



**FACULTAD DE CIENCIAS  
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
MENCIÓN NEUROCIENCIA**

**“DIFICULTADES DE NAVEGACIÓN ESPACIAL EN ADULTOS CON MAREO POSTURAL  
PERCEPTUAL PERSISTENTE: ¿UN PROBLEMA DE INTEGRACIÓN SENSORIAL?”**

**ROSARIO ANGÉLICA GARRIDO CHARAD**

**Tesis para optar al grado de  
Magíster en Ciencias Biológicas Mención Neurociencia**

**Director de Tesis:**

**HAYO ANDRÉS BREINBAUER KREBS**

Departamento Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Co-Director de Tesis:**

**PAUL DÉLANO REYES**

Dirección Académica, Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento Neurociencias, Facultad de  
Medicina, Universidad de Chile

**2023**



## AGRADECIMIENTOS

Agradecida a todo el equipo que participa dentro del proyecto iniciación FONDECYT, sobre todo a Hayo Breinbauer, que, para mí, ha sido el mejor tutor del mundo, siempre espantando rápidamente a todas mis dudas.

A todos nuestros pacientes, que, valga la redundancia, han sido muy pacientes con todas las pruebas que debimos aplicar.

A mis profesores de la Universidad de Valparaíso, Ignacio Negrón, Agustín Martínez, que con una paciencia infinita me han conducido para apasionarme cada vez más por las neurociencias. Sobre todo, agradecida a Christian Bonansco, que en paz descanse, que me retó una vez para nunca más volver a caerme.

Al equipo de laboratorio de Audición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, liderado por mi co-tutor Paul Délano, porque sin darse cuenta, me ayudaron a saltar.

A Christian Segovia, por su gran disposición y que merece ganarse su título de Doctorado.

A mi familia y amigos, que son los que más han aguantado mis eternos monólogos sobre mis trabajos. Sin ellos, no sería nada.

## INDICE

1.	RESUMEN .....	6
2.	ABSTRACT .....	7
3.	INTRODUCCIÓN.....	9
3.1	PRESENTACIÓN CLÍNICA: MAREO PERCEPTUAL POSTURAL PERSISTENTE.....	9
3.2	NAVEGACIÓN ESPACIAL E HIPOCAMPO.....	10
3.3	PRUEBAS DE NAVEGACIÓN ESPACIAL Y SUS ESTRATEGIAS.....	11
3.4	DISFUNCIÓN EN INTEGRACIÓN SENSORIAL (DIS).....	12
4.	HIPÓTESIS Y/O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	15
5.	OBJETIVOS.....	15
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	15
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
6.	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	16
7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
7.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	16
7.2	PRUEBAS ADICIONALES QUE SE APLICAN EN EL PROYECTO DE FONDECYT.....	17
7.3	PRUEBAS DE NAVEGACIÓN ESPACIAL LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS VIRTUAL (MWMV).....	17
7.4	PROCEDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL.....	18
7.5	REGISTRO DE CAPACIDAD DE RENDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL.....	18
7.6	CUESTIONARIO DE AUTORREPORTE DE RESPONSABILIDAD SENSORIAL (SRQ-IS) ...	19
7.7	ACTA DE APROBACIÓN DE ÉTICA.....	20
8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	21
9.	RESULTADOS.....	23
10.	DISCUSIÓN.....	36
10.1	EL GRUPO MPPP PRESENTÓ PEOR RENDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL DURANTE LA MODALIDAD NO-INMERSIVA, COMPARADO A LOS GRUPOS CONTROLES. ....	36
10.2	EL RENDIMIENTO DE MPPP FUE AÚN PEOR EN LA MODALIDAD DE REALIDAD VIRTUAL, QUE LOS GRUPOS CONTROLES. ....	36
10.3	EL PATRÓN DE HIPER-RESPONSIVIDAD (CATEGORÍA AVERSIVA) SE CORRELACIONA POSITIVAMENTE CON LOS ERRORES ACUMULATIVOS DE NAVEGACIÓN ESPACIAL, MIENTRAS QUE EL PATRÓN DE HIPO RESPONSIVIDAD (CATEGORÍA HEDÓNICA) SE CORRELACIONA EN FORMA NEGATIVA CON LOS PUNTAJES CSE.....	40

10.4	LOS PACIENTES CON MPPP TIENEN UNA MAYOR TENDENCIA A EXPERIMENTAR ALTA HIPER-RESPONSIVIDAD SENSORIAL EN GENERAL; EN FORMA SIGNIFICATIVA EN LOS SISTEMAS VISUALES Y CON UNA MAYOR PUNTUACION MEDIA EN SISTEMA VESTIBULAR; COMPARADO A LOS GRUPOS CONTROL. ....	42
10.5	LIMITACIONES Y A FUTURO. ....	47
11.	CONCLUSIONES.....	49
12.	BIBLIOGRAFÍA .....	50

## 1. RESUMEN

El mareo postural perceptual persistente (MPPP) representa la forma más frecuente de vértigo-mareo crónico. Su fisiopatología es aún motivo de debate. Se ha intentado explicar MPPP como un problema de integración sensorial, en particular en los flujos de información visual y vestibular. La navegación espacial es una función cognitiva superior en que estos flujos interactúan intrincadamente.

Pacientes con MPPP rinden pobremente en tareas de navegación en contextos no-inmersivos (que dependen prioritariamente de información visuales). No está clara la naturaleza de este déficit, si representa un problema de los sistemas de función de navegación en sí misma, o de integración de los flujos de información que la alimentan. En este estudio, se propone incorporar pruebas de navegación en ambientes inmersivos de realidad virtual (que incluyen señales vestibulares junto a visuales).

**Objetivo:** Comparar los rendimientos de navegación espacial a través de la prueba de laberinto acuático de Morris virtual realizadas en dos modalidades distintas: no-inmersivo (frente a monitor) e inmersivo (realidad virtual), y correlacionar estos rendimientos con sus patrones de procesamiento sensorial, en tres grupos de sujetos: pacientes con MPPP, pacientes con neuritis vestibular sin MPPP, y voluntarios sanos.

**Método:** se realizaron las mencionadas pruebas de navegación y completaron cuestionario de autorreporte que permite pesquisar disfunción de procesamiento sensorial en los grupos de interés.

**Resultados:** se encontraron diferencias significativas entre grupos para ambas modalidades. El grupo MPPP continuó demostrando un rendimiento aún peor en la navegación espacial en comparación con los grupos control. El patrón sensorial de hiper-responsividad está asociada a peores puntajes de navegación espacial, aún más marcado al separar por grupo, siendo en MPPP aún mayor. Cuatro sujetos del grupo MPPP y otros tres sujetos del grupo Vestibular, no lograron tolerar la prueba durante realidad virtual, llevando a interrumpir el procedimiento.

**Conclusiones:** el grupo MPPP tuvo peor rendimiento que controles en pruebas de navegación no-inmersiva. Este rendimiento empeoró comparativamente al navegar con realidad virtual y esta diferencia de rendimientos se correlacionó con reportes clínicos de disfunción de procesamiento sensorial. Este estudio permite entender mejor la fisiopatología de MPPP, abriendo posibilidades de desarrollo de biomarcadores y eventuales abordajes terapéuticos basados en navegación espacial e integración sensorial. Adicionalmente, este estudio evidenció la relevancia de los subtipos sensoriales en la manifestación de características sensoriales distintivas en los grupos MPPP, Vestibular y Sano. Estos resultados contribuyen a una mejor comprensión de las diferencias sensoriales en la población estudiada y pueden tener implicaciones importantes en el diseño de estrategias de intervención y tratamiento adaptadas a las necesidades sensoriales específicas de cada grupo.

**Palabras Clave:** Mareo perceptual postural persistente, navegación espacial, laberinto acuático de Morris, realidad virtual, disfunción en modulación sensorial.

## 2. ABSTRACT

Persistent postural perceptual dizziness (PPPD) represents the most common form of chronic vertigo-dizziness. Its pathophysiology is still a matter of debate. PPPD has been attempted to be explained as a problem of sensory integration, particularly in the integration of visual and vestibular information flows. Spatial navigation is a higher cognitive function in which these flows intricately interact.

Patients with PPPD perform poorly in navigation tasks in non-immersive contexts (which primarily rely on visual information). The nature of this deficit is unclear, whether it represents a problem of the navigation function systems themselves or of the integration of the information flows that feed them. In this project, we propose to incorporate navigation tests in immersive virtual reality environments (which include both vestibular and visual signals).

**Objective:** To compare spatial navigation performances through the Morris Water Maze, in the 2 contexts: non-immersive (in front of monitor) and immersive (virtual reality), and to correlate these performance differences with their sensory processing patterns, in three groups of patients: with MPPP, healthy and with vestibular neuritis without MPPP.

**Method:** The mentioned navigation tests were conducted, and a self-report questionnaire was completed to assess sensory dysfunction in the groups of interest.

**Results:** significant differences were found between groups for both modalities. The PPPD group continued to demonstrate even worse performance in spatial navigation compared to the control groups. The sensory pattern of over-responsiveness is associated with lower scores in spatial navigation, with an even more pronounced effect when separated by group, particularly in the PPPD group. Four subjects from the PPPD group and three subjects from the Vestibular group were unable to tolerate the virtual reality modality, leading to the discontinuation of the procedure.

**Conclusions:** The MPPP group performed worse than controls in non-immersive navigation tests. This performance worsened comparatively when navigating with virtual reality, and this difference in performance correlates with clinical reports of sensory processing dysfunction. This study provides a better understanding of the pathophysiology of MPPP, opening possibilities for the development of biomarkers and potential therapeutic approaches based on spatial navigation and sensory integration. Additionally, this study highlights the relevance of sensory subtypes in the manifestation of distinct sensory characteristics in the MPPP, Vestibular, and Healthy groups. These results contribute to a better understanding of sensory differences in the studied population and may have significant implications in designing intervention strategies and treatments tailored to the specific sensory needs of each group.

**KEYWORDS:** Persistent postural perceptual dizziness, spatial navigation, Morris Water Maze, virtual reality, sensory modulation dysfunction.



### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA: MAREO PERCEPTUAL POSTURAL PERSISTENTE.

El Mareo Perceptual Postural Persistente (MPPP) es un trastorno vestibular que se caracteriza por síntomas de inestabilidad, mareo o vértigo no rotatorio durante la mayor parte del día, con una duración mínima de 3 meses. Este trastorno afecta la calidad de vida de los pacientes y empeora en presencia de estímulos visuales complejos y movimientos corporales. Aunque la fisiopatología del MPPP aún es motivo de debate, estudios de neuroimagen han demostrado alteraciones en las redes de equilibrio del cerebro que podrían explicar los síntomas. El MPPP ha sido reconocido como un diagnóstico independiente desde el año 2017 y es una de las causas más comunes de vértigo y mareo en adultos jóvenes (1, 2, 3). Se denominaba desde los años '80 a este conjunto de síntomas como “vértigo postural fóbico”, “vértigo visual”, “mareo crónico subjetivo”, entre otras (4).

Los síntomas que experimentan los pacientes con MPPP tales como dependencia visual, ataques de pánico, marcha cautelosa, mareo inducido por estimulación visual compleja, hiper vigilancia ambiental y compensaciones posturales para evitar caídas (5), sugieren que estos pacientes podrían tener una dificultad en procesamiento sensorial, específicamente en la forma de percibir y responder a estos estímulos, que, al tener errores de predicción entre estímulos sensoriales, realizan acciones de compensación para mantener el equilibrio (4, 6, 7).

El sistema vestibular es uno de los sistemas multisensoriales que recibe información de otras modalidades sensoriales que inicia incluso desde el tronco encefálico en los núcleos vestibulares (8). Las neuronas de los núcleos vestibulares tienen conexiones con varias regiones del córtex, proyectando principalmente hacia la región parieto-insular vestibular (PICV), cuyas neuronas son multisensoriales, respondiendo a movimientos corporales, somatosensoriales, propioceptivos, y visuales (9).

El MPPP se ha propuesto como una mala-adaptación a un evento agudo inicial de mareo o desequilibrio, en la que el cambio de las estrategias posturales y visuales de alta demanda persisten a pesar de haber resuelto el evento agudo (4, 7).

Las estrategias posturales tales como la vigilancia de los movimientos de la cabeza y/o el cuerpo, y el aumento de la dependencia visual para compensar la reducción de la información vestibular, son normales para recuperar el control del equilibrio. Sin embargo, los pacientes presentan conductas evitativas, y una marcha más cautelosa acompañado de un nivel psicológico problemático de ansiedad y depresión (10), lo que va generando un “círculo vicioso” posiblemente manteniendo la sintomatología crónica del MPPP (11).

Para entender mejor la fisiopatología del MPPP, se ha propuesto que pudiera ser de origen cognitivo central. Por ejemplo, en el estudio de Breinbauer et al 2020, encontraron que en estos pacientes existía

una disfunción en la capacidad cognitiva de navegación espacial, en un contexto no-inmersivo, comparado con pacientes vestibulares sin MPPP y voluntarios sanos (12).

Sin embargo, cuando los pacientes se enfrentan a una modalidad no inmersiva, se limitan a recibir únicamente señales visuales (13, 14). Esto plantea la interrogante de si la incorporación de señales vestibulares en una prueba de navegación espacial a través de la realidad virtual (gracias a movimientos de cabeza-cuello) podría mejorar el rendimiento de los pacientes con MPPP (15, 16).

### **3.2 NAVEGACIÓN ESPACIAL E HIPOCAMPO.**

La navegación espacial es una función cognitiva que depende de la integración sensorial y la actividad del hipocampo (17). Las neuronas de los núcleos vestibulares reciben señales multisensoriales y motoras, que provienen de entradas visuales, propioceptivas, cerebelosas y corticales (18). Esta integración multisensorial permite discriminar entre el movimiento corporal activo y el pasivo, así como las respuestas motoras apropiadas según el contexto, asegurando así la orientación espacial (19). Por otra parte, las señales vestibulares procesadas en las regiones del hipocampo son cruciales para las funciones de localización y navegación espacial. La corteza entorrinal y otras regiones cerebrales también contribuyen a esta función. El cerebro crea un mapa cognitivo del entorno a través de señales sensoriales, las células de lugar y células en red en el hipocampo, y la corteza entorrinal, respectivamente, codifican el espacio físico de manera diferenciada. La conectividad funcional entre estas regiones es fundamental para la percepción espacial y el equilibrio (20).

Las diferencias de codificación entre hipocampo y corteza entorrinal están en que estas últimas tienen un patrón de disparo rígido, que se van activando independiente del contexto o entorno, como un “mapa universal”. En cambio, las células hipocampales, son altamente sensibles a los cambios del medio: se remapean cuando están en un contexto diferente, que pueden ser modificados según la motivación, emoción, o por distintas entradas sensoriales (21).

Para que un mapa cognitivo sea efectivo, el organismo debe tener una estrategia para conectar las distintas coordenadas, con la información que entregan los sistemas sensoriales. Esta estrategia se denomina como “integración de rutas”, la cual depende de algunas regiones como la actividad hipocampal, de la corteza prefrontal medial, del temporal medial superior y de la corteza retroesplenial (22, 23). Cuando la estrategia no es efectiva, y aparecen errores de navegación, el cerebro procede a utilizar “puntos de referencia”, la cual es conocida como “pilotaje en base a puntos de referencia”. Esta depende del uso de las señales del medioambiente para determinar dónde uno se encuentra ubicado (24).

En una persona sana, el equilibrio y la percepción espacial se realizan sin requerir atención adicional y se mantienen gracias a la red de modo por defecto (25). Esta red incluye principalmente el lóbulo parietal

inferior, precúneo (o lóbulo parietal superior), corteza cingulada posterior, prefrontal medial, frontales laterales y temporales activándose en estado de reposo (26). Los daños en estas regiones pueden alterar la integración multisensorial de la información espacio-movimiento para la percepción del movimiento propio, la cognición espacial, generando problemas de navegación (27, 28). La disminución de la conectividad funcional en el precúneo podría dificultar a un paciente con MPPP tener una percepción espacial clara, lo que agravaría sus síntomas de mareo (29).

### **3.3 PRUEBAS DE NAVEGACIÓN ESPACIAL Y SUS ESTRATEGIAS.**

Las pruebas de laberintos virtuales han demostrado ser útiles para identificar en humanos y animales distintas estrategias de navegación, para así reconocer sus sustratos neuronales subyacentes. Comúnmente se han estudiado dos tipos: egocéntricas y aloécnicas (16, 30, 31). Las estrategias egocéntricas utilizan la información del propio cuerpo y las relaciones vectoriales para la navegación, mientras que las estrategias aloécnicas se basan en la información espacial entre estímulos externos. (24, 32).

En experimentos de Ohnishi y cols. descubrieron que los buenos navegantes mostraban una mayor implicación del hipocampo que los malos. Estos en cambio, mostraban más activaciones en el córtex parietal que los buenos navegantes (33). Se ha argumentado que, aunque la corteza parietal puede servir para varios tipos de marcos de referencia, en consonancia con su papel en la integración sensoriomotora, en la navegación aloécnica participan estructuras del lóbulo temporal, parahipocampal, y tálamo (34). Los datos actuales son coherentes con estos hallazgos en el sentido de que la estrategia más exitosa, al menos para la tarea del laberinto acuático, parece favorecer un marco de referencia tipo aloécnico (30).

Curiosamente, tanto las ratas (35, 36) como los humanos (37, 38, 39) con lesiones bilaterales del hipocampo conservan ocasionalmente la capacidad de navegar hasta ubicaciones objetivo, recordadas sin repetir rutas específicamente aprendidas, pero sólo cuando el entorno es simple, no dinámico y está bien aprendido. En su lugar, esta estrategia podría estar controlada por regiones más directamente implicadas en la transformación de la información visual egocéntrica en acción motora, con la corteza parietal posterior (CPP) propuesta como un centro esencial para esta transformación (40, 41).

Por lo tanto, al reportar en pacientes con MPPP mayores alteraciones en las regiones cerebrales que procesan señales multisensoriales, que son fundamentales para la detección del movimiento propio, la estabilidad postural y la orientación espacial (42, 43, 44) resultaría interesante explorar si es que efectivamente en pacientes con MPPP presentan una condición clínica de disfunción de integración sensorial o DIS.

### 3.4 DISFUNCIÓN EN INTEGRACIÓN SENSORIAL.

La integración sensorial (IS) es un proceso neurobiológico, donde nuestro cerebro procesa la información de diferentes modalidades sensoriales, como el tacto, la vista, el oído, el olfato, el gusto, el equilibrio y la posición corporal, para generar una percepción unificada del mundo exterior (45, 46). Este proceso también implica habilidades cognitivas como el aprendizaje, la toma de decisiones y la atención selectiva (47, 48).

La IS se refiere al funcionamiento del cerebro para procesar eficientemente la información sensorial (49). Involucra varias etapas, como el *registro*, *la modulación*, *la discriminación* y *la organización* de la información entrante, lo que permite respuestas motoras y conductuales adecuadas al contexto (50). A menudo se confunde con la 'integración multisensorial' (51), que se centra en respuestas unisensoriales y comparaciones con respuestas en condiciones combinadas (52, 53). Sin embargo, la IS es un proceso más amplio que implica también la capacidad de integrar multisensorialmente (54).

Existen trastornos clínicos relacionados con la IS en adultos y en individuos sin diagnóstico clínico (55 - 60). Aunque aún no se consideran diagnósticos oficialmente, el manual ICDL-DMIC los ha reconocido como condiciones clínicas relacionadas con el procesamiento y la regulación sensorial (61).

La IS se desarrolla a lo largo de la vida y puede ser influenciada por experiencias enriquecedoras y estímulos multisensoriales (62, 63). La crianza y la estimulación táctil positiva en la infancia temprana pueden afectar la respuesta al estrés (64). Factores ambientales prenatales y postnatales tempranos también juegan un papel en el desarrollo de desafíos en la integración sensorial (65 - 69).

La disfunción en modulación sensorial (DMS) es considerado como un subtipo de disfunción en la integración sensorial, que se produce cuando hay una falla en la etapa de *modulación sensorial* (70). Un individuo con DMS procesa de manera deficiente el grado, la naturaleza o la intensidad de uno o varios estímulos sensoriales y se manifiesta en dos patrones de conducta distintos: 'hiper-responsividad sensorial', donde los estímulos no dolorosos se perciben como molestos, desagradables o incluso dolorosos, e 'hipo-responsividad sensorial', donde los estímulos no se perciben o se registran con baja intensidad. Ambos patrones de respuesta sensorial afectan la funcionalidad en la vida diaria del individuo (71, 72).

