

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADO



**COMPORTAMIENTO DE EXPLORACIÓN OCULAR EN PACIENTES CON
MAREO PERCEPTUAL POSTURAL PERSISTENTE A TRAVÉS DE EYE-
TRACKING DURANTE UNA TAREA DE NAVEGACIÓN ESPACIAL
VIRTUAL**

FELIPE FRANCK FAÚNDEZ JARA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN NEUROCIENCIAS

Directores de tesis

Prof. Dr. Hayo Breinbauer Krebs

Prof. Dr. José Luis Valdés Guerrero

2024

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

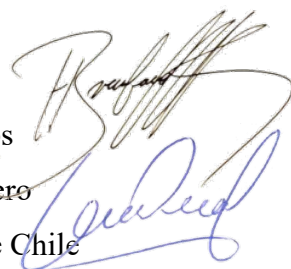
INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la comisión de grados académicos de la Facultad de Medicina que, la tesis de magíster presentada por el candidato:

FELIPE FRANCK FAÚNDEZ JARA

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Neurociencias en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 18 de diciembre de 2024.

Prof. Dr. Hayo Breinbauer Krebs
Prof. Dr. José Luis Valdés Guerrero
Facultad de Medicina Universidad de Chile



COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Paul Délano
Hinckley

Prof. Dr. Juan Cristóbal
Maass Oñate

Prof. Dr. Tomás Ossandón
Valdés

Prof. Dr. Pedro Esteban Maldonado Arbogast
Presidente Comisión Informante de Tesis



DEDICATORIA

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido fundamentales en el desarrollo de esta tesis y en mi crecimiento personal durante estos años.

A mi esposa, Daniela, por su amor inmenso, paciencia y fortaleza. Gracias por estar a mi lado, alentándome y brindándome apoyo en los días difíciles.

A mi hijo, Santiago, quien me recuerda a diario la importancia de perseverar. Espero que, en el futuro, este trabajo te inspire a trabajar por todo aquello que te haga sentido y a seguir adelante con determinación.

A mis padres, Jorge y Nancy, por enseñarme desde pequeño el valor del esfuerzo, la dedicación y el compromiso. Sin su apoyo constante, este proyecto no habría sido posible.

A mis abuelos maternos, Arturo y Elsa, quienes partieron durante el transcurso de este proyecto. Su amor, enseñanzas y recuerdos me acompañan como una fuente inagotable de fortaleza. Aunque no estén físicamente, su presencia siempre estará conmigo en cada paso de mi camino. Dedico un pensamiento especial a todas las personas que comenzaron este viaje conmigo, pero que, lamentablemente, ya no están presentes. Dondequiera que estén, les agradezco profundamente por todo lo que me entregaron.



AGRADECIMIENTOS

La culminación de este trabajo no habría sido posible sin el apoyo, la guía y la colaboración de muchas personas e instituciones, a quienes deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, agradezco profundamente a mis directores de tesis, el Dr. Hayo Breinbauer Krebs y el Dr. José Luis Valdés Guerrero, por su dedicación, orientación experta y valiosos aportes a lo largo de este proceso. Su compromiso con este proyecto fue una fuente constante de inspiración y un pilar fundamental para mi aprendizaje.

Agradezco también a los académicos del Departamento de Neurociencia de la Universidad de Chile, cuyas enseñanzas y dedicación marcaron una diferencia significativa en mi desarrollo profesional y personal.

Finalmente, expreso mi gratitud al equipo del Centro de Investigación en Complejidad Social (CICS) de la Universidad del Desarrollo, donde se llevaron a cabo los experimentos y análisis que sustentan este trabajo. Mi reconocimiento especial a Camilo Arévalo Romero, por su constante apoyo, orientación y amistad durante todo el proceso.

A todas las personas que, de una u otra forma, contribuyeron a que esta tesis fuera posible, les extiendo mi más profundo agradecimiento. Este logro es el reflejo del esfuerzo conjunto y del impacto que cada uno de ustedes ha tenido en mi vida.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL MAREO PERCEPTUAL POSTURAL PERSISTENTE.....	9
1.2. ROL DEL SISTEMA VESTIBULAR EN EL CONTROL DE LA POSTURA Y LA MANTENCIÓN DEL EQUILIBRIO ...	10
1.3. MECANISMOS DE ADAPTACIÓN FISIOLÓGICA FRENTE AL DESEQUILIBRIO Y LA INESTABILIDAD	11
1.4. HALLAZGOS FISIOPATOLÓGICOS DESCRITOS EN EL MAREO PERCEPTUAL POSTURAL PERSISTENTE.....	11
1.5. GENERALIDADES DEL COMPORTAMIENTO OCULAR	15
1.6. EL USO DE EYE-TRACKING COMO HERRAMIENTA DE EXPLORACIÓN EN EL PPPD.....	16
1.7. ROL DEL SISTEMA VESTIBULAR EN LA ORIENTACIÓN Y NAVEGACIÓN ESPACIAL	17
1.8. COPIA EFERENTE Y CODIFICACIÓN PREDICTIVA EN EL SISTEMA VESTIBULAR	17
1.9. BASES NEUROANATÓMICAS DEL EQUILIBRIO Y LA NAVEGACIÓN ESPACIAL	18
1.10. LA NAVEGACIÓN ESPACIAL COMO HERRAMIENTA DE EXPLORACIÓN EN EL PPPD.....	19
1.11. DETRIMENTO DE LA NAVEGACIÓN ESPACIAL COMO UNA CARACTERÍSTICA DISTINTIVA EN EL MAREO PERCEPTUAL POSTURAL PERSISTENTE.....	20
2. HIPÓTESIS	22
3. OBJETIVOS	22
3.1. OBJETIVOS GENERALES	22
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4. MATERIALES Y MÉTODOS	23
4.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	23
4.2. SUJETOS.....	23
4.3. CRITERIO GENERAL DE INCLUSIÓN (PARA TODOS LOS SUJETOS)	24
4.4. CRITERIO GENERAL DE EXCLUSIÓN (PARA TODOS LOS SUJETOS):	24
4.5. CRITERIO DE INCLUSIÓN PARA GRUPO DE PACIENTES CON PPPD:.....	25
4.6. CRITERIO DE INCLUSIÓN GRUPO PACIENTES CON PATOLOGÍA VESTIBULAR NO-PPPD:	25
4.7. CRITERIO DE INCLUSIÓN PARTICIPANTES SANOS:	25
4.8. MUESTREO Y RECLUTAMIENTO DE PACIENTES:	25
4.9. TAMAÑO DE LA MUESTRA:.....	26
4.10. RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:.....	26
4.11. ENTREVISTA NEURO-OTOLÓGICA INICIAL:	26
4.12. LABERINTO ACUÁTICO VIRTUAL DE MORRIS (VMWM, POR SU SIGLA EN INGLÉS)	26
4.13. PROTOCOLO DE EJECUCIÓN DE LA PRUEBA DE NAVEGACIÓN VMWM.	27
4.14. REGISTRO DE ACTIVIDAD OCULAR DURANTE LA TAREA DE NAVEGACIÓN.	29
4.15. CONFIGURACIÓN DEL DISPOSITIVO DE SEGUIMIENTO OCULAR PUPIL CORE®	29
4.16. NAVEGACIÓN VIRTUAL NO INMERSIVA (SÓLO SEÑALES ALOCÉNTRICAS)	31
4.17. VARIABLES PRINCIPALES DE RESULTADO	31
4.18. VARIABLE INDEPENDIENTE PRINCIPAL	32
4.19. VARIABLES DE CONTROL	32
4.20. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	32
4.21. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE OTRO TIPO.....	32
5. RESULTADOS	34



5.1.	PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE EXPLORACIÓN OCULAR DURANTE LA EJECUCIÓN DEL vMWM.....	36
5.2.	COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL EN BLOQUES DEL vMWM QUE PERMITEN ESTRATEGIAS DE ORIENTACIÓN EGOCÉNTRICAS/ALOCÉNTRICAS Y PREDOMINANTEMENTE ALOCÉNTRICAS.	41
5.3.	CORRELACIÓN ENTRE LA DISPERSIÓN DEL PATRÓN DE EXPLORACIÓN OCULAR Y EL RENDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL EN TODOS LOS BLOQUES DEL vMWM.....	45
6.	DISCUSIÓN	47
7.	CONCLUSIONES	50
8.	BIBLIOGRAFÍA	51



RESUMEN

El Mareo Perceptual Postural Persistente (PPPD) es una enfermedad crónica y debilitante, reconocida oficialmente en 2017 por la Clasificación Internacional de Trastornos Vestibulares. A pesar de su definición clínica clara, sus mecanismos fisiopatológicos permanecen incompletamente entendidos. Estudios recientes sugieren que la disfunción en las capacidades de navegación espacial podría ser clave en su fisiopatología, ya que los pacientes con PPPD muestran un mal desempeño en tareas de navegación espacial virtual, reflejando una distorsión en el procesamiento de pistas visuales alocéntricas.

En esta investigación se analizó el comportamiento ocular de pacientes con PPPD durante tareas de navegación espacial, explorando su orientación alocéntrica y búsqueda de claves visuales. La hipótesis planteó que estos pacientes dependen principalmente de estímulos visuales para orientarse, manifestando una mayor dispersión de fijaciones de la mirada y predominio de estas sobre el entorno. Este patrón ocular estaría relacionado con un rendimiento inferior en dichas tareas.

Se caracterizó el patrón de exploración ocular de los pacientes mediante un dispositivo de seguimiento ocular (Eye-tracking) y se comparó su rendimiento con pacientes vestibulares sin PPPD y con sujetos sanos. Los resultados indican que los pacientes con PPPD presentan una mayor dispersión de fijaciones oculares en comparación con sujetos sanos, lo que refleja una mayor dependencia visual para la orientación espacial, un rasgo central de esta condición vestibular.

Además, los pacientes con PPPD experimentaron mayores dificultades en las tareas de navegación espacial que implican mayor carga cognitiva, sugiriendo un compromiso en capacidades de orientación espacial cuando las demandas de la tarea ponderan el uso de estrategias alocéntricas de orientación. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la afectación de la navegación espacial es una característica distintiva del PPPD.

Finalmente, se halló una correlación significativa entre la dispersión de la mirada y el rendimiento en las tareas de navegación, sugiriendo que la mayor dispersión ocular observada en estos pacientes, podría ser un factor que explique su menor rendimiento en estas tareas. Este resultado refuerza la hipótesis de que la disfunción en la exploración ocular está vinculada con la alteración en las capacidades de navegación distintiva de esta patología.

ABSTRACT

Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) is a prevalent and debilitating condition, recognized as a leading cause of chronic vestibular syndromes. Although included in the International Classification of vestibular Disorders (ICVD) in 2017, its pathophysiological mechanisms remain unclear.

Recent studies suggest that spatial navigation dysfunction may be a key feature of PPPD. Patients with PPPD have shown poor performance in virtual navigation tasks, indicating a potential impairment in processing allocentric visual cues.

This study analyzed the spatial navigation performance of PPPD patients, focusing on their eye movement behavior as a measure of allocentric orientation and visual cue processing. We hypothesized that PPPD patients rely more on visual stimuli for spatial orientation, which manifest as a greater eye fixation dispersion and a higher fixation rate on environmental cues during navigation task. We also proposed that this pattern.

To test this, we characterized the eye fixation patterns of PPPD patients using eye-tracking during a spatial navigation task. Their performance was compared with that of patients with other vestibular conditions (non-PPPD) and healthy controls.

Results indicated that PPPD patients exhibited greater fixation dispersion compared to controls, likely due to increased visual dependence for orientation. Additionally, they showed greater difficulty in tasks with higher cognitive demands, indicating impaired spatial navigation abilities when allocentric strategies were required.

A significant and moderately strong correlation was found between eye fixation dispersion and task performance, suggesting that the greater dispersion observed in PPPD patients may explain their reduced navigation performance. These findings support the hypothesis that dysfunction in ocular exploration is linked to spatial navigation deficits in PPPD.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y características clínicas del mareo perceptual postural persistente

El mareo perceptual postural persistente (PPPD, por su sigla en inglés) es un trastorno neuro-otológico funcional, considerado la causa más prevalente del síndrome vestibular crónico (Staab, y otros, 2017). Reconocido oficialmente en 2017 en la Clasificación Internacional de Trastornos Vestibulares (ICV) de la Sociedad de Bárány, los primeros reportes clínicos de cuadros similares datan desde finales del siglo XIX (Bisdorff, Staab, & Newman-Toker, 2015).

Los síntomas principales incluyen mareo, inestabilidad y vértigo no giratorio, que se exacerbaban con la postura erguida, el caminar, los movimientos activos o pasivos y la exposición a estímulos visuales complejos o en movimiento (Staab J. , 2020). Entre los factores precipitantes se encuentran diversos eventos que afectan el sistema vestibular, como eventos vasculares agudos o episódicos, síncope o estrés psicológico. Sin embargo, los síntomas del PPPD no se explican únicamente por estos precipitantes.

El PPPD no es un diagnóstico de exclusión y puede coexistir con otras enfermedades estructurales. Afecta con mayor frecuencia a personas alrededor de los 50 años y es predominante en mujeres (Yagi, Kimura, & Horii, 2023). Las pruebas vestibulares convencionales no revelan signos específicos, y actualmente no existen biomarcadores objetivos para su diagnóstico, por lo que este depende exclusivamente de los criterios clínicos establecidos (Staab, y otros, 2017) por consenso en la Sociedad de Bárány (Tabla 1), lo que resalta la importancia de una historia clínica detallada, junto con exámenes físicos y pruebas específicas para descartar otras patologías.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Mareo perceptual postural persistente.

