cuales cada fila representó un punto en el tiempo y sus coordenadas asociadas. Cada participante tuvo las 4 adquisiciones funcionales, cada una de 7 minutos dando como resultado un total de 25200 puntos de registro por cada una de las adquisiciones. En cada serie de 7 minutos se evaluaron los 7 tipos de ensayo descritos anteriormente, y se agregaron los periodos de fijación inter ensayo (extras a los ensayos de fijación ya considerados en la tarea) que son retomados de diseños anteriores (Alahyane et al., 2014; Fernandez-Ruiz et al., 2018):

- 28 inter ensayos correspondientes a 1 TR (2s)
- 28 inter ensayos correspondientes a 2TR (4s)

Debido a que se conocían los periodos exactos y orden de cada uno de los eventos asociados, la segmentación se realizó tomando en cuenta el periodo de tiempo total de los datos del registro ocular.

El filtro, depuración y análisis de los datos conductuales fue realizado con base a los trabajos de Berger et al y Andreu-Perez et al los cuales proponen una forma adecuada de tratamiento (Andreu-Perez, Solnais, & Sriskandarajah, 2016;

Berger et al., 2012). De acuerdo con estos autores el primer paso es generar filtros óptimos que nos permitan distinguir lo mejor posible el ruido de la señal. Se realizó el filtrado de frecuencias altas que no pertenecen a velocidades sacádicas, también se implementó un filtrado para los parpadeos y para el ruido que proviene de la adquisición del rastreo ocular.

10.2 Filtrado de Parpadeo

El filtrado de parpadeo para los datos tomó como base la propuesta del grupo de Hershman y colaboradores donde se discute cual es la medida fisiológica más sensible para detectar ruido dentro de la adquisición (Hershman et al., 2018). La propuesta demuestra que es más óptimo considerar el tamaño pupilar como un indicador de periodos donde el equipo de rastreo ocular no consigue obtener datos confiables. Esto es debido a que la dilatación pupilar, a pesar de ser variable y dependiente de las condiciones lumínicas, tiene límites fisiológicos estables. Esto es, que es muy poco probable que supere o disminuya un tamaño establecido más allá del tamaño del iris. Es decir, posee un umbral de dilatación que es adecuado para discriminar los momentos donde el rastreador ocular no está centrado en la pupila. Si se presenta un parpadeo o un periodo de ruido en los datos, el tamaño de la pupila se desviará mucho de sus valores normales (Hershman et al., 2018).

De esta forma, se tomó como indicador de periodos de buen registro los puntos en el tiempo asociados a valores determinados del tamaño pupilar. Si algunos puntos están asociados a un tamaño pupilar muy alto o muy bajo, esto indica que el rastreo ocular en ese periodo no es confiable (**Figura 13**). En el presente caso, se tomó como valor discriminatorio el ancho pupilar de los datos para realizar este filtro en concordancia con la literatura (Duchowski, 2017). Los umbrales determinados para considerar un valor anormal en la pupila se establecieron en 0.1 y 0.3 en las unidades proporcionadas por el equipo de rastreo ocular. Esto permitió definir un valor del ancho pupilar de 0.2 (+/-0.9) como valores normales ya transformados dentro de las coordenadas del equipo que se empleó en este protocolo. Los periodos de tiempo que sobrepasaran tanto el umbral de

techo como de piso para el ancho pupilar se consideran como periodos de adquisición no validos por lo que no se consideraron para análisis posteriores. De esta forma, si estos periodos se presentaban dentro de los periodos de interés tanto conductual como de respuesta hemodinámica, estos ensayos se descartaron del análisis final.

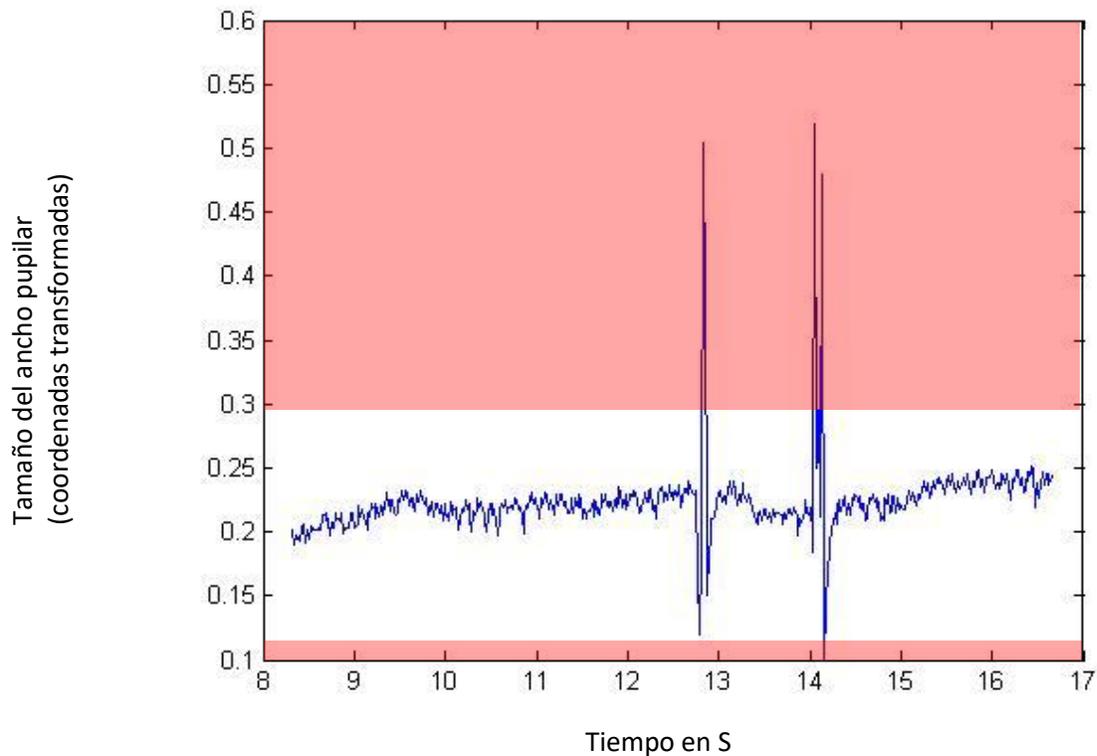


Figura 13. Ejemplo de umbrales de techo y piso respecto al ancho pupilar a través del tiempo. Las zonas rojas representan los valores donde se considera que el rastreo ocular fue invalido.

10.3 Filtro de frecuencias altas

Se aplicó un filtro para suavizar de forma tenue los datos, de manera que se excluyeran movimientos asociados principalmente a artefactos en la medición. Este procedimiento no se emplea en los análisis donde se espera medir movimientos sacádicos muy rápidos y de amplitud menor como las micro sácadas (Duchowski, 2017), sin embargo este protocolo sólo estuvo interesado en movimientos sacádicos que se esperan encontrar en la tarea de PAS, es decir,

movimientos sacádicos de velocidades y latencias promedio (Coe & Munoz, 2017). Este suavizado fue realizado a partir de la convolución de un kernel gaussiano con la señal de la posición ocular en cada momento. Este kernel considera el promedio de una vecindad de 3 valores consecutivos de cada eje de la posición ocular. Esto permite suavizar de una forma moderada la señal, eliminando frecuencias muy altas asociadas con ruido, sin perder resolución en la tasa de muestreo. En la **Figura 14** se muestra un ejemplo de la señal original contra la señal filtrada después de la convolución con el kernel. La señal filtrada de frecuencias muy altas representa adecuadamente la señal original por lo que esta fue la empleada para la segmentación posterior.

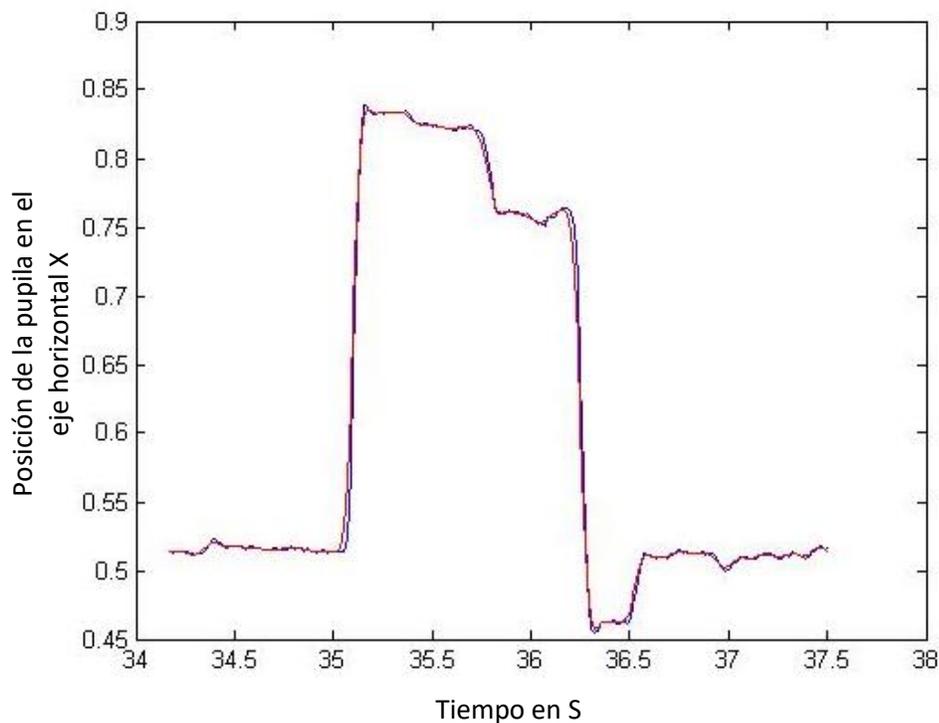


Figura 14. Ejemplo de una señal filtrada (azul) en comparación de la señal original arrojada por los datos (rojo).

10.4 Segmentación de los datos

La segmentación de los periodos para el análisis de la tarea PAS se llevó a cabo en Matlab 2014a a partir de los periodos en donde se presentaron los

estímulos. Con esto se diferenci3 entre cada uno de los 7 tipos de ensayo y se determin3 si su ejecuci3n fue correcta o no.

En esta segmentaci3n se emplearon los datos que pasaron los filtros antes descritos (de parpadeo y de frecuencias altas), no se tomaron en cuenta aquellos ensayos donde m3s del 25% de los datos son inv3lidos o en los que no es posible distinguir la respuesta de pro-s3cada o anti-s3cada en el periodo esperado de respuesta. Esta distinci3n entre ensayos v3lidos e inv3lidos, as3 como de ensayos correctos e incorrectos, se utiliz3 para construir los vectores que se emplearon en los contrastes de las im3genes funcionales. La segmentaci3n se hizo con base en la columna de tiempo total y as3 se separaron las condiciones. Los tiempos empleados para cada condici3n siguen lo propuesto por trabajos anteriores (Alahyane et al., 2014; Fernandez-Ruiz et al., 2018). De esta forma se usaron los valores de tiempo como valores l3mite para segmentar los ensayos. Por ejemplo, en la primera serie de tarea el primer ensayo de pro-s3cada comprende desde el segundo 11 hasta el 15.5. Por tanto, se consideraron las filas de matriz que fueran mayores a 11 s y menores a 15.5 s para incluirlas como pertenecientes a este ensayo. As3, se incluyeron todos los tiempos considerados para cada bloque.

10.5 Categorizaci3n de los ensayos correctos e incorrectos

La definici3n de los ensayos correctos o incorrectos tomo como base la definici3n de un movimiento sac3dico, es decir, un movimiento ocular que sobrepasa los 30°/s de velocidad en alguna direcci3n (Duchowski, 2017) por lo que la posici3n puntual del globo ocular fue indispensable para su c3lculo.

El equipo de rastreo ocular que se emple3 en este protocolo cuenta con un 3ngulo de visi3n m3ximo de 38.6° en el eje horizontal y de 20.3° en el eje vertical, por lo que estos par3metros fueron considerados para realizar el c3lculo de la velocidad ocular.

Despu3s de realizar la filtraci3n del parpadeo y de frecuencias altas, se procedi3 a segmentar los periodos de cada uno de los ensayos exactamente en los puntos de inicio y final de cada ensayo en el flujo de tiempo. De esta forma, se

obtuvieron los datos de todos los periodos de Pro-sácadadas, Anti-sácadadas, periodos preparatorios y de fijación. Hasta este punto no se tomaron en cuenta, los periodos inter ensayo ya que son periodos de fijación variables.

Para el cálculo de las respuestas oculares se empleó lo sugerido por la literatura como forma de analizar y definir operacionalmente un movimiento sacádico (Duchowski, 2017), esto es, definir un movimiento sacádico por su velocidad en un punto del tiempo. Para realizar este cálculo se empleó la igualdad que nos permite obtener la velocidad puntual de un objeto en 2 dimensiones. Esta función relaciona matemáticamente las coordenadas X Y del espacio muestreado donde se mueve el objeto, y el tiempo en el que transcurre este movimiento:

$$v = \frac{\sqrt{(x_{t+1} - x_t)^2 + (y_{t+1} - y_t)^2}}{dt}$$

Donde V representa la velocidad puntual, t representa un punto en el tiempo de donde se obtienen los datos, X la posición en el eje horizontal y Y la posición en el eje vertical.

Como se muestra en la igualdad, se toman en cuenta 2 puntos consecutivos de la toma de registro ocular. En nuestro caso, debido a la tasa de muestreo de 60 Hz se optó por mantener 2 puntos consecutivos en el tiempo y de esta forma no perder resolución. Se hizo una adecuación para el cálculo de tiempo: en vez de calcular el tiempo puntual (la función derivada del tiempo) se optó por emplear la diferencia de tiempo entre los 2 puntos consecutivos. Esto fue decidido debido a que, de esta forma se emplea el tiempo promedio como valor de cambio y no el tiempo puntual, lo que es mucho más cercano a los datos reales: el tiempo entre cada punto de registro es desconocido ya que la frecuencia de muestreo es de 60 Hz, no es un registro continuo. Esta ecuación fue aplicada a todos los pares de puntos en los periodos de interés de la tarea. Es así que se obtuvo una nueva matriz donde se vertieron los valores de las velocidades del globo ocular en cada par de puntos en el tiempo. El momento en el que la velocidad supero el umbral de 30°/s definido para un movimiento sacádico, fue el punto donde se tomó como referencia para clasificar el inicio de una sácada, así

como su dirección con base a las coordenadas de posición ya antes descritas. El inicio de la sácada fue indispensable para el posterior cálculo del tiempo de reacción del participante.

10.6 Clasificación de ensayos validos e inválidos.

Para identificar todos los ensayos validos que fueron incluidos en la comparación y contrastes funcionales se eliminaron las condiciones que tuvieran más del 50% de datos inválidos por serie. De la misma forma, debido a que en los contrastes principales (descritos más adelante) se compara los periodos de conducta contra el periodo de fijación, se decidió eliminar las series de los participantes que no tuvieran más del 50% de ensayos validos de fijación. La identificación de los ensayos validos e inválidos determino cuantos participantes fueron analizados en las comparaciones funcionales. Si el participante no cumplió con los criterios de ensayos válidos, fue eliminado del análisis final.

Lo siguiente fue realizar la calificación de los ensayos validos como correctos o incorrectos a partir de la dirección de la primera sácada realizada por el participante en el periodo de respuesta. Debido a que las coordenadas del rastreador ocular tienen su centro teórico en (0.5,0.5) se tomó como referencia el eje horizontal (x) y los valores mayores a 0.5 se consideraron movimientos en dirección derecha, mientras que valores menores a 0.5 se consideraron movimientos a la izquierda, si y solo si, el movimiento superara el umbral para velocidad de sácada. La proporción de ensayos validos e inválidos, así como de ensayos correctos e incorrectos fue registrado en tablas presentadas más adelante (**tabla 4**).

