



UNIVERSITAT DE BARCELONA

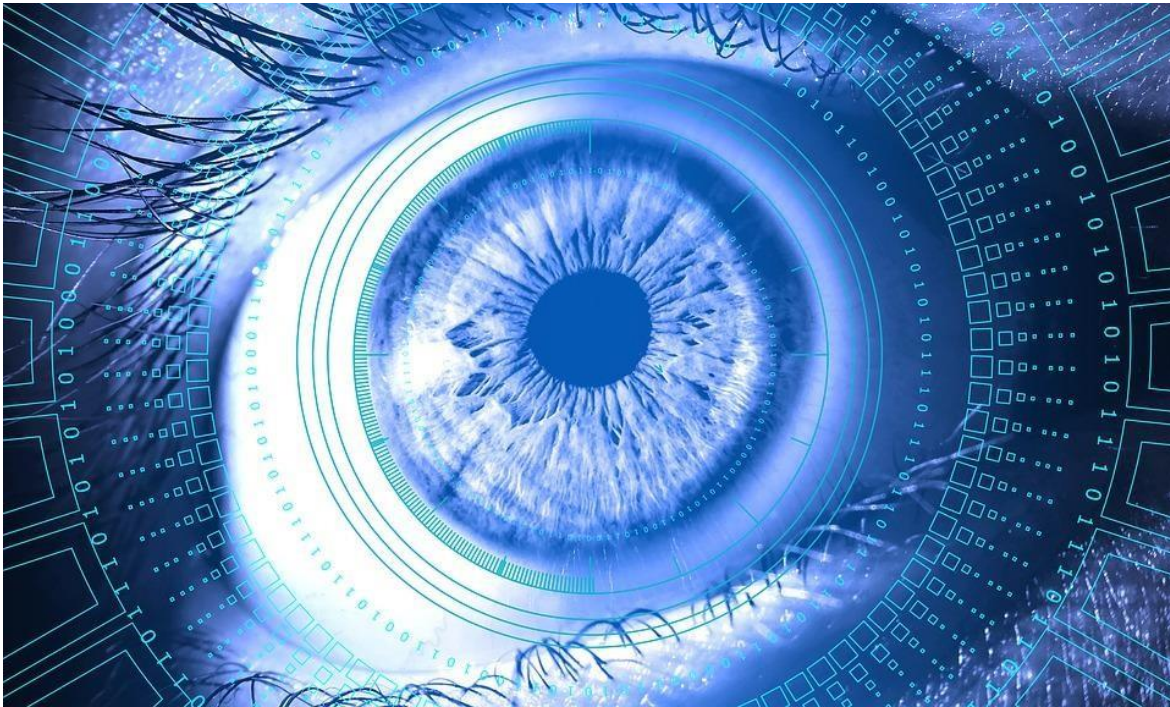
Vergencia en Procesos Cognitivos

Elizabeth Carolina Jiménez Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Programa de Doctorado en Biomedicina

VERGENCIA EN PROCESOS COGNITIVOS

Handwritten signature of Elizabeth Carolina Jiménez Pérez in blue ink.

Autor: Elizabeth Carolina Jiménez Pérez

Handwritten signature of Hans Supér in blue ink.

Director: Hans Supér

Barcelona, España

VERGENCIA EN PROCESOS COGNITIVOS

DISERTACIÓN DOCTORAL

Elizabeth Carolina Jiménez Pérez

Supervisada por:

Hans Supèr

Departamento de Cognición, desarrollo y Psicología de la Educación

Doctorado en Biomedicina

Universidad de Barcelona



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Tesis para obtener el título de doctorado en la Universidad de Barcelona, tras la aceptación de la Comisión de doctorado

Se defenderá públicamente el XXX de 2021 por Elizabeth Carolina Jiménez Pérez

AGRADECIMIENTOS:

Este apartado quiero dedicarlo, a toda la gente que me ha acompañado en este difícil pero bonito camino, del doctorado, a quienes han sufrido mi ausencia, pero sin embargo se alegran enormemente de que ahora este concluyendo un proyecto que antes solo podía soñarlo.

Empezando por mi director de tesis Hans Supèr, sin él, este proyecto no sería posible, por haber sido un gran mentor, guiarme, clarificarme y animarme en este difícil camino. Gracias por todo tu apoyo Hans ¡Eres el mejor jefe que he tenido!

Agradecer a todas las demás personas que estuvieron implicadas en este proyecto; Imanol por sus análisis, un apasionado de los números. A Jordi, por su aportación en el desarrollo de las tareas. A Laura y María por todas sus importantes aportaciones, ¡Muchas gracias, chicas! Gracias Flavia por tu amistad. La Dra. Alba Sierra por estar tan entusiasta con este proyecto. August quien fue un pilar muy importante en esta tesis, por su dedicación y apoyo. A todas y cada una de las personas que decidieron participar en los experimentos, a los niños y adultos mayores, muchas gracias por su compromiso.

A mis amigas de Barcelona, por haberme apoyado tanto en tiempos difíciles Karla, Priscila, Bela, pero sobre todo a Isabel, Tatiana, Sofía y Bea tienen un lugar muy especial en mi corazón. Porque a veces reírse y hablar con amigas es todo lo que una tesista desesperada necesita. Gracias, por tanto. A mis amigos de México, de quien tanto tiempo estuve lejos, pero que siempre creyeron en mi proyecto, Mary, Naza, Gus, Sally, Audrey, Valeria, Marlen y Mabel. A mis compañeros de piso y amigos a lo largo de estos años, ¡Ya por fin terminé la tesis! Gracias Caroline, Xavi y Albert.

Gracias ti también Richie, por haberme acompañado este último año. Gracias a mi colega y amiga, Miriam Aguilar a mi maestro Jorge Campoy, quienes todos estos años, me enviaron mensajes de apoyo y buenas energías. Gracias Adela, por nuestras largas conversaciones. Gracias Enhe, Mane y tía Meche, por todas esas llamadas de apoyo.

Gracias a mis hermanas, Diana, Anabel, Lizeth con quienes no pude estar en sus cumpleaños y fechas importantes todos estos años, pero que comprendieron mi ausencia y siempre me animaron para llegar hasta el final. A mis sobrinas Siena y Yuyu, por darme tantas alegrías. Para ustedes esta tesis.

Gracias, mamá, por tu cariño, compañía, consejos, visitas y por nuestras largas llamadas telefónicas. Pero sobre todo gracias y para ti papá está tesis, gracias por tanto amor, por haberme inculcado el amor al estudio, la fascinación por la ciencia, por enseñarme a pensar.

RESUMEN

Hablar del cerebro, sus funciones y procesos nunca es tarea sencilla. Asimismo, hablar de un tema tan nuevo como es la vergencia relacionada con la atención y otros procesos cognitivos resulta complicado. A continuación, se dará un pequeño Resumen del trabajo que se hizo en la Tesis de Vergencia en Procesos Cognitivos. La vergencia es el movimiento simultáneo de los ojos, en direcciones opuestas. Que sirve para obtener una visión binocular. Cuando una persona con visión binocular mira a un objeto, los ojos rotan alrededor de su eje vertical, de tal manera que la proyección de la imagen está en el centro de la retina en ambos ojos. Los estímulos visuales modulan el ángulo de convergencia del ojo, como una función de su capacidad para captar la atención (Puig, Pérez Zapata, Casanova, & Supèr, 2013). Nuestro estudio ha soportado la idea de que existe una relación entre el movimiento de vergencia y el proceso cognitivo de la atención. Mostrando que, durante la fijación de la mirada, los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia ocular, dada su capacidad para captar la atención. (Puig, Pérez Zapata, Casanova, & Supèr, 2013).

En esta tesis la técnica de rastreo ocular (*eyetracking*) se utilizó como un método para captar la vergencia y poder correlacionarla con el proceso de atención y memoria. Y así poder ver si la vergencia esta alterada en pacientes con problemas cognitivos como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en adultos, Dislexia en niños,

Enfermedad de Alzheimer (EA) y Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Se ha visto en estudios anteriores como la vergencia en niños con TDAH se encuentra alterada y como la vergencia puede servir como un marcador para detectar problemas de atención (Solé Puig, y otros, 2015). Durante este estudio se pretendió analizar si también ocurre lo mismo para población de Déficit de Atención en adultos. Se estudió una muestra de 108 Adultos previamente diagnosticados con TDAH. Con su correspondiente grupo control de 36 sujetos. Se encontraron diferencias significativas en la modulación de las respuestas de vergencia ocular entre los controles clínicos y los adultos con TDAH. Con una exactitud en la predicción de un 79%. Con lo que podríamos decir que la combinación de las respuestas de vergencia junto con una tarea de atención, pueden ser un marcador objetivo para soportar un diagnóstico clínico de TDAH en adultos.

Por otro lado, está la Enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un inicio insidioso y progresión gradual de síntomas cognitivos o comportamentales. La presentación más común es amnésica, aunque también existe la variación visuoespacial o la afasia logopéica. De unos años a la fecha se ha venido hablando tanto en el ámbito clínico como en investigación del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) En la fase de DCL se manifiesta una alteración de la memoria y el aprendizaje, que puede o no, venir acompañado de déficits en la función ejecutiva. El paciente con DCL todavía tiene una amplia reserva cognitiva como para realizar actividades de la vida diaria. Cabe destacar que el DCL no siempre termina en EA. (Casanova Sotolongo, Casanova Carrillo, & Casanova, 2004).

Pero es importante monitorizar y hacer investigación desde esta fase, ya que puede arrojar pistas importantes del desarrollo de la EA. Además de clínicamente tratar a los pacientes desde este momento. Después de la fase de DCL los pacientes que desarrollan EA mostrarán mayor afectación en el proceso de lenguaje, así como en la capacidad visuoespacial, perceptual y motora. La EA tiene sus complicaciones en cuanto al diagnóstico, sobre todo en estadios primarios. Como es bien sabido el diagnóstico de EA únicamente es posible de confirmar por medio de una autopsia. Los biomarcadores usados actualmente pueden ser bastante agresivos (ELISA Bamiloide, Tau total, fosfo Tau-181 en el líquido cerebroespinal) y de precios altos para los pacientes y no confirman en un cien por ciento el diagnóstico, según marca el DSM V sólo se puede tener un acercamiento y determinar si la EA es probable o posible. Por todo lo anterior es importante encontrar otros medios de diagnóstico. Se diseñaron dos tareas, una basada en el Paradigma del bicho raro para medir atención y otra para medir los distintos procesos de la memoria. En cuanto al estudio con la primera tarea, la muestra analizada era de 74 sujetos, 23 controles sanos, 33 con Deterioro Cognitivo Leve (DCL), 18 con Enfermedad de Alzheimer (EA). La tarea del Paradigma del bicho raro que se desarrolló consiste en secuencias de letras en color azul, el distractor (80% de los ensayos) y secuencias en color rojo, el objetivo (20% de los ensayos). Durante esta tarea se midieron las respuestas de cambios en las pupilas y en la vergencia. Después de la presentación del estímulo los participantes convergieron brevemente sus ojos. En controles sanos esta respuesta fue seguida por un retraso en la respuesta frente a los estímulos objetivos, pero no frente a los estímulos distractores.

En los otros dos grupos restantes, sin embargo, la respuesta de retraso frente al distractor fue notable. En consecuencia, la respuesta de vergencia diferencial fue fuerte en los controles, débil en pacientes con DCL y ausente en pacientes con EA. En cuanto a las pupilas vemos que hay respuesta diferencial de pupila ante los diferentes estímulos en todos los casos y la amplitud de la es mayor para los pacientes con EA. Las pupilas estuvieron dilatadas después de la aparición del estímulo objetivo, pero contraídas después de la aparición del estímulo distractor. Esto nos ayuda a soportar la idea de que la vergencia y los cambios en la pupila tienen un rol en la atención y revela un deterioro cognitivo en pacientes con DCL y EA. Además, la medición de la vergencia ocular y cambios en la pupila podrían ser una herramienta útil de apoyo para un diagnóstico temprano oportuno de EA. Por otro lado, está la tarea de memoria, que se le realizó con los mismos sujetos que la tarea anterior, 23 controles sanos, 33 sujetos con DCL y 18 con EA. Esta consistía en una lista de palabras que los participantes tenían que memorizar y después de terminar cada lista de palabras, ellos tenían que decir cuales recordaban, a esta fase le llamamos Recuerdo inmediato. Después de pasados 20 minutos se les pedía que distinguieran de una lista de palabras nuevas y viejas, cuales recordaban haber visto antes. A esta fase la llamamos, Recuerdo diferido. Después de cada presentación los ojos de los participantes convergieron y después entraron en un estado de respuesta tardía. El recuerdo inmediato condujo a valores más altos en respuestas tardías (momento donde comienza un descenso lento después del pico de vergencia) en el grupo de EA, que en el resto de los sujetos.

En la fase de recuerdo diferido las repuesta de EA y DCL, fueron más altas que en el grupo control. Cada uno de estos tres grupos puede ser separado combinando los resultados de las dos partes de la tarea (recuerdo inmediato y recuerdo diferido). Estos hallazgos apoyan la idea de un papel de la vergencia en la memoria relacionada con la atención. Y de que la vergencia también puede ayudar como herramienta para el diagnóstico temprano de EA.

Por último, la disparidad de la vergencia, también se ha observado en los estudios de lectura. Estos estudios han investigado las dificultades de lectura en correlación con la coordinación binocular. Los patrones de movimiento ocular atípico observados en los niños disléxicos sugieren una deficiencia en el procesamiento visual de la atención visual como una inmadurez motora de la sacada ocular y los sistemas que interactúan con la vergencia (Solé Puig, y otros, 2015). Por lo que se buscó estudiar la correlación entre vergencia, atención y dificultades de lectura. La tarea desarrollada consistía en tres condiciones; una secuencia de letras X, otra las pseudopalabras que eran sílabas unidas sin ningún sentido y finalmente las palabras que si tenían un significado y que eran el objetivo. Los resultados mostraron que después de la presentación del estímulo, los ojos convergieron. Estas respuestas de vergencia fueron dependientes del tipo de estímulo y de la edad de los sujetos asimismo fueron diferentes para los que presentaban dificultades de lectura. Estos resultados soportan la idea de un rol de la atención en la lectura de palabras y ofrecen una explicación de la vergencia alterada en niños Dislexia.

LISTA DE ABREVIATURAS

COF: Campos Oculares Frontales

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DD: Dislexia del Desarrollo

DL: Dificultad de Lectura

EEG: Electroencefalograma

EA: Enfermedad de Alzheimer

GFI: Giro Frontal Inferior

GTO: Giro Occipital Temporal

GS: Giro Supramarginal

LC: Locus Coeruleus

NGL: Núcleo Geniculado Lateral

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad

Índice

1	INTRODUCCIÓN	19
1.1	Sistema Oculomotor.....	19
1.2	Movimientos oculares.....	23
1.2.1	Vergencia.....	25
1.3	Movimientos oculares y su relación con atención y percepción visual	28
1.3.1	Atención	28
1.3.2	Percepción visual.....	30
1.4	Vergencia y procesos cognitivos	30
1.4.1	Percepción de otro rostro	30
1.4.2	Memoria	31
1.4.3	Atención espacial encubierta.....	32
1.5	Vergencia y problemas cognitivos	33
1.5.1	Antecedentes en investigación con vergencia y TDAH	33
1.5.2	Dislexia y problemas de movimientos oculares, perceptuales y cognitivos	35
1.5.3	Teoría Visual en Dislexia.....	36
1.5.4	Teoría Magnocelular en Dislexia	36
1.5.5	Alzheimer y problemas de movimientos oculares, perceptuales y cognitivos	37
2	OBJETIVOS	40

3	ESTUDIOS.....	42
3.1	Estudio I.....	42
	EYE VERGENCE RESPONSES DURING AN ATTENTION TASK IN ADULTS WITH ADHD AND CLINICAL CONTROLS.....	43
3.2	Estudio II.....	67
	EYE VERGENCE RESPONSE IN CHILDREN WITH AND WITHOUT READING DIFFICULTIES DURING A WORD DETECTION TASK.....	68
4	ALHEIMER'S DISEASE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT ASSESSMENT BY VERGENCE AND PUPIL MEASUREMENTS WHILE PERFORMING AN ODDBALL TASK.....	96
4.1	Introduction	97
4.2	Specific Methods.....	100
4.2.1	Clinical assessment.....	100
4.2.2	Neuropsychological testing.....	101
4.2.3	Device	101
4.2.4	Procedure.....	102
4.2.5	Paradigm	102
4.2.6	Vergence and pupil response analysis	103
4.3	Specific Results.....	104
4.3.1	Vergence.....	104
4.3.2	Pupil responses.....	108
4.3.3	Correlation between vergence and pupil.....	111

4.1	Discussion.....	112
4.1.1	Role vergence and pupil in cognitive processing	113
4.1.2	Relation vergence and pupil.....	114
4.1.3	Neurophysiological considerations	114
4.1.4	Marker for early AD diagnosis.....	115
5	ALZHEIMER’S DISEASE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT ASSESSMENT BY EYE VERGENCE MEASUREMENTS DURING WORD RECALL TASKS	118
5.1	Introduction	119
5.2	Specific Methods.....	121
5.2.1	Participants.....	121
5.2.2	Device	121
5.2.3	Procedure	122
5.2.4	Paradigm	122
5.3	Data Analysis	125
5.4	Specific Results.....	126
5.4.1	Memory performance	126
5.4.2	Vergence.....	126
5.4.3	Vergence Delay responses	127
5.4.4	Vergence peak responses.....	129
5.5	Discussion.....	130

5.5.1	Neuro-biological account of cognitive vergence.....	131
5.5.2	Possible function of vergence in cognition	132
5.5.3	Marker for early AD diagnosis.....	133
6.	RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	135
6	DISCUSIÓN.....	140
6.1	Evaluación de EA y DCL, mediante una tarea basada en el paradigma del bicho raro por medio del análisis de la vergencia ocular y cambio en la pupila.....	141
6.2	Medicación y movimientos oculares	142
6.3	Vergencia desde la neuropsicología	143
6.4	Vergencia desde la neurobiología.....	145
6.5	Papel de la vergencia en dislexia.....	147
6.5.1	Vergencia y las teorías de Dislexia	147
6.6	Vergencia en TDAH vs vergencia en DL.....	150
6.7	Utilidad diagnóstica.....	152
6.8	¿Podemos considerar la vergencia un biomarcador en todos los casos?.....	157
6.9	Rehabilitación desde la vergencia.....	158
6.9.1	Rehabilitación en TDAH.....	160
6.9.2	Rehabilitación en Dificultades de Lectura	160
6.9.3	Rehabilitación en Alzheimer.....	161
6.10	Experimentos futuros	162

7	CONCLUSIONES	164
8	REFERENCIAS	166

1 INTRODUCCIÓN

Hablar del cerebro, sus funciones y procesos nunca es tarea sencilla. Asimismo, hablar de un tema tan nuevo como es la vergencia relacionada con la atención y otros procesos cognitivos resulta complicado. A continuación, se describirán una serie de conceptos que nos llevarán a comprender mejor esta tesis.

1.1 Sistema Oculomotor

El sistema Oculomotor de todos los mamíferos comienza con el ojo. Es la parte del sistema nervioso central que da a los organismos la capacidad de procesar detalles visuales. Detecta e interpreta información de la luz visible para construir una representación de la realidad. El sistema oculomotor es el encargado de múltiples tareas como; de fijar los objetos de la mirada en la fovea, así como de mantenerla en caso de que la cabeza o el objeto se muevan, esto es posible gracias al seguimiento ocular y control suprarrenal de la mirada conjugada.

Cuenta con dos receptores en la retina. Estos son los conos y los bastones. La visión periférica depende de la activación de los bastones que funcionan mejor cuando existe en el entorno poca luz. Por otro lado, la visión central depende de los conos, estos receptores son más sensibles al color y consiguen una mayor agudeza visual que los bastones. (Zarranz, 2003).

Temporal al disco óptico, se encuentra una región altamente especializada de la retina, llamada *fóvea*, subtendiendo un ángulo visual de 1.2 grados y proporciona la base para una agudeza visual altamente desarrollada. La fóvea no tiene bastones, sin embargo, está llena de conos. (Schwartz, 2004). La fóvea es la encargada de la *visión central* nos permite ver los colores, así como detalles finos. Esta agudeza de la visión central permite reconocer caras de personas y la lectura. Permite abarcar un campo visual de poco más de 30°.

La *visión periférica* por otro lado es menos aguda que la central, es la que nos permite ver con poca luz. Permite abarcar un campo visual de 180 ° Es muy entrenada y utilizada por ejemplo por basquetbolistas, ya que ellos al utilizar el campo visual periférico pueden darse cuenta mejor, cuando su adversario está más cerca de su lado izquierdo o derecho.

Por su parte, el *núcleo geniculado lateral* (NGL) fig.1 juega un papel importante en el sistema oculomotor, ya que una vez que la información pasa por el tracto óptico llega a él NGL ubicado en el Tálamo, en los dos hemisferios. Este núcleo contiene 6 capas y cada capa recibe información solo de un ojo en concreto. A las capas 1 y 2 se les llama magnocelulares. Ellas procesan la información profundidad, movimiento y brillo.

Así, las capas 3,4,5 y 6 se llaman parvocelulares y procesan la información del color y la forma de los objetos. Las células M son las que dan entrada de información a las capas magnocelulares y las células P pasan la información a las capas parvocelulares. (Redolar Ripoll, 2014).

Otra parte importante del sistema oculomotor es la *Corteza Visual Primaria (V1)* fig. 1, se localiza en el lóbulo occipital, se observa una organización retinotópica, es decir puede establecerse un mapa de la retina en esta zona. Es la primera jerarquía de áreas visuales corticales. Tiene una partición de 6 capas con diferente especialización cada una, es decir diferentes tipos de células y diferentes tipos de análisis. Los axones procedentes del NGL se comunican con las células corticales en la capa 4. Las células M provenientes del NGL llevan su información a las capas 4 α y las capas parvocelulares del NGL conducen la información a la capa 4 β .

A su vez las células koniocelulares o K (cuerpos celulares muy pequeños, que se encuentran entre cada una de las capas M y P) enviarán su información, comunicándose con las capas 2 y 3. Estas capas posteriormente enviarán esta información a otras áreas visuales mientras que las otras capas proyectan sobre estructuras subcorticales, como de regreso al NGL a través de la capa 6. (Redolar Ripoll, 2014).

Por otra parte, están las áreas visuales corticales extraestriadas, también conocidas como V2, V3, V4 y V5. La V2 encargada de procesar la información visual, localizada en el lóbulo occipital. La V3, recibe input del área V2. Las neuronas del área V4 son receptoras a percibir una serie de datos del mundo exterior como color, brillo, textura. También participan en forma, orientación, curvatura, movimiento y profundidad. y V5, esta área es crítica para percepción y movimiento visual.

El Sistema Oculomotor está constituido también por los siguientes músculos y nervios.

Encargados de llevar a cabo los movimientos oculares:

Musculatura Ocular Extrínseca (MOE) músculos encargados del movimiento ocular

Los nervios que lo controlan, PC, III, IV, VI

Musculatura Ocular Intrínseca (MOI) esfínter pupilar y músculo ciliar

Musculatura Pedicular: Orbicular, músculo de Müller y orbicular.

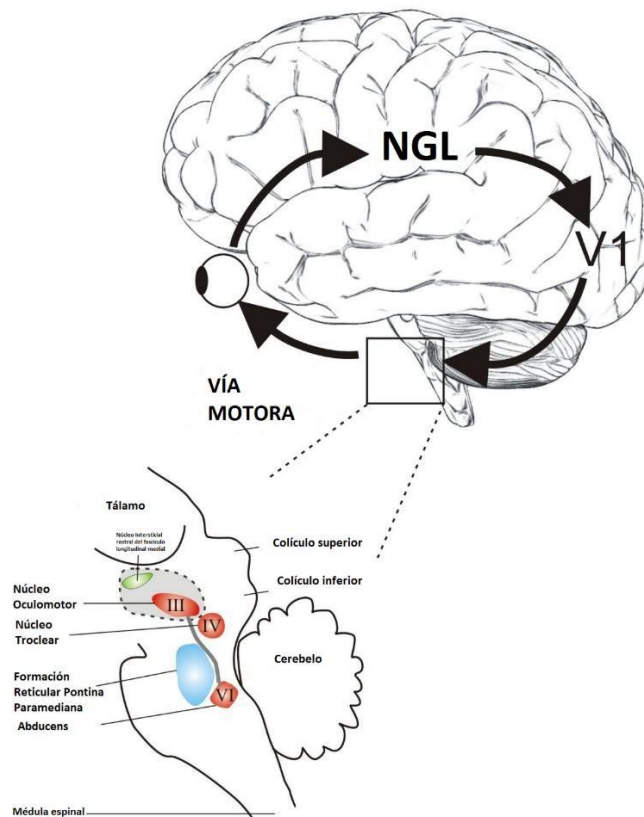


Figura 1.1 Imagen adaptada de (Horn, 2010). Diagrama de como la información es transmitida del ojo hacia el córtex, el córtex está involucrado en dirigir los movimientos oculares luego la información pasa al tronco cerebral donde se convierte en una salida de información motora apropiada que se envía de regreso al ojo.

Hablar del sistema visual, sus funciones y estructura, podría llevarnos toda la tesis. Pero en este apartado, solo se pretendió dar un breve repaso por las principales funciones de este, para poder entender mejor la estructura y como se generan los movimientos oculares, de los que hablaremos en el siguiente apartado.

1.2 Movimientos oculares

Gracias a los movimientos oculares es posible ver una inmensa variedad de objetos del entorno. Incluso cuando estos objetos están en movimiento. Pensemos en los movimientos oculares como en estrategias diferentes para retratar mejor la información visual. Estas "estrategias" redireccionan o estabilizan la imagen visual a la fovea. (Moreno-López, Escudero, & Estrada, 2002).

Percibir el movimiento nos sirve para identificar un objeto móvil. En la retina se localizan las células sensibles al movimiento, células ganglionares M y se encuentran en su mayor parte en la periferia. El área con la función de procesar el movimiento de manera global es el área V5. EL movimiento activa un mecanismo por el cual las personas tenemos el reflejo de reorientar la mirada por medio del movimiento ocular de la sacada, de forma que el objeto se encuentre ahora en la fovea (Redolar Ripoll, 2014).

Los movimientos oculares permiten estabilizar el exterior visual en movimiento mediante el mantenimiento de la mirada sobre puntos fijos en el espacio. Esto gracias a los movimientos *opto cinético* y *vestíbulo-ocular*. Cabe destacar que estos movimientos son involuntarios. (Navarro-López, y otros, 2004).

Otros movimientos oculares son los *sacádicos*, *de seguimiento* y *de vergencia*. Los cuales orientan la mirada hacia determinados blancos visuales. Para que se lleven a realizar este tipo de movimientos se requiere un conjunto bastante grande de estructuras nerviosas. (Navarro-López, y otros, 2004)

Los movimientos *sacádicos* son movimientos de ambos ojos en la misma dirección, tienen una duración bastante corta que va de 30 a 120 ms. Son desplazamientos rápidos entre dos puntos de fijación. Estos posibilitan que la fovea se fije en algún otro punto de interés de la imagen visual. (Redolar Ripoll, 2014).

Los movimientos de *vergenza* por su parte ubican la proyección de un objeto en zonas correspondientes de las retinas. Este es uno de los movimientos que permite tener una visión binocular. En la visión binocular solo se ve una imagen, a pesar de que cada ojo este fijado en diferentes puntos del objeto. Además, es un tipo de visión da más de profundidad y pierde amplitud. A su vez los movimientos de vergencia se dividen en dos, *convergencia* y *divergencia*.

La convergencia es cuando se ve un objeto muy cerca y ambos ojos rotan hacia adentro. La divergencia en cambio es cuando se mira un objeto lejano y ambos ojos giran hacia fuera. (Redolar Ripoll, 2014). Estos movimientos sacádicos y de vergencia son automáticos.

Movimientos de *seguimiento*, son oscilatorios, se producen coordinando ambos ojos, son voluntarios. Algunas de sus funciones son regular la fijación de los movimientos de vergencia, así como mantener la mirada ante derivas involuntarias de los ojos. (Pons Moreno & Martínez Verdú, 2004).

Entre los movimientos anteriormente descritos, hay momentos donde los ojos se mantienen relativamente quietos a esto se le llama, *fijación ocular*, es un proceso controlado por muchas estructuras cerebrales que también tienen lugar en el control de movimientos oculares, estos son el colículo superior, el cerebelo y la formación reticular. (Krauzlis, Goffart, & Hafed, 2017).

Existen otros movimientos oculares en los cuales no profundizaremos en esta tesis, porque no se consideró necesario. Estos son, micro sacadas, temblor y deriva

1.2.1 *Vergencia*

Vergencia como se habló en el apartado anterior, es el movimiento simultáneo de los ojos, el cual sirve para obtener una visión binocular. Cuando una persona con visión binocular mira a un objeto, los ojos rotan alrededor de su eje vertical, de tal manera que la proyección

de la imagen está en el centro de la retina en ambos ojos.

Estos movimientos de vergencia contribuyen a la visión estereoscópica que es la clave para percibir la sensación de profundidad o visión tridimensional. (Gutiérrez & Pérez-Vázquez)

Dos tipos de estímulos impulsan los movimientos de vergencia la disparidad de la imagen y el desenfoque de la imagen.

Existen movimientos de vergencia fusional son aquellos generados en respuesta de la disparidad entre las localizaciones de las imágenes de un solo objetivo en la retina de cada ojo (Leigh & Zee, 2015).

Por otro lado, existen movimientos de vergencia acomodativa, son aquellos estimulados por la pérdida de enfoque en imágenes en la retina y ocurre en asociación con acomodamiento de la lente y constricción pupilar. El esfuerzo acomodativo por si solo puede producir movimientos de vergencia (Leigh & Zee, 2015).

Cuando los movimientos de vergencia se acompañan de movimientos sacádicos casi sincrónicos, se aceleran, mientras que el componente sacádico se hace más lento. Dado que los movimientos sacádicos verticales pueden acelerar la vergencia horizontal, como cuando cambiamos la fijación de un objetivo lejano a por ejemplo un libro que se encuentra debajo del nivel del ojo. Parece más probable que esta interacción entre sacadas y vergencia ocurra centralmente (Leigh & Zee, 2015).

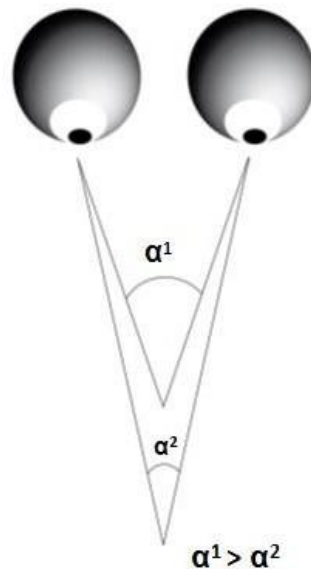


Figura 1.2 Imagen adaptada de (Solè, Pérez Zapata, Aznar-Casanova, & Supèr, 2013). Ángulo de vergencia. Se muestran los ojos fijando en un punto en el espacio, el ángulo de vergencia se mide a partir de la distancia del punto de enfoque de los ojos.

1.3 Movimientos oculares y su relación con atención y percepción visual

Las señales cognitivas, como los objetivos, la expectativa, los pensamientos, los recuerdos producen modulaciones más breves y selectivas de la actividad visual. (Maunsell & Ferrera, 1995) (Desimone & R, 1990) (Braun, Koch, & Davis, 2001). En este apartado se hablará de como se relacionan los movimientos oculares con procesos como la atención y la percepción visual.

1.3.1 Atención

La atención tiene la función de seleccionar información de entre toda la disponible en la realidad. Además, se habla de que una de las funciones de la atención es la de mantener un estado de alerta. Este estado de alerta ayuda a las personas a prepararse para reaccionar a los cambios del entorno, podríamos llamarlo un mecanismo importante de supervivencia. También podemos decir que la atención está implicada en varios procesos cognitivos como memoria y percepción. (Redolar Ripoll, 2014).