El DMS está relacionado con deficiencias en regiones clave del procesamiento sensorial, como el tálamo, la corteza prefrontal medial, la corteza motora primaria, el giro cingulado anterior, la amígdala central, el estriado dorsal, el núcleo dorsal del rafe y el hipocampo (73). El sistema límbico, en particular, juega un papel importante (74), con lesiones en diferentes regiones que resultan en reacciones exageradas, dificultades en la navegación (75), conductas agresivas y cambios en la respuesta sensorial (76, 77). Además, la formación reticular desempeña un papel crucial en la recepción sensorial y la regulación de los

niveles de excitación y sueño. Estas regiones procesan estímulos subconscientemente y desencadenan respuestas de "lucha o escape" (78).

La investigación de Schneider y cols. estableció una conexión entre el estrés prenatal y la hipersensibilidad táctil en primates, relacionándola con una alteración en la actividad dopaminérgica estriatal (79). Fue respaldado también en estudios en humanos realizados por Keuler y cols. quienes encontraron que la hipersensibilidad táctil y auditiva tenía una base hereditaria, estaba influenciada por el entorno prenatal y se correlacionaba con emociones negativas y miedo (80).

La DMS puede estar relacionada con desequilibrios en la excitación e inhibición celular, donde las entradas sensoriales compiten para modular la actividad de las neuronas y afectar la señal de la información (81, 82). Las células parvalbúmina-positivas gabaérgicas desempeñan un papel importante al regular la inhibición precisa y rápida de las células postsinápticas, lo que influye en la retroalimentación y la ganancia de las entradas sensoriales (83). Estas células reciben conexiones locales densas y conexiones de largo alcance (84), lo que sugiere que podrían ser un factor clave en la DMS. Los neurotransmisores también desempeñan un papel importante en la modulación sensorial (85), como la serotonina, que se cree que disminuye la ganancia neuronal y reduce la respuesta de sobresalto ante estímulos auditivos, como se ha visto en ratas (86).

En pacientes con DMS, del subtipo de hiper- responsividad, se observan respuestas de lucha-huida ante estímulos no dolorosos (70). Esto podría deberse a una regulación parasimpática atípica y una "sobreactividad" simpática, lo que afecta su capacidad de autorregulación y manejo de estímulos ambientales (87). También muestran una habituación más lenta a estímulos repetitivos y una menor capacidad de control sensorial en comparación con individuos sin DMS (88-91). Estos problemas sensoriales persisten en el tiempo y se observan en niños con hiper- responsividad, quienes se sienten abrumados en entornos con múltiples estímulos (91 – 94). Además, se han identificado alteraciones en la conectividad de la materia blanca en áreas cerebrales específicas (95 – 98) y una mayor actividad en el sistema límbico y la corteza sensorial primaria durante los desafíos sensoriales en personas en el espectro autista (99).

En resumen, si el déficit en MPPP radicara en un trastorno de las funciones de navegación espacial, a nivel hipocampal, entonces los pacientes con esta patología tendrían un desempeño igualmente deficiente al realizar un laberinto de agua de Morris usando realidad virtual, como ocurre en otras enfermedades, como el Alzheimer o Parkinson, donde independiente de si ocupan una modalidad u otra, los pacientes se desempeñan deficientemente en tareas de navegación espacial (100- 102). Se plantea además que la DMS pueda ser un factor central en la fisiopatología de MPPP, si los patrones de hiper o hipo-responsividad se correlacionan con déficits en pruebas de navegación, esto respaldaría la idea de que MPPP es una disfunción en la integración sensorial.



#### **4. HIPÓTESIS Y/O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

##### **Pregunta:**

¿Los pacientes con Mareo Perceptual Postural Persistente (MPPP) tienen más dificultades para navegar espacialmente que los pacientes con otros trastornos vestibulares y personas sanas? ¿La realidad virtual mejora la navegación espacial en los pacientes con MPPP y hay alguna relación entre su rendimiento y su patrón de procesamiento sensorial (hiper o hipo- responsivos)?

##### **Hipótesis:**

Los pacientes con MPPP muestran un mayor deterioro en su capacidad de navegación espacial en la modalidad 'no inmersiva' en comparación con controles. Sin embargo, este deterioro es menor en la modalidad 'inmersiva' (realidad virtual). A su vez, estos rendimientos están relacionados con las dificultades en el procesamiento sensorial de los pacientes.

#### **5. OBJETIVOS**

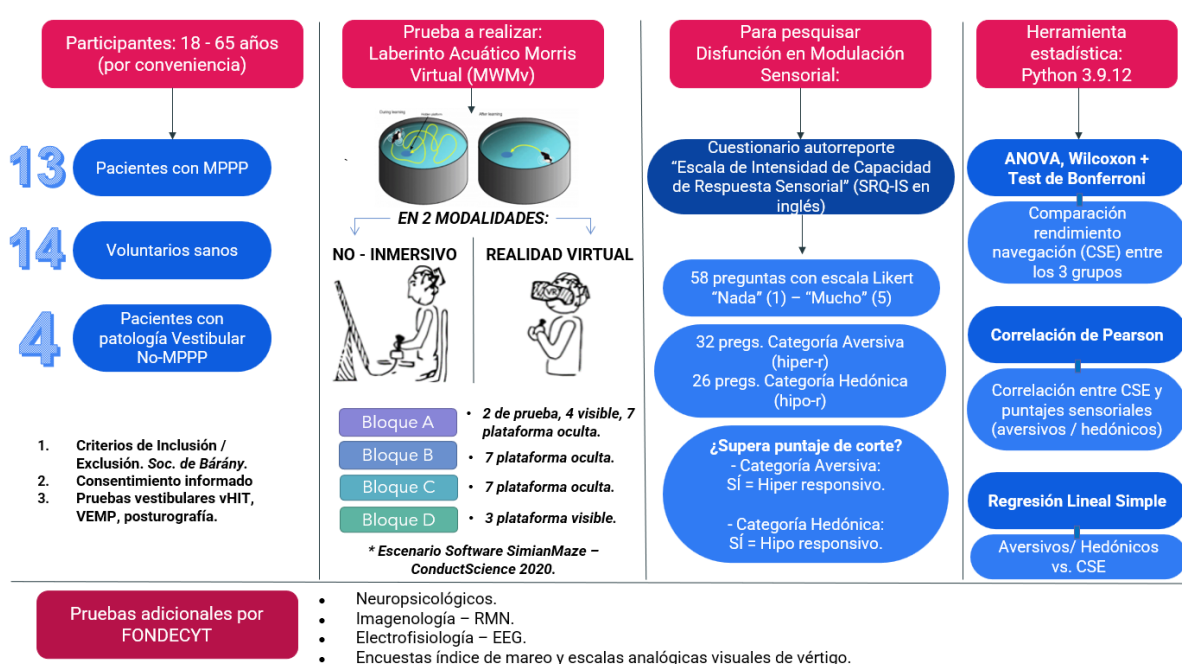
##### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Comparar los rendimientos de navegación espacial a través de la prueba de laberinto acuático de Morris virtual realizadas en dos modalidades distintas: no-inmersivo (frente a monitor) e inmersivo (realidad virtual), y correlacionar estos rendimientos con sus patrones de procesamiento sensorial, en tres grupos de sujetos: pacientes con MPPP, pacientes con neuritis vestibular sin MPPP, y voluntarios sanos.

##### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Cuantificar los rendimientos de navegación espacial en la prueba de laberinto acuático de Morris virtual, utilizando los indicadores de error de búsqueda acumulado (CSE).
- 2) Comparar estos rendimientos en las dos modalidades distintas: no-inmersivo (frente a monitor) e inmersiva (realidad virtual), por grupo.
- 3) Calcular las puntuaciones de responsividad sensorial para cada patrón sensorial (ya sea de hiper e hipo responsividad) a través de un cuestionario de autorreporte 'Escala de Responsividad Sensorial' (*Sensory Responsiveness Questionnaire – Intensity Scale, SRQ-IS*).
- 4) Clasificar a los sujetos según puntaje de corte del cuestionario, si presentan el diagnóstico formal de disfunción en procesamiento sensorial, específicamente en el subtipo de desorden en la modulación sensorial.
- 5) Correlacionar los rendimientos de navegación espacial con los patrones de procesamiento sensorial en los grupos mencionados.

## 6. DISEÑO EXPERIMENTAL



## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño de Investigación:** Tipo estudio transversal de casos vs. control. Muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia.

**Participantes.** Criterios de inclusión para todos los grupos fueron de: edad de 18 a 65 años, sin antecedentes neurológicos, ni de trauma encefálico.

**Forma de reclutamiento:** se utilizó un muestreo de conveniencia para reclutar a pacientes para el Grupo MPPP. Los candidatos se identificaron como sujetos potenciales entre los pacientes que consultaron por mareos persistentes en un departamento de otorrinolaringología dentro de la Clínica Alemana de Santiago y Hospital San Juan de Dios. Los grupos con patología vestibular no-MPPP y los voluntarios sanos son reclutados por medio de un muestreo dirigido que se asemejan con el grupo MPPP en edad, género y nivel educativo.

### 7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Grupos MPPP: 20 sujetos que cumplieron con los criterios clínicos formales para Mareo Perceptual Postural Persistente (MPPP), que corresponden a: a) mareos, inestabilidad o vértigo no rotatorio, estando presente la mayoría de los días, durante al menos 3 meses o más; b) síntomas presentes, pero

sin causa específica, exacerbadas por postura erguida o estímulos visuales en movimiento (o complejos), y por movimiento activo o pasivo; c) Los síntomas causan importante angustia o deterioro funcional.

- Grupos controles voluntarios sanos: 20 sujetos sin historial de vértigo, ni mareo, ni otro desorden otoneurológico.
- Grupos controles vestibulares no-MPPP: 20 sujetos que completaron otros diagnósticos distintos a MPPP, decretados por la Sociedad Bárány de trastornos vestibulares, como neurinitis vestibular, enfermedad de Ménière o Migraña vestibular.

## 7.2 PRUEBAS ADICIONALES QUE SE APLICAN EN EL PROYECTO DE FONDECYT

Dentro del contexto del proyecto de investigación FONDECYT INICIACION, se realizaron otras pruebas que no son de consideración para los aspectos esenciales de este proyecto en particular.

- ✓ Neuropsicológicos tales como: Test de Ansiedad de Rasgo y Estado (STAI), Test de sintomatología depresiva (BDI), test de función cognitiva general (MOCA), Test de Rey de 15 palabras y figuras complejas, subtest de capacidad de memoria de la batería de inteligencia WAIS-IV, y finalmente ítems seleccionados de la Batería de Percepción espacial y visual de objetos (VOSP).
- ✓ Imagenología: evaluación morfológica por resonancia magnética (RMN).
- ✓ Electrofisiología: electroencefalografía (EEG).
- ✓ Vestibulares: video impulso cefálico (vHIT), potenciales evocados vestibulares (VEMP) y posturografía.
- ✓ Adicionales: Índice de Mareo, y Escalas analógicas Visuales de Vértigo y Mareo.

## 7.3 PRUEBAS DE NAVEGACIÓN ESPACIAL LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS VIRTUAL (MWMv)

La prueba de laberinto acuático se realizó en dos modalidades distintas: primero en contexto no-inmersivo, donde estando frente a monitor y utilizando un joystick, navegaron hacia el objetivo. El segundo contexto es la Realidad Virtual, simulando al Laberinto Acuático de Morris virtual o Maze Water Morris (MWMv) mostrada en la **Figura 1**, en la cual, los sujetos debieron navegar en una piscina circular virtual donde se encontraban algunas imágenes en las paredes, dando pistas donde podría estar ubicado el objetivo al cual debieron llegar, en este caso, una plataforma roja, con un recorrido que inició desde distintos puntos.

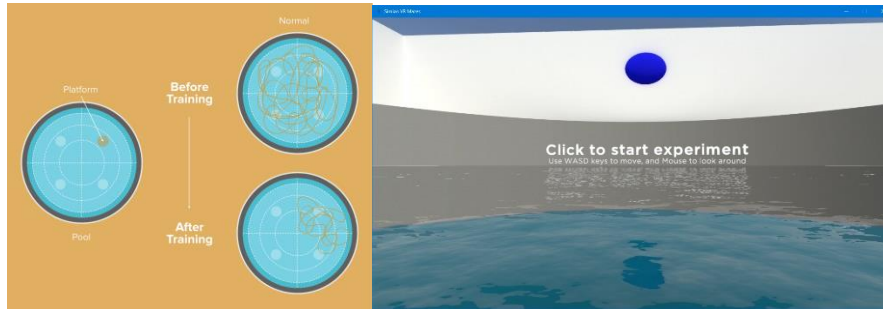


Fig. 1. El entorno del Laberinto Acuático de Morris. Fuente: Sitio Web de MazeEngineers

#### 7.4 PROCEDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL

Se instruyó a los sujetos para que completaran el protocolo de MWMv, mientras utilizaron ya sea un auricular de realidad virtual (HTC Vivo Cosmos, 2020), o con un monitor y joystick portátil, con el que se realizó el control de navegación en ambas modalidades. El escenario virtual fue simulado por el Software *Morris Water Maze – Simian Maze – ConductScience 2020*.

El escenario consistió en una sala cuadrada de 1 x 1 unidad virtual de distancia, con dimensiones de “norte a sur” y “este a oeste”. Para las señales visuales, había cuatro paredes con claves visuales, que cubren 0,4 unidades virtuales de distancia, colocadas al centro de esta: al norte un barco, al este una flor, al sur una tortuga, y al oeste un cielo estrellado. Las imágenes son fijas, siempre en la misma posición. Dentro de la sala se simula a una piscina redonda de 0,8 unidades virtuales de diámetro.

El protocolo de la prueba de MWM virtual (103-105) consistió en 30 ensayos divididos en cuatro bloques:

- Bloque A: dos intentos con nado libre, otros cuatro intentos de nadar hacia la plataforma roja visible (total de 6 ensayos de ‘prueba’), y finalmente siete intentos de navegar hacia la plataforma oculta (de inicio en un punto fijo).
- Bloque B: siete intentos de nado hacia la plataforma oculta en el mismo lugar (siempre inician en un punto fijo).
- Bloque C: siete intentos de nado hacia la plataforma oculta con inicios en lugares al azar.
- Bloque D: tres intentos de nado hacia la plataforma visible.

#### 7.5 REGISTRO DE CAPACIDAD DE RENDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL

Una de las métricas más sensibles para medir el rendimiento, es la de “proximidad de Gallagher”, o error de búsqueda acumulado (CSE) (104). El CSE es la suma de la distancia media entre el sujeto y el objetivo en cada segundo que el sujeto navega durante un único ensayo. Incluso cuando un sujeto está navegando en las proximidades del objetivo, si no encuentra el objetivo, recibe una puntuación de CSE más baja que un sujeto que navega lejos del objetivo.

## 7.6 CUESTIONARIO DE AUTORREPORTE DE RESPONSABILIDAD SENSORIAL (SRQ-IS)

Para medir clínicamente la existencia de disfunción en procesamiento sensorial en adultos, se han utilizado diversos cuestionarios principalmente de autorreporte (106-108), y para este estudio se seleccionó la “Escala de Intensidad de Capacidad de Respuesta Sensorial” (*Sensory Responsiveness Questionnaire Intensity Scale*, SRQ-IS, 2009) (109).

Es un cuestionario de autorreporte para adultos, que evalúa las respuestas a las sensaciones diarias, y tiene el objetivo de identificar clínicamente la presencia de una disfunción en modulación sensorial. La escala consta de un total de 58 ítems que representan situaciones típicas durante la vida cotidiana. Cada situación involucra un estímulo sensorial en una modalidad que incluye estímulos: auditivos, visuales, gustativos, olfativos, vestibulares y somatosensoriales. Los ítems están redactados de manera que atribuyen una categoría Hedónica/Aversiva a la situación (por ejemplo, un ítem de la categoría Aversiva sería: “*me molesta cómo se siente la ropa nueva*”; Ítem de categoría Hedónica sería como: “*me gustan los ruidos fuertes, como una aspiradora y trabajos de construcción*”). El participante califica la intensidad de la respuesta hedónica/aversiva a la situación usando una escala Likert, de 5 puntos, siendo que 1 es “nada” y 5 es “bastante”.

Del total de 58 ítems, hay 32 preguntas que corresponden a la categoría Aversiva, mientras que 26 ítems corresponden a categoría Hedónica. Una vez contestados, se suman los puntajes y se promedian en cada categoría, teniendo dos puntuaciones diferentes.

Para identificar si los sujetos presentan DMS, se realiza una suma entre su puntaje promediado y 2 desviaciones estándar (media + 2 desv. estándar) por cada categoría, y según el puntaje de corte determinado por la autora del SRQ-IS se catalogan con el subtipo de:

- Patrón de hiper- responsividad, se determina cuando supera el puntaje de corte de la categoría Aversiva, un valor de  $1.87 + 0.52$  (2.39).
- Patrón de hipo- responsividad, se determina cuando supera el puntaje de corte de la categoría Hedónico, un valor de  $2.10 + 0.66$  (2.73).

Los sujetos que puntuaban más alto que los puntajes de corte en una de las categorías, se consideraban clínicamente como adultos con DMS, del subtipo correspondiente, ya sea de hipo o hiper responsividad. Se ha demostrado que el SRQ-IS tiene validez de contenido, criterio y constructo, así como consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach = 0,90-0,93) y fiabilidad test-retest ( $r = 0,71- 0,84$ ;  $p < 0,001-0,005$ ) (109).

#### **7.7 ACTA DE APROBACIÓN DE ÉTICA.**

Proyecto FONDECYT de iniciación N° 11200469, aprobado el Acta de Ética, por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, N° 212-2020, archivo acta N° 099.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó con módulos de análisis estadísticos *stats.model* para Python 3.9.12. Se tomó una muestra de 31 participantes con un rango de edad de entre 18 a 65 años, de los cuales, según los criterios establecidos por la sociedad de Bárány, 13 personas pertenecen al “grupo MPPP”; otras 14 personas que presentaban síntomas vestibulares, pero no relacionados al trastorno MPPP se catalogaron dentro del “grupo Vestibular”; y finalmente unas 4 personas sanas, que se ofrecieron como voluntarios para participar del estudio, pertenecen a “grupo Voluntarios sanos”.

Un fenómeno ocurrido durante el estudio es que muchos de los pacientes no toleraron la realidad virtual, manifestando síntomas de mareo, náuseas y malestar en general. Recordemos que, durante la prueba de navegación espacial, había 4 bloques (A, B, C, D) de los cuales en los bloques B y C, eran los más desafiantes ya que el objetivo (plataforma) se encontraba oculta. Del total de la muestra, 7 sujetos no lograron llegar hasta el bloque C ( $n=4$  grupo MPPP, y  $n=3$  grupo Vestibular), incluso 4 sujetos debieron suspender durante bloque B.

Por lo tanto, se decidió realizar comparaciones entre No-Inmersivo y Realidad Virtual solo entre aquellos sujetos que lograron completar el bloque B, excluyendo por ende, a 4 pacientes quienes presentaban el diagnóstico de MPPP ( $n=2$ ) y migraña vestibular no-MPPP ( $n=2$ ). En resumen, se procedió el análisis estadístico entre grupos y su puntaje CSE con una muestra total de 27 participantes (MPPP  $n=11$ ; Vestibulares  $n=12$ ; Voluntario Sanos  $n=4$ ).

Para comparar los puntajes CSE obtenidos por los sujetos, durante los ensayos en plataforma oculta, entre los tres grupos, se realizó análisis de varianza de dos vías (ANOVA) para comparar grupos en la totalidad de los puntajes obtenidos en las dos modalidades, y ANOVA de una vía, al comparar grupos por modalidad separada. Para encontrar si hubo específicamente diferencias significativas entre pares de grupos, se utilizó el método de Bonferroni.