11.Tratamiento de imágenes por resonancia magnética

El procesamiento de datos se llevó a cabo con el software FSL (FMRIB software library) Oxford (Jenkinson et al., 2012) y Matlab R2018b empleando un contraste de activación BOLD basado en el modelo lineal general, y segmentado

por voxeles todo el cerebro incluido el cerebelo. Las imágenes primero pasan por la fase de pre procesamiento, antes de realizar el modelado con la herramienta FEAT (FMRI Expert Analysis Tool). El primer paso fue organizar todas las imágenes obtenidas en 2 grupos para cada participante, las imágenes estructurales y las 4 imágenes funcionales. Una vez realizado esto, se procedió a convertir los archivos DICOM a formato NIFTI, empleando el software MRICron y su algoritmo “dcm2niix”. Esto fue aplicado a todas las imágenes tanto estructurales como funcionales. Posteriormente se reorientaron las imágenes sobre el mismo eje de coordenadas con el comando “reorient” de FSL.

11.1 Imágenes estructurales

Las imágenes estructurales primero fueron inspeccionadas para corroborar que no aparecieran artefactos asociados a la adquisición. De esta forma se etiquetaron con un nombre numérico correspondiente a cada participante. Posteriormente se agruparon todas las imágenes T1 en una carpeta para obtener el tejido cerebral incluido el cerebelo usando “fslvbm_1_bet”. Este procedimiento se aplicó a las imágenes incluidas en este primer análisis y se procedió a inspeccionar uno por uno visualmente para corroborar que no se halla extraído más del tejido relevante.

11.2 Análisis de datos mediante FEAT de primer nivel.

El análisis se realizó mediante FEAT y los parámetros empleados fueron los siguientes: para el pre-procesamiento de la imagen se usaron los parámetros estándar en Misc. Posteriormente se incluyeron las imágenes funcionales de los participantes de solo una serie. Debido a que se recolectaron 4 series de tarea se corrió un análisis por serie, así para cada participante se pudieron obtener hasta 4 bloques de datos funcionales. Para cada análisis se usó un filtro de frecuencias altas en 100 Hz sin eliminar ningún volumen. La corrección de movimiento se realizó mediante MCFLIRT sin considerar el registro de B0 al no emplear BBR como método de registro (Jenkinson et al., 2012). De la misma forma se aplicó

una corrección temporal de tipo secuencial de arriba hacia abajo, se usó el parámetro del algoritmo de BET para las imágenes funcionales y se mantuvo un suavizado espacial en 5.0. Para el registro se emplearon las imágenes estructurales T1 ya reorientadas. Para el coregistro se empleó un algoritmo lineal de búsqueda completa con 6 grados de libertad. Mientras tanto para la normalización se empleó el espacio estándar MNI152 nuevamente con búsqueda completa y 12 grados de libertad.

11.3 Comparación de segundo nivel

Para la comparación de segundo nivel se empleó la herramienta FLAME de FSL (Jenkinson et al., 2012), con ella se estimaron los efectos inter-sujeto de las 4 condiciones principales a comparar. De acuerdo con la literatura, FLAME estima partir de un modelo bayesiano la variabilidad de cada sujeto y cada sesión y permite generalizar los resultados de mejor forma a diferencia de una aproximación simple de mínimos cuadrados (Jenkinson et al., 2012). Para ello se empleó una aproximación de efectos mixtos que considera la variabilidad del sujeto y las sesiones a las que se somete.

Se usaron outputs del análisis de primer nivel como entrada del segundo nivel y se realizaron los mismos contrastes que los empleados en el primer nivel, es decir, comparar las condiciones de respuesta ocular y preparación en contra del periodo de fijación. Además de comparar las condiciones de conducta contra las de preparación. Se realizaron comparaciones entre 2 contrastes asignando el mismo valor de 1 a cada una de las condiciones para su análisis. El valor de umbral estadístico fue estimado nuevamente en 3.1 al igual que en el primer nivel. De forma general se llevó a cabo un empalme inicial de medio nivel para juntar cada una de las series de cada sujeto y posteriormente con el mismo algoritmo FLAME basado en un modelo de efectos mixtos se compararon las condiciones entre sujetos.

Para cada comparación se aplicó una prueba T para una muestra. Debido a que el filtrado de datos arrojó diferente cantidad de sujetos en cada condición (por

ejemplo 18 para pro-sácada, pero 17 para anti-sácada) se empleó el mismo número de sujetos para cada contraste, es decir, si 18 sujetos tuvieron datos de anti-sácada, se compararon contra sus 18 condiciones de fijación. Esto fue debido a la cantidad de ruido filtrado fue diferente para cada sujeto en cada condición.

11.4 Generación de vectores

Para generar los vectores en los análisis funcionales el primer criterio seguido fue el filtro conductual. Se optó por restringir el análisis estadístico solo a los periodos donde se tubo certeza de la conducta del participante. Así, se excluyeron del análisis todos los ensayos donde el registro de la conducta ocular fue deficiente, haya sido eliminado por los filtros de parpadeo o ruido, o en dado caso, los datos no permitieran calcular la velocidad del movimiento ocular. Los vectores fueron vaciados en archivos .txt que contuvieron 3 columnas: el tiempo de inicio del ensayo en segundos, la duración del ensayo en segundos y una clave (0 y 1) que indica si un ensayo debe ser modelado para el análisis o no.

11.5 Contrastes Funcionales

Una vez teniendo los datos conductuales filtrados, que fueron la base para generar los vectores, se corrieron los siguientes contrastes para evaluar las hipótesis propuestas (**tabla 2**).

Número de contraste	Contraste
1	PRO-SÁCADA > FIX
2	ANTI-SÁCADA > FIX
3	PROPREP > FIX
4	ANTIPREP > FIX
5	PRO-SÁCADA > PROPREP
6	ANTI-SÁCADA > ANTIPREP

Tabla 2. Contrastes de primer nivel realizados.

Los contrastes del 1 al 4 corresponden con las comparaciones encaminadas a responder la hipótesis 1. Esto es, comparar los periodos de conducta y preparación en contra de los periodos de reposo o fijación. Los contrastes 5 y 6 estuvieron encaminados a responder la hipótesis 2, es decir, comparar los periodos de conducta contra los periodos de preparación. Los contrastes que están encaminados a responder la hipótesis 3 no se realizaron debido a que la proporción de errores en la conducta es muy baja en comparación con los ensayos correctos, como se discutirá en el siguiente apartado.

Para el modelado de la respuesta hemodinámica se usó una convolución doble Gamma con la corrección temporal correspondiente. Las duraciones de todos los ensayos fue de 3 s ya que para la curva no se consideraron los periodos de fijación iniciales y finales de cada ensayo. En este caso solo abarcó desde la presentación del estímulo señal hasta la finalización del tiempo de respuesta. La corrección estadística se realizó con un modelo de probabilidad de clusters con un valor z de 3.1 y una $p= 0.05$ como límite en el umbral estadístico.

12. Resultados

12.1 Descripción de participantes

De los 25 participantes evaluados, 7 fueron descartados por dificultades en adquisición de los datos (de imagen y/o registro ocular) quedando 18 participantes como muestra.

Los datos demográficos de los 18 participantes que fueron incluidos en este análisis se muestran en la **tabla 3**.

Datos generales de la muestra	Media	Desviación estándar
Edad	24 años	3.44
Escolaridad	14.3 años	1.8
Puntajes MoCa	28	1.023

Sexo	9 mujeres	
Lateralidad manual	1 zurdo	

Tabla 3. Características demográficas de los 18 participantes incluidos

12.2 Ensayos incluidos en el análisis

Después de realizado el filtrado de los datos que contienen una respuesta ocular esperada (condición de pro-sácada y condición de anti-sácada), la cantidad de ensayos incluidos en el análisis fue de 1278. Estos ensayos incluyen la proporción de ensayos correctos e incorrectos. Para el total de ensayos validos se calcularon las siguientes variables: Tiempo de Reacción (TdR) y cantidad de ensayos correctos e incorrectos, así como los datos descriptivos para los tiempos de reacción que se muestran en la **tabla 5**.

Condición de Pro-sácada						
	Numero de ensayos	Porcentaje del total	Rango (ms)	Media (ms)	Desviación Estándar (ms)	Varianza (ms)
Ensayos correctos	602	95.4	1002	277.61628	186.142	34649.205
Errores	29	4.6	716	333.96552	193.003	37250.463
Condición de Anti-sácada						
	Numero de ensayos	Porcentaje del total	Rango	Media	Desviación Estándar	Varianza
Ensayos correctos	585	89.41	981	306.7812	186.762	34880.072
Errores	62	10.59	665	272.29032	154.389	23836.078

Tabla 4. Cantidad total de ensayos validos con respuesta ocular. Se muestra el porcentaje de errores y aciertos en las condiciones de Pro-sácada y Anti-sácada. Se muestran los estadísticos descriptivos para ambas condiciones de los tiempos de la respuesta en milisegundos (ms).

La **tabla 4** muestra la cantidad de ensayos validos en las condiciones de respuesta ocular. Del total de los ensayos evaluados, cerca del 40% fueron descartados por errores en la medición de algún parámetro en la respuesta ocular.

Esto fue debido a las dificultades relacionadas con la toma del registro y un problema en el equipo de rastreo ocular.

El criterio para incluir en el análisis conductual y funcional fue que, en cada serie de ensayos, el participante contara con más del 50% de ensayos válidos. Es por ello que al final se analizaron 1278 ensayos de respuesta ocular de 18 participantes en total. Como también se indica en la **tabla 4**, la cantidad de errores en la condición de pro-sácada fue cercana al 5%, mientras que en la condición de anti-sácada la cantidad de errores fue cercana al 10%. Para comparar la cantidad de errores se llevó a cabo una prueba de Chi-cuadrada para evaluar las proporciones de aciertos y errores entre la CP y CA. Este análisis arrojó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) entre la cantidad de errores en la CP y CA. La proporción de errores se abordará en la discusión respecto a la hipótesis 3.

12.3 Evaluación de la conducta

La evaluación de la conducta sacadica fue obtenida del cálculo de la velocidad del movimiento ocular y el umbral de velocidad para la conducta sacadica. Primero se obtuvieron los ensayos que fueron válidos y se calculó la proporción de errores y aciertos. También se calculó la velocidad de la respuesta ocular durante el periodo de respuesta para obtener los tiempos de reacción. Los tiempos de reacción se obtuvieron para todos los ensayos de la condición pro-sácada como de la condición de anti-sácada.

Debido a que, en las condiciones de preparación y fijación, no se requiere de una respuesta correcta o incorrecta sino solo que se mantenga la fijación hacia el punto central, no se presentaron sus distribuciones, sin embargo, al igual que los periodos de conducta, debieron de cumplir con por lo menos el 50% de ensayos validos por serie para poder ser incluidos en la muestra. Solo se muestran los tiempos de reacción de los periodos de conducta, aunque también se calcularon en los periodos de fijación y de preparación. Esto con el objetivo de corroborar que el participante efectivamente no realizo alguna respuesta sacadica

en estos periodos. Si se detectaba alguna respuesta sacadica en los periodos de fijación o de preparación, se descartó el ensayo para el análisis funcional.

En la **tabla 5** se muestran la descripción de los datos de todos los ensayos validos en las dos condiciones. Las medias de los tiempos de reacción de los ensayos correctos fueron: para la condición de pro-sácada de 277 ms y para la condición de anti-sácada de 306 ms. Mientras que para los errores aciertos fueron de 333 ms y 272 ms respectivamente.

Para la comparación entre proporciones de aciertos y errores entre pro-sácada y anti-sácada se realizó una prueba de Chi cuadrada entre las frecuencias de los ensayos válidos. Las frecuencias se muestran en la **figura 15**. Esta comparación arrojó una diferencia estadísticamente significativa entre la condición de pro-sacada y la condición de anti-sácada (Chi cuadrada = 12.012 y $p= 0.001$).

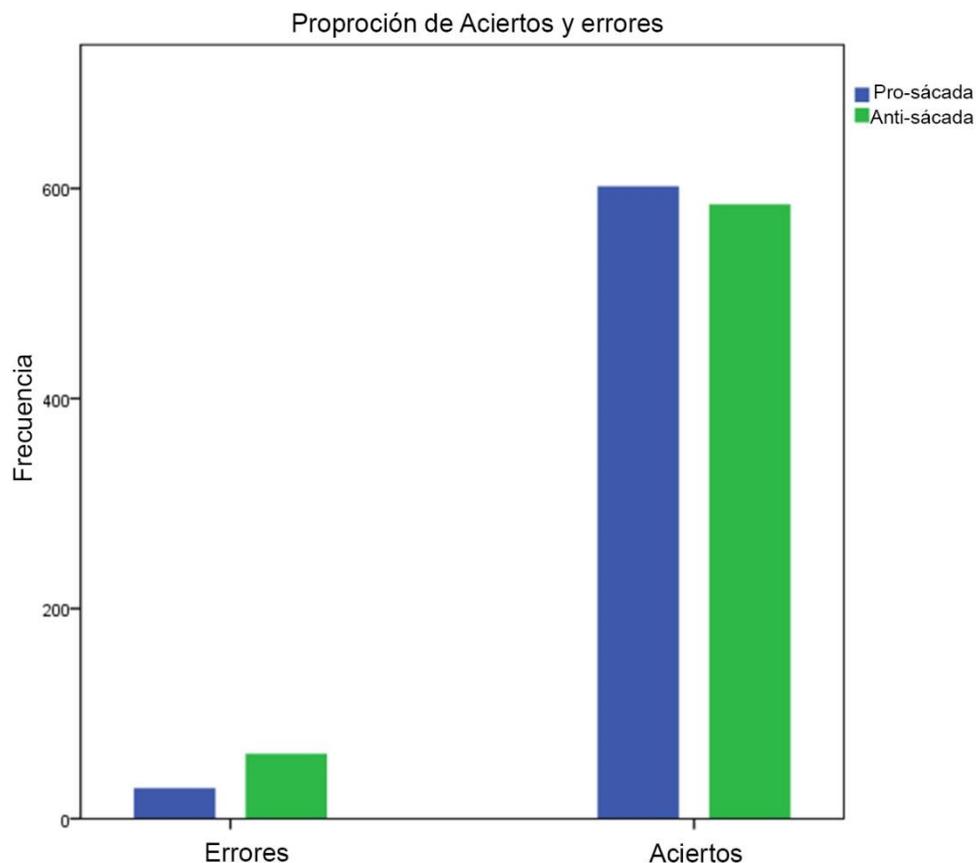


Figura 15. Se muestran las frecuencias de aciertos y errores para la condición de pro-sácada (azul) y la condición anti-sácada (verde).

En la **figura 16** se muestra un histograma de los tiempos de reacción para la condición de pro-sácada. Se muestran el porcentaje de aciertos en el eje positivo del eje ordenado y el porcentaje de errores en el eje negativo de mismo eje. En el eje horizontal se muestran los tiempos de reacción en ms.