La atención visual por otro lado es el mecanismo que utiliza el sistema visual para resaltar objetos, ubicaciones específicas o características dentro del campo visual. Esto es posible haciendo un movimiento de ojos para traer el objeto sobre la fóvea, este movimiento es llamado *atención abierta*. También es posible mediante un mayor procesamiento de la información visual en neuronas que representan regiones más periféricas del campo visual,

a este otro movimiento se le define como *atención encubierta*. Tanto la atención encubierta como abierta pueden ser dirigidas voluntariamente, a esto se le llama atención de arriba hacia abajo (top down) o involuntariamente de abajo hacia arriba (*bottom-up*). (Bisley, 2011).

Pero a nivel neuroanatómico ¿Podríamos hablar de alguna relación entre estas dos funciones? La respuesta sería, que se cree que la red frontoparietal está involucrada en dirigir movimientos oculares y asignar atención encubierta. El área intraparietal lateral, el campo ocular frontal y el colículo superior estarían involucrados en la atención visual. (Bisley, 2011). Es decir que ambas redes tanto las atencionales frontoparietales como redes encargadas de movimientos oculares muestran un solapamiento (Redolar Ripoll, 2014).

Algunos estudios señalan que la preparación de un movimiento de los ojos mejora la detección de los estímulos en el lugar donde se anticipó la sacada, aún antes de que se ejecute. (Redolar Ripoll, 2014) (Rizzolatti, Riggio, Dascola, & Umiltà, 1987).

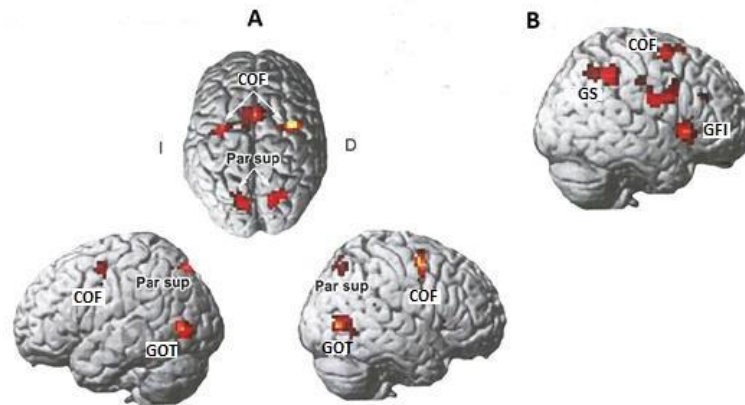


Figura 1.3 Imagen adaptada de (Redolar Ripoll, 2014). Redes de Orientación Atencional. Representación de la señal BOLD, nivel de oxígeno en la sangre. Las áreas en color rojo representación la activación de oxígeno en el lado A de la figura, durante un periodo de atención visual. Las áreas activas durante esta tarea son: la red frontoparietal dorsal que incluye lóbulos parietales superiores, Campos Oculares Frontales (COF) así como el Giro Occipital Temporal (GTO). La parte B de la figura muestra asimismo la señal BOLD, después de un periodo de identificación del estímulo esto muestra una red frontoparietal ventral lateralizada a la derecha activada que incluye Giro Supramarginal (GS) y la Giro Frontal Inferior (GFI), así como el campo ocular frontal derecho, que es también parte de la red dorsal.

1.3.2 *Percepción visual*

La percepción va más allá de ser simplemente una estimulación de los órganos de los sentidos (Redolar Ripoll, 2014). Además de ello conlleva un procesamiento de la información que se recibe del mundo externo. Y para este procesamiento se utiliza la información que ya se conoce previamente de tal o cual objeto.

Desde este punto podemos inferir entonces que cada sujeto percibe diferente, ya que cada uno tiene diferente información de la realidad, de los objetos, dependiendo de sus experiencias previas.

Partiendo de lo anterior, podremos definir percepción como una actividad cognitiva del organismo provocada por la presencia de un objeto (estímulo) y toda la información previa que se conoce del objeto, y se activa a partir de la presencia del estímulo. (Redolar Ripoll, 2014).

La percepción visual puede ser dominada por objetos externos (Corbetta & Shulman, 2002). La atención visual puede ser controlada por factores cognitivos de arriba hacia abajo (*top-down*), la expectativa, objetivos y factores de abajo hacia arriba (*bottom-up*) que reflejan la estimulación sensorial. Otros factores que afectan la percepción como la novedad, lo inesperado, todo esto refleja la interacción entre lo cognitivo y lo sensorial (Corbetta & Shulman, 2002). La visión y el movimiento de los ojos están directamente relacionado por elementos cognitivos y del ambiente.

1.4 Vergencia y procesos cognitivos

Aquí surge la pregunta de, ¿Cómo se relaciona este movimiento ocular, vergencia, con los diferentes procesos cognitivos? Por lo que en este apartado se hablará de los diferentes estudios que han señalado una relación de la vergencia con procesos cognitivos como percepción visual, memoria y atención espacial.

1.4.1 *Percepción de otro rostro*

Se han hecho estudios con 39 niños pequeños (6 a 36 meses) para estudiar cómo reaccionan al percibir una cara. Para analizar el papel de la vergencia en estas condiciones. Todo esto mientras se registraba los movimientos de vergencia por medio de un rastreador ocular (*eye tracker*) La tarea consistía en presentar en un ordenador imágenes de caras e imágenes aleatorias como condición control. Los resultados fueron una mejor señal de vergencia cuando se les presentaba a los niños caras a cuando se les presentaban otras imágenes aleatorias. Con lo que se concluyó, que estos datos sugieren un papel de vergencia en el procesamiento facial (Esposito & Supèr, 2018).

Estos resultados podrían indicar un procesamiento diferente en los niños de esta edad cuando observan una cara a cuando observan una imagen que no sea una cara.

1.4.2 *Memoria*

Por otro lado, tenemos otro proceso cognitivo bastante importante y es la memoria. Desde la Psicología Cognitiva la memoria está constituida por tres componentes que interactúan entre sí, Codificación que es el momento cuando se mete la información dentro del sistema, Almacenamiento de recuerdos a lo largo del tiempo y Recuperación que es cuando se van encontrando y recuperando memorias almacenadas. (Baddeley, Kopelman, & Wilson, 2002). Por ejemplo, supongamos que un estudiante de medicina está aprendiendo conceptos de Anatomía del corazón, la codificación sería el momento en que los está leyendo los conceptos de algún libro, el almacenamiento un poco tiempo después cuando los repite en su mente y la recuperación es cuando tiene que echar mano de esos conceptos para contestar las preguntas del examen.

A continuación, veremos los estudios que se han hecho para ver la relación entre memoria y vergencia. En relación con el proceso de memoria a corto plazo se hizo un estudio con niños pequeños (12 a 37 meses). La tarea consistía en presentar estímulos repetidos y estímulos nuevos, para ver cómo era el movimiento de vergencia en las dos diferentes condiciones. También había un periodo de máscara antes de la aparición de los estímulos. Los resultados fueron que con estímulos nuevos y estímulos repetidos existió una respuesta de vergencia.

Cabe destacar que la respuesta de vergencia en los niños fue más fuerte cuando la imagen estaba repetida. Es decir, cuando los niños ven una imagen que ya habían visto anteriormente. En el estudio se sugiere que las respuestas de vergencia podrían ser parte de un procesamiento preparatorio o de atención durante la tarea de memoria visual a corto plazo, ya que durante el periodo de máscara en la presentación de un estímulo había respuestas de vergencia (Esposito & Supèr, 2019).

1.4.3 Atención espacial encubierta

Como se mencionó anteriormente es un mecanismo que el Sistema Nervioso utiliza para focalizar localizaciones específicas, objetos o rasgos del campo visual. La cual produce las bases en las respuestas neuronales perceptuales en ausencia de movimientos de orientación abiertos. (Solé Puig, Pérez, Aznar Casanova, & Supèr, 2013).

Existe un estudio con 12 participantes que ese hizo en el 2013 donde se analizó la respuesta del ángulo de vergencia con tareas basadas en el paradigma de pista/no pista, las pistas tanto visuales como auditivas. Lo que los resultados arrojaron fue que en la condición de pista antes de la aparición del nuevo estímulo, se mostraba un cambio en el ángulo de vergencia. Efecto que no se mostraba cuando no había pista. Las observaciones revelan una relación entre atención encubierta y modulación del ángulo de vergencia durante la fijación del ojo (Puig, Pérez, Supèr, Puigcerver, & Esperalba, 2013).

En cuanto a estudios de potenciales evocados y vergencia encontramos que un estudio realizado en la Universidad de Barcelona mostró una correlación en amplitud como en latencia, durante la atención de arriba hacia abajo (*top-down*), mientras se realizaba una tarea de barras. La correlación significativa en vergencia y potencial evocado fue en el electrodo ubicado en el lóbulo del parietal. Ya que cuando la vergencia aumentaba, la señal del electrodo que se coloca en el parietal también aumentaba (Puig Solé, Pérez Zapata, Puigcerver, & Cañete, 2016).

1.5 Vergencia y problemas cognitivos

1.5.1 Antecedentes en investigación con vergencia y TDAH

El Trastorno de Déficit de Atención (TDAH) es uno de los más comunes desordenes del desarrollo afectando del 3 al 7 % de niños en edad escolar está caracterizado por falta de atención, un alto grado de hiperactividad e impulsividad y la poca habilidad para inhibir conductas socialmente inapropiadas. Cabe recalcar que este trastorno no solo se manifiesta en la infancia, sino que también puede permanecer durante la edad adulta, donde los síntomas son manifestados de manera más sutil.

El TDAH en edad adulta puede llegar a desembocar en problemas personales y sociales como abuso de sustancias y criminalidad, representando un alto coste tanto social como económico. Algunos de estos efectos se pueden prevenir cuando el paciente recibe un tratamiento adecuado y a tiempo.

En estudios anteriores se hicieron mediciones del ángulo de vergencia en niños previamente diagnosticados con TDAH en comparación con sujetos controles. (Varela Casal, y otros, 2018) (Puig, Pérez, Supèr, Puigcerver, & Esperalba, 2015). Todo esto mientras realizaba una tarea en el ordenador especialmente diseñada para medir la atención. Los resultados fueron que se observó una fuerte modulación en el ángulo de la vergencia en sujetos controles sanos y una débil modulación en sujetos con TDAH. También en el grupo control la modulación de la vergencia de los ojos fue diferente entre la pista informativa y la pista no informativa. Diferencia que fue menos notable en el grupo control. Se argumenta que la disrupción observada en vergencia en niños con TDAH se manifiesta debido a un alterado procesamiento cognitivo sensorial de la información. (Puig, Pérez, Súper, Puigcerver, & Esperalba, 2015).

1.5.2 *Dislexia y problemas de movimientos oculares, perceptuales y cognitivos*

La dislexia del desarrollo (DD) se define por las dificultades con decodificación, mientras que la comprensión auditiva suele estar normalmente intacta, a menudo se manifiesta en la infancia, pero también puede presentarse en la edad adulta (Pennington & Peterson, 2015).

Por otra parte, el estudio de los primeros movimientos oculares, que fue mediante observación directa, se realizó en Francia en el año 1879, cuando Emil Java llegó a la conclusión de que el proceso de lectura implica una serie de fijaciones de los ojos y sacadas rápidas en el rastreo de la mirada.

También se ha visto una comorbilidad entre niños con TDAH y DD está estimada entre un 15 y 40% de los casos (Willcutt & Pennington, 2000). Es importante tomar en cuenta como el sistema atencional en ambas categorías diagnósticas muestra un funcionamiento atípico. Asimismo, otros estudios señalan como se pueden mejorar las dificultades de lectura, con rehabilitación basada en programas con videojuegos para mejora de la atención. (Franceschini S., y otros, 2013).

1.5.3 *Teoría Visual en Dislexia*

Existen estudios que han vinculado una mejora en DL con entrenamiento en atención visual (Gori & Facoetti, 2015). Los patrones de movimiento ocular atípico observados en los niños disléxicos sugieren una deficiencia en el procesamiento visual de la atención visual como una inmadurez en el sistema ocular motor. Existe un estudio de 12 niños con su correspondiente grupo control, se utilizaron dos tareas visuales, los niños disléxicos mostraron muchas y largas fijaciones, así como una pobre coordinación binocular durante y antes de las sacadas. En comparación con los niños controles quienes presentaron un pequeño número de fijaciones, por un corto periodo de tiempo. (Bucci, Gerard, Bui-Quoc, & Seassau, 2012).

1.5.4 *Teoría Magnocelular en Dislexia*

Por otra parte, se encuentra la Teoría Magnocelular. Las personas disléxicas comúnmente presentan quejas de que las letras pequeñas parecen moverse, cuando las están tratando de leer. Estudios psicofísicos, anatómicos y electrofisiológicos los comprueban. Que esta sensación surge de anomalías en un componente en la vía magnocelular. Que se encarga de procesar la información temporal rápida. La vía M culmina en la corteza parietal posterior, juega un papel importante en la guía de la atención visual. (Stein & Walsh, 1997).

1.5.5 *Alzheimer y problemas de movimientos oculares, perceptuales y cognitivos*

La Enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un inicio insidioso y progresión gradual de síntomas cognitivos o comportamentales. La presentación más común es amnésica, aunque también existe la variación visuoespacial o la afasia logopénica. De unos años a la fecha se ha venido hablando tanto en el ámbito clínico como en investigación del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) En la fase de DCL se manifiesta una alteración de la memoria y el aprendizaje, que puede o no, venir acompañado de déficits en la función ejecutiva.

El paciente con DCL todavía tiene una amplia reserva cognitiva como para realizar Actividades de la vida diaria. Cabe destacar que el DCL no siempre termina en EA. (Casanova-Sotolongo P, et al 2004). Pero es importante monitorizar y hacer investigación desde esta fase, ya que puede arrojar pistas importantes del desarrollo de la EA. Además de clínicamente tratar a los pacientes desde este momento.

Después de la fase de DCL los pacientes que desarrollan EA mostrarán mayor afectación en el proceso de lenguaje, así como en la capacidad visuconstructiva, perceptual y motora. La EA tiene sus complicaciones en cuanto al diagnóstico, sobre todo en estadios primarios. Como bien es sabido el diagnóstico de EA solamente es posible de confirmar por medio de una autopsia. Los biomarcadores usados actualmente pueden ser bastante agresivos (ELISA B-amiloide, Tau total, fosfo Tau-181 en el líquido cerebroespinal) y de precios altos para los pacientes y no confirman en un cien por ciento el diagnóstico, según marca el DSM V sólo se puede tener un acercamiento y determinar si la EA es probable o posible.

Por otro lado, se ha visto una relación en EA e impedimentos visuocognitivos que tienen un impacto funcional (Binetti et al., 1998; Mendez et al., 1990). y se puede observar como se reduce el desempeño de los pacientes en tareas como búsqueda y memoria visual a corto plazo. A pesar de ser tareas diferentes, ambas comparten una demanda común en el análisis de estímulos visuales en una pantalla. (Alescio-Lautier et al., 2007). Por lo tanto, estos déficits impiden un procesamiento visual que empeora la entrada de información.

Se han hecho estudios con Potenciales Relacionados a Eventos ERP con una tarea basada en el paradigma de Atención visual Paradigma del bicho raro (*Oddball paradigm*). Analizando la banda P300, normalmente vinculada a procesos de atención ante un estímulo nuevo. Los electrodos normalmente se colocan cubriendo el lóbulo parietal. Los hallazgos sugieren que existen alteraciones en la P300, en personas con EA y DCL (Parra, Ascencio, Urquina, Manes, & Ibáñez, 2012). Otros estudios también han mostrado una relación entre latencia y amplitud de la P300 y la vergencia (Sole Puig, y otros, 2016). Además, la vergencia ocular interactúa con las respuestas de pupila (Feil et al., 2017). Existe evidencia también de respuestas alteradas en las pupilas en EA. (Granholm et al., 2017). En nuestro estudio pretendimos, saber si la vergencia esta alterada en este trastorno cognitivo. Así como ver como se comportan las pupilas.

La tarea diseñada en este estudio para medir Atención y vergencia fue basada también en el paradigma del dicho raro que se habla en el párrafo anterior, el paradigma del bicho raro se usa para medir la correlación entre actividad neural y detección de información subjetivamente relevante. Normalmente este proceso cognitivo de detección de información subjetivamente relevante se relaciona con la banda P300. Por primera vez en este estudio se utilizó este paradigma para correlacionar con vergencia ocular y aumenta con la probabilidad del objetivo y el intervalo entre estímulos, mientras que la latencia depende de la dificultad de la tarea.

En otros estudios han estudiado combinados la P300 con el paradigma del bicho raro observando latencia y amplitud de la onda, tomándolo como un marcador que podría ayudar a monitorizar el proceso entre como los pacientes pasan del DCL a EA. (Golob et al., 2002, 2009; Papaliagkas et al., 2018).

La amplitud, latencia y topografía del P300 se observan alterados en una serie de trastornos como esquizofrenia (Strike et al. 1994 ; Pritchard, 1986), autismo (Oades., et al 1988), demencia (Goodin et al ., 1978), alcoholismo (Pfefferbaum et al. 1979). Por otro lado, la amplitud P300 se reduce por las lesiones corticales focales, particularmente de la unión temporoparietal (Yamaguchi and Knight, 1992), pero también por lóbulos frontales. (Linden, y otros,1999).

Además de todos los antecedentes que se enlistan anteriormente para elegir estos trastornos para ser estudiados por medio del análisis de la vergencia ocular, cabe destacar otra cosa que comparten en común EA, DCL, DD y TDAH. Tienen en común que, en todos ellos, existen déficits atencionales.

2 OBJETIVOS

- La mitad de los niños con TDAH continúan con el trastorno en la adultez. En los niños con TDAH observamos alteraciones en vergencia. Queremos saber si sucede lo mismo con adultos. En niños fue posible clasificar pacientes con medición de vergencia y el uso de aprendizaje profundo. Se pretendió repetir los resultados en adultos.
- Analizar la vergencia en el proceso de atención y memoria en personas con EA y compararla con sujetos sanos. También hacer la comparación en diferentes estadios de la enfermedad.
- Estudiar a manera exploratoria la vergencia durante el proceso de lectura. Con niños con dificultades de lectura y sujetos controles. De la misma manera ver si es posible, con el análisis de la señal de la vergencia, clasificar el grado de dificultad de lectura.

3 ESTUDIOS

3.1 Estudio I

Jiménez, E. C., Avella-García, C., Kustow, J., Cubbin, S., Corrales, M., Richarte, V., Ramos-Quiroga, J. A. (2020). Eye vergence responses during an attention task in adults with ADHD and clinical controls. *Journal of Attention Disorders*.
<https://doi.org/10.1177/1087054719897806>.

EYE VERGENCE RESPONSES DURING AN ATTENTION TASK IN ADULTS WITH ADHD AND CLINICAL CONTROLS

Elizabeth Carolina Jiménez^{1,2}, Claudia Avella-García³, James Kustow⁴, Sally Cubbin⁵, Montse Corrales^{6,7,8,9}, Vanessa Richarte^{6,7,8,9}, Flavia Lorena Esposito¹⁰, Imanol Morata^{10,11,12}, Alexandre Perera¹¹, Paloma Varela^{7,13}, Jose Cañete¹³, Stephen V. Faraone¹⁴, Hans Supèr^{1,10,12,15}, and Josep Antoni Ramos-Quiroga,^{7,8,9}

- 1. University of Barcelona, Spain**
- 2. Universidad de Guadalajara, México**
- 3. Hospital Sagrat Cor, Barcelona, Spain**
- 4. Manor Hospital, Oxford, UK**
- 5. Cardinal Clinic, Windsor, UK**
- 6. Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain**
- 7. Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain**
- 8. Biomedical Network Research Centre on Mental Health, Barcelona, Spain**
- 9. Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain**
- 10. Braingaze SL, Mataró, Spain**
- 11. Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain**
- 12. Pediatric Research Institute Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain**
- 13. Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain**
- 14. SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA**
- 15. Catalan Institution for Research and Advanced Studies, Barcelona, Spain**

Objective: ADHD patients show poor oculomotor control and recent studies show that attention-related eye vergence is weak in ADHD children. We aimed to assess vergence as a potential diagnostic biomarker for ADHD in adults. **Method:** We assessed the modulation in the angle of vergence while performing an attention task (N = 144), comparing the results for adults previously diagnosed with ADHD (N = 108) with age-matched clinical controls (N = 36). **Results:** Significant differences in eye vergence response modulation between clinical controls and ADHD patients were documented. Diagnostic test accuracy was 79%. **Conclusion:** In combination with an attention task, eye vergence responses could be used as an objective marker to support the clinical diagnosis of adult ADHD.

Keywords: *adults, ADHD, eye vergence, diagnosis, biomarker, binocular*

Corresponding author: Hans Supèr
Departament de Cognició, Desenvolupament i Psicologia de l'Educació University of Barcelona
Pg. Vall d'Hebron 171 08035 Barcelona, Spain
Tel: +34 933 125 158
Email: hans.super@icrea.cat

*Nota: Este formato, de la página 43 a la página 66, corresponde al formato Posprint aceptado por la revista.

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), is characterized by a low degree of attention, distractibility, excessive motor activity and the incapacity to inhibit inappropriate actions (American Psychiatric Association, 2014). It is considered a public health concern due to its high prevalence, affecting 3-7% of children globally (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007; Sayal, Prasad, Daley, Ford, & Coghill, 2018). However, in the last decade it has also become clear that ADHD is a chronic disease that continues into adulthood (Caye et al., 2016; Zalsman & Shilton, 2016). About 50-60% of ADHD cases persist into adult life when it is associated with clinical and psychosocial impairment. ADHD in adults causes a wide range of problems (e.g. employment difficulties, drug abuse, criminality, increased mortality) and represents a heavy societal and economic cost (Knecht, de Alvaro, Martinez-Raga, & Balanza-Martinez, 2015; London & Landes, 2016; Young & Goodman, 2016). Some of these problems and effects can be prevented or reduced if ADHD patients receive timely and appropriate treatment. For this purpose, early and accurate diagnosis of ADHD in adults is essential.

The diagnosis of ADHD is currently determined based upon a cluster of symptoms from the DSM-5 guidelines. In children, hyperactivity, impulsivity and inattention are the core symptoms of ADHD. In adults these core symptoms are also present but their expression is more subtle. This makes the diagnosis of adult ADHD challenging, especially as several other psychiatric and medical entities, such as anxiety, dementia, substance abuse, depression and bipolar disorders show similar symptomatology. Moreover, the symptoms must have started prior to 12 years of

age, which is difficult to confirm retrospectively from adulthood (Brus, Solanto, & Goldberg, 2014; Young & Goodman, 2016).

Recent studies show evidence for eye vergence analysis as an objective marker for ADHD in children (Sole Puig et al., 2016; Varela Casal et al., 2018). Eye vergence is the movement of both eyes in opposite directions and has a role in depth perception. However, eyes also converge during orienting attention, as evidenced by visual event-related potentials at parietal locations (Sole Puig et al., 2016). Based on the recordings of attention-related eye vergence during an attention task, children with ADHD can be differentiated from controls with high (92%) accuracy (Varela Casal et al., 2018). Therefore, we hypothesized that we would find a significant difference in eye vergence between ADHD and non-ADHD subjects in adults also. In this study, we aimed to assess attention-related eye vergence as a marker for ADHD in adults. We evaluated the modulation in the angle of vergence in adults previously diagnosed with ADHD while performing an attention task and compared the results to age-matched non-ADHD clinical comparison subjects. Next, machine learning methods were applied to classify ADHD based on the differential features of the eye vergence responses.

Methods

Participants

In total 144 adults (90 males, 54 females) participated in this study. Patients were recruited through the Hospital Vall d'Hebron in Barcelona, Spain, Nightingale Hospital in London, UK, and ADHD Clinic in Oxford, UK. Of the participants 108 had received an ADHD diagnosis (mean age \pm std:

29.4±12.5 years). Most of the ADHD patients were taking medication for ADHD. The non-ADHD group (made up of clinical subjects with conduct disorder diagnoses), were sex/age-matched adults (N=36; mean age±std: 26.9±8.4 years).

All the clinical diagnoses of ADHD were made by clinical psychiatrists using the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual-IV-Text Revision criteria including a psychiatric and psychological interview to assess the presence of symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity during the previous 6 months. Psychiatrists assessed adult ADHD with the semi-structured interview DIVA 2.0 (Ramos-Quiroga et al., 2019). Furthermore, psychologists evaluated ADHD severity using the Wender Utah Rating Scale, Conner's Adult ADHD Rating Scale, the ADHD Rating Scale and a neuropsychological assessment. Also, symptom onset before 7 years of age and the persistence of clinical dysfunction in at least two settings were used as diagnostic criteria. Differential diagnoses were considered as part of a complete clinical psychiatric evaluation.

No discrimination was made according to subtypes of ADHD, as previous studies have not shown differences between the vergence responses of ADHD subtypes.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were: (1) ages between 18 and 65 years at recruitment; (2) a diagnosis of ADHD without mental retardation; (3) Fluency in Spanish or English; and (4) signed informed consent for participation in the study. The exclusion criteria were: (1) a history of head injury with loss of consciousness or other neurological illness (2) mental retardation or other significant disorders like a pervasive developmental disorder (3) Visual or auditory problems.

Ethics statement

Before participating in the study, written informed consent from the patients enrolled in our study was obtained in accordance with the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethics Committees of the University of Barcelona, and of the Hospital Vall d 'Hebron.

Apparatus

We used the BGaze system (Braingaze SL, Mataró, Spain) for presenting the visual stimuli synced with a remote eye tracker (X2-30, Tobii Technology AB, Sweden). The screen size (AOC) was 21, 5 inches. Participants viewed the screen from a distance of 50-60 cm.

Procedure

Participants sat in a dimly lit room of the hospital or clinic in front of the PC monitor (width: 503.37mm and height: 375mm), at a distance of 55 cm. During the totality of the task a chinrest was used to prevent large head movements. The eye tracking equipment was calibrated (5 points, binocular) for each participant at the beginning of the experiment by BGaze eye tracking software. Before starting, the task was explained by the experimenter and all subjects practiced with 20 trials to become familiar with the task. The entire procedure took approximately 15 minutes to complete.

Visual cue experiment

To assess orienting visual attention we used a more demanding paradigm adapted from our child paradigm in which the participants were required to discriminate cartoon images of a tadpole from a fish (Figure 1). Each trial started with the presentation of a fixation point in the middle of the monitor surrounded by 8 possible target locations (images of pools; size of $2 \times 3^\circ$; eccentricity of 6°). After 300ms fixation, the fixation cross was replaced by an arrow or an x mark. The arrow pointed to one of the 8 pools and served as a cue to inform the observer about the location of an upcoming image of a tadpole or fish (informative cue condition). In the case of an x mark the observer was unaware of the target location (non-informative cue condition). 128 trials were performed in total. Fifty percent of these contained an informative cue and the distribution of trials with different cue conditions was random. The fish or tadpole cartoon was presented for 1500ms. For the length of the trial, the observer was required to maintain fixation at the central cue image, and was instructed to respond by pressing a button when a tadpole was presented while refraining

from responding when a fish appeared. The following trial started automatically when the previous trial ended

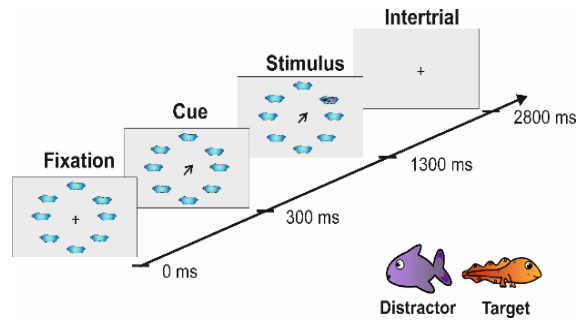


Fig 1. *Task design and stimuli used. The panels illustrate the sequence of the different visual presentations on the monitor during a trial. In this example a central arrow cues the location of the upcoming distractor (fish). The target is an image of a tadpole.*

Data analysis

In total there were 12960 (6480 non-informative cue trials and 6480 informative cue trials) trials in the ADHD group, and 4320 (2160 non-informative cue trials and 2160 informative cue trials) in the clinical control group. The angle of eye vergence was obtained using the cross product of both gaze vectors. Gaze vectors correspond to the lines between the 3D eye positions and 2D gaze positions in a common coordinate system. Samples with a low validity score according to the Tobii eye tracker software were set as missing (approximately 10-20% of the samples). Low validity scores usually occur during saccades or blinks. Validity scores are given by the Tobii X2-30 tracker as an integer ranging from 0 to 3, where 0 means the tracker has adequately recorded the pupils of both eyes and a number 3 means that it was unable to detect any eye metrics. This score is computed as a function of which and how Purkinje images were detected by the device (see the

tracker documentation). In our signal-cleaning process we discarded all those signals that didn't have a score of 0 points. This happened in about 20% of the total recorded samples.

For the rest of the samples, the pointwise median of all trials was calculated for conditions and groups separately. The median was selected instead of the mean, to mitigate the effect of outliers and thereby reduce bias. To decrease irregularities, the obtained signal was then smoothed using a moving median and thereafter a moving average with a 200ms window.

Regarding statistical analysis, the t-test was used for the comparison of the behavioral responses. For the comparison of vergence responses, bootstrapping and permutation analyses were performed in order to simulate pointwise distributions of the medians. Vergence was evaluated on a sample-by-sample basis. Taking into account that large sets of time series are used as input data, Machine Learning (ML) was applied for inference of the vergence data for classification of patients, because it is able to capture these complex relationships.

A feature selection strategy on vergence signal was followed in order to obtain relevant parts of the signal that were later used to train a random forest classifier for ADHD prediction. Both methods were tested using a subject-wise Leave-One-Out (LOO) cross-validation procedure on 80% of the original dataset (24 controls and 73 ADHD adults). The final validation was done with the remaining 20%, which up till that point had been unseen by any stages in the model (8 controls and 35 ADHD adults).

Results

Behavioral performance

For non-ADHD participants, the average hit rates for targets were 96.0% and 94.4% and the correct rejection rates for the distractors was 87.4% and 94.2% in the informative and non-informative cue conditions, respectively. In the ADHD group, the hit rates were 96.8% and 96.4%, and the correct rejection rates were 88.8% and 90.9% in the informative and non-informative cue conditions, respectively. The average reaction times in the non-ADHD group were 284ms and 283ms in the informative cue and non-informative cue conditions, respectively. In the ADHD group, this was 303ms (informative cue condition) and 270ms (non-informative cue condition). The reaction times were significantly ($p < 0.01$) different between the non-ADHD and ADHD groups, both in the informative cue and non-informative cue conditions. The variability in reaction times between both groups was weakly different between non-ADHD and ADHD subjects in the non-informative cue condition (302ms vs 316ms; $p = 0.04$) but not in the informative cue condition (334ms vs. 344ms; $p = 0.1$).

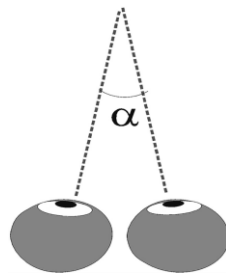


Fig 2. To obtain a binocular image, the eyes focus on a single point in space where the angle of vergence (α) is formed by the two gaze lines.

Eye vergence responses

We measured the angle of eye vergence as a function of time. An increase in the angle by the inward movement of the eyes signifies convergence and a decrease in the angle where both eyes move outward means a divergence response (Figure 2). The results show that angle of eye vergence does not remain constant and appears to decrease throughout the trial, i.e. the eyes diverge. In both cue conditions this divergent response is noticeable in non-ADHD subjects and to a lesser extent in ADHD patients (Figure 3). The divergent vergence response in controls appears to start during the cue period and continue all the way through the stimulus period where the difference in vergence responses between the two clinical populations becomes significant (black dots in upper row in Figure 3). Besides the tendency to diverge, during the cue period there is a brief convergence of the eyes in the informative cue condition.

This is particularly evident in the non-ADHD subjects but not in the ADHD patients (Figure 3). This differential pattern is displayed in Figure 3, which shows the average population mean according to group and conditions.

The time points where vergence responses significantly ($p < 0.05$) differ are indicated by the grey bar in the graphs.