- | |
|---|
| <p>A. Uno o más síntomas de mareos, inestabilidad o vértigo no rotatorio presentes en la mayoría de los días por al menos 3 meses.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Lo síntomas duran por períodos de tiempo (horas), pudiendo aumentar y disminuir en intensidad.2. Los síntomas pueden no estar presentes de forma continua a lo largo de todo el día. |
|---|



<p>B. Los síntomas ocurren sin una provocación específica, pero son exacerbados por tres factores:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Postura erguida.2. Movimientos activos o pasivos, independiente de la dirección o posición.3. Exposición a estímulos visuales en movimiento o patrones visuales complejos.
<p>C. Generalmente comienza luego de eventos que causan vértigo, mareo o problemas con el equilibrio, incluyendo: síndromes vestibulares agudos, episódicos o crónicos, enfermedades neurológicas o médicas o estrés psicológico:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cuando son gatillados de forma aguda o episódica se establecen como en el criterio A si el precipitante desaparece, pero pueden volverse intermitente y luego, consolidarse en un curso persistente.2. Cuando son gatillados por precipitantes crónicos, los síntomas pueden desarrollarse lentamente al inicio y empeorar gradualmente.
<p>D. Los síntomas causan una alteración funcional importante.</p>
<p>E. Los síntomas no son atribuibles a otra enfermedad.</p>

1.2. Rol del sistema vestibular en el control de la postura y la mantención del equilibrio

Para comprender las alteraciones funcionales que caracterizan al PPPD es necesario, revisar sucintamente algunos aspectos fisiológicos del sistema vestibular y de su papel en el control postural y el equilibrio. El sistema vestibular detecta y codifica continuamente movimientos de rotación y traslación de la cabeza, permitiendo una correcta orientación espacial y la estabilización visual mediante el reflejo vestibulo-ocular (Staab, y otros, 2017). Además de su función motora, se ha vinculado a procesos neurológicos complejos como la navegación espacial (Brandt, y otros, 2005), la percepción de verticalidad (Lopez, Lacour, Ahmadi, Magnan, & Borel, 2007), el desarrollo cognitivo (Wiener-Vacher, Hamilton, & Wiener, 2013), y la autoconciencia corporal (Indovina, Maffei, Bosco, Zago, & Macaluso, 2005).

La vía vestibular inicia en los órganos periféricos del oído interno y proyecta señales al tronco encefálico a través del fascículo longitudinal medial y otras vías como el tracto



ascendente de Deiters, el tracto tegmental ventral cruzado y el tracto vestíbulo talámico ipsilateral (Zwergal, Strupp, Brandt, & Büttner-Ennever, 2009). Desde allí, estas señales ascienden hacia el tálamo (Marliski & McCrea, 2008), principalmente hacia el complejo ventral posterior (VPL), y áreas corticales superiores, como el lóbulo parietal y la ínsula, donde se integran con información visual, propioceptiva y auditiva. Esta integración es clave para construir una representación interna acerca de la posición del cuerpo y de su relación con el entorno. La corteza tèmpero-parietal asocia información visual para mantener la postura y planificar movimientos, mientras que los ganglios basales y el cerebelo modulan estos procesos, a través de conexiones recíprocas con el tronco cerebral y la corteza cerebral, respectivamente (Petit, y otros, 1993). La visión, al anticipar situaciones desestabilizadoras, juega un rol crucial en la orientación y la navegación en entornos complejos.

1.3. Mecanismos de adaptación fisiológica frente al desequilibrio y la inestabilidad

Tras un evento que genere desequilibrio, el sistema nervioso activa esencialmente tres mecanismos adaptativos orientados a resolver la circunstancia precipitante de la inestabilidad: 1. El incremento de la vigilancia sobre el propio movimiento y del entorno, 2. Estrategias de control postural más exigentes (aumento del tono muscular, desplazamiento cauteloso) y 3. Un cambio en el procesamiento multisensorial de la información espacio-movimiento que pondera la información visual por sobre la información vestibular-somatosensorial para el control de la postura (Staab, y otros, 2017).

Las adaptaciones descritas son útiles a corto plazo y deben resolverse espontáneamente una vez que el evento precipitante desaparezca. Sin embargo, en el PPPD, éstas se perpetúan debido a la hipervigilancia corporal generando un círculo vicioso donde estímulos anteriormente benignos como el propio movimiento, se transforman en fuertes desencadenantes de mareo e inestabilidad (Staab, y otros, 2017).

1.4. Hallazgos fisiopatológicos descritos en el mareo perceptual postural persistente

A pesar que las características clínicas del PPPD han sido descritas con precisión, sus mecanismos fisiopatológicos aún no logran esclarecerse completamente.

Si bien, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han mostrado eficacia en su manejo, el PPPD no puede considerarse exclusivamente un trastorno



psiquiátrico. Se ha establecido que menos de la mitad de los pacientes con PPPD presentan ansiedad o depresión clínica, sin embargo, ciertos rasgos de personalidad parecen constituir una diátesis para el desarrollo de este trastorno (Alarcón, y otros, 2023).

1.4.1. El PPPD como un trastorno vestibular funcional.

Se ha propuesto que el PPPD surge a partir de una alteración en la integración sensorial a nivel cortical de los estímulos visuales, propioceptivos y vestibulares, así como también de las señales clave para la orientación espacial (Yagi, Kimura, & Horii, 2023). Esta integración aberrante genera un modelo interno acerca del espacio que resulta discordante con la realidad. Esta discrepancia entre el modelo interno y el entorno real generaría los síntomas clínicos característicos de esta patología. Bajo esta lógica, el PPPD puede entenderse como un trastorno neuro-otológico funcional, el cual, aunque puede iniciarse por una falla vestibular periférica (o bottom-up), su perpetuación y cronicidad se explican por mecanismos disfuncionales a nivel cortical (relación top-down). Esta interpretación es respaldada por la observación clínica de que el PPPD puede desarrollarse en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con patología vestibular aguda o episódica, como el vértigo postural paroxístico benigno (VPPB). Además, el PPPD puede persistir de forma crónica incluso cuando el VPPB se haya resuelto tempranamente o cuando una vestibulopatía ha sido adecuadamente compensada sin secuelas significativas (Alarcón, y otros, 2023).

1.4.2. Hiperactividad del sistema límbico (Control top-down / bottom-up)

En consonancia con lo expuesto anteriormente, se ha descrito que la hiperactividad del sistema límbico posee un rol importante en la perpetuación del PPPD tras la resolución del evento vestibular desencadenante.

Estudios de imagen han demostrado que el PPPD y los trastornos con ansiedad pueden compartir redes neuronales relacionadas con una menor capacidad de adaptación a estímulos emocionales. Asimismo, se ha observado que, tras eventos vestibulares agudos, los factores psicológicos, las respuestas conductuales y la inadaptación cerebral son los principales predictores de PPPD, más que la gravedad de las alteraciones en las pruebas vestibulares.



En cuanto a la función vestíbulo-ocular, estudios previos han identificado una sugerido una mayor prevalencia de disfunción vestibular periférica en pacientes con trastornos de ansiedad, particularmente en aquellos con trastorno de pánico y agorafobia.

De manera similar, (Kimble, y otros, 2014) mostraron que la hipervigilancia influye en la exploración visual y la excitación, de forma que podría exacerbar otros síntomas físicos y provocar una mayor detección de amenazas. Por lo tanto, la hipervigilancia es un candidato para iniciar o mantener un bucle de retroalimentación a través del aumento de la exploración y la excitación autonómica y, teóricamente, podría potenciar otras dificultades incluso cuando el comportamiento no da lugar a un aumento consciente de la ansiedad.

Además, anomalías en el control postural han sido reportadas en este grupo, quienes experimentarían un elevado grado de incomodidad frente a estímulos espaciales y de movimiento.

1.4.3. Anomalías neuroanatómicas

Estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) y estructural han identificado alteraciones en regiones cerebrales vestibulares, visuoespaciales y límbicas en pacientes con PPPD y en individuos normales propensos a la ansiedad (Nigro, y otros, 2018). Además, se han detectado alteraciones en regiones como el hipocampo anterior, la corteza entorrinal, el cunero y áreas prefrontales (Jamie, Na, Jeong, & Chung, 2021). Estas estructuras están involucradas en procesos complejos relacionados con la construcción de mapas mentales visoespaciales, esenciales para la navegación espacial.

Además, se ha descrito un plegamiento cortical anormal en las cortezas vestibulares y correlaciones entre la gravedad de los mareos y el plegamiento cortical en áreas de asociación espacial visuales y somatosensoriales en pacientes con PPPD (Nigro, y otros, 2018).

1.4.4. Dependencia visual y cambios en el comportamiento ocular como estrategia compensatoria

Como se mencionó en el punto 1.2, el sistema vestibular y el sistema visual normalmente funcionan de manera conjunta para brindar una estimación precisa del



movimiento propio. La información del flujo óptico constituye una pista sensorial esencial, capaz de generar potentes sensaciones de movimiento incluso cuando el sujeto está inmóvil. Además, esta información desencadena movimientos oculares optocinéticos que complementan el reflejo vestíbulo-ocular, asegurando así la estabilidad de la mirada durante los movimientos corporales (Donoso, Maulen, & Novoa, 2007).

Los sistemas neuronales responsables de la mirada, el equilibrio y la postura cooperan para estabilizar el cuerpo y, junto con la visión, proporcionar una representación confiable del entorno espacial. Los movimientos de los globos oculares son ejecutados por seis músculos extraoculares de cada ojo, cuya contracción es controlada por impulsos nerviosos provenientes de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto, y cuyos núcleos se encuentran en el mesencéfalo y la protuberancia. Las motoneuronas de estos núcleos integran información proveniente de diversos circuitos neuronales del sistema nervioso central, codificando el grado de contracción necesario de cada músculo en cada momento. Por otro lado, la musculatura intrínseca del ojo, controlada por el sistema nervioso autónomo, regula automáticamente el diámetro pupilar y la curvatura del cristalino, permitiendo que los rayos de luz formen una imagen nítida en la retina. Este sistema integrado entre acomodación, visión y motilidad ocular debe funcionar de manera coordinada y retroalimentarse constantemente para garantizar una experiencia visual perceptiva normal (Kowler, 2009).

Cabe destacar que la orientación de la atención en la visión natural requiere un control preciso de la mirada, dirigiendo la fovea hacia regiones relevantes y ricas en información dentro del campo visual. Este proceso puede entenderse como un sistema predictivo, que prioriza las áreas más informativas en función de las necesidades del sistema cognitivo. Este control de la mirada resulta esencial para realizar tareas que implican atención manifiesta, como la percepción de rostros, la conducción y la navegación espacial (Carter & Luke, 2020).

En el contexto del PPPD, donde las ponderaciones sensoriales entre los sistemas vestibular, visual y somatosensorial se ven alteradas, la mayor dependencia visual es un fenómeno característico. Este cambio puede traducirse en modificaciones en el



comportamiento ocular que podrían ser interpretadas como un mecanismo exploratorio para compensar la alteración vestibular. Estudios previos han descrito patrones anómalos de exploración ocular en diversas afecciones vestibulares, incluido el PPPD. En estos pacientes, se ha observado una mayor propensión a la inestabilidad de la mirada tras la exposición a estímulos visuales en movimiento, lo que podría exacerbar sus síntomas vestibulares.

1.5. Generalidades del comportamiento ocular

La visión es un proceso dinámico en el que el sistema visual recopila y procesa información para guiar actividades cognitivas y motoras. La fovea, una pequeña región en la retina rica en conos, permite captar detalles finos del campo visual central. Debido a su tamaño limitado, el ojo debe moverse constantemente para explorar el entorno, coordinado por una compleja red neuronal que incluye el córtex, el tronco cerebral y el sistema visual central. La información recopilada se transmite a través del nervio óptico hacia el tálamo y la corteza occipital, donde se ensambla una imagen que luego se interpreta en áreas corticales como los lóbulos parietal, temporal y frontal (Kheradmand, Colpak, & Zee, 2016).

El análisis del comportamiento ocular se centra en los movimientos sacádicos y las fijaciones, fundamentales para la percepción visual. Las fijaciones, de corta duración (180-330 ms), permiten captar información visual detallada, mientras que las sacadas, movimientos rápidos entre fijaciones, suprimen momentáneamente la percepción visual. Estas dinámicas varían según la tarea y la complejidad del entorno (Carter & Luke, 2020).

Por otra parte, los movimientos oculares sacádicos están controlados por una red cortical compuesta por diversas áreas oculomotoras. Estudios clínicos y experimentales han establecido el rol del campo ocular parietal (PEF), situado en el surco intraparietal e implicado en la integración visuoespacial y en el desencadenamiento reflexivo de la sacada; el campo ocular frontal, situado en la circunvolución precentral, implicado en la preparación y el desencadenamiento de sacadas intencionadas; y el campo ocular suplementario, en la pared medial del lóbulo frontal, probablemente implicado en el control temporal de secuencias de sacadas guiadas visualmente y en la coordinación ojo-mano (Carter & Luke, 2020). Un supuesto campo ocular cingulado, situado en el córtex

cingulado anterior, estaría implicado en la modulación motivacional de las sacadas voluntarias. Además de estas áreas motoras, el córtex prefrontal dorso-lateral, situado en la circunvolución frontal media, interviene en la inhibición reflexiva de las sacadas y en la memoria visual a corto plazo (Kheradmand, Colpak, & Zee, 2016).

1.6.El uso de Eye-tracking como herramienta de exploración en el PPPD

El seguimiento ocular o eye-tracking, es una tecnología que utiliza cámaras para registrar y analizar los movimientos oculares y los patrones de la mirada, permitiendo estudiar los procesos cognitivos y fisiológicos relacionados con la percepción visual. Los movimientos de los ojos proporcionan un indicador en tiempo real, sensible y no invasivo, del procesamiento visual y cognitivo en curso (Carter & Luke, 2020).

La tarea principal del Eye-tracking es identificar el punto exacto en el espacio hacia el que se dirigen las foveas de un espectador y medir cuánto tiempo (en milisegundos) permanece enfocado ese punto. Los estudios con esta técnica permiten determinar la duración y la frecuencia con que los participantes observan zonas específicas de un estímulo, denominadas áreas de interés (ROIs, por su sigla en inglés) dentro del estímulo visual.

El control activo de la fijación ocular desempeña un papel esencial en tareas perceptivas y cognitivas, asegurando que la información visual esté disponible para el sistema cognitivo en el momento necesario. La medición de los movimientos oculares ofrece una ventana conductual discreta, precisa y en tiempo real para evaluar el funcionamiento del sistema cognitivo (Carter & Luke, 2020).

La mayor dependencia de las señales visuales descrita en el contexto del mareo perceptual postural persistente, impacta no sólo en el control postural y el equilibrio necesario para estar de pie y caminar (Brandt, Kugler, Schniepp, Wuehr, & Huppert, 2015), sino que también en la orientación y la navegación espacial (Fuenzalida, Rossi, Wolff, & Delano, 2023). Estas alteraciones han sido asociadas a cambios en el comportamiento ocular (Yagi, y otros, 2022) tanto en esta afectación como también en otros trastornos vestibulares (Kugler, Huppert, Schneider, & Brandt, 2014), por tanto, su estudio reviste un punto de partida interesante en miras de dilucidar los aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad.