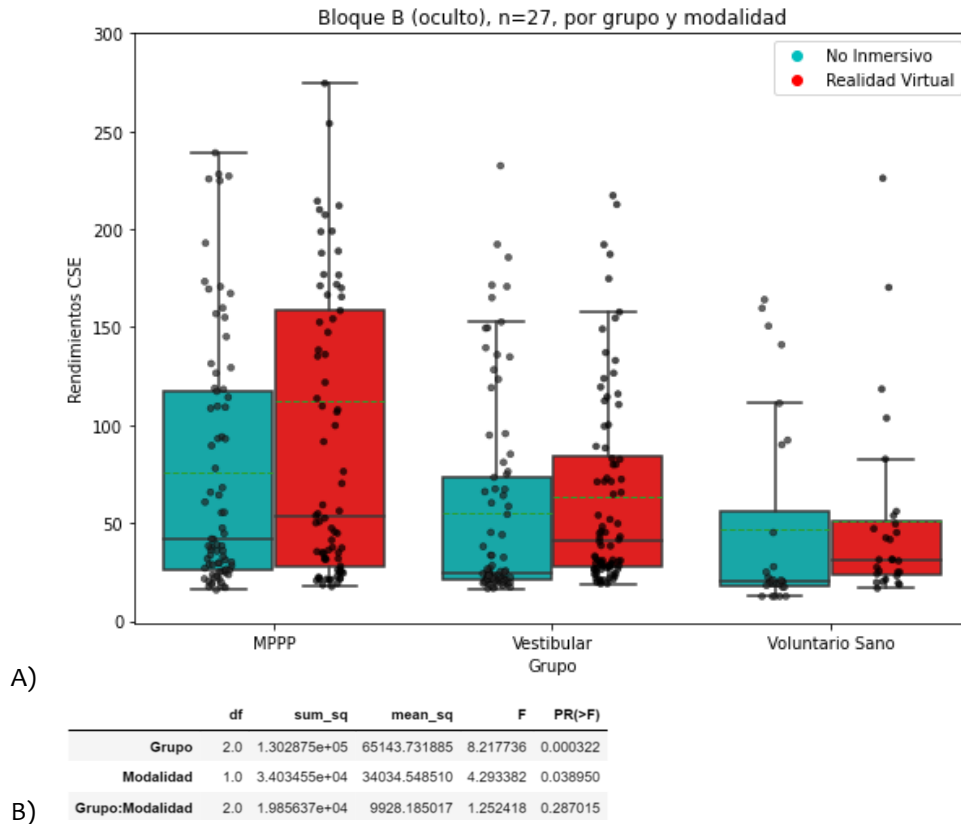
Para comparar entre los rendimientos de navegación realizados en modalidad no-inmersivo (NI) y realidad virtual (RV), se utilizó la prueba de Wilcoxon en el total de los sujetos, y luego por cada grupo, estableciendo si es que hay diferencias significativas entre dos muestras relacionadas, comparando entre sujetos que lograron completar la mayoría de los ensayos. Por lo tanto, se utilizaron los puntajes CSE obtenidos en bloque B, con la plataforma oculta. En el grupo MPPP, hubo dos sujetos que no lograron completar dos ensayos en este mismo bloque. Para abordar esta situación, se reconstruyeron los puntajes CSE de esos dos sujetos, asignándoles el valor de la mediana obtenido del mismo sujeto.

Cada sujeto obtuvo un puntaje tanto en categoría aversiva como para categoría hedónica dentro del cuestionario SRQ-IS, y al aplicar el puntaje de corte, se catalogaron como pacientes “sin disfunción”, “aversivos” o “hedónicos”. Como se dijo anteriormente, los dos últimos corresponden a presentar una condición de trastorno de modulación sensorial, del tipo “hiper o hipo-responsividad” respectivamente.

Finalmente, para el análisis de correlación entre perfil sensorial (SRQ-IS) y puntajes CSE se usaron todos los pacientes, (MPPP=13, Vestibulares=14, Voluntarios Sanos=4), usando medidas de puntajes CSE de pruebas en NI y RV, a través de una regresión lineal simple y el coeficiente de correlación de Pearson. Se analizó también en forma aislada los resultados sólo del bloque B, utilizando métodos de regresión lineal simple y correlación de Pearson. Se analizó en conjunto, luego separando por grupo, por cada modalidad, y por cada categoría sensorial. Los coeficientes de correlación se interpretaron como poca o ninguna relación:  $\leq 0,25$ , aceptable:  $0,26-0,50$ , moderada a buena:  $0,51-0,75$  y buena a excelente:  $>0,75$ .<sup>35</sup> El nivel de significación para todos los análisis se fijó  $\alpha$ -priori en  $p \leq 0,05$ .

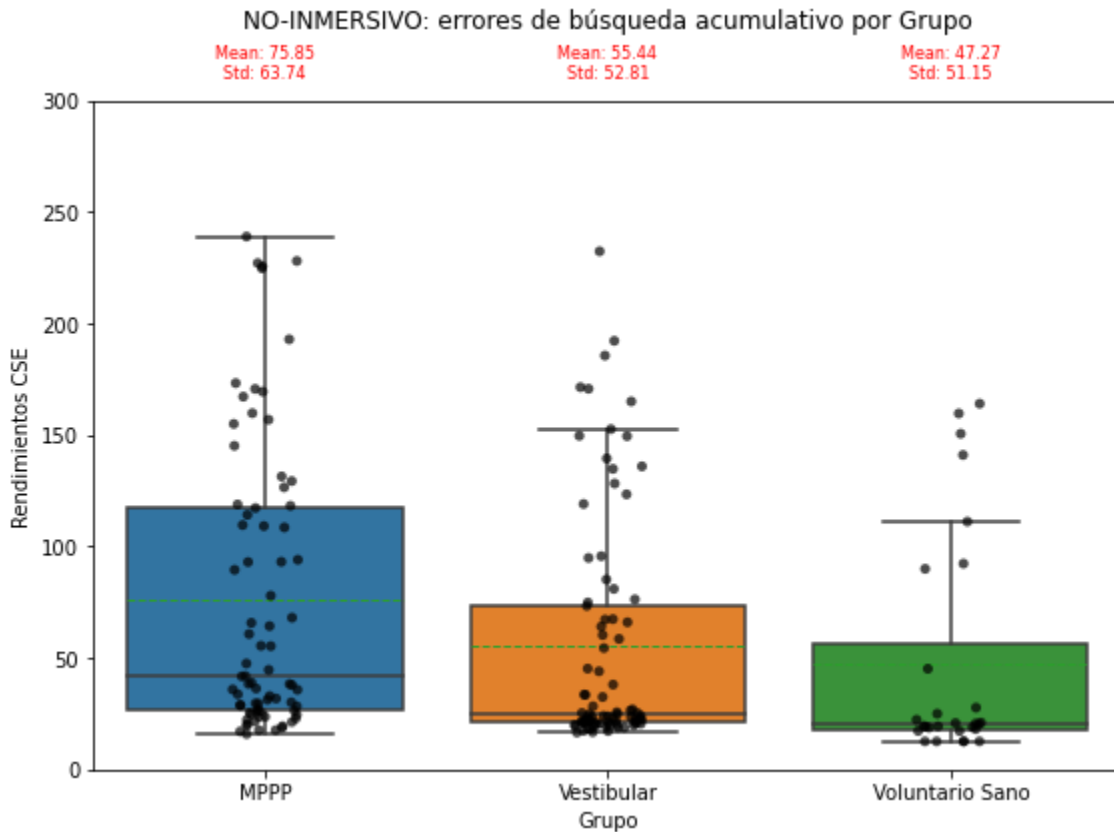
## 9. RESULTADOS

Se realizó la comparación rendimientos de navegación espacial en grupo MPPP con grupos control (Vestibular y Voluntario Sanos), según el tipo de modalidad realizada (no-inmersivo y realidad virtual), y con sus diferencias entre estas dos. Si además con esta diferencia se correlaciona con sus patrones de procesamiento sensorial, ya sea de tipo aversivo o hedónico.



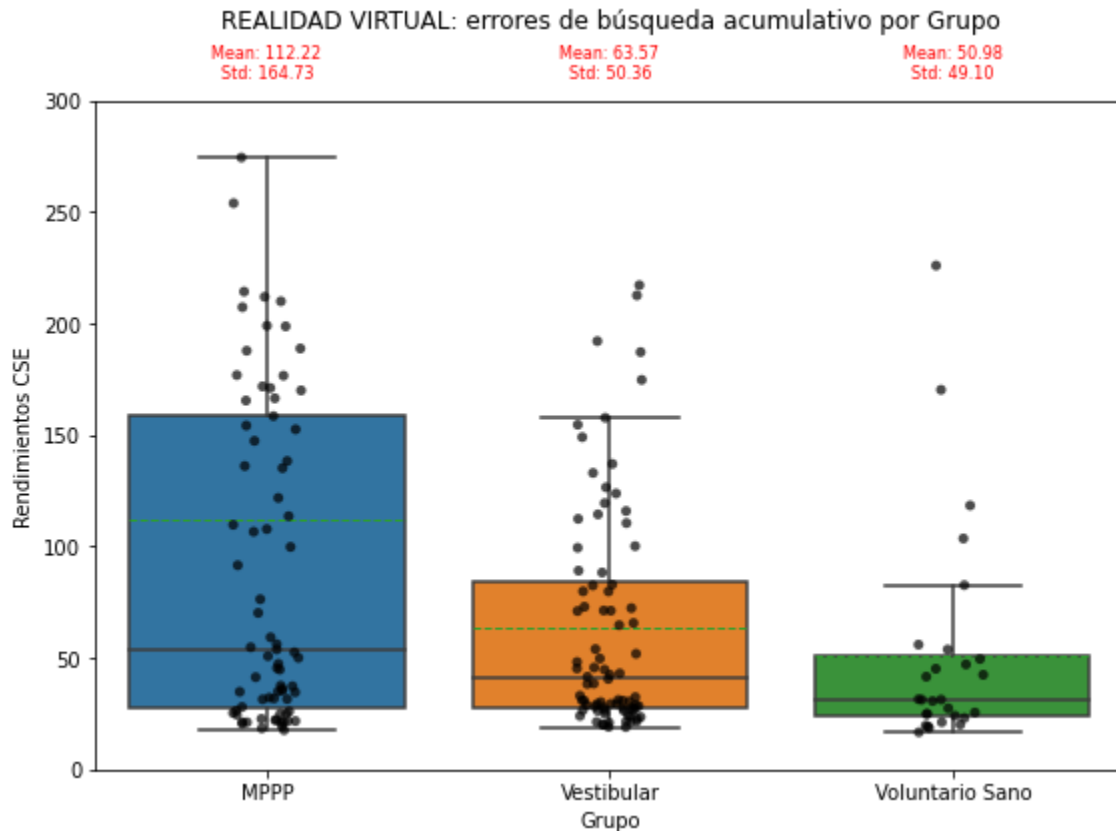
**Figura 1.** Rendimiento acumulativo de errores de búsqueda (CSE) durante la prueba de plataforma oculta del bloque B, en MWMv, en los grupos MPPP, Vestibular y Voluntarios Sanos. Un CSE mayor refleja un rendimiento más pobre en la navegación espacial. A) Gráfico de caja de los rendimientos navegación espacial, por cada modalidad realizada (no-inmersivo en azul, y realidad virtual en rojo) que muestra los rendimientos CSE obtenidos por cada ensayo realizado por cada sujeto según el grupo al que pertenece. B) La diferencia entre cada grupo por ambas modalidades fue significativa (ANOVA de dos vías) habiendo un efecto significativo por la variable Grupo ( $p=0.00032$ ), y Modalidad ( $0.038$ ), sin efecto entre estas dos últimas variables ( $p=0.3$ ) sobre los puntajes CSE. Se utiliza análisis pareado con rangos de Wilcoxon, entre sujetos encontrando diferencias CSE entre NI y RV ( $p=0.011$ ), al separar por grupo se encontraron diferencias significativas en grupo Vestibular ( $p=0.05$ ). \*Líneas discontinuas verdes muestran la media, mientras que las líneas negras continuas, la mediana. \*df: grados de libertad, sum\_sq: suma de cuadrados, mean\_sq: media de los cuadrados, F: estadístico F, PR(>F): valor P, Dif. Medias: diferencias de medias.

En el gráfico de caja (**Figura 1**) se presentan los resultados de CSE para cada modalidad y por grupo. Se observó una diferencia significativa entre los grupos por ambas modalidades, específicamente en la variable Grupo se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0032$ ), lo mismo al realizar la comparación por la variable Modalidad ( $p=0.038$ ).



**Figura 2.** Modalidad No-Inmersivo. Gráfico en caja: rendimientos CSE obtenidos en cada intento en la plataforma oculta, para la modalidad no-inmersivo, en los grupos MPPP (azul), Vestibular (naranja) y Voluntarios Sanos (verde). Hay diferencias significativas (ANOVA,  $p=0.026$ ), pero sin diferencias por la prueba de Bonferroni entre pares de grupos. Arriba del gráfico están detallado las medias y desviaciones estándar: Grupo MPPP, media= 75.85, DE=63.74; grupo Vestibular, media 55.44, DE=52.81; grupo Voluntario Sano, media 47.27, DE=51.15. Líneas discontinuas verdes muestran la media, mientras que las líneas negras continuas, la mediana. \*Mean: media; std: desviación estándar.

Evaluando las diferencias por cada modalidad por separado, se realiza el ANOVA de una vía, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre grupos, de los rendimientos CSE realizados en la modalidad NI (**Figura 2**, ANOVA,  $p=0.026$ ), sin embargo, al comparar pares de grupos con prueba de Bonferroni, no se encontraron diferencias significativas. Estos resultados sugieren que los pacientes con MPPP presentan un peor rendimiento en la modalidad No-Inmersivo en comparación con los grupos de control (Voluntarios Sanos y pacientes con otros trastornos vestibulares) durante las pruebas de navegación espacial utilizando el Laberinto Acuático de Morris virtual.

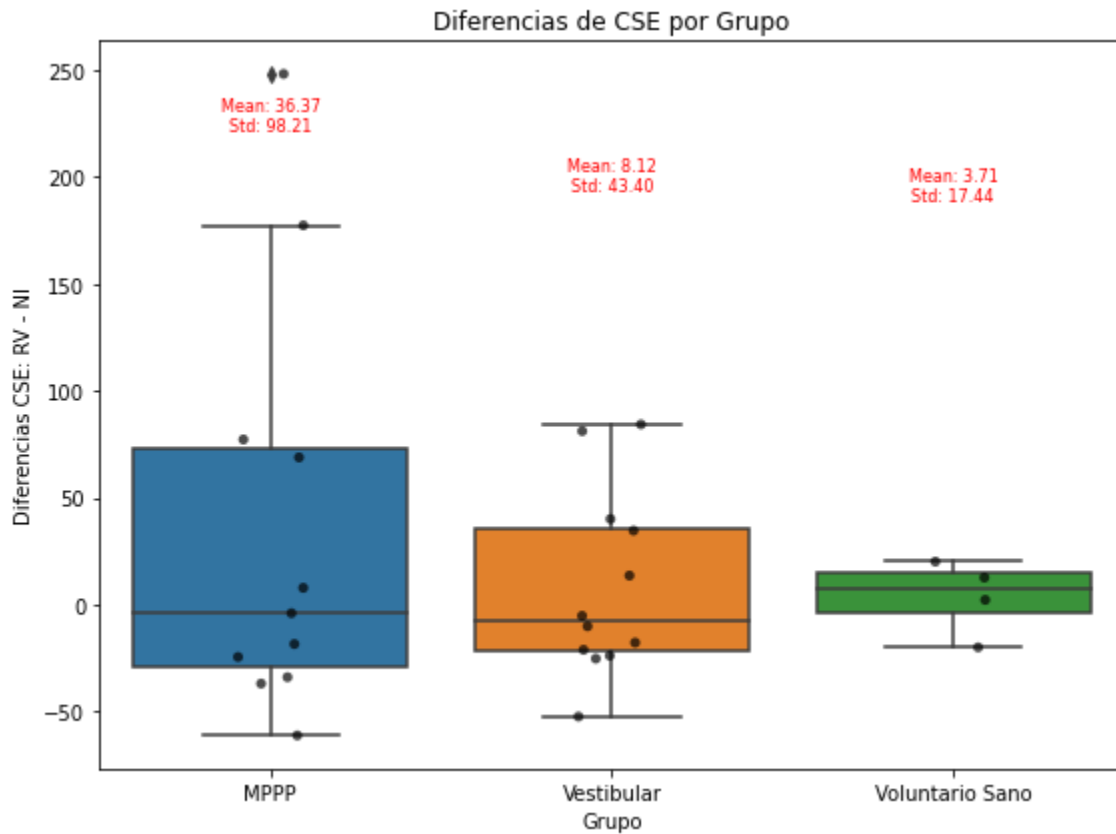


**Figura 3.** Modalidad Realidad Virtual. Gráfico en caja: rendimientos de CSE obtenidos en cada intento en la plataforma oculta, para la modalidad Realidad Virtual, en los grupos MPPP (azul), Vestibular (naranja) y Voluntarios Sanos (verde). Hay diferencias significativas (ANOVA,  $p=0.0076$ ), y en pares de grupos se encontraron diferencias entre MPPP y Vestibular (Bonferroni,  $p=0.010$ ). Arriba del gráfico están detallado las medias y desviación estándar: Grupo MPPP, media 112.22, desviación estándar (DE) =164.73; grupo Vestibular, media 63.57, DE=50.36; grupo Voluntario Sano, media 50.98, DE=49.10). \*Líneas discontinuas verdes muestran la media, mientras líneas negras continuas, la mediana.

Por otra parte, en la modalidad de Realidad Virtual (**Figura 3**), se presentan los resultados de los rendimientos de CSE de cada intento para los grupos MPPP (azul), Vestibular (naranja) y Voluntarios Sanos (verde). El análisis de ANOVA reveló diferencias significativas en los rendimientos de CSE entre los grupos ( $p=0.0076$ ), y, además, al realizar la prueba de Bonferroni para comparar pares de grupos, se encontraron diferencias significativas entre el grupo MPPP y el grupo Vestibular ( $p=0.010$ ). Es importante destacar que el grupo MPPP continuó demostrando un rendimiento aún peor en la navegación espacial en comparación con los grupos de control (diferencia de medias en grupo MPPP, entre NI y RV: 36.37).

En relación con la comparación de puntajes CSE considerando todos los grupos juntos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las modalidades NI y RV ( $W, p=0.011$ ); al analizar específicamente por grupo, se observaron diferencias significativas entre NI y RV en el grupo Vestibular

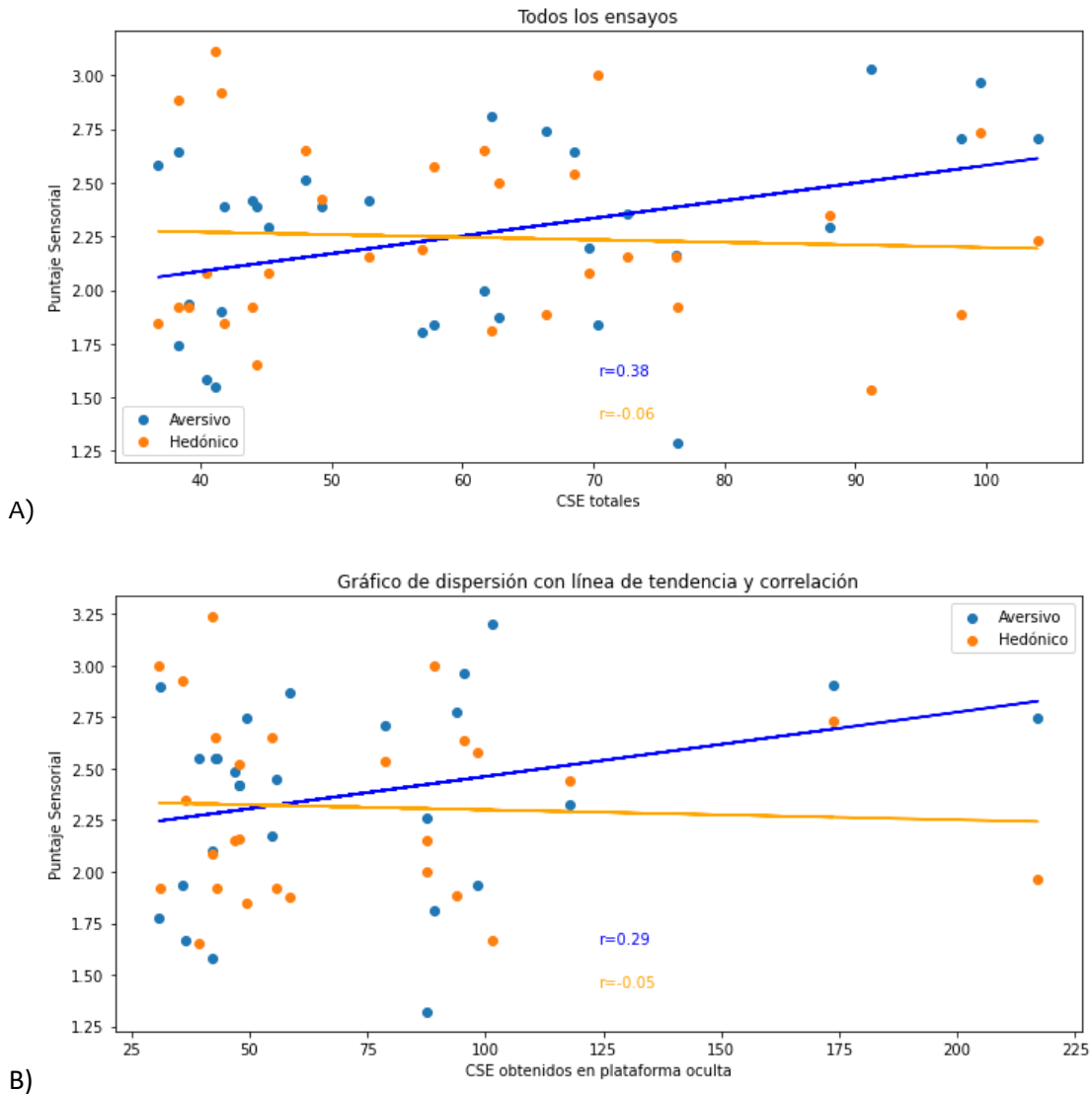
(prueba de Wilcoxon, valor-p: MPPP=0.2; Vestibular=0.05; Voluntarios Sanos=0.06). Además, se encontró que la medida de NI es significativamente menor que la de RV en los tres grupos.