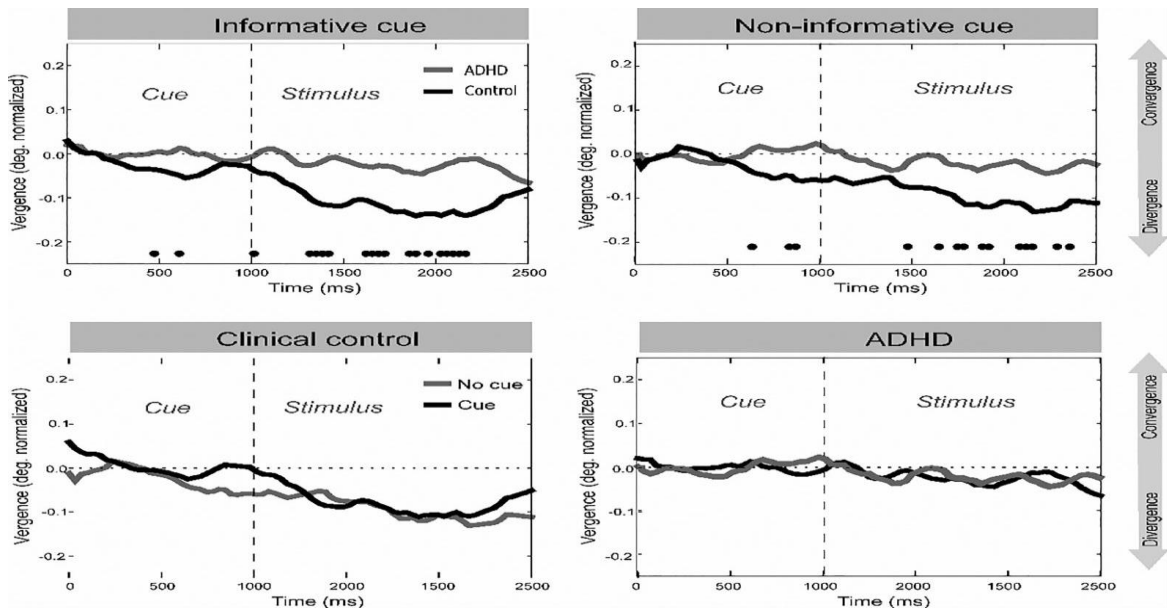


Fig 3. Average modulation of the angle of vergence.

Note. In the upper panels, the black and gray traces denote average angle of eye vergence from clinical control participants and ADHD patients, respectively. In the lower panels, they represent the vergence responses from cue and no cue condition, respectively. Vertical dotted lines indicate onset of the stimulus (target or distracter). The lower dots indicate the time points when vergence responses significantly ($p < .05$) differ between the shown conditions.

A difference in modulation of vergence response is what is needed to be able to classify individual patients, which was the aim of the current study. Therefore, we had to apply machine learning techniques that searched for differences in the vergence responses, as we had done in a previous study of ADHD children (Varela et al 2018). The model estimated the average ADHD probability for control subjects (0.3462) and ADHD subjects (0.6630) in the validation sample. A t-test shows that this difference is significant, with p-values $< 2.2 \cdot 10^{-16}$. This convergence response has been reported before and is suggested to relate to the orientation of visuospatial attention (Sole Puig et al., 2016).

ADHD Classification

The machine learning model we built was divided into two stages: feature selection and classification. In the feature selection stage, the aim was to test which parts of the signal were relevant for ADHD classification. We took vergence signal data as well as its corresponding perturbations both by subject age and sex as potential features. Then, a leave-one-out (LOO) loop was used to apply univariate goodness of fit tests for such collections of points.

At each iteration, all the signals corresponding to one subject were removed from the total dataset. Then, an additional random sub-sampling was performed in order to make sure that we produced a sample that was class-balanced (i.e., we had approximately the same amount of control and ADHD signals per LOO iteration). On this sample, pointwise goodness of fit tests were performed on the signal and each time a point produced a p-value $p < 0.2$ when tested against diagnosis, such point was selected as a useful feature. At the end of the LOO loop, a collection of points and the times they were deemed significant was produced. This means that each point would appear, at most, as many times as subjects are in the study. Those points that were selected at least in 75% of total iterations were considered the final selected features. Let this feature set be called F .

In the second stage, a second LOO procedure was used to train a random forest classification model with the feature set F . At each iteration, all signals from subject S would be removed from the sample and the remaining ones would be re-sampled in order to produce a class-balanced sub-sample, just like with the previous stage. Then, the model would be trained with this sub-sample and tested over the signals corresponding to subject S . We considered that a subject was correctly identified as ADHD or otherwise if the model correctly predicted the class of more than 50% of

his/her signals (i.e., if a subject S is ADHD and the model identified more than 50% of his/her signals as ADHD signals, then we would consider that the model had correctly identified S as an ADHD subject). This value threshold was selected based on our previous model to classify children, where we tested different random forest classification models (Varela Casal et al., 2018).

The machine learning model that had learned to classify subjects was blind to the ADHD status. When we tested the results on the final validation sub-sample (20% of original dataset, as yet unseen by the model), we obtained the following results: ADHD subjects were correctly differentiated from non-ADHD participants with 79% (95%CI: $\pm 6.6\%$) accuracy (AUC = 0.77). We documented a false positive rate (i.e. non-ADHD subjects classified as ADHD) of 25.00% and a false negative rate (ADHD classified as non-ADHD) of 20.55% (Figure 4).true positive rate; FPR = false positive rate.

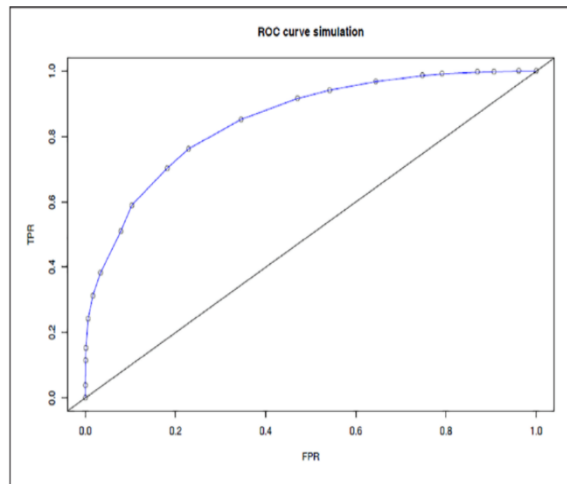


Fig 4. ROC curve for classification on validation sample. Note. ROC = receiver operating characteristic; TPR = true positive rate; FPR = false positive rate.

Discussion

We assessed attention-related vergence responses in adults during a visuospatial attention task. Our results show differences in eye vergence response modulation between ADHD subjects and non-ADHD participants that allow for discrimination between them. This is in agreement with previous observations in children (Sole Puig et al., 2016; Varela Casal et al., 2018). During the attention task eyes slowly diverge, notwithstanding, brief convergence responses are observed when orienting attention. An undifferentiated vergence response between the informative and non-informative cue conditions, was observed in ADHD patients only. This is in agreement with previous reports and may point to a possible impairment in the attentional control of eye vergence by higher cortical areas (Varela Casal et al., 2018).

In this study, the response modulation (for both divergence and convergence) was stronger in the non-ADHD subjects than in adult ADHD patients. More specifically, the vergence response from non-ADHD participants deviates from zero starting from the onset of the trial whereas vergence responses from ADHD patients tend to fluctuate around zero. This may be explained by the existence of a close relationship between the neural circuits that participate in the control of attention and eye vergence. The frontal cortex is involved in attention processes (Arnsten & Rubia, 2012; Bisley, 2011) and it also has a role in eye vergence (P. D. Gamlin & Yoon, 2000). The premotor neurons that control eye vergence are located in the reticular formation in the brainstem which is connected to both frontal and parietal cortices as well as the cerebellum, all of which also participate in the regulation of attention function (Alvarez, Jaswal, Gohel, & Biswal, 2014; Coubard, 2013; Chaturvedi & Van Gisbergen, 2000; P. D. R. Gamlin, 2002; P. D. Gamlin & Yoon,

2000; Gnadt & Mays, 1995; Judge & Cumming, 1986; Mays, 1984; Suzuki, Suzuki, & Ohtsuka, 2004). Therefore, alterations in the modulation of attention-related eye vergence may be a product of dysfunction at these circuits in ADHD patients. Furthermore, a strong relationship between binocular rivalry transitions and the severity of ADHD symptoms in adult ADHD patients has been reported, strengthening the case for an association between the processes that control binocular eye movements and attention (Jusyte, Zaretskaya, Höhnle, Bartels, & Schönenberg, 2018).

Eye vergence relates to and possibly has a role in attentional selection (Sole Puig et al., 2016). Part of the population of the retinal ganglion cells project to the Locus Coeruleus and Dorsal Raphe Nucleus located in the midbrain. These last two structures are the main norepinephrine and serotonergic nuclei, respectively, and modulate neural activity through their substantial innervation to the forebrain. The neuromodulators are critical regulators of arousal and attention and alterations in norepinephrine and serotonergic modulated neuro-circuitry is associated to neuropsychiatric disorders such as ADHD. It is possible that via the activation of neurons in the Locus Ceruleus and Dorsal Raphe Nucleus, vergence eye movements control attention and that disrupted vergence responses result in poor attention, which is a hallmark of ADHD.

However, the differences in vergence responses observed in our study are small compared to previous observations (Sole Puig et al., 2016; Varela Casal et al., 2018). Partly, this could relate to the fact that we tested clinical controls which have weaker vergence responses than healthy controls (Varela Casal et al., 2018). Also, the use of a remote eye tracker instead of a head-mounted one, and different visual stimulation may cause variances in vergence responses. Nevertheless,

changes in distance of the eyes to the screen, which induce vergence eye movements, are assumed to be negligible because of the head stabilization by the chinrest. Moreover, the calculation of vergence angles is corrected for viewing distance. Earlier studies have ruled out a possible effect of changes in pupil size (Sole Puig et al., 2016; Varela Casal et al., 2018).

Currently, the diagnosis of ADHD is clinical based upon criteria established by classification systems such as the DSM-5. Authors have raised their concerns regarding this practice and the possibility of under or overdiagnosis of this disorder (Sciutto & Eisenberg, 2007; Taylor, 2017; Young & Goodman, 2016), motivating research into more “objective” measures that could contribute to improving diagnostic accuracy. Furthermore, in adult patients, objective measures that support the clinical assessment of ADHD symptoms are desired as the expression of core symptoms may be weaker in this age group than in children.

Most of the existent objective methods are designed to measure the level of symptoms presenting in a patient. For instance, the adult version of the QbTest quantifies hyperactivity by measuring head and body movements (Edebol, Helldin, & Norlander, 2013; Söderström, Pettersson, & Nilsson, 2014). However, ADHD adults have reduced activity compared to children and hyperactivity is not present in all subjects with ADHD. The adult version of the QbTest has an overall correct classification of 72.1% (Edebol et al., 2013; Söderström et al., 2014). Other types of diagnostic methods have shown similar limitations in discriminating ADHD adults from controls. A previous study using age and sex-matched controls showed a correct diagnostic classification rate of 74% for the Conner’s Continuous Performance Test, and a correct classification rate of 72% for the Flicker Task (Cohen & Shapiro, 2007). With regard to genetic,

pharmacogenetic and biochemical markers for the diagnosis of ADHD, a recent meta-analysis suggested that certain polymorphisms of the BAI1-associated protein 2 may be distinctly associated to adult ADHD, as is also the case for lower serum levels of Docosohexaenoic Acid (DHA) in ADHD adults compared to controls. However, the same authors clarified that at this time there are not enough studies on these biomarkers to determine their utility in adult ADHD diagnosis (Bonvicini, Faraone, & Scassellati, 2016).

By measuring eye vergence during an attention task, we report a test accuracy of 79% for the differentiation of ADHD patients from clinical controls. Our current results confirm previous findings in children (Varela Casal et al., 2018), showing good classification properties, in line with the diagnostic accuracy that has been previously recommended for biomarkers for ADHD (Thome et al., 2012).

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating attention-related eye vergence as a diagnostic marker for ADHD in adult subjects. This finding is relevant for clinical practice. We describe a test involving a novel, non-invasive, reproducible, and easy to use method, answering in this way to the requirements formulated by an expert task force consensus report on potential biomarkers for ADHD (Thome et al., 2012). Finally, another strength is that this test relies on the objective measurement of underlying neural processes, which is an ideal characteristic for a diagnostic biomarker.

Nevertheless, despite the encouraging results, this study has some limitations. The use of clinical controls, as opposed to the recruitment of healthy controls, may have provided more subtle differences in the angle of eye vergence between ADHD and non-ADHD groups. Other potential limitations include: overfitting implying artificial increase in performance although we have

employed large sample (thousands of trials) to reduce this risk, or that findings could reflect a subtle increase in head motion in ADHD subjects. However, this is unlikely considering that our study employed the use of a chinrest and artificial intelligence to control for possible confounders. In this study, a device with a 30Hz sampling rate was used. While it is true that a higher sampling rate could allow for a more detailed data analysis, vergence responses are relatively slow eye movements which a 30Hz eye tracker can capture. In fact, this same device has been used previously in similar studies (Esposito & Supèr, 2018, 2019; Varela Casal et al., 2018). Furthermore, it is not known how pharmacological treatment for ADHD could affect vergence responses, however this factor is unlikely to explain our findings as they are similar to what has been reported in a similar study with children that were not taking medication (Varela Casal et al., 2018). In addition, our findings still require confirmation by another independent study. Moreover, further research is needed to answer whether attention-related vergence is also disrupted in patients with other psychiatric or medical disorders presenting with ADHD-like symptomatology, and if vergence studies could be used for differential diagnosis.

Conclusions

Our observations show that attention-related vergence differs between ADHD patients and clinical controls. Based on these vergence responses, adult ADHD patients could be discriminated from clinical controls. The findings show that assessment of vergence responses during an attention task is a promising observer-independent tool which could support the clinical diagnosis of ADHD in adults.

References

Alvarez, T. L., Jaswal, R., Gohel, S., & Biswal, B. B. (2014). Functional activity within the frontal eye fields, posterior parietal cortex, and cerebellar vermis significantly correlates to symmetrical vergence peak velocity: an ROI-based, fMRI study of vergence training. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 50. <http://doi.org/10.3389/fnint.2014.00050>

American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5* (5a ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Arnsten, A. F. T., & Rubia, K. (2012). Neurobiological Circuits Regulating Attention, Cognitive Control, Motivation, and Emotion: Disruptions in Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356–367. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.008>

Bisley, J. W. (2011). The neural basis of visual attention. *The Journal of Physiology*, 589(1), 49–57. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.19266>

Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 872–884. <http://doi.org/10.1038/mp.2016.74>

BRUS, M. J., SOLANTO, M. V., & GOLDBERG, J. F. (2014). Adult ADHD vs. Bipolar Disorder in the DSM-5 Era. *Journal of Psychiatric Practice*, 20(6), 428–437. <http://doi.org/10.1097/01.pra.0000456591.20622.9e>

Caye, A., Spadini, A. V., Karam, R. G., Grevet, E. H., Rovaris, D. L., Bau, C. H. D., ... Kieling, C. (2016). Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(11), 1151–1159. <http://doi.org/10.1007/s00787-016-0831-8>

Cohen, A. L., & Shapiro, S. K. (2007). Exploring the Performance Differences on the Flicker Task and the Conners 'Continuous Performance Test in Adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 11*(1), 49–63. <http://doi.org/10.1177/108705470629212>

Coubard, O. A. (2013). Saccade and vergence eye movements: a review of motor and premotor commands. *European Journal of Neuroscience, 38*(10), 3384–3397. <http://doi.org/10.1111/ejn.12356>

Chaturvedi, V., & Van Gisbergen, J. A. (2000). Stimulation in the rostral pole of monkey superior colliculus: effects on vergence eye movements. *Experimental Brain Research, 132*(1), 72–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836637>

Edebol, H., Helldin, L., & Norlander, T. (2013). Measuring adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder using the Quantified Behavior Test Plus. *PsyCh Journal, 2*(1), 48–62. <http://doi.org/10.1002/pchj.17>

Esposito, F. L., & Supèr, H. (2018). Vergence responses to face stimuli in young children. *NeuroReport, 29*(3), 219–223. <http://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000963>

Esposito, F. L., & Supèr, H. (2019). Eye vergence responses to novel and familiar stimuli in young children. *Acta Psychologica, 193*, 190–196. <http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2019.01.007>

Gamlin, P. D. R. (2002). Neural mechanisms for the control of vergence eye movements. *Annals of the New York Academy of Sciences, 956*, 264–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960810>

Gamlin, P. D., & Yoon, K. (2000). An area for vergence eye movement in primate frontal cortex. *Nature, 407*(6807), 1003–1007. <http://doi.org/10.1038/35039506>

Gnadt, J. W., & Mays, L. E. (1995). Neurons in monkey parietal area LIP are tuned for eye-

movement parameters in three-dimensional space. *Journal of Neurophysiology*, 73(1), 280–297. <http://doi.org/10.1152/jn.1995.73.1.280>

Judge, S. J., & Cumming, B. G. (1986). Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. *Journal of Neurophysiology*, 55(5), 915–930. <http://doi.org/10.1152/jn.1986.55.5.915>

Jusyte, A., Zaretskaya, N., Höhnle, N. M., Bartels, A., & Schönenberg, M. (2018). Binocular rivalry transitions predict inattention symptom severity in adult ADHD. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(4), 373–382. <http://doi.org/10.1007/s00406-017-0790-1>

Knecht, C., de Alvaro, R., MartinezRaga, J., & Balanza-Martinez, V. (2015). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), substance use disorders, and criminality: a difficult problem with complex solutions. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 27(2), 163–75. <http://doi.org/10.1515/ijamh-2015-5007>

London, A. S., & Landes, S. D. (2016). Attention Deficit Hyperactivity Disorder and adult mortality. *Preventive Medicine*, 90, 8–10. <http://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.06.021>

Mays, L. E. (1984). Neural control of vergence eye movements: convergence and divergence neurons in midbrain. *Journal of Neurophysiology*, 51(5), 1091–1108. <http://doi.org/10.1152/jn.1984.51.5.1091>

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–8. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.6.942>

Ramos-Quiroga, J. A., Nasillo, V., Richarte, V., Corrales, M., Palma, F., Ibáñez, P., ... Kooij, J. J. S. (2019). Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic

Interview for Adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 23(10), 1126–1135.
<http://doi.org/10.1177/1087054716646451>

Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet. Psychiatry*, 5(2), 175–186.
[http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30167-0](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0)

Sciutto, M. J., & Eisenberg, M. (2007). Evaluating the Evidence For and Against the Overdiagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11(2), 106–113.
<http://doi.org/10.1177/1087054707300094>

Söderström, S., Pettersson, R., & Nilsson, K. W. (2014). Quantitative and subjective behavioural aspects in the assessment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(1), 30–37. <http://doi.org/10.3109/08039488.2012.762940>

Sole Puig, M., Pallarés, J. M., Perez Zapata, L., Puigcerver, L., Cañete, J., & Supèr, H. (2016). Attentional Selection Accompanied by Eye Vergence as Revealed by Event-Related Brain Potentials. *PLOS ONE*, 11(12), e0167646. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0167646>

Suzuki, S., Suzuki, Y., & Ohtsuka, K. (2004). Convergence eye movements evoked by microstimulation of the rostral superior colliculus in the cat. *Neuroscience Research*, 49(1), 39–45. <http://doi.org/10.1016/j.neures.2004.01.009>

Taylor, E. (2017). Attention deficit hyperactivity disorder: overdiagnosed or diagnoses missed? *Archives of Disease in Childhood*, 102(4), 376–379. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310487>

Thome, J., Ehli, A.-C., Fallgatter, A. J., Krauel, K., Lange, K. W., Riederer, P., ... Gerlach, M. (2012). Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *The World Journal*

of *Biological Psychiatry*, 13(5), 379–400. <http://doi.org/10.3109/15622975.2012.690535>

Varela Casal, P., Lorena Esposito, F., Morata Martínez, I., Capdevila, A., Solé Puig, M., de la Osa, N., ... Cañete, J. (2018). Clinical Validation of Eye Vergence as an Objective Marker for Diagnosis of ADHD in Children. *Journal of Attention Disorders*, 1087054717749931. <http://doi.org/10.1177/1087054717749931>

Young, J. L., & Goodman, D. W. (2016). Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis, Management, and Treatment in the DSM-5 Era. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 18(6). <http://doi.org/10.4088/PCC.16r02000>

Zalsman, G., & Shilton, T. (2016). Adult ADHD: A new disease? *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 20(2), 70–76. <http://doi.org/10.3109/13651501.2016.1149197>

3.2 Estudio II

Jiménez, E. C., Romeo, A., Zapata, L. P., Puig, M. S., Bustos-Valenzuela, P., Cañete, J., & Supèr, H. (2020). Eye vergence responses in children with and without reading difficulties during a word detection task. *Vision Research*, *169*, 6-11

EYE VERGENCE RESPONSE IN CHILDREN WITH AND WITHOUT READING

DIFFICULTIES DURING A WORD DETECTION TASK

Elizabeth Carolina Jiménez¹⁻³, August Romeo^{1,4}, Laura Pérez Zapata⁵, Maria Solé Puig¹, Patricia Bustos Valenzuela¹, José Cañete⁷, Paloma Varela Casal⁷⁻⁸, Hans Supèr^{1,2,4,6}

- 1. Dept. of Cognition, Development and Educational Psychology, University of Barcelona, Barcelona, Spain**
- 2. Institute of Neurosciences of the University of Barcelona (UBNeuro), Barcelona**
- 3. University of Guadalajara, Jalisco, México**
- 4. Braingaze SL, Mataró, Spain**
- 5. Projecte UBinding, Unitat de Trastorns del Desenvolupament. Universitat de Barcelona, Fundació Josep Finestres, Barcelona, Spain**
- 6. Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain**
- 7. Departamento de Psiquiatria del Hospital de Mataró, Mataró, Spain**
- 8. Dept of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain**

Corresponding author: Hans Supèr
Departament de Cognició, Desenvolupament i Psicologia de l'Educació
University of Barcelona
Pg. Vall d'Hebron 171
08035 Barcelona, Spain
Tel: +34 933 125 158
Email: hans.super@icrea.cat

*Nota: Este formato de la página 67 a la página 94, corresponde al formato Posprint aceptado por la revista.

Vergence eye movements are movements of both eyes in opposite directions. Vergence is known to have a role in binocular vision. However recent studies link vergence eye movements also to attention and attention disorders. As attention may be involved in dyslexia, it is sensible to guess that the presence of reading difficulties can be associated with specific patterns in vergence responses. Data from school children performing a word-reading task have been analysed. In the task, children had to distinguish words from non-words (scrambled words or row of X's), while their eye positions were recorded. Our findings show that after stimulus presentation eyes briefly converge. These vergence responses depend on the stimulus type and age of the child, and are different for children with reading difficulties. Our findings support the idea of a role of attention in word reading and offer an explanation of altered attention in dyslexia.

Keywords: children, fixation, vergence, visual attention, reading disorder, dyslexia

Introduction

Reading is a cognitive skill unique to humans. Reading, however, is for many people difficult to learn. It has been that about 5-10% of the people have a reading disability, called dyslexia (Habib & Giraud, 2013; American Psychiatric Association, 2013; Stoodley, 2015). Dyslexia is often manifested in childhood and has a strong hereditary component (Schumacher et al., 2007). Originally it was considered that visual processing of words was deficient (Stein, 2018). The ideas of Chomsky, however, completely transformed this explanation. Instead of being a problem of visual processing, dyslexia was considered a language disorder characterized by poor phonological skills (Chomsky, 1955; Stein, 2018). Despite its general acceptance, the phonological theory does not give a complete explanation for dyslexia.

Within the visual system, visual information is transferred via the ventral stream to the temporal regions and via dorsal streams to the parietal regions. The dorsal one receives mainly magnocellular input from the retina, and has a central role in visuospatial attention and controlling eye movements. Dyslectic children show evidence of impaired function of the dorsal stream (Stein, 2018), with a possible contribution from ventral stream (Contemori et al., 2019). Neurons in the retina as well as in the lateral geniculate nucleus show reduced magnocellular responses (Pammer and Wheatley, 2001) and the magnocellular layering in these structures is atypical (Livingstone et al., 1999; Giraldo-Chic et al., 2015; Müller-Axt et al., 2017). These neurobiological observations are in line with behavioural findings. Testing visuospatial attention consistently reveals that dyslexic patient perform poorer than controls (Facoetti et al., 2000; Bosse, et al., 2007; Vidyasagar and Pammer, 2010; Romani et al., 2011).

A deficiency in visual attention, in addition to an immaturity of the ocular motor system (Bucci, Gerard, Bui-Quoc, & Seassau, 2012) may lead to atypical eye movement behaviour in

dyslexic children.

For instance dyslectic patients have problems maintaining stable gaze fixation, and to make accurate saccadic and vergence eye movements (Adler Grinberg and Stark, 1978; Fischer and Hartnegg, 2000; Tiadi et al., 2016; Bucci et al., 2008; Stein, 2018). Of special interest for the current study are vergence eye movements.

In a series of studies, we showed that when a subject is attending a visual or auditory stimulus the eyes briefly converge during gaze fixation (Solé Puig et al., 2013a,b, 2015, 2016; Esposito et al., 2018, 2019). The amount of convergence depends on the saliency of the visual stimulus where high saliency leads to a strong vergence response, i.e. the eyes converge more. Orienting visual attention to a cued object also produces a vergence response (Solé Puig et al., 2013a). Thus, bottom-up attention as well as top-down attention are accompanied with vergence eye movements. The strength of these attention-related vergence responses positively correlates with the strength of the late component of visual Event Related Potentials that signal attention (Solé Puig et al., 2016). Attention-related vergence has been observed in healthy adults and children, and most of these studies (Solé Puig et al., 2013a,b, 2015, 2016) have been done using a head mounted (Eyelink II; SR Research) eye tracker with a bite board or a chinrest. Control experiments performed in these studies ruled out other possible explanations of the observation of vergence responses during cognitive processing, such as changes in pupil size, head movements, or poor fixation stability.

Attention related vergence responses are weak in children that have Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD; Solé Puig et al., 2015; Varela et al., 2018). There exists a strong comorbidity between ADHD and dyslexia, which is estimated to be between 15 and 40% (Willcutt & Pennigton, 2000). In the present work, we therefore test the idea that vergence responses occur

during a reading task and that atypical responses possibly highlight visual attention deficits in children with reading problems. To this end, we examined a group of children with reading difficulties and a control 6 and 10 years of age and (b) informed parental consent. Exclusion criteria were (a) history of neurological problems, (b) intellectual disability or other related disorders such as pervasive developmental disorders, and (c) auditory or vision problems, or oculomotor problems, such as strabismus or nystagmus.

Reading scores

The TLK test (Testing Lecture Knowledge) was used to assess reading skills of the children (Rosillo, T. et al, 2018). The TLK test is a screening tool for reading difficulties developed by the UBinding Project (Barcelona University) and shows correspondence with other standardized measurements as PROLEC-R (Cuetos et al, 2014). The TLK measures speed of reading and accuracy, i.e. number of errors of reading. Scoring takes into account the age of the child and its current school course. Children were asked to read two lists of 8 mono-syllables each; two lists of 6 di-syllables each and two lists of 6 tri-syllables each. Depending on their age, children received three or four scores from 0 to 100 corresponding to different test conditions. The mean reading score was the average of the existing scores for every child. To form groups of the same size (58 subjects in both groups), we have chosen the subjects with mean score over 75 as the 'control' group. Children with mean score below 40 (i.e. the 27% of children with the lowest scores) were considered having Reading Difficulties (RD). To assess age effects, these children were divided into three age groups (< 7 (N=36), 8 & 9 (N=48), and 10 (N=32) years of age). At 7 years of age, children still learn to read whereas at 10 years of age children have acquired reading skills and read to learn. From 15 children, it was not possible to retrieve a correct reading score and were excluded from the study.

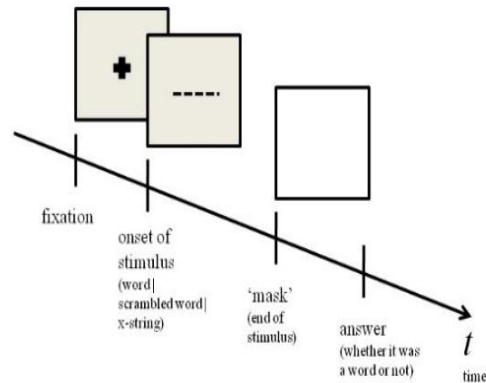


Fig 1 Outline of a single trial. The subject fixates for 500 ms on a cross until a visual stimulus appears. It can be a word, a non-word.

Visual task

The task consisted of 120 trials. In each trial, the participant had to fixate the gaze on a central cross for 500 ms until a visual stimulus was centrally presented for 2000 ms replacing the cross (Fig. 1). The central stimulus could be a word, a non-word, which is a scrambled version of a word, or a string of X's. Stimuli could have 4 letters ('short words'), or 6 or 7 letters ('long words'). Stimuli were randomly presented. After 2000 ms, a black mask for 1000 ms replaced the visual stimulus and the subject had to indicate by a button press if the visual stimulus was a word. Then automatically a new trial started. The equipment was calibrated (5 points, both eyes separately) for each participant before the start of the experiment. Gaze fixation of at least 1000ms (30 gaze points) within a radius of 50 pixels around each calibration point was considered accurate.

Apparatus

We used the BGaze (Braingaze SL, Mataró, Spain) system to present the visual stimuli and record eye position data. Screen resolution was 1024 x 768 pixels (480 x 270 mm). (with equal frequencies). After an interval of 2000 ms, the stimulus is removed and the child had to press a

key if the stimulus was a word. The spatial resolutions were 0.47 mm and 0.35 mm along the horizontal and vertical directions respectively (for a viewing distance of 60 cm that means 0.03 and 0.04 degrees per pixel).

The employed remote eye tracker was an X 2–30 (Tobii Technology AB, Sweden) with a sampling rate of 33 ms (30 Hz). The spatial resolutions were 0.47 mm and 0.35 mm along the horizontal and vertical directions, about 60 cm. During the entire task, a chinrest was used to reduce head movements.

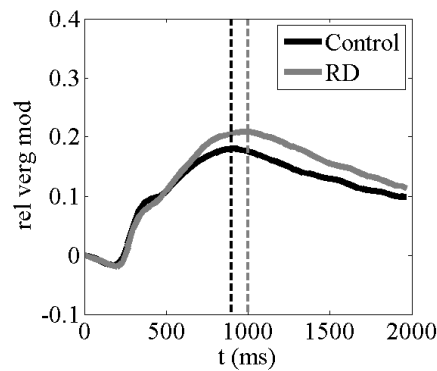


Fig 2 Averaged relative vergence modulation obtained by taking the mean of all the $V(t)$ curves for the two reading categories, i.e., the Control group and the group with Reading Difficulties (RD). The time origin ($t = 0$) has been taken at stimulus onset. Note shift between the times of the two maxima (indicated by the dotted lines); the RD maximum takes place later

Procedure

Every child was called up during class with the teacher's consent. A short conversation was held between the psychologist, experimenter and The task was carried out in a room of the school with the lights turned off and the curtains closed, in order to have dim lighting conditions.

Ethics Statement

Before participating in the study, written informed consent from the parents on behalf of the children enrolled in our study was obtained in accordance with the ethical standards laid down in the 1954 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics committee of the Faculty of Psychology of the University of Barcelona.

Data analysis

Only trials with a correct answer were analysed. Of them, the ones that contained one or more saccadic eye movements were also excluded for further analysis. To this end, a threshold $\sim 10^2$ degr/sec for the coordinate velocities was used (Salvucci and Goldberg, 2000). Moreover, the detection validity score of the eye tracker was considered, and trials without enough valid points were removed. As a result, 10.2 % were excluded and our final set contained 10398 trials (4456 with words, 3738 with non-words and 2204 with x-strings).