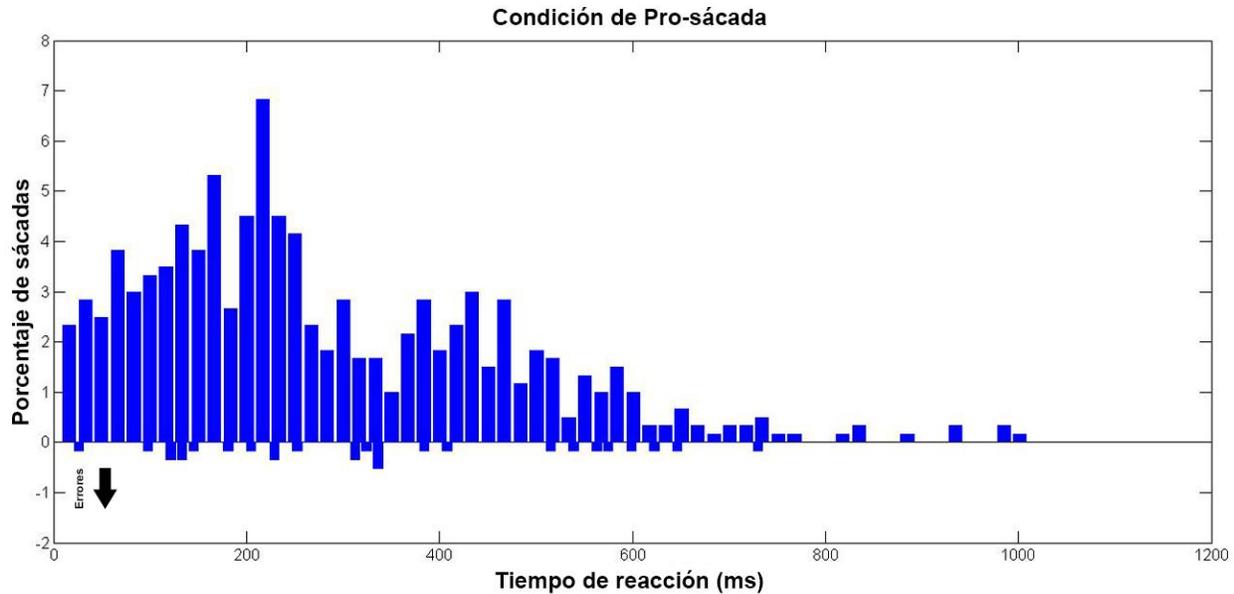


Figura 16. Figura donde se muestra un histograma de frecuencias del tiempo de reacción para la condición de pro-sácada. El valor de 0 ms indica el momento en el que apareció el estímulo objetivo en los ensayos.

De la misma forma, en la **figura 17** se muestra un histograma de los tiempos de reacción para la condición de anti-sácada. Se muestran el porcentaje de aciertos en el eje positivo del eje ordenado y el porcentaje de errores en el eje negativo de mismo eje. En el eje horizontal se muestran los tiempos de reacción en ms.

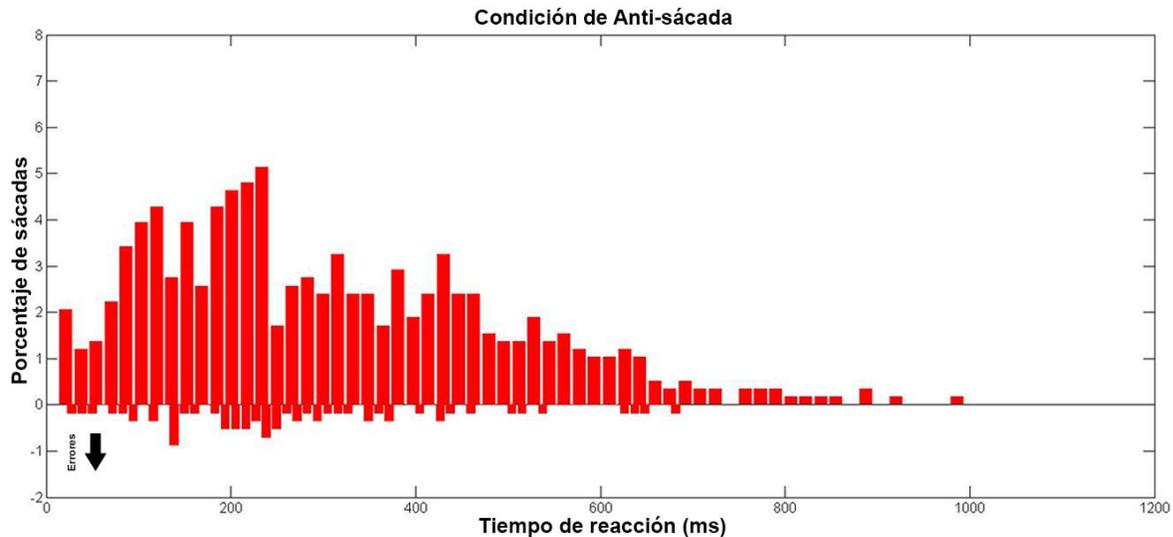


Figura 17. Figura donde se muestra la frecuencia del tiempo de reacción para la condición de anti-sácada. El valor de 0 ms indica el momento en el que apareció el estímulo objetivo en los ensayos.

Para la comparación de los tiempos de reacción se realizó una comparación no paramétrica entre las CP y CA. Esta comparación con la prueba de U de Mann-Whitney arrojó una diferencia estadísticamente significativa ($U = 158834.5$, $Z = -2.92$ y $p = 0.003$).

Además, se realizó una comparación de las distribuciones de tiempos de reacción de errores y aciertos entre las condiciones de pro-sácada y anti-sácada. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov como prueba no paramétrica para realizar estas comparaciones. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de reacción de los aciertos de la condición de pro-sácada y la condición anti-sácada ($p = 0.01$). En contraste, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de reacción de los errores entre la condición de pro-sácada y anti-sácada ($p = 0.134$). Los histogramas muestran la frecuencia del tiempo de reacción en los ensayos válidos, incluyendo ensayos correctos como incorrectos (**Figuras 16 y 17**). De la misma forma se presentan en la **figura 18** las frecuencias acumuladas de cada condición. Se emplearon 60 vecindades de agrupación (bines) para agrupar las frecuencias acumuladas.

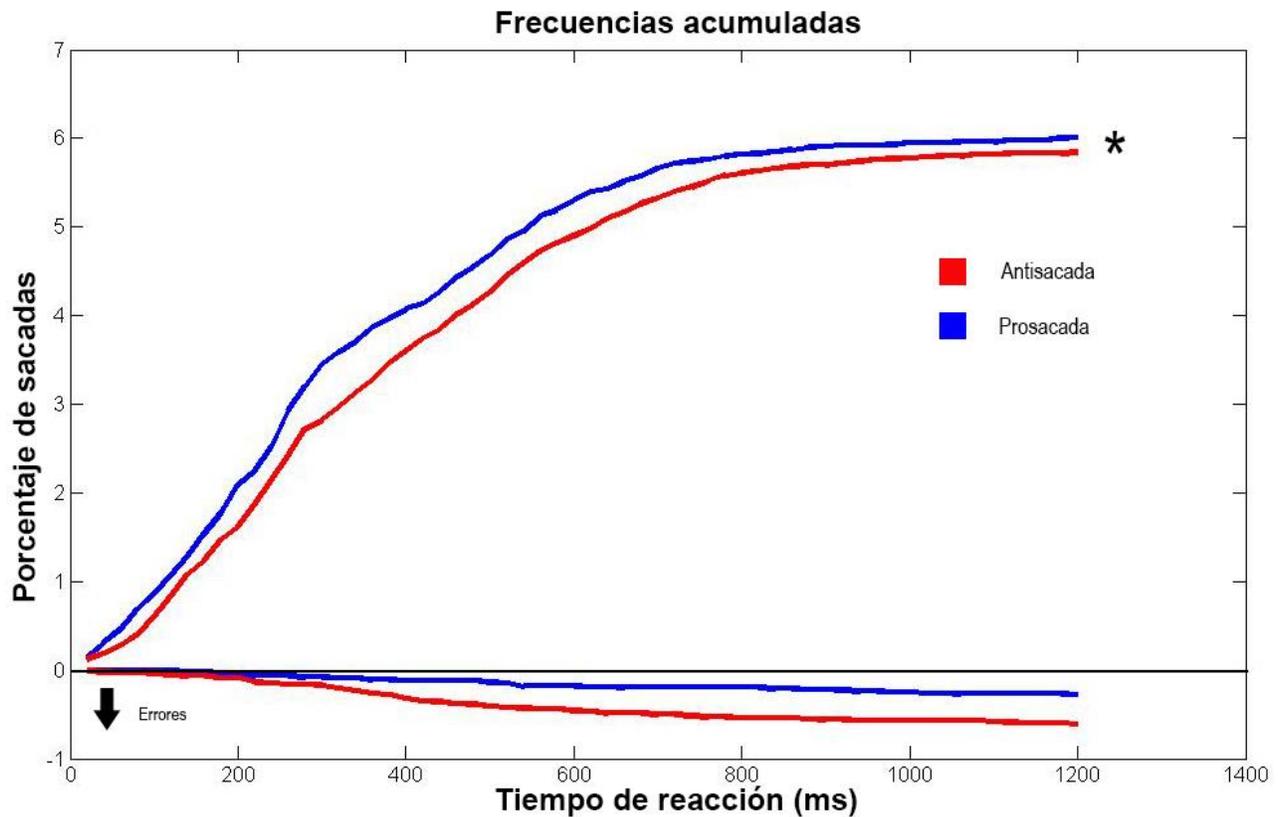


Figura 18. Figura donde se muestra la frecuencia acumulada de los tiempos de reacción para la condición de pro-sácada (azul) y anti-sácada (rojo), errores y aciertos. Se muestra el inicio del periodo de respuesta en 0 ms. Se indica (*) la diferencia estadística al comparar las frecuencias acumuladas con una prueba K-S.

12.4 Contrastes de primer nivel

Los contrastes de primer nivel fueron realizados a partir del abordaje de un modelo lineal general con un valor Z de 3.1 y un valor de significancia de $p = 0.05$. Como se mencionó, el filtrado de los datos conductuales dirigió la estructura general de los vectores. No se incluyeron las series de los participantes que contaran con menos del 50% de ensayos válidos.

18 participantes fueron incluidos en los análisis de imagen funcional. En cada contraste hubo variaciones debido a la calidad del registro ocular, no en todos los contrastes aparecen todos los participantes debido a que algunas condiciones fueron descartadas por un mal registro del movimiento ocular. Todos

los ensayos incluidos en los contrastes solo contemplan los ensayos válidos y correctos. En la **tabla 5** se muestra la cantidad de participantes empleados en cada contraste:

Condición	Número de participantes
PRO-SÁCADA	18
ANTI-SÁCADA	17
PRO-SÁCADA PREPARATORIA	17
ANTI-SÁCADA PREPARATORIA	16
FIX	18

Tabla 5. Número de participantes incluidos en cada condición para los contrastes de primer y segundo nivel.

12.5 Contrastes de segundo nivel

Los contrastes de segundo nivel fueron llevados a cabo en con la misma cantidad de sujetos que lograron pasar los filtros respecto a su respuesta conductual. Estos contrastes sirvieron para evaluar las hipótesis 1 y 2.

12.5.1 Contraste de la condición de pro-sácada > condición de fijación

La **figura 19** muestra las estructuras más relevantes que presentan voxeles significativos resultado de los análisis de segundo nivel cuando se contrasta la condición de pro-sácada en contra de la condición de fijación. En esta imagen y las siguientes, se muestran los clusters con un valor de z suficientemente alto que representan la actividad usando como umbral estadístico 0.05.

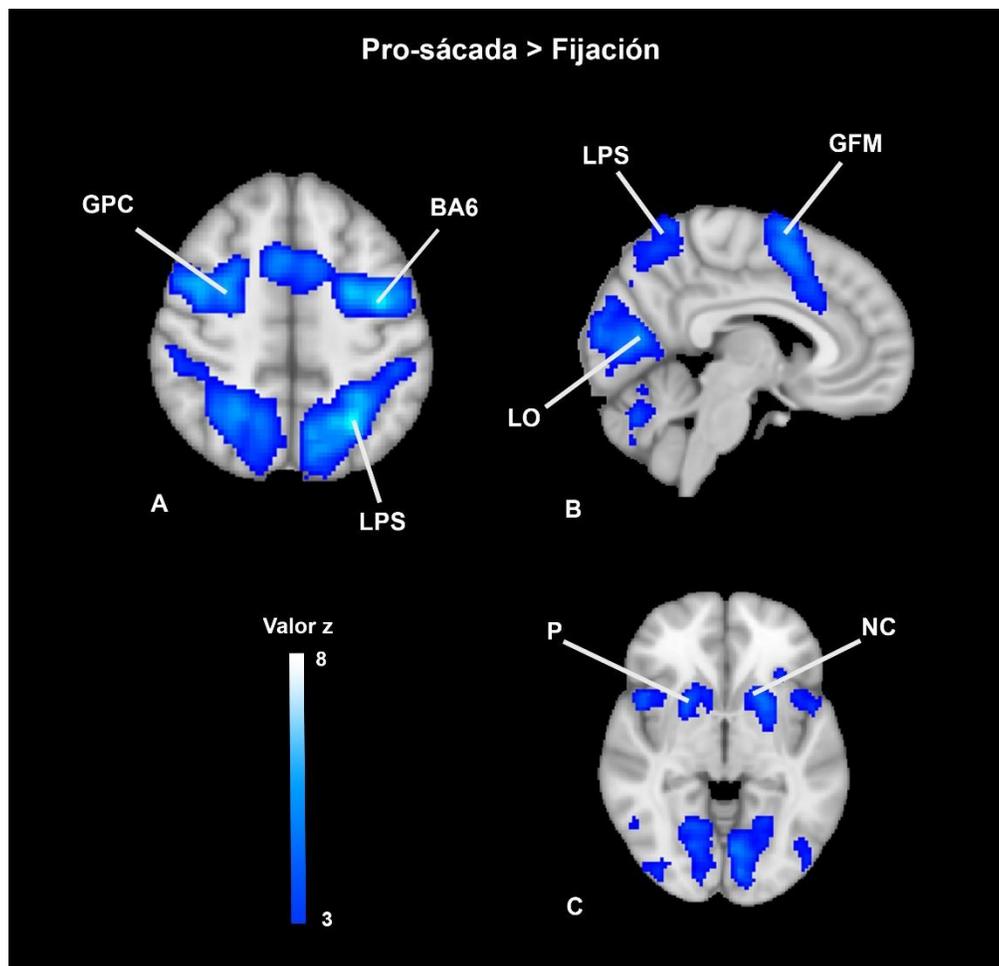


Figura 19. Resultados del contraste de la condición de pro-sácada menos la condición de fijación. A) Corte transversal donde se esquematizan los clusters del Giro pre central (GPC, -38,-6,50), Lóbulo parietal Superior (LPS, -26,-60,50), Área de Brodmann 6 (BA6). B) Corte sagital donde se muestra el Giro Frontal Medio (GFM, -12,4,70), Lóbulo Occipital (LO, 14,-76,2). C) Corte transversal que muestra el sistema de núcleos basales: Pútamen (P, -26,0,-4), Núcleo Caudado (NC, 12,14,-6). El valor z representa los clusters activados con un umbral de significancia de 0.05. La cantidad de participantes fue N= 18.

Conjuntamente, en la **tabla 6** se muestran las estructuras del tejido cerebral que corresponden a los voxeles con valores máximos que sobrepasaron el umbral estadístico proyectadas al atlas anatómico de Talarach (Lancaster et al., 2000) y MNI 152 1 mm (Mazziotta et al., 2001).