1.7. Rol del sistema vestibular en la orientación y navegación espacial

Tal como se ha comentado anteriormente, el sistema vestibular no sólo informa sobre la postura y el equilibrio, sino que también desempeña un papel crucial en la determinación de la posición corporal en relación con el entorno. Este mecanismo fundamental para las habilidades de orientación y navegación espacial (Faundez & Delano, 2019), depende de la integración compleja de los sistemas visual, vestibular, somatosensorial y motor. La información proveniente de estos sistemas periféricos es procesada en regiones corticales y subcorticales especializadas, las cuales son inherentemente multisensoriales. Para lograr una orientación espacial adecuada, los individuos utilizan tres marcos de referencia principales: geocéntrica, alocótrica y egocéntrica. La referencia geocéntrica contribuye a la percepción de la vertical subjetiva a través de los graviceptores ubicados en órganos como el estómago, los riñones y el sistema cardiovascular. La referencia alocótrica o exocéntrica, utiliza elementos estáticos de entorno para identificar la vertical y asistir en la regulación postural. Por último, la referencia egocéntrica integra vías somatosensoriales, vestibulares y una representación interna del cuerpo para mantener el control postural (Duclos, Duclos, & Mesure, 2017). La corteza parietal juega un papel esencial en la navegación, ya que conecta la representación egocéntrica con los mapas espaciales del hipocampo, los cuales están codificados en coordenadas alocótricas (Chen, DeAngelis, & Angelaki, 2018). Estas conexiones son fundamentales para la estabilidad y el balance.

1.8. Copia eferente y codificación predictiva en el sistema vestibular

En las últimas décadas, se ha consolidado la idea de que la percepción es un proceso de inferencia inconsciente sobre las causas de las sensaciones. Según el marco de la *codificación predictiva*, la percepción surge de la integración entre la información sensorial proveniente del entorno y las predicciones basadas en representaciones internas del mundo. En este modelo, el cerebro genera expectativas a partir de experiencias previas, las compara con las señales sensoriales actuales y ajusta sus predicciones para formar una percepción coherente de la realidad.

Bajo este modelo, las áreas corticales superiores generan predicciones sobre el entorno que son enviadas hacia niveles jerárquicos inferiores (procesamiento top-down). Estas predicciones suprimen la actividad neuronal evocada por los eventos sensoriales



ascendentes (bottom-up). Sin embargo, si las entradas sensoriales no coinciden con las predicciones, los niveles inferiores envían señales de error hacia las áreas superiores, ajustando el modelo perceptual. Este proceso de actualización jerárquica reduce el error de predicción a través de interacciones recurrentes entre las estructuras anatómicas y las poblaciones neuronales implicadas (Aedo-Sanchez, 2023).

En este marco, el concepto “copia eferente” se refiere a los patrones de acción previamente aprendidos que se activan automáticamente durante actividades motoras adquiridas. Estas predicciones basadas en aprendizajes motores permiten una interacción eficiente con el entorno. No obstante, en el caso de alteraciones oto-neuropsiquiátricas, como el PPPD, puede fallar la generación de esta copia eferente, dando lugar a un *mismatch* sensorial que resulta en la percepción constante de desequilibrio.

En los pacientes con este trastorno, este fallo genera una señal errónea o inesperada, es decir, un error de predicción persistente. La información vestibular procesada en estos pacientes no proviene del mundo real, lo que genera expectativas internas alteradas y una percepción deteriorada de la postura y el equilibrio.

Este desajuste puede explicarse, en parte, por una mayor atención o sensibilidad hacia los estímulos visuales, resultado de un aumento en los procesos atencionales descendentes (*top-down*). Asimismo, los pacientes pueden presentar una mayor sensibilidad al movimiento propio o al de los objetos, un fenómeno conocido “hipervigilancia al mareo”. Se ha planteado que esta dependencia excesiva de la información visual podría comprometer el uso del modelo interno de gravedad, afectando la predicción de las consecuencias sensoriales del movimiento. Esto llevaría a una regulación motora ineficiente y perpetuaría la percepción de desequilibrio en estos pacientes (Aedo-Sanchez, 2023)

1.9. Bases neuroanatómicas del equilibrio y la navegación espacial

La corteza vestibular se define como un conjunto de redes neuronales en la corteza cerebral, cuya actividad es modulada por estímulos de origen vestibular. Estas redes abarcan diversas áreas multisensoriales, distribuidas principalmente alrededor de la corteza somatosensorial, la unión tèmpero-parietal, la ínsula posterior, la corteza parietal posterior, la corteza frontal medial y la ínsula anterior. Además, participan estructuras como el hipocampo, el giro parahipocampal y el giro cingulado. En el hipocampo, se



destacan dos tipos de células relacionadas con las funciones vestibulares: las *place cells*, que responden de manera específica a estímulos vestibulares, y las *head direction cells*, cuya actividad neuronal está estrechamente ligada a la información vestibular (Aedo Sanchez, Collao, & Delano, 2016).

Evidencia reciente respalda la idea de que la red de navegación del hipocampo es fundamentalmente multimodal, dependiendo no sólo de señales vestibulares, sino también de información visual, somatosensorial y de señales del movimiento propio, como la copia eferente.

1.10. La navegación espacial como herramienta de exploración en el PPPD.

La integración de la información sensorial necesaria para mantener el equilibrio y para navegar en el espacio depende de una red de estructuras cerebrales que trabajan de manera conjunta. Esta superposición funcional entre las bases neuroanatómicas del equilibrio y la navegación espacial subraya su relación intrínseca, y es precisamente esta conexión la que ha motivado el desarrollo de paradigmas experimentales que permitan explorar las implicancias de estas funciones en contextos específicos.

La tarea del laberinto acuático de Morris, descrita hace más de tres décadas, revolucionó el estudio de la navegación espacial y la memoria dependiente del hipocampo en neurociencia. Originalmente diseñada para ratas, esta tarea aprovecha sus capacidades innatas de navegación y natación en un tanque grande lleno de agua opaca, con una plataforma de escape oculta bajo el agua. En la versión clásica de memoria de referencia espacial, los animales comienzan desde diferentes puntos de partida en cada ensayo y deben usar las claves espaciales del entorno para encontrar una plataforma que permanece en una ubicación fija. Con el tiempo, los animales jóvenes y sanos aprenden a localizar la plataforma más rápidamente, alcanzando una fase de estabilización conductual tras varios ensayos (Pereira-Tomas & Burwell, 2015).

En los últimos años, gracias a los avances en el software de simulación virtual, esta tarea se ha adaptado para estudios en humanos, aumentando significativamente su aplicabilidad traslacional (Daugherty, y otros, 2014).

Una de las primeras métricas utilizadas para cuantificar el comportamiento en esta tarea fue la latencia para alcanzar la plataforma. Aunque útil, esta medida puede verse afectada por factores no relacionados con la capacidad de aprendizaje, como las diferencias en la



velocidad de nado. Para abordar esta limitación, se introdujo la longitud del camino, que mide la distancia total recorrida hasta alcanzar la plataforma. Sin embargo, esta métrica también tiene restricciones, ya que algunas estrategias de navegación, como la timotaxis (nado en trayectoria circular cerca de la pared del tanque), puede resultar en caminos más cortos sin necesariamente implicar una representación espacial precisa. Otras métricas comúnmente empleadas en ensayos de sondeo incluyendo el tiempo relativo en el cuadrante objetivo (o en la zona alrededor de la plataforma) y el número de cruces por la ubicación de la plataforma. Aunque estas medidas son indicativas de la búsqueda de un objetivo, presentan limitaciones en cuanto a su fiabilidad y sensibilidad. Para caracterizar mejor las estrategias de búsqueda, Gallagher et al. (1993) introdujeron el Error de búsqueda acumulado (CSE) como un tipo de métrica de proximidad que permite evaluar de manera más precisa las diferencias de rendimiento (Pereira-Tomas & Burwell, 2015). Este parámetro, que mide la desviación acumulada del animal con respecto a la plataforma durante un ensayo, puede normalizarse restando la distancia entre el punto de entrada al tanque y la ubicación de la plataforma, ajustando así por variaciones en la posición de inicio. En un análisis comparativo de las medidas más utilizadas en estudios con modelos de ratón, Maei et al. (2009), evaluaron métricas como los cruces por la plataforma, el tiempo en el cuadrante objetivo, el tiempo en la zona objetivo y la proximidad, demostrando que las medidas de proximidad son más sensibles para detectar diferencias entre los grupos, destacando su utilidad en la caracterización de la navegación espacial (Maei, Zaslavsky, Teixeira, & Frankland, 2009).

1.11. Detrimiento de la navegación espacial como una característica distintiva en el Mareo perceptual postural persistente

En el estudio de (Breinbauer, y otros, 2020), se comparó el desempeño en una tarea de navegación espacial entre pacientes con mareo perceptual postural persistente (PPPD) con dos grupos controles, pacientes con patología vestibular no-PPPD y sujetos sanos, utilizando una versión virtual del Laberinto acuático de Morris (vMWM, por su sigla en inglés). Los resultados mostraron que, en entornos desafiantes para la navegación, los pacientes vestibulares tuvieron un rendimiento inferior al de los sujetos sanos, mientras que los pacientes con PPPD obtuvieron un desempeño aún peor.

En particular, las puntuaciones del Error de búsqueda acumulado (CSE), indicaron que los pacientes con PPPD no sólo mostraron un deterioro mayor en comparación a ambos grupos control, sino que también carecieron de aprendizaje espacial a lo largo de los ensayos. Además, su navegación fue más desorganizada y dispersa, lo que sugiere un déficit en la integración multimodal extra-vestibular, más allá de alteraciones puramente vestibulares.

Con base a estas características fisiopatológicas, es plausible que los patrones de comportamiento ocular en pacientes con PPPD estén directamente relacionados con su rendimiento en tareas de navegación espacial. Por ello, esta investigación propone analizar el comportamiento ocular de estos pacientes mediante eye-tracking, para evaluar si su dependencia visual está vinculada al uso de estrategias alocéntricas en la navegación espacial. Se plantea la hipótesis de que los pacientes con PPPD exhiben un patrón ocular más disperso y dependiente de claves visuales, lo que se traduce en un rendimiento inferior en entornos que exigen estrategias alocéntricas.



2. HIPÓTESIS

Los pacientes con mareo perceptual postural persistente (PPPD) dependen prioritariamente de información visual para organizar su orientación espacial, lo cual se manifiesta en un comportamiento ocular de mayor dispersión sobre su campo de visión y al mismo tiempo, en un predominio de las fijaciones de la mirada sobre el entorno durante tareas de navegación espacial. Esta mayor dependencia visual de la organización espacial se correlaciona con un rendimiento general inferior en aquellas tareas en comparación con sujetos control (pacientes vestibulares sin PPPD y sujetos sanos).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos generales.

- a. Caracterizar el patrón de comportamiento ocular en pacientes con PPPD a través de eye-tracking durante una tarea de navegación espacial virtual no inmersiva y compararlo con sujetos control (pacientes con patología vestibular no-PPPD y sujetos sanos).
- b. Determinar si el patrón de movimiento ocular exhibido durante la tarea de navegación espacial está relacionado con el rendimiento general de cada grupo durante la misma.

3.2. Objetivos específicos.

- i. Determinar si la concentración/dispersión de las fijaciones de la mirada durante la ejecución del Laberinto acuático virtual de Morris (vMWM) en pacientes con PPPD se diferencia de sujetos control (pacientes con patología vestibular no-PPPD y sujetos sanos).
- ii. Determinar si el rendimiento en una tarea de navegación espacial en pacientes con PPPD se diferencia de sujetos control (pacientes con patología vestibular no-PPPD y sujetos sanos).



4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño experimental.

Estudio de casos-control transversal.

4.2. Sujetos.

Se consideró tres grupos de sujetos emparejados por edad: (1) pacientes diagnosticados con PPPD; (2) pacientes diagnosticados con trastornos vestibulares distintos a PPPD; y (3) voluntarios sanos.

Los trastornos vestibulares no-PPPD incluyeron el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), la neuritis vestibular, la migraña vestibular (MV) y la enfermedad de Ménière. Estos trastornos fueron seleccionados porque representan las afecciones no-PPPD más comunes en neuro-otología y provocan diversos tipos de disfunciones vestibulares. Los pacientes con VPPB fueron evaluados antes de someterse a maniobras de reposicionamiento, mientras que los pacientes con Ménière y migraña vestibular fueron evaluados durante los períodos interictales. Los pacientes diagnosticados con neuritis vestibular solo fueron incluidos si habían sido evaluados al menos 3 meses después del inicio de los síntomas, no presentaban nistagmo espontáneo y no habían comenzado rehabilitación vestibular al momento de los procedimientos del estudio.

Se reconocen las complejidades diagnósticas que surgen del cruce sintomático entre MV y PPPD. Para representar con precisión el espectro clínico, se incluyó la MV tanto en las cohortes de PPPD como en los de no-PPPD, reflejando su prevalencia y las realidades clínicas encontradas en la práctica. Para distinguir entre ambos, se empleó criterios rigurosos basados principalmente en el patrón temporal de los síntomas vestibulares. Para la MV, se exigió la presencia de episodios discretos con inicios y ceses definidos, y manifestaciones interictales mínimas, requiriendo que al menos la mitad de los episodios incluyeran cefalea u otros síntomas cardinales de MV. Para el PPPD, se consideró la presencia de síntomas continuos, persistentes a lo largo de la mayor parte del día y en la mayoría de los días, segregando claramente cualquier episodio superpuesto de MV.

El estudio solicitó la participación de pacientes que asistían a la unidad ambulatoria de neurootología–otorrinolarinología en el centro médico Clínica Alemana de Santiago en Chile, entre enero de 2022 y septiembre de 2023. Conducido en alineación con la



declaración de Helsinki, la investigación recibió la aprobación del Comité Ético de ese mismo centro (Número de aprobación UIEC 1081). Todos los participantes proporcionaron un consentimiento informado por escrito.