In order to calculate vergence changes we transformed the coordinates of left and righteye, magnitudes. Rather than the angle of vergence itself —say γ —, we are focusing on the relative

vergence modulation
$$V(t) \equiv \frac{\gamma(t) - \gamma_0}{\max|\gamma(t) - \gamma_0|}$$
, where γ_0 stands for the γ value at stimulus onset time,

and the indicated maximum is taken for all the absolute values of the difference $\gamma(t) - \gamma_0$ in every

considered trial. Afterwards, all the $V(t)$ sequences coming from trials in the same conditions are

averaged in order to obtain ‘mean $V(t)$ ’ curves. For the statistical analysis of the normalized

vergence responses, we performed a number of comparisons based on the t-test (Student's ‘ t ’

function), and an Analysis of Variance (‘Multi-way ANOVA’) from all the accepted trials. Three

factors were considered: stimulus type, age group and reading category. To know precisely which

differences are significant the Tukey-Kramer post-hoc analysis was applied.

Results

Counting the number of trials with correct and incorrect response yields success rates of 88% and 81% for the Control group and for the Reading Difficulties (RD) group, respectively. Concerning behavioural reaction time values (i.e. the times of the button press), the global averages (mean±std) were 708±832 ms for Control and 748±931 ms for RD (paired *t*-test $T = -1.37$ $p = 0.17$).

Figure 2 shows relative vergence modulations represented as mean $V(t)$ curves for the two reading categories, i.e., the Control group and the group with RD. Vergence responses, i.e. when the eyes converge, start at around 200 ms after stimulus onset and reaches a peak value just before 1000 ms where after the responses slowly declines. The RD peak of the vergence response is somewhat higher than the Control peak. There is a little shift (100 ms; $T = 2.59$, $p = 0.01$) between the times when these two maxima take place. Considering the interval *a* (indicated by the 700-1200 ms, the two averages in this time window are (mean±std) 0.17±0.49 and 0.20± 0.52 (paired *t*-test $T = -3.31$ $p = 0.006$) for Control and the RD group, respectively.dotted lines); the RD maximum takes place later.

To know whether vergence responses are different for subjects with more severe RD, we separated the RD group in two. Subjects ($N = 34$) with TLK score between 20-40 points were considered as mild RD and subjects ($N = 24$) with score lower than 20 points as severe RD. We then averaged the vergence responses to words and non-words over the considered time interval. The averaged normalized vergence obtained responses (mean±std) for mild RD was 0.25± 0.53 and for severe 0.16±0.53. This difference was significant ($T = -5.81$ $p \approx 6 \cdot 10^{-6}$)

Next we analysed the data according to stimulus type. In Fig. 3, vergence responses are given

separately for the two reading categories. Examining the Control group, the mean values of the vergence modulation in the considered interval are (mean \pm std) 0.19 ± 0.47 and 0.22 ± 0.51 ($T = 1.96$, $p = 0.05$) for words and for scrambled-words, respectively. The averaged responses to x-strings (mean \pm std: 0.04 ± 0.48) was significantly lower (i.e. smaller vergence angle) than the vergence response to words ($T = 9.27$, $p \approx 4 \cdot 10^{-20}$). For the RD category, the same averages (mean \pm std) for words and non-words amount to 0.22 ± 0.51 and 0.21 ± 0.54 ; their difference is no longer significant ($T = 0.51$, $p = 0.61$). The averaged vergence responses to xstrings (mean \pm std: 0.13 ± 0.48) are lower than those to words in the RD group ($T = 4.91$, $p \approx 10^{-6}$). Responses between Control and RD are different in conditions word ($T = 2.06$, $p = 0.04$) and x-strings ($T = 4.90$, $p \approx 10^{-6}$).interval are (mean \pm std) 0.19 ± 0.47 and 0.22 ± 0.51 ($T= 1.96$, $p=0.05$) for words and for scrambled-words, respectively. The averaged responses to x-strings (mean \pm std: 0.04 ± 0.48) was significantly lower (i.e. smaller vergence angle) than the vergence response to words ($T 9.27$, $p \approx 4 \cdot 10^{-20}$). For the RD category, the sam averages (mean \pm std) for words and non-words amount to 0.22 ± 0.51 and 0.21 ± 0 difference is no longer significant ($T= 0.51$, $p=0.61$). The averaged vergence responses to strings (mean \pm std: 0.13 ± 0.48) are lower than those to words in the RD group ($T= 4.91$, $p\approx 10^{-6}$). Responses between Control and RD are different in conditions word ($T= 2.06$, $p=0.04$) and x-strings ($T= 4.90$, $p\approx 10^{-6}$).

Splitting up the eye vergence outcomes into responses to short and long words and to words and scrambled words, we have obtained the results depicted in Fig 4. We consider now the window 1000-2000 ms. In the control group, vergence responses to short words are similar to the ones for long words (mean \pm std: 0.17 ± 0.53 , short 0.15 ± 0.54 ; $T= 0.80$ $p= 0.42$).

Vergence responses were stronger, i.e. the angle between the two gaze vectors was larger because the eye converged, to long scrambled words (mean \pm std: 0.24 ± 0.58) than to short scrambled words

(mean±std: 0.17 ± 0.57 ; $T= 2.88$ $p= 0.004$). In the conditions of x-strings, no difference ($T= -1.23$, $p= 0.22$) between short (mean±std: 0.023 ± 0.53) and long (mean±std: 0.064 ± 0.56) strings was noticed. In the RD group, the responses to long words (mean±std: 0.24 ± 0.58) were stronger ($T= 2.33$, $p= 0.02$) than to short words (mean±std: 0.18 ± 0.55). This was not true for scrambled words

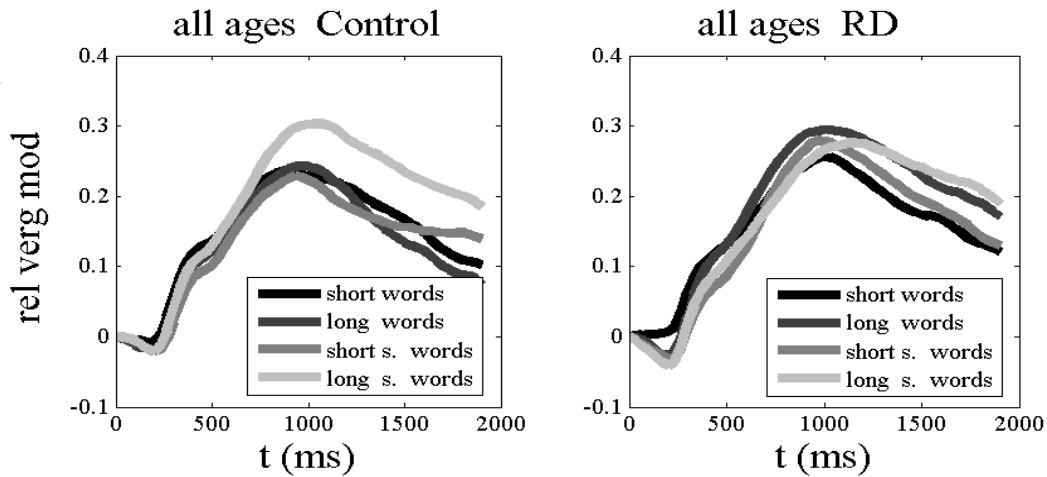


Fig 3 . Relative vergence modulation mean $v t ()$ curves for trials with words, trials with scrambled-words, and trials with x-strings, coming from the Control group and from the RD group, all ages confounded

(mean±std: short: 0.20 ± 0.57 ; long: 0.24 ± 0.62 ; $T= -1.28$, $p= 0.20$). A response difference was observed between short and long x-strings

(mean±std: short: 0.07 ± 0.56 ; long: 0.15 ± 0.54 ; $T= -2.33$, $p= 0.02$). Division of the output data into age groups for Control and RD groups separately produced the vergence curves of Fig 5. Trials can be classified by stimulus type, age group and reading category. Application of an analysis of variance to the mean of the vergence modulation for the time window 700ms-1200ms in every trial shows that the three factors, stimulus type, age group and reading category, involve significant differences ($F_{2,10380}= 52.27$, $p<10^{-6}$; $F_{2,10380}= 62.73$, $p<10^{-6}$; and $F_{1,10380}= 6.51$, $p\approx0.01$, respectively).

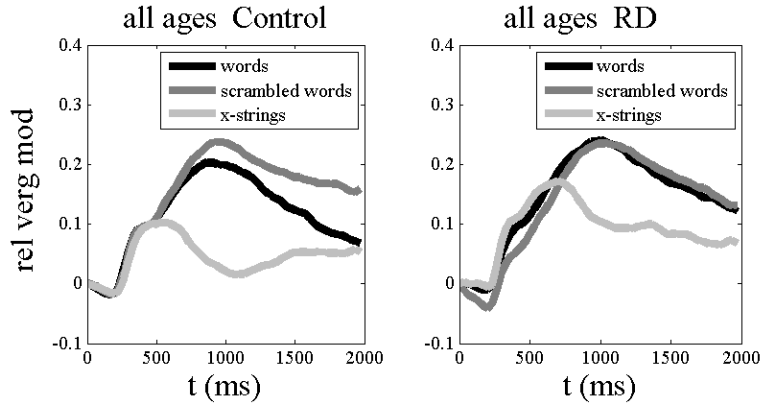


Fig 4 Division of the grand-averaged $v(t)$ curves for words and scrambled-words ('s. words) into partial averages produced by short and long stimuli of both types.

Tukey-Kramer post-hoc formalism indicates that differences between x-strings and the other two stimulus types are significant, but those between words and scrambled words are not. In the case of age groups, mean differences between the youngest and the other two are significant, while the difference between middle-aged and oldest is not. The difference between both reading categories is significant (in agreement with the t -test result above). Regarding pairwise interactions, for stimulus type – age group $F_{4,10380} = 1.67$, $p = 0.15$, while for stimulus type – reading category $F_{2,10380} = 8.77$, $p \approx 1.5 \cdot 10^{-4}$, and for age group – reading category $F_{2,10380} = 11.15$, $p \approx 1.5 \cdot 10^{-5}$. Thus, the two combinations involving reading category can have significant effects. The triple interaction stimulus type – age group – reading category is also significant ($F_{4,10380} = 2.45$, $p \approx 0.04$). Significant difference between the Control and RD groups were found in scrambled words condition of the 8&9 years old age group (mean±std: Control: 0.26 ± 0.50 ; RD: 0.19 ± 0.55 ; $T = 2.45$, $p = 0.015$), and in the 10 years old age group in the word condition (mean±std: Control: 0.19 ± 0.44 ; RD: 0.31 ± 0.49 ; $T = -4.90$, $p < 10^{-6}$). In the 10 years old age group vergence responses to scrambled words were

stronger than those to words in the Control group (mean±std: words: 0.19±0.44; scrambled words; 0.29±0.42; T=-3.11, p=0.002) but not in the RD group (mean±std: words: 0.31±0.48; scrambled words; 0.29±0.50; T=0.61, p= 0.54)

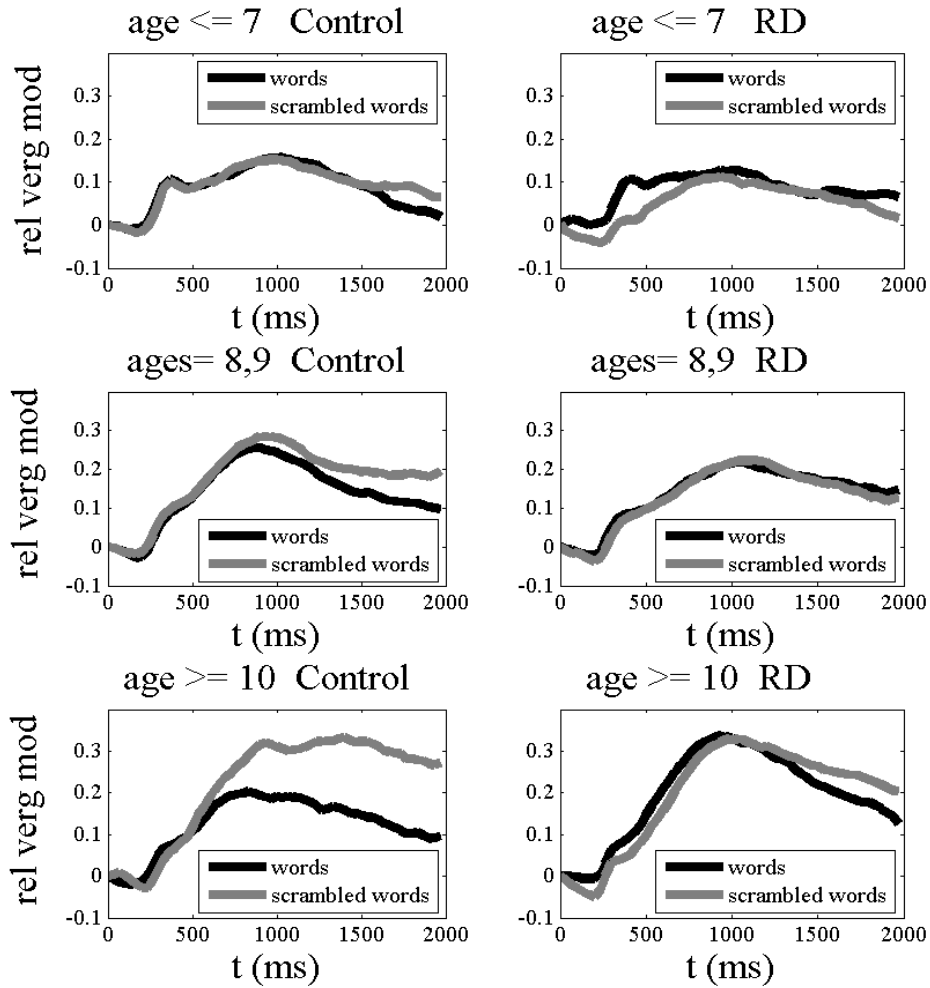


Fig 5 Relative vergence modulation mean $v(t)$ curves. Separation of the grand averages for words and scrambled-words into partial averages limited to every age group.

Discussion

In the current study, we observed vergence responses to word and non-word (scrambled words and strings of X's) stimuli in children with and without reading difficulties. The vergence responses are stronger to scrambled-words than to words, especially in the older age group. This differential vergence response is weaker in children with reading difficulties. Moreover, in the RD group the vergence peak appears a bit later than in the control group, which can be interpreted as a consequence of the longer vergence response latencies associated with dyslexia (Bucci et al., 2008). The different dynamics in vergence responses might stem from a more exophoric tendency, as phoria is correlated to vergence peak velocity (see e.g. Satgunam et al 2009, Kim et al 2010, 2011; Alvarez 2015; Alvarez et al 2017, Dysli-Abegg 2016). However, in a series of studies we demonstrated a relationship between vergence responses during gaze fixation and visual attention, perception, and memory (Solé Puig et al., 2013a,b, 2015, 2016; Esposito et al., 2018, 2019). Such attention-related eye vergence responses are weak in children with attention problems (Solé Puig et al. 2015; Varela et al., 2018; see also Jimenez et al., 2020). We therefore consider the observed vergence responses in this study as a reflection of attention processing of the word and non-word stimuli.

One unanticipated outcome was that results showed differences in age, for example in 7 year-old children the vergence responses were similar in the words and scrambled-words conditions. Differential vergence responses to words and scrambled words became apparent in the 8 and 9 year-old children of the control group and were clearly visible in the group of 10 year-old children. A possible explanation for this might be that at the age of 7 the process of reading is not consolidated yet unlike the 10 year-old children who already have acquired good reading skills.

In the RD group, no noticeable difference in vergence responses to words and to scrambled words was seen at any age. In the older children that have acquired reading skills vergence responses to words were relatively strong, which may indicate that they needed more attention to compensate for their reading problem. However, other lines of research suggest that a visual deficit along with a slight hearing deficit could also lead to a reading difficulties (Gori & Facoetti, 2015).

Previous research has established that people with dyslexia specifically encounter problems with long words (Rello, Baeza-Yates, Dempere-Marco, & Saggion, 2013), which take more time to examine than short words (Just & Carpenter, 1980; McConkie & Rayne, 1976). Differences to acuity limitations of the visual system may explain these findings. Long words can extend beyond the central part of the retina where visual acuity is highest. So, likely multiple gaze fixation are needed to read long words (Hyona & Olson, 1995). Our results about word-length effect, however, may provide an alternative explanation; reading long words requires more attention and thus a strongervergence response.

It has been proposed that deficits in oculomotor behaviour seen in dyslexia, including vergence eye movements, are due to an immature motor system (Bucci, Gerard, Bui-Quoc, & Seassau, 2012; Franceschini, Gori, Ruffino, Pedrolli, & Facoetti, 2013; Willcutt & Pennigton, 2000). Our observation of relatively strong vergence responses in children with reading difficulties indicate that the oculomotor system is not immature. Instead, our findings agree with other explanations of dyslexia in terms of visual attention (Facoetti et al., 2000; Bosse, et al., 2007; Vidyasagar and Pammer, 2010; Romani et al., 2011). For instance connectivity between the visual areas and prefrontal cortex seems to be affected in people with dyslexia (Finn, et al., 2014). Yet the findings of strong vergence responses in the RD group is, according to our interpretation, evidence of high attention.

This idea of strong attention in children with dyslexia contrasts the observations in ADHD children, who show weak vergence responses in an attention task (Solé Puig et al., 2016; Varela et al., 2018). So, even though an immature attention system may explain the strong comorbidity between ADHD and dyslexia further studies are needed to investigate the origin of vergence effects in dyslectic and ADHD children.

Conclusions

Recent studies link eye vergence to attention. Here we show different vergence responses to word stimuli in children with reading difficulties compared to controls. These findings support the role of attention in reading and may provide a fresh insight into the nature of reading disorders.

Acknowledgments

This research was supported by a grant from the University of Guadalajara to Elizabeth Carolina Jiménez.

References

Adler-Grinberg D., Stark L. (1978) Eye movements, scan paths and dyslexia. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.*; **55**:557–570. doi: 10.1097/00006324-197808000-00005.

Alvarez, T. L. (2015) A pilot study of disparity vergence and near dissociated phoria in convergence insufficiency patients before vs. after vergence therapy. *Front. Hum. Neurosci.* **9**:419. doi: 10.3389/fnhum.2015.00419

Alvarez, T. L., Kim, E. H., Yaramothu C., Granger-Donetti, B. (2017) The influence of age on adaptation of disparity vergence and phoria, *Vision Research* **133**, 1–11

American Psychiatric Association APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing.

Benfatto, M. N., Oqvist Seimyr, G., Ygge, J., Pansell, T., Rydberg, A., & Jacobson, C. (2016). Screening for dyslexia using eye tracking during reading. *PLoS One*, **11**(12): e0165508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165508>.

Bisley, J. W. (2011). The neural basis of visual attention. *J. Physiol.*, **589**, 49-57.

Bosse, M.-L., Tainturier, M., & Valdois, S. (2007). Developmental dyslexia: The visual attention span deficit hypothesis. *Cognition* **2**, 198-230.

Bucci, M. P., Brémond-Gignac, D., Kapoula, Z. (2008). Latency of saccades and vergence eye movements in dyslexic Children, *Exp. Brain. Res.* **88**, 1-12 DOI 10.1007/s00221-008-1345-5.

Bucci M.P., Brémond-Gignac D., Kapoula Z. (2007). Poor binocular coordination of saccades in dyslexic children, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*, **246**, 417–428. doi: 10.1007/s00417-007-0723-1.

Bucci, M. P., Vernet, M., Gerard, C. L., & Kapoula, Z. (2009). Normal speed and accuracy of saccade and vergence eye movements in dyslexic reader children. *J Ophthalmology*, **325214**. doi:10.1155/2009/325214

Bucci, M. P., Gerard, C. L., Bui-Quoc, E., & Seassau, M. (2012). Immaturity of the oculomotor saccade and vergence interaction in dyslexic children: evidence from a reading and visual search study. *PLos One* **7** (3), e33458. doi:10.1371/journal.pone.0033458.

Buchholz, J., & Davies, A. (2007). Attentional blink deficits observed in dyslexia depend on task demands. *Vision Research* **47**, 1292-1302.

Chomsky N. (1955). *Transformational Analysis*. University of Pennsylvania; Philadelphia, PA, USA.

Coltheart, M., Rastle, K., Perry, C., Langdon, R., & Ziegler, J. (2001). DRC a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychol Rev*, **108**(1), 204-256.

Contemori , G., Battaglini, L., Barollob, M., Ciavarelli, A., & Casco, C. (2019). Developmental dyslexia. A deficit in magnocellular-parocellular co-activation, not simply in pure magnocellular activation. *Vision Research* **159**, 61-67.

Cuetos, F., Rodríguez, B., Ruano, E. y Arribas, D. (2014). PROLEC-R Batería de Evaluación de los Procesos Lectores, Revisada (5ª edición). Madrid: TEA Ediciones.

Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* **3**, 201-215.

Dysli, M., & Abegg, M. (2016). Gaze-dependent phoria and vergence adaptation. *Journal of Vision*, **16**, 1–12, doi:10.1167/16.3.2.

Escribano, C. L. (2007). Contribuciones de la neurociencia al diagnóstico y tratamiento educativo de la dislexia del desarrollo. *Rev Neurol.* **44**, 173-80.

Esposito, F., & Sùper, H. (2018). Vergence responses to face stimuli in young children. *Neuroreport*, **29**(3):219-223.

Esposito, F., & Supèr, H. (2019). Eye vergence responses to novel and familiar stimuli in young children. *Act Psychologica*, **193**, 190-196.

Facoetti, A., Corradi, N., Ruffino, M., Gori, S., & Zorzi, M. (2010). Visual spatial attention and speech segmentation are both impaired in preschoolers at familiar risk for developmental dyslexia. *Dyslexia* **16**, 226-239.

Finn, E. S., Holahan, J. M., Scheinost, D., Lacadie, C., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2014). Disruption of functional networks in dyslexia: A whole-brain, data driven analysis of Connectivity, *Biological Psychiatry* **76**, 397-404.

Fischer B., & Hartnegg K. (2000). Stability of gaze control in dyslexia. *Strabismus*. **8**:119–122. doi: 10.1076/0927-3972(200006)8:2;1-2;FT119.

Franceschini, S., Gori, S., Ruffino, M., Pedrolì, K., & Facoetti, A. (2013). A causal link between visual spatial attention and reading acquisition. *Current Biology* **22**, 814-819.

Gamlin, P. (2002). Neural Mechanisms for the Control of Vergence Eye Movements *Annals of the New York Academy of Sciences* **956**, 264-272.

Gamlin, P., & Yoon, K. (2000). An area for vergence eye movement in primate frontal cortex . *Nature* **407**, 1003-1007.

Giraldo-Chic M., Hegarty J.P., Schneider K.A. (2015) Morphological differences in the lateral geniculate nucleus associated with dyslexia. *NeuroImage Clin.***7**, 830–836. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.011.

Gori, S., & Facoetti, A (2015). How the visual aspects can be crucial in reading acquisition: The intriguing case of crowding and developmental dyslexia. *Journal of Vision* **15**, 1-20.

Goswami, U. (2015). Sensory theories of developmental dyslexia: three challenges for research . *Nature Reviews* **16**, 43-54.

Habib M, & Giraud K (2013). Dyslexia *Handb Clin Neurol.* **111**, 229-35. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00023-3.

Harm, M. W., & Seidenberg, M. S. (2004). Computing the meanings of words in reading cooperative division of labor between visual and phonological processes. *Psychol Rev* **111**, 662-720.

Hyona, J., & Olson, R. (1995). Eye Fixation Patterns Among Dyslexic and Normal Readers Effects of Word Length and Word Frequency. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* **21**, 1430-1440.

Jiménez, E. C., Avella-Garcia, C., Kustow, J., Cubbin, S., Corrales, M., Richarte, V.,... Ramos-Quiroga, J. A. (2020). Eye Vergence Responses During an Attention Task in Adults With ADHD and Clinical Controls. *Journal of Attention Disorders.* <https://doi.org/10.1177/1087054719897806>

Just, M., & Carpenter, P. (1980). A theory of reading From eye fixations to comprehension.

Psychological Review **87**, 329-354.

Kapoula, Z., Bucci, M. P., Ganem, R., Poncet, S., & Daunys, G. (2008). Free exploration of painting uncovers particular loose yoking of saccades in dyslexic readers. *Dyslexia* **15**, 243-259.

Kapoula, Z., & Jainta, S. (2011). Dyslexic Children Are Confronted with Unstable Binocular Fixation while Reading. *PLoS One*. **6**(4) e18694, Doi: 10.1371/journal.pone.0018694.

Kim, E.H., Granger-Donetti, B., Vicci, V.R., & Alvarez, T.L. (2010). The Relationship between Phoria and the Ratio of Convergence Peak Velocity to Divergence Peak Velocity, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **51**, 4017-4016

Kim, E.H., Vicci, V.R., Han, S.J., & Alvarez, T.L. (2011) Sustained Fixation Induced Changes in Phoria and Convergence Peak Velocity. *PLoS ONE* **6**(6): e20883. doi:10.1371/journal.pone.0020883

Kirkby, J.A., Webster, L., Blythe, H. I., & Liversedge, S. (2008). Binocular coordination during reading and non-reading tasks, *Psychological Bulletin* **134**, 742-763

Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**(18), 7943–7947. doi:10.1073/pnas.88.18.7943.

McConkie, G., & Rayne, K. (1976). Asymmetry of the perceptual span in reading *Bulletin of the Psychonomic Society*, **8** (5):365-368.

Moore, E., Tsouknida, E., & Romani, C. (2015). Adults with dyslexia can use cues to orient and constrain attention but have a smaller and weaker attention spotlight. *Vision Research* **111**, 55-65.

Müller-Axt C., Anwender A., von Kriegstein K. (2017). Altered Structural Connectivity of the Left Visual Thalamus in Developmental Dyslexia. *Curr Biol.*,**27**, 1–7. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.034.

Pammer K., & Wheatley C. (2001). Isolating the M(y)-cell response in dyslexia using the spatial frequency doubling illusion. *Vision Research* **41**:2139–2148. doi: 10.1016/S0042-6989(01)00092-X.

Pennington B. F., & Peterson R. L. (2015). Developmental Dyslexia, *The Annual Review of Clinical Psychology* **11**, 283-307.

Perry, C., Ziegler, J. C., & Zorzi, M. (2007). Nested incremental modeling in the development of computational theories. The CDP model of reading aloud. *Psychological Review* **2**, 273-315.

Raghuram, A., Hunter, D., Gowrisankaran, S., & Waber, D. (2019). Self-reported visual symptoms in children with developmental dyslexia. *Vision Research* **155**, 11-16.

Ramus F. (2004). The neural basis of reading acquisition, in *The Cognitive Neurosciences*, 3rd Edn. ed Gazzaniga M. S., editor. (Cambridge, MA: MIT Press) **55**, 805–817.

Rello, L., Baeza-Yates, R., Dempere-Marco, L., & Saggion, H. (2013). Frequent words improve readability and short words improve undersatandability for people with dyslexia. En *Human Computer Interaction*. Berlin.

Romani, C., Tsouknida, E., M di Betta, A., & Olson, A. (2011). Reduced attentional capacity but normal processin. *Cortex* **47**, 715-733.

Rosillo, T., López-Oloritz, J., Benaiges, I., Pérez Zapata, L., Pina, V., Tubau, S., Nedelea, A. & Garrido R. 1er Congrés Mundial de l' educació, EDUCA. (2018). *Petit Binding Project Method of acquisition and improvement of reading in primary school*. La Coruña.

Salvucci, D. D., & Goldberg, J. H. (2000). Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols. In *Proceedings of the symposium on eye-tracking research & applications* (pp. 71–78). New York: ACM.

Satgunam, PN,, Gowrisankaran, S., Fogt, N .(2009). The influence of vergence adaptation on open-loop vergence dynamics, *Vision Research* **49**, 1795–1804

Schumacher J., Hoffmann P., Schmäl C., Schulte-Körne G., & Markus M Nöthen (2007). Genetics

of dyslexia: the evolving landscape. *J Med Genet.* **44** (5), 289–297. doi: 10.1136/jmg.2006.046516

Solé Puig, M., Pérez Zapata, L., Aznar-Casanova, J.A., & Supèr, H. (2013). A Role of Eye Vergence in Covert Attention, *PLoS One* **8**(1): e52955.

Solé Puig, M., Aznar-Casanova, J. A., & Supèr, H. (2013). Difference in visual processing assessed by eye vergence movements. *PLoS One*, **8** (9), e72041 doi.org/10.1371/journal.pone.0072041.

Solé Puig, M., Pérez Zapata, L., Puigcerver, L., Esperalba Iglesias, N., Sánchez García, C., Romeo, A., & Supèr, H. (2015). Attention-Related Eye Vergence Measured in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS One* **10** (12), e0145281 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145281>.

Solé Puig, M., Pérez Zapata, L., Puigcerver, L., Cañete, J. & super H. (2016). Attentional Selection Accompanied by Eye Vergence as Revealed by Event-Related Brain Potentials. *PLoS One*. **11**(12), e0167646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167646>.

Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia *Perspectives* **20**, 147-152.

Stein, J. (2018). What is Developmental Dyslexia? *Brain sciences*, **8** (2), 26. doi:10.3390/brainsci8020026.

Stoodley, C. J. (2015). The role of the cerebellum in developmental dyslexia. In P. Mariën & M. Manto (Eds.), *The linguistic cerebellum* (p. 199–221). Elsevier Academic Press.

Taylor, J., Rastle, K. & Davids, M. (2013). Can Cognitive Models Explain Brain Activation during Word and Pseudoword Reading? A Meta-Analysis of 36 Neuroimaging Studies” *Psychological Bulletin* **139**, 766-791.

Tiadi A., Gérard C.-L., Peyre H., Bui-Quoc E., & Bucci M.P. (2016). Immaturity of Visual Fixations in Dyslexic Children. *Front. Hum. Neurosci.* **10** doi: 10.3389/fnhum.2016.00058.

Varela Casal, P., Esposito, F.L., Morata Martínez, I., Capdevila, A., Solé Puig, M., de la Osa, N., Ezpeleta, L., Perera i Lluna, A., Faraone, S.V., Ramos-Quiroga, J.A., Supèr, H., & Cañete, J. (2018). Clinical Validation of Eye Vergence as an Objective Marker for Diagnosis of ADHD in Children, *Journal of Attention Disorders* **23**, 599-614.

Vidyasagar T.R., & Pammer K. (2010). Dyslexia: A deficit in visuo-spatial attention, not in phonological processing. *Trends Cogn. Sci.*, **14**, 57–63. doi: 10.1016/j.tics.2009.12.003.

Wahlberg Ramsay, M., Davidson, C., Liungblad, M., Tjarnberg, M., Brautaset, R., & Nilsson, M. (2014). Can vergence training improve reading in dyslexics? *Strabismus* **22**, 147-151.

Willcutt E.G. & Pennington B. F. (2000). Comorbidity of Reading disability and attention deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. *Journal of Learning Disabilities* **33**, 179-91.

Zarranz, J. J. (2003). Trastornos oculomotores y visuales. En J. J. Zarranz, *Neurología* (pg. 97-132). Madrid: Elsevier Science.

**4 ALHEIMER'S DISEASE AND MILD COGNITIVE
IMPAIRMENT ASSESSMENT BY VERGENCE AND PUPIL
MEASUREMENTS WHILE PERFORMING AN ODDBALL
TASK**

4.1 Introduction

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative illness, manifested by a progressive cognitive impairment and behavioral disorders. AD occurs most frequently (but not exclusively) in people over 65 years of age. Currently there are 50 million people in the world with an AD diagnosis and it is expected to rise to more than 115 million people world-wide by 2050 (Prince et al., 2015). Although the precise etiology of AD is not yet clearly understood, AD results in severe synaptic and neuronal loss. It has been suggested that amyloid β ($A\beta$) deposition, presence of TAU protein and production of neuro-fibrillary tangles are responsible for the synaptic and cortical atrophy. The excessive accumulation of these proteins occurs in many cortical brain regions, in particular the hippocampus. Recently, studies show that the locus coeruleus is the first region to develop pathology precursors and may be a critical step in the pathogenesis AD (Mravec et al., 2014; Betts et al., 2019). The locus coeruleus is also considered an essential structure in cognitive processes related to alerting, orienting and attending, via its massively divergent efferent projections (Foote et al., 1991).

Although the diagnosis of AD requires biological evidence demonstrating the presence of the above mentioned proteins (Jack, 2018), these techniques are mainly circumscribed to research settings, since they are expensive and/or invasive. Thus, diagnostic investigations in AD are limited in routine clinical practice.