Valor Z	Coordenadas			Talarach	MNI
	X	Y	Z		
8.12	-26	-60	50	Lóbulo parietal izquierdo Lóbulo parietal superior	50% Lóbulo parietal
7.45	-30	-62	58	Lóbulo parietal izquierdo	60% Lóbulo parietal
7.15	-42	-36	40	Lóbulo parietal izquierdo Giro supramarginal	73% Lóbulo parietal
6.92	14	-76	2	Lóbulo occipital derecho	63% Lóbulo occipital
6.78	-24	-60	40	Lóbulo parietal izquierdo Precuneo	77% Lóbulo parietal
6.7	-28	-48	50	Lóbulo parietal izquierdo	28% Lóbulo parietal
7.92	-38	-6	50	Lóbulo frontal izquierdo Giro pre central BA 6	79% Lóbulo frontal
7.55	-12	4	70	Giro frontal medial	54% Lóbulo frontal
7.45	-6	-2	62	Giro frontal izquierdo BA 6	73% Lóbulo frontal
5.35	-22	10	-4	Núcleo lentiforme sub lobar izquierdo	100% Pútamen
5	-32	16	6	Ínsula izquierda	80% Corteza insular
4.39	-26	0	-4	Núcleo lentiforme Pútamen	77% Pútamen
4.08	-48	8	-4	Ínsula sub lobar	32% Lóbulo frontal 3% Lóbulo temporal 1% Ínsula
4	-20	4	-18	Giro sub calloso izquierdo BA 34	6% Lóbulo frontal 5% Lóbulo temporal
5.16	50	-38	6	Lóbulo temporal derecho Giro temporal superior	88% Lóbulo temporal
4.77	64	-38	16	Lóbulo temporal superior	41% Lóbulo temporal 7% Lóbulo parietal
5.27	22	10	-6	Núcleo lentiforme Pútamen	90% Pútamen
4.11	12	14	-6	Cabeza del caudado derecho	73% Cuerpo caudado 1% Pútamen
4	20	8	-18	Lóbulo frontal Giro sub calloso	35% Lóbulo frontal 1% Lóbulo temporal
3.8	16	6	-18	Lóbulo frontal Giro sub calloso	9% Lóbulo frontal 1% Lóbulo temporal
3.55	8	8	-2	Cuerpo caudado	41% Núcleo caudado
4.74	44	14	-4	Ínsula	56% Ínsula 1% Lóbulo frontal
4.73	-38	40	24	Giro frontal medio izquierdo	73% Lóbulo frontal
3.8	-34	46	16	Giro frontal medio izquierdo BA 10	36% Lóbulo frontal
5.3	-48	-50	4	Lóbulo temporal izquierdo	54% Lóbulo temporal 4% Lóbulo occipital
5.3	-54	-50	8	-	87% Lóbulo frontal

Tabla 6. Se muestran los principales voxeles con valores máximos obtenidos del análisis de segundo nivel, así como sus estructuras indicadas en los atlas anatómicos. La comparación se realizó sustrayendo la condición de fijación a la condición de pro-sácada. Se muestran las etiquetas obtenidas de los atlas anatómicos de Talarach y MNI 152 que representan imágenes estructurales promedio del tejido encefálico.

12.5.2 Contraste de la condición de anti-sácada > condición de fijación

La **figura 20** muestra los resultados de los análisis de segundo nivel resultante de contrastar la condición de anti-sácada en contra de la condición de fijación.

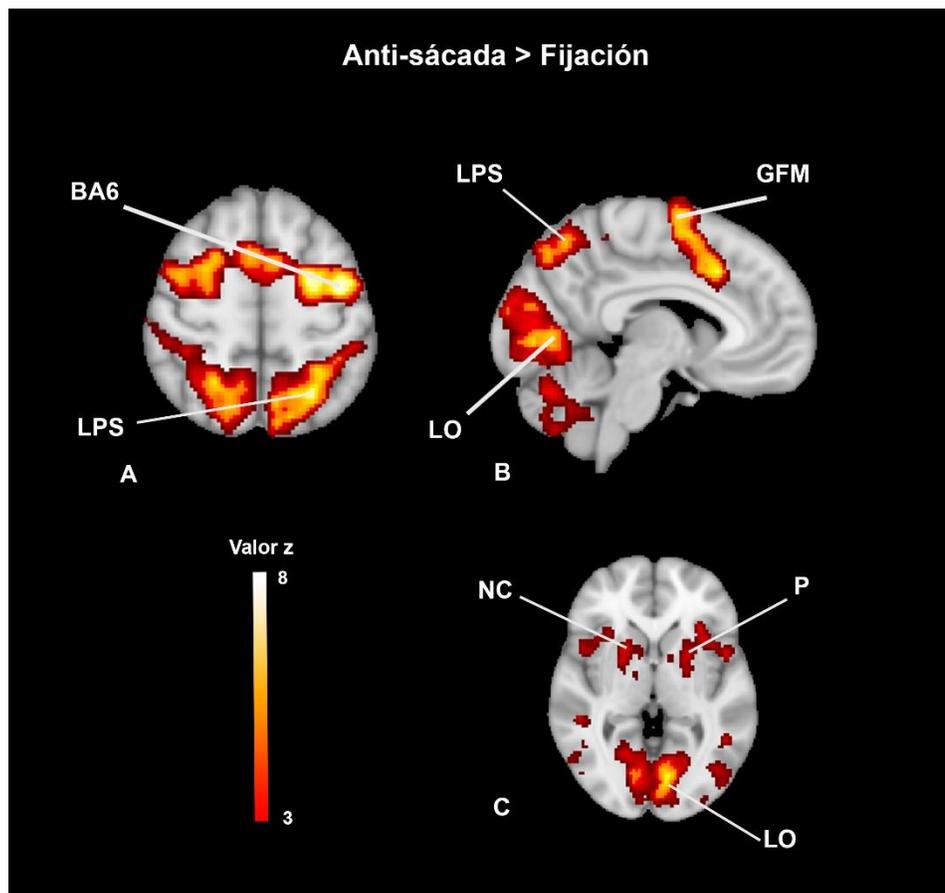


Figura 20. Resultados del contraste de la condición de anti-sácada menos la condición de fijación. A) Corte transversal donde se esquematiza el Lóbulo parietal Superior (LPS -26,-60,50), Área de Brodmann 6 (BA6, -26,-6,46). B) Corte sagital donde se muestra el Giro Frontal Medio (GFM, -26,-6,46). C) Corte transversal que muestra el sistema de núcleos basales: Putamen (P, -

18,10,-8), Núcleo Caudado (NC, -10,4,4). El valor z representa los clusters activados con un umbral de significancia de 0.05. La cantidad de participantes fue N= 17

En la **tabla 7** se muestran las estructuras del tejido nervioso correspondientes a los voxeles con valores máximos que sobrepasaron el umbral estadístico proyectadas al atlas anatómico de Talarach y MNI 152 1 mm (Lancaster et al., 2000; Mazziotta et al., 2001).

Valor Z	Coordenadas			Talarach	MNI
	X	Y	Z		
7.43	-26	-60	50	Lóbulo parietal Lóbulo parietal superior	50% Lóbulo parietal
7.02	-14	-70	44	Lóbulo parietal izquierdo Precuneo	45% Lóbulo parietal 4% Lóbulo occipital
8.1	-26	-6	46	Lóbulo frontal izquierdo Giro frontal medio BA 6	34% Lóbulo frontal
7.71	-40	-4	52	Lóbulo frontal Giro pre central BA 6	58% Lóbulo frontal
5.41	-48	8	-4	Ínsula	32% Lóbulo frontal 3% Lóbulo temporal 1% Ínsula
5.24	-18	10	-8	Núcleo lentiforme Pútamen	98% Pútamen
5.22	-32	16	6	Ínsula Sub lobar	80% Ínsula
4.25	-22	-4	-2	Globo pálido lateral izquierdo	-
4.12	-30	26	-4	Ínsula izquierda	57% Ínsula 6% Lóbulo frontal
3.56	-10	4	4	Cuerpo caudado	9% Núcleo Caudado
5.04	42	12	-4	Ínsula	91% Ínsula
4.97	46	14	-8	Ínsula	-
4.94	48	10	-4	BA 13	
4.23	32	20	4	Ínsula	
4.78	22	8	-4	Pútamen Núcleo lentiforme	52% pútamen
4.52	20	14	-8	Pútamen	100% Núcleo lentiforme
4.27	22	2	0	Núcleo lentiforme	3% pútamen
3.94	12	12	-8	Caudado	44% Núcleo caudado 1% pútamen
3.69	8	8	-4	Cabeza del caudado	4% Núcleo caudado
3.48	14	-10	2	Núcleo ventral lateral	Tálamo
5.52	-50	-50	6	Lóbulo temporal medial	55% Lóbulo temporal 1% Lóbulo occipital

Tabla 7. Se muestran los principales voxeles con valores máximos obtenidos del análisis de segundo nivel, así como sus estructuras indicadas en los atlas anatómicos. La comparación se

realizó sustrayendo la condición de fijación a la condición de anti-sácada. Se muestran las etiquetas obtenidas de los atlas anatómicos de Talarach y MNI 152 que representan imágenes estructurales promedio del tejido encefálico.

12.5.3 Contraste de la condición de pro-sácada preparatoria > condición de fijación

La **figura 21** muestra los resultados de los análisis de segundo nivel resultante de contrastar la condición de pro-sácada preparatoria menos la condición de fijación.

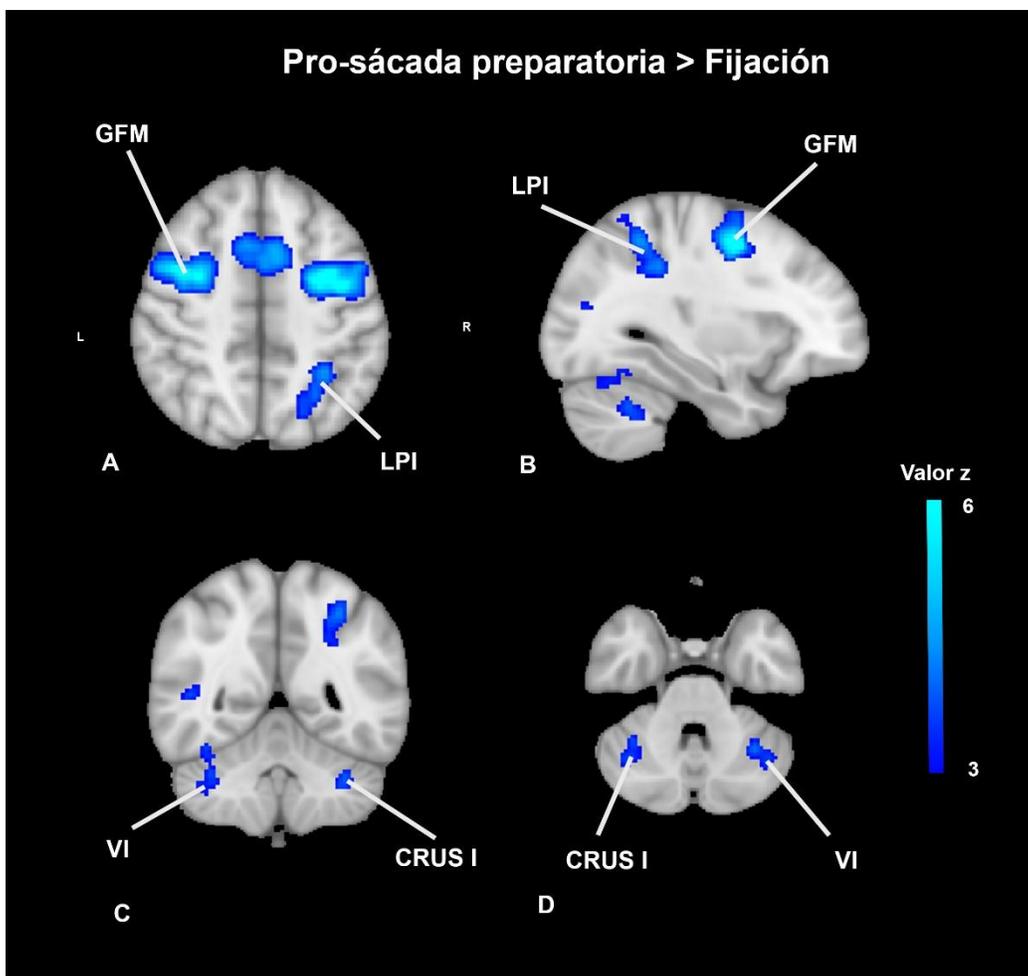


Figura 21. Resultados del contraste de la condición de pro-sácada preparatoria menos la condición de fijación. A) Corte transversal donde se muestra los clusters del Giro pre central (GPC, -38,-6,50), Lóbulo parietal inferior (LPI, -30,-48,48). B) Corte sagital donde se muestra el Giro

Frontal Medio (GFM, 40,2,46). C) Corte coronal a nivel del cerebelo que muestra el lóbulo cerebeloso VI (VI, 32,-60,-22) y la región CRUS I del cerebelo (CRUS I, 38,-62,-32). D) Corte transversal a nivel del cerebelo. El valor z representa los clusters activados con un umbral de significancia de 0.05. La cantidad de participantes fue N= 17.

En la **tabla 8** se muestran las estructuras del tejido nervioso que corresponden con los voxeles con valores máximos que sobrepasaron el umbral estadístico proyectadas al atlas anatómico de Talarach y MNI 152 1 mm (Lancaster et al., 2000; Mazziotta et al., 2001).

Valor Z	Coordenadas			Talarach	MNI
	X	Y	Z		
6.81	-32	0	48	Lóbulo frontal medio Giro frontal	12% Lóbulo frontal
6.77	-38	-6	50	Giro pre central BA6	79% Lóbulo frontal
6.26	40	2	46	Lóbulo frontal medio derecho	55% Lóbulo frontal
4.93	-24	-66	36	Lóbulo parietal	55% Lóbulo parietal 1% Lóbulo occipital
4.75	-30	-48	48	Lóbulo parietal inferior	58% Lóbulo parietal
4.21	32	-60	-22	Cerebelo anterior derecho Culmen	66% Cerebelo 85% Lóbulo VI izquierdo 5 % Crus I izquierdo
4.19	38	-62	-32	Lóbulo Cerebeloso anterior derecho	100% Cerebelo 100% Crus I derecho
3.88	36	-50	-36	Cerebelo	70% Crus I derecho 20% Lóbulo VI derecho
3.4	42	-52	-38	Lóbulo Cerebeloso posterior derecho	70% Crus I derecho 100% Cerebelo
3.17	32	-72	-24	Lóbulo posterior del cerebelo Úvula	75% Crus I derecho 25% Lóbulo VI derecho
4.31	-34	-54	-34	Cerebelo izquierdo Tonsil cerebeloso	55% Crus I izquierdo 45% Lóbulo VI izquierdo
3.74	-42	-62	-34	Lóbulo cerebeloso posterior Tonsil cerebeloso	100% Crus I izquierdo
3.65	-38	-60	-30	Lóbulo anterior del cerebelo	97% Crus I izquierdo 3% Lóbulo VI izquierdo
3.6	-30	-66	-22	-	84% Lóbulo VI izquierdo 11% Crus I izquierdo
3.41	-34	-58	-16	Lóbulo temporal	
3.3	-36	-60	-22	-	53% Lóbulo VI izquierdo 1% Crus I izquierdo
4.11	48	-38	6	Lóbulo temporal superior	85% Lóbulo temporal

Tabla 8. Se muestran los principales voxeles con valores máximos obtenidos del análisis de segundo nivel, así como sus estructuras indicadas en los atlas anatómicos. La comparación se realizó sustrayendo la condición de fijación a la condición de pro-sácada preparatoria. Se muestran las etiquetas obtenidas de los atlas anatómicos de Talarach y MNI 152 que representan imágenes estructurales promedio del tejido encefálico.

12.5.4 Contraste de la condición de anti-sácada preparatoria > condición de fijación

La **figura 22** muestra los resultados de los análisis de segundo nivel resultante de contrastar la condición de anti-sácada preparatoria menos la condición de fijación.