Las consultas médicas iniciales tanto para PPPD como para otras enfermedades vestibulares se realizaron siguiendo los criterios diagnósticos de la Sociedad Bárány 2023 para diagnósticos definitivos de enfermedades. Después de la determinación del diagnóstico, los examinadores que realizaron las evaluaciones estaban cegados a los grupos de los sujetos. Todos los pacientes se sometieron a una serie de evaluaciones, incluidas pruebas de navegación espacial, evaluaciones psico-cognitivas e imágenes por resonancia magnética, las cuales se detallarán en las secciones posteriores.

4.3. Criterio general de inclusión (para todos los sujetos)

Edad de 18 a 65 años. Este límite de edad superior tiene como objetivo reducir la posibilidad de que se presente un deterioro cognitivo, ya que este compromete la navegación espacial. (Wood, Moodley, Lever, Minati, & Chan, 2016)

Los pacientes fueron evaluados durante la consulta médica inicial tanto para el diagnóstico de PPPD, así como también, para otras condiciones vestibulares, siguiendo los criterios diagnósticos más recientes de la Sociedad Bárány para las formas definitivas de estas enfermedades. Se administraron pruebas audiológicas y vestibulares ad hoc, incluyendo audiometría de tonos puros, video-nistagmografía, video impulso cefálico y pruebas de potenciales evocados miogénicos vestibulares.

Posteriormente, una profesional ciega al diagnóstico actual de los pacientes realizó la evaluación neuropsicológica de los mismos a través de las siguientes pruebas neuropsicológicas: La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI), el Inventario de depresión de Beck (BDI-Depresión), el Cuestionario de Vértigo (DHI), la prueba de la Torres de Londres y la Tarea de Cubos de Corsi para excluir a los pacientes con deterioro cognitivo, que pudieron afectar la evaluación de la navegación.

4.4. Criterio general de exclusión (para todos los sujetos):

Antecedente conocido de condición psiquiátrica o neurológica.

Deterioro cognitivo

Historia previa de traumatismo craneal o lesión cerebral.



Presencia de contraindicaciones para la realización de pruebas de Resonancia magnética funcional (MRI) y/o Electroencefalografía (EEG). Cabe destacar que, aunque estos últimos exámenes no se relacionan directamente con la exploración del movimiento ocular; objetivo principal de este trabajo, este proyecto se enmarcó en una investigación de mayor alcance que sí consideraba el uso de las técnicas antes señaladas.

4.5. Criterio de inclusión para grupo de pacientes con PPPD:

Pacientes que cumplan los actuales criterios diagnósticos de PPPD (Staab, y otros, 2017):

Mareo, inestabilidad o vértigo no rotatorio que está presente la mayoría de los días durante 3 meses o más.

Los síntomas están presentes sin una provocación específica, pero se exacerban con la postura erguida, la exposición a estímulos visuales complejos o en movimiento y el movimiento activo o pasivo.

El trastorno es consecuencia de problemas agudos o episódicos relacionados con el equilibrio o la vestimenta.

Los síntomas causan un malestar significativo o un deterioro funcional.

Los síntomas no se explican mejor por otra enfermedad o trastorno.

4.6. Criterio de inclusión grupo Pacientes con patología vestibular no-PPPD:

Pacientes que no cumplen los actuales criterios diagnósticos de PPPD, pero que sí cumplen con los criterios de otros trastornos vestibulares descritos por la Sociedad de Bárány de Neurootología y trastornos vestibulares (Bisdorff, Staab, & Newman-Toker, 2015).

4.7. Criterio de inclusión participantes sanos:

Individuos sin antecedente de trastorno neuro-otológico conocido que no presenten ninguna forma de vértigo o mareo.

4.8. Muestreo y reclutamiento de pacientes:

Se utilizó un muestreo por conveniencia para reclutar pacientes para el grupo PPPD. Los candidatos se identificaron como sujetos potenciales entre los pacientes que consultaron por mareos persistentes en una Unidad de otorrinolaringología de nivel terciario. Los grupos de pacientes con patología vestibular no-PPPD y los participantes sanos fueron



reclutados por medio de un muestreo para que coincidan con el grupo PPPD en términos de distribución de edad, género y nivel educacional.

4.9. Tamaño de la muestra:

En consideración a los datos descritos en investigaciones previas (Breinbauer, y otros, 2020), donde se estableció el Error Acumulado de Búsqueda (CSE) como variable principal para evaluar la navegación espacial de los sujetos, la presente investigación utilizó los datos de media aritmética y dispersión descritos en dicho artículo. Se consideró un poder estadístico del 80%, un nivel de significancia del 5%, una diferencia mínima relevante de CSE de 4 diámetro de piscina y un tamaño muestral de 17 sujetos por grupo.

Debido a motivos de factibilidad y tiempo, los análisis estadísticos de este trabajo se realizaron con una submuestra de 29 participantes.

4.10. Reclutamiento y consentimiento informado:

Siguiendo los detalles descritos en el punto 4.2 antes descrito, los candidatos potenciales fueron identificados por el personal médico y los residentes de un Departamento de Otorrinolaringología en un centro de salud terciario. Si se cumplen los criterios de inclusión, y los pacientes aceptan, se programará una entrevista con un miembro del equipo de investigación.

4.11. Entrevista neuro-otológica inicial:

Un integrante del equipo de investigación explicó a los candidatos la naturaleza y los detalles del estudio, incluyendo su propósito, las pruebas de diagnóstico a realizar y los procedimientos que lo conforman. Tras comprobar de nuevo los criterios de inclusión y exclusión mediante una entrevista y un examen médico estructurados, se obtuvo el consentimiento informado por escrito y se inscribió a los sujetos en los tres grupos del estudio. Cuando se identificaron otros datos médicos relevantes, se registraron adecuadamente. La evaluación descrita en la siguiente sección se programó para un encuentro siguiente.

4.12. Laberinto acuático virtual de Morris (vMWM, por su sigla en inglés)

El vMWM sirvió como herramienta principal para evaluar las capacidades de navegación espacial. El paradigma original fue diseñado para roedores, permitiéndoles nadar libremente en una piscina redonda habilitada con claves visuales. Dentro de la

piscina hay una plataforma transparente, oculta ligeramente bajo el agua para el roedor. Para escapar, el roedor debe primero localizar y recordar la posición de esta plataforma, mejorando su eficacia para alcanzarla en ensayos consecutivos posteriores. Las alteraciones de la memoria, como las debidas a lesiones del hipocampo, hacen que los roedores no localicen la plataforma. Se han validado versiones virtuales adaptadas de esta prueba para humanos con el fin de identificar déficits de memoria, incluidos los observados en pacientes con Alzheimer (Wood H. , 2016).

El vMWM también se ha utilizado ampliamente para evaluar las capacidades de navegación espacial en individuos con trastornos vestibulares, como la vestibulopatía bilateral (Dobbels, y otros, 2020). Nuestro grupo aplicó previamente el vMWM, revelando un deterioro pronunciado y distintivo en las habilidades de navegación espacial entre los pacientes con PPPD (Breinbauer, y otros, 2020).

En este estudio, todas las pruebas se realizaron a 1,5 m de distancia de un monitor de sobremesa de 24,5 pulgadas. Los participantes navegaron por un entorno virtual utilizando un joystick, facilitado por Simian Labs-Maze Engineers®' Morris Water Maze Software (Build 20210821), trabajando en un ordenador MSI GT75 Titan con un procesador 9SG Intel i9-9980 y una tarjeta gráfica NVIDIA RTX 2080, Micro-Star Int'l Co, New Taipéi City, Taiwán. El entorno virtual consistía en una sala cuadrada (1 × 1 unidades de distancia virtual en las dimensiones «norte-sur» y «este-oeste») con claves visuales situadas en el centro de las cuatro paredes. En el centro de la sala había una piscina redonda de 0,8 unidades virtuales de diámetro. Teniendo en cuenta el riesgo de mareo inducido por la realidad virtual; sobre todo en pacientes con PPPD sensibles al movimiento visual, se consideró preventivamente las molestias. Se aconsejó a los participantes que interrumpieran la evaluación si se producían mareos y que informaran de ello. Todos los pacientes completaron la tarea no inmersiva sin molestias.

4.13. Protocolo de ejecución de la prueba de navegación vMWM.

El protocolo de la ejecución de la prueba de navegación en el vMWM, se estructuró de la siguiente manera:

Bloque A	Consideró dos ensayos de entrenamiento: (1) se permitió la navegación libre para familiarizarse con los movimientos del joystick; (2) se indicó a los participantes que navegaran hacia las señales visuales de las paredes
----------	---



	de la sala como ejercicio de práctica.
Bloque B	Abarcó cuatro ensayos consecutivos. En el cuadrante noreste de la piscina había una plataforma cuadrada roja visible de $0,17 \times 0,17$ unidades virtuales. Los participantes iniciaron cada prueba en el extremo sur de la piscina, mirando hacia el norte. La llegada a la plataforma se indicaba con un sonido de recompensa que señalaba la finalización de la prueba. Este bloque se diseñó para familiarizar a los participantes con el entorno virtual y el protocolo de la prueba. La duración máxima del ensayo se fijó en 1 minuto para este bloque y todos los siguientes, independientemente de si se alcanzaba o no el objetivo. Los bloques A y B sirven como pruebas iniciales para identificar cualquier problema motor o específico del grupo relacionado con la manipulación del joystick y la navegación dentro del entorno virtual.
Bloque C	Incluyó siete ensayos consecutivos. Partiendo de la misma ubicación sur, los participantes debían localizar una plataforma oculta situada en el cuadrante suroeste. Esta plataforma sólo se hacía visible al contacto directo y emitía el mismo sonido de recompensa. Los participantes debían recordar y optimizar su ruta hasta la plataforma a lo largo de los ensayos. Las señales visuales eran aviones antiguos (norte), una tortuga marina (oeste), «La Gioconda» de Leonardo da Vinci (sur) y flores (este). Esta fase representaba el escenario inicial que requería la aplicación de estrategias de navegación espacial egocéntricas o aloecéntricas. Los participantes debían memorizar la ubicación de la plataforma oculta y utilizar estas estrategias para localizarla eficazmente en los ensayos siguientes.
Bloque D	Fue una versión reflejada del bloque C, que comprendió otro conjunto de siete ensayos. En este caso, la plataforma oculta se reubicó en el cuadrante noroeste. Las señales visuales se cambiaron por símbolos geométricos de colores simples: una cruz negra (norte), un cuadrado rojo



	(oeste), un corazón rosa (sur) y un triángulo azul (este). El bloque D se parece mucho al anterior, con la diferencia de que emplea señales visuales de complejidad notablemente inferior, desprovistas de cualquier connotación emocional. Se trata de símbolos geométricos sencillos, en lugar de animales u obras de arte más evocadoras. El objetivo de esta elección era evaluar la posible influencia emocional de las señales visuales en el proceso de navegación.
Bloque E	Consistió en una secuencia de siete pruebas similares a las de los bloques C y D. La plataforma oculta estaba situada en el lado oeste de la piscina. Las nuevas señales visuales eran un cóndor volando (norte), un campo de girasoles (oeste), «La Méridienne» de Van Gogh (sur) y un viejo tren (este). Este bloque introdujo un mayor reto de navegación espacial al incorporar posiciones de partida aleatorias y orientaciones iniciales. Normalmente, se cree que esta configuración de «inicio aleatorio» maximiza la dependencia de los mecanismos de navegación allocéntricos (Schoenfeld, Schiffelholz, Beyer, Leplow, & Foreman, 2017).

4.14. Registro de actividad ocular durante la tarea de navegación.

Para el registro de la actividad ocular se utilizó la plataforma de seguimiento ocular PUPIL CORE®, la cual se compone de un paquete de software de código abierto y de un dispositivo de seguimiento ocular portátil, que monitorizó y grabó la actividad ocular de los sujetos durante la realización de la tarea de navegación espacial en el vMWM en un escenario no inmersivo y únicamente visual frente a una pantalla. Este procedimiento respondió a los objetivos específicos del proyecto.

4.15. Configuración del dispositivo de seguimiento ocular PUPIL CORE®

El dispositivo de seguimiento ocular portátil de PUPIL CORE® consiste en un dispositivo con la forma de unas gafas equipadas con dos pequeñas cámaras infrarrojas que permiten registrar los movimientos oculares en tiempo real. Posee un marco Nylon PA12 y pesa 22,75 gramos.



Figura 1 | Dimensiones y componentes del dispositivo de seguimiento ocular PUPIL CORE®

(Arriba) Vista frontal y lateral del dispositivo PUPIL CORE®. (Abajo) Detalle de los componentes del dispositivo.

En (1) Cámara del mundo, (2) soporte para la nariz, (3) Cámaras oculares ajustables y (4) Clip conector USB-C.

La captura del movimiento ocular de los sujetos consideró la siguiente configuración del equipo PUPIL CORE®:

Componente	Resolución y frecuencia
Cámara del mundo:	1920 x 1080 px / 30 Hz.
Cámaras oculares:	192 x 192 px / 200 Hz.

La configuración arriba señalada, permitió a la cámara del mundo capturar una vista amplia y detallada del entorno en el que se encuentra el usuario; especialmente de la pantalla donde se realizó la tarea de navegación, por lo que se precisó de una alta resolución para obtener imágenes nítidas. La frecuencia de 30 Hz es suficiente para la mayoría de las aplicaciones de seguimiento del entorno.

Por otra parte, las cámaras oculares, fueron específicamente diseñadas para seguir los movimientos oculares de los sujetos. Si bien, estos componentes, no necesitan una alta



resolución, sí requieren de una alta frecuencia de captura para poder registrar los movimientos del ojo con precisión.

4.16. Navegación virtual no inmersiva (sólo señales aloécnicas)

Los sujetos fueron instruidos para completar la tarea vMWM en consideración a los criterios del vMWM y el protocolo de ejecución de la prueba de navegación descritos en los puntos 4.12 y 4.13 respectivamente.