**Figura 4.** Diferencias entre ambas modalidades por grupo (Realidad virtual – No inmersivo), de las medias de los rendimientos acumulativo de errores de búsqueda (CSE) durante la plataforma oculta, en navegación MWMv. Si el valor de la diferencia de CSE es mayor y positiva, indica un peor rendimiento en Realidad Virtual en comparación con No inmersivo, mientras que, si es negativo, indica un rendimiento mejorado. Gráfico de caja de las diferencias de CSE obtenidas por sujeto. Con ANOVA no hay diferencias significativas entre las Diferencias de CSE ( $p=0.6$ ). Arriba de cada caja se detallan: MPPP media=36.37, (desviación estándar (DE)= 98.21); Vestibular media =8.12 (DE=43.40); Voluntario Sano media=-3.71 (DE=17.44). \*CSE: cummulative search error, MWMv: Morris Water Maze virtual, Mean: media, Std: desviación estándar.

En la **Figura 4** se presentan las “Diferencias de CSE” entre las modalidades NI (No inmersivo) y RV (Realidad virtual) para cada grupo. Si el valor de la diferencia de CSE es mayor y positivo, indica un peor rendimiento en Realidad Virtual en comparación con No inmersivo, mientras que, si es negativo, indica un rendimiento mejor. Aunque con el análisis de ANOVA no hubo diferencias significativas entre los grupos (ANOVA,  $p=0.6$ ) por concepto de variable ‘Diferencias de CSE’, es importante destacar que las diferencias de medias entre las modalidades NI y RV fueron más pronunciadas en el grupo MPPP y Vestibulares en comparación con el grupo de Voluntario Sanos. Esto se refleja en las medias obtenidas, donde se observa que la media

de RV fue mayor en el grupo MPPP (media=36.4) en comparación con los grupos de Vestibulares (media= 8.12) y Voluntarios Sanos (media= 3.71), lo cual sugiere que grupo MPPP tuvieron peor rendimiento en RV.



**Figura 5. Ambas modalidades, separados por tipo de bloque.** Dos gráficos de dispersión con línea de regresión lineal y correlación entre patrones sensoriales (aversivo y hedónico) tanto de las medias de rendimiento CSE de los intentos totales realizados en ambas modalidades, como sólo de la plataforma oculta en bloque B. A) Totales de ensayos,  $n= 31$  sujetos: Categoría Aversiva (línea azul) se correlaciona positivamente con medias de rendimiento CSE ( $r= 0.38$ ,  $p=0.037$ ), mientras que categoría Hedónica (línea naranja) se correlaciona negativamente con medias de rendimiento CSE ( $r= -0.06$ ,  $p=0.76$ ) de cada sujeto. B) Sólo en Bloque B en plataforma oculta,  $n= 27$  sujetos: Categoría Aversiva se correlaciona positivamente con medias de rendimiento CSE ( $r=0.29$ ,  $p=0.15$ ), y en categoría Hedónica CSE se correlaciona negativamente ( $r=-0.05$ ,  $p=0.81$ ).

Para analizar específicamente los efectos de los patrones sensoriales en diferentes etapas de la prueba de laberinto acuático de Morris virtual, se evaluó la existencia de una correlación y su significancia en relación con los puntajes de CSE obtenidos en el total de los ensayos (que incluyen ensayos de nado libre, con plataforma visible y oculta). También se examinó esta correlación en el bloque B, donde la capacidad de

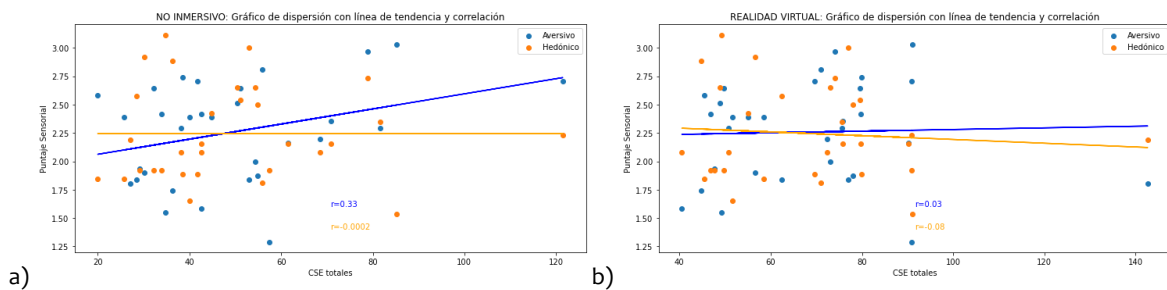
navegación espacial se mide con mayor precisión al enfrentar el desafío de encontrar la plataforma oculta. Por lo tanto, en la **Figura 5** se presentan dos gráficos de dispersión con una línea de regresión lineal y la correlación entre los patrones sensoriales "aversivo" y "hedónico". La **Figura 5A** muestra la relación con los promedios de rendimiento CSE en el total de los ensayos, mientras que la **Figura 5B** muestra la relación con los promedios de rendimiento CSE solo en el bloque B (con plataforma oculta).

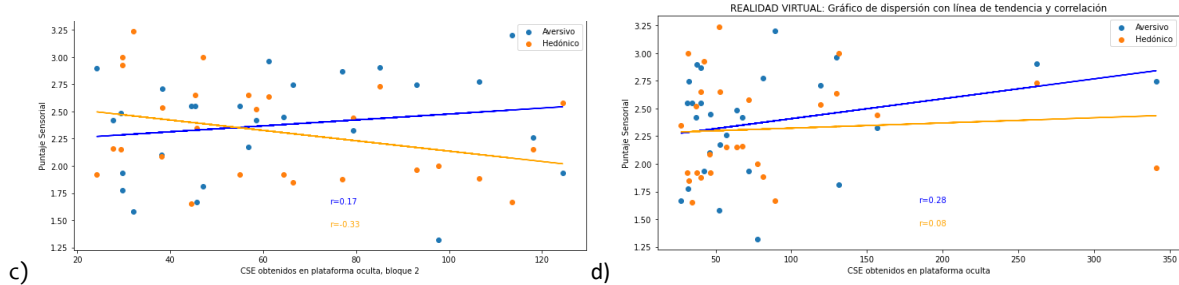
En la **Figura 5A**, en la categoría aversiva (línea azul), se observa una correlación positiva significativa con las medias de rendimiento CSE ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.037$ ). Esto indica que a medida que el valor de CSE aumenta, también lo hace el puntaje aversivo. El coeficiente de determinación ( $r$ -cuadrado) de 0.14 indica que el 14% de la variabilidad en el puntaje aversivo puede ser explicada por la variable predictora CSE.

En la **Figura 5B**, con resultados del bloque B con plataforma oculta, se observa una correlación más débil en la categoría aversiva ( $r = 0.29$ ), que no alcanza significancia estadística ( $p = 0.15$ ). Esto indica una correlación positiva débil entre CSE y el puntaje aversivo en este bloque específico, pero no se puede afirmar que sea estadísticamente significativa.

En cuanto a la categoría hedónica, tanto en la **Figura 5A** como en la **Figura 5B**, no se encuentra una relación significativa entre la variable CSE y el puntaje hedónico. En la **Figura 5A**, el valor  $p$  es 0.76, lo que indica que la relación entre CSE y el puntaje hedónico no es estadísticamente significativa. El coeficiente de correlación de Pearson es de -0.06, lo cual indica una correlación negativa débil entre el puntaje hedónico y la variable predictora CSE, pero nuevamente no es estadísticamente significativa.

En resumen, en el caso de todos los ensayos, se encuentra una relación moderada y significativa entre la variable independiente (aversivo) y la variable dependiente CSE durante todos los ensayos. Sin embargo, no se encuentra una relación significativa entre la variable independiente (hedónico) y la variable dependiente CSE en ninguno de los dos casos.



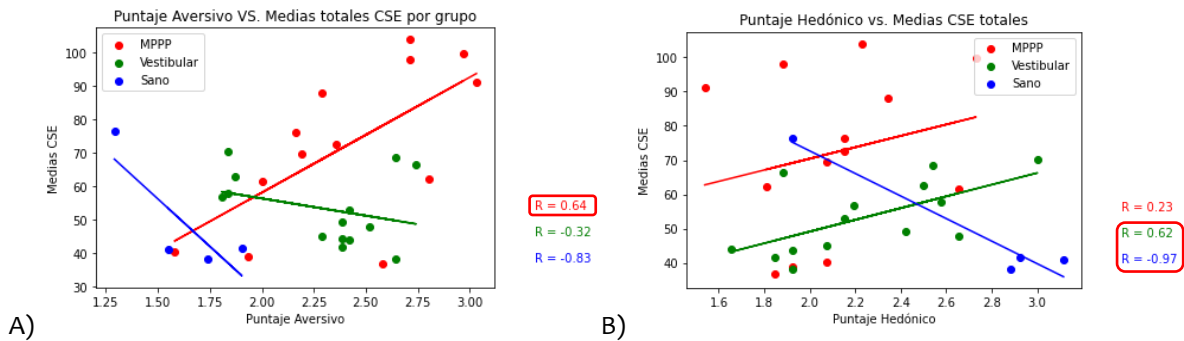


**Figura 6. Sujetos con sus puntajes CSE del total de los ensayos y en bloque B, separados por Modalidad. Gráficos de dispersión con líneas de tendencia y correlación, categoría Aversiva color azul, categoría hedónica corresponde a color naranja. Cada punto de dispersión corresponde a cada sujeto, con las medias que obtuvo en rendimientos CSE en todos los ensayos (Fig. 6A), o sólo en los ensayos del bloque B (Fig. 6B). A) Todos los bloques: Modalidad No inmersiva: Aversivo,  $r = 0.33$ ,  $p = 0.07$ ; Hedónico,  $r = -0.0002$ ,  $p = 1.0$ . B) Todos los bloques: Modalidad Realidad Virtual: Aversivo,  $r = 0.03$ ,  $p = 0.85$ ; Hedónico,  $r = -0.08$ ,  $p = 0.66$ . C) Bloque B: NI Aversivo,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.39$ ; NI Hedónico,  $r = -0.33$ ,  $p = 0.11$ . D) Bloque B: RV Aversivo,  $r = 0.28$ ,  $p = 0.16$ ; RV Hedónico,  $r = 0.08$ ,  $p = 0.7$ .**

Al analizar datos separando por modalidad (NI y RV) y por bloque (todos los ensayos, **Figura 6A y 6B**; y sólo bloque B, **Figura 6C y 6D**), no se encontraron correlaciones significativas entre las variables Aversiva y Hedónica con los rendimientos CSE en ninguna de las modalidades específicas.

En algunos casos, se observaron correlaciones entre débiles a moderadas con la categoría Aversiva, como se muestra en la **Figura 6A** para la modalidad No inmersiva en todos los bloques ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.07$ ) y en la **Figura 6D** para la modalidad Realidad virtual en el bloque B ( $r = 0.28$ ,  $p = 0.16$ ), pero estas correlaciones no alcanzaron significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

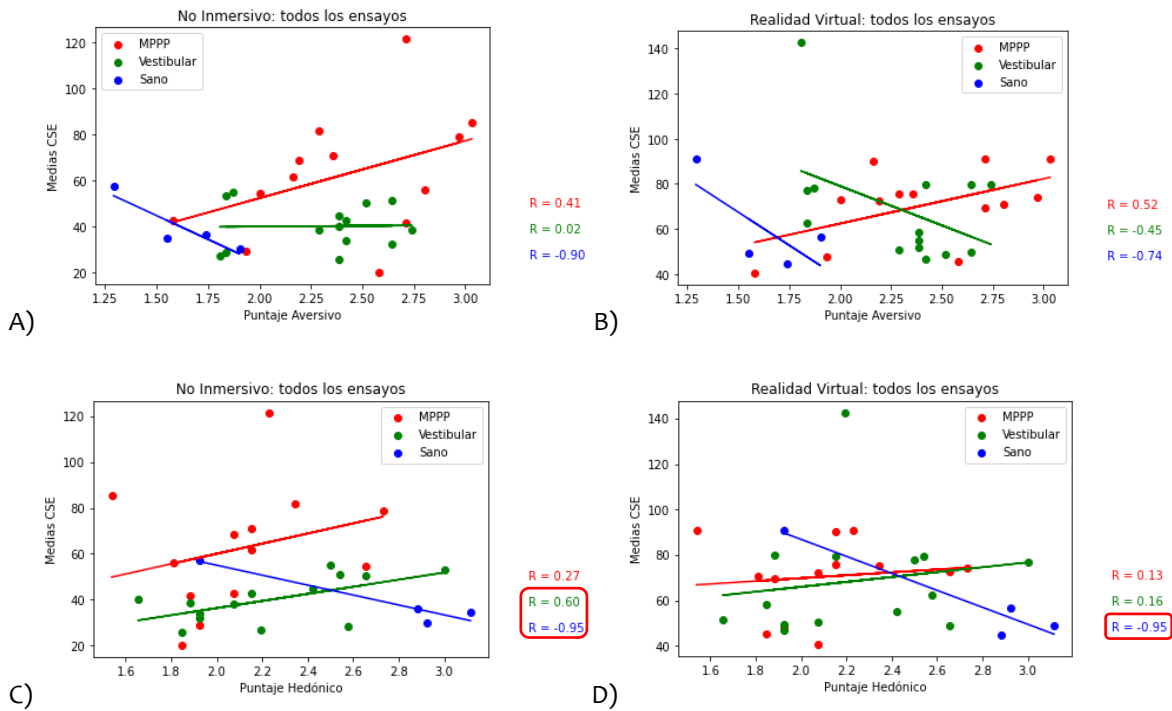
En cuanto a la categoría Hedónica, solo se encontró una correlación negativa moderada en el caso de la modalidad No inmersiva en el bloque B, como se muestra en la **Figura 6C** ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.11$ ), pero esta correlación tampoco alcanzó significancia estadística. Estos hallazgos sugieren que no se encontró una relación clara y significativa entre las variables Aversiva y Hedónica y los rendimientos CSE en los diferentes bloques y modalidades analizados en este estudio.



**Figura 7. De la totalidad de los ensayos, se separan por Grupo y Categoría sensorial.** Dos gráficos de dispersión con línea de regresión lineal y correlación ( $r$ ) entre patrones sensoriales (Figura 8 A: aversivo y Figura 8 B: hedónico) y las medias de rendimiento CSE de todos los intentos realizados por los sujetos, por grupo: MPPP (rojo), Vestibular (verde) y Voluntario Sano (azul). A) Correlación entre Puntaje Aversivo y medias de rendimiento CSE obtenidos en todos los bloques, por grupo: MPPP,  $r = 0.64$ ,  $p = 0.018$ ; Vestibular,  $r = -0.32$ ,  $p = 0.27$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.83$ ,  $p = 0.17$ . B) Correlación entre Puntaje Hedónico y medias de rendimiento CSE obtenidos en todos los bloques por grupo: MPPP,  $r = 0.23$ ,  $p = 0.44$ ; Vestibular,  $r = 0.62$ ,  $p = 0.02$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.97$ ,  $p = 0.03$ . \*Aquellos valores 'r' que están enmarcados con un rectángulo indican significancia estadística. \*CSE: cumulative search error.

Al analizar los datos separando por grupo y por categoría sensorial correspondiente, en la **figura 7**, se presenta la correlación entre el puntaje aversivo y las medias de rendimiento de CSE obtenidos en todos los ensayos para cada grupo. Se encontró una correlación positiva moderada y significativa entre el puntaje aversivo y el rendimiento de CSE para el grupo MPPP ( $r = 0.64$ ,  $p = 0.018$ ). Para el grupo Vestibular, la correlación fue negativa pero no significativa ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.27$ ). En el caso del grupo Voluntario Sano, se encontró una correlación negativa fuerte, pero no significativa ( $r = -0.83$ ,  $p = 0.17$ ).

En la **Figura 7B**, se observó una correlación débil no significativa entre el puntaje hedónico y el rendimiento de CSE para el grupo MPPP ( $r = 0.23$ ,  $p = 0.44$ ). Sin embargo, se encontró una correlación significativa para el grupo Vestibular ( $r = 0.62$ ,  $p = 0.02$ ), y para el grupo Voluntario Sano ( $r = -0.97$ ,  $p = 0.03$ ).

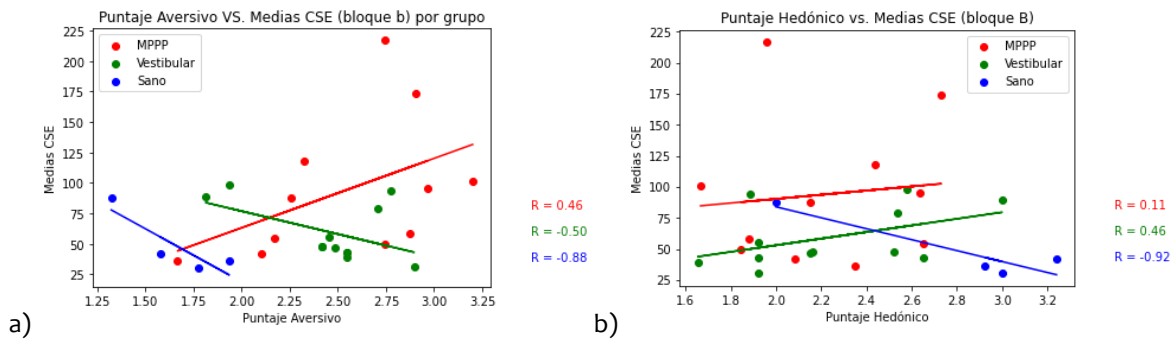


**Figura 8. De la totalidad de los ensayos, se separan por Grupo, Categoría sensorial y Modalidad.** Cuatro gráficos de dispersión con línea de regresión lineal y correlación ( $r$ ) entre patrones sensoriales (Figura 8A: aversivo y Figura 8B: hedónico) y las medias de rendimiento CSE de todos los intentos realizados por los sujetos, por grupo: MPPP (rojo), Vestibular (verde) y Voluntario Sano (azul). A y B corresponden a correlación con Puntaje Aversivo, con las medias CSE obtenidas en modalidades No Inmersivo (A) y Realidad Virtual (B). Mientras que C y D se grafica la correlación con Puntaje Hedónico con las medias CSE obtenidas en modalidades No Inmersivo (C) y Realidad Virtual (B), por grupo. A) Aversivo – NI: MPPP,  $r = 0.41$ ,  $p = 0.17$ ; Vestibular,  $r = 0.02$ ,  $p = 0.94$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.90$ ,  $p = 0.1$ . B) Aversivo – RV: MPPP,  $r = 0.52$ ,  $p = 0.07$ ; Vestibular,  $r = -0.45$ ,  $p = 0.1$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.74$ ,  $p = 0.26$ . C) Hedónico – NI: MPPP,  $r = 0.27$ ,  $p = 0.36$ ; Vestibular,  $r = 0.60$ ,  $p = 0.02$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.95$ ,  $p = 0.05$ . D) Hedónico – RV: MPPP,  $r = 0.13$ ,  $p = 0.68$ ; Vestibular,  $r = 0.16$ ,  $p = 0.57$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.95$ ,  $p = 0.05$ . \*Valores R enmarcados con rectángulo rojo indican significancia estadística.

Cuando se analizan los efectos de los patrones sensoriales sobre los rendimientos CSE de todos los ensayos en las dos modalidades NI y RV, en la **Figura 8** se muestran los siguientes resultados: en la modalidad NI con la categoría aversiva (**Figura 8A**) tiene una correlación positiva moderada, no significativa, entre el puntaje aversivo y las medias de rendimiento de CSE en el grupo MPPP ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.17$ ). No se encontraron correlaciones significativas en los grupos Vestibular y Voluntario Sano. En la misma modalidad (**Figura 8C**) pero con categoría hedónica, se encontraron correlaciones significativas entre el puntaje hedónico y las medias de rendimiento de CSE en grupos Vestibular ( $r = 0.6$ ,  $p = 0.02$ ) y Voluntario Sano ( $r = -0.95$ ,  $p = 0.05$ ).