Neuropsychological testing is essential for defining the clinical picture in AD. The neurodegenerative process not only causes loss of episodic memory but other cognitive

functions are affected as well such as language, executive, attention and visuospatial functioning (Perry and Hodges, 1999; Scinto et al., 1999; Weintraub et al., 2012; Malhoter et al., 2018). For instance, AD patients have reduced ability to orient attention towards relevant visual input, possibly as a result of a weakened dorsal attention network in AD (Li et al., 2012). AD patients also show visual and ocular movement problems (Garbutt et al., 2008). Such visual dysfunctions include decreased visual acuity, poor color discrimination, and visual field loss (Javaid et al., 2016). Oculomotor deficits are broad consisting mainly of different saccade metrics compared to healthy controls (Kapoula et al., 2014; Javaid et al., 2016), altered pupil responses (Granholm et al., 2017) and smaller and irregular eye vergence movements (Uomori et al., 1993).

The eye and the brain have an embryological similar origin, and somehow the eye could be considered an extension of the brain. There are studies supporting that A β plaques are present earlier in the retina than in the brain (Koronyo-Hamaoui et al., 2011). Thus, ophthalmologic tools might be regarded as a minimally invasive approach for evaluating the neurodegenerative process in clinical practice. In particular, eye-tracking supposes a potential biological marker of cognitive impairment (Crawford 2015).

Recent evidence shows a role of vergence eyes movements in cognitive processing of visual information. In a series of studies we have demonstrated that when a subject is attending a visual or auditory stimulus the eyes briefly converge during gaze fixation (Solé Puig et al., 2013a,b, 2015, 2016,2017; Varela et al., 2018; Esposito et al., 2018, 2019). The strength of convergence depends on the saliency of the visual stimulus where high saliency leads to strong vergence response. Besides bottom-up attention, top-down attention also elicits vergence eye movements; orienting attention to a cued object is accompanied by a vergence response.

Moreover, the strength of vergence response predict whether a visual stimulus will be held in short-term memory or not (Solé Puig et al., 2017; Esposito et al., 2018). The strength of these attention-related eye vergence responses positively correlates with the strength of late components of visual Event Related Potentials (P300) that reflect cognitive processing (Solé Puig et al., 2016). Furthermore, eye vergence interacts with pupil responses (Feil et al., 2017), which in AD patients show atypical behaviour (Granholm et al., 2017).

Considering the link role of vergence eye movement and pupil responses in cognitive processing, the aim of the current study is to test whether these responses are present in AD patients during an attention task, and whether they reveal cognitive decline. We therefore examined the vergence and pupil responses of patients diagnosed with AD and a group of patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) while performing an attention task and compared their recorded vergence and pupil data to those of healthy controls. After stimulus presentation eyes briefly converge. In controls, this transient response was followed by a delay response to targets but not to distractor stimuli. Patients showed a delay response to targets as well as to distractors. Consequently, the differential vergence response was strong in controls, weak in MCI patients and absent in AD patients. Pupils dilated after the appearance of a target but contracted after the presentation of a distractor. This differential pupil response was strongest in AD patients. The gradual change in vergence and pupil modulation may indicate that they can be valuable for developing an objective support tool for early AD diagnosis.

4.2 Specific Methods

We tested 74 subjects (34 men and 40 women; mean±std: 70±8.7 years of age). Some of them were diagnosed with MCI (N=33) or with possible AD (N=18). The rest of the subjects (N=23) were cognitively healthy controls. The exclusion criteria were as follows: 1) Severe cognitive deterioration, operationalized as Mini Mental State Examination (MMSE) below 10 (Folstein et al., 1975); 2) history of neurological disease with clinically relevant impact on cognition (e.g., cerebrovascular disease); 3) severe psychiatric disorder; 4) incidental structural brain findings with impact on cognitive impairment (e.g., brain tumor); 5) presence of relevant visual problems; and 6) problems for understanding spoken written Spanish language.

4.2.1 Clinical assessment

All patients were evaluated by experienced neurologists, neuropsychologists, and radiologists (multi-sequence 1.5 T MRI assessment). The diagnosis of 'control', 'MCI' or 'AD' was established at consensus meetings, following the recommendations of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (Albert et al., 2011). A 'core clinical criteria' for the MCI was made when the following criteria were fulfilled (1) concern regarding a change in cognition, from the patient, a proxy informant or a skilled clinician (2) impairment in one or more cognitive domain showed impairment (performance is typically below 1-1.5 SD, according to participant age and

education), but these ranges are guidelines and not cut-off scores, (3) preservation of independence in functional abilities, (4) not demented. MCI diagnosis was further split into the three subgroups of amnesic, non- amnesic and mixed (Petersen, 2004; Winblad et al 2004). Diagnosis of 'AD' was performed when this cognitive decline exceeded these criteria.

4.2.2 Neuropsychological testing

Participants underwent a comprehensive neuropsychological battery including the following tests: *Cognitive performance*: MMSE, Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), Rey–Osterrieth Complex Figure and phonological and semantic verbal fluency; *Depression and Anxiety*: Geriatric Depression Scale, State- Trait Anxiety Inventory; *Functional scales*: CDR, Functional Activities Questionnaire (FAQ). Age- and education- adjusted values for the different neuropsychological variables were obtained from the Spanish Normative Studies (NEURONORMA) Project (Palomo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013).

4.2.3 Device

We used the BGaze (Braingaze SL, Mataró, Spain) system to present the visual stimuli and record eye position data. Screen resolution was 1024 x 768 pixels and the employed remote eye tracker was an X 2- 30 (Tobii Technology AB, Sweden).

4.2.4 Procedure

The task was carried out in a room of the hospital with the lights turned off and the curtains closed, in order to have dim lighting conditions. The subjects were seated 50-60 cm from the screen where stimuli were presented, and the eye- tracker was placed below the screen.

4.2.5 Paradigm

A task based on the oddball paradigm was used as test. The task consists of a sequence of 100 trials. In each trial, the participant had to fixate the gaze on a grey screen (Mask) for 2000 ms until a visual stimulus was centrally presented for 2000 ms (Fig. 4.1). The central stimulus was a letter string of 11 characters. In one of the experimental conditions the sequence is written in blue (80% of trials), while in the other condition it is in red (20% of trials). Blue string is regarded as a distractor and a red string as a target. The participants were told to press a button only when the characters appeared in red color. Stimuli were randomly presented. During the task, the eye movements were recorded by a remote eye tracker.

The eye tracking equipment was calibrated (5 points, binocular) for each participant at the beginning of the experiment. The total duration of the task was about 6 minutes.

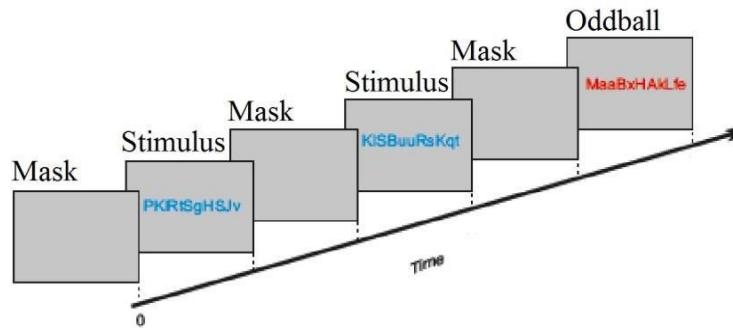


Fig 4.1 Oddball task scheme. Strings of symbols are presented for two seconds, followed by a grey mask. In 80% of the trials the symbols were printed in blue, and in the remaining 20% they were printed in red (oddball).

4.2.6 Vergence and pupil response analysis

The eye data obtained during the task are used to calculate the modulation of the vergence from the eye coordinate sequences recorded by the eye tracker. Recorded data points which did not correspond to valid pupil detections (i.e. whenever the Tobii validity score had a non-zero value) were marked out, and trials containing too many of them (20 or more) were discarded. In the end the inclusion rate was 0.59. Since the time spacing of the recorded samples was not exactly regular, interpolation was applied in order to have sets of evenly spaced time sequences in all cases.

In order to calculate vergence changes we transformed the coordinates of left and right eye, supplied by the eye tracker, into angular magnitudes. Rather than the angle of vergence itself — say γ —, we are focusing on the relative vergence

$$V(t) = \frac{\gamma(t) - \gamma_0}{\max|\gamma(t) - \gamma_0|}$$

of Variance (ANOVA) from all the accepted trials.

4.3 Specific Results

We first looked at the scores of the oddball task. Using signal theory language, a detection of a true target can be called 'hit', while the absence of where γ_0 stands for the γ value at stimulus onset time, and the indicated maximum is taken for all the absolute values of the difference $\gamma(t) - \gamma_0$ in every considered response in the presence of a true distractor is viewed as a 'correct rejection'. Adding the two associated errors, we obtain hits, correct rejections, trial. Afterwards, all the $V(t)$ sequences Misses and false positives. The coming from trials in the same conditions are averaged in order to obtain 'mean $V(t)$ ', curves. To estimate a correlation between pupil and vergence responses we calculated the averaged cross- correlations. For the statistical analysis, we performed a number of comparisons based on the t-test, and an Analysis corresponding rates for these four scores were (0.89, 0.99, 0.12, and 0.01) for the Control group, (0.70, 1.0, 0.30, and 0.00) for the MCI group, and (0.52, 0.94, 0.48, 0.07) for the AD group. Hit rate differences are evident and show an expectable decrease in sensitivity when moving towards more severe stages of the disease.

4.3.1 Vergence

We next analyzed the vergence responses of correct rejections (ignored distractors, i.e. the blue stimuli) and hits (correctly identified targets, i.e. the red stimuli). Fig 4.2 gives an example of the average responses to distractors and targets for a healthy subject, a MCI patient and an AD patient. The trials with incorrect answer (either misses or false positives) have not been

considered as there were too few cases. The curves show an initial peak response (clearly visible in responses to distractors of the control group) followed by a delay response.

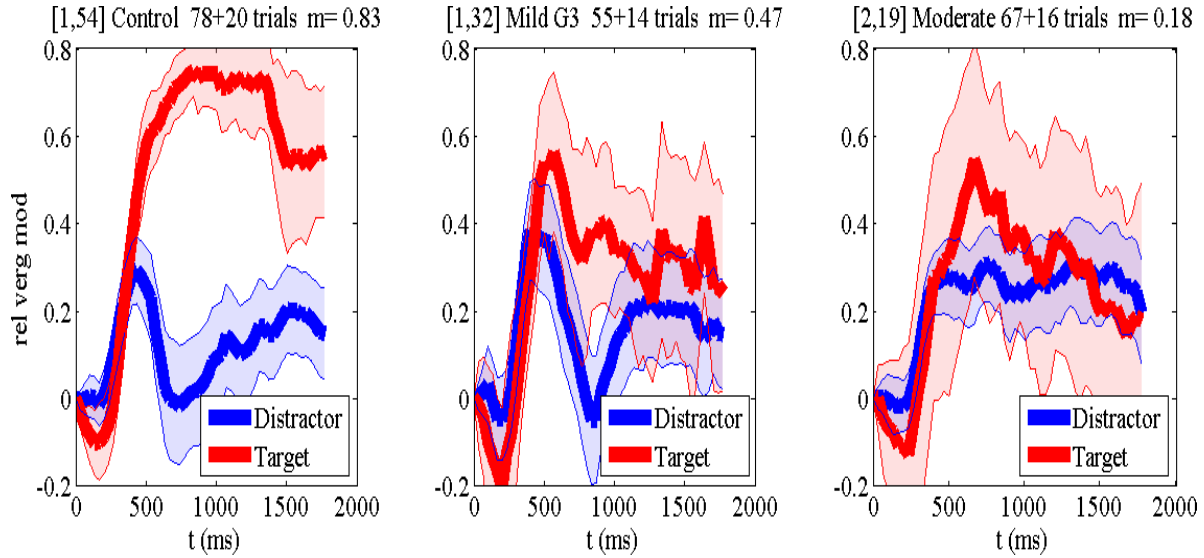


Fig 4.2 Examples of the subject-averaged vergence curves. Subject '[1, 54]' was a 'Control', and the numbers of included trials were 78 correct rejections and 20 hits. Subject '[1, 32]' was a 'Mild patient, with 55 correct rejections and 14 hits. Subject '[2,19]' was a AD patient, with 67 correct rejections and 16 hits. Shaded areas correspond to the 95% CI bound around the curve.

The averaged vergence responses are shown in figure 4.3. In all groups and for both conditions, responses start around 200ms after stimulus onset. We calculated the peak latencies of the vergence responses. Vergence responses in the control group have peak latencies of 533 ms (distractors) and 767 ms (targets). In the MCI and AD groups the latencies were somewhat longer (MCI: 567 ms for distractors and 867 ms for targets; AD: 700 ms for both distractors and targets).

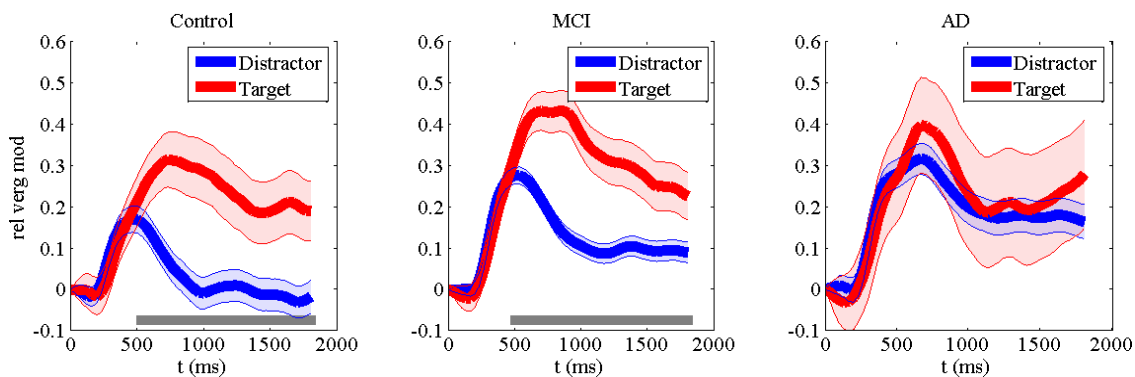


Fig 4.3 The grand-averaged curves for the relative vergence modulation in the three subject groups (Control, MCI patients and AD patients) during the oddball experiment, after separating the cases of (correct rejection) and hits. The grey bars indicate the domains where the difference between blue and red mean curves is significant (paired t-test, for a limit of $\alpha=0.05$). Shaded areas correspond to the 95% CI bound around the curve.

After the initial peak response there is a strong delay response to target stimuli. Delay responses to distractor stimuli are weak in the control group but present in the two groups with the disease. Though, the delay response is stronger in the group of AD patients than in the MCI group. As a consequence, the mean modulation curves for hits (targets) and for correct rejections (distractors) get closer to each other when going from healthy to MCI and AD subjects (see fig. 4.3).

Next, we computed the average responses for the window 1000-2000 ms after stimulus presentation (fig. 4.4). In the control group the average responses to distractors (-0.01 ± 0.51) was significantly ($p=0.000$) weaker than the responses to targets (0.24 ± 0.50). This was also true for the MCI group (distractors: 0.09 ± 0.46 , targets 0.28 ± 0.45 , $p=0.000$) but not for the AD group (distractors 0.17 ± 0.44 , targets 0.27 ± 0.51 , $p=0.09$). The stimulus type (distractor / target) is a significant factor ($F=53.43$, $p=0.000$). The subject group (Control/MCI/AD) is also significant ($F=6.18$, $p=0.002$) but the interaction between both factors not ($F=2.57$, $p=0.08$). A modulation index (m) was obtained by calculating the difference between the responses to distractors and targets over the time interval of 1000-2000 ms. We found the averages $m=1.07$, 0.52 and 0.13 for Control, MCI and AD groups, respectively. These values evidence how the differential modulation decreases as the disorder advances.

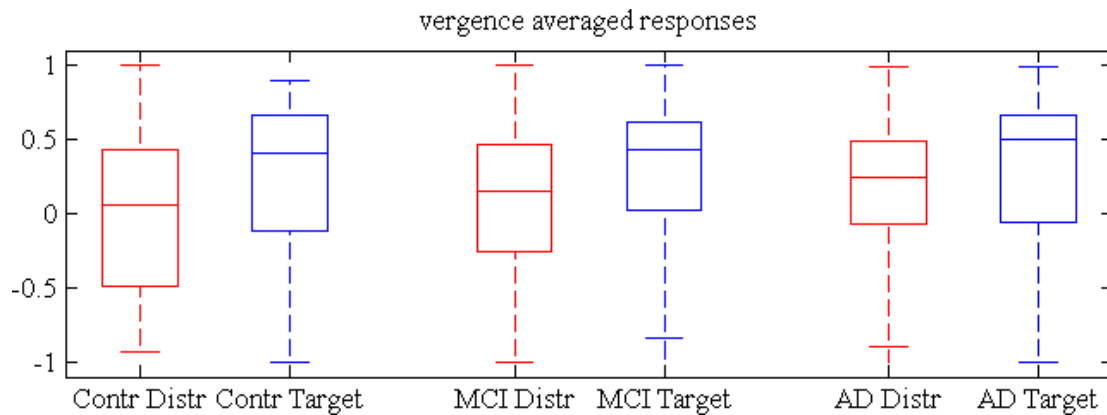


Fig 4.4. Strength of the delay vergence response calculated over the window 1000ms -2000ms after stimulus presentation. Error bars are SEM. Note the horizontal lines correspond to the median values.

4.3.2 Pupil responses

It is known that patients with AD have abnormal pupillary function compared with such function in healthy aging. We have calculated the relative modulation of the pupil size from the pupil size measurements given by the eye tracker device. The obtained pupil response curves are shown in Fig 4.5. Pupil responses start around 500-600 ms after stimulus presentation. The behavior of the responses is different to targets than to distractors. To targets, pupil size increases (dilates) in particular in AD patients whereas pupils become smaller after presenting distractor stimuli.

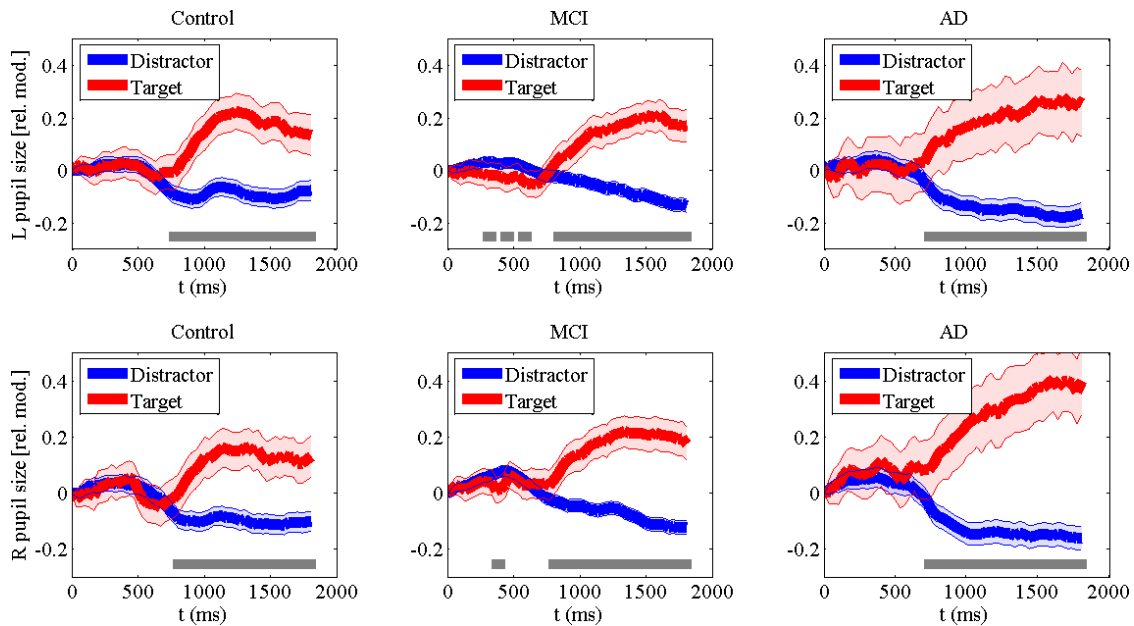


Fig 4.5 Relative modulation of pupil response to distractors and targets. Upper row shows left pupil responses and lower row responses for right pupil. Note the presence of larger relative increases for AD patients. The grey bars indicate the domains where the difference between blue and red mean curves is significant. Shaded areas correspond to the 95% CI bound around the curve.

We calculated the peak latencies (average of both eyes) of the pupil responses to targets. For the control group peak latency was 1200 ms. for the MCI group it was 1416 ms and for AD patients 1950 ms. The latencies to minima for the case of distractors were 1600 ms (control group), 1867 ms (MCI group), and 1883 ms (AD group).

We then assessed the strength of the delayed pupil responses by averaging the mean pupil size curves for the window 1000-2000 ms. In the all patients groups, the average pupil responses to distractors was significantly ($p=0.000$) weaker than the responses to targets (Fig. 4.6; control group: distractors, -0.07 ± 0.43 , targets, 0.18 ± 0.43 ; MCI group: distractors -0.11 ± 0.43 , targets: 0.19 ± 0.44 ; AD group: distractors, 0.19 ± 0.40 , targets, 0.36 ± 0.36). The stimulus type (distractor/target) is a significant factor ($F= 147.53$, $p =0.000$). The subject group (Control/MCI/AD) is not significant ($F= 0.62$, $p= 0.54$) but the interaction between both factors is ($F= 6.31$, $p= 0.002$).

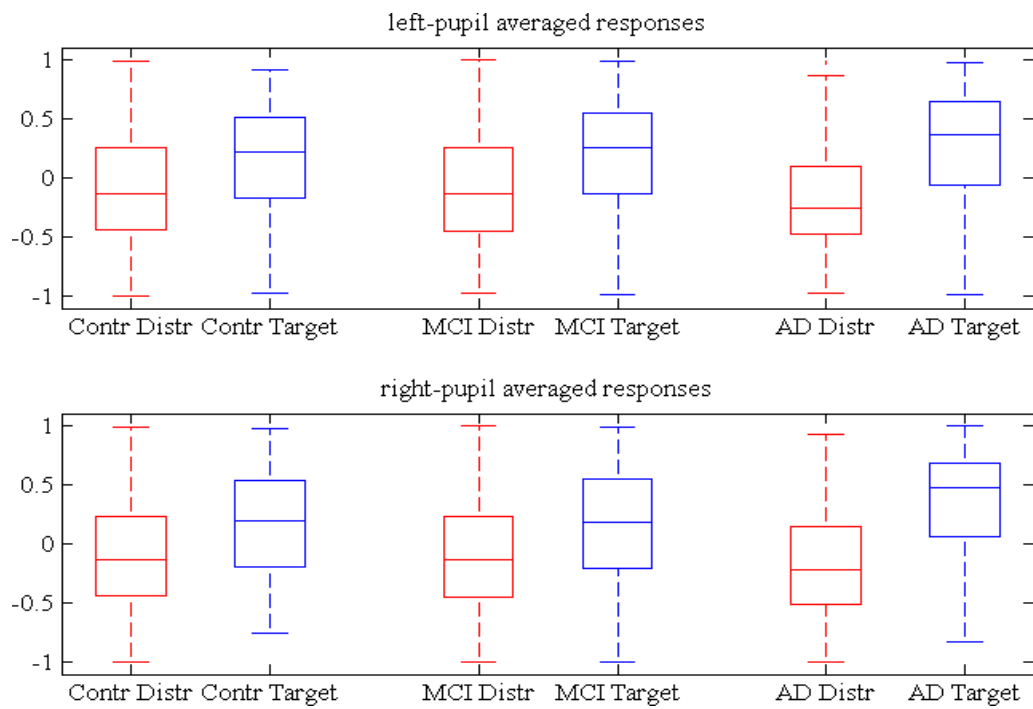


Fig 4.6 Strength of the delay pupil response calculated over the window 1000ms -2000ms after stimulus presentation. Error bars are SEM. Note the horizontal lines correspond to the median values.

4.3.3 Correlation between vergence and pupil

Even though the observed response patterns of vergence and pupil size are very different, a relation between both components has been described (Mays & Gamlin, 1995; Feil et al., 2017). To assess such a correlation we calculated the cross correlation matrices and computed the mean curve of these cross-correlations matrices when viewed as a function of a time lag (τ). The results show that for distractors there is anti-correlation, which is strongest in the AD group (Fig. 4.7). For targets there is a positive correlation between vergence and pupil responses, which again is strong in AD patients.

We have evaluated the broadness of these curves by finding their width at a height of one third of the peak value. Considering Fig 4.7A, in the control group these widths amount to 1767 ms for both LP-vergence and RP-vergence correlation curves. The MCI group yields peak widths of 1600 ms and 1500 ms for LP-vergence correlation and RP-vergence correlation, respectively. Further, the correlation curves of the AD patients have peak widths of 2333 ms and 2267 ms for LP-vergence and RP-vergence, respectively. After averaging the results for LP and RP, the mean lag times for these peaks are 200 ms, 517 ms and -67 ms for Control, MCI and AD, respectively.

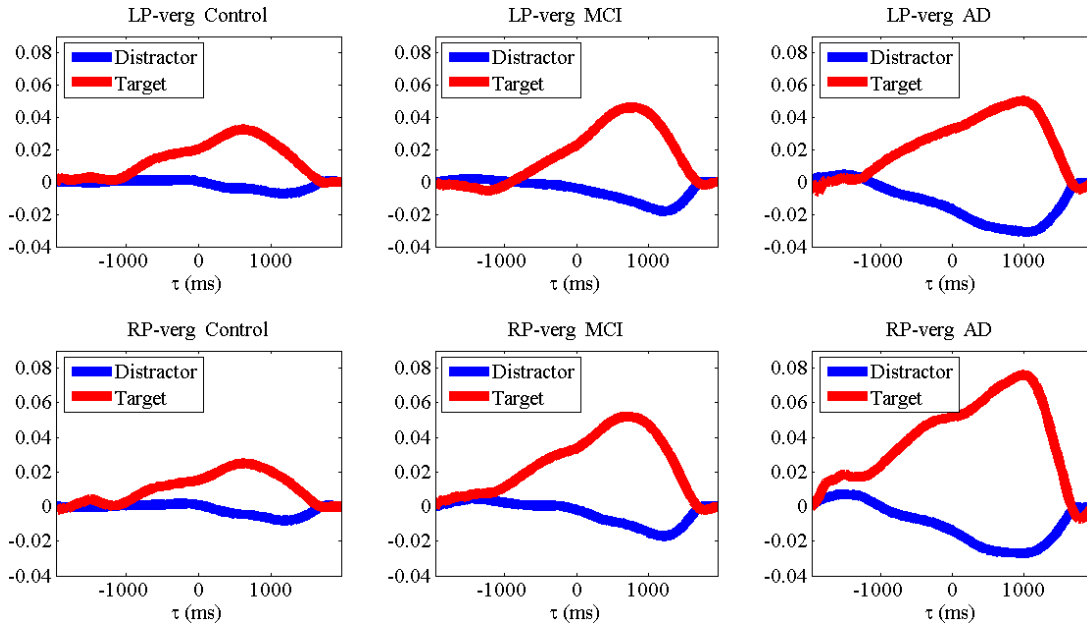


Fig 4.7 Cross-correlations between the mean curves for vergence and pupil responses

4.1 Discussion

The oddball paradigm is commonly used to study effects of stimulus novelty, and for cognitive and attention measurements. We assessed eye vergence and pupil responses in an oddball paradigm to evaluate these items in healthy subjects, MCI and AD patients.

Presenting a visual stimulus results in a vergence and pupil response after 200 ms and 500-600 ms, respectively.

The behavior of these responses depends on the stimulus condition (target or distractor) and patient type (control, MCI, or AD). In controls, distractors only elicit a transient vergence response whereas targets also produce a sustained vergence response. MCI and particularly AD patients also show delay vergence responses to distractor stimuli and are therefore similar to

target responses. As a consequence, a differential vergence response, which is evident in control subjects, is weaker in MCI patients and absent in AD patients. Pupil responses were also evaluated. We observed that pupils dilate when the stimulus is a target but slightly constrict when the stimulus is a distractor. This happened in all three groups but is more pronounced in the AD group. Besides differences in modulation strength, peak latencies of vergence and pupil responses also varied between patient groups where AD patients show longest delays in response peak.

4.1.1 Role vergence and pupil in cognitive processing

Pupil responses indexes the modulation of cognitive processing of visual information, including mental effort, attention, memory, and perception (Zénon, 2019). Similar to pupil modulation, we described a correlation of eye vergence modulation with cognitive processing of visual information. We demonstrated that the strength of vergence responses predict attention, perception, and memory in adults and children (Solé Puig et al., 2013a,b, 2015, 2016, 2017; Esposito et al., 2018, 2019). Such vergence responses are weak in children suffering attention problems (Solé Puig et al., 2015; Varela et al., 2018). Our current data support evidence showing atypical pupil/vergence responses in MCI and AD patients.

4.1.2 Relation vergence and pupil

At a neuroanatomical level, the circuits controlling pupil responses somehow overlap with the ones controlling eye vergence. When looking from far to near, eye convergence is accompanied by pupil constriction and accommodation of the lens (near triad response). Our findings also show a relation between vergence and pupil modulation during cognitive processing. This is in line with the observation of a role of Frontal Eye Fields (FEF) in controlling vergence eye movements (Gamlin & Yoon, 2000; Yang & Kapoula, 2011) and that activation of FEF causes dilation of the pupils (Sebastian et al., 2016; Lehmann and Corneil, 2016; Ebitz & Moore, 2017). Even though there is an interaction between pupil and vergence control mechanisms, the precise nature of such relation remains unclear. However, the clear earlier onset latencies of vergence (approx. 200 ms) suggest that vergence is not a result of the pupil response, which occurs much later (500-600 ms after stimulus onset).

4.1.3 Neurophysiological considerations

The oddball paradigm produces a P300 ERP component whose amplitude varies with the probability of the target and its onset latency with the difficulty of the task (see Nieuwenhuis et al., 2005). In an oddball paradigm AD and MCI patients manifest a delay of the latency (Lastra et al., 2001; Lai et al., 2010; Parra et al., 2012) and a reduced peak (Pilich, 1989; Hedges et al., 2016) of the P300 response. Thus, the longer peak latencies for the vergence responses found in MCI and AD patients are in line with the reported P300 observations in these patient groups. Also, our data agree with the reported the existence of a positive correlation between the latency and

amplitude of the P300 ERP component with latency and strength of the vergence responses in an attention task.

Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are mainly driven by unexpected and novel events and are activated by target stimuli in an odd ball paradigm (Foote et al., 1991; Rajkowski et al., 1994; Krebs et al., 2018). The stimulus-evoked locus coeruleus responses may help optimize behavioral responses and increase vigilance to subsequent sensory stimuli (Rajkowski et al., 1994). Our findings of increased pupil dilation to targets suggest a high state of vigilance. It has been proposed that the P300 ERP component reflects the response of the locus coeruleus - noradrenergic system (Nieuwenhuis et al., 2005). Pupil diameter has been employed as a proxy measure of locus coeruleus activity (Reimer et al., 2016; Joshi et al., 2016). Considering the relation with pupil responses and with P300 ERP component, we propose that vergence may represent locus coeruleus activity as well. The altered pupil and vergence responses in the patient groups may reflect dysfunctional levels of vigilance during the cognitive processing of a sensory stimulus.

4.1.4 Marker for early AD diagnosis

Recent investigations propose that the locus coeruleus is a possible origin of the pathogenesis of AD. Postmortem data indicate that tau lesions in the locus coeruleus, the primary source of subcortical norepinephrine, may be the first identifiable pathology of AD, and recent data from basic research in animal models of AD indicate that loss of norepinephrine incites a neurotoxic pro-inflammatory condition, reduces A β clearance and negatively impacts cognition

recapitulating key aspects of AD. If vergence and pupil are a proxy measures for locus coeruleus activity, then the assessment of these items could serve as a marker for AD.