4.17. Variables principales de resultado

1. Factor de Fano: Se define como la razón entre la varianza de la distribución de probabilidades y su valor esperado. Este factor proporciona información sobre la dispersión de los eventos en relación con su promedio esperado, actuando como un indicador de la dispersión de la mirada de los sujetos durante la ejecución de la tarea de navegación virtual en el laberinto de Morris (vMWM).
2. Proporción de los datos sobre la línea del horizonte: Este parámetro mide la proporción de las fijaciones que se realizan sobre la línea del horizonte en la pantalla. Específicamente, se refiere al posicionamiento de la mirada de los sujetos en las paredes del laberinto y en las claves visuales dispuestas en este durante la tarea de navegación.
3. Entropía total: Este parámetro proporciona una medida de la complejidad y variabilidad en los patrones de movimiento ocular de los participantes. Ofrece información sobre cómo los sujetos exploran y procesan visualmente el entorno de la prueba, indicando la complejidad percibida durante la navegación espacial.
4. Porcentaje de fijaciones fuera de la pantalla: Este indicador cuantifica las fijaciones que se realizan fuera del área donde se exhibe el vMWM. Proporciona una noción indirecta sobre la dispersión de la mirada durante la ejecución de la prueba de navegación espacial.
5. Proximidad de Gallagher o Error de búsqueda acumulado (CSE): El CSE es la suma de la distancia media entre el sujeto y el objetivo en cada segundo durante la navegación en un ensayo único. Este parámetro se utiliza para evaluar la precisión y eficiencia de la navegación espacial de los participantes.



6. Latencia: se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo hasta que el sujeto encuentra y alcanza la plataforma objetivo. Es un parámetro que refleja la eficiencia en la orientación y el uso de estrategias espaciales para completar la tarea.

4.18. Variable independiente principal

Grupo de diagnóstico principal (PPPD, vestibular no-PPPD, voluntarios sanos.)

4.19. Variables de control

Evaluaciones neuro-vestibulares, psicológicas y cognitivas.

4.20. Análisis estadísticos

Todos los conjuntos de datos fueron sometidos a una prueba de normalidad, y se determinaron alternativas paramétricas o no paramétricas para cada análisis. Inicialmente se asumió la no normalidad y se prefirió pruebas no paramétricas. Para el análisis de las variables principales de resultado, se realizó un ANOVA no paramétrico para probar entre los tres grupos de sujetos. Además, buscando confirmar la hipótesis de que un peor rendimiento en la navegación espacial se asociará con mayor dispersión de la mirada, y al mismo tiempo, con un predominio de la fijación ocular sobre las claves visuales del laberinto, se realizó un análisis de correlación entre estas variables. Los análisis estadísticos antes señalados y sus gráficos correspondientes se realizaron mediante el paquete de gráficos y visualización SigmaPlot 15.

4.21. Consideraciones éticas y de otro tipo

El estudio solicitó la participación de pacientes que asistieran a la unidad ambulatoria de neurootología-otorrinolaringología del centro médico Clínica Alemana de Santiago de Chile entre enero de 2022 y septiembre de 2023. Realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro (número de aprobación UIEC 1081). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Los criterios de elegibilidad requerían que los participantes tuvieran entre 18 y 65 años.

Se mantuvo estrictamente el anonimato de todos los datos y el consentimiento informado fue solicitado en el momento del reclutamiento. Tanto el vMWM, así como el registro del movimiento ocular, se han utilizado ampliamente en pacientes sin riesgos específicos. No se realizó ninguna intervención experimental o de tratamiento, por lo que no existió ningún otro problema ético.

Las necesidades de gestión de la salud (tratamiento o evaluaciones médicas adicionales) que surgieron de los hallazgos del estudio (incluyendo la gestión de los trastornos PPPD y vestibulares no-PPPD) fueron atendidas rápidamente en los mismos centros de salud donde se realizó el reclutamiento.



5. RESULTADOS

Del total de pacientes reclutados para la realización del experimento de navegación espacial de realidad virtual no inmersiva, se consideró una muestra de 36 de ellos para la realización del análisis estadístico que se presentan a continuación. De esta muestra se descartó a 7 sujetos, puesto que, al momento de realizarse el análisis, sus resultados aún se encontraban en la fase de procesamiento de datos.

Los 29 sujetos que conformaron la muestra final fueron separados en tres grupos diferentes. El primero de ellos; el grupo "PPPD", estuvo conformado por 12 pacientes que cumplían con los criterios para el diagnóstico de mareo perceptual postural persistente. Al mismo tiempo, 10 pacientes que no cumplían los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad, pero que presentaban otras alteraciones vestibulares fueron considerados para el grupo "Vestibular no-PPPD". El vértigo postural paroxístico benigno, la enfermedad de Ménière, la migraña vestibular y la vestibulopatía aguda estaban presentes en cantidades similares en ambos grupos. Finalmente, el tercer grupo; "Sanos" fue conformado por 7 voluntarios sin diagnóstico de patología vestibular. Es importante señalar que no se encontraron diferencias significativas en términos de edad, sexo o resultados de la prueba MoCA entre los grupos.

Tabla 1. Resumen demográfico de los grupos PPPD, vestibular no-PPPD y sanos.

		Grupos		
		PPPD	Vestibular (no- PPPD)	Sanos
Número		12	10	7
Edad*	Promedio	46.8	44	43.6
	Desviación estándar	14.9	13.9	15.3
	Rango	21-65	20-63	25-64
Género	Mujeres/Hombres	79%/21%	85%/15%	75%/25%
Nivel educativo*, †	Puntaje promedio	3.78	3.9	3.75
	Desviación estándar	0.53	0.31	0.46



Diagnóstico (porcentaje en cada grupo)	Migraña vestibular	21.6%	33.3%	-
	Neuritis vestibular	24.3%	23.3%	-
	VPPB	10,8%	23,3%	-
	Vestibulopatía bilateral	2,7%	10%	-
	Otosclerosis	2,7%	3,3%	-
	Enfermedad de Ménière	2,7%	3.3%	-

* No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los grupos (ANOVA $F=0,264$; $p=0,76$) ni en el nivel educativo (ANOVA $F=0,307$; $p=0,73$). † El nivel educativo fue clasificado como 1= educación básica incompleta, 2= Educación básica completa, 3= Educación media completa, 4= Educación universitaria completa, 5= Educación de postgrado completa.

La figura 2 muestra la distribución bruta de los valores promedio de las fijaciones realizadas sobre la pantalla durante la tarea de navegación espacial de los tres grupos de sujetos. La imagen fue dividida en 120x120 celdas (bins) y el mapa de calor muestra el nivel de ocupancia de cada pixel de la pantalla. Los colores grafican el tiempo de fijación de la mirada sobre la pantalla. Los colores cálidos y fríos, representan respectivamente el mayor y el menor tiempo de fijación ocular sobre una zona específica. La línea blanca segmentada representa el horizonte de la pantalla. En este análisis preliminar es posible apreciar que, en comparación a ambos grupos control, los sujetos del grupo PPPD exhiben un comportamiento de búsqueda ocular que se distribuye más aleatoriamente y que, por tanto, muestra una mayor dispersión respecto del horizonte de la imagen.

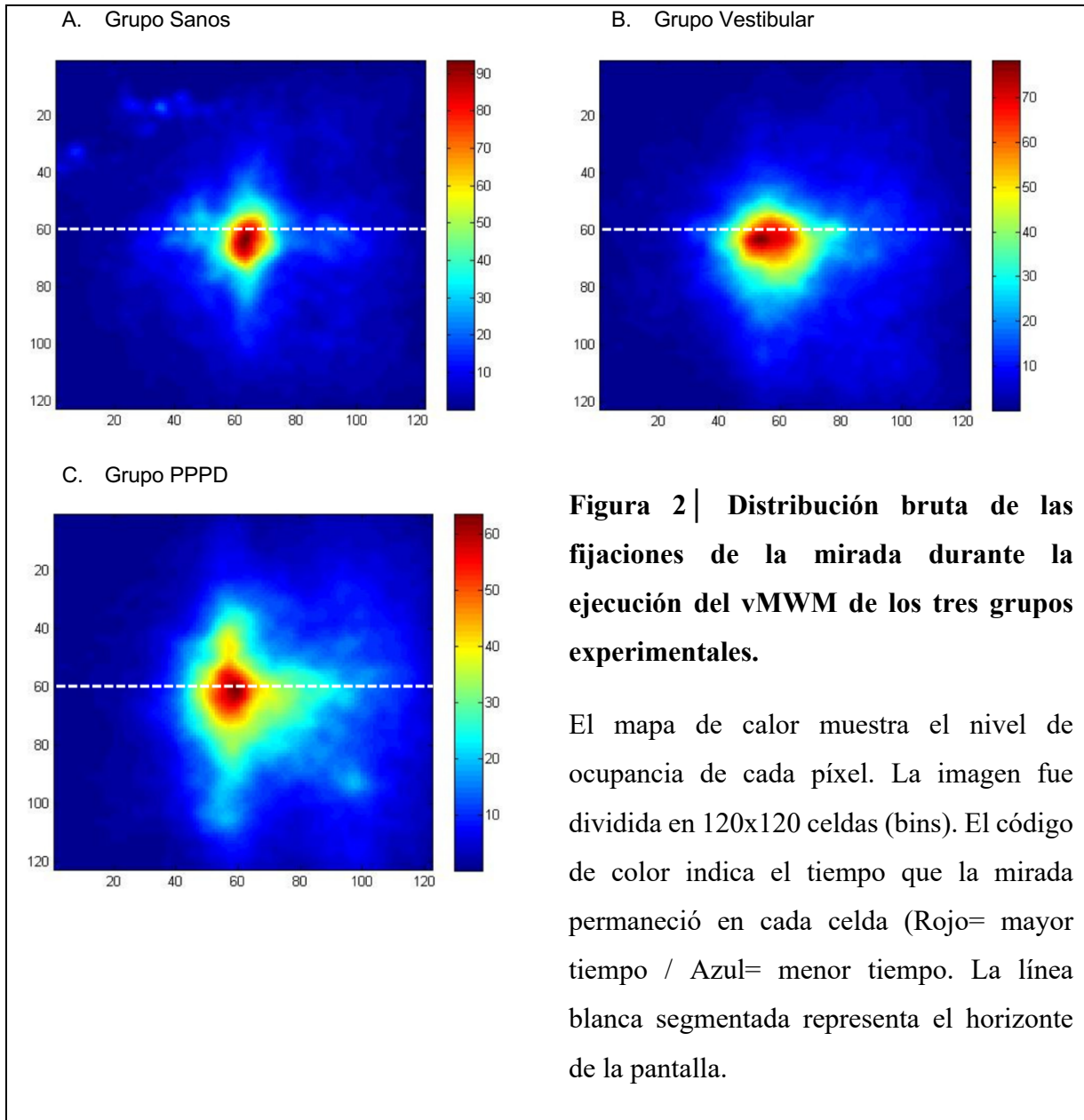


Figura 2 | Distribución bruta de las fijaciones de la mirada durante la ejecución del vMWM de los tres grupos experimentales.

El mapa de calor muestra el nivel de ocupancia de cada píxel. La imagen fue dividida en 120x120 celdas (bins). El código de color indica el tiempo que la mirada permaneció en cada celda (Rojo= mayor tiempo / Azul= menor tiempo). La línea blanca segmentada representa el horizonte de la pantalla.

5.1. Parámetros de evaluación del comportamiento de exploración ocular durante la ejecución del vMWM.

El análisis inicial de la distribución bruta de las fijaciones recién señalado, prosiguió con el uso del Factor de Fano para evaluar las diferencias en la dispersión de las fijaciones de la mirada de los tres grupos de sujetos. La dispersión de la mirada puede reflejar la preferencia por estímulos visuales y la búsqueda de claves visuales, lo que resulta relevante para



entender las estrategias de orientación y navegación espacial en los distintos grupos de pacientes.

Se llevó a cabo un análisis no paramétrico de varianza de una vía de rangos que mostró una diferencia significativa entre los grupos y posteriormente, se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Dunn, la cual dio cuenta que la dispersión de las fijaciones de la mirada del grupo PPPD fue significativamente mayor en comparación al grupo de sujetos sanos (Kruskal-Wallis $H_{(2,28)}=9,4$, $p=0,009$; y post hoc prueba de Dunn, $p=0,006$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos PPPD y vestibular no-PPPD ($p=0,498$) ni entre el grupo vestibular no-PPPD y los sujetos sanos ($p=0,232$) (Figura 3-A).

Esta diferencia parece reflejar una mayor dependencia de estímulos visuales en pacientes con PPPD durante la navegación, apoyando la hipótesis de que estos pacientes dependen preponderantemente de claves visuales por sobre otras estrategias de orientación espacial.

Al mismo tiempo, la mayor dispersión de la mirada en este grupo, podría estar relacionada con una dificultad para mantener una estrategia de orientación estable y efectiva, lo que resulta consistente con la mayor dependencia a estímulos visuales para la orientación y navegación espacial ya descrita en la literatura.

Posteriormente, se analizó la proporción de los datos registrados sobre la línea del horizonte. Este indicador permite evaluar cómo los sujetos utilizan su percepción visual para orientarse y de esta forma, permite establecer si existen diferencias en los patrones de comportamiento ocular y en cómo cada grupo se adapta a las tareas de navegación. Se verificaron las suposiciones de normalidad y homogeneidad de varianza (Shapiro-Wilk, $p=0,384$; y post hoc, Brown-Forsythe, $p=0,338$) y posteriormente se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) que determinó que no hay evidencia para afirmar que existen diferencias en la proporción de los datos sobre la línea del horizonte entre los grupos estudiados ($F_{(2,26)}=0,781$, $p=0,469$). Este hallazgo sugiere que este parámetro específico del movimiento ocular no parece variar significativamente entre los sujetos estudiados, indicando que esta característica de la mirada no está relacionada directamente con las diferencias en la orientación visual o la dependencia a claves visuales durante la navegación (Figura 3-B).



A continuación, se consideró la entropía total como medida de la distribución aleatoria de las fijaciones de la mirada de los sujetos. Este parámetro da cuenta acerca de la variabilidad y la imprevisibilidad en los patrones de movimiento y fijación ocular. Permite precisar cuan estructuradas o desorganizadas son las fijaciones visuales de los sujetos durante la tarea de navegación. Dado que, se ha establecido que los pacientes con PPPD pueden tener más dificultades para orientarse espacialmente y que muestran una mayor dependencia visual, el análisis de la entropía nos ayuda a determinar si su comportamiento ocular es más desorganizado en comparación a los grupos control.