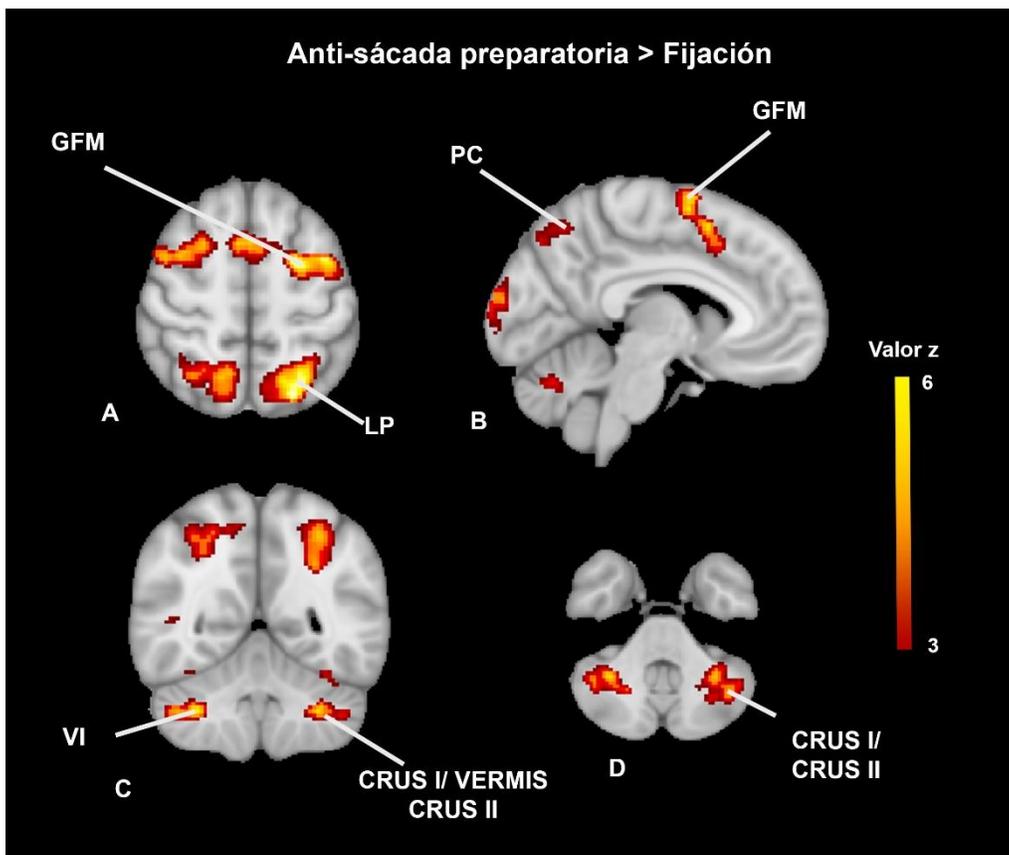


Figura 22. Resultados del contraste de la condición de anti-sácada preparatoria menos la condición de fijación. A) Corte transversal donde se muestra los clusters del Giro Frontal Medio (GFM, -26,-2,52), Lóbulo parietal (LP, -22,-68,56). B) Corte sagital donde se muestra el Giro Frontal Medio (GFM, -26,-2,52) y el Pre cúneo (PC, -22,-68,56). C) Corte coronal a nivel del cerebelo que muestra el lóbulo cerebeloso VI (VI, 28,-62,-32) y la región CRUS II y CRUS I del cerebelo (CRUS

II/CRUS I, 32,-52,-40). D) Corte transversal a nivel del cerebelo. El valor z representa los clusters activados con un umbral de significancia de 0.05. La cantidad de participantes fue N= 16.

En la **tabla 9** se muestran las estructuras del tejido nervioso que corresponden a los voxeles de valores máximos que sobrepasaron el umbral estadístico proyectado al atlas anatómico de Talarach y MNI 152 1 mm (Lancaster et al., 2000; Mazziotta et al., 2001).

Valor Z	Coordenadas			Talarach	MNI
	X	Y	Z		
5.96	42	4	50	Lóbulo frontal derecho medio Giro frontal	80% Lóbulo frontal
5.8	-26	-2	52	BA 6 Giro frontal medio	43% Lóbulo frontal
5.75	-22	-68	56	Lóbulo parietal Precuneo	40% Lóbulo parietal
5.44	-26	-62	52	Lóbulo parietal izquierdo	48% Lóbulo parietal
4.94	32	-52	-40	Lóbulo cerebeloso posterior derecho Tonsil	100% Cerebelo 3% Crus I derecho 1% Crus II derecho
4.64	18	-90	22	Cerebelo derecho Lóbulo occipital	74% Lóbulo occipital
4.59	28	-62	-32	Lóbulo cerebeloso posterior	66% Lóbulo VI derecho 34% Crus II derecho
4.54	42	-54	-40	-	70% Crus I derecho
4.52	28	-88	22	-	83% Lóbulo occipital
4.73	14	-60	52	Lóbulo parietal Precuneo BA 7	Lóbulo parietal
4.76	-30	-52	-40	Lóbulo posterior cerebeloso Tonsil cerebeloso	-
4.65	-40	-64	-36	Lóbulo posterior cerebeloso Tonsil cerebeloso	80% Crus I izquierdo
4.57	-30	-70	-18	-	10% Crus I izquierdo 7% Lóbulo VI izquierdo
4.52	-32	-62	-18	-	10% Lóbulo VI izquierdo
4.09	-28	-64	-34	-	84% Crus I izquierdo 11% Lóbulo VI izquierdo
3.95	-46	-56	-38	-	80% Crus I izquierdo 10% Crus II izquierdo
4.7	-4	-96	12	-	86% Lóbulo occipital
4.17	-10	-102	6	Lóbulo Occipital	82% Lóbulo occipital
4.13	18	10	-6	Núcleo lentiforme Putamen	72% Pútamen
4.39	10	-72	-26	Cerebelo posterior derecho	Lóbulo VI derecho 37% Crus I derecho
4.3	4	-72	-32	Lóbulo posterior del	97% Cerebelo

				cerebelo derecho Úvula	43% Crus II derecho Vermis 23% Crus II derecho
3.9	-6	-70	-28	-	46% Lóbulo VI izquierdo 6% Crus II izquierdo 6% Crus I izquierdo 4% Vermis, lóbulo VIIb 4% Lóbulo VIIb 2% Crus II izquierdo 1% Crus I izquierdo
4.47	48	-46	6	Giro temporal medio	23% Lóbulo temporal
4.66	-32	24	0	Ínsula BA 13	53% Ínsula 1% Lóbulo frontal

Tabla 9. Se muestran los principales voxels con valores máximos obtenidos del análisis de segundo nivel, así como sus estructuras indicadas en los atlas anatómicos. La comparación se realizó sustrayendo la condición de fijación a la condición de anti-sácada preparatoria. Se muestran las etiquetas obtenidas de los atlas anatómicos de Talarach y MNI 152 que representan imágenes estructurales promedio del tejido encefálico.

12.5.5 Contraste de las condiciones preparatorias > condiciones de respuesta ocular.

Adicionalmente para abordar la hipótesis 2 se realizaron contrastes de segundo nivel donde se compararon las condiciones de conducta ocular contra las condiciones de preparación. Estos resultados se muestran a continuación. En primer lugar, se muestra en la **figura 23** la comparación de la condición de pro-sácada menos la condición de pro-sácada preparatoria.

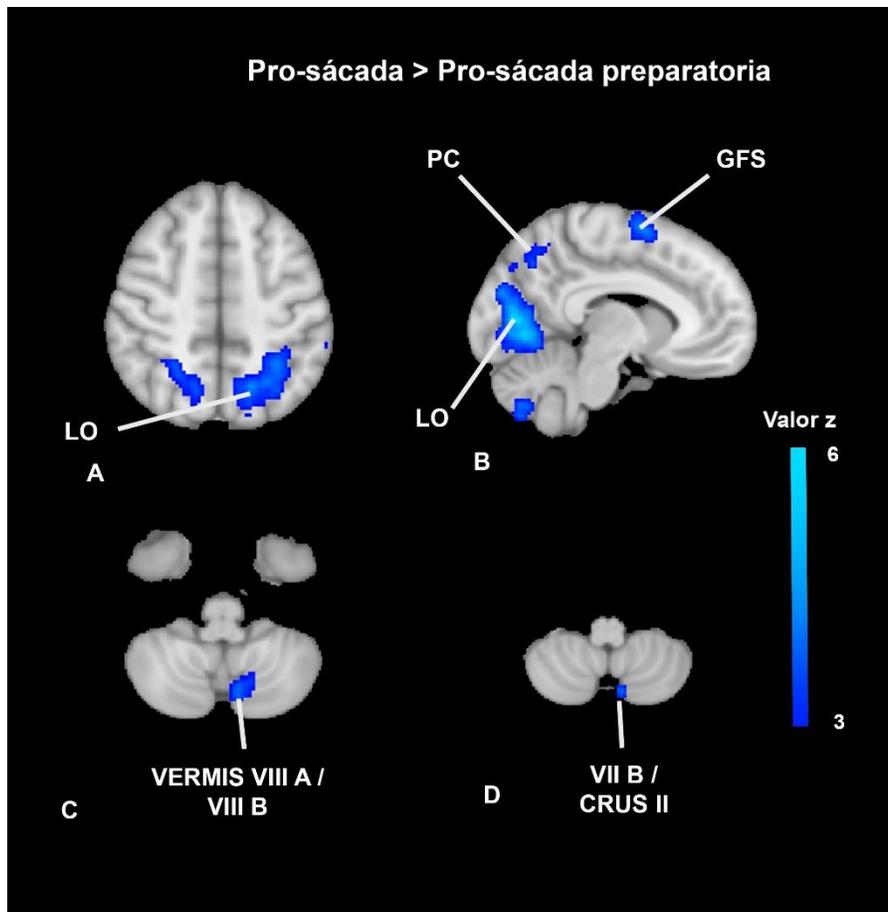


Figura 23. Resultados del contraste de la condición de pro-sácada menos la condición de pro-sácada preparatoria. A) Corte transversal donde se muestra los clusters del Lóbulo Occipital (LO, -6,-76,8). B) Corte sagital donde se muestra el Giro Frontal superior (GFS, -12,2,70) y el Pre cuneo (PC). C) Corte transversal a nivel del cerebelo que muestra el lóbulo cerebeloso VIII A y B (VIII A / VIII B, -8,-70,-46). D) Corte transversal a nivel del cerebelo que muestra la región VIIB y CRUS I del cerebelo (VII/CRUS II, -8,-74,-44). El valor z representa los clusters activados con un umbral de significancia de 0.05. La cantidad de participantes fue N= 16.

En la **tabla 10** se muestran las estructuras del tejido nervioso que corresponden a los voxeles de valores máximos que sobrepasaron el umbral estadístico proyectadas al atlas anatómico de Talarach y MNI 152 1 mm (Lancaster et al., 2000; Mazziotta et al., 2001).

Valor Z	Talarach			MNI
	X	Y	Z	
5.73	-6	-76	8	Lóbulo occipital izquierdo 94% Lóbulo occipital
5.46	-10	-70	0	Lóbulo occipital Giro lingual materia gris BA 18 94% Lóbulo occipital 1% Lóbulo parietal
5.11	-12	2	70	Giro frontal superior 65% Lóbulo frontal
4.18	24	-56	56	Lóbulo parietal Precuneo Lóbulo parietal
4.51	54	6	36	Giro precentral BA 6 76% Lóbulo frontal
4.69	-56	4	34	Giro pre central izquierdo BA 6 53% Lóbulo frontal
4.23	-8	-74	-44	Cerebelo izquierdo Lóbulo semilunar inferior 93% Cerebelo 60% Lóbulo VIIb izquierdo 20% Crus II izquierdo
4.21	-8	-70	-46	- 43% Lóbulo VIIb izquierdo 37% Lóbulo VIIIa izquierdo 10% Lóbulo VIIIb izquierdo 5% Vermis VIIIa
4.12	-8	-74	-52	- 52% Lóbulo VIIIb izquierdo 5% Lóbulo VIIIa izquierdo 5% Crus II izquierdo

Tabla 10. Se muestran los principales voxels con valores máximos obtenidos del análisis de segundo nivel, así como sus estructuras indicadas en los atlas anatómicos. La comparación se realizó sustrayendo la condición de pro-sácada preparatoria a la condición de pro-sácada. Se muestran las etiquetas obtenidas de los atlas anatómicos de Talarach y MNI 152 que representan imágenes estructurales promedio del tejido encefálico.

La segunda comparación en este rubro comprende la comparación de la anti-sácada menos la anti-sácada preparatoria. Este contraste se muestra en la **figura 24**.

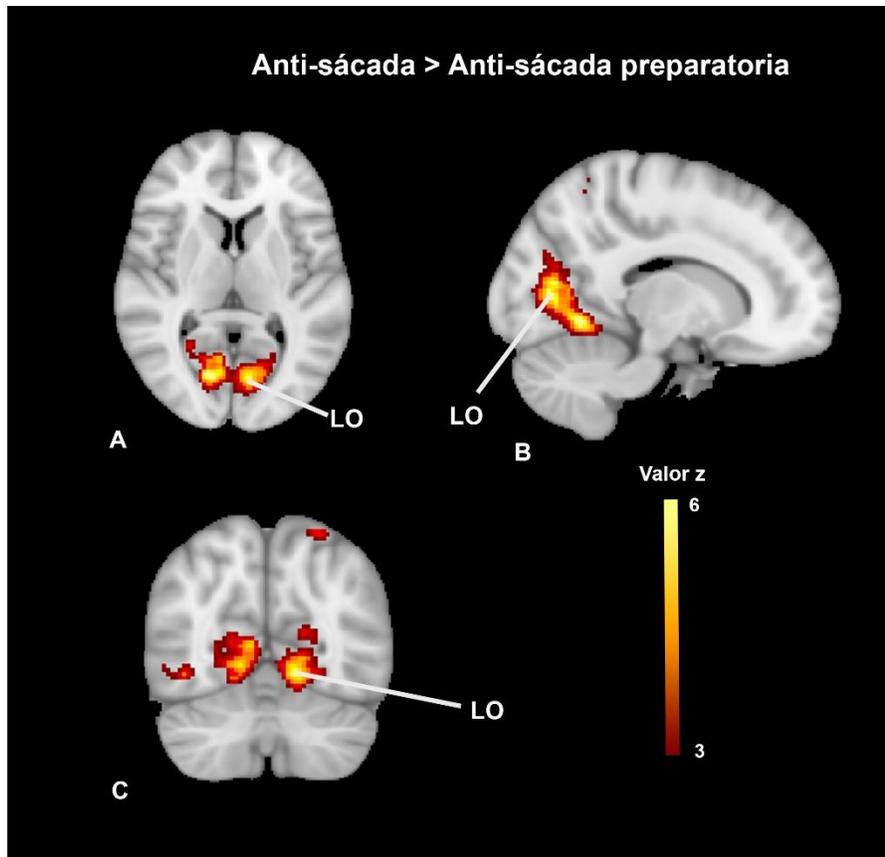


Figura 24. Resultados del contraste de la condición de anti-sácada menos la condición de anti-sácada preparatoria. La figura muestra diferentes cortes donde se aprecian las estructuras anatómicas. Lóbulo occipital (LO, 16,-72, 8). El valor z representa los clusters activados con un umbral de significancia de 0.05. La cantidad de participantes fue N= 16.

En la **tabla 11** se muestran las estructuras del tejido nervioso que corresponden a los voxeles con valores máximos que sobrepasaron el umbral estadístico proyectadas al atlas anatómico de Talarach y MNI 152 1 mm (Lancaster et al., 2000; Mazziotta et al., 2001).

Valor Z	Coordenadas			Talarach	MNI
	X	Y	Z		
5.45	16	-72	8	Lóbulo occipital Cuneo	90% Lóbulo occipital
5.38	-12	-66	-6	Lóbulo occipital	87% Lóbulo occipital 3% Lóbulo parietal
4.79	-8	2	70	Lóbulo frontal superior	65% Lóbulo frontal

				izquierdo Giro frontal superior BA6	
4.54	-34	-6	50	Giro precentral	79% Giro frontal
4.2	52	-66	-6	Lóbulo occipital derecho Giro occipital medio	39% Lóbulo occipital 38% Lóbulo temporal
5.03	-26	-58	62	Lóbulo parietal izquierdo Lóbulo parietal superior	71% Lóbulo parietal
4.2	-46	-72	-6	Giro occipital medio	83% Lóbulo occipital
4.02	28	-54	64	Lóbulo parietal derecho BA 7 Lóbulo parietal superior	69% Lóbulo parietal

Tabla 11. Se muestran los principales voxeles con valores máximos obtenidos del análisis de segundo nivel, así como sus estructuras indicadas en los atlas anatómicos. La comparación se realizó sustrayendo la condición de anti-sácada preparatoria a la condición de anti-sácada. Se muestran las etiquetas obtenidas de los atlas anatómicos de Talarach y MNI 152 que representan imágenes estructurales promedio del tejido encefálico.