Early diagnosis and monitoring of disease progression have become vital in clinical practice for optimal patient management. The current diagnosis of AD is based on the history and clinical observation of the patient taking into account the neurological and neuropsychological characteristics. Current objective measures are costly and invasive and lower non-invasive solutions are desired. Our study shows a gradual change in the metrics of vergence and pupil responses as the neurodegenerative process progresses. Therefore, assessment of vergence/pupil responses could be a candidate to consider as a valid biomarker and a non-invasive technique for the early diagnosis of AD.

Recent work shows a role for vergence eye movements in cognitive processing. Here we examine the hypothesis that Alzheimer's Disease (AD) can be related to specific patterns in vergence responses. Recall tasks were employed to assess memory performance in 72 subjects (21 healthy controls, 28 Mild Cognitive Impaired (MCI) patients and 23 AD patients). Participants viewed words, which eventually had to be recalled. After every presentation, the eyes of the participants briefly converged and later went into a stage of delayed response. The immediate recall task led to higher values of late responses in AD than in the rest of subjects. In the delayed recall task both MCI and AD responses were higher than those of the Control group. Therefore, each of the three groups can be separated by combining the results of both tasks. Our findings support the idea of a role for vergence in attention related memory. Eye vergence assessment may be valuable for developing some support to early diagnosis of AD.

**5 ALZHEIMER'S DISEASE AND MILD COGNITIVE
IMPAIRMENT ASSESSMENT BY EYE VERGENCE
MEASUREMENTS DURING WORD RECALL TASKS**

5.1 Introduction

Alzheimer's Disease (AD) patients have reduced ability to orient attention towards relevant visual input (Scinto et al., 1994; Malhotra 2018), possibly because of a weakened dorsal attention network (Li et al., 2012). AD patients also show visual and ocular movement problems (Garbutt et al., 2008). Visual dysfunctions include decreased visual acuity, poor colour discrimination, and visual field loss (Javaid et al., 2016). Oculomotor deficits are broad, consisting mainly of different saccade metrics compared to healthy controls (Kapoula et al., 2014; Javaid et al., 2016), altered pupil responses (Granholm et al., 2017) and smaller and irregular eye vergence movements (Uomori et al., 1993).

Recent evidence exhibits a role of eye vergence movements in the cognitive processing of visual information. In a series of works we have demonstrated that when subjects are attending a visual or auditory stimulus their eyes briefly converge during gaze fixation (Solé Puig et al., 2013a,b, 2015, 2016,2017; Varela et al., 2018; Esposito et al., 2018, 2019). The strength of this convergence depends on the saliency of the visual stimulus, where high saliency leads to a strong vergence response. Besides bottom-up attention, top-down attention also elicits vergence eye movements; orienting attention towards a cued object is accompanied by a brief vergence response. Moreover, the strength of vergence responses predict whether a visual stimulus will be held in short-term memory or not (Solé Puig et al., 2017; Esposito et al., 2018). The magnitude of these attention-related vergence responses positively correlates with the strength of late components of visual Event Related Potentials (P300) that reflect cognitive processing (Solé Puig

et al., 2016). Furthermore, vergence eye movements interact with pupil responses (Solé Puig et al., 2013a; Feil et al., 2017), which in AD patients have atypical behaviour (Granholm et al., 2017). Accepting the role of vergence eye movements in cognitive processing, the purpose of the current study is to investigate whether these movements are present in AD patients during a memory task, and whether vergence responses can reveal a cognitive decline.

We therefore examined the vergence responses of patients diagnosed with possible AD and a group of patients with Mild Cognitive Impairment (MCI see e.g. Petersen 2004, Winblad et al. 2004, Albert et al. 2011) while performing recall tasks, and compared their recorded vergence data to those of healthy controls. Participants were asked to recall a series of words directly after presenting (immediate recall) or after 20 minutes (delay recall). The findings show that after stimulus presentation the eyes briefly converge. After the initial peak response, vergence evolution curves show a delay response. These delay responses were in general higher for MCI and AD patients, with varying differences depending on the particular task. While the immediate recall task showed a higher response only for AD patients, the delayed recall task led to higher responses for both MCI and AD patients. In conclusion, during a memory task stimulus evoked vergence responses are observed, which differ in MCI and AD patients. The observations suggest that evaluating vergence modulation may become a valuable support for early AD diagnosis.

5.2 Specific Methods

5.2.1 Participants

In total 72 subjects were tested (mean±std: 70.5±8.5 years of age). Some of them were diagnosed with MCI (N=28) or with possible AD (N=23), and the rest (N=21) were cognitively healthy controls. The exclusion criteria were as follows: 1) Severe cognitive deterioration, operationalized as Mini Mental State Examination (MMSE) below 10 (Folstein et al., 1975); 2) history of neurological disease with clinically relevant impact on cognition (e.g., cerebrovascular disease); 3) severe psychiatric disorder; 4) incidental structural brain findings with impact on cognitive impairment (e.g., brain tumor); 5) presence of relevant visual problems; and 6) problems for understanding spoken or written Spanish language (Casals-Coll et al. 2006).

5.2.2 Device

We used the BGaze (Braingaze SL, Mataró, Spain) system to present the visual stimuli and to record eye position data. Screen resolution was 1024 x 768 pixels and the employed remote eye tracker was an X 2- 30 (Tobii Technology AB, Sweden).

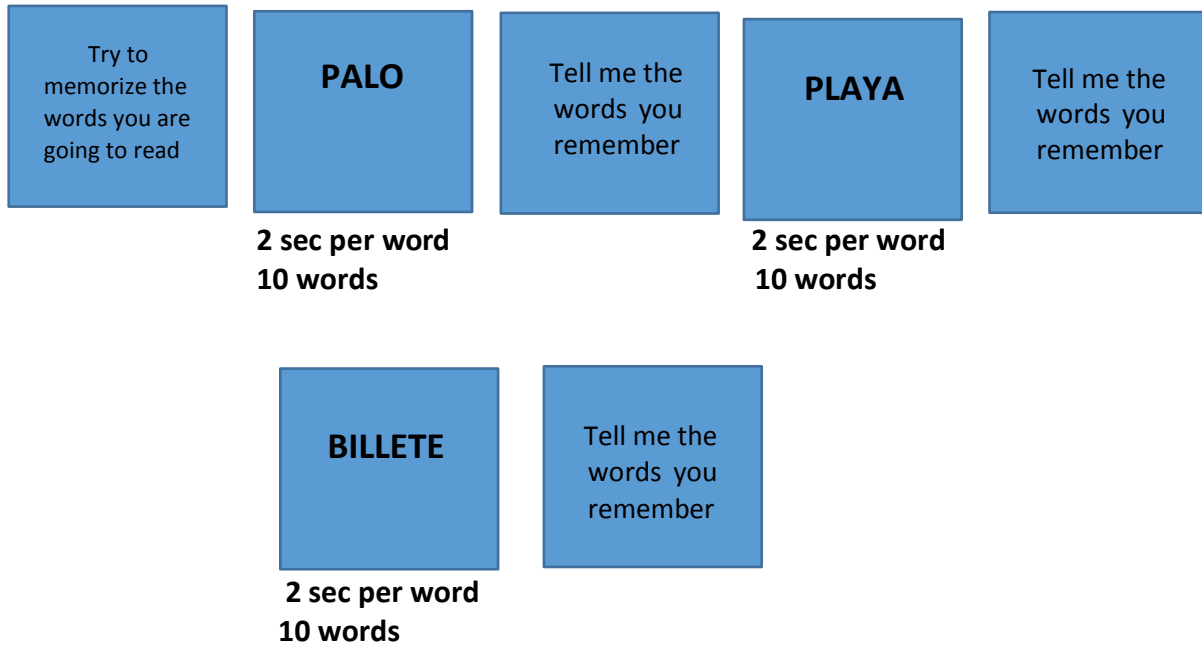
5.2.3 Procedure

The task was carried out in a room of the hospital with the lights turned off and the curtains closed, in order to have dim lighting conditions. The subjects were seated 50-60 cm from the screen (width: 503mm and height: 375mm), where stimuli were presented and the eye-tracker was placed below the screen. The eye tracking equipment was calibrated (5 points, binocular) for each participant at the beginning of the experiment.

5.2.4 Paradigm

This task is based on a subtest, of a battery called, Granada Abbreviated Battery for Neuropsychological Evaluation (Carnero et al 2001). The test consists of a sequence of 50 trials, 30 for the immediate recall task and 20 for the delayed recall task. In the 'immediate recall' part, randomly selected words are shown to subjects, who are asked to remember them. Ten words are displayed for two seconds each followed by a grey mask of 2 seconds. After the ten trials, subjects say the words they recall. That sequence was performed three times. After a longer time lapse (20 mins) the 'delayed recall' task takes place. Then, the subjects have to indicate, out of a list of 20 words, which of them they had previously seen in the immediate recall task. The 20 words were presented individually for 2 seconds. Afterwards they had 2 seconds to respond. During the two tasks, eye movements were recorded by the eye tracker. The words were simple words (4 to 11 characters long in the Spanish language) of daily activities or objects. Some examples of the words are: Palo (Stick), Carta (Card), Mantequilla (Butter) and Reina (Queen).

Immediate recall



Delayed recall

20 MINUTES LATTER

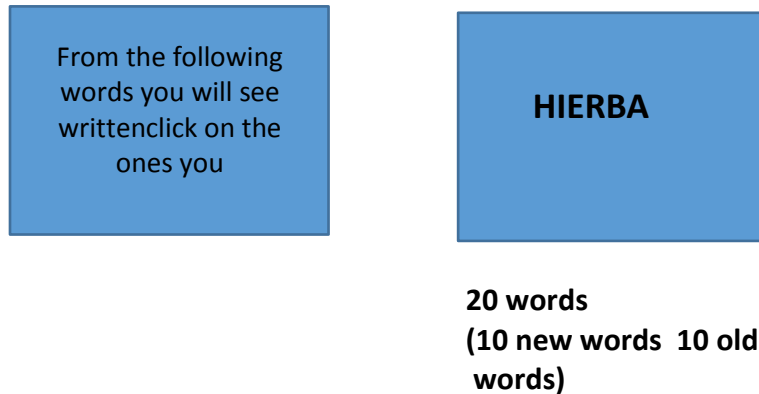


Fig.5.1 Task scheme. Each word was show for 2 seconds. The mask was presented after each word for 2 seconds. The subject had two seconds to respond and then once he responded automatically the following trial appear.

5.3 Data Analysis

The eye data obtained during the task are Vergence modulation used to calculate the modulation of the vergence from the eye coordinate sequences recorded by the eye tracker. Recorded data points which did not, correspond to valid pupil detections (i.e. with Tobii validity scores having non-zero values) were marked out, and trials containing too many of them (50 or more) had to be discarded (on the whole, 21.9% of the trials were excluded). Since the time spacing of the recorded samples was not exactly regular, interpolation was applied in order to have the sequences evenly spaced and defined for the same time values.

The recorded eye coordinates provided by the eye tracker were translated into vergence differences. Calling $\gamma(t)$ the angle of vergence at every time t along a given trial, the relative vergence modulation is where γ_0 indicates the γ value at $t=0$ (stimulus onset time), and the maximum is taken for all the absolute values of the $\gamma(t)-\gamma_0$ differences in that trial. Afterwards, the $\mathbf{V}(t)$ sequences coming from all the trials in the same conditions were averaged in order to obtain mean curves $\mathbf{V}(t)$, i.e.,

$$V(t) = \frac{1}{N_{tr}} \sum_{i=1}^{N_{tr}} V_i(t)$$

, where N_{tr} is the whole number of admitted trials in the studied set of conditions, and every (t) i \mathbf{V} indicates the particular $\mathbf{V}(t)$ Sequence coming from the i th trial in the set. For statistical comparisons we have applied Analysis of Variance (ANOVA) to the sets of admitted trials.

5.4 Specific Results

5.4.1 Memory performance

We first looked at the task scores. In the immediate recall task, the mean success rates of the three subject groups were 0.54 ± 0.21 , 0.39 ± 0.25 and 0.21 ± 0.17 for Control, MCI patients and AD patients, respectively. For the delayed recall task, the rates were 0.44 ± 0.07 , 0.42 ± 0.09 and 0.39 ± 0.17 for Control, MCI and AD, respectively.

5.4.2 Vergence

The marginal means of averaged vergence responses were evaluated confounding the trials where the words were recalled and the trials where they were not recalled (Table 5.1)

	Immediate recall	Delayed recall
	mean \pm std	mean \pm std
Control	0.21 ± 0.48	0.30 ± 0.45
MCI	0.22 ± 0.49	0.42 ± 0.40
AD	0.32 ± 0.47	0.48 ± 0.43

Table 5.1: Marginal means of averaged vergence responses for the studied window corresponding to the three categories, confounding the cases of recalled and unrecalled words

The originating trial distributions were compared, focusing on the 'diagnostic' or 'category' as a classifying factor (confounding trials sets of 'recalled' and 'unrecalled' result). For the 'immediate recall' task, the 'category' factor involves significant differences ('anova' $F_{2,1148}=4.21$, $p=0.015$). Tukey-Kramer 'post-hoc' formalism indicates that differences Control-AD and MCI-AD are significant, although the difference Control-MCI is not. Going on to the 'delayed recall' task, the 'category' is again a source of significant difference ('anova' $F_{2,1058}=10.07$, $p\approx 5\cdot 10^{-5}$); furthermore, differences Control-MCI and Control-AD are significant while the difference MCI-AD is not significant.

We next analyzed the vergence responses in the three subject groups (Control, MCI and AD) during the two tasks (immediate and delay recall), further separating the data found in the cases of recalled words from the data obtained in cases of unrecalled words. The curves show an initial peak, followed by a delayed response. The averaged vergence modulation curves are shown in Fig 5.2.

5.4.3 Vergence Delay responses

After the initial peak we observe a delay response. In order to give a quantitative description of the delay response, we have calculated averages of the normalized vergence values for the window 1000ms-2000ms from stimulus onset. Taking the 'immediate recall' task, the 'Control' group produced 0.23 ± 0.47 for trials of 'recalled' result and $0.19 \pm$ for trials of 'unrecalled' result ($F_{1,370}= 0.54$, $p=0.46$). The MCI category yields 0.22 ± 0.48 for 'recalled' and $0.21 \pm$ for 'unrecalled' ($F_{1,463}= 0.43$, $p=0.51$), while the AD category gave rise to 0.35 ± 0.44 and $0.33 \pm$

0.47 ($F_{1,315} = 0.04$, $p = 0.84$) for 'recalled' and 'unrecalled', respectively. In the 'delayed recall' task the averages for 'Control' were 0.31 ± 0.45 and 0.30 ± 0.46 ($F_{1,315} = 0.013$, $p = 0.91$) for 'recalled' and 'unrecalled', respectively. MCI patients had average values of 0.40 ± 0.41 ('recalled') and 0.44 ± 0.38 ('unrecalled'; $F_{1,458} = 1.38$, $p = 0.24$).

In the case of AD patients these means became 0.46 ± 0.43 ('recalled') and 0.47 ± 0.41 ('unrecalled'; $F_{1,285} = 0.092$, $p = 0.76$).

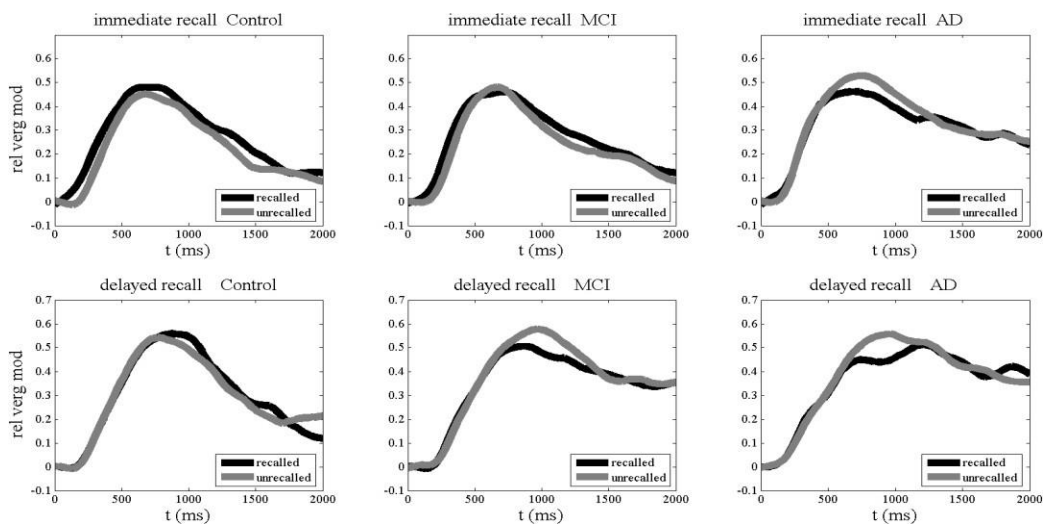


Fig 5.2. Averaged curves for the relative vergence modulation in the three subject groups (Control, MCI patients and AD patients) during the two tasks, after separating the cases where the words were recalled from the cases where they were not recalled ('recalled', 'unrecalled' labels). The time origin ($t=0$) has been set at stimulus onset.

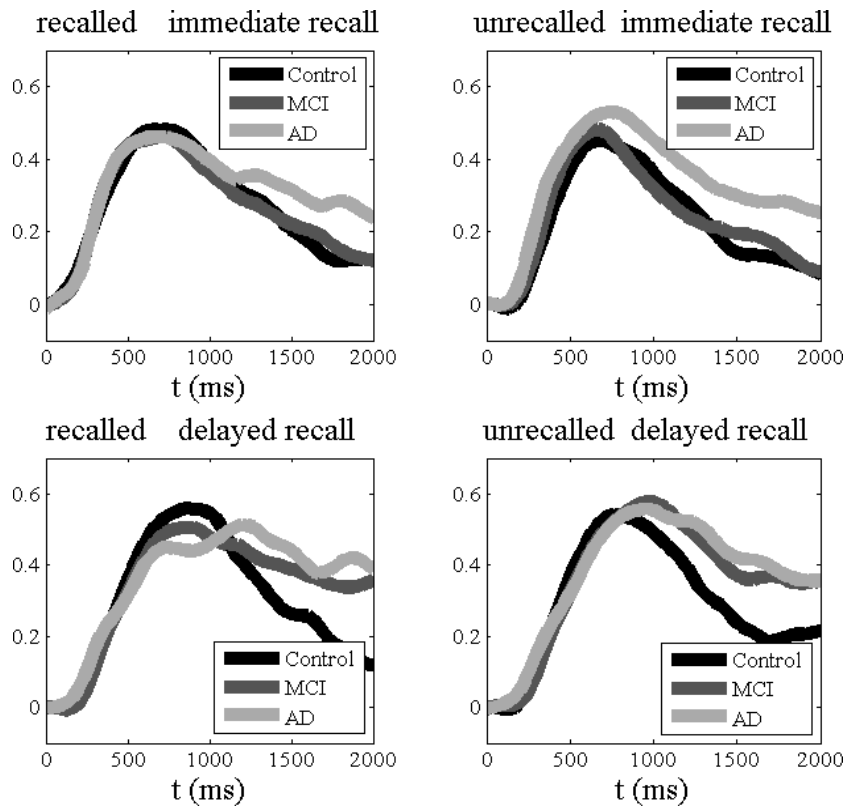


Fig.5.3 Averaged curves for the relative vergence modulation in the three subject groups (Control, MCI patients and AD patients) during the two tasks, after separating the cases where the words were recalled from the cases where they were not recalled ('recalled', 'unrecalled' labels). The time origin ($t=0$) has been set at stimulus onset

5.4.4 Vergence peak responses

Analogous comparisons were also made for two other magnitudes, namely the maximum of the normalized vergence response ('peak value') and the time when that maximum is reached ('latency'). Peak values themselves did not originate significant differences in any task. The same happened for latencies in the 'immediate recall' task. However, when examining latencies in the 'delayed recall' task, the situation changes. Now, in the 'Control' group the mean latencies are 928

± 509 ms for 'recalled' and 1046 ± 574 ms for 'unrecalled'. The mean values for MCI patients are 1073 ± 580 and 1123 ± 540 ms for 'recalled' and 'unrecalled', respectively. The analogous results obtained from AD patients were 1075 ± 644 ms and 1162 ± 552 ms for 'recalled' and 'unrecalled', respectively. 'Anova' yields $F_{2,1188} = 5.44$, $p = 0.0045$, and 'post-hoc' comparison reveals that the differences in mean between Control and MCI and between Control and AD are significant, while the difference MCI-AD is not really significant. Moreover, in this task the trial result ('recalled-unrecalled'), when regarded as another factor, is also a source of significant difference in latency ($F_{1,1188} = 6.35$, $p = 0.012$).

5.5 Discussion

We assessed eye vergence responses of MCI and AD patients, together with cognitively healthy subjects, while performing word recall tasks. In the immediate recall task, subjects had to recall previously presented words whereas in the delay recall task, they had to indicate whether a word was shown before in the immediate recall task. Therefore, the two tasks were not the same, which means that the success rate has different meanings in one task and the other. So, a comparison would not be in order. However, within each of the two tasks differences among groups were indicative of cognitive decline.

Regarding the vergence eye movements, we see that in the immediate recall task as well as in the delay recall task, AD patients responded strongest to the stimuli whereas the control group shows the weakest vergence responses. This result agrees with the level of cognitive decline of the subjects and are in line with our previous reports showing a role for vergence eye movements

in cognitive processing (Sole Puig et al 2013a,b, 2015, 2016; Varela et al., 2018; Esposito et al, 2018, 2019; Jiménez et al., 2020).

Surprisingly, there were no significant differences between vergence eye movements from recalled and unrecalled trials. Vergence responses thus do not reflect the behavioral responses. Besides the amplitude of the responses, latencies of the peak responses also lead to some distinction. For the delayed recall task MCI and AD patients have longer latencies than the control group.

5.5.1 Neuro-biological account of cognitive vergence

Attention and working memory are interdependent core cognitive functions and they share neural circuitry. Visual attention is a driver of short-term memory (Astle & Scerif, 2011) and relates to recognition memory (Reynolds, 2015) where it can assist in encoding visual information into memory and influence already stored information (Griffin & Nobre, 2003).

The frontal cortex plays a central role in attention (Arnsten & Rubia, 2012; Bisley, 2011; de Zeeuw, Mandl, Hulshoff Pol, van Engeland, & Durston, 2013; Thompson, Biscoe, & Sato, 2005) but also contain neurons that control the guidance of vergence eye movements (Gamlin & Yoon, 2000; Yang & Kapoula, 2011). The frontal cortex connects to the reticular formation in the brainstem, where premotor neurons reside that control eye vergence (Chaturvedi & Van Gisbergen, 2000; Coubard, 2013; Gamlin, 2002; Judge & Cumming, 1986; Mays, 1984; Suzuki, Suzuki, & Ohtsuka, 2004). Nuclei of the reticular formation in the brainstem, like Dorsal Raphe Nucleus and Locus Coeruleus have an essential role in attention (Rajkowski et al., 1994). The reticular formation

forms part of a broader pathway, including the frontal and parietal regions of the cerebral cortex (Alvarez, Jaswal, Gohel, & Biswal, 2014; Gamlin & Yoon, 2000; Gnadt & Mays, 1995) and cerebellum (Alvarez et al., 2014; Nitta, Akao, Kurkin, & Fukushima, 2008; Versino, Hurko, & Zee, 1996). Besides attention, neurons located in these structures also are involved in the control of vergence eye movements. Thus, the neural circuitries underlying attention and vergence eye movements demonstrate a significant overlap. Neurons in these different neural structures need to be coupled for correctly carrying information. Neural oscillations in the gamma and alpha/beta oscillations may respectively be employed for the feed-forward and feedback information transfer between the different cortical areas. Besides the mere activation or inhibition of stimulus responses, neuromodulators are known to influence neuronal communication. For instance, dopamine and serotonin systems originating mainly from brainstem nuclei may interact with each other subserving the communication between memory and attention. Thus via widespread projections throughout a multitude of brain areas (including hippocampus and prefrontal cortex) nuclei in the brainstem, such as the Dorsal Raphe Nucleus and Locus Coeruleus may modulate stimulus responses thereby controlling attention and memory.

5.5.2 *Possible function of vergence in cognition*

Retinal ganglion cells project directly to neurons located in the Locus Coeruleus and Dorsal Raphe Nucleus of the brainstem. Animal studies have shown that ganglion cells control behavioural responses through axonal projections to the Dorsal Raphe Nucleus by modulating serotonergic levels. The brainstem structures may be involved in the occurrence of gamma activity that binds

different brain regions required for stimulus processing. A key cortical structure linking attention and working memory is the hippocampus, which can be divided into dorsal and ventral zones. The ventral hippocampus has a central role in controlling attention. Here, serotonin receptor cells establish monosynaptic excitatory connections with neurons in the Edinger-Westphal nucleus (EW), which directly innervate the medial prefrontal cortex. The EW nucleus supplies preganglionic parasympathetic fibres to the eye constricting the pupil and convergence of the eyes. Thus, there is a closed visuomotor loop that includes vergence eye movements. We propose that by moving the eyes briefly inward, retinal ganglion cells activate the brainstem nuclei for modulating sensory processing and regulating cognitive processing.

5.5.3 Marker for early AD diagnosis

The current diagnosis of AD requires biological evidence demonstrating the presence of the proteins responsible for the disease (Ref. Jack CR, NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 14 (2018) 535- 562). However, these techniques are mainly circumscribed to research settings, since they are expensive and/or invasive. Thus, diagnostic investigations in AD are limited in routine clinical practice, and mostly based on neurological, neuropsychological and neuroimaging typical (but not pathognomonic) features.

To improve the identification of patients with AD, and subsequently optimize their follow-up and application of therapeutic interventions, we need more efficient, non-invasive, economic and easy-to-apply diagnostic tools in usual care activity. Post-mortem data indicate that tau lesions

in the Locus Coeruleus may be the first identifiable pathology of AD. Further studies corroborate these findings showing that the Locus coeruleus is a critical step in the pathogenesis of AD (Mravec et al., 2014; Betts et al., 2019). As described above, that region is also considered an essential structure in cognitive processes. If vergence response is a proxy measure for Locus Coeruleus activity, then the assessment of vergence can serve as an objective marker for the early detection of cognitive decline. For instance, in our current study, AD patients show a higher delay response in the immediate recall task compared to MCI patients and controls. At the same time, both MCI and AD patients display higher responses in the delayed recall task, while those of the Control group remain low. Thus, regarding vergence changes, the immediate recall task is selective for the presence of AD, while the delayed recall task can be viewed as capable of separating cognitive healthy from cognitive impaired subjects.

Thus, vergence may be suitable to predict early Alzheimer disease considering that the method of measuring of vergence has been validated to accurately predict ADHD in children (Varela et al., 2020) and adults (Jimenez et al., 2020), and that attention- related vergence correlates positively with the neural ERP P300 responses (Sole Puig et al., 2015). It has been proposed that the cortical P300 ERP component reflects the response of the locus coeruleus - noradrenergic system (Nieuwenhuis et al., 2005) and that it offers a method for the preclinical assessment of Alzheimer Disease (Parra et al., 2012).

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Comisión Académica
Programa de Doctorado
Biomedicina

Barcelona 14 de mayo 2020

Distinguidos Sres:

Por medio de la presente informo que los artículos que se nombraran a continuación en donde la Sra. Elizabeth Carolina Jiménez Pérez es la primera autora teniendo como *corresponding autor* a mi Dr. Hans Supèr:

Eye vergence responses in children with and without reading difficulties during a word detection
Teniendo como co-autores August Romeo, Laura Pérez Zapata, María Solé Puig, Patricia Bustos Valenzuela, José Cañete, Paloma Varela Casal. Artículo publicado en el presente año, en la Revista *Vision Research* con un factor de impacto de 2.178. Cuartil 1 en Oftalmología.

Eye vergence responses during an attention task in adults with ADHD and clinical controls.
Teniendo como coautores a Claudia Avella-Garcia, Montse Corrales, Vanessa Richarte, Flavia Lorena Esposito, Imanol Morata, Alexandre Perera, Paloma Varela, José Cañete, Stephen V. Faraone, Josep Antoni Ramos-Quiroga y Hans Supèr. Artículo publicado en el presente año, en la revista *Journal of Attention Disorders* con un factor de impacto de 3.668. *Clinical Psychology* cuartil 1, *Developmental and Educational Psychology* cuartil 1. *Ranking* de la revista 43/146 en *Psychiatry* (SCIE), 29/142 en *Psychiatry* (SSCI) ,13/76 en *Psychology Developmental*.

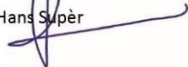
Alzheimer dementia and mild cognitive an impairment assesment by vergence and pupil measurements while performing an oddball paradigm task. Enviado a la Revista *Vision Research* también y que se encuentra bajo revisión.

Alzheimer's disease and Mild Cognition Impairment assesment by eye vergence measurements during word recall task.

También agregar que ninguno de los co-autores ha utilizado implícita o explícitamente, estos trabajos para la realización de una tesis doctoral.

Sin más por el momento les envió un cordial saludo

Hans Supèr



Durante esta investigación se ha venido confirmando y entendiendo una relación entre los movimientos de vergencia y procesos cognitivos; como atención en trastornos como TDAH, DL y EA. Asimismo, una relación del proceso de memoria, vergencia en la EA. Esta tesis consta de cuatro estudios, cada uno de ellos con su correspondiente tarea, en este apartado se dará un breve resumen de los resultados de cada uno de ellos.

Primeramente, se hizo un estudio con población de TDAH adulta y su correspondiente grupo control, en donde se les aplicó una tarea de Atención, basada en el paradigma clásico de Posner. Con pista informativa y pista no informativa. Tras la tarea se pudo clasificar a los sujetos utilizando inteligencia artificial de aprendizaje automático (*machine learning*), esto quiere decir que se hizo un sistema capaz de identificar patrones entre los datos para hacer predicciones. Se pudo distinguir un patrón de vergencia diferente del grupo de controles clínicos a diferencia del grupo con TDAH. Las señales de respuesta de modulación (divergencia y convergencia) fueron más fuertes en los controles clínicos adultos que en los pacientes con Déficit de Atención adultos. La clasificación que se hizo a partir de estas diferencias entre grupos tuvo una exactitud de clasificación de 79%.

El segundo estudio que se llevó a cabo fue con niños con Dificultades de Lectura y su correspondiente grupo control, en donde se les aplicó una tarea de decisión lexical, con tres condiciones, serie de X, palabra con significado y pseudopalabras.

Las respuestas de vergencia fueron más fuertes en la condición de pseudopalabra que en la condición de palabras, especialmente en el grupo de niños mayores. Esta respuesta de vergencia diferencial es más débil en niños con Dificultades de Lectura. Sin embargo, en el grupo con Dificultades de Lectura el pico de vergencia aparece un poco más tarde que en el grupo control. Los resultados de este experimento fueron, que las respuestas de vergencia dependieron del tipo de estímulo y de la edad de los niños, así como se observaron diferencias en los dos grupos. Estos resultados sugieren un rol de la atención en la lectura.

El tercer experimento fue el de la tarea basada en el Paradigma del bicho raro, en personas con EA, DCL y controles sanos. Se hizo análisis de la pupila y de la vergencia ocular. En esta tarea los sujetos tenían que presionar un botón cuando aparecía el estímulo objetivo en color rojo (ocurrió en un 20% de los ensayos) y mirar a la pantalla cuando apareciera el estímulo distractor azul (ocurrió en un 80% de los ensayos). Se observó que la conducta de las respuestas de vergencia fueron dependientes del tipo de estímulo (objetivo o distractor) y del tipo de sujetos (controles, con DCL, o con EA). Después de la presentación de los estímulos los participantes mostraron también una breve convergencia de los ojos. En controles esta respuesta transitoria fue seguida por un cambio en la respuesta que llamaremos respuesta tardía y este cambio fue apreciable en los estímulos objetivos, pero inapreciable en el estímulo distractor.

En pacientes con DCL y particularmente en EA, sin embargo, se notaron respuestas tardías de vergencia ante el distractor. En consecuencia, la respuesta de vergencia diferencial fue fuerte en controles, débil en DCL y nula en EA.

En cuanto a las pupilas, se dilataron después de la aparición del objetivo, pero se contrajeron después de la aparición del distractor. Hay una respuesta diferencial en todos los casos, y la amplitud de la diferencia es mayor para los pacientes con EA. Estos descubrimientos soportan la idea de un rol de la vergencia y la pupila en la atención y podrían revelar un declive cognitivo en DCL y pacientes con EA.