Puesto que los datos distribuyen normalmente y se verificó la homogeneidad de varianza (Shapiro-Wilk, $p=0,410$; y post hoc, Brown-Forsythe, $p=0,498$) se llevó a cabo un análisis de varianza de una vía de rangos (ANOVA) que reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas en este indicador entre los sujetos ($F_{(2,26)}=1,249$, $p=0,303$), lo que sugiere que, en relación a la organización o la estructura del patrón de exploración ocular, no hay una variación sustantiva entre los sujetos estudiados (Figura 3-C).

El último parámetro que se analizó para estudiar el comportamiento de exploración ocular durante la ejecución del vMWM fue el porcentaje de fijaciones realizadas fuera de la pantalla. Este indicador mide la cantidad de tiempo que los sujetos pasaron mirando fuera del área de interés en la tarea y resulta útil, pues refleja la atención visual de los participantes y al mismo tiempo, entrega una evaluación de las estrategias de exploración visual de los participantes.

Dado que la prueba de normalidad no fue superada (Shapiro-Wilk, $p=0,050$), se realizó un análisis no paramétrico de varianza por una vía por rangos (Kruskal-Wallis $H_{(2,27)}=4,664$, $p=0,097$). Los resultados indicaron que en cuanto al porcentaje de fijaciones fuera de la pantalla, los pacientes con PPPD no muestran un comportamiento ocular significativamente diferente al de los otros grupos.

Dado que este parámetro evalúa la capacidad de atención visual en las claves relevantes para la tarea, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas parece indicar que la atención visual no está particularmente afectada en los pacientes con PPPD, o que se desarrollan estrategias compensatorias que permiten enfocar adecuadamente la atención en el área de interés.

Este último hallazgo también abre la posibilidad de que las alteraciones de orientación y navegación espacial descritas en la literatura estén más asociadas a la integración sensorial de estímulos visuales y vestibulares, y no tanto, a su atención visual básica o a sus estrategias de exploración. (Figura 3-D).

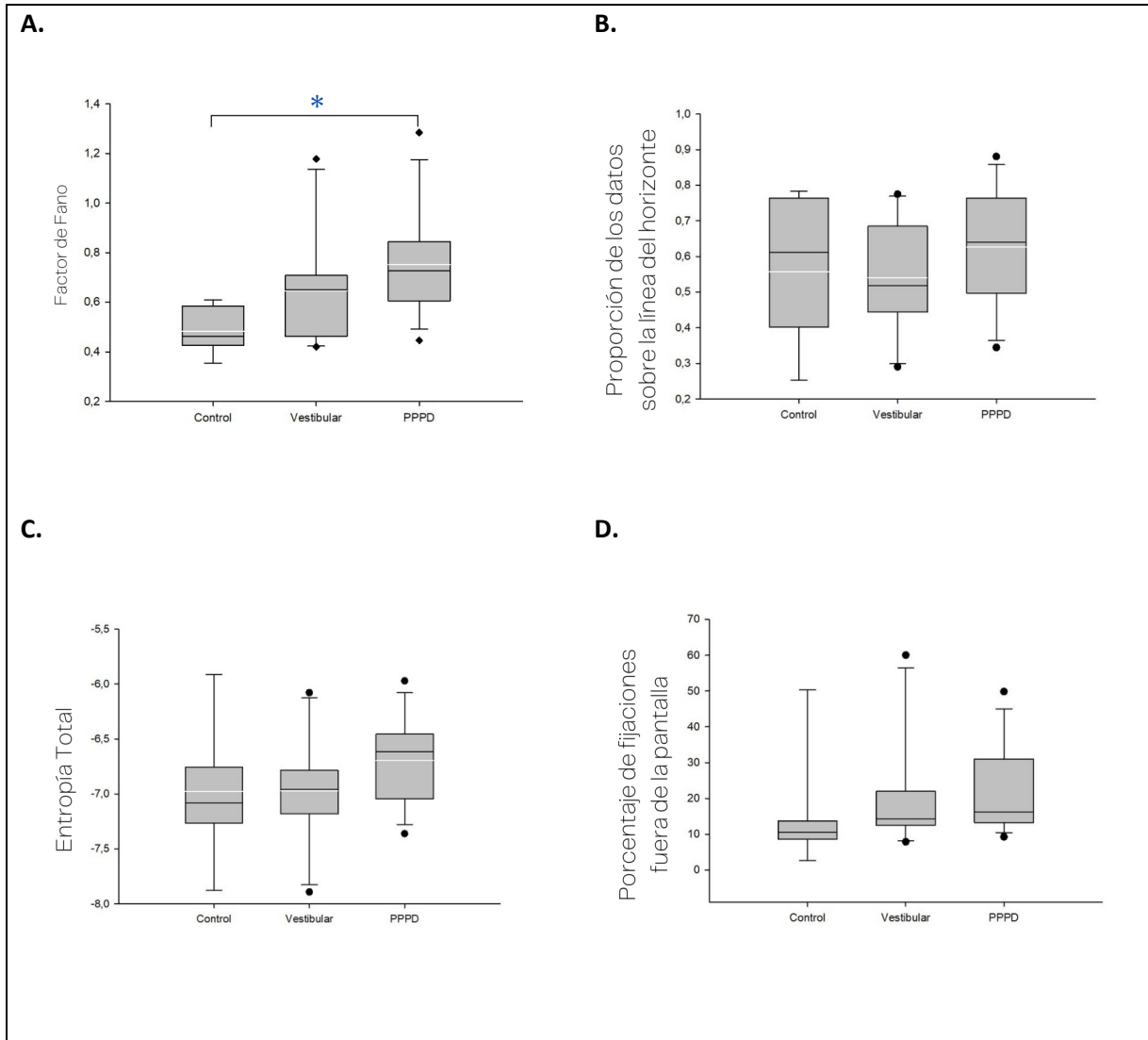


Figura 3 | Parámetros de evaluación del movimiento ocular durante la ejecución del vMWM de los tres grupos experimentales.

(A) Comparación del Factor de Fano entre los grupos. La dispersión de las fijaciones de la mirada del grupo PPPD fue significativamente mayor en comparación al grupo de sujetos sanos (Kruskal-Wallis $H_{(2,28)}=9,4$, $p=0,009$; y post hoc prueba de Dunn,



$p=0,006$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos PPPD y vestibular no-PPPD ($p=0,498$) ni entre el grupo vestibular no-PPPD y los sujetos sanos ($p=0,232$).

(B) Proporción de los datos sobre la línea del horizonte. Los resultados del ANOVA revelaron que no existen diferencias estadísticamente significativas en este indicador entre los grupos ($F_{(2,26)}=0,781$, $p=0,469$).

(C) Entropía total. El análisis de varianza de una vía reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas en este indicador entre los grupos de sujetos ($F_{(2,26)}=1,249$; $p=0,303$). (D) Proporción de las fijaciones de la mirada fuera de la pantalla.

Los resultados indicaron que no existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de fijaciones fuera de la pantalla entre los tres grupos de sujetos (Kruskal-Wallis $H_{(2,27)}=4,6$, $p=0,097$).

En todos los gráficos, los puntos fuera de los brazos representan los datos atípicos (outliers) de la muestra. La media aritmética se representa con una línea blanca dentro de la caja.



5.2. Comparación del rendimiento de navegación espacial en bloques del vMWM que permiten estrategias de orientación egocéntricas/alocéntricas y predominantemente alocéntricas.

Para evaluar el rendimiento en la tarea de navegación espacial de los tres grupos de sujetos, se utilizó como parámetro la Proximidad de Gallagher o Error acumulado de búsqueda (CSE). Este indicador mide la desviación del sujeto respecto a la ruta óptima para localizar la plataforma oculta. Un valor elevado de CSE refleja una mayor dificultad para orientarse hacia el objetivo, mientras que un valor bajo indica una navegación más precisa y eficiente. Los resultados mostraron que el CSE no presentó diferencias significativas entre los grupos durante los ensayos del bloque B, en el que la plataforma era visible ($p=0,083$) (Figura 4-A). Tampoco se encontraron diferencias estadísticas en los ensayos de los bloques C ($p=0,095$) ni en el bloque D ($p=0,212$), donde los sujetos comenzaron desde una posición fija y la plataforma estuvo oculta (Figura 4-B y 4-C, respectivamente).

Sin embargo, en el bloque E, considerado la prueba más exigente, se observó una diferencia significativa en el CSE entre los grupos vestibular no-PPPD y PPPD, siendo este último significativamente más alto (Kruskal-Wallis $H_{(2,27)}=6,25$; $p=0,044$; prueba post hoc de Dunn, $*p<0,05$). En este bloque, los participantes debieron iniciar desde una posición aleatoria hacia la plataforma oculta, una tarea que demandaba una mayor dependencia de la memoria espacial y de las referencias visuales disponibles. Este hallazgo sugiere que las diferencias en el rendimiento de navegación espacial se vuelven evidentes bajo condiciones que limitan el uso de estrategias egocéntricas, exigiendo una mayor integración de estrategias alocéntricas (Figura 4-D).

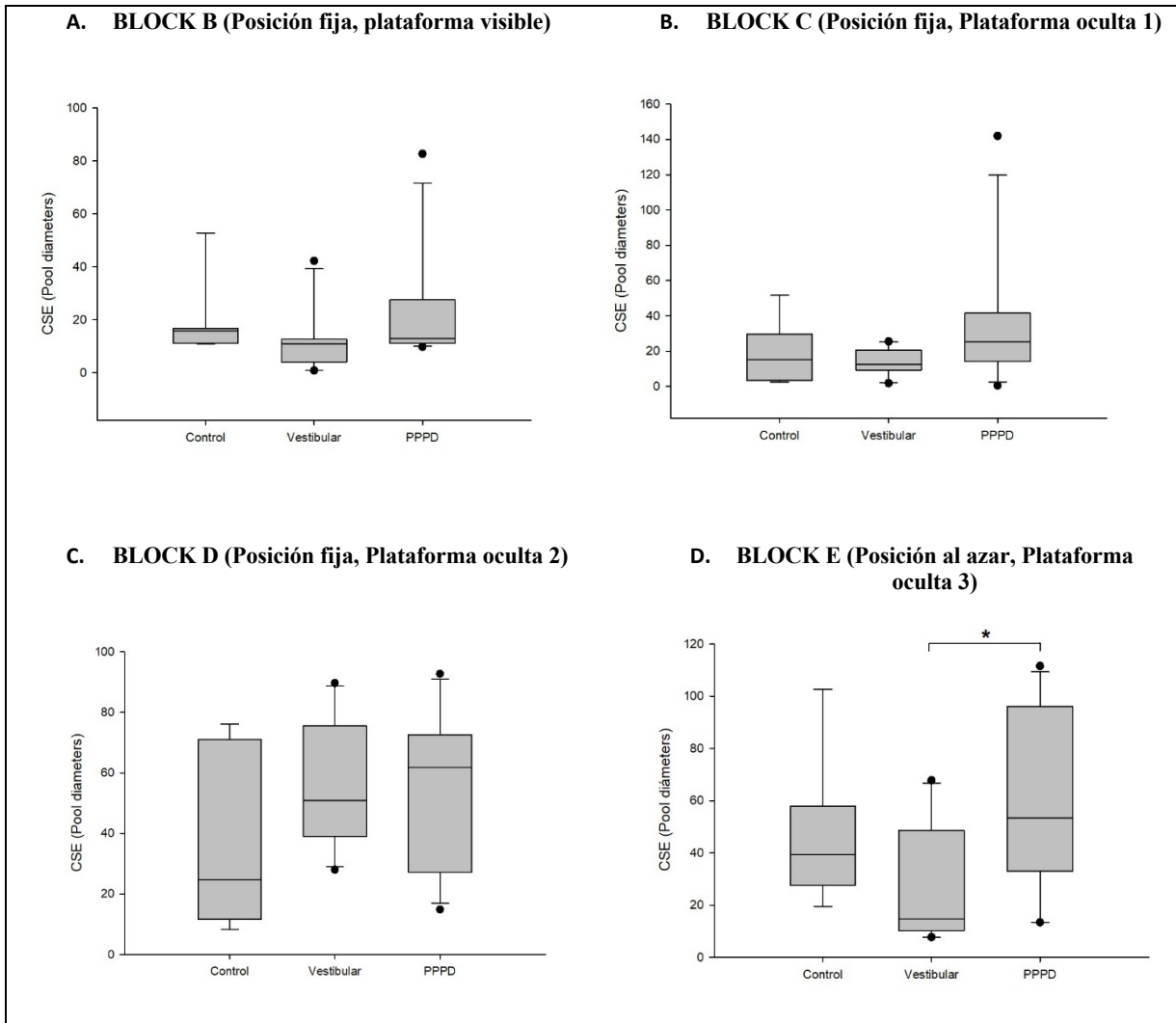


Figura 4 | Promedio del Error de búsqueda acumulado (CSE) durante la navegación del vMWM de los tres grupos experimentales.

En todos los gráficos, un CSE mayor refleja un peor rendimiento en la navegación espacial. El diagrama de caja muestra la mediana del rendimiento obtenido por los sujetos de cada grupo en todos los ensayos de los bloques B, C, D y E del vMWM.

Los bloques B,C y D no mostraron diferencias significativas entre los grupos experimentales. No obstante, en el bloque E; cuando la prueba de navegación fue más desafiante (inicio al azar, plataforma oculta) el grupo PPPD tuvo un rendimiento significativamente peor en comparación al grupo Vestibular no-PPPD. (Kruskal-Wallis $H_{(2,27)}=6,250$, $p=0,04$; y post hoc prueba de Dunn, $*p<0,05$). En todos los gráficos, los puntos fuera de los brazos representan los datos atípicos (*outliers*) de la muestra.



Con el objetivo de complementar la evaluación de la eficiencia en la navegación espacial de los tres grupos de sujetos, se analizó la **latencia en la ejecución de cada ensayo** de los bloques que conformaron la tarea de navegación. En el **bloque B**, donde la plataforma era visible, **no se observaron diferencias significativas** en la latencia entre los grupos (Kruskal-Wallis, $p = 0,052$)(Figura 5-A).

En el **bloque C**, en el que los sujetos partían de un punto fijo y buscaban una plataforma oculta, **se encontraron diferencias significativas en la latencia** entre los grupos control y PPPD, siendo este último el que mostró una mayor latencia (Kruskal-Wallis, $p = 0,028$; prueba post hoc Holm-Sidak, $p < 0,05$; Figura 5-B).