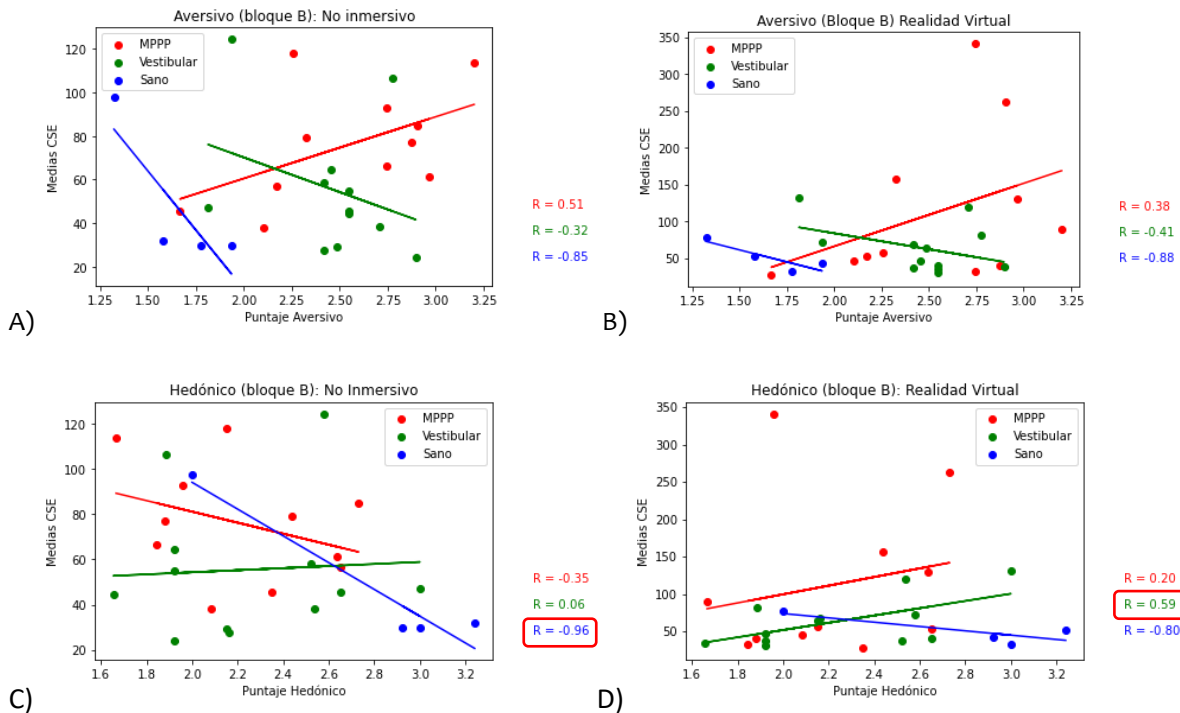
En la modalidad de Realidad Virtual con la categoría aversiva (**Figura 8B**), no se encontraron correlaciones significativas entre el puntaje aversivo y las medias de rendimiento de CSE en ninguno de los grupos, mientras que con la categoría hedónica (**Figura 8D**), se encontró una correlación positiva significativa entre el puntaje hedónico y las medias de rendimiento de CSE solo en el grupo Voluntario Sano ( $r = -0.95$ ,  $p = 0.05$ ).

En general, estos resultados sugieren que los patrones sensoriales hiper- responsivos e hipo- responsivos, pueden tener diferentes efectos en el rendimiento de CSE dependiendo del grupo de sujetos y la modalidad realizada. Estos hallazgos indican la importancia de considerar el procesamiento sensorial al analizar el rendimiento de navegación espacial en distintos grupos de sujetos.



**Figura 9. Análisis de puntajes CSE sólo en bloque B (plataforma oculta), por Grupo y por Categoría sensorial.** Dos gráficos de dispersión con línea de regresión lineal y correlación ( $r$ ) entre patrones sensoriales (Figura 8 A: aversivo y Figura 8 B: hedónico) y las medias de rendimiento CSE de todos los intentos realizados por los sujetos, por grupo: MPPP (rojo), Vestibular (verde) y Voluntario Sano (azul). A) Correlación entre Puntaje Aversivo y medias de rendimiento CSE obtenidos en bloque B, por grupo: MPPP,  $r = 0.46$ ,  $p = 0.15$ ; Vestibular,  $r = -0.50$ ,  $p = 0.10$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.88$ ,  $p = 0.12$ . B) Correlación entre Puntaje Hedónico y medias de rendimiento CSE obtenidos en todos los bloques por grupo: MPPP,  $r = 0.11$ ,  $p = 0.75$ ; Vestibular,  $r = 0.46$ ,  $p = 0.13$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.92$ ,  $p = 0.08$ .

Los hallazgos encontrados al analizar específicamente por rendimiento de navegación espacial en el bloque B, con la plataforma oculta, a través de la **Figura 9**, sugieren que los patrones sensoriales aversivos y hedónicos pueden tener alguna relación con el rendimiento en la navegación espacial, pero la fuerza y la dirección de estas correlaciones pueden variar según el grupo de sujetos. Sin embargo, dado que las correlaciones no fueron estadísticamente significativas en la mayoría de los casos, se necesita más investigación para confirmar estas asociaciones.



**Figura 10. Análisis de puntajes CSE obtenidos en bloque B, separados por Grupo, Categoría sensorial y Modalidad.** Cuatro gráficos de dispersión con línea de regresión lineal y correlación ( $r$ ) entre patrones sensoriales (Figura 8 A: aversivo y Figura 8 B: hedónico) y las medias de rendimiento CSE de los intentos realizados sólo en Bloque B, por los sujetos, por grupo: MPPP (rojo), Vestibular (verde) y Voluntario Sano (azul). A y B corresponden a correlación con Puntaje Aversivo, con las medias CSE obtenidas en modalidades No Inmersivo (A) y Realidad Virtual (B). Mientras que C y D se grafica la correlación con Puntaje Hedónico con las medias CSE obtenidas en modalidades No Inmersivo (C) y Realidad Virtual (B), por grupo. A) Aversivo – NI: MPPP,  $r = 0.51$ ,  $p = 0.10$ ; Vestibular,  $r = -0.32$ ,  $p = 0.30$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.85$ ,  $p = 0.14$ . B) Aversivo – RV: MPPP,  $r = 0.38$ ,  $p = 0.24$ ; Vestibular,  $r = -0.41$ ,  $p = 0.2$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.88$ ,  $p = 0.12$ . C) Hedónico – NI: MPPP,  $r = 0.35$ ,  $p = 0.3$ ; Vestibular,  $r = 0.06$ ,  $p = 0.9$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.96$ ,  $p = 0.04$ . D) Hedónico – RV: MPPP,  $r = 0.20$ ,  $p = 0.54$ ; Vestibular,  $r = 0.59$ ,  $p = 0.042$ ; Voluntario Sano,  $r = -0.80$ ,  $p = 0.2$ . \*Valores R enmarcados con rectángulo rojo indican significancia estadística.

En la **Figura 10**, se muestran cuatro gráficos (A, B, C y D) que representan la correlación entre los patrones sensoriales aversivo y hedónico y las medias de rendimiento CSE en diferentes modalidades, para cada uno de los grupos (MPPP, Vestibular y Voluntario Sano), durante la navegación espacial en el bloque B con la plataforma oculta.

En general, los resultados no muestran correlaciones significativas entre los patrones sensoriales y las medias de rendimiento CSE en bloque B, en la mayoría de los casos. Sin embargo, se encontró una correlación significativa en el grupo Voluntario Sano entre el Puntaje Hedónico y las medias CSE en la modalidad No Inmersivo ( $r = -0.96$ ,  $p = 0.04$ ), y en el grupo Vestibular con puntajes hedónicos y medias CSE

durante el bloque B, en modalidad Realidad Virtual ( $r= 0.59, p= 0.042$ ). Esto sugiere que tener un patrón de hipo responsividad (categoría hedónica) puede estar relacionado con un mejor rendimiento en la navegación espacial en un entorno no inmersivo y de realidad virtual, para el grupo Voluntario Sano y del grupo Vestibular, respectivamente.

Grupo	subcategorías	Conteo	Puntaje Aversivo	Puntaje Hedónico
MPPP	aversión	7	2.85	2.11
	sin disfunción	6	2.15	2.31
Vestibular	aversión	10	2.58	2.13
	hedónica	1	1.81	3.00
	sin disfunción	3	1.98	2.45
Voluntario Sano	hedónica	3	1.76	3.05
	sin disfunción	1	1.32	2.00

**Tabla 1.** Según puntaje de corte del cuestionario “Escala de Intensidad de Capacidad de Respuesta Sensorial” (SRQ-IS), se categorizan a los grupos por tipo de disfunción de modulación sensorial: hedónico, aversivo o sin disfunción. Para que un sujeto cuente con la disfunción en modulación sensorial (DMS) para el subtipo hiper-responsivo, debe obtener una media puntuada de 32 ítems pertenecientes a la categoría Aversiva, superando  $1.87 + 0.52$ . Para el tipo de DMS de hipo-responsividad, debe obtener una media puntuada de 26 ítems pertenecientes a la categoría Hedónica, superando  $2.10 + 0.66$ .

En la **Tabla 1** se muestran las medias de las puntuaciones sensoriales, clasificadas según el puntaje de corte establecido por la autora del SRQ-IS. En el grupo MPPP, se identificaron 7 sujetos con disfunción en la modulación sensorial, específicamente en hiper-responsividad, mientras que 6 sujetos no presentaban dicha disfunción. No se encontraron sujetos en este grupo con disfunción del subtipo hipo-responsivo. En el grupo Vestibular, se encontraron 11 sujetos con disfunción sensorial, de los cuales 10 presentaron el subtipo de hiper-responsividad y 1 del subtipo hipo-responsivo; y otros 3 sujetos no mostraban ninguna disfunción sensorial. En el grupo Voluntario sano, se identificaron 3 sujetos con hipo-responsividad y 1 sujeto sin ninguna disfunción sensorial. En resumen, no se encontraron sujetos en el grupo MPPP clasificados en la categoría hedónica, ni sujetos en el grupo Sano clasificados en la categoría aversiva.

Grupo	* Vision Aversivo	* Audición Aversivo	* Gusto Aversivo	* Tacto Aversivo	Vestibular Aversivo	Olfato Aversivo	Buscador Sensorial Hedónico
MPPP	3.57	3.30	2.37	2.14	2.90	2.77	1.98
Vestibular	2.45	3.87	2.15	2.20	2.23	3.53	2.02
Voluntario Sano	2.15	1.62	1.60	1.45	1.74	2.52	2.87

**Tabla 2.** Medias de puntajes según subtipo sensorial de la categoría Aversiva (Visión, Audición, Gusto, Tacto, Vestibular, Olfato) y buscador sensorial hedónico, obtenidos del cuestionario de autorreporte SQR-IS, por grupo. Se realizó un análisis

de varianza (ANOVA) y se encontraron los siguientes resultados: Visión Aversiva,  $p= 0.0045$ ; Tacto,  $p=0.022$ ; Audición,  $p=0.0047$ ; Gusto,  $p= 1.85$ ; Olfato,  $p= 0.19$ ; Vestibular,  $p=0.06$ ; Buscador Sensorial Hedónico,  $p=0.12$ ). Se encontraron diferencias significativas entre grupos en los subtipos sensoriales Visión, Audición y Tacto. Mediante la prueba de Bonferroni, se encontraron diferencias en los siguientes pares: MPPP y Vestibular (en Visión,  $p= 0.010$ ); Vestibular y Sano (Tacto,  $p=0.009$ ; y en Audición,  $p=0.002$ ). \*Asteriscos arriba de los subtipos indican aquellos que se encontraron de diferencias significativas con ANOVA.

De acuerdo con los resultados obtenidos en los subtipos sensoriales aversivos en el grupo MPPP (**Tabla 2**), se observa que presentan puntuaciones medias más altas en los sistemas sensoriales de visión (3.57), gusto (2.37) y vestibular (2.90) en comparación con los grupos control. Por otro lado, en el grupo Vestibular, se encontraron puntuaciones medias más altas en los sistemas de audición (3.87), tacto (2.20) y olfato (3.53), lo que indica una mayor hipersensibilidad en estas áreas sensoriales.

Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos con el análisis de ANOVA, en los subtipos sensoriales de visión ( $p=0.0045$ ), tacto ( $p=0.022$ ) y audición ( $p=0.0047$ ). Además, al realizar pruebas de Bonferroni, se encontraron diferencias significativas en los siguientes pares: MPPP y Vestibular, en visión ( $p=0.010$ ); en tacto, Vestibular y Voluntario Sano ( $p=0.009$ ), y finalmente en audición, Vestibular y Voluntario Sano ( $p=0.002$ ). Estas diferencias resaltan la influencia de los subtipos sensoriales en los grupos estudiados.

## 10. DISCUSIÓN

Se realizó este estudio con el fin de identificar si pacientes MPPP tienen mayores dificultades para navegar espacialmente comparado con el grupo control (Vestibular y Voluntarios Sano), y si es que, al incorporar ambas señales (visuales y vestibulares) a la tarea de navegación a través de realidad virtual, mejoraban su rendimiento. Adicionalmente, encontrar si es que existiera alguna relación entre su rendimiento y patrón de procesamiento sensorial (hiper o hipo- responsividad).

El objetivo principal del estudio fue el de comparar rendimientos de navegación espacial a través de Laberinto Acuático de Morris, en los 2 contextos: no-inmersivo (frente a monitor) e inmersivos (realidad virtual), y correlacionar estas diferencias de rendimiento con su procesamiento sensorial, en tres grupos de pacientes: con MPPP, sanos y con neuritis vestibular sin MPPP. Dado el objetivo, se describen y discuten los hallazgos encontrados a continuación:

### 10.1 EL GRUPO MPPP PRESENTÓ PEOR RENDIMIENTO DE NAVEGACIÓN ESPACIAL DURANTE LA MODALIDAD NO-INMERSIVA, COMPARADO CON LOS GRUPOS CONTROL.

Utilizando el análisis de varianza de dos vías, se encontró un efecto mayor en factor Grupo y en Modalidad. Si revisamos específicamente por cada modalidad, en No Inmersivo (NI) se encontraron diferencias significativas entre grupos (**Figura 2**) sin encontrar específicamente con prueba de Bonferroni en qué pares de grupos presentaban diferencias significativas. Sin embargo, el grupo MPPP demostró un peor rendimiento que los grupos control, obteniendo una media mayor que los otros dos grupos.

Por lo tanto, se acepta la primera hipótesis de que los sujetos con MPPP tienen un peor rendimiento en un contexto no inmersivo en comparación con los grupos de control (grupo Vestibular y grupo Voluntario Sano), durante el bloque de la plataforma oculta. Coincide con los resultados del estudio de Breinbauer y cols. en 2020, donde los sujetos realizaron la misma prueba en un contexto no inmersivo y se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos (12).

### 10.2 EL RENDIMIENTO DE MPPP FUE AÚN PEOR EN LA MODALIDAD DE REALIDAD VIRTUAL, QUE LOS GRUPOS CONTROLES.

Al analizar los puntajes obtenidos en la modalidad de Realidad Virtual (RV) de los puntajes CSE, se encontraron diferencias significativas. Específicamente, al realizar comparaciones entre los grupos MPPP y Vestibular se observaron diferencias significativas, como se muestra en la **Figura 3**. Además, esta

diferencia se acentúa aún más en el grupo MPPP. En el grupo de Voluntarios Sanos, la diferencia es considerablemente menor como se muestra en la **Figura 4**.

Al realizar un análisis pareado entre las modalidades para todos los sujetos, solo para el bloque B, se encontró diferencias significativas (**Figura 1**), pero al realizar un análisis para cada grupo por separado, se encontraron diferencias significativas solo para el grupo Vestibular.

Por lo tanto, los pacientes con MPPP presentaron un rendimiento deficiente en comparación con los controles en ambas modalidades (**Figura 4**), y se observó un rendimiento aún más pobre en la modalidad de realidad virtual.

Contrario a la hipótesis inicial, se esperaba un mejor rendimiento en grupo MPPP debido a estudios anteriores que sugieren que cuando existen múltiples entradas sensoriales, como visuales y vestibulares, se mejora la precisión de la percepción espacial y la orientación en el espacio (110). Sin embargo, este supuesto se confirma en el grupo Voluntario sano que con una diferencia muy pequeña entre NI y RV, se observan precisiones similares al tener una mayor disponibilidad de entradas visuales y vestibulares.

Según las explicaciones bayesianas de integración óptima, la integración multisensorial reduce la incertidumbre y el ruido en la percepción de la fuente (111-113). Por lo tanto, la percepción es más precisa cuando se utilizan más de dos entradas sensoriales en comparación con una sola modalidad sensorial. Las señales sensoriales más confiables tienden a recibir mayor prioridad que las no confiables. La evidencia sugiere que la integración visuo-vestibular para el propio movimiento sigue este marco de integración óptima bayesiana: las estimaciones del propio movimiento son más precisas cuando hay señales visuales y vestibulares disponibles (114, 115). Además, el peso dado a las señales vestibulares aumenta cuando la coherencia de las señales visuales disminuye (116, 117). De acuerdo con Gu, I. y cols. se ha observado que ciertas regiones corticales, como el temporal medial superior, el ventral intraparietal posterior (VIP) y el campo ocular frontal (FEFm), cuentan con neuronas que tienen preferencias al disparar potenciales de acción, cuando se presentan condiciones combinadas (llamadas "células congruentes") y tienen una mayor actividad cuando los estímulos son congruentes entre lo visual y vestibular (118).

Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la integración multisensorial en la percepción espacial y orientación, que al parecer en pacientes con MPPP no está ocurriendo de manera eficiente. Ante una exposición sensorial más compleja como lo sería en realidad virtual, no lograron los pacientes con MPPP cumplir eficientemente una tarea cognitiva de navegación espacial, la de recordar la ubicación de la plataforma y llegar directamente a ella.

Sin embargo, en condiciones que implican un desafío para el sistema vestibular al realizar tareas cognitivas, como la navegación espacial -con mayores demandas de atención- los sujetos pueden tener menor precisión y mayor tiempo de respuesta en comparación a las condiciones estables para mantener el equilibrio (6, 119, 120). Por ejemplo, Morelli y cols. encontraron que durante una tarea cognitiva en la prueba de organización sensorial (SOT), los sujetos sanos mostraron un mayor balanceo postural en condiciones que implicaban una mayor demanda visual, vestibular y somatosensorial. Además, su desempeño cognitivo disminuyó durante la prueba con mayor demanda de integración y organización sensorial, y esta disminución fue aún más notable en aquellos con una función ejecutiva deficiente (119). Por lo tanto, este estudio previo ofrece una posible explicación en que ante una dificultad para integrar las modalidades sensoriales, no logran realizar eficientemente una tarea cognitiva, como sería la navegación espacial.

Otra explicación plausible para estas dificultades es la "teoría del conflicto sensorial", que sugiere que los pacientes experimentan conflictos cuando el sistema visual percibe un movimiento que el sistema vestibular no detecta adecuadamente (121). Estos conflictos sensoriales pueden generar una mayor sensación de mareo por movimiento cuando la información visual y vestibular no coinciden (122). La capacidad individual para regular la entrada sensorial puede influir en la magnitud de este conflicto (123).

Los pacientes con MPPP podrían adoptar estrategias de compensación para lidiar con el conflicto sensorial, como estabilizar la mirada y alinear el movimiento de la cabeza con la escena visual (124). Sin embargo, estas estrategias de compensación no reflejan necesariamente una adecuada IS. Se ha observado que los pacientes con déficits vestibulares compensan a nivel central reorganizando y priorizando las entradas sensoriales, lo que lleva a una mayor dependencia visual (115, 116, 125-127).

La elección de estrategias también influye en el rendimiento de la navegación espacial. Las estrategias aloécnicas, basadas en puntos de referencia visuales, suelen llevar a un mejor rendimiento, mientras que las estrategias egocéntricas, basadas en el cuerpo o en la ruta, pueden resultar en mayores errores para encontrar el objetivo. Si se basan en información egocéntrica, como en la información vestibular por sobre el visual (mediado por regiones corticales parietal posterior) tienden a tener mayores errores en encontrar el objetivo (34). No solo dependería del tipo de elección de estrategia (que esta mediado por las cortezas frontales), sino en ser capaz de traducir información perceptual en motora, lograr realizar un cambio cognitivo de estrategias hacia la más eficiente, que se ha propuesto que lo llevan a cabo las cortezas retroespleniales y frontales (33, 128, 129).

En la sección de introducción se mencionó que al realizar estrategias allocéntricas participan estructuras del lóbulo temporal, parahipocampal, y tálamo (34). Por lo tanto, si en pacientes con MPPP que rindieron peor que grupos controles, podría existir una dificultad para realizar procesamiento de tipo allocéntrico. Para poder robustecer aún más esta hipótesis, existen formas de evaluar qué tipo de estrategias utilizan comúnmente los sujetos durante la navegación espacial: a través de 'eye-tracking' o bien seguimiento ocular. El seguimiento ocular permite examinar las trayectorias de exploración de las escenas visuales, medidas a través de las sacadas verticales y horizontales; y los puntos de interés, medidos por las fijaciones (130-132). Favorablemente dentro de los procedimientos se utilizó *eye-tracking* en los sujetos, pero no se incorporaron estas variables en este trabajo por lo limitado en tiempo y recursos. Sin embargo, está aún en curso este por uno de los tesisistas del equipo Fondecyt.