El cuarto estudio también fue con población de DCL, EA y su respectivo grupo control. En este estudio se aplicó una tarea de memoria, esta tarea tenía como objetivo la exploración de la memoria inmediata y memoria diferida. La primera parte de la tarea consistía en que el sujeto tenía que aprender una serie de 10 palabras comunes del castellano, inmediatamente después, se le preguntaba que palabras recordaba, esto se hacía 3 veces con las mismas palabras en diferente orden. Segunda parte de la tarea, después de un periodo de 20 minutos (periodo donde se considera es posible explorar la memoria diferida) se presentaba una lista con 20 palabras, 10 de ellas pertenecían a la primera parte de la tarea y otras 10 eran palabras nuevas. Se le pedía al sujeto que presionara el botón cuando apareciera una palabra que recordara de la primera parte de la tarea. Todo esto mientras se medían los movimientos oculares de vergencia.

En lo que respecta a los movimientos oculares de vergencia, vemos que ambas partes de la tarea (recuerdo inmediato y recuerdo diferido) los pacientes con EA respondieron con una modulación de vergencia diferente a la de los controles, este resultado está alineado con el nivel del deterioro cognitivo.

Después de cada presentación de estímulo los ojos de los participantes convergían y después entraban en una etapa de respuesta tardía (momento donde comienza a bajar el pico de vergencia). En la parte de la tarea del recuerdo inmediato condujo a valores más altos de respuestas tardías en EA que con el resto de los sujetos. En la tarea de recuerdo diferido ambos DCL y EA las respuestas fueron más altas que en el grupo control. Por lo tanto, cada uno de los tres grupos se puede separar combinando los resultados de ambas tareas. Por otra parte, de manera inesperada, no hubo diferencias significativas de vergencia para palabras recordadas o no recordadas.

Podemos concluir diciendo que, tanto en DL como en TDAH, clasificadas como enfermedades del Neurodesarrollo, como en EA y DCL, enfermedades Neurodegenerativas, existe una diferencia de respuestas de vergencia durante tareas cognitivas.

6 DISCUSIÓN

El presente trabajo, ha tenido el objetivo de investigar la vergencia en distintos procesos cognitivos, así como relacionar la vergencia con trastornos como Déficit de Atención (TDAH), Dificultades de Lectura (DL), Enfermedad de Alzheimer (EA) y Deterioro Cognitivo Leve (DCL), para este fin se desarrollaron tareas que principalmente pretendían activar procesos como Atención y Memoria. En este apartado se discutirán los resultados de los diferentes estudios que se realizaron, para esta tesis.

En cuanto al marco conceptual ya existente, encontramos literatura que habla de visión binocular afectada en pacientes con algunos trastornos mentales. No obstante, existe poca o casi nula literatura o estudios que relacionen trastornos como TDAH, DD y EA con vergencia en relación con atención.

6.1 Evaluación de EA y DCL, mediante una tarea basada en el paradigma del bicho raro por medio del análisis de la vergencia ocular y cambio en la pupila.

Las respuestas de vergencia de las personas con EA se muestran muy parecidas en el estímulo distractor como en el estímulo objetivo. Esto nos podría hablar de que a la persona con EA, le cuesta prestar atención a lo largo de la tarea y al mismo tiempo distinguir entre estímulo objetivo y estímulo distractor. Por ejemplo, Baddeley y colaboradores encontraron que las personas con Alzheimer son más susceptibles a interferencia de estímulos distractores que los sujetos control. Amieva y colaboradores han reportado déficits en los mecanismos inhibitorios en la conocida tarea de *Trail Making Test (TMT)*, que puede ser resultado de un grave impedimento en las funciones ejecutivas de pacientes con EA, observado desde en etapas tempranas de la enfermedad (Amieva et al., 2004).

En cuanto a estudios que se han hecho utilizando P300 en población con EA y DCL, vemos que nuestros datos concuerdan con una correlación positiva entre la latencia y la amplitud del componente ERP con la latencia y la fuerza de las respuestas de vergencia en una tarea de atención, también basada en el Paradigma del bicho raro. Es decir que las personas con EA y DCL en este estudio, mostraron diferencias en amplitud y latencia mientras realizaban la tarea basada en el paradigma del bicho raro. Comparados con los sujetos controles. Los pacientes con EA y DCL, presentaron latencias más prolongadas que los controles ($p < 0.05$). (Parra, Ascencio, Urquina, Manes, & Ibáñez, 2012).

6.2 Medicación y movimientos oculares

Tras analizar los resultados de los estudios vienen a la mente otras preguntas abiertas, por ejemplo, ¿Los medicamentos para EA ó para TDAH, cambian el perfil oculomotor de los pacientes?

Conocemos que actualmente los medicamentos usados en EA son, por ejemplo, medicamentos que previenen la descomposición de Acetilcolina, compuesto químico del cerebro que se cree es importante para la memoria y el proceso de pensar. Normalmente los medicamentos actúan más sobre los síntomas comportamentales, que propiamente frenar el desarrollo de la enfermedad. Por lo que se podría suponer que no cambiarían el perfil oculomotor.

Los medicamentos estimulantes como el metilfenidato se han venido usando como medicación efectiva para el TDAH. Se ha observado que estos medicamentos aumentan la cantidad de dopamina y noradrenalina disponible en la sinapsis, que también modula el funcionamiento de circuitos neuronales regulados por catecolaminas incluidas en el lóbulo frontal, cerebelo y ganglios basales (Reilly, Lencer, Bishop, Keedy, & Sweeney, 2008). La medicación para TDAH en algunos estudios ha demostrado tener efectos en la conducta oculomotora. Klein y asociados. 2002 reportó una mejora después de tratamiento con fármacos en la latencia de sacada reflexiva, anti sacada y una reducción en el número de errores durante las anti sacadas, sugieren un mejoramiento en el control voluntario durante el tratamiento. La medicación trata los núcleos del tronco encefálico donde hay

neuronas que controlan la vergencia, lo cual nos hablaría de una influencia de la medicación sobre las medidas de vergencia.

6.3 Vergencia desde la neuropsicología

En este apartado hablaremos precisamente de los distintos procesos que están implicados en la vergencia. Para entender cómo podríamos relacionar la vergencia con el proceso de atención es necesario hablar de las tres redes atencionales de Posner, uno de los paradigmas en los que se ha basado esta investigación para desarrollar las tareas. Posner propone tres redes atencionales:

Red Atencional Posterior esta función es la orientación de la atención hacia una ubicación específica donde aparece un estímulo relevante, que se le considera relevante porque contiene alguna de las siguientes características, ya sea que aparece de manera abrupta o porque es novedoso.

Facilitación: es el efecto que ocurre en una tarea de atención cuando al orientar la atención previamente se maximiza la percepción y velocidad de procesamiento.

Red Atencional de Vigilancia y/o Alerta se podría decir que esta red es la encargada de prepararse para la acción, es decir mantener un estado de activación fisiológico y psicológico mejor conocido como aurosal, necesario para la rápida identificación de un estímulo esperado. En el caso de la tarea de la Rana, sería la rana. En el caso de la tarea del Paradigma del bicho raro sería las letras en rojo y en el caso del caso de la tarea de Decisión lexical, serían las palabras con significado. Al darle la instrucción al sujeto en el Paradigma del bicho raro, que aparecerán estímulos objetivos en color rojo y que tiene que presionar un botón cuando aparezcan, lo esperado es que se active esta red, que tendrá al sujeto en un estado aurosal. Lo mismo para la tarea de la rana. La tarea de memoria y la tarea de Decisión Lexical. Ya que se les dio una instrucción a los sujetos, estos estarán preparados en estado de aurosal esperando los estímulos objetivos que son diferentes en cada tarea.

Red Atencional Anterior esta red tiene el papel de ejecutar el control voluntario sobre el procesamiento ante situaciones que necesitan de planificación, resolución de conflicto o que requiera una respuesta (Posner & Raichle, 1994) (Funes & Lupiáñez, 2003). Está red estaría activada en la tarea de la rana, paradigma del bicho raro, en la de decisión lexical y en la de memoria. Ya que en las cuatro tareas los sujetos tenían que clicar un botón cuando era el estímulo correcto. O tener una estrategia para memorizar.

Podemos concluir entonces que con las tareas no es solo posible medir la Atención de manera general. Si no también a mayor detalle las redes atencionales y poder ver con las tareas en donde existe un déficit en cada paciente y a partir de este punto se puede estructurar la rehabilitación.

6.4 Vergencia desde la neurobiología

En este apartado discutiremos los resultados de los estudios desde una perspectiva neurobiológica.

Varios trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos están relacionados con la actividad del sistema neuromodulatorio. Las neuronas del tronco encefálico del Locus Coeruleus (LC) son la única fuente de noradrenalina, un neuromodulador clave en todas las actividades del prosencéfalo. El efecto de la noradrenalina es clave para comprender funciones como la manera el cerebro asigna atención, almacena y recupera información para generar un comportamiento adaptativo (Sara, 2009). Las neuronas noradrenérgicas son principalmente conducidas por eventos inesperados y nuevos y activados por estímulos objetivo (Sara, 2009), por ejemplo, en la tarea del paradigma del bicho raro sería el estímulo de color rojo el que las activaría, al ser inesperado. Se ha propuesto que esta respuesta puede ayudar a optimizar respuestas conductuales y aumento de vigilancia para subsecuentes estímulos sensoriales. Estas neuronas del LC ayudan a mantener niveles tónicos de vigilancia y físicamente modulación del nivel de vigilancia (Sara, 2009) (Kety, 1972).

Asimismo, también se ha visto una relación del Locus Coeruleus con la Atención ya que, en estudios con modelos animales con ratas con lesiones en las proyecciones ascendentes noradrenérgicas, mostraron marcados déficits para desempeñar tareas de cognitivas. (Mair, Zhang, Bailey, Toupin, & Mair, 2005). El diámetro de la pupila ha sido empleado como una medida de actividad del LC y los resultados que arroja esta investigación del incremento de la pupila están en concordancia con la bibliografía. Las diferencias en vergencia y pupila en el estudio del paradigma del bicho raro en los dos grupos y dos condiciones coincidirían con las aseveraciones anteriores.

También se ha visto la importancia del LC en procesos de memoria como fase de recuperación de la memoria y consolidación de esta. Estudios con ratas han demostrado que la estimulación del sistema de noradrenalina en el LC facilita la recuperación de la memoria. (Sara & Devauges, 1989) (Devauges & Sara, 1991). Nuestra tarea de memoria está diseñada para poder analizar estos subprocesos de la memoria, la recuperación sería la última parte de la tarea, se le pide al sujeto que seleccione de una lista de 20 palabras, las que recuerda. Si en EA es difícil el proceso de recuperación, entonces hablamos de disfunción en el sistema de noradrenalina.

La tarea usada con la población de TDAH adultos fue basada en el paradigma clásico de Posner, se utiliza una pista o señal para atraer la atención de los participantes en la ubicación o espacio que puede contener una respuesta. (e.g., Posner, 1980; Posner and Cohen, 1984). Al manipular la ubicación espacial de la señal y la ubicación de objetivo la tarea de Posner proporciona una medida de atención para evaluar el rendimiento de los objetivos atendidos, que ocurren en la ubicación indicada por la señal, en el caso de nuestro estudio la flecha y se compara con objetos desatendidos que ocurren en otras ubicaciones. Se ha visto en algunos estudios que la probabilidad de aparición del objetivo en los ensayos mantiene un nivel de excitación interna continua, alerta tónica. Cuando este estado de alerta tónico es alto, las respuestas de los participantes también lo son (Näätänen, 1972).

6.5 Papel de la vergencia en dislexia

6.5.1 Vergencia y las teorías de Dislexia

En este apartado se abordarán, tres teorías importantes en la etiología de la Dislexia; La Teoría del Déficit Visual, La teoría Magnocelular Dorsal y La teoría Multisensorial.

Se ha llegado a la conclusión, de que nuestros resultados, aportarían a la Teoría de un Déficit Visual existente en DL. (Bucci, Gerard, Bui-Quoc, & Seassau, 2012) (Gori & Facoetti, 2015). Esta teoría habla de una divergente conectividad dentro de las áreas visuales de asociación y de las áreas de atención prefrontal en población diagnosticada con DD (Finn, et al., 2014). Si recordamos los resultados de esta investigación en Dificultades de Lectura, demuestran

cómo después de la presentación del estímulo los ojos de los niños convergen y estas respuestas son dependientes del tipo de estímulo y como son diferentes estas respuestas en la población de Dificultades de lectura.

Aportando a la teoría visual, también es importante mencionar que se observó una diferencia significativa en el ángulo de vergencia de la palabra larga entre el grupo con dificultades de lectura y el grupo de control. Investigaciones anteriores han establecido que las personas con dislexia se enfrentan específicamente a problemas con palabras largas.(Rello, Baeza-Yates, Dempere-Marco, y Saggion, 2013). Otro estudio ha demostrado que las palabras más largas reciben tiempos de escrutinio mayores que las palabras más cortas (Just & Carpenter, 1980) (McConkie & Rayne, 1976). Nuestros resultados sobre el efecto de longitud de palabra proporcionan un apoyo adicional para la hipótesis que atribuye las diferencias a las limitaciones de agudeza del sistema visual: las palabras largas se extienden más allá de la fovea, donde la agudeza es considerable, lo que aumenta la necesidad de realizar una fijación e incluso una revisión, en una palabra. (Hyona & Olson, 1995).en una palabra. (Hyona & Olson, 1995).

Por otro lado, está la Teoría Magnocelular dorsal, que afirma que un amplio porcentaje de niños con DD tienen al mismo tiempo problemas en la vía M-D. La vía M-D se origina en las células de la retina, pasa a través de la capa M del NGL para terminar en la corteza occipital y parietal. Esta vía es considerada ciega para colores y responde de manera óptima a diferentes contrastes, bajas frecuencias espaciales, altas frecuencias temporales y al movimiento real e ilusorio. Las personas con DD son normalmente diferentes en percibir patrones de luminosidad y movimiento con alta frecuencia temporal y bajas frecuencias espaciales a los que no tienen DD (Eden et al., 1996). En diferentes estudios se han relacionado los umbrales de detección de movimiento coherente con habilidad lectora, habilidad ortográfica y codificación de la posición de las grafías. (Kim, Davis, Burnham, & Luksaneeyanawin, 2004) (Conlon, Sanders, & Zapart, 2004) (Cornolissen, Hansen, Hutton, Evangelinou, & Stein, 1998). (Hulstlander, y otros, 2004).

Esta teoría de Déficit en la vía M-D, también puede compaginarse con la Teoría Multisensorial que nos habla, de que en las DD existen déficits específicos en el procesamiento rápido de estímulos sensoriales tanto en modalidad visual como auditiva (Gori & Facoetti, 2015). En nuestro estudio se ha visto como los estímulos visuales son procesados de manera diferente en los niños con DL que en los niños sanos. Por lo que podemos decir que nuestros resultados concuerdan también con la teoría multisensorial.

En conclusión, nuestros resultados están en concordancia con la bibliografía de estas tres teorías de la etiología de la Dislexia o Dificultades de Lectura.

6.6 Vergencia en TDAH vs vergencia en DL

Si pasamos ahora a la comparación entre los estudios previos de TDAH con nuestros resultados, podemos ver cómo los niños con TDAH no mostraron respuestas significativas de vergencia (Varela Casal, et al., 2018). Sin embargo, los niños con DL sí muestran una marcada modularción de la vergencia en todas las edades.

Durante la tarea de decisión lexical donde las condiciones son palabra, palabra revuelta y serie de X, las respuestas de vergencia fueron más fuertes en palabra revuelta que en palabra, especialmente en el grupo de niños mayores.

Algunos de los resultados inesperados encontrados fueron, por ejemplo, que en el estudio de Dificultades de Lectura se observó que la edad de los niños influye en la vergencia, es decir que la vergencia se muestra diferente según la edad. Por ejemplo, en el grupo control en niños de 7 años las respuestas de vergencia fueron igual cuando se presentaba la palabra y cuando se presentaban las palabras revueltas. En niños de 8 a 9 años las diferencias eran notables cuando se presentaba la palabra y cuando había palabras revueltas y fueron mucho más notables en el grupo de 10 años.

Los controles y niños con DL menores de 10 años no tienen grandes diferencias de vergencia. Sin embargo, los que tienen DL y son mayores de 10 años tienen diferencias significativas en las curvas de vergencia con los controles. Podríamos explicar este resultado ya que los niños mayores tienen el proceso de lectura más consolidado que los niños más pequeños. Ahora bien, comparándolo con los niños con TDAH en estudios anteriores vemos que, no se observó ninguna diferencia del perfil de vergencia entre diferentes edades.

Cabe señalar y aclarar que la vergencia no se comporta mejor o peor en alguna u otra condición, más bien podemos hablar de una diferencia en el perfil de vergencia en una otra condición o en uno u otro grupo.

Se considera una medida útil la vergencia como método de clasificación, ya que es una herramienta novedosa, práctica, una prueba rápida de realizar. Esto podría en efecto dar un diagnóstico más temprano y por consecuencia una más temprana intervención en el TDAH y en DL.

6.7 Utilidad diagnóstica

Las cuatro pruebas son prácticas para su aplicación, además de que no se requiere mucho tiempo para aprender a aplicarlas.

Test de la Rana para TDAH en adultos, las instrucciones son fáciles y la tarea intuitiva y relativamente corta ya tiene una duración de 15 minutos. Se les puede aplicar a personas que no saben leer. Es importante encontrar maneras alternas de diagnosticar, formas de bajo costo y prácticas. Por lo que también se considera que los estudios que se hicieron en esta tesis de TDAH y vergencia podrían ser prometedores como apoyo a diagnóstico. La clasificación de TDAH en adultos, utilizando la vergencia muestra un poder de clasificación de un 79%. Más alto que las siguientes pruebas que también miden TDAH; *Qb Test* 72.1% de precisión (Edebol et al., 2013)., *Conner's Continuous Performance* muestra una precisión de clasificación diagnóstica de un 74% y *Flicker* un 72% (Cohen & Shapiro, 2007). El poder de clasificación que se mostró en un estudio hecho por Varela Casal y colaboradores, con niños con TDAH, con la misma tarea de la rana, pero una versión adecuada para niños mostró un poder de clasificación entre los controles sanos y los TDAH de un 96.3% (falsos positivos: 5.12%; falsos negativos 0%. Y de los controles clínicos y los pacientes con TDAH un 85.7% FP 4.5%; FN 19.2%. Nuestro estudio en cambio mostró una precisión de clasificación entre controles clínicos y TDAH adultos, de un 79%. Esta diferencia quizás podría deberse a que, para el adulto, la tarea es más fácil.

Test de Decisión Lexical para DL, esta tarea se puede aplicar en el ámbito educativo o clínico. Tiene una duración de 20 minutos, las instrucciones son fáciles incluso para niños pequeños. Cabe destacar que la forma en que ahora se diagnostica a los niños con DL, es por medio de una evaluación exhaustiva de las habilidades de la lectura, ortografía y aritmética. No es necesaria una prueba de CI, aunque en algunas escuelas la requieren. Es de suma importancia el diagnóstico temprano en niños con DL, ya que generalmente cuando no son detectados a tiempo, sufren problemas de autoestima, así como bajo rendimiento escolar, puede llegar a provocarles un desinterés por la escuela. Existen otras pruebas de cribado, por ejemplo, la evaluación de conciencia fonológica (PA) y de Denominación Automatizada Rápida (DAR) que cuentan con una especificidad del 93,5% pero una sensibilidad baja del 41,5% y 42,7%. Dicho de otra manera, estas pruebas excluirán muy bien a los chicos que no tienen dislexia, sin embargo, posiblemente no diagnosticaran tan bien a los chicos que si tengan DD (Benfatto, y otros, 2016). Nuestros resultados con la tarea desarrollada para DL han mostrado que la prueba es eficiente en el momento de distinguir entre niños con dificultades de lectura y niños controles, en este punto de la investigación todavía no podemos hablar de un puntaje de sensibilidad o especificidad de esta prueba. Y así poner un punto de comparación de nuestra prueba comparada con otras.

En la práctica clínica el diagnóstico temprano de EA y la monitorización de la progresión de la enfermedad se ha convertido en esencial para un óptimo manejo del paciente. El correcto diagnóstico de EA se basa en la historia clínica y la observación del paciente (McKhann et al., 1984, Jack et al., 2011, Sperling et al., 2011) tomando en cuenta las características neurológicas y neuropsicológicas. Actualmente las pruebas con las que se cuentan son de alto costo, así como invasivas, por lo que es importante buscar alternativas más baratas y menos invasivas. Nuestro estudio muestra cambios graduales en los métricos de respuestas de vergencia como un proceso neurodegenerativo. Por lo tanto, la evaluación de las respuestas de vergencia podrían ser un válido candidato a ser biomarcador, y una técnica no invasiva para el diagnóstico temprano de EA.

La prueba basada en el paradigma del bicho raro para EA y DCL, esta tarea es bastante fácil de entender para personas con EA. No es necesario que la persona tenga un alto nivel de estudios. Incluso se les puede aplicar a personas que no saben leer. Además de la importancia de encontrar una manera para diagnosticar en etapas tempranas, donde todavía se puede hacer más por el paciente.

La promesa de una terapia efectiva en la EA ha creado la necesidad de biomarcadores capaces de detectar EA en fases tempranas, antes de que la carga de placas y ovillos neurofibrilares hagan una neurodegeneración demasiado severa en el paciente. Porque los medicamentos probablemente serán efectivos solo si la neurodegeneración no está muy avanzada. (Das et al. 2001; Levites et al. 2006; García-Alloza et al. 2009).

Se ha llegado a la conclusión, de que nuestros resultados, aportarían a la Teoría de un Déficit Visual existente en DL. (Bucci, Gerard, Bui-Quoc, & Seassau, 2012) (Gori & Facoetti, 2015). Esta teoría habla de una divergente conectividad dentro de las áreas visuales de asociación y de las áreas de atención prefrontal en población diagnosticada con DD (Finn, et al., 2014). Si recordamos los resultados de esta investigación en Dificultades de Lectura, demuestran cómo después de la presentación del estímulo los ojos de los niños convergen y estas respuestas son dependientes del tipo de estímulo y como son diferentes estas respuestas en la población de Dificultades de lectura.necesario que el LCR no haya sido contaminado con sangre, lo que no siempre es fácil de conseguir. (Martínez-Rivera, Menéndez-González, Catalayud, & Péré-Piñera, 2008).

Otro biomarcador que se utiliza actualmente en la práctica clínica es el Electroencefalograma (EEG). El diagnóstico por medio de EEG ha sido criticado debido a su nivel de especificidad. Puede ayudar a diferenciar entre demencia de los cuerpos de Lewy y EA. Las puntuaciones GTR (*Grand Total EEG*) tienen una especificidad de 85% y una sensibilidad mayor al 72%. (Roks, Korf, Van der Flier, Scheltens, & Stam, 2007).

Se ha llegado a la conclusión, de que nuestros resultados, aportarían a la Teoría de una Déficit Visual existente en DL (Bucci, Gerard, Bui-Quoc, & Seassau, 2012) (Gori & Facoetti, 2015). Esta teoría habla de una divergente conectividad dentro de las áreas visuales de asociación y de las áreas de atención prefrontal en población diagnosticada con DD (Finn, et al.,2014). Si recordamos los resultados de esta investigación en Dificultades de Lectura, demuestran cómo después de la presentación del estímulo Iso ojos de los niños convergen y estas respuestas son dependientes del tipo de estímulo y como son diferentes estas respuestas en la población con Dificultades de lectura.

Por otro lado, en la prueba de Memoria, se midieron las respuestas de vergencia en pacientes con DCL, EA y sujetos sanos. Al mismo tiempo ambos DCL y los pacientes con EA mostraron altas respuestas de vergencia en la tarea de recuerdo diferido, mientras que para el grupo control fue baja. Esto, con respecto a solo cambios en la vergencia, la tarea de recuerdo inmediato es selectiva a la presencia de EA, mientras que la tarea de recuerdo diferido es vista como capaz de separar sujetos sanos de los no sanos. Como resultado las dos tareas combinadas también pueden separar a aquellos que no estén en alguno de los grupos extremos, es decir los del grupo de DCL.

Además de las medias de respuesta, los picos de latencia también podrían hacer una clasificación. Para la tarea recuerdo diferido los pacientes con DCL y los de EA presentaron latencias más largas que los del grupo control. La tarea de memoria diseñada, junto con el análisis del movimiento ocular de la vergencia, fueron útiles para el separar grupos personas con EA de DCL de controles.

Un punto para destacar ya que se ha venido viendo como muchas pruebas no tienen la sensibilidad para separar entre controles y DCL, ya que los cambios cognitivos son leves y mínimos. Tanto que a veces se pueden confundir con signos de la edad. Es de suma importancia para el tratamiento, como lo hemos venido mencionando, la detección temprana en fase DCL.

Por otra parte, el tomar medidas de vergencia y pupila, no es invasivo para el paciente, ya que simplemente tiene que estar realizando la tarea en el ordenador mientras el rastreador ocular (*eye tracker*) hace los registros oculares. Por todas estas razones listadas anteriormente, la importancia de hacer más investigación en formas de diagnóstico nuevas, como podría ser el análisis de la vergencia ocular y las medidas de las respuestas en la pupila.

6.8 ¿Podemos considerar la vergencia un biomarcador en todos los casos?

En este punto nos preguntamos si podemos considerar a la vergencia como un biomarcador, en los tres trastornos que hemos estudiado. Un biomarcador es un concepto derivado de la biología. Se refiere a un indicador medible de cualquier estado biológico. Por ejemplo, pueden indicarnos infección o inflamación. Un biomarcador puede ser una célula específica, un gen, una molécula, una enzima o proteínas. Tiene que haber una correlación directa entre el biomarcador y el estado biológico. Existen varias etapas para poder decir que algo es un biomarcador, una de ellas es el descubrimiento, confirmación y validación

clínica. En este estudio el indicador medible sería el micro movimiento de los ojos, vergencia y los cambios en la pupila.

Ya se ha pasado de la etapa del descubrimiento, confirmación a la validación clínica. Es necesario tener más muestra en cada uno de los casos, mayor universalidad de la misma muestra, para poder hablar de un biomarcador. Con base a los resultados obtenidos hasta el momento podemos decir, que la vergencia y la vergencia combinada con medidas de la pupila. Pueden ser bastante prometedoras como biomarcador.

6.9 Rehabilitación desde la vergencia

Partiendo desde los resultados de estos estudios, donde hemos relacionado la vergencia con déficits en procesos atencionales y de memoria, surge la pregunta de ¿Cómo sería un proceso de rehabilitación desde la vergencia en los diferentes trastornos? ¿Cuánto tiempo tendría que durar? ¿A qué funciones cognitivas tendría que orientarse? ¿Si se rehabilita la atención visual, como consecuencia se mejorará la vergencia? En la literatura encontramos que poca investigación se ha hecho utilizando la rehabilitación en vergencia, no obstante, en este apartado se citarán algunos estudios y se harán algunas recomendaciones.

Existe un tipo de entrenamiento oftalmológico para mejorar el control de movimiento ocular en la vergencia llamado Entrenamiento Ortoptico de Vergencia ó Terapia de la visión, incluye ejercicios de convergencia, de enfoque en un lápiz. El enfoque en un lápiz consiste en tomar un lápiz, ponerle en el entrecejo de la persona acercarlo y alejarlo. Este ejercicio entrena los músculos oculares. Existe un estudio donde se probó la efectividad de este tipo de rehabilitación, para probar la mejoría en los síntomas de una disfuncional vergencia ocular, los resultados con 19 sujetos (sanos y no sanos), después de hacer esta rehabilitación, fue que en efecto mostraron una mejoría en la vergencia. Los parámetros del movimiento ocular, en este estudio se correlacionan con algunas pruebas ortópticas. Que a su vez se observó correlaciona con el *Follow-up of the Syntomatology scores* CISS, prueba utilizada en el estudio para ver la sintomatología de la vergencia a partir de la prueba del lápiz. Esta sintomatología se vio disminuida en los sujetos, después de hacer el programa de rehabilitación basado en vergencia. (Kapoula, y otros, 2016). Estos resultados son esperanzadores y valdría la pena probar este tipo de rehabilitación en los distintos trastornos de los cuales hemos venido hablando en esta tesis.

6.9.1 *Rehabilitación en TDAH*

Con base a los resultados obtenidos. Se recomienda programas de rehabilitación con dificultades en atención sostenida y dificultades en atención selectiva. Entrenar habilidades visuales como movilidad y acomodación ocular, así como fijación. El periodo recomendado de rehabilitación tres veces al día, tres días a la semana durante tres meses.

Existe un estudio reciente en donde se utilizó tecnología de rastreo ocular (*eye tracker*) para desarrollar un programa de rehabilitación de TDAH, basado en vergencia ocular. Este estudio se hizo con 28 participantes con edades entre 8 y 15 años, el entrenamiento tuvo una duración de tres semanas, los participantes con entrenamiento mostraron una mejoría de $P = .0067$ en síntomas de impulsividad y en el control de la fijación de la mirada en un ($P < .0001$). En conclusión, este sistema de rehabilitación basado en vergencia puede junto con la medicación apropiada, podría ser de mucha ayuda en pacientes con TDAH. (García-Baos, D'Amelio, & Oliveira, 2019).

6.9.2 *Rehabilitación en Dificultades de Lectura*

Los programas en DL tendrían que estar enfocados a aquellos pacientes con dificultades para leer que no encuentran una exitosa rehabilitación de otras maneras, podrían probar rehabilitación desde la vergencia. Ya que existe cierto porcentaje de niños en los que la rehabilitación fonológica que se ha venido usando no funciona. Algunos estudios han mostrado que la rehabilitación en vergencia podría mejorar las dificultades en la lectura.

En un estudio hecho en Suecia, se elaboró un software utilizando principios de estereograma y un hardware que consta de dos pantallas y un espejo semitransparente. El entrenamiento consistía en ver videos y jugar videojuegos de esta manera tridimensional. El entrenamiento se hacía 15 minutos, tres veces a la semana. Se mostró una mejoría significativa en las palabras leídas por minuto en el grupo de sujetos disléxicos, después del periodo de 5 semanas de entrenamiento. A su vez no se mostró ninguna mejoría significativa después del entrenamiento en el grupo control de sujetos sin dislexia (Wahlberg Ramsay, et al., 2014). Por otro lado, también se ha visto mejoría después de un programa de rehabilitación basado en mejorar habilidades de Atención con videojuegos, después de 12 horas de tratamiento se observó una mejoría en niños que tenían dificultades de lectura (Franceschini, et al., 2013). Con estos datos podemos inferir que la rehabilitación basada en vergencia y atención podría mejorar la lectura en niños con Dificultades de Lectura.

6.9.3 *Rehabilitación en Alzheimer*

En cuanto a EA también se podrían desarrollar herramientas basadas en vergencia, para la rehabilitación de funciones cognitivas como atención y atención espacial.

6.10 Experimentos futuros

En este apartado, se propondrán líneas de investigación a futuro, con varias preguntas que deja abiertas nuestra investigación.

A futuro sería interesante plantear en Dificultades de Lectura la elaboración de un Regresor con algoritmos de Aprendizaje automático (*Machine Learning*), este permite procesar una enorme cantidad de datos. El algoritmo se alimenta con la información previa de los sujetos de si tienen o no dificultades de lectura en este caso y como es el desempeño en la tarea de los que tienen DL y los que no tienen El Aprendizaje automático (*Machine Learning*) ayudaría a lograr una clasificación más optima y saber que niveles de especificidad y sensibilidad tiene nuestra prueba. Con pautas que para estructurar los datos en forma de modelos permitan pensar a la hora de emitir el diagnóstico de si una persona tiene o no tiene DL.

El dispositivo de rastreo ocular utilizado para todos nuestros estudios fue de una frecuencia de muestreo de 30 Hz, actualmente existen dispositivos más potentes de 2000 Hz. Estas frecuencias más altas permiten analizar más a detalle movimientos oculares y así hacer una mejor clasificación de las diferencias entre vergencia. También existen lentes de rastreo ocular en el mercado, que pueden ser tan o más útiles que el rastreador ocular que utilizamos.