En el **bloque D**, que replicó la configuración de inicio fijo y plataforma oculta del bloque anterior, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** entre los grupos (Kruskal-Wallis, $p = 0,485$; Figura 5-C).

Finalmente, en el **bloque E**, que representó la tarea de mayor dificultad, **se observaron diferencias significativas en la latencia** entre los grupos control y PPPD, con una latencia significativamente mayor en el grupo PPPD (Kruskal-Wallis, $p = 0,018$; prueba post hoc Holm-Sidak, $p < 0,05$; Figura 5-D).

La dependencia excesiva de claves visuales descrita anteriormente, podría afectar particularmente el desempeño en tareas aloécnicas, como las requeridas en los bloques C y E de la prueba de navegación. La ausencia de diferencias significativas en el bloque D puede explicarse por un efecto de aprendizaje. Al repetir la configuración del bloque C, es posible que los sujetos hayan desarrollado estrategias más eficientes, sin embargo, debido a las dificultades en la consolidación de mapas espaciales, los pacientes con PPPD muestran un aprendizaje mucho más limitado.

Es importante destacar que la latencia constituye un parámetro relevante para evaluar la eficiencia de la navegación espacial. Complementariamente al CSE, este indicador evidencia que los pacientes con PPPD presentan un desempeño reducido en tareas que requieren orientación espacial. El detrimento en sus capacidades de navegación los lleva a necesitar más tiempo para completar estas tareas, reflejando así las dificultades asociadas a esta condición.

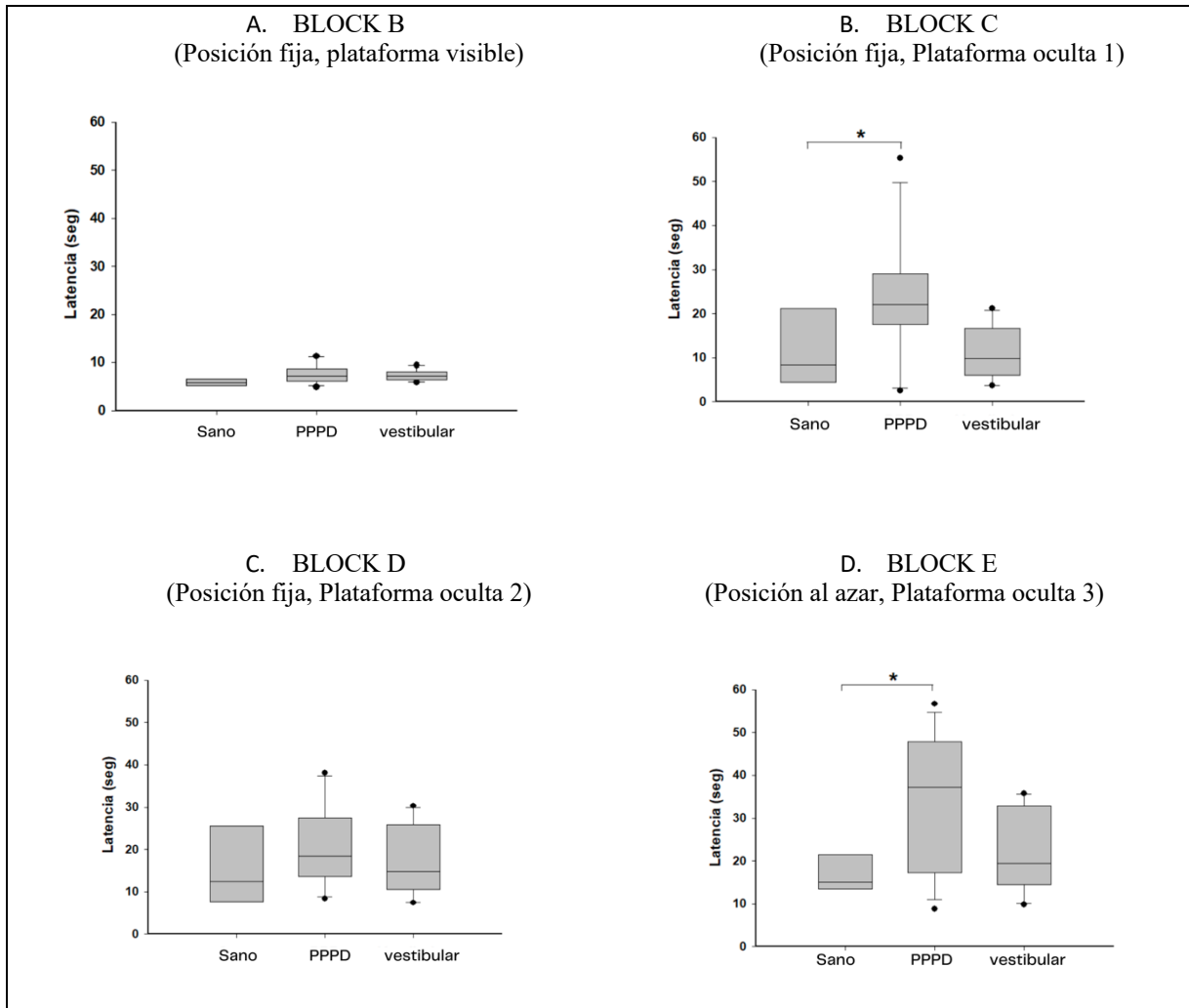


Figura 5 | Latencia de ejecución promedio en cada uno de los ensayos de los bloques de navegación del vMWM de los tres grupos experimentales.

En todos los ensayos, una latencia mayor refleja un peor rendimiento en la navegación espacial. El diagrama de caja muestra la mediana del rendimiento obtenido por los sujetos de cada grupo en todos los ensayos de los bloques B, C, D y E, del vMWM.

El bloque B (inicio fijo, plataforma visible) no mostró diferencias significativas entre los grupos. En el bloque C (inicio fijo, plataforma oculta), se encontraron diferencias significativas en la latencia entre los grupos control y PPPD, siendo este último el que mostró una mayor latencia (Kruskal-Wallis, $p = 0,028$; prueba post hoc Holm-Sidak, $*p < 0,05$). Llamativamente, en el bloque D (misma configuración que bloque anterior) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Kruskal-Wallis, p



= 0,485). Finalmente, en el bloque E cuando la navegación fue más desafiante (inicio al azar, plataforma oculta), se observaron diferencias significativas en la latencia entre los grupos control y PPPD, con una latencia significativamente mayor en este último grupo de sujetos (Kruskal-Wallis, $p = 0,018$; prueba post hoc Holm-Sidak, $*p < 0,05$). En todos los gráficos, los puntos fuera de los brazos representan los datos atípicos (outliers) de la muestra.

5.3. Correlación entre la dispersión del patrón de exploración ocular y el rendimiento de navegación espacial en todos los bloques del vMWM.

Dado que el Factor de Fano fue el único parámetro del análisis del movimiento ocular que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos PPPD y vestibular no-PPPD, se decidió explorar la posible relación entre este indicador de dispersión en las fijaciones oculares y el rendimiento en la tarea de navegación, evaluado mediante la media aritmética del Error de búsqueda acumulado (CSE) a lo largo de todos los ensayos de los cuatro bloques experimentales. El coeficiente de correlación de Spearman reveló una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa entre el Factor de Fano y el CSE promedio ($r=0,581$; $p=0,001$), lo que sugiere que una mayor dispersión en las fijaciones oculares se asocia con un mayor error en la búsqueda espacial.

Este resultado sugiere que los pacientes con PPPD que presentan una mayor dispersión en las fijaciones oculares, tienden a cometer más errores en la navegación espacial. Este hallazgo es consistente con la conceptualización del PPPD como una alteración de la integración sensorial proveniente de diversos sistemas (visual, vestibular, propioceptivo) que compromete el correcto uso de estrategias de orientación y navegación espacial. De esta forma, la mayor dispersión de las fijaciones oculares observada en los pacientes con PPPD podría reflejar dificultades para mantener una atención estable y dirigida y también, un mapa interno del mundo exterior confiable, lo que afectaría la capacidad de realizar tareas que requieren precisión en la localización espacial.

Adicionalmente, el hecho de que este patrón se haga más evidente cuando se requieren estrategias aloécnicas sugiere que estos pacientes pueden tener dificultades para adaptarse a estrategias de navegación que dependan principalmente de señales visuales externas y no de la propiocepción o de las referencias internas del cuerpo.

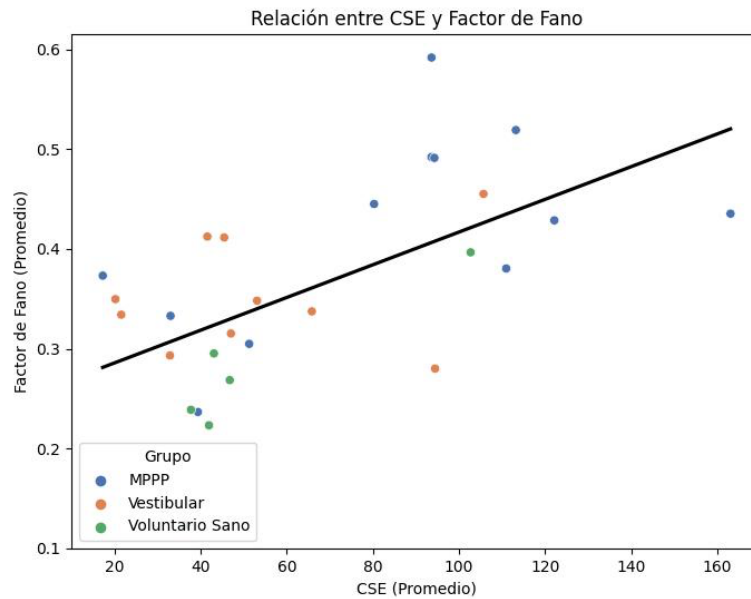


Figura 6 | Relación entre el Factor de Fano y el Error acumulado de búsqueda (CSE) tras promediar todos los ensayos del vMWM.

El valor de correlación de Spearman indica una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa entre el Factor de Fano promedio obtenido por cada uno de los tres grupos de sujetos y el Error acumulado de búsqueda (CSE) durante la ejecución del vMWM. ($\rho=0,581$; $p=0,001$)



6. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio refuerzan la idea de que las alteraciones vestibulares, como las observadas en pacientes con mareo perceptual postural persistente (PPPD), tienen un impacto profundo en los procesos de navegación espacial, afectando el tiempo y la eficiencia de la ejecución en este tipo de tareas. Este efecto se atribuye en parte, en parte, a la disrupción de los mapas cognitivos dependientes del hipocampo, fundamentales para la orientación aloécéntrica (Hüfner, Strupp, Smith, Brandt, & Jahn, 2011). Por otra parte, el patrón de exploración ocular caracterizado por una mayor dispersión de las fijaciones en estos pacientes sugiere la activación de mecanismos compensatorios que priorizan estímulos visuales para la orientación espacial.

De forma especulativa, se plantea que las alteraciones espaciales en el PPPD podrían estar relacionadas con circuitos límbicos asociados a la ansiedad, el miedo y las fobias (Fuenzalida, Rossi, Wolff, & Delano, 2023). Este patrón de exploración ocular podría interpretarse como consecuencia de un estado de hipervigilancia hacia el entorno, mediado por redes neuroendocrinas vinculadas al sistema límbico. Además, la implicación de los núcleos de la base, a través de la modulación dopaminérgica, podría estar involucrada tanto en el aumento de la búsqueda visual como en la dispersión observada. Estos hallazgos destacan la interacción dinámica entre las estructuras vestibulares, límbicas y corticales en la regulación de la cognición espacial, y sugieren que las dificultades en tareas aloécéntricas reflejan una integración deficiente entre redes funcionales (Hallett, y otros, 2022).

Se ha descrito que el núcleo parabraquial (PBN), una región vestíbulo-receptora, contiene células que responden a la rotación del cuerpo y a la posición relativa a la gravedad. Este núcleo, con sus relaciones recíprocas con el núcleo amigdaloides central extendido, el córtex infralímbico y el hipotálamo, parece ser un nodo clave en una red primaria responsable del procesamiento convergente de información vestibular, somática y visceral (Balaban C. , 2002). Estas conexiones subyacen a mecanismos como el condicionamiento de evitación, la ansiedad y las respuestas de miedo condicionado.

Asimismo, los ganglios basales, con su prominente actividad dopaminérgica y GABAérgica, cuentan también con una importante regulación colinérgica en las interneuronas del cuerpo estriado. Este sistema tiene un papel crucial en la atención visual,



la percepción y el control oculomotor, lo que podría contribuir a los patrones de exploración ocular observados en pacientes con PPPD (Balaban & Thayer, 2001).

Por otro lado, la activación simpática incrementada en estados de estrés o hipervigilancia influye directamente en el control motor ocular, particularmente en los movimientos sacádicos y la estabilización de la mirada. Estudios previos han mostrado que la estimulación simpática altera el procesamiento visual al modular la atención espacial y aumentar la sensibilidad hacia estímulos periféricos (Duran-Cristiano, 2022). En este contexto, las anomalías en el control postural y las dificultades para integrar claves visuales y vestibulares, características del PPPD, podrían exacerbarse debido a esta activación (Yagi, y otros, 2022).

Finalmente, la hipervigilancia puede perpetuar un ciclo en que el miedo a caer y la percepción inestable del entorno generan ansiedad crónica (Furman, Redfern, & Jacob, 2006). Este estado podría explicar el patrón de dispersión ocular observado en los pacientes, como una respuesta compensatoria insuficiente para mitigar las dificultades en la integración multisensorial necesaria para tareas de navegación alocténtrica.

Dado que la navegación espacial depende de una extensa red cerebral que incluye al córtex cerebral, los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, el córtex parietal posterior, la corteza retrosplenial, el giro lingual, el hipocampo y la corteza entorrinal, resulta fundamental explorar el solapamiento y la bidireccionalidad entre redes vestibulares/multisensoriales y estos circuitos. Las proyecciones ascendentes del sistema vestibular hacia la neocorteza y las redes del hipocampo subrayan la influencia recíproca entre la percepción espacial y el control postural, aspectos que merecen mayor atención en investigaciones futuras (Kimble, y otros, 2014).