12.5.6 Contrastes adicionales

De forma complementaria se realizaron contrastes adicionales para apoyar la discusión en puntos cruciales. Sin embargo, estos no se presentan debido a que no arrojaron clusters anatómicos significativos. Los contrastes adicionales están en la **tabla 12**.

Contrastes adicionales		
Pro-sácada preparatoria	>	Pro-sácada
Anti-sácada preparatoria	>	Anti-sácada
Pro-sácada	>	Anti-sácada
Anti-sácada	>	Pro-sácada

Tabla 12. Se muestran los contrastes adicionales analizados que no obtuvieron voxeles significativos.

Los contrastes realizados en este apartado se retomarán en la sección de discusión debido a las implicaciones teóricas y conceptuales que representan.

13. Discusión

El presente trabajo comprende una aproximación al problema de la participación del cerebelo y estructuras cerebrales al control del movimiento ocular. En la literatura se ha propuesto que el movimiento puede dividirse en 2 componentes: un componente de tipo automático y un componente de tipo voluntario (D'Ostilio & Garraux, 2012; Kaneko & Tomonaga, 2014); este modelo se ha trasladado al control del movimiento oculares (Alahyane et al., 2014; Munoz & Everling, 2004). El movimiento automático es desencadenado por estímulos externos, se caracteriza por conducta poco flexible, menor modulación cognitiva, conducta más estereotipada y que corresponde con estructuras cerebrales basales. Mientras tanto el movimiento voluntario o controlado, requiere de la modulación cognitiva, por tanto, a pesar de ser menos eficaz, cuenta con una mayor flexibilidad en su ejecución y al mismo tiempo involucra control interno de parte del sujeto (Coe & Munoz, 2017). Estas condiciones fueron modeladas en este trabajo usando la tarea PAS incluyendo sus condiciones preparatorias.

Durante el presente trabajo se mostró que existen clusters de voxels en el tejido cerebeloso que estadísticamente están relacionados con la PAS, de forma más importante en las condiciones de preparación. La principal conclusión es que el cerebelo no solo participa en el control del movimiento sacádico como clásicamente se ha demostrado (Beh et al., 2017; Dell'Osso, 2019; Kheradmand & Zee, 2011), también participa en la preparación del movimiento debido a que muestra actividad inclusive en las condiciones donde no se realiza el movimiento sacádico. Sin embargo, la función que realice en la tarea es lo que toma el punto central en la discusión.

Como se ha mostrado (Benagiano et al., 2018; Roostaei et al., 2014; Stoodley & Schmahmann, 2018), el cerebelo tiene una aparente homogeneidad histológica y debido a que contiene más del 80% de las neuronas del encéfalo, lo mantienen como una estructura muy enigmática en sus funciones. De acuerdo con Ito (Ito, 2008), el cerebelo es la estructura que permite controlar el movimiento sin necesidad de retroalimentación sensorial: es una estructura que contiene modelos

internos de los comandos del movimiento. Bajo este esquema, el cerebelo no solo contiene información para controlar el movimiento directamente sino también, información acerca de su retroalimentación sensorial y cognitiva. Nuestros resultados respaldan esta hipótesis además de sugerir una participación en el movimiento automático y voluntario, así como en su preparación.

Los clusters obtenidos en el análisis funcional del cerebelo muestran actividad en regiones que no están directamente asociadas con el movimiento ocular y la ejecución de las sácadas. Se discutirán en primer lugar los resultados conductuales y posteriormente los resultados funcionales tal y como fue planteado en las hipótesis.

13.1 La respuesta ocular

Los resultados conductuales muestran que nuestros participantes se comportan de manera muy similar a lo reportado en otros trabajos que emplean la misma tarea dentro del resonador. Como ejemplo están los trabajos de Connolly y colaboradores (Connolly et al., 2005; Connolly et al., 2002) donde se reporta que los tiempos de reacción rondan hasta los 450 ms dependiendo de la condición de que se hable. En el presente trabajo, los tiempos de reacción tuvieron como media 301 ms para la condición de pro-sácada y de 431 ms para la condición de anti-sácada. Sin embargo, cabe resaltar que las latencias de respuesta son mayores a las reportadas en la tareas fuera del resonador (Coe & Munoz, 2017) las cuales rondan entre 200 y 250 ms para la condición de pro-sácada y 300 y 350 ms en la condición de anti-sácada. Como se demuestra en algunos trabajos, esto puede deberse principalmente a las características de iluminación y contraste de los estímulos visuales presentados (Bell, Meredith, Van Opstal, & Munoz, 2006; Marino & Munoz, 2009). Debido a que en nuestro caso se empleó un equipo diferente a otros trabajos, es posible que esto ejerza cierto efecto en las latencias. A pesar de ello, esto no impactó de ninguna forma en el comportamiento general de la tarea ya que tanto la cantidad de errores como los tiempos de reacción

fueron diferentes en las CP y CA tal y como se planteó en las hipótesis conductuales.

13.2 Proporción de errores

Como se mostró en los resultados, la cantidad de errores fue estadísticamente diferente al comparar la condición de pro-sácada contra la condición de anti-sácada ($P= 0.001$, con una prueba de chi cuadrada). Esto indica que en general, la condición de anti-sácada mostro una mayor cantidad de errores que la condición de pro-sácada. Esto se ha reportado en la literatura debido a que la condición de anti-sácada requiere de un control motor voluntario para realizarse (Coe & Munoz, 2017). En los casos donde se comete un error en la pro-sácada, se ha hipotetizado que el sistema de movimientos automáticos no logra inhibirse correctamente por lo que se realiza una sácada hacia el estímulo objetivo. En el presente trabajo, el análisis funcional estuvo guiado por la conducta ocular por lo que no se consideran si los errores que se cometieron fueron corregidos posteriormente.

Un punto importante a discutir es la baja cantidad de errores en ambas condiciones (4.6% para CP y 10.5% CA). Esto fue esperado ya que al tratarse de sujetos sanos y jóvenes, la proporción de errores debe de mantenerse muy baja en comparación de poblaciones con alguna enfermedad neurodegenerativa (Vaca-Palomares et al., 2017) o adultos mayores (Fernandez-Ruiz et al., 2018). Esto refuerza la idea de que la tarea se comportó de forma análoga a lo reportado con anterioridad, sin embargo, esta baja cantidad de errores no permitió realizar un análisis para comparar las condiciones de errores y condiciones de aciertos en las mediciones funcionales. Este puede ser una comparación importante al hablar del cerebelo por lo que en trabajos posteriores se puede implementar una variación en la tarea que permita incrementar el número de errores tal y como se realiza en la PAS con macacos (Kunimatsu et al., 2016). Esto con la finalidad de que el contraste entre errores y aciertos tenga una proporción de ensayos más similar y que no disminuya la potencia estadística por este motivo (Dale, 1999).

13.3 Tiempos de reacción

La comparación estadística de los tiempos de reacción arrojó una diferencia entre las dos condiciones: condición de pro-sácada y la condición de anti-sácada ($P= 0.003$ con la prueba de U de Mann-Whitney). Al comparar las medias, hay evidencia para proponer que los tiempos de reacción de la pro-sácada fueron menores respecto a la condición de anti-sácada. Esto tiene sustento en la literatura ya que una de las suposiciones principales de la PAS es que la condición de movimiento controlado (anti-sácada) en general requiere más tiempo para ejecutarse (Coe & Munoz, 2017). Este hecho se ve reflejado en nuestras comparaciones.

De la misma manera se realizó una comparación entre las distribuciones acumuladas de la CP como de la CA con una evaluación K-S y se encontró evidencia estadística ($P= 0.01$) para proponer que ambas distribuciones son diferentes. Esto nos lleva a sugerir que los tiempos de reacción de la CP y CA son diferentes en los aciertos, sin embargo, no se encontró evidencia de una distribución diferente de tiempos de reacción para los errores. Al parecer, los tiempos de reacción de los errores son similares: en el modelo es posible explicar estos resultados debido a que los errores no representan un parámetro asociado completamente a la demanda cognitiva, sino más bien representan que uno de los sistemas no ejecuto su función correctamente, en otras palabras, no se inhibió la conducta adecuadamente (Kunimatsu et al., 2016).

Las comparaciones tanto de la proporción de errores como de los tiempos de reacción de los participantes muestran una diferencia entre la CP y CA, sugiriendo que la pro-sácada es en general más rápida y sujeta a menos errores si se compara con la anti-sácada. Esto permite aceptar las hipótesis conductuales 1 y 2 mostrando que la tarea implementada fue análoga a lo reportado en la literatura, por lo que las comparaciones funcionales tuvieron sustento conductual para realizarse.

13.4 Respuesta hemodinámica

Los contrastes funcionales que se realizaron estuvieron completamente dirigidos por los periodos validos de la conducta ocular. A pesar de las dificultades en la toma de registro, todos los ensayos incluidos en el análisis tienen conducta ocular, por lo que se asegura que la ejecución de los participantes dirigió completamente los contrastes funcionales. Las primeras comparaciones estuvieron encaminadas a responder las hipótesis principales y son las que se discuten a continuación.

13.5 Comparaciones de conducta sacadica y periodo de fijación

Las comparaciones realizadas entre la conducta sacadica y los periodos de fijación fueron hechas con la misma dirección de trabajos anteriores (Alahyane et al., 2014; Fernandez-Ruiz et al., 2018). Se restó la condición de fijación a las condiciones de actividad: CP, CA, pro-sácada preparatoria y anti-sácada preparatoria. Como se muestran en las figuras 18 a 21 los clusters obtenidos pueden encontrarse tanto en regiones corticales como en regiones subcorticales, incluido el cerebelo.

Como se describió en el método, el periodo en el cual se modelo la respuesta hemodinámica comprendió desde el momento en el que apareció el estímulo objetivo hasta el momento donde iniciaba la fijación final de cada ensayo. Los clusters obtenidos tanto en la CP como en la CA reflejan 2 estructuras corticales importantes: la región parietal superior y el giro frontal medio que incluye el área de Brodmann 6, también llamada corteza prefrontal dorso lateral en la nomenclatura cortical. Mientras que las regiones subcorticales comprenden clusters en los núcleos de la base en especial el pútamen y el núcleo caudado. De forma general, se puede corroborar que las estructuras corticales y subcorticales que se han reportado en otros trabajos fueron replicadas en este trabajo (Alahyane et al., 2014; Coe & Munoz, 2017; Connolly et al., 2005). El circuito frontal es el que principalmente se ha asociado con el control voluntario y con la preparación del movimiento sacádico. De la misma forma, las estructuras

parietales y los ganglios basales están asociadas con el movimiento ocular directamente. Los clusters que se reportan en este trabajo son bilaterales y simétricos respecto al eje sagital.

Respecto al cerebelo, en estas comparaciones los valores máximos de los clúster no arrojaron coordenadas significativas a pesar de que algunos clusters son mostrados en el mapa de activación. Esto es interesante debido a que algunos autores han reportado que el cerebelo es una estructura que aparece constantemente en las tareas PAS pero no se reporta su actividad (Jamadar et al., 2013). Esto podría explicar la razón de porque en la literatura, la atención se centra en los clusters corticales.

13.6 Condiciones preparatorias y condición de fijación

Las condiciones de preparación no implican una respuesta ocular y su descripción tiene como base las mediciones fisiológicas que se realicen. Nuestros datos mostraron que tanto la actividad preparatoria de pro-sácada como de anti-sácada muestran menos clúster y de menor extensión en comparación de las condiciones de conducta. Esto tiene congruencia con la propuesta de Connolly et al (Connolly et al., 2005; Connolly et al., 2002) debido a que los clusters de regiones en los ganglios basales desaparecen casi por completo. La propuesta indica que el circuito de los núcleos basales, colículos, y estructuras subcorticales controlan directamente el movimiento ocular, por lo que si no realiza la respuesta ocular, estas estructuras no participan directamente (Coe & Munoz, 2017), idea que esta apoyada por los datos del presente trabajo.

Los clusters principales se encuentran en regiones corticales y comprenden el área parietal (inferior en el caso de la pro-sácada preparatoria) y el giro frontal medio que incluye el área de Brodmann 6 (en ambas condiciones preparatorias). De acuerdo con los trabajos anteriores, las estructuras que son relevantes en la actividad preparatoria se encuentran en la región frontal (incluido el campo ocular frontal) y la corteza parietal, más específicamente el surco intraparietal (Connolly et al., 2005; Connolly et al., 2002). Nuestros datos replican esta afirmación

respecto a ambas estructuras, sin embargo, en nuestro trabajo la aparición de la corteza parietal en la condición de pro-sácada preparatoria es menos extendida y unilateral, a diferencia de la condición de anti-sácada. De forma complementaria, otra estructura importante en la condición de anti-sácada preparatoria corresponde con el precuneo el cual ha sido consistentemente encontrado en otros trabajos (Jamadar et al., 2013). La activación del precuneo en la anti-sácada se ha asociado a la inhibición del movimiento contralateral para la ejecución del movimiento voluntario, debido a su estrecha relación con las tareas viso espaciales (Reuter, Kaufmann, Bender, Pinkpank, & Kathmann, 2010), sin embargo otros autores sugieren que, debido a que el precuneo es una estructura muy variable en su localización anatómica, podría representar solo una extensión de la corteza intra parietal (Jamadar et al., 2013). La consistente activación en las condiciones de conducta ocular, así como en la anti-sácada preparatoria de nuestros datos apoyarían la segunda hipótesis, sin embargo, esta estructura puede ser de especial interés en futuros trabajos.

Respecto al cerebelo, nuestros datos mostraron que tiene actividad en ambas condiciones de preparación: en la condición de pro-sácada preparatoria se encuentran clusters que se extienden bilateralmente sobre el lóbulo VI lateral y Crus I. Por otro lado, en la condición de anti-sácada preparatoria los clusters son más extensos y además del lóbulo VI y Crus I, también incluyen Crus II lateral y más cercana al vermis. Esta aparente diferencia entre ambas condiciones implica elementos conceptuales que se discutirán conjuntamente en la sección siguiente. De forma general, nuestra tarea parece haber replicado los datos mostrados en trabajos anteriores y por lo tanto demuestra su analogía y similitud respecto a sus conclusiones en las estructuras corticales, sin embargo, los clusters cerebelosos son datos novedosos los cuales brindan evidencia de la participación del cerebelo en la preparación del movimiento.

Dos elementos corticales y de núcleos basales que no se discutirán en extenso en este trabajo pero que son estructuras de especial interés en la literatura: la corteza insular y la falta de actividad en la sustancia nigra (Jamadar et al., 2013). Nuestros datos también replican el comportamiento de estas

estructuras y dado que no siempre se reportan, su hallazgo puede ser un punto de discusión a considerar en un análisis posterior de los presentes datos.

13.7 Participación del cerebelo.

En la revisión de la literatura acerca de la PAS, el cerebelo es una estructura que no siempre se reporta en las mediciones y contrastes funcionales (Jamadar et al., 2013). En el meta análisis de Jamadar et al se sugiere que la omisión del cerebelo puede deberse al mayor interés en las estructuras corticales, aunque no se discute más al respecto.

Nuestros resultados sugieren que los clusters del cerebelo solo resultan significativos al contrastar las condiciones de preparación contra la fijación, pero no en el contraste de las condiciones de conducta. Algo a resaltar es que la exploración visual de las condiciones de conducta revela clusters de actividad cerebelosa, pero no sobreviven la corrección estadística para ser considerados significativos. Puede ser posible que los clusters corticales de las condiciones de conducta contengan los voxeles de mayor significancia estadística en comparación de los voxeles cerebelosos. No necesariamente implicaría que el cerebelo no participa en estas condiciones, sino más bien, que la diferencia de señal hemodinámica, no sea tan grande como la localizada en las regiones corticales.

Sin embargo, es interesante que el cerebelo parece no estar en primer plano dentro de los análisis de las condiciones de conducta, tal y como se ha reportado anteriormente (Jamadar et al., 2013) o por lo menos, no es reportado por los hallazgos. La alta concentración de clusters significativos en la corteza puede ser razón suficiente para omitir un análisis dirigido al cerebelo. En comparación, las condiciones de preparación muestran actividad cerebelosa evidente. Junto con los clusters localizados en la corteza, los clusters cerebelosos son los más importantes en las condiciones de preparación y las regiones anatómicas del cerebelo a donde pertenecen, tienen un papel en la cognición (Stoodley & Schmahmann, 2018; Stoodley et al., 2012).