En cuanto a EA, el siguiente paso podría ser elaborar un Regresor por medio de Aprendizaje automático (*Machine Learning*) con los datos obtenidos, para poder saber que especificidad y sensibilidad tiene nuestra prueba comparada a otras. Por otra parte, algunas de las limitaciones que podría tener este estudio y que se pueden trabajar en próximos estudios es, por ejemplo, que no se agregó un grupo de deterioro cognitivo grave, ya que en este estadio fue complicado por el deterioro cognitivo del paciente, ya es difícil que siga instrucciones, que las recuerde, que pueda hacer una tarea. El tener un grupo de deterioro grave, nos ayudaría a entender mejor la enfermedad relacionada con el perfil de vergencia en los tres estadios. Tampoco existe un grupo comparativo con pacientes con otras demencias, para ver si es posible hacer clasificación o si existe un perfil de vergencia diferente. La existencia de estas comparaciones, ayudarían a un mejor diagnóstico diferencial. Ya que con demencias por cuerpos de Lewy o de demencia vascular, ya que se ha venido viendo un alto solapamiento en diagnósticos clínicos entre estas demencias. (Jellinger 1996, Kotzbauer et al. 2001, Scheneider et al. 2009). Por último, dar un seguimiento en el tiempo con los pacientes con DCL y con EA a los que ya se les realizó las pruebas de vergencia ocular. Hacer el estudio longitudinal y examinarlos cada año, por ejemplo. Ayudaría a conocer las diferencias que se pudieran ir observando a lo largo de la enfermedad. Nos ayudaría a ver otra perspectiva de como va cambiando la vergencia en cada persona con la enfermedad.

7 CONCLUSIONES

Se ha visto que, tanto en algunas enfermedades del neurodesarrollo como en neurodegenerativas, existe una diferencia de respuestas de vergencia durante tareas cognitivas. Así como que la vergencia ha mostrado un poder predictivo en detectar dichas enfermedades.

Primeramente, nuestros resultados en cuanto a TDAH en adultos muestran que la vergencia relativa a atención difiere entre los pacientes con TDAH y controles clínicos. Los datos muestran que la evaluación de vergencia durante una tarea de atención, pueden ser prometedora para apoyar el diagnóstico clínico de adultos con TDAH.

En segundo lugar, en el estudio de dislexia se mostraron las diferentes respuestas de vergencia al estímulo de palabra en niños con dificultades de lectura comparados con controles. Estos hallazgos soportarían un rol de la atención en la lectura y quizás pueda proporcionar una visión diferente dentro de la naturaleza de la Dislexia.

Por otra parte, los hallazgos en población con EA en la tarea basada en el Paradigma del bicho raro (*Oddball Paradigm*) sugieren la idea de un rol de la vergencia, así como de los cambios de la pupila en la atención y evaluación que puede ser útil para desarrollar una herramienta de apoyo objetiva para el diagnóstico temprano de EA.

Por último, con la tarea de memoria en EA, los hallazgos en este estudio nos dirigen a pensar en la idea de un papel de la vergencia en el proceso de memoria relacionado con el proceso de atención.

Esta tesis abre muchos temas que se pueden investigar a futuro, por ejemplo, rehabilitación y vergencia. Análisis en TDAH entre pacientes medicado y no medicados. En cuanto a población con DCL sería interesante realizar un estudio longitudinal, ir haciendo pruebas cada seis meses durante un periodo largo, para poder observar si existen cambios en el perfil de vergencia en cada sujeto, conforme al deterioro va progresando.

8 REFERENCIAS

- 1er Congrés Mundial de l'educació, EDUCA. (2018). *Projecte Petit Binding Mètode d'adquisició i millora de la lectura en primer de primària*. La Coruña.
- Amieva , H., Phillips, L., Della Sala , S., & D Henry , J. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 949-964.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alescio-Lautier , Michel, Herrera, A., Elahmadi, C., Chambon, C., Touzet, V., & Paban. (2006). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Role of attention. *Neuropsychologia*, 1948-1960.
- American Psychiatric Association APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Baddeley, A., Kopelman, M., & Wilson, B. (2002). *The handbook of memory disorders*. Chichester: John Wiley & Sons, LTD.
- Barbur, J. L. (2004). *Learning from the pupil studies of basic mechanisms and clinical applications*. Cambridge: MIT Press.
- Beatty, J. (1975). *Introduction to physiological psychology: Information processing in the nervous system*. Monterey: Brooks/Cole.
- Benfatto, M. N., Oqvist Seimyr , G., Ygge , J., Pansell, T., Rydberg, A., & Jacobson, C. (2016).

- Screening for Dyslexia Using Eye Tracking during Reading. *PLOS ONE*, 1-16.
- Betts, M. J., Cardenas Blanco, A., Kanowski, M., Spottke, A., Teipel, S. J., Kilimann, I., & Duzel, E. (2019). Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF Aβ levels. *Alzheimer's and dementia*, 11, 281-285.
doi:10.1016/j.dadm.2019.02.001
- Binetti, M. D., Michael S Mega, M. D., & Eugenia Magni, M. D. (1998). Behavioral Disorders in Alzheimer Disease: A Transcultural Perspective. *Arch Neurol*, 539-544
- Bisley, J. W. (2011). The neural basis of visual attention. *J Physiol*, 49-57.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 605-613.
- Blennow, K. (2004). Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*, 213-225.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368, 387-403.
- Boden, C., & Giaschi, D. (2007). M-stream deficits and reading-related visual processes in developmental dyslexia. *Psychological Bulletin*, 346-366.
- Bosse, M.-L., Tainturier, M., & Valdois, S. (2007). Developmental dyslexia: The visual attention span deficit hypothesis. *Cognition*, 198-230.
- Braun, J., Koch, C., & Davis, J. (2001). *Visual Attention and Cortical Circuits*. London: The MIT Press.
- Bucci, M. P., Brémond-Gignac, D., & Kapoula, Z. (2008). Poor binocular coordination of

- saccades in dyslexic children. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 417-428.
- Bucci, M. P., Gerard, C. L., Bui-Quoc, E., & Seassau, M. (2012). Immaturity of the oculomotor saccade and vergence interaction in dyslexic children: evidence from a reading and visual search study. *PLoS One*.
- Buchholz, J., & Davies, A. (2007). Attentional blink deficits observed in dyslexia depend on task demands. *Vision Research*, 1292-1302.
- Caravaglios, G., Castro, G., Costanzo, E., Di Maria, G., Mancuso, D., & Muscoso, E. G. (2010). Theta power responses in mild Alzheimer's disease during an auditory oddball. *Journal of Neural Transmission*, 117, 1195-1208.
- Carnero, C., Zunzunegui, M., Lendínez, A., Iribar, C., & González Maldonado, R. (2001). Validación de constructo de la Batería Abreviada Granada de Evaluación Neuropsicológica. *Revista multidisciplinar de gerontología*, 152-157.
- Casals-Coll M, Sanchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Tamayo F, Peña-Casanova J (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia* 28:33-40.
- Casanova-Sotolongo, Casanova-Carrillo, P., & Casanova-Carrillo, C. (2004). La memoria Introducción al estudio de los trastornos cognitivos en el envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol*, 469-472.
- Chaturvedi, V., & Van Gisbergen, J. (2000). Stimulation in the rostral pole of monkey superior colliculus: effects on vergence eye movement. *Exp Brain Res*, 72-78.

- Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, Kelly C (2015) The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. *Frontiers in Aging Neuroscience* 7:118. doi: 10.3389/fnagi.2015.00118.
- Cohen, A., & Shapiro, S. (2007). Exploring the performance differences on the Flicker and the Conner's Continuous Performance Test in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 49-63. doi:<https://doi.org/10.1177/1087054706292162>
- Collewijn, H., Erkeles, C. J., & Steiman, R. M. (1988). Binocular coordination of human horizontal saccadic eye movements. *Journal of Physiology*, 157-182.
- Coltheart, M., Rastle, K., Perry, C., Langdon, R., & Ziegler, J. (2001). DRC a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychol Rev*, 204-256.
- Conlon, E., Sanders, M., & Zapart, S. (2004). Temporal processing in poor adult readers. *Neuropsychologia*, 142-157
- Contemori, G., Battaglini, L., Barollob, M., Ciavarelli, A., & Casco, C. (2019). Developmental dyslexia. A deficit in magnocellular-parvocellular co-activation, not simply in pure magnocellular activation. *Vision Research*, 61-67.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual Review Neuroscience*, 569-599.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 201-215.
- Cornelissen, P., Richardson, A., Mason, A., Fowler, S., & Stein, J. (1995). Contrast sensitivity and coherent motion detection measured at photopic luminance levels in dyslexics

and controls. *Vision Res*, 1483-1494.

Cornolissen , P. L., Hansen , P. C., Hutton , J. L., Evangelinou , V., & Stein , J. F. (1998).

Magnocellular visual function and children`s single word reading. *Visual Research*, 471-482.

Das, P., Murphy, M. P., Younkin, L. H., Younkin , S. G., & Golde, T. E. (2001). Reduced

effectiveness of Ab1-42 immunization in APP transgenic mice with significant amyloid deposition. *Neurobiol Aging*, 721-727.

Desimone, & R. (1990). Complexity at the neuronal level. *Brain Sci*, 13, 446.

Devauges , V., & Sara , S. J. (1991). Memory retrieval enhancement by locus coeruleus

stimulation evidence for mediation by beta-receptors. *Behav. Brain Res.*, 43, 93-97.

Ebitz RB, Moore T (2017) Selective Modulation of the Pupil Light Reflex by Micro-

stimulation of Prefrontal Cortex. *J Neurosci*. 37(19): 5008-5018. doi:

10.1523/JNEUROSCI.2433-16.2017.

Edebol, H., Helldin, L., & Norlander, T. (2013). Measuring adult Attention Deficit

Hyperactivity Disorder using the Quantified Behavior. *PsyCh Journal*, 48-62.

- Eden , G. F., VanMeter , J. W., Rumsey, J. m., & Maisog, J. M. (1996). Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature* , 66-69.
- Escribano, C. L. (2007). Contribuciones de la neurociencia al diagnóstico y tratamiento educativo de la dislexia del desarrollo. *Rev Neurol*, 173-80.
- Esposito, F. L., & Supèr, H. (2018). Vergence responses to face stimuli in young children. *Neuroreport*, 29, 219-223. doi:10.1097/WNR.0000000000000963
- Esposito, F., & Supèr, H. (2019). Eye vergence responses to novel and familiar stimuli in young children. *Act Psychologica*, 193, 190-196.
- Facoetti, Corradi , Ruffino , Gori , & Zorzi. (2010). Visual spatial attention and speech segmentation are both impaired in preschoolers at familiar risk for developmental dyslexia. *Dyslexia*, 226-239.
- Feil , M., Moser , B., & Abegg, M. (2017). The interaction of pupil response with the vergence system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 11, 2247-2253.
- Finn, E. S., Holahan, J. M., Scheinost, D., Lacadie, C., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2014). Disruption of functional networks in dyslexia: A whole-brain, data driven analysis of connectivity. *Biological Psychiatry*, 397-404.
- Franceschini, S., Gori, S., Ruffino, M., Pedroli, K., & Facoetti, A. (2013). A causal link between visual spatial attention and reading acquisition. *Current Biology* , 814-819.
- Funes, M. J., & Lupiáñez, J. (2003). La teoría atencional de Posner: una tarea para medir las funciones atencionales de Orientación, Alerta y Control Cognitivo y la interacción entre ellas. *Psicothema*, 15, 260-266.

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189-198.
- Foote SL, Berridge CW, Adams LM, Pineda JA (1991). Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending. *Progress in Brain Research* 88: 521-532
- Gamlin, P. (2002). Neural Mechanisms for the Control of Vergence Eye Movements. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 264-272.
- Gamlin, P., & Yoon, K. (2000). An area for vergence eye movement in primate frontal cortex. *Nature*, 1003-1007.
- Garbutt, S., Matlin, A., Hellmuth, J., Schenk, A. K., Johnson, J. K., & Rosen, H. (2008). Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders, and Alzheimer's disease. *Brain*, 131, 1268-81. doi:10.1093/brain/awn047
- García-Baos, A., D'Amelio, T., & Oliveira, I. (2019). Novel Interactive Eye-Tracking Game for Training Attention in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. doi:10.4088/pcc.19m02428
- Garcia-Alloza, M., Subramanian, M., Thyssen, D., Borelli, L. A., Fauq, A., Das, P., & Golde, T. E. (2009). Existing plaques and neuritic abnormalities in APP PS1 mice are not affected by administration of the secretase inhibitor LY-411575. *Mol-Neurodegener*, 4, 19.

- Granholm EL, Panizzon MS, Elman JA, et al. (2017). Pupillary Responses as a Biomarker of Early Risk for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 56(4):1419– 1428. doi:10.3233/JAD-161078
- Goodin , D., Squires, K., & Arr, A. (1978). Long latency event related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain*, 635-648
- Golob, E., & Johnson , J. K. (2002). Auditory event related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 151-161.
- Golob , E. J., Rigman , J. M., Irimajiri, R., Bright, S., Schaffer, L. D., Medina , L. D., & Starr, A. (2009). Cortical event related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*. doi:<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1de77>
- Gori, S., & Facoetti, A. (2015). How the visual aspects can be crucial in reading acquisition: The intriguing case of crowding and developmental dyslexia. *Journal of Vision*
- Goswami, U. (2015). Sensory theories of developmental dyslexia: three challenges for research. *Nature Reviews*, 43-54.
- Granholm, E. L., Panizzon , Elmon , J., Jack , A., Hauger , R., Bondi , M., Kremen , W. (2017). Pupillary Responses as a Biomarker of Early Risk for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 1419-1428
- Güntekin, B., Yener , G., Saatci, E., & Guntekina , B. (2008). Decrease of evoked delta, theta, and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Research*, 1235, 109-116.
- Gutiérrez, F., & Pérez-Vázquez. (s.f.). Exploración Oculomotora. *ORL*, 24.
- Hakerem , G., & Sutton , S. (1966). Pupillary response at visual threshold. *Natur*, 212, 485-

486.

Harm, M. W., & Seidenberg, M. S. (2004). Computing the meanings of words in reading cooperative division of labor between visual and phonological processes. *Psychol Rev*, 662-720.

Hedges , D., Janis , R., Mickelson , S., Keith , C., Bennett, D., & Brown , B. L. (2016). P300 amplitude in Alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clin EEG Neurosci*, 10.1177/1550059414550567, 48-55.

Heller , D., & Radach , R. (1999). `Physiological and psychological aspects. En H. Becker, Deubel , & Mergner, *Current Oculomotor Research* (págs. 341-348). New York.

- Horn, M. R. (2010). *Vergence eye movements redefined: the control of fast versus slow vergence*. Montreal, Quebec.
- Hulslander , J., Talcott, J., Witton , C., DeFries , J., Pennington , B., & Wadsworth, S. (2004). Sensory processing, reading, IQ and attention. *Journal of Experimental Child Psychology*, 274-295.
- Hyna, J., & Olson, R. (1995). Eye Fixation Patterns Among Dyslexic and Normal Readers Effects of Word Length and Word Frequency. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 1430-1440.
- Jack , C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKHANN, G. M., Sperling, R. A., & Carrillo, M. C. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 7, 257-262.
- Jack CR (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 14:535-562.
- Jainta , S., Bucci , M. P., Wiener-Vacher, S., & Kapoula, Z. (2011). Changes in vergence dynamics due to repetition. *Vision Res*, 1845-1852. doi:: 10.1016/j.visres.2011.06.014
- Javaid , F. Z., Brenton, J., Guo , L., & Cordero, M. F. (2016). Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's disease and their use as biomarkers for diagnosis and progression front. *Neurol*, 7, 55. doi:10.3389/fneur.2016.00055
- Jiménez, E.C., Sierra-Marcos, A., Romeo, A., Bustos Valenzuela, P., Solé Puig , M., Cañete, J., Supèr, H. (2019) Alzheimer's disease and mild cognitive impairment assessment

by vergence and pupil measurements while performing an oddball task,
unpublished.

Jellinger, K. A. (1996). Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease A clinicopathological
study. *Acta Neuropathol* , 219-220.

- Joshi, S., Li, Y., Kalwani, R. M., & Gold, J. I. (s.f.). Relationships between pupil diameter and neuronal activity in the locus coeruleus, colliculi, and cingulate cortex. *89*. doi:org/10.1016/j.neuron.2015.11.028
- Judge, S. J., & Cumming, B. G. (1986). Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. *J Neurophysiol*, 915-130.
- Just, M., & Carpenter, P. (1980). A theory of reading from eye fixations to comprehension. *Psychological Review*, 329-354.
- Kapoula, Z., Morize, A., Daniel, F., Jongua, F., Orsaud, C., & Brèmond-Gignac, D. (2016). Objective Evaluation of Vergence Disorders and a Research-Based Novel Method for Vergence Rehabilitation. *Translational Vision Science & Technology*, 5.
- Kapoula, Z., & Jainta, S. (2011). Dyslexic Children Are Confronted with Unstable Binocular Fixation while Reading. *PLoS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0018694
- Kapoula, Z., Bucci, M. P., Ganem, R., Poncet, S., & Daunys, G. (2008). Free exploration of painting uncovers loose yoking of saccades in dyslexic readers. *Dyslexia*, 243-259.
- Kapoula, Z., Yang, Q., Otero-Millan, J., Xiao, S., Maknik, S. L., Lang, A., Martinez-Conde, S. (2014). Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *AGE*, 36, 535-543. doi:10.1007/s11357-013-9582-3
- Katz, S., Morris, M. D., & Stroud, W. (1989). Functional Assessment in Geriatrics. *Journal of the American Geriatric Society*. doi:org/10.1111/j.1532-5415.1989.tb06820.x
- Keel, S., & Dirani, M. (2017). Emerging ocular biomarkers of Alzheimer disease. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 45, 54-61.

- Kety, S. S. (1972). The possible role of the adrenergic systems of the cortex in learning. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* , 376-389.
- Kevan, A., & Pammer, K. (2009). Predicting early reading skills from pre-reading measures of dorsal stream functioning. *Neuropsychologia* , 3174-3181.
- Kim, J., Davis, C., Burnham, D., & Luksaneeyanawin, S. (2004). The effect of script on poor readers sensitivity to dynamic visual stimuli. *Brain and Language*, 326-335.
- Kirkby, J. A., Blythe, H. I., Drieghe, D., & Liversedge, S. P. (2011). Reading text increases binocular disparity in dyslexic children. *PLoSOne*.
- Kirkby, J. A., Webster, L., Blythe, H. I., & Liversedge, S. (2008). Binocular coordination during reading and non-reading tasks. *Psychological Bulletin* , 742-763.
- Kotzbauer, P. T., Trojanowski, & Lee. (2001). Lewy body pathology in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 225-232.
- Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, et al. (2010) Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 54:S204 17.doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.020. Krebs RM, Park HRP, Bombeke K, Boehler CN (2018) Modulation of locus coeruleus activity by novel oddball stimuli. *Brain ImagingBehav.* 12(2):577-584. doi:10.1007/s11682 017-9700-4.
- Krauzlis, R. J., Goffart, L., & Hafed, Z. M. (2017). Neural control of fixation and fixational eye movements. *Phil. Trans. R. Soc. B.* doi:http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0205
- Krebs, R. M., Park, H. R., Bombeke, K., & Boehler, C. N. (2018). Modulation of locus

- coeruleus activity by novel oddball stimuli. *Brain Imaging Behav*, 2, 577-584.
doi:10.1007/s11682-017-9700-4
- Lai, C. L., Lin, R. T., Liou, L. M., & Liu, C. K. (2010). The role of event related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 121, 194-199.
- Lastra, A., Morales-Rodriguez, M., & Penzol-Diaz, J. (2001). Neurophysiological study and use of P300 evoked potentials for investigation in the diagnosis and of follow up of patients with Alzheimer's disease. *Rev Neurol*, 32, 525-528.
- Leigh, J., & Zee, D. S. (2015). *The Neurology of Eye Movements*. Oxford: Oxford University Press.
- Levites, Y., Murphy, M., Golde, T., & Clin, J. (2006). Anti-Ab42- and anti-Ab40-specific mAbs attenuate amyloid deposition in an Alzheimer disease mouse model. *Clin Invest*, 193-201.
- Lian Lai, C., TayLin, R., Liou, L.-M., & KuanLiu, C. (2010). The role of event related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 121, 194-199.
- Linden, D. E., Prvulovic, D., Formisano, E., Vollinger, M., Zanella, F. e., Goebel, R., & Dierks, T. (1999). The functional neuroanatomy of target detection: and fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex*, 9, 815-823.
- Li R, Wu X, Fleisher AS, Reiman EM, Chen K, Yao L. (2012). Attention-related networks in Alzheimer's disease: a resting functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 33(5):1076-1088.doi:10.1002/hbm.21269.
- Liversedge, S. P., Withe, S. J., Findlay, J. M., & Rayner, K. (2006). Binocular coordination of eye movements during reading. *Vision Research*, 2362-2374.

- McKhann , G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price , D., & Stadlan, E. M. (1984).
Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group
under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on
Alzheimer's disease. *Neurology*, 939-944.
- Mair , R. D., Zhang, Y., Bailey, K. R., Toupin, M. M., & Mair, R. G. (2005). Effects of clonidine
in the locus coeruleus on prefrontal and hippocampal- dependent measures of
attention and memory in the rat. *Psychopharmacology*, 280-288.
- Malhotra, P. A. (2018). Impairments of attention in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychol*,
29, 41-48. doi:10.1016/j.copsyc.2018.11.002
- Martínez-Rivera, M., Menéndez-González, M., Catalayud, M. T., & Pére-Piñera, P. (2008).
Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas.
Archivos de Medicina.
- Maunsell , J., & Ferrera, V. (1995). Attentional mechanisms in visual cortex . En Gazzaniga,
The Cognitive Neurosciences (págs. 451-461). Cambridge: MIT Press .
- Maunsell, & Newsome. (1987). Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annual
Review of Neuroscience*, 363-401.
- Mays, L. E. (1984). Neural control of vergence eye movements: convergence and divergence
neurons in midbrain. *Neurophysiol*, 1091-1108.
- Mays LE, Gamlin PD (1995). Neuronal circuitry controlling the near response. *Curr Opin
Neurobiol*. 5(6):763-8.
- Mravec B, Lejavova K, Cubinkova V (2014). Locus (coeruleus) minoris resistance in
pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 11(10):992-1001.

McConkie , G., & Rayne, K. (1976). Asymmetry of the perceptual span in reading. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 365-368.

McKhann , G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price , D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 939-944.

Mendez, M. F., Tomsak, R. L., & Remler, B. (1990). Disorders of the visual system in Alzheimer's disease. *J Clin Neuroophthalmol*, 62-9.

Moore, E., Tsouknida, E., & Romani, C. (2015). Adults with dyslexia can use cues to orient and constrain attention but have a smaller and weaker attention spotlight. *Vision Research* , 55-65.

Näätänen, R. (1972). Time uncertainty and occurrence uncertainty of the stimulus in a simple reaction time task. *Acta Psychologica*, 492-503.

Navarro-Lopez, Alvarado, J. C., & Marquez-Ruiz , J. (2004). A cholinergic synaptically triggered event participates in the generation of persistent activity necessary for eye fixation. *J Neurosci*, 5109-5118.

Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus--norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4), 510-532.

<http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.510>.

Oades , R. D., Walker , M. K., Geffen, L. B., & Stern, L. M. (1988). Event related potentials in autistic and healthy children on an auditory choice reaction time task. *International Journal of Psychophysiology*, 25-37.

- Papaliagkas, V., Kimiskidis, V., Tsolaki, M., & Anogianakis, G. (2008). Usefulness of event related potentials in the assessment of mild cognitive impairment BMC. *Neurosci*, 9. doi:10.1186/1471-2202-9-107.
- Palomo R, Casals-Coll M, Sanchez- Benavides G, et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia* 28:226-235.
- Parra , M. A., Ascencio, L. L., Urquina , H. F., Manes, F., & Ibáñez , A. M. (2012). P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia. *Frontiers in Neurology*, 3. doi:: 10.3389/fneur.2012.00172.
- Pennington, & Peterson. (2012). Developmental Dyslexia. *The Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 283-307.
- Pennington, & Peterson. (2015). Developmental Dyslexia. *The Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 283-307.
- Perry, C., Ziegler , J. C., & Zorzi, M. (2007). Nested incremental modeling in the development of computational theories. The CDP model of reading aloud. *Psychological Review*, 273-315.
- Perry, R. J., & Hodges , J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease a critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 183 194.

Pfefferbaum , A., Roth, W. T., Tinklenberg, J. R., Rosenbloom , M. J., & Kopell, B. S. (1979).

The effects of ethanol and meperidine on auditory evokes potentials. *Drug Alcohol Depend*, 371-380.

Polich , J. (1989). P300 and Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*, 3, 493-499.

Pons Moreno, Á., & Martínez Verdú, F. (2004). *Fundamentos de la visión Binocular*.

Universitat de Valencia.

Posner, N. I. & Raichle, (1994). Images of mind. New York: Scientific American Library. Posner,

M. (1980). Orienting of Attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* , 3-

25.

Posner M. I., Cohen Y. (1984). Components of Visual Orienting. Hillsdale, NJ: Erlbaum

Puig Solé, M., Perez Zapata, L., Puigcerver, L., & Cañete, J. (2016). Attentional Selection

Accompanied by Eye Vergence as Revealed by Event-Related Brain Potentials. *PLOS ONE*.

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M (2015). The World Alzheimer

Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International (ADI), London.

Pritchard, W. (1986). Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia.

Psychological Bulletin, 43-66.

Raghuram, A., Hunter, D., Gowrisankaran, S., & Waber, D. (s.f.). Self-reported visual

symptoms in children with developmental dyslexia. *Vision Research*, 11-16.

Rajkowski, J., Kubiak , P., & Aston , G. (1994). Locus coeruleus activity in monkey: Phasic

and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Research Bulletin*, 35,

607-616.

Redolar Ripoll, D. (2014). *Neurociencia Cognitiva* . Panamericana.

Redollar Ripol, D. (2008). Memory consolidation, neural substrate of reward, and addiction.

Psiquiatría Biológica, 109-124.

Reilly, J., Lencer , R., Bishop, J., Keedy, S., & Sweeney, J. (2008). Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain Cogn*, 68, 415-435.

Rello, L., Baeza-Yates, R., Dempere-Marco, L., & Saggion, H. (2013). Frequent words improve readability and short words improve understandability for people with dyslexia. En *Human Computer Interaction*. Berlin.

Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., & Umiltá, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia*, 31-40.

Roks, G., Korf, E., Van der Flier, W., Scheltens, P., & Stam, C. (2007). The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Neural Neurosurgery Psychiatry*.

Romani, C., Tsouknida, E., M di Betta, A., & Olson, A. (2011). Reduced attentional capacity but normal processing. *Cortex*, 715-733.

Rosen, M. S., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Psychological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 7943-7947.

Sandun, A., & Bassi , C. J. (1990). Optic nerve damage in alzheimer's disease.

Ophthalmology, 97, 9-17. doi:.org/10.1016/S0161-6420(90)32621-0

Sara , S. j., & Devauges , V. (1989). Idoxan, an alpha-2 antagonist, facilitates memory

retrieval in the rat. *Neurol Biol*, 401-411.

Sara, S. J. (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature*, 10, 1-13. doi:10.1038/nrn2573

Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 200-208.

Schwartz, S. (2004). *Visual Perception a clinical orientation*. New York: McGraw-Hill.

Scinto, L. F., Daffner, K. R., Castro, L., Weintraub, S., Vavrik, M., & Mesulam, M. M. (1994). Impairment of spatially attention in patients with probable Alzheimer's disease as measured by eye movements. *Arch Neurol*, 51, 682-8. doi:10.1001/archneur.1994.00540190062016 63.

Sebastian J. Lehmann and Brian D. Corneil (2016) Transient Pupil Dilation after Subsaccadic Microstimulation of Primate Frontal Eye Fields. *J. Neurosci.* 36(13):3765–3776.

Shai, N., Shay, O., & Gutfreund, Y. (2010). Multiple manifestations of micro stimulation in the optic tectum: eye movements, pupil dilations, and sensory priming. *Journal of neurophysiology*, 104. doi:10.1152/jn.01142.2009.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty, *Science* 150, 1187–1188.

Solé Puig, M., Aznar-Casanova, J. A., & Supér, H. (2013). Difference in visual processing assessed by eye vergence movements. *PLOS*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072041>.

Solé Puig, M., Romeo, A., Cañete Crespillo, J., & Supèr, H. (2017). Eye vergence responses

during a visual memory task. *NeuroReport*, 123-127. doi:<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000734>

Sole Puig, M., Pallare's, J. M., Perez Zapata, L., Puigcerver, L., Cañete, J., & Supèr, H. (2016). Attentional Selection Accompanied by Eye Vergence as Revealed by Event Related Brain Potentials. *PlosOne*, 1-14.

Solé Puig, M., Pérez Zapata, L., Puigcerver, L., Esperalba Iglesias, N., Sánchez García, C., Romeo, A., Supèr, H. (2015). Attention-Relate Eye Vergence Measured in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PLOS*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145281>.

Solé Puig, M., Pérez, L., Aznar Casanova, J., & Supèr, H. (2013). A Role of Eye Vergence in Covert Attention. *PLos ONE*.

Solé, M., Pérez Zapata, L., Aznar-Casanova, A., & Supèr, H. (2013). A Role of Eye Vergence in Covert Attention. *Plosone*.

Sperling, R., Aisenb, P., Beckettc, L., Bennettd, D., Crafte, S., Faganf, A., Sterno, Y. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, 280-292.

Stein, J. (2018). What are Developmental Dyslexia? *Brain Sciences*, 2-13.

Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read, the magnocellular theory of dyslexia. *Perspectives*, 147-152.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.

- Supèr, H., Cañete, J. (2018). Clinical Validation of Eye Vergence as an Objective Marker for Diagnosis of ADHD in Children, *Journal of Attention Disorders* 23, 599-614.
- Takahashi, T. T., & Bala, A. (2000). Pupillary dilation response as an indicator of auditory discrimination in the barn owl. *Journal of comparative physiology*, 186, 425-434.
- Taylor, J., Rastle, K., & Davids, M. (2013). Can cognitive Models Explain Brain Activation During Word and Pseudoword Reading? A Meta-Analysis of 36 Neuroimaging Studies. *Psychological Bulletin*, 766-791.
- Uomori, K., Murakami, S., Yamada, M., Fujii, M., Yoshimatsu, H., & Nakano, N. (1993). Analysis of gaze shift in depth in Alzheimer's-disease patients. *IEICE Trans Inf Syst*, E76D, 963-73.
- Varela Casal, P., Esposito, F., Morata, I., Capdevila, A., Solé, M., de la Osa, N., Cañete, J. (2018). Clinical Validation of Eye Vergence as an Objective Marker for Diagnosis of ADHD in Children. *Journal of Attention Disorders*, 1-16.
- Wahlberg Ramsay, M., Davidson, C., Liungblad, M., Tjarnberg, M., Brautaset, R., & Nilsson, M. (2014). Can vergence training improve reading in dyslexics? *Strabismus*, 147-151.
- Weintraub, S., Wicklund, A., & Salmon, D. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspec Med*, 2, doi: 10.1101/cshperspect.a006171.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P,

- Petersen R (2004). Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256: 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380
- Willcutt, & Pennington . (2000). Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. *Journal of Learning Disabilities*, 179-91.
- Yang Q, Kapoula Z. (2011). Distinct control of initiation and metrics of memory-guided saccades and vergence by the FEF: a TMS study. *PLoS One*.6(5):e20322.doi:10.1371/journal.pone.0020322.
- Yamaguchi, S., & Knight, R. T. (1991). Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *Journal of Neuroscience*, 2039-2054.
- Zarranz, J. J. (2003). Trastornos oculomotores y visuales. En J. J. Zarranz, *Neurología* (págs. 97-132). Madrid: Elsevier Science.
- Zénon A (2019). Eye pupil signals information gain 286 *Proc. R. Soc.* <http://doi.org/10.1098/rspb.2019.1593>.