Los hallazgos de este estudio tienen importantes implicaciones para la comprensión y el manejo clínico del PPPD. La identificación de un patrón de dispersión ocular y una dependencia visual aumentada destaca la necesidad de desarrollar estrategias de rehabilitación vestibular que promuevan una integración sensorial más eficiente y reduzcan la hipervigilancia visual. Además, la correlación entre la dispersión de la mirada y el detrimento en la navegación espacial sugiere que los parámetros de movimiento ocular podrían utilizarse como un biomarcador para evaluar la severidad del déficit en la cognición espacial en estos pacientes.

Estudios futuros deben profundizar en los mecanismos neurobiológicos subyacentes, incluyendo la influencia del sistema nervioso simpático y su interacción con los sistemas límbico, dopaminérgicos y colinérgico. Esto es especialmente relevante dado que los síntomas del PPPD a menudo coexisten con cuadros ansiosos, lo que dificulta su diferenciación clara y plantea desafíos en el diseño de terapias específicas e integradas.



7. CONCLUSIONES

Los pacientes con PPPD exhiben una mayor dispersión de las fijaciones oculares en comparación con los sujetos sanos, lo que indica una mayor dependencia de estímulos visuales para la orientación espacial. Este hallazgo sugiere que los pacientes con PPPD podrían estar utilizando predominantemente claves visuales para orientarse, posiblemente debido a dificultades para mantener una estrategia de orientación estable.

Además, los pacientes con PPPD mostraron mayores dificultades en las tareas de navegación espacial más desafiantes, sugiriendo un compromiso en el uso de los mapas cognitivos de orientación espacial cuando las demandas de la tarea ponderan el uso de estrategias alocéntricas de orientación. Esto sugiere que en tareas que permiten el uso combinado de estrategias egocéntricas y alocéntricas, estos pacientes pueden compensar su déficit en la navegación, cuando la información que deviene desde las claves visuales y la memoria espacial se encuentra equilibrada.

Finalmente, se observó una correlación moderada y significativa entre la dispersión de la mirada y el detrimento de la navegación espacial. Esto sugiere que la alteración en la construcción del mapa mental del entorno conduce a estos pacientes a una búsqueda visual más frecuente, sin embargo, insuficiente para corregir la falla en la representación del espacio.



8. BIBLIOGRAFÍA

- Aedo Sanchez, C., Collao, J., & Delano, P. (2016). Anatomía, fisiología y rol clínico de la corteza vestibular. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2016, 76: 337-346.
- Aedo Sanchez, C., Collao, J., & Delano, P. (2016). Anatomía, fisiología y rol clínico de la corteza vestibular. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2016, 76: 337-346.
- Alarcón, K., Arévalo-Romero, C., Villarroel, K., Lavin, C., Faundez, F., Garrido, R., . . . Breinbauer, H. (2023). Cognitive profile in Persistent Postural Perceptual Dizziness: Implications on its pathophysiology as a superior visio-vestibular cognitive dysfunction. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 83: 346-358.
- Balaban, C. (2002). Neural substrates linking balance and control anxiety. *Physiology & behaviour*, 469-475.
- Balaban, C., & Thayer, J. (2001). Neurological bases for balance-anxiety links. *Journal of anxiety disorders*, 15(1-2), 53–79.
- Bisdorff, A., Staab, J., & David, E. (2015). Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurologic Clinics*, (4): 191–208, 541-550.
- Brandt, T., Kugler, G., Schniepp, R., Wuehr, M., & Huppert, D. (2015). Acrophobia impairs visual exploration and balance during standing and walking. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1343, 37-48.
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D., Bruning, R., Markowitsch, H., Kalla, R., . . . Strupp, M. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 2005; 128: 2732-41. *Brain*, 128:2732-41.
- Brandt, T., Strupp, M., Novozhilov, S., & Krafczyk, S. (2012). Artificial neural network posturography detects the transition of vestibular neuritis to phobic postural vertigo. *Journal of neurology*, 259(1), 182–184.
- Breinbauer, H. A., Contreras, M. D., Lira, J. P., Guevara, C., Castillo, L., Ruedlinger, K., . . . Delano, P. H. (2020). Spatial Navigation is distinctively impaired in Persistent Postural Perceptual Dizziness. *Frontiers in neurology*, 10:1361.



- Carter, B., & Luke, S. (2020). Best practices in eye tracking research. *International Journal of Psychophysiology*, (155) 49-62.
- Chen, X., DeAngelis, G., & Angelaki, D. (2018). Flexible egocentric and allocentric representations of heading signals in parietal cortex. *PNAS*, 115; E3305-E3312.
- Concha-Miranda, M., More, J., Grinspun, N., Sanchez, C., Paula-Lima, A., & Valdes, J. L. (s.f.). Differential navigational strategies during spatial learning in a new modified version of the Oasis maze. *Behavioural Brain Research*, 385 (2020) 112555.
- Cullen, K. E. (2012). The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends in Neurosciences*, 35(3) 185-196.
- Daugherty, A., Yuan, P., Dahle, C., Bender, A., Yang, Y., & Raz, N. (2014). Path Complexity in Virtual Water Maze Navigation: Differential Associations with Age, Sex, and Regional Brain Volume. *Cerebral Cortex*. 2014.
- Dieterich, M., & Staab, J. (2017). *Current Opinion in Neurology*, 30(1), 107–113.
- Dieterich, M., Staab, J., & Brandt, T. (2016). Functional (psychogenic) dizziness. *Handbook of Clinical Neurology*, 139:447-468.
- Dobbels, B., Mertens, G., Gilles, A., Moyaert, J., Van de Berg, R., Fransen, E, Van Rompaey, V., (2020). The virtual Morris Water Task in 64 patients with bilateral vestibulopathy and the impact of hearing status. *Frontiers in neurology*, 11, 710.
- Dobbels, B., Peetermans, O., Boon, B., Mertens, G., Van de Heyning, P., & Van Rompaey, V. (2019). Impact of Bilateral Vestibulopathy on Spatial and Nonspatial Cognition: A Systematic Review. *Ear Hear*, 40, 757-765.
- Doležal, J., & Fabian, V. (2015). Application of eye tracking in neuroscience. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 126(3) 44.
- Donoso, S., Maulen, V., & Novoa, I. (2007). Changes of visual vertical perception: a long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. 2007; 45: 2025-37. *Neuropsychologia*, 79(3): 374-380.



- Duclos, N., Duclos, C., & Mesure, S. (2017). Control postural: fisiología, conceptos principales e implicaciones para la readaptación. *EMC*, 38: E-26-007-B40.
- Duran-Cristiano, S. (2022). Actividad colinérgica y su papel en el sistema visual. *Revista mexicana de oftalmología*, 96(2), 82-92.
- Faundez, J., & Delano, P. (2019). Asociaciones entre función vestibular y habilidades cognitivas: un enfoque básico-clínico. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2019*; 79: 453-464, 79: 453-464.
- Feigenbaum, J., & Morris, R. (2004). Allocentric Versus Egocentric Spatial Memory After Unilateral Temporal Lobectomy in Humans. *Neuropsychology*, 18(3), 462-472.
- Fuenzalida, C., Rossi, B., Wolff, C., & Delano, P. (2023). Miedo a las alturas en mareo postural perceptual persistente en ambientes arquitectónicos simulados por realidad virtual. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2023*, 83: 339-345.
- Furman, J., Redfern, M., & Jacob, R. (2006). Vestibulo-ocular function in anxiety disorders. *Journal of vestibular research: equilibrium & orientation*, 16(4-5), 209–215.
- Hallett, M., Aybek, S., Dworetzky, B., McWhirte, L., Staab, J., & Stone, J. (2022). Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *The Lancet. Neurology*, 21(6), 537–550.
- Hamilton, D., & Barto, D. (2015). Navigation in Virtual Space: Psychological and Neural Aspects. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, 2nd edition, Volume 16*, 348-355.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnalek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *PNAS*, 104 (10) 4042-4047.
- Hüfner, K., Strupp, M., Smith, P., Brandt, T., & Jahn, K. (2011). Spatial separation of visual and vestibular processing in the human hippocampal formation. *Ann N Y Acad Sci*, 1233:177-86.



- Indovina, I., Maffei, V., Bosco, G., Zago, M., & Macaluso, E. (2005). Representation of visual gravitational motion in the human vestibular cortex. *Science*, 308: 416-9.
- Indovina, I., Riccelli, R., Chiarella, G., Petrolo, C., Augimeri, A., Giorfrè, L., . . . Passamonti, L. (2015). Role of the Insula and Vestibular System in Patients with Chronic Subjective Dizziness: An fMRI Study Using Sound-Evok. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 334.
- Jamie, J., Na, S., Jeong, H., & Chung, Y. (2021). A Review of Neuroimaging Studies in Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD). *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 55:53–60.
- Kimble, M., Boxwala., M., Bean, W., Maletsky, K., Halper, J., Spollen, K, Fleming, K. (2014). The impact of hypervigilance: evidence for a forward feedback loop. *Journal of anxiety disorders*, 28(2), 241-245.
- Kheradmand, A., Colpak, A., & Zee, D. (2016). Chapter 8 - Eye movements in vestibular disorders. En J. Furman, & T. Lempert, *Handbook of Clinical Neurology* (págs. Volume 137; 103-117). Elsevier
- Kugler, G., Huppert, D., Schneider, E., & Brandt, T. (2014). Fear of heights freezes gaze to the horizon. *Journal of Vestibular Research* , 24:433–441.
- Livingstone-Lee, S., Murchison, S., Zeman, P., Gandhi, M., Gerven, D., Stewart, L., . . . Skelton, R. W. (2011). Simple gaze analysis and special design of a virtual Morris water maze provides a new method for differentiating egocentric and allocentric navigational strategy choice. *Behavioural Brain Research*, (225) 117-125.
- Lopez, C., Lacour, M., Ahmadi, A., Magnan, J., & Borel, L. (2007). Changes of visual vertical perception: a long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. *Neuropsychologia*, 45: 2025-37. .
- Maei, H., Zaslavsky, K., Teixeira, C., & Frankland, P. (2009). What is the Most Sensitive Measure of Water Maze Probe Test Performance? *Front Integr Neurosci*. 2009; 3:4., 3,4.



- Maguire, E., Burgess, N., Donnett, J., & Frackow, R. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, 280(5365):921-4.
- Marliski, V., & McCrea, R. (2008). Activity of ventroposterior thalamus neurons during rotation and translation in the horizontal plane in the alert squirrel monkey. *J Neurophysiol*, 99: 2533-45.
- Moser, M.-B., Rowland, D., & Moser, E. (2015). Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology*, 7(2) a021808.
- Morris, R., Garrud, P., Rawlings, J., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683.
- Mueller, S. C., Jackson, C. P., & Skelton, R. W. (2008). Sex differences in a virtual water maze: An eye tracking and pupillometry study. *Behavioural Brain Research*, (193) 209–215.
- Nigro, N., Indovina, I., Ricelli, R., Chiarella, G., Petrolo, C., Lacquaniti, F., . . . Passamonti, L. (2018). Reduced cortical folding in multi-modal vestibular regions in persistent postural perceptual dizziness. *Brain imaging and behaviour*.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). The Hippocampus as a Cognitive Map. *Oxford University Press, Oxford, England*.
- Penkava, J., Bardins, S., Brandt, T., Wuehr, M., & Huppert, D. (2020). Spontaneous visual exploration during locomotion in patients with phobic postural vertigo. *Journal of Neurology*, 267 (Suppl 1):S223–S230.
- Pereira-Tomas, I., & Burwell, R. (2015). Using the Spatial Learning Index to Evaluate Performance on the Water Maze. *Behav Neurosci*, 129(4): 533–539.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Salamon, G., Mazoyer, B., & Berthoz, A. (1993). PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *Journal of neurophysiology*, 1009-1017.



- Robert S. Astur, A., Laughlin B., T., Mamelak, A., Philpott, L., & Sutherland, R. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behavioural Brain Research*, 132(1) 77-84.
- Squire, L. R. (2009). *Encyclopedia of Neuroscience*. San Diego. USA: Academic Press.
- Staab, J. (2020). Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Seminars in Neurology*, 40(1) 130-137.
- Staab, J., Eckhard-Heen, A., Horri, A., Jacob, R., Strupp, M., & Brandt, T. (2017). Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *27:191-208*.
- Senior, C., Russel, T., & Gazzaniga, M. (2006). *Methods in Mind (Cognitive Neuroscience)*. Cambridge, MA (US): MIT Press.
- Schoenfeld, R., Schiffelholz, T., Beyer, C., Leplow, B., & Foreman, N. (2017). Variants of the Morris Water Maze Task to Comparatively Assess Human and Rodent Place Navigation. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 139, 117-127.
- Sohsten, E., S.M. Bittar, R., & Staab, J. (2016). Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *Journal of Vestibular Research* 26, 319–326.
- Takakusaki, K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of movement disorders*, 10(1):1-17.
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *The psychological review*, 189-208.
- Wiener-Vacher, S., Hamilton, D., & Wiener, S. (2013). Vestibular activity and cognitive development in children: perspectives. *Front Integr Neurosci*, 7: 92.
- Wood, H. (2016). A virtual Morris maze to assess cognitive impairment in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 198:247–51.



- Wood, R., Moodley, K., Lever, C., Minati, L., & Chan, D. (2016). Allocentric Spatial Memory Testing Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia: An Initial Proof-of-Concept Study. *Frontiers in neurology*, 7:215.
- Wuehr, M., M., Pradhan, C., Novozhilov, S., Krafczyk, S., Brandt, T., Jahn, K., & Schniepp, R. (2013). Inadequate interaction between open- and closed-loop postural control in phobic postural vertigo. *Journal of Neurology*, (260) 1314–1323.
- Yagi, C., Kimura, A., & Horii, A. (2023). Persistent postural-perceptual dizziness: A functional neuro-otologic disorder. *Auris Nasus Larynx*, (51) 588–598.
- Yagi, C., Morita, Y., Yamagishi, T., Ohshima, S., Izumi, S., Takahashi, K., . . . Horii, A. (2022). Gaze instability after exposure to moving visual stimuli in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Frontiers in human neuroscience*, 16, 1056556.
- Zwergal, A., Grabova, D., & Schöberl, F. (2024). Vestibular contribution to spatial orientation and navigation. *Current opinion in neurology*, 37(1), 52–58.
- Zwergal, A., Strupp, M., Brandt, T., & Büttner-Ennever, J. (2009). Parallel Ascending Vestibular Pathways. *Ann NY Acad Sci*, 1164(1): 51-9.