Si bien en roedores ha sido ampliamente estudiado la capacidad de navegación espacial (133), en humanos ha sido complejo debido a la diversidad de contextos virtuales que han aplicado (T-maze, dual maze, entornos similares a ciudades, laberintos de brazos radiales, entre otras), en Schoenfeld y cols. han demostrado que en humanos cuando predominan las de tipo allocéntricas, son buenos navegantes (30). En personas con daño en corteza parietal posterior (CPP) manifestaban dificultades en navegación de tipo egocéntrica, aunque hubieran aprendido muy bien los mapas y rutas (30, 134).

Se ha propuesto que el cambio cognitivo de navegación tipo egocéntrico a allocéntrico es lo que dificultaría el rendimiento y podría deberse a la falta de conectividad entre corteza prefrontal (PFC) e hipocampo (HPC), o en sistema noradrenérgico del Locus Coeruleus (135, 136). Huffman y Ekstrom, mencionan que sin importar la modalidad (ya sea frente a monitor o en realidad virtual), deberían tener la misma memoria espacial, porque funcionaría en red, aunque frente a computador sea sólo visual (137). Según esta teoría, si los pacientes con MPPP rindieron igual de mal en Realidad virtual, sería un problema de aprendizaje espacial (137 - 140).

En resumen, los pacientes con MPPP presentan un peor rendimiento en la navegación espacial en modalidades no inmersivas y de realidad virtual. Esto puede estar relacionado con la dificultad en resolver los conflictos sensoriales, o en realizar los cambios cognitivos en estrategias de navegación y/o en dificultades en el aprendizaje espacial.

### **10.3 EL PATRÓN DE HIPER-RESPONSIVIDAD (CATEGORÍA AVERSIVA) SE CORRELACIONA POSITIVAMENTE CON LOS ERRORES ACUMULATIVOS DE NAVEGACIÓN ESPACIAL, MIENTRAS QUE EL PATRÓN DE HIPO-RESPONSIVIDAD (CATEGORÍA HEDÓNICA) SE CORRELACIONA EN FORMA NEGATIVA CON LOS PUNTAJES CSE.**

Los resultados de navegación espacial revelaron una asociación significativa entre los patrones de procesamiento sensorial y sus rendimientos. Se observó una correlación positiva moderada y significativa entre los puntajes Aversivo y el rendimiento en la navegación espacial (CSE) en todos los ensayos tanto para ambas modalidades (**Figura 5**) como para la sola modalidad No Inmersiva; y en el bloque B de la modalidad Realidad Virtual (**Figura 6**). Esto sugiere que una mayor hiper-responsividad sensorial se relaciona con más errores en la navegación espacial.

Como se ha visto en estudios previos que personas con dificultades sensoriales, pueden presentar un impacto en su funcionalidad cognitiva (140), era bastante probable que presentaran mayores errores de navegación espacial, por lo cual se acepta la hipótesis planteada inicialmente: los rendimientos CSE están relacionados con sus dificultades en el procesamiento sensorial.

Aunque no hay evidencia previa que relacione la disfunción en la modulación sensorial con las capacidades de navegación espacial, estudios similares han mostrado que las respuestas atípicas en personas con disfunción del procesamiento sensorial están relacionadas con un funcionamiento anormal del sistema nervioso simpático y/o parasimpático (141). Aquellos con hiper-responsividad sensorial son extremadamente sensibles y responden excesivamente a estímulos sensoriales específicos, mientras que aquellos con hipo-responsividad sensorial parecen insensibles a muchos tipos de estímulos y tienen dificultades para atender la información sensorial entrante (142). Estas disfunciones pueden afectar la capacidad de un individuo para responder de manera flexible y adaptativa a las experiencias diarias (143).

La modulación sensorial es crucial para regular el comportamiento en respuesta a las demandas y expectativas del entorno, y afecta la participación en las actividades diarias (144). Los desafíos en la modulación sensorial se relacionan con disfunciones en áreas como la participación social, el rendimiento académico, el autocuidado, la autoestima y la confianza en uno mismo (145-148).

Cuando se produce una dificultad en las capacidades sensoriales, incluyendo la modulación, la discriminación y la integración de la entrada sensorial, se pueden observar efectos en cascada en procesos cognitivos más complejos, como la navegación espacial. Por lo tanto, sería importante abordar los

problemas de modulación sensorial para mejorar la calidad de vida y la participación ocupacional de las personas.

En personas con hiper-responsividad sensorial, los estímulos no dolorosos pueden percibirse como irritantes o dolorosos, lo que interfiere con la participación en rutinas y actividades diarias. Existen conexiones entre el dolor y la hipersensibilidad sensorial, y se ha sugerido que la integración anatómica de las vías sensoriales y de transmisión del dolor puede estar involucrada en esta asociación (149, 150, 151).

La existencia de un procesamiento sensorial periférico normal se combina con una mayor facilitación de las vías de transmisión del dolor y una modulación inhibitoria del dolor preservada pero retrasada en personas con DMS (152). Esto implica que los estímulos sensoriales pueden desencadenar respuestas de dolor en lugar de ser simplemente aversivos para los individuos con misofonía, por ejemplo, detallado en estudio de Efrain, A. (152).

La respuesta intensa y persistente a los estímulos sensoriales puede hacer que las personas con disfunción del procesamiento sensorial se sientan abrumadas en situaciones cotidianas. Además, se ha observado una deficiencia de adaptación a estímulos repetitivos y una integración neuronal atípica de la estimulación multisensorial simultánea, observado en pruebas con potenciales relacionados a eventos (ERP) (94, 153-156).

En cuanto a la relación entre la realidad virtual y los síntomas de mareo, 7 participantes abandonaron la prueba de navegación espacial debido a molestias o síntomas de mareo, de los cuales 4 pertenecían al grupo MPPP y otros 3 al grupo Vestibular (**Tabla 1**). Esto puede atribuirse a la discrepancia entre la información visual que sugiere movimiento y la información vestibular que indica inmovilidad, generando un conflicto sensorial conocido como "vección" (157, 158). Este conflicto puede causar síntomas de "ciberenfermedad" como náuseas, dolor de cabeza, mareo y sudoración. Además, existe una conexión entre la ansiedad y la disfunción vestibular a nivel neuroanatómico en los núcleos parabraquiales de la protuberancia dorsolateral, que están relacionados con la patogenia de la ansiedad (159, 160).

Basándonos en el desarrollo de la ciberenfermedad, se sugiere que áreas cerebrales específicas podrían reflejar la interacción visual-vestibular y la interacción entre el cerebro y los circuitos viscerales eferentes y aferentes, lo que resulta en síntomas como mareos, náuseas y vómitos (161). Además, las conexiones vestibulo-simpatéticas inducidas por las entradas otolíticas juegan un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración, a pesar de los cambios posturales (162 - 165). Estos cambios posturales detectados por el sistema vestibular periférico y

la estimulación vestibular prolongada tienen efectos generalizados en el sistema nervioso autónomo, manifestándose conductualmente como mareos acompañados de reacciones autonómicas (165, 166).

Investigaciones previas han demostrado que las personas con deficiencias en el procesamiento sensorial pueden responder a estímulos sensoriales aversivos con formas desadaptativas de afrontamiento, como la evitación o el rechazo (167). Una mayor sensibilidad a las señales sensoriales se asocia con una mayor probabilidad de evitar estímulos aversivos en el entorno, lo cual a su vez se relaciona con una mayor probabilidad de ansiedad o síntomas de trastornos específicos, como la ansiedad social (168). Estudios anteriores han demostrado asociaciones entre la ansiedad autoinformada y la respuesta excesiva a estímulos sensoriales en poblaciones sanas (59, 169), así como en poblaciones clínicas con trastornos de ansiedad específicos como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático (168, 170-172).

En resumen, la realidad virtual puede desencadenar síntomas de mareo y ciberenfermedad debido a la dificultad en resolver conflictos sensoriales, y las deficiencias en el procesamiento sensorial pueden estar relacionadas con formas desadaptativas de afrontamiento y ansiedad, que impactan directamente en la capacidad de realizar tareas cognitivas.

#### **10.4 LOS PACIENTES CON MPPP TIENEN UNA MAYOR TENDENCIA A EXPERIMENTAR ALTA HIPER-RESPONSIVIDAD SENSORIAL; ESPECÍFICAMENTE EN LOS SISTEMAS VISUALES, CON UNA MAYOR PUNTUACION MEDIA EN SISTEMA VESTIBULAR; COMPARADO A LOS GRUPOS CONTROL.**

En la sección anterior, se comparó entre rendimientos de navegación espacial y las puntuaciones de los patrones sensoriales, encontrándose que hay una correlación significativa entre búsqueda de error acumulado y la categoría Aversiva, específicamente en la modalidad No inmersiva para el total de los ensayos, y en Realidad Virtual para los resultados del bloque B. Estos hallazgos indican que a medida que aumenta la cantidad de errores de búsqueda acumulados, se observan más síntomas de hiperresponsividad (ver **Figuras 5 y 6**).

Ahora, al analizar detalladamente por grupo, se encontró una correlación significativa entre el Grupo MPPP y la categoría aversiva cuando se realizaron todos los ensayos en ambas modalidades (ver **Figura 7**), pero no hubo correlación al analizar por modalidades separadas (ver **Figura 8**). Al analizar solo los resultados del bloque B, no se encontraron correlaciones significativas (ver **Figura 9**) ni al separar por modalidad realizada (ver **Figura 10**).

Respecto a la categoría Hedónica, se encontraron correlaciones significativas entre esta y entre dos grupos: Vestibular y Voluntario sano en ambas modalidades para el total de los ensayos. La correlación fue más fuerte y negativa con el grupo Voluntario sano (ver **Figura 7**). Al analizar por separado cada modalidad, en la No inmersiva se observó una correlación significativa entre los grupos Vestibular y Voluntario sano, mientras que en la Realidad Virtual solo el grupo Voluntario sano mostró esta correlación (**Figura 8**). Al centrarnos en el bloque B, se encontró una correlación significativa entre la categoría hedónica y los resultados del CSE en el grupo Voluntario sano en la modalidad No inmersiva, y en el grupo Vestibular en la modalidad de Realidad Virtual (ver **Figura 10**).

Estos hallazgos resaltan la relación entre los rendimientos de navegación espacial y las categorías Aversiva y Hedónica, pero su asociación puede variar dependiendo de la modalidad realizada y el grupo analizado. Las diferencias de correlaciones según las modalidades realizadas se deben a que en algunos la muestra fue menor (bloque B, n=27; todos los ensayos, n=31) y además que los resultados CSE fueron más dispersos, y al analizar el bloque B, la muestra fue bastante menor porque consistió en un total de 7 ensayos por cada modalidad, mientras que, en el total de ensayos, eran considerados los intentos de nado libre, plataforma visible y oculta. Con un total de 30 ensayos en cada modalidad, y con algunos sujetos que rindieron menos intentos.

Todo lo anterior, indica que los pacientes con MPPP tienen una mayor sensibilidad y reactividad a los estímulos sensoriales, lo cual puede contribuir a sus síntomas de inestabilidad, mareo o vértigo no rotatorio, que, por ende, no les permite que puedan realizar actividades cognitivas como la navegación espacial, siguiendo la línea de que lo sensorial afecta el rendimiento cognitivo vistos en estudios de Morelli y cols. (119).

Estos hallazgos muestran que efectivamente en pacientes con MPPP presentan mayores puntuaciones tanto de errores de navegación espacial como de síntomas de hiper- responsividad, se establece una relación entre ellos. Como se mencionó en la introducción del estudio, los pacientes con MPPP experimentan síntomas al menos 3 meses de duración, las cuales son: dependencia visual, ataques de pánico, marcha cautelosa, mareo inducido por estimulación visual compleja, hiper vigilancia ambiental y compensaciones posturales para evitar caídas (5). Además de tener compensaciones y errores de predicción entre la información sensorial entrante, indican un procesamiento sensorial deficiente. Por lo tanto, con los hallazgos encontrados en este estudio demuestra que los pacientes con MPPP efectivamente presentan una disfunción en procesamiento sensorial, específicamente en modulación sensorial.

La realidad virtual, es un tipo de modalidad que tuvieron que realizar los pacientes, les permite mover la cabeza y cuello para orientarse en un espacio que en este caso es el laberinto acuático de Morris, tienen acceso a entradas de tipo vestibulares (debido al movimiento de cabeza) y de tipo visuales (pantallas en 3D dentro del casco de realidad virtual). Por lo tanto, si los pacientes con MPPP no pudieron realizar eficientemente una tarea de navegación espacial (se demoraron más, tuvieron más errores, nadaron más lejos del objetivo oculto), probablemente haya sido por un procesamiento sensorial deficiente, sin lograr integrar estímulos de tipo visuales y vestibulares.

Además, la estimulación que recibieron los pacientes es justamente aquellas áreas que presentaron mayor respuesta sensorial (**Tabla 2**), que son las áreas visuales (diferencia significativa) y vestibulares (no alcanza, pero es cercana a la significancia estadística,  $p= 0.06$ ). Sugiere que esta hiper- responsividad es lo que podría estar afectando la navegación espacial.

Surgen además otras preguntas importantes: ¿los pacientes presentan dos diagnósticos diferentes entre sí, que coexisten en ellos?, o en realidad, ¿es un diagnóstico de DMS con la que acarrearon toda su vida pero que no pudieron resolver y que en la adultez se manifestó como un MPPP?

Mencionada en la introducción, existe evidencia robusta respecto a la influencia que tienen las experiencias en la primera infancia. La condición de DMS se puede desarrollar desde el útero (tienen una fuerte base hereditaria) (80) o en los primeros años de vida, y son cruciales para el procesamiento sensorial durante el ciclo vital. Aquellos que tuvieron mayor privación sensorial (62, 63), o experimentaron estrés prenatal o durante la primera infancia (64 – 69), afecta en cómo el individuo enfrenta y procesa los estímulos medio ambientales (71, 72). Muchos de los niños que presentaron dificultades en modulación sensorial, siguen manifestando síntomas en la adultez (91 – 94), muchas de ellas desencadenan en forma de trastornos psiquiátricos, depresivos, ansiosos, u obsesivos (167– 172).

Realizando una relación neurobiológica, la modulación a nivel celular permite a una persona responder conductualmente a la entrada sensorial relevante, no responder a lo que es irrelevante, y hacerlo de una manera que promueva la interacción ambiental adaptativa (50). Por lo tanto, probablemente en pacientes con MPPP este proceso no está ocurriendo.

En la introducción se mencionaba que los procesos de inhibición y excitación que ocurren a nivel cortical se proponían como una de las principales causas de la DMS (72).

Explicando más en detalle el proceso de excitación e inhibición, generalmente participan las células parvalbúmina positivas gabaérgicas (83, 84). Debido a que más de un axón hace contacto con la misma

neurona postsináptica, potencialmente habrá entradas competitivas, algunas excitatorias y otras inhibitorias y algunas fuertes y otras débiles. Por lo tanto, es probable que ninguna entrada individual excite la membrana postsináptica lo suficiente como para enviar el mensaje aún más. Lo que determina si la señal se propagará aún más es, hasta cierto punto, la suma algebraica de todas las entradas. Factores, como la fuerza y la frecuencia de entrada y la ubicación de la sinapsis en relación con el cuerpo celular, también influyen en esta suma (112). Por lo tanto, la modulación a nivel celular proviene de la activación de entradas específicas a una célula, el aumento de las entradas excitatorias da como resultado que la célula postsináptica dispare y envíe la información hacia adelante. El aumento de las entradas inhibitorias "bloqueará" la transmisión adicional del impulso (173). Las señales intensas o repetidas activan la célula postsináptica para una mayor transmisión de la señal, por ejemplo, al tálamo, donde se puede identificar la sensación de dolor.

Por lo tanto, la excitación – inhibición estaría desbalanceada en pacientes con MPPP, potenciando aquellos estímulos que pueden ser más irrelevantes pero que impactan en su funcionamiento cognitivo, como los estímulos del área visual, cuya corteza está más propensa a la actividad aumentada en estos pacientes (3).

Si ocurre un desbalance en estos mecanismos, se podría explicar por qué hay antecedentes que en aquellos con DMS presentan una habituación más lenta ante estímulos repetitivos y una tolerancia más baja al dolor (88 – 91) teniendo menos capacidades para la autorregulación y manejos ambientales (87, 91 - 94), como ocurriría en pacientes con MPPP al encontrarse en un espacio con estímulos en constante movimiento como sería en un entorno abarrotado (como el metro urbano) (5).

El sistema límbico se ha propuesto como un principal mediador en estos procesos de modulación sensorial, que, ante lesiones en diferentes zonas, demuestran reacciones exageradas (75) y cambios conductuales ante las diferentes entradas sensoriales (76, 77).

Respaldando también con el estudio de Teh, C. y cols. (2021), en el que afirmaron que en estos pacientes existe una dimensión multisensorial, en el que las áreas corticales vestibulares multimodales están disminuidas en estos pacientes y que encontraron una actividad aumentada entre la conectividad de corteza prefrontal y cortezas motoras y primarias, que es lo que regula las respuestas atencionales, además de una corteza visual propensa a la sobre activación. Esto respalda la idea que los pacientes con MPPP tengan una conducta hipervigilante y dependen de estímulos visuales por sobre lo vestibular.

Por otro lado, cuando ya se sabe que experimentan síntomas de hiper responsividad, surge otra pregunta ¿en qué áreas específicas sensoriales son las que más les impacta en su funcionamiento en estos pacientes?

Por ello se hizo un análisis de las puntuaciones media por cada grupo y por cada subtipo sensorial, encontrándose que existen diferencias significativas entre los tres grupos en visión, audición y tacto (**Tabla 2**). Comparando las medias de hiper-responsividad de cada grupo, se observó que el grupo MPPP presentaba mayores puntuaciones medias en forma significativa en los sistemas visuales, gustativos y vestibulares, mientras que el grupo Vestibular mostraba mayores puntuaciones en los sistemas auditivo, tacto y olfativo. Estos hallazgos indican que los sujetos con MPPP tienen una mayor aversión a estímulos visuales, experimentando molestias, irritabilidad o dolor ante estímulos visuales, mientras que los del grupo Vestibular en general pueden experimentar aversión a estímulos auditivos y táctiles. Realizando una prueba de Bonferroni, específicamente se encontraron diferencias en dos pares de grupos respecto a las áreas sensoriales aversivas: MPPP y Vestibular en Visión, Vestibular y Sano en Tacto y Audición.

Lo anterior es un factor importante para destacar porque la hiper-responsividad se pueden manifestar en una o más áreas sensoriales, en este caso, pareciera ser que MPPP manifiesta diferencia con los grupos control en forma significativa en áreas visuales principalmente, y casi llega a la significancia ( $p= 0.06$ ) en área vestibular (**Tabla 1**).

Como estos pacientes con MPPP tienden a experimentar hiper-responsividad visual, se ha observado que en los individuos con mayor sensibilidad visual son más susceptibles a experimentar síntomas de mareo por movimiento en entornos virtuales (174 - 177).

Siguiendo la línea de que estudios previos demuestran que los niños con DMS siguen manifestando síntomas en la adultez (178 - 180), hubiera sido interesante evaluar los antecedentes o el historial de la primera infancia de los sujetos con MPPP.

Estudios previos han investigado que sujetos con DMS específicamente en hiper reactividad a estímulos de tipo vestibulares (181) presentan lo que se denomina “inseguridad gravitatoria”. Es decir, son aquellos que temen y evitan las actividades de movimiento que requieren del equilibrio, tales como pararse sobre un pie, estar sobre una superficie inestable o en movimiento, o mantener la estabilidad. Se ha encontrado que las personas que experimentan inseguridad gravitatoria tienen una menor ganancia de baja frecuencia (dificultad para detectar y procesar movimientos de la cabeza lentos) y una persistencia virtual vertical subjetiva más corta, lo cual se relaciona con dificultades en la orientación espacial y mayor hiper-responsividad (182). Se ha visto también que los que son más susceptibles al mareo, y han tenido en su historial especialmente durante la infancia, síntomas de inseguridad gravitacional, tienen una mayor asimetría bilateral en la sensibilidad al otolito, y finalmente son más susceptibles al mareo por movimiento

(183). Hubiera sido interesante investigarlo en estos pacientes para evaluar si experimentaron algún síntoma de DMS como lo sería la inseguridad gravitacional, durante su infancia.