De acuerdo a la literatura, las estructuras cerebelosas asociadas directamente con el control del movimiento se distribuyen en los lóbulos anteriores que van del I al VI y el VIII (Stoodley et al., 2012). De la misma forma, las regiones del vermis oculomotor, el flóculo, y la úvula, son estructuras asociadas particularmente con el control del movimiento sacádico y se distribuyen medialmente en el cerebelo (Ait Khelifa-Gallois et al., 2015; Benagiano et al., 2018; Manto et al., 2012). De hecho, esta distribución parece construir una parcelación funcional donde las distintas regiones del cuerpo se representan en el cerebelo: una corresponde a los lóbulos anteriores y la otra en los lóbulos más posteriores, formando una arquitectura que podría describirse como en espejo (Buckner, 2013). Toman especial relevancia las regiones que están en medio de las regiones motoras, estas son parte del lóbulo VI y las regiones de Crus I y Crus II del lóbulo VII. Estas regiones han sido particularmente asociadas a la ejecución de tareas cognitivas y al mismo tiempo son estructuras cuya conexión proyecta hacia los núcleos internos del cerebelo, después hacia el puente, el tálamo y posteriormente a regiones frontales de asociación (Buckner, 2013; Jamadar et al., 2013). Consistentemente, Crus I/II son regiones muy especiales en la descripción neuroanatómica ya que su tamaño es proporcional con el tamaño de las regiones de asociación en la corteza cerebral a las cuales proyectan y reciben proyección. De acuerdo con varias revisiones (Buckner, 2013; King, Hernandez-Castillo, Poldrack, Ivry, & Diedrichsen, 2019; Koziol et al., 2014; Stoodley & Schmahmann, 2018; Stoodley et al., 2012) existe una estrecha relación funcional entre las áreas de asociación frontales y Crus I/II (Buckner, 2013). Incluso se ha propuesto que existe un loop funcional entre las regiones frontales y estas regiones cerebelosas cruciales en la preparación del movimiento (Gao et al., 2018). Esta idea brinda un marco funcional que explicaría porque en las condiciones de preparación, los principales clusters de actividad permanecen en las regiones frontales y Crus I/II.

Para la preparación de la pro-sácada y anti-sácada se mantiene latente la expectativa del participante para realizar el movimiento sacádico. Esto requiere de un control voluntario y una demanda atencional sobre la aparición del estímulo

objetivo. La forma en cómo se conecta funcionalmente las regiones de Crus I/II y los lóbulos frontales es mediante una vía contralateral que pasa por el puente y el tálamo pero que solo parece mostrar actividad funcional en el tejido de donde provienen y donde llegan (cerebelo y corteza cerebral). En este caso, nuestros datos respaldan la hipótesis demostrada en roedores donde las estructuras cerebelosas y el lóbulo frontal tienen una estrecha relación para la preparación del movimiento (Gao et al., 2018). En el trabajo realizado por Gao y colaboradores, se muestra como la actividad de la corteza motora se correlaciona con la preparación de un movimiento de lengüeteo, sin embargo, esta actividad de la corteza motora depende de regiones cerebelosas como el núcleo fastigial. La inhibición de la actividad del núcleo fastigial impacta en la preparación del movimiento pero no en el movimiento en sí mismo, sugiriendo que existe una estrecha relación funcional entre estructuras cerebelosas y la corteza motora en la preparación de un movimiento (Gao et al., 2018). Esto nos lleva a sugerir que el loop funcional cerebelo-corteza motora puede ser consistente en diferentes movimientos, sin embargo, la salida de estas conexiones parece estar parcelada en los diferentes núcleos del cerebelo, además de que esta arquitectura se mantiene en diferentes linajes de mamíferos.

Por otro lado, la principal diferencia entre los clusters de la condición de preparación de la pro-sácada y anti-sácada en el cerebelo, está en la aparición de la región Crus II en la anti-sácada. Esto habla de una diferencia en la forma de preparación del sistema. Típicamente las regiones de Crus I/II del cerebelo han sido reportadas principalmente en tareas de generación de verbos a partir de sustantivos (Stoodley & Schmahmann, 2018; Stoodley et al., 2012) y en otros casos, asociadas a tareas de movimiento biológico (King et al., 2019). De acuerdo con King y colaboradores (King et al., 2019), que evaluaron la actividad funcional cerebelosa con una batería cognitiva en sujetos sanos, las regiones de Crus I/II se asocian principalmente a tareas que requieren una demanda atencional. Esto corresponde con Stoodley y colaboradores que encontraron actividad de las regiones Crus I/II en su tarea de generación de verbos y de memoria de trabajo (Stoodley et al., 2012). Nuestros datos se ajustan muy bien a estas propuestas

debido a que la condición de preparación se puede reinterpretar como una tarea que requiere de una alta demanda atencional, en contraste con las condiciones de conducta donde el estímulo a responder aparece muy poco tiempo después de la clave (200 ms). En otras palabras, si el objetivo aparece, la demanda atencional disminuye ya que el sistema ejecuta el comando motor; en contraste, si el objetivo no aparece como en el caso de las condiciones de preparación, el sujeto debe mantener los recursos atencionales a la expectativa de que aparezca en uno de los dos lados, por lo que la demanda atencional se mantiene por un periodo de tiempo más largo, permitiendo que la actividad pueda mostrar un cambio de la respuesta hemodinámica en las estructuras cerebelosas. Esto explicaría porque las regiones como Crus I/II son más prominentes en las condiciones de preparación sobre las condiciones de ejecución: en las condiciones de ejecución, su participación no se mantiene latente por un periodo suficientemente largo para ser medido con la técnica de resonancia. Por esta razón, la actividad de Crus I/II de nuestros datos toma especial relevancia para proponerlas como regiones cuya función está relacionada con el mantenimiento de la atención y que tienen una estrecha relación con las regiones de asociación frontales caracterizadas para la misma finalidad. Esta cuestión ha sido abordada en otros trabajos (Coe & Munoz, 2017; Jamadar et al., 2013) donde se ha sugerido que la actividad cerebelosa de las regiones oculomotoras podrían estar sub reportadas porque la técnica de IRMF no es suficientemente sensible para capturar esta actividad. Esto sería un caso similar a lo que sucede en los núcleos basales y la sustancia nigra (Jamadar et al., 2013). Estas estructuras son de especial importancia ya que en los estudios de electrofisiología, tanto el cerebelo como los núcleos basales son estructuras consistentemente reportadas (Kunimatsu et al., 2016).

Para aproximarnos a esta pregunta se realizaron contrastes adicionales mostrados en las **figuras 22 y 23**, en estos contrastes se resta la actividad en las condiciones de preparación con las condiciones de conducta con el objetivo de explorar cual actividad sobrevive. La dirección de estos contrastes se realizó en ambos sentidos: restando las condiciones de preparación de las condiciones de conducta y viceversa, sin embargo, en nuestros datos solo sobrevive actividad

cuando se resta la condición de preparación a las condiciones de conducta. Para la condición de pro-sácada, la actividad cerebelosa que se mantuvo en este contraste se situó en el vermis medial que incluye algunas regiones del lóbulo VIII. Esta región incluye alguna porción de Crus II en menor medida y a pesar de que corresponde con una estructura asociada con una representación motora y de movimientos oculares, es diferente con el lóbulo VI reportada en trabajos de movimiento sacádicos continuos (King et al., 2019). La actividad del lóbulo VI se reporta mas consistentemente en diseños de tarea donde los movimientos oculares son durante periodos de tiempo largos (~15-20s) por lo que no son tareas completamente análogas a la PAS (King et al., 2019).

Por otro lado, no se encontraron clusters significativos en el cerebelo al restar la condición de preparación de la condición de conducta en la anti-sácada. Esto puede deberse a que los clusters de las condiciones de anti-sácada realmente no están sobre un umbral estadístico suficiente para sobrevivir la corrección. Estas descripciones permiten sugerir posibles funciones para el cerebelo al integrar tanto los resultados mostrados en este trabajo, como la literatura que hay disponible.

13.8 El modelo funcional del cerebelo

Gran parte de las propuestas directas sobre el funcionamiento del cerebelo derivan de las investigaciones electrofisiológicas en modelos animales. Una de las más relevantes para este trabajo es la propuesta de Kunimatzu y colaboradores (Kunimatsu et al., 2016). Este grupo demuestra que las neuronas del núcleo dentado posterior en macacos son indispensables para la anti-sácada. En el momento de realizar una anti-sácada, son necesarios los grupos neuronales del dentado para realizar una correcta inhibición de la respuesta automática. Más aun, las frecuencias de disparo de estas neuronas correlacionan con el correcto desempeño: si estas neuronas no disparan con una frecuencia suficiente, el macaco aumenta su probabilidad de cometer un error. Convergentemente, si se inhibe la actividad local por la inyección de un agonista Gabaérgico, los macacos

cometen más errores (Kunimatsu et al., 2016). Para este grupo, la actividad inhibitoria del dentado es crucial para la anti-sácada, sin embargo, la relación funcional del dentado con el sistema cortical y de núcleos basales aún no es clara. Una posibilidad es que la participación del núcleo dentado sea exclusiva de los movimientos oculares. Por ejemplo, si contrastamos los resultados de Kunimatsu et al. (2016) con los de Gao et al. (Gao et al., 2018), la participación del núcleo dentado parece solo estar asociada a los movimientos oculares. Si se inhibe la actividad del núcleo dentado en una tarea de inhibición de la conducta de lengüeteo, esto no genera algún efecto en un roedor. En este último caso, el núcleo fastigial parece ser crucial en esta conducta particular (Gao et al., 2018). Considerando las limitaciones de las comparaciones trans especie, una posibilidad puede ser que el cerebelo este parcelado somatotópicamente y esta parcelación se mantenga en los núcleos profundos.

De acuerdo con la descripción neuroanatómica, los núcleos profundos son la principal salida de las señales del cerebelo hacia la corteza cerebral (Buckner, 2013; Gao et al., 2018) por lo que estos núcleos representarían un punto intermedio entre las regiones de la corteza cerebelosa y la corteza cerebral, incluidos los Crus I/II. El trabajo de Kunimatsu et al (Kunimatsu et al., 2016) también sugiere que el cerebelo efectivamente tiene una participación en la preparación de la conducta debido a que la actividad del dentado sucede antes de la ejecución de la anti-sácada. A diferencia de la actividad del tálamo y los ganglios basales cuya actividad corresponde con el momento del movimiento ocular, el dentado tiene su pico de actividad hasta 200ms antes de realizada la respuesta.

Esto correspondería muy bien con la actividad cerebelosa en las condiciones de preparación de este trabajo: la actividad cerebelosa está más relacionada con el periodo previo a la sácada más que a la respuesta sacádica en sí misma. Esto podría indicar que la actividad preparatoria ocurrida en el cerebelo, de alguna forma está estrechamente asociada con el campo ocular frontal para la correcta preparación de la sácada y que posteriormente las estructuras subcorticales dirijan el movimiento, junto con la región oculomotora del cerebelo.

Sin embargo, una explicación complementaria puede ser que lo que hemos nombrado como “preparación” sea más bien una inhibición del movimiento sacádico. Si consideramos al cerebelo como una estructura donde se almacenan programas motores internos (Ito, 2008), no solo debería contener los comando motores de ejecución como lo que contendría el lóbulo VI y la región oculomotora, sino además ejercer un control sobre la inhibición de esos mismos comandos. Como propone Shmahmann (Schmahmann, 1991): el cerebelo debe regular la velocidad, capacidad y consistencia, tanto de los movimientos como de los procesos mentales. Es decir, al realizar una secuencia motora, no solo se está activando una red que retroalimenta el movimiento, sino que un momento antes, se activa una red que retroalimenta la inhibición de la conducta que no es pertinente para la tarea que se está realizando, lo que podría explicar porque en las condiciones de preparación los clusters son más significativos: se está manteniendo activa esta red de retroalimentación inhibiendo cualquier movimiento en espera de la aparición del objetivo.

14. Conclusión

El presente trabajo tuvo como objetivo medir la actividad hemodinámica del cerebelo durante las condiciones de ejecución y preparación de la PAS. Encontramos una actividad en las regiones de Crus I/II durante las condiciones de preparación del movimiento ocular lo que permite sugerir que el cerebelo tiene una participación activa, no solo en la ejecución del movimiento sino también en la preparación de este. Estas regiones no están típicamente asociadas con el control motor de las sácadas por lo que su participación debería estar enmarcada en un dominio más de tipo cognitivo. Dos posibilidades son las que permiten explicar su participación: como regiones que están funcionalmente vinculadas con la corteza motora y los campos oculares frontales para a preparación del movimiento, y la inhibición de respuestas que no son pertinentes o como regiones asociadas con el mantenimiento de la atención. A pesar de que esta cuestión no es posible abordarla directamente con los datos presentados, este trabajo demostró que la

función cerebelosa va más allá de solo el control del movimiento sacádico, cuestión que durante años fue ignorada por la literatura.

Este trabajo es un pequeño paso en la investigación sobre la función del cerebelo, campo que en la neurociencia moderna había sido ignorado durante muchos años pero que años recientes ha resurgido, mostrando el papel crucial de esta estructura en el entendimiento del sistema nervioso, no solo en el campo del control movimiento y la cognición, sino también en el entendimiento de la complejidad de la arquitectura nerviosa como base biológica de la mente.

15. Referencias

- Ait Khelifa-Gallois, N., Puget, S., Longaud, A., Laroussinie, F., Soria, C., Sainte-Rose, C., & Dellatolas, G. (2015). Clinical evidence of the role of the cerebellum in the suppression of overt articulatory movements during reading. A study of reading in children and adolescents treated for cerebellar pilocytic astrocytoma. *Cerebellum*, *14*(2), 97-105. doi: 10.1007/s12311-014-0612-1
- Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., Stroman, P. W., & Munoz, D. P. (2014). Developmental improvements in voluntary control of behavior: effect of preparation in the fronto-parietal network? *Neuroimage*, *98*, 103-117. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.008
- Anderson, T. J., & MacAskill, M. R. (2013). Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, *9*(2), 74-85. doi: 10.1038/nrneurol.2012.273
- Andreu-Perez, J., Solnais, C., & Sriskandarajah, K. (2016). EALab (Eye Activity Lab): a MATLAB Toolbox for Variable Extraction, Multivariate Analysis and Classification of Eye-Movement Data. *Neuroinformatics*, *14*(1), 51-67. doi: 10.1007/s12021-015-9275-4
- Armony, L. T. M., D; Hernandez, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, *4*(2), 36-50. doi: 10.5579/rnl.2012.010
- Arrington, R. I. (2009). ViewPoint EyeTracker: Software User Guide.
- Balsters, J. H., & Ramnani, N. (2008). Symbolic representations of action in the human cerebellum. *Neuroimage*, *43*(2), 388-398. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.010
- Baumann, O., Borra, R. J., Bower, J. M., Cullen, K. E., Habas, C., Ivry, R. B., . . . Sokolov, A. A. (2015). Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*, *14*(2), 197-220. doi: 10.1007/s12311-014-0627-7
- Baumann, O., & Mattingley, J. B. (2012). Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *Neuroimage*, *61*(4), 805-811. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.044
- Beh, S. C., Frohman, T. C., & Frohman, E. M. (2017). Cerebellar Control of Eye Movements. *J Neuroophthalmol*, *37*(1), 87-98. doi: 10.1097/WNO.0000000000000456
- Bell, A. H., Meredith, M. A., Van Opstal, A. J., & Munoz, D. P. (2006). Stimulus intensity modifies saccadic reaction time and visual response latency in the superior colliculus. *Exp Brain Res*, *174*(1), 53-59. doi: 10.1007/s00221-006-0420-z
- Benagiano, V., Rizzi, A., Lorusso, L., Flace, P., Saccia, M., Cagiano, R., . . . Ambrosi, G. (2018). The functional anatomy of the cerebrocerebellar circuit: A review and new concepts. *J Comp Neurol*, *526*(5), 769-789. doi: 10.1002/cne.24361
- Berger, C., Winkels, M., Lischke, A., & Hoppner, J. (2012). GazeAlyze: a MATLAB toolbox for the analysis of eye movement data. *Behav Res Methods*, *44*(2), 404-419. doi: 10.3758/s13428-011-0149-x
- Bernstein, M., King, K., Zhou, X., & Fong, W. (2004). *Handbook of MRI pulse sequences*. USA: Elsevier Academic Press.
- Buckner, R. L. (2013). The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron*, *80*(3), 807-815. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.044
- Buxton, R. B. (2009). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques* (Second Edition ed.). USA: Cambridge University Press, New York.
- Cabeza, R., & Kingstone, A. (2006). *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition (Cognitive Neuroscience)* (2th ed.). USA: MIT press.
- Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A. C., Strick, P. L., Doya, K., . . . Herreros, I. (2017). Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the

- Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *Cerebellum*, 16(1), 203-229. doi: 10.1007/s12311-016-0763-3
- Cameron, I. G., Riddle, J. M., & D'Esposito, M. (2015). Dissociable Roles of Dorsolateral Prefrontal Cortex and Frontal Eye Fields During Saccadic Eye Movements. *Front Hum Neurosci*, 9, 613. doi: 10.3389/fnhum.2015.00613
- Coe, B. C., & Munoz, D. P. (2017). Mechanisms of saccade suppression revealed in the anti-saccade task. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 372(1718). doi: 10.1098/rstb.2016.0192
- Connolly, J. D., Goodale, M. A., Goltz, H. C., & Munoz, D. P. (2005). fMRI activation in the human frontal eye field is correlated with saccadic reaction time. *J Neurophysiol*, 94(1), 605-611. doi: 10.1152/jn.00830.2004
- Connolly, J. D., Goodale, M. A., Menon, R. S., & Munoz, D. P. (2002). Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. *Nat Neurosci*, 5(12), 1345-1352. doi: 10.1038/nn969
- Crigger, B. J. (2000). Declaration of Helsinki revised. *IRB*, 22(5), 10-11.
- Chan, F., Armstrong, I. T., Pari, G., Riopelle, R. J., & Munoz, D. P. (2005). Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(5), 784-796. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.026
- Chen, P. L., & Machado, L. (2016). Age-related deficits in voluntary control over saccadic eye movements: consideration of electrical brain stimulation as a therapeutic strategy. *Neurobiol Aging*, 41, 53-63. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.010
- D'Ostilio, K., & Garraux, G. (2012). Brain mechanisms underlying automatic and unconscious control of motor action. *Front Hum Neurosci*, 6, 265. doi: 10.3389/fnhum.2012.00265
- Dale, A. M. (1999). Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*, 8(2-3), 109-114.
- Dell'Osso, L. F. (2019). Ocular Motor System Control Models and the Cerebellum: Hypothetical Mechanisms. *Cerebellum*, 18(3), 605-614. doi: 10.1007/s12311-018-1001-y
- Duchowski, A. T. (2017). *Eye Tracking Methodology: Theory and Practice* (Third Edition ed.). Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
- Fernandez-Ruiz, J., Peltsch, A., Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., Garcia, A., & Munoz, D. P. (2018). Age related prefrontal compensatory mechanisms for inhibitory control in the antisaccade task. *Neuroimage*, 165, 92-101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.001
- Gao, Z., Davis, C., Thomas, A. M., Economo, M. N., Abrego, A. M., Svoboda, K., . . . Li, N. (2018). A cortico-cerebellar loop for motor planning. *Nature*, 563(7729), 113-116. doi: 10.1038/s41586-018-0633-x
- Habas, C. (2001). [The cerebellum: from motor coordination to cognitive function]. *Rev Neurol (Paris)*, 157(12), 1471-1497.
- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res*, 18(10), 1279-1296.
- Hallett, P. E., & Adams, B. D. (1980). The predictability of saccadic latency in a novel voluntary oculomotor task. *Vision Res*, 20(4), 329-339.
- Henderson, J. M. (2017). Gaze Control as Prediction. *Trends Cogn Sci*, 21(1), 15-23. doi: 10.1016/j.tics.2016.11.003
- Herculano-Houzel, S. (2010). Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. *Front Neuroanat*, 4, 12. doi: 10.3389/fnana.2010.00012
- Hershman, R., Henik, A., & Cohen, N. (2018). A novel blink detection method based on pupillometry noise. *Behav Res Methods*, 50(1), 107-114. doi: 10.3758/s13428-017-1008-1
- Hikosaka, O., Nakamura, K., & Nakahara, H. (2006). Basal ganglia orient eyes to reward. *J Neurophysiol*, 95(2), 567-584. doi: 10.1152/jn.00458.2005

- Hocking, D. R., Corben, L. A., Fielding, J., Cremer, P. D., Millist, L., White, O. B., & Delatycki, M. B. (2014). Saccade reprogramming in Friedreich ataxia reveals impairments in the cognitive control of saccadic eye movement. *Brain Cogn*, *87*, 161-167. doi: 10.1016/j.bandc.2014.03.018
- Ibbotson, M., & Krekelberg, B. (2011). Visual perception and saccadic eye movements. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(4), 553-558. doi: 10.1016/j.conb.2011.05.012
- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci*, *9*(4), 304-313. doi: 10.1038/nrn2332
- Jamadar, S. D., Fielding, J., & Egan, G. F. (2013). Quantitative meta-analysis of fMRI and PET studies reveals consistent activation in fronto-striatal-parietal regions and cerebellum during antisaccades and prosaccades. *Front Psychol*, *4*, 749. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00749
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, *62*(2), 782-790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Kaneko, T., & Tomonaga, M. (2014). Differential reliance of chimpanzees and humans on automatic and deliberate control of motor actions. *Cognition*, *131*(3), 355-366. doi: 10.1016/j.cognition.2014.02.002
- Kardan, O., Henderson, J. M., Yourganov, G., & Berman, M. G. (2016). Observers' cognitive states modulate how visual inputs relate to gaze control. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *42*(9), 1429-1442. doi: 10.1037/xhp0000224
- Kheradmand, A., & Zee, D. S. (2011). Cerebellum and ocular motor control. *Front Neurol*, *2*, 53. doi: 10.3389/fneur.2011.00053
- Kiebel, S. J., & Friston, K. J. (2004). Statistical parametric mapping for event-related potentials (II): a hierarchical temporal model. *Neuroimage*, *22*(2), 503-520. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.02.013
- King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B., & Diedrichsen, J. (2019). Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. *Nat Neurosci*, *22*(8), 1371-1378. doi: 10.1038/s41593-019-0436-x
- Kowler, E. (2011). Eye movements: the past 25 years. *Vision Res*, *51*(13), 1457-1483. doi: 10.1016/j.visres.2010.12.014
- 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*, *13*(1), 151-177. doi: 10.1007/s12311-013-0511-x
- Kunimatsu, J., Suzuki, T. W., & Tanaka, M. (2016). Implications of Lateral Cerebellum in Proactive Control of Saccades. *J Neurosci*, *36*(26), 7066-7074. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0733-16.2016
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., . . . Fox, P. T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*, *10*(3), 120-131. doi: 10.1002/1097-0193(200007)10:3<120::aid-hbm30>3.0.co;2-8
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, *123* (Pt 5), 1041-1050.
- Li, X. (2014). *Functional Magnetic Resonance Imaging Processing*. UK: Springer Dordrecht Heidelberg New York London.
- Lian, Z., & Lauterbur, P. (2000). *Principles of Magnetic Resonance Imaging, A signal processing perspective*. New York: Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.
- Luna, B., Velanova, K., & Geier, C. F. (2008). Development of eye-movement control. *Brain Cogn*, *68*(3), 293-308. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.019

- Manto, M., Bower, J. M., Conforto, A. B., Delgado-Garcia, J. M., da Guarda, S. N., Gerwig, M., . . . Timmann, D. (2012). Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*, *11*(2), 457-487. doi: 10.1007/s12311-011-0331-9
- Marino, R. A., & Munoz, D. P. (2009). The effects of bottom-up target luminance and top-down spatial target predictability on saccadic reaction times. *Exp Brain Res*, *197*(4), 321-335. doi: 10.1007/s00221-009-1919-x
- Marino, R. A., Trappenberg, T. P., Dorris, M., & Munoz, D. P. (2012). Spatial interactions in the superior colliculus predict saccade behavior in a neural field model. *J Cogn Neurosci*, *24*(2), 315-336. doi: 10.1162/jocn_a_00139
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., . . . Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *356*(1412), 1293-1322. doi: 10.1098/rstb.2001.0915
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci*, *5*(3), 218-228. doi: 10.1038/nrn1345
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*, *43*(2), 111-117.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, *53*(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Noiret, N., Vigneron, B., Diogo, M., Vandell, P., & Laurent, E. (2017). Saccadic eye movements: what do they tell us about aging cognition? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *24*(5), 575-599. doi: 10.1080/13825585.2016.1237613
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868-9872. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868
- Onla-or, S., & Winstein, C. J. (2001). Function of the 'direct' and 'indirect' pathways of the basal ganglia motor loop: evidence from reciprocal aiming movements in Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res*, *10*(3), 329-332. doi: 10.1016/s0926-6410(00)00046-x
- Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Hochenberger, R., Sogo, H., . . . Lindelov, J. K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behav Res Methods*, *51*(1), 195-203. doi: 10.3758/s13428-018-01193-y
- Pretegeiani, E., Piu, P., Rosini, F., Federighi, P., Serchi, V., Tumminelli, G., . . . Rufa, A. (2018). Anti-Saccades in Cerebellar Ataxias Reveal a Contribution of the Cerebellum in Executive Functions. *Front Neurol*, *9*, 274. doi: 10.3389/fneur.2018.00274
- Reuter, B., Kaufmann, C., Bender, J., Pinkpank, T., & Kathmann, N. (2010). Distinct neural correlates for volitional generation and inhibition of saccades. *J Cogn Neurosci*, *22*(4), 728-738. doi: 10.1162/jocn.2009.21235
- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., & Minagar, A. (2014). The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *Neurol Clin*, *32*(4), 859-869. doi: 10.1016/j.ncl.2014.07.013
- Rucci, M., McGraw, P. V., & Krauzlis, R. J. (2016). Fixational eye movements and perception. *Vision Res*, *118*, 1-4. doi: 10.1016/j.visres.2015.12.001
- Rucci, M., & Poletti, M. (2015). Control and Functions of Fixational Eye Movements. *Annu Rev Vis Sci*, *1*, 499-518. doi: 10.1146/annurev-vision-082114-035742
- Sans, A., Boix, C., Colome, R., & Campistol, J. (2002). [The contribution of the cerebellum to cognitive function in childhood]. *Rev Neurol*, *35*(3), 235-237.

- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*, *48*(11), 1178-1187. doi: 10.1001/archneur.1991.00530230086029
- Schmahmann, J. D., Macmore, J., & Vangel, M. (2009). Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, *162*(3), 852-861. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.023
- Schutz, A. C., Braun, D. I., & Gegenfurtner, K. R. (2011). Eye movements and perception: a selective review. *J Vis*, *11*(5). doi: 10.1167/11.5.9
- Shafiq-Antonacci, R., Maruff, P., Masters, C., & Currie, J. (2003). Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, *60*(9), 1272-1278. doi: 10.1001/archneur.60.9.1272
- Sharma, R. (2012). *Functional Magnetic Resonance Imaging – Advanced Neuroimaging Applications*. Croatia: InTech.
- Sokolov, A. A., Miall, R. C., & Ivry, R. B. (2017). The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends Cogn Sci*, *21*(5), 313-332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005
- Sparks, D., Rohrer, W. H., & Zhang, Y. (2000). The role of the superior colliculus in saccade initiation: a study of express saccades and the gap effect. *Vision Res*, *40*(20), 2763-2777.
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2018). Functional topography of the human cerebellum. *Handb Clin Neurol*, *154*, 59-70. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage*, *59*(2), 1560-1570. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.065
- Vaca-Palomares, I., Coe, B. C., Brien, D. C., Munoz, D. P., & Fernandez-Ruiz, J. (2017). Voluntary saccade inhibition deficits correlate with extended white-matter cortico-basal atrophy in Huntington's disease. *Neuroimage Clin*, *15*, 502-512. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.007
- Voogd, J., Schraa-Tam, C. K., van der Geest, J. N., & De Zeeuw, C. I. (2012). Visuomotor cerebellum in human and nonhuman primates. *Cerebellum*, *11*(2), 392-410. doi: 10.1007/s12311-010-0204-7
- Watanabe, M., & Munoz, D. P. (2011). Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. *Eur J Neurosci*, *33*(11), 2070-2090. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07691.x
- Xu-Wilson, M., Chen-Harris, H., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2009). Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans. *J Neurosci*, *29*(41), 12930-12939. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3115-09.2009
- Xu, K. Z., Anderson, B. A., Emeric, E. E., Sali, A. W., Stuphorn, V., Yantis, S., & Courtney, S. M. (2017). Neural Basis of Cognitive Control over Movement Inhibition: Human fMRI and Primate Electrophysiology Evidence. *Neuron*, *96*(6), 1447-1458 e1446. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.010

16. Lista de figuras

Figura 1. Tarea Pro/ Anti- Sácada

Figura 2. La fase preparatoria y la fase de ejecución de la PAS

Figura 3. Diseño de un ensayo de la fase preparatoria

Figura 4. Estructuras neuronales involucradas en la PAS

Figura 5. Vector del spin de un átomo

Figura 6. Campo magnético principal y de gradientes en el resonador

Figura 7. Átomos de Hidrogeno sometidos a B_0

Figura 8. Relajación longitudinal T1

Figura 9. Conexiones del cerebelo con la corteza cerebral

Figura 10. Sistema de rastreo ocular

Figura 11. Diseño de la tarea PAS

Figura 12. Calibración del registro ocular

Figura 13. Filtrado de ruido por medio del ancho pupilar

Figura 14. Señal de respuesta ocular filtrada

Figura 15. Proporción de aciertos y errores en las condiciones de respuesta ocular

Figura 16. Histograma de los tiempos de reacción de la conducta de pro-sácada

Figura 17. Histograma de los tiempos de reacción de la conducta de anti-sácada

Figura 18. Frecuencias acumuladas de los tiempos de reacción de pro- sácada y anti-sácada

Figura 19. Contraste funcional Pro-sácada > Fijación

Figura 20. Contraste funcional Anti-sácada > Fijación

Figura 21. Contraste funcional Pro-sácada preparatoria > Fijación

Figura 22. Contraste funcional Anti-sácada > Fijación

Figura 23. Contraste funcional Pro-sácada > Pro-sácada preparatoria

Figura 24. Contraste funcional Anti-sácada > Anti-sácada preparatoria

17. Lista de tablas

Tabla 1. Regiones cerebelosas para el control del movimiento ocular

Tabla 2. Contrastes de primer nivel

Tabla 3. Características demográficas de los participantes

Tabla 4. Descriptivos estadísticos de los tiempos de reacción

Tabla 5. Número de participantes para los contrastes funcionales

Tabla 6. Estructuras encefálicas encontradas en el contraste Pro-sácada > fijación

Tabla 7. Estructuras encefálicas encontradas en el contraste Anti-sácada > fijación

Tabla 8. Estructuras encefálicas encontradas en el contraste Pro-sácada preparatoria > fijación

Tabla 9. Estructuras encefálicas encontradas en el contraste Anti-sácada preparatoria > fijación

Tabla 10. Estructuras encefálicas encontradas en el contraste Pro-sácada > Pro-sácada preparatoria

Tabla 11. Estructuras encefálicas encontradas en el contraste Anti-sácada > Anti-sácada preparatoria

Tabla 12. Contrastes funcionales adicionales