Respecto a la prevalencia del diagnóstico de MPPP en niños, es poco clara aún y escasa, pero en Wang, A. y cols. (2021), encontraron que el MPPP se puede manifestar a temprana edad, que afecta a una población de niños y adolescentes que no les permite ir al colegio (184).

En resumen, estos hallazgos sugieren la importancia de investigar si los pacientes con MPPP manifestaron desde la infancia disfunciones en el procesamiento sensorial, y si esto pudiera ser uno de los principales factores que desencadenan o mantienen su condición crónica.

Además, correlación no implica causalidad, por lo tanto, surge la pregunta de si los niveles de ansiedad son causados principalmente por una condición clínica subyacente de una hiper-responsividad sensorial, que es lo que estaría manteniendo la sintomatología de MPPP, o si la hiper-responsividad es una condición aislada que no necesariamente acompañaría a estos pacientes. Estos aspectos podrían ser explorados en futuras investigaciones.

#### **10.5 LIMITACIONES Y A FUTURO.**

Se reconocen ciertas limitaciones en el estudio, como el tamaño reducido de la muestra especialmente en el grupo Voluntario Sanos (MPPP=13, Vestibulares=14, Sanos=4), lo cual entrega una menor potencia estadística, la edad de los participantes (promedio de edades: MPPP= 50, Vestibular= 39, Voluntarios sano=33), y finalmente que hubo una mayor proporción de mujeres en la muestra (23 mujeres versus 8 hombres) (185 – 188).

En este estudio se ocuparon indicadores conductuales y clínicos, no así fisiológicos, por lo que sería interesante agregar indicadores fisiológicos a través de la medición de actividad electro dermal (EDA), que están directamente relacionados con las respuestas autonómicas, que se observa comúnmente en pacientes que presentan la condición clínica de disfunción en modulación sensorial, específicamente en hiper-responsividad (189).

En este trabajo se enfocó principalmente en los sistemas visuales y vestibulares, pero no se hicieron cálculos de aportes individuales y pesos, con la inferencia Bayesiana (79 – 83). Hubiera sido interesante observar según si hay diferencias individuales o como grupo, por cuánto más priorizan de los sistemas sensoriales. También utilizando indicadores de giroscopio integrado a la realidad virtual, hubiera sido

interesante visualizar qué tanto o menos utilizan movimientos de cabeza al navegar espacialmente, así explorar si se apoyan principalmente en las señales vestibulares o visuales.

Además, el foco estuvo puesto en sentidos vestibulares y visuales, sería interesante explorar la contribución de la propiocepción en relación con los resultados obtenidos. Como se menciona un estudio realizado por Bos, J. que reportó una reducción del mareo por movimiento al aplicar vibración en la cabeza para disminuir la confiabilidad vestibular, lo que sugiere la participación de una reponderación sensorial en diferentes formas de mareo por movimiento (190).

Se plantea la posibilidad de realizar a futuro entrevistas exhaustivas para revisar el historial de los participantes y determinar si experimentaron inseguridad gravitacional desde la infancia, siguiendo la idea de que, al presentar dificultades en procesamiento sensorial en la niñez, pueden seguir manifestando o incluso peor, problemas en la adultez (178 - 182).

También se plantea la posibilidad de mejorar el estudio considerando las recomendaciones de Ramkhalawansingh y cols. (191), Gallagher, M. y cols. (117), en el que han planteado la hipótesis de que las personas tienden a confiar más en su visión periférica que en la visión central para percibir el movimiento propio. Se argumenta también que prestar mayor atención al campo visual central puede hacer que las simulaciones visuales del movimiento propio sean más convincentes y fortalecen la percepción del movimiento (192). Estas ideas podrían ser exploradas en futuras investigaciones.

## 11. CONCLUSIONES

El grupo MPPP tiene peor rendimiento que controles en pruebas de navegación no-inmersiva. Este rendimiento empeoró comparativamente al navegar con realidad virtual y esta diferencia de rendimientos se correlaciona con reportes clínicos de disfunción de procesamiento sensorial. Este estudio permite entender mejor la fisiopatología de MPPP, abriendo posibilidades de desarrollo de biomarcadores y eventuales abordajes terapéuticos basados en navegación espacial e integración sensorial.

Adicionalmente, este estudio evidencia la relevancia de los subtipos sensoriales en la manifestación de características sensoriales distintivas en los grupos MPPP, Vestibular y Sano. Estos resultados contribuyen a una mejor comprensión de las diferencias sensoriales en la población estudiada y pueden tener implicaciones importantes en el diseño de estrategias de intervención y tratamiento adaptadas a las necesidades sensoriales específicas de cada grupo.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Knight B, Bermudez F, Shermetaro C. (2022) Persistent Postural-Perceptual Dizziness. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578198/>.
2. Marambio G, Juan, Segui V, Germán, Cortés F, Ignacio, & Breinbauer K, Hayo. (2019). Mareo postural perceptual persistente: La causa más frecuente de mareo crónico es fácil de tratar. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 79(3), 323-328. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162019000300323>.
3. Indovina, I., Passamonti, L., Mucci, V., Chiarella, G., Lacquaniti, F., & Staab, J. P. (2021). Brain Correlates of Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Review of Neuroimaging Studies. *Journal of clinical medicine*, 10(18), 4274. <https://doi.org/10.3390/jcm10184274>.
4. Dieterich, M., & Staab, J. P. (2017). Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Current opinion in neurology*, 30(1), 107–113. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000417>.
5. Castro, P., Bancroft, M. J., Arshad, Q., & Kaski, D. (2022). Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) from Brain Imaging to Behaviour and Perception. *Brain Sciences*, 12(6), 753.
6. Agmon, M., Bar-Shalita, T., & Kizony, R. (2021). High Sensory Responsiveness in Older Adults is Associated with Walking Outside but Not Inside: Proof of Concept Study. *Clinical interventions in aging*, 16, 1651–1657. <https://doi.org/10.2147/CIA.S322728>.
7. Holle, D., Schulte-Steinberg, B., Wurthmann, S., Naegel, S., Ayzenberg, I., Diener, H. C., Katsarava, Z., & Obermann, M. (2015). Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Matter of Higher, Central Dysfunction?. *PLoS one*, 10(11), e0142468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142468>.
8. Cullen, K. E. (2016). Physiology of central pathways. *Neuro-Otology*, 17–40. doi:10.1016/b978-0-444-63437-5.00002-9.
9. Chen, A., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2011). A comparison of vestibular spatiotemporal tuning in macaque parietoinsular vestibular cortex, ventral intraparietal area, and medial superior temporal area. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(8), 3082–3094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4476-10.2011>.
10. Staab, J. P., Rohe, D. E., Eggers, S. D., & Shepard, N. T. (2014). Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *Journal of psychosomatic research*, 76(1), 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.008>.
11. Popkirov, S., Staab, J. P., & Stone, J. (2018). Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic, and treatable cause of chronic dizziness. *Practical neurology*, 18(1), 5–13. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001809>.
12. Breinbauer, H. A., Contreras, M. D., Lira, J. P., Guevara, C., Castillo, L., Ruëdlinger, K., Muñoz, D., Delano, P. H. (2020). Spatial Navigation Is Distinctively Impaired in Persistent Postural Perceptual Dizziness. *Frontiers in Neurology*, 10. doi:10.3389/fneur.2019.01361.
13. Slater, M., & Steed, A. (2000). A Virtual Presence Counter. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 9(5), 413–434. doi: 10.1162/105474600566925.
14. Biocca, F. (1997), The Cyborg's Dilemma: Progressive Embodiment in Virtual Environments. *Journal of Computer-Mediated Communication*, 3: 0-0. <https://doi.org/10.1111/j.1083-6101.1997.tb00070.x>.
15. Moroz, M., Garzorz, I., Folmer, E., & MacNeillage, P. (2019). Sensitivity to Visual Speed Modulation in Head-Mounted Displays Depends on Fixation. *Displays*, 58, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.displa.2018.09.001>.
16. Chen, X., McNamara, T. P., Kelly, J. W., & Wolbers, T. (2017). Cue combination in human spatial navigation. *Cognitive Psychology*, 95, 105–144. doi: 10.1016/j.cogpsych.2017.04.003.
17. McGauran, A. M., O'Mara, S. M., & Commins, S. (2005). Vestibular influence on water maze retention: transient whole-body rotations improve the accuracy of the cue-based retention strategy. *Behavioural brain research*, 158(1), 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.08.013>.
18. Baumann, O., & Mattingley, J. B. (2021). Extrahippocampal contributions to spatial navigation in humans: A review of the neuroimaging evidence. *Hippocampus*, 31(7), 640–657. <https://doi.org/10.1002/hipo.23313>.
19. Binetti, A. C. (2015). Fisiología Vestibular. *Revista FASO, Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología*.
20. Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S. et al. (2005) Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806 <https://doi.org/10.1038/nature03721>.
21. Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual review of neuroscience*, 31, 69–89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>.
22. Wolbers, T., Wiener, J. M., Mallot, H. A., & Büchel, C. (2007). Differential recruitment of the hippocampus, medial prefrontal cortex, and the human motion complex during path integration in humans. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(35), 9408–9416. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2146-07.2007>.

23. Sherrill, K. R., Erdem, U. M., Ross, R. S., Brown, T. I., Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2013). Hippocampus and retrosplenial cortex combine path integration signals for successful navigation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(49), 19304–19313. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1825-13.2013>.
24. Epstein, R. A., Patai, E. Z., Julian, J. B., & Spiers, H. J. (2017). The cognitive map in humans: spatial navigation and beyond. *Nature neuroscience*, 20(11), 1504–1513. <https://doi.org/10.1038/nn.4656>.
25. Li, K., et al. (2020) Altered intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Neuroimage Clin.* 26: p. 102216.
26. Peer, M.; Salomon, R.; Goldberg, I.; Blanke, O.; Arzy, S. (2015). Brain system for mental orientation in space, time, and person. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), 11072–11077. doi:10.1073/pnas.1504242112.
27. Hartley, T., Lever, C., Burgess, N., & O'Keefe, J. (2013). Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 369(1635), 20120510. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0510>.
28. Lee, J. O., Lee, E. S., Kim, J. S., Lee, Y. B., Jeong, Y., Choi, B. S., Kim, J. H., & Staab, J. P. (2018). Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Human brain mapping*, 39(8), 3340–3353. <https://doi.org/10.1002/hbm.24080>.
29. Teh, C. S., Mah, M. C., Rahmat, K., & Prepageran, N. (2022). Neuroimaging Systematic Review in Persistent Postural-Perceptual Dizziness: The Elaborate Alterations in the Delicate Network to Remain Balanced. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology*, 43(1), 12–22. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003389>.
30. Schoenfeld, R., Schiffelholz, T., Beyer, C., Leplow, B., & Foreman, N. (2017). Variants of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. *Neurobiology of learning and memory*, 139, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.022>.
31. McNamara, T. P., & Chen, X. (2022). Bayesian decision theory and navigation. *Psychonomic bulletin & review*, 29(3), 721–752. <https://doi.org/10.3758/s13423-021-01988-9>.
32. Bohil, C. J., Alicea, B., & Biocca, F. A. (2011). Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(12), 752–762. doi:10.1038/nrn3122.
33. Ohnishi, T., Matsuda, H., Hirakata, M., & Ugawa, Y. (2006). Navigation ability dependent neural activation in the human brain: An fMRI study. *Neuroscience Research*, 55(4), 361–369. doi: 10.1016/j.neures.2006.04.009.
34. Jordan, K., Schadow, J., Wuestenberg, T., Heinze, H. J., & Jäncke, L. (2004). Different cortical activations for subjects using allocentric or egocentric strategies in a virtual navigation task. *Neuroreport*, 15(1), 135–140. <https://doi.org/10.1097/00001756-200401190-00026>.
35. Winocur, G., Moscovitch, M., Fogel, S., Rosenbaum, R. S., & Sekeres, M. (2005). Preserved spatial memory after hippocampal lesions: Effects of extensive experience in a complex environment. *Nature Neuroscience*, 8(3), 273–275. <https://doi.org/10.1038/nn1401>.
36. Winocur, G., Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., & Sekeres, M. (2010). An investigation of the effects of hippocampal lesions in rats on pre- and postoperatively acquired spatial memory in a complex environment. *Hippocampus*, 20(12), 1350–1365. <https://doi.org/10.1002/hipo.20721>.
37. Maguire, E. A., Nannery, R., & Spiers, H. J. (2006). Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 11), 2894–2907. <https://doi.org/10.1093/brain/awl286>.
38. Rosenbaum, R. S., Gao, F., Richards, B., Black, S. E., & Moscovitch, M. (2005). "Where to?" remote memory for spatial relations and landmark identity in former taxi drivers with Alzheimer's disease and encephalitis. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(3), 446–462. <https://doi.org/10.1162/0898929053279496>.
39. Squire, L. R., & Zola-Morgan, J. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual review of neuroscience*, 34, 259–288. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113720>.
40. Byrne, P., Becker, S., & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychological review*, 114(2), 340–375. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.340>.
41. Wolbers, T., Hegarty, M., Büchel, C., & Loomis, J. M. (2008). Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion. *Nature neuroscience*, 11(10), 1223–1230. <https://doi.org/10.1038/nn.2189>.
42. Straube, B., van Kemenade, B. M., Arian, B. E., Fiehler, K., Leube, D. T., Harris, L. R., & Kircher, T. (2017). Predicting the Multisensory Consequences of One's Own Action: BOLD Suppression in Auditory and Visual Cortices. *PLoS one*, 12(1), e0169131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169131>.
43. Kaliuzhna, M.; Ferrè, E.R.; Herbelin, B.; Blanke, O.; Haggard, P. (2016) Multisensory effects on somatosensation: A trimodal visuo-vestibular-tactile interaction. *Sci. Rep.* 6, 26301.
44. Lackner, J.R.; DiZio, P. (2005) Vestibular, proprioceptive, and haptic contributions to spatial orientation. *Annu. Rev. Psychol.* 56, 115–14.

45. Lane, S. J., Mailloux, Z., Schoen, S., Bundy, A., May-Benson, T. A., Parham, L. D., Smith Roley, S., & Schaaf, R. C. (2019). Neural Foundations of Ayres Sensory Integration®. *Brain sciences*, 9(7), 153. <https://doi.org/10.3390/brainsci9070153>.
46. Miller, L. J., Anzalone, M. E., Lane, S. J., Cermak, S. A., & Osten, E. T. (2007). Concept evolution in sensory integration: A proposed nosology for diagnosis. *American Journal of Occupational Therapy*, 61(2), 135 – 140.
47. Ayres A. J. (1971). Characteristics of types of sensory integrative dysfunction. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 25(7), 329–334.
48. Ayres A. J. (1972). Types of sensory integrative dysfunction among disabled learners. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 26(1), 13–18.
49. Miller, L. J., Nielsen, D. M., Schoen, S. A., & Brett-Green, B. A. (2009). Perspectives on sensory processing disorder: a call for translational research. *Frontiers in integrative neuroscience*, 3, 22. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.022.2009>.
50. Ayres, A. J. (1979). *Sensory integration and the child*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
51. Camarata, S., Miller, L. J., & Wallace, M. T. (2020). Evaluating Sensory Integration/Sensory Processing Treatment: Issues and Analysis. *Frontiers in integrative neuroscience*, 14, 556660. <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.556660>.
52. Gu, Y., Angelaki, D. E., & Deangelis, G. C. (2008). Neural correlates of multisensory cue integration in macaque MSTd. *Nature neuroscience*, 11(10), 1201–1210. <https://doi.org/10.1038/nn.2191>.
53. Gu Y. (2018). Vestibular signals in primate cortex for self-motion perception. *Current opinion in neurobiology*, 52, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.04.004>.
54. Ben-Avi, N., Almagor, M. & Engel-Yeger, B. (2012). Sensory Processing Difficulties and Interpersonal Relationships in Adults: An Exploratory Study. *Psychology*, 3, 70-77. doi: 10.4236/psych.2012.31012.
55. Miller, L. J., & Lane, S.J. (2000) Toward a consensus in terminology in sensory integration theory and practice: Part 1: Taxonomy of neurophysiological processes. *Sensory Integration Special Interest Section Quartely*, 23, 1-4.
56. Crane, L., Goddard, L., & Pring, L. (2009). Sensory processing in adults with autism spectrum disorders. *Autism*, 13, 215 – 228.
57. Davidson, J., & Henderson, V. L. (2010). “Travel in parallel with us for a while”: sensory geographies of autism. *The Canadian Geographer / Le Géographe Canadien*, 54(4), 462–475. doi:10.1111/j.1541-0064.2010.00309.x.
58. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee J-Y, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF. (2006) Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 65–74. \*Blackwell Munksgaard.
59. Kinnealey, M., & Fuiiek, M. (1999). The relationship between sensory defensiveness, anxiety, depression, and perception of pain in adults. *Occupational Therapy International*, 6, 195 – 206.
60. Kinnealey, M., Oliver, B., & Wilbarger, P. (1995). A phenomenological study of sensory defensiveness in adults. *American Journal of Occupational Therapy*, 49, 444 – 451.
61. Greenspan, S. I., & Wieder, S. (2008). The interdisciplinary council on developmental and learning disorders diagnostic manual for infants and young children - an overview. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 17(2), 76–89.
62. Diamond, M. C., Lindner, B., & Raymond, A. (1967). Extensive cortical depth measurements and neuron size increases in the cortex of environmentally enriched rats. *The Journal of Comparative Neurology*, 131(3), 357–364. doi:10.1002/cne.901310305.
63. Markham, J.A.; Greenough, W.T. (2004) Experience-driven brain plasticity: Beyond the synapse. *Neuron Glia Biol*. 1, 351–363.
64. Zhang, T. Y., & Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function.
65. Moore, C. F., Schneider, M.L. Gajewski, L. L., Larson, J. A., Roberts, A. D., Converse, A. K., & DeJesus, O. T. (2008). Sensory processing disorder in a primate model: Evidence from a longitudinal study of prenatal alcohol and prenatal stress effects. *Child Development*, 79, 100 – 113.
66. Schneider, M. L., Moore, C. F., & Adkins, M. M. (2011). The effects of prenatal alcohol exposure on behavior: Rodent and primate studies. *Neuropsychological Review*, 21, 186 – 203.
67. Schneider, M. L., Moore, C. F., Adkins, M., Barr, C. S., Larson, J. A., Resch, L. M., & Roberts, A. (2017). Sensory processing in rhesus monkeys: Developmental continuity, prenatal treatment, and genetic influences. *Child Development*, 88(1), 183 – 197.
68. Schneider, M. L., Moore, C. F., Gajewski, L. L., Laughlin, N. K., Larson, J. A., Gay, C. L., ... DeJesus, O. T. (2007). Sensory processing disorders in a nonhuman primate model: Evidence for occupational therapy practice. *American Journal of Occupational Therapy*, 61, 247 – 253.
69. Schneider, M. L., Moore, C. F., Larson, J. A., Barr, C. S., DeJesus, O. T., & Roberts, A. D. (2009). Timing of moderate level prenatal alcohol exposure influences gene expression of sensory processing behavior in rhesus monkeys. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3, 1–9.

- Annual review of psychology, 61, 439–C3.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163625>.
70. Miller, L. J., Anzalone, M. E., Lane, S. J., Cermak, S. A., & Osten, E. T. (2007). Concept evolution in sensory integration: a proposed nosology for diagnosis. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 61(2), 135–140. <https://doi.org/10.5014/ajot.61.2.135>.
71. Bar-Shalita, T., & Cermak, S. A. (2016). Atypical sensory modulation and psychological distress in the general population. *American Journal of Occupational Therapy*, 70, 7004250010. <http://dx.doi.org/10.5014/ajot.2016.018648>.
72. Bar-Shalita, T., Granovsky, Y., Parush, S., & Weissman-Fogel, I. (2019). Sensory Modulation Disorder (SMD) and Pain: A New Perspective. *Frontiers in integrative neuroscience*, 13, 27. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00027>.
73. Lee, J. Y., You, T., Woo, C. W., & Kim, S. G. (2022). Optogenetic fMRI for Brain-Wide Circuit Analysis of Sensory Processing. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12268. <https://doi.org/10.3390/ijms232012268>.
74. Royeen, C. B., & Lane, S. J. (1991). Tactile processing and sensory defensiveness. In A. Fisher, G., Murray, E. A., & Bundy A. C. (Eds.), *Sensory Integration: Theory and Practice* (pp. 108-136). Philadelphia: F. A. Davis.
75. Fried, P. A. (1972). The effect of differential hippocampal lesions and pre- and postoperative training on extinction. *Canadian Journal of Psychology / Revue canadienne de psychologie*, 26(1), 61–70. <https://doi.org/10.1037/h0082416>.
76. Donovanick P. J. (1968). Effects of localized septal lesions on hippocampal EEG activity and behavior in rats. *Journal of comparative and physiological psychology*, 66(3), 569–578. <https://doi.org/10.1037/h0026514>.
77. Green, R. H., & Schwartzbaum, J. S. (1968). Effects of unilateral septal lesions on avoidance behavior, discrimination reversal, and hippocampal EEG. *Journal of comparative and physiological psychology*, 65(3), 388–396. <https://doi.org/10.1037/h0025806>.
78. Kimball, Judith. (1999). Sensory integration frame of reference: Theoretical base, function/dysfunction continua, and guide to evaluation. *Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy*. 119-168.
79. Schneider, M. L., Moore, C. F., Larson, J. A., Barr, C. S., DeJesus, O. T., & Roberts, A. D. (2009). Timing of moderate level prenatal alcohol exposure influences gene expression of sensory processing behavior in rhesus monkeys. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3, 1 – 9. doi:10.3389/neuro.07.030.2009.
80. Keuler, M. M., Schmidt, N. L., Van Hulle, C. A., Lemery-Chalfant, K., & Goldsmith, H. H. (2011). Sensory overresponsivity: prenatal risk factors and temperamental contributions. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 32(7), 533–541. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182245c05>.
81. Stein, B. E., Stanford, T. R., & Rowland, B. A. (2014). Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 520 – 535.
82. Stein, B. E., Stanford, T. R., & Rowland, B. A. (2019). Multisensory Integration and the Society for Neuroscience: Then and Now. *The Journal of Neuroscience*, 0737–19. doi:10.1523/jneurosci.0737-19.2019.
83. El-Boustani, S., & Sur, M. (2014). Response-dependent dynamics of cell-specific inhibition in cortical networks in vivo. *Nature communications*, 5, 5689. <https://doi.org/10.1038/ncomms6689>.
84. Hafner, G., Witte, M., Guy, J., Subhashini, N., Fenno, L. E., Ramakrishnan, C., Kim, Y. S., Deisseroth, K., Callaway, E. M., Oberhuber, M., Conzelmann, K. K., & Staiger, J. F. (2019). Mapping Brain-Wide Afferent Inputs of Parvalbumin-Expressing GABAergic Neurons in Barrel Cortex Reveals Local and Long-Range Circuit Motifs. *Cell reports*, 28(13), 3450–3461.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.064>.
85. Jacob, S. N., & Nienborg, H. (2018). Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Frontiers in neural circuits*, 12, 51. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00051>.
86. Davis, M., Strachan, D. I., and Kass, E. (1980). Excitatory and inhibitory effects of serotonin on sensorimotor reactivity measured with acoustic startle. *Science* 209, 521–523. doi: 10.1126/science.7394520.
87. Lane, Shelly & Lynn, J.Z. & Reynolds, Stacey. (2010). Sensory modulation a neuroscience and behavioral overview. *OT Practice*. 15. CE1-CE7.
88. Brown, C., Tollefson, N., Dunn, W., Cromwell, R., & Filion, D. (2001). The Adult Sensory Profile: measuring patterns of sensory processing. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 55(1), 75–82. <https://doi.org/10.5014/ajot.55.1.75>.
89. Mangeot, S. D., Miller, L. J., McIntosh, D. N., McGrath-Clarke, J., Simon, J., Hagerman, R. J., & Goldson, E. (2001). Sensory modulation dysfunction in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental medicine and child neurology*, 43(6), 399–406. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000743>.
90. Schoen, S. A., Miller, L. J., Brett-Green, B. A., & Nielsen, D. M. (2009). Physiological and behavioral differences in sensory processing: A comparison of children with autism spectrum disorder and sensory modulation disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3 (November), 1 – 11. doi:10.3389/neuro.07029.2009.
91. Gavin, W. J., Dotseth, A., Roush, K. K., Smith, C. A., Spain, H. D., & Davies, P. L. (2011). Electroencephalography in children with and without sensory processing disorders during auditory perception. *The American journal of*

- occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association, 65(4), 370–377. <https://doi.org/10.5014/ajot.2011.002055>.
92. Davies, P. L., & Gavin, W. J. (2007). Validating the diagnosis of sensory processing disorders using EEG technology. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 61(2), 176–189. <https://doi.org/10.5014/ajot.61.2.176>.
93. Brett-Green, B.A., et al., (2010) An exploratory event-related potential study of multisensory integration in sensory over-responsive children, *Brain Res.* doi: 10.1016/j.brainres.2010.01.043.
94. Davies P. L., Chang W. P., Gavin W. J. (2009). Maturation of sensory gating performance in children with and without sensory processing disorders. *International Journal of Psychophysiology*, 72, 187-197.
95. Chang, Y. S., Owen, J. P., Desai, S. S., Hill, S. S., Arnett, A. B., Harris, J., Marco, E. J., & Mukherjee, P. (2014). Autism and sensory processing disorders: shared white matter disruption in sensory pathways but divergent connectivity in social-emotional pathways. *PloS one*, 9(7), e103038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103038>.
96. Owen, J. P., Marco, E. J., Desai, S., Fourie, E., Harris, J., Hill, S. S., Arnett, A. B., & Mukherjee, P. (2013). Abnormal white matter microstructure in children with sensory processing disorders. *NeuroImage. Clinical*, 2, 844–853. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.009>.
97. Tamm, L., Barnea-Goraly, N., & Reiss, A. L. (2012). Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry research*, 202(2), 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.001>.
98. Travers, B. G., Bigler, E. D., Tromp, doP. M., Adluru, N., Destiche, D., Samsin, D., Froehlich, A., Prigge, M. D., Duffield, T. C., Lange, N., Alexander, A. L., & Lainhart, J. E. (2015). Brainstem White Matter Predicts Individual Differences in Manual Motor Difficulties and Symptom Severity in Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(9), 3030–3040. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2467-9>.
99. Green, S. A., Rudie, J. D., Colich, N. L., Wood, J. J., Shirinyan, D., Hernandez, L., Tottenham, N., Dapretto, M., & Bookheimer, S. Y. (2013). Overreactive brain responses to sensory stimuli in youth with autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(11), 1158–1172. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.08.004>.
100. Laczó, J., Andel, R., Nedelska, Z., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Crutch, S., Harrison, J., & Hort, J. (2017). Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults. *Neurobiology of aging*, 51, 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.003>.
101. Schneider, C. B., Donix, M., Linse, K., Werner, A., Fauser, M., Klingelhofer, L., Löhle, M., von Kummer, R., Reichmann, H., LANDSCAPE consortium, & Storch, A. (2017). Accelerated Age-Dependent Hippocampal Volume Loss in Parkinson Disease with Mild Cognitive Impairment. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 32(6), 313–319. <https://doi.org/10.1177/1533317517698794>.
102. Skelton, R. W., Ross, S. P., Nerad, L., & Livingstone, S. A. (2006). Human spatial navigation deficits after traumatic brain injury shown in the arena maze, a virtual Morris water maze. *Brain Injury*, 20, 189-203.
103. Kallai, J., Makany, T., Karadi, K., & Jacobs, W. J. (2005). Spatial orientation strategies in Morris-type virtual water task for humans. *Behavioural brain research*, 159(2), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.10.015>.
104. Maei HR (2009) What is the most sensitive measure of water maze probe test performance? *Front. Integr. Neurosci*;3. DOI: 10.3389/neuro.07.004.2009.
105. Pereira IT, Burwell RD (2015) Using the spatial learning index to evaluate performance on the water maze. *BehavNeurosci* 2015; 129:533–539.
106. Dunn, W. (2014). *Sensory Profile TM 2*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
107. Blanche, E. I., Parham, D., Chang, M., & Mallinson, T. (2014). Development of an Adult Sensory Processing Scale (ASPS). *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 68(5), 531–538. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.012484>.
108. Pfeiffer, B., & Kinnealey, M. (2003). Treatment of sensory defensiveness in adults. *Occupational Therapy International*, 10(3), 175–184. doi:10.1002/oti.184.
109. Bar-Shalita, T., Seltzer, Z., Vatine, J. J., Yochman, A., & Parush, S. (2009). Development and psychometric properties of the Sensory Responsiveness Questionnaire (SRQ). *Disability and rehabilitation*, 31(3), 189–201. <https://doi.org/10.1080/09638280801903096>.
110. Britton, Z., & Arshad, Q. (2019). Vestibular and Multi-Sensory Influences Upon Self-Motion Perception and the Consequences for Human Behavior. *Frontiers in neurology*, 10, 63. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00063>.
111. Ernst, M. O. and Banks, M. S. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion, *Nature* 415, 429–433.
112. Ernst, M. O. and Bühlhoff, H. H. (2004). Merging the senses into a robust percept, *Trends Cogn.Sci.* 8, 162–169.
113. Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in neurosciences*, 27(12), 712–719. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>.

114. Fetsch, C. R., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2010). Visual-vestibular cue integration for heading perception: applications of optimal cue integration theory. *European Journal of Neuroscience*, 31(10), 1721–1729. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07207.x.
115. Gu, Y., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2007). A functional link between area MSTd and heading perception based on vestibular signals. *Nature Neuroscience*, 10(8), 1038–1047. doi:10.1038/nn1935.
116. Fetsch, C. R., Turner, A. H., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2009). Dynamic Reweighting of Visual and Vestibular Cues during Self-Motion Perception. *Journal of Neuroscience*, 29(49), 15601–15612. doi:10.1523/jneurosci.2574-09.2009.
117. Gallagher, M., Choi, R., & Ferrè, E. R. (2020). Multisensory Interactions in Virtual Reality: Optic Flow Reduces Vestibular Sensitivity, but Only for Congruent Planes of Motion. *Multisensory research*, 33(6), 625–644. <https://doi.org/10.1163/22134808-20201487>.
118. Gu, Y. (2018). Vestibular signals in primate cortex for self-motion perception. *Current Opinion in Neurobiology*, 52, 10–17. doi: 10.1016/j.conb.2018.04.004.
119. Morelli, N., Heebner, N. R., DeFeo, C. J., & Hoch, M. C. (2022). The influence of cognitive tasks on sensory organization test performance. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 88(6), 841–849. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.11.009>.
120. Faúndez A, Juan Pablo, & Délano R, Paul. (2019). Asociaciones entre función vestibular y habilidades cognitivas: Un enfoque básico-clínico. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 79(4), 453–464. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162019000400453>.
121. Oman, C. M. (1989). Sensory conflict in motion sickness: An observer theory approach. *Auton Neurosci*, 30(2), 125–132.
122. Davis, S., Nesbitt, K. and Nalivaiko, E. (2014): A systematic review of cybersickness. *Proceedings of the 10th Annual Conference on Interactive Entertainment*, Newcastle, ACM.
123. Yip, S.H., Saunders, J.A. Restricting the distribution of visual attention reduces cybersickness. *Cogn. Research* 8, 18 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41235-023-00466-1>.
124. Garzorz, I. T., & MacNeilage, P. R. (2017). Visual-Vestibular Conflict Detection Depends on Fixation. *Current biology: CB*, 27(18), 2856–2861.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.08.011>.
125. Martín-Bailón, M., Yáñez-González, R., Sánchez-Gómez, H., Sánchez-Blanco, C., González-Sánchez, M., Martín-Sánchez, V., & Coscarón-Blanco, E. (2020). Compensación vestibular. *Revista ORL*, 11(1), 19–28. Epub 04 de enero de 2021. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.21381>.
126. Kuehn, E., Perez-Lopez, M. B., Diersch, N., Döhler, J., Wolbers, T., & Riemer, M. (2018). Embodiment in the aging mind. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 86, 207–225. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.016.
127. Diersch, N., Valdes-Herrera, J. P., Tempelmann, C., & Wolbers, T. (2021). Increased Hippocampal Excitability and Altered Learning Dynamics Mediate Cognitive Mapping Deficits in Human Aging. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(14), 3204–3221. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0528-20.2021>.
128. Kaplan, R., King, J., Koster, R., Penny, W. D., Burgess, N., & Friston, K. J. (2017). The Neural Representation of Prospective Choice during Spatial Planning and Decisions. *PLoS biology*, 15(1), e1002588. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002588>.
129. Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., & Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(13), 5945–5952. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05945.2003>.
130. Livingstone-Lee, S. A., Murchison, S., Zeman, P. M., Gandhi, M., van Gerven, D., Stewart, L., Livingston, N. J., & Skelton, R. W. (2011). Simple gaze analysis and special design of a virtual Morris water maze provides a new method for differentiating egocentric and allocentric navigational strategy choice. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.005>.
131. Mueller, S. C., Jackson, C. P. T., & Skelton, R. W. (2008). Sex differences in a virtual water maze: An eye tracking and pupillometry study. *Behavioural Brain Research*, 193(2), 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.05.017>.
132. Andersen, N. E., Dahmani, L., Konishi, K., & Bohbot, V. D. (2012). Eye tracking, strategies, and sex differences in virtual navigation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97(1), 81–89. doi: 10.1016/j.nlm.2011.09.007.
133. Wolfer, D.P., & Lipp, H.-. (2000). Dissecting the Behaviour of Transgenic Mice: Is it the Mutation, the Genetic Background, or the Environment? *Experimental Physiology*, 85.
134. Ciaramelli, E., Rosenbaum, R. S., Solcz, S., Levine, B., & Moscovitch, M. (2010). Mental space travel: Damage to posterior parietal cortex prevents egocentric navigation and reexperiencing of remote spatial memories. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 36(3), 619–634. <https://doi.org/10.1037/a0019181>.
135. Negrón-Oyarzo, I., Espinosa, N., Aguilar-Rivera, M., Fuenzalida, M., Aboitiz, F., & Fuentealba, P. (2018). Coordinated prefrontal-hippocampal activity and navigation strategy-related prefrontal firing during spatial memory formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(27), 7123–7128. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720117115>.

136. Harris, M. A., Wiener, J. M., & Wolbers, T. (2012). Aging specifically impairs switching to an allocentric navigational strategy. *Frontiers in aging neuroscience*, 4, 29. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00029>.
137. Huffman, D. J., & Ekstrom, A. D. (2019). A Modality-Independent Network Underlies the Retrieval of Large-Scale Spatial Environments in the Human Brain. *Neuron*, 104(3), 611–622.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.08.012>.
138. Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M., Baumgartner, R. N., & Sutherland, R. J. (2003). The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 13(12), 1344–1351. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhgo81>.
139. Zhong, J. Y., Magnusson, K. R., Swarts, M. E., Clendinen, C. A., Reynolds, N. C., & Moffat, S. D. (2017). The application of a rodent-based Morris water maze (MWM) protocol to an investigation of age-related differences in human spatial learning. *Behavioral neuroscience*, 131(6), 470–482. <https://doi.org/10.1037/bne0000219>.
140. Moffat, S. D., & Resnick, S. M. (2002). Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. *Behavioral Neuroscience*, 116(5), 851–859. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.5.851>.
141. Schaaf, R. C., Miller, L. J., Seawell, D., & O'Keefe, S. (2003). Children with disturbances in sensory processing: a pilot study examining the role of the parasympathetic nervous system. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 57(4), 442–449. <https://doi.org/10.5014/ajot.57.4.442>.
142. Reynolds, S., & Lane, S. J. (2008). Diagnostic validity of sensory over-responsivity: a review of the literature and case reports. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(3), 516–529. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0418-9>.
143. Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual review of psychology*, 58, 145–173. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605>.
144. Chien, C. W., Rodger, S., Copley, J., Branjerdporn, G., & Taggart, C. (2016). Sensory Processing and Its Relationship with Children's Daily Life Participation. *Physical & occupational therapy in pediatrics*, 36(1), 73–87. <https://doi.org/10.3109/01942638.2015.1040573>.
145. Cosby J, Johnston SS, Dunn ML. (2010). Sensory processing disorders and social participation. *American Journal of Occupational Therapy* 64;462–473.
146. Cohn, E. S., Kramer, J., Schub, J. A., & May-Benson, T. (2014). Parents' explanatory models and hopes for outcomes of occupational therapy using a sensory integration approach. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 68(4), 454–462. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.010843>.
147. Ismael, N. T., Lawson, L. A., & Cox, J. A. (2015). The relationship between children's sensory processing patterns and their leisure preferences and participation patterns. *Canadian journal of occupational therapy. Revue canadienne d'ergotherapie*, 82(5), 316–324. <https://doi.org/10.1177/0008417415577421>.
148. Bar-Shalita, T., Vatine, J.-J., & Parush, S. (2008). Sensory modulation disorder: a risk factor for participation in daily life activities. *Developmental Medicine; Child Neurology*, 50(12), 932–937. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03095.
149. Bar-Shalita, T., & Cermak, S. A. (2020). Multi-sensory Responsiveness and Personality Traits Predict Daily Pain Sensitivity. *Frontiers in integrative neuroscience*, 13, 77. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00077>.
150. Bar-Shalita, T., Ben-Ziv, N., Granovsky, Y., & Weissman-Fogel, I. (2020). An Exploratory Study Testing Autonomic Reactivity to Pain in Women with Sensory Over-Responsiveness. *Brain sciences*, 10(11), 819. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110819>.
151. Tomchek, S. D., & Dunn, W. (2007). Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 61(2), 190–200. <https://doi.org/10.5014/ajot.61.2.190>.
152. Efraim Kaufman, A., Weissman-Fogel, I., Rosenthal, M. Z., Kaplan Neeman, R., & Bar-Shalita, T. (2022). Opening a window into the riddle of misophonia, sensory over-responsiveness, and pain. *Frontiers in neuroscience*, 16, 907585. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.907585>.
153. Kisley, M. A., Noecker, T. L., & Guinther, P. M. (2004). Comparison of sensory gating to mismatch negativity and self-reported perceptual phenomena in healthy adults. *Psychophysiology*, 41(4), 604–612. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00191.x.
154. Davies, P. L., and Gavin, W. J. (2007). Validating the diagnosis of sensory processing disorders using EEG technology. *Am. J. Occup. Ther.* 61, 176–189. doi: 10.5014/ajot.61.2.176.
155. Davies, P. L., Chang, W. P., and Gavin, W. J. (2010). Middle and late latency ERP components discriminate between adults, typical children, and children with sensory processing disorders. *Front. Integr. Neurosci.* 4, 1–9. doi: 10.3389/fnint.2010.00016.
156. Brett-Green, B.A., et al., An exploratory event-related potential study of multisensory integration in sensory over-responsive children, *Brain Res.* (2010), doi: 10.1016/j.brainres.2010.01.043.
157. Gallagher, M., Dowsett, R., & Ferrè, E. R. (2019). Vection in virtual reality modulates vestibular-evoked Myogenic potentials. *European Journal of Neuroscience*. doi:10.1111/ejn.14499.

158. Stanney, K. M., & Kennedy, R. S. (1998). Human Factors Issues in Virtual Environments: A Review of the Literature. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 7(4), 327-351.
159. Ferrè, E. R., & Haggard, P. (2020). Vestibular cognition: State-of-the-art and future directions. *Cognitive neuropsychology*, 37(7-8), 413-420. <https://doi.org/10.1080/02643294.2020.1736018>.
160. Horn, A. K. E. (2020). Neuroanatomy of Central Vestibular Connections. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. doi:10.1016/b978-0-12-809324-5.23911-4.
161. Keshavarz, B., & Golding, J. F. (2022). Motion sickness: current concepts and management. *Current opinion in neurology*, 35(1), 107-112. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001018>.
162. Yates, B. J., Bolton, P. S., & Macefield, V. G. (2014). Vestibulo-sympathetic responses. *Comprehensive Physiology*, 4(2), 851-887. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130041>.
163. Balaban, C. D. (2004). Projections from the parabrachial nucleus to the vestibular nuclei: potential substrates for autonomic and limbic influences on vestibular responses. *Brain Research*, 996(1), 126-137. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.026.
164. Balaban, C.D., & Yates, B.J. (2004). Vestibuloautonomic Interactions: A Teleologic Perspective.
165. Balaban C. D. (1999). Vestibular autonomic regulation (including motion sickness and the mechanism of vomiting). *Current opinion in neurology*, 12(1), 29-33. <https://doi.org/10.1097/00019052-199902000-00005>.
166. Bertolini, G., & Straumann, D. (2016). Moving in a Moving World: A Review on Vestibular Motion Sickness. *Frontiers in neurology*, 7, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00014>.
167. Hanft, B.E. & Miller, Lucy & Lane, Shelly. (2000). Toward a consensus in terminology in sensory integration theory & practice. III: Observable behaviours: sensory integration dysfunction. *Sens. Integr. Spec. Sect. Q.* 23. 31-34.
168. Hofmann, S. G., & Bitran, S. (2007). Sensory-processing sensitivity in social anxiety disorder: Relationship to harm avoidance and diagnostic subtypes. *Journal of Anxiety Disorders*, 21(7), 944-954. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.12.003>.
169. Kinnealey, M., Koenig, K. P., & Smith, S. (2011). Relationships between sensory modulation and social supports and health-related quality of life. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 65(3), 320-327. <https://doi.org/10.5014/ajot.2011.001370>.
170. Ahmari, S., Risbrough, V., Geyer, M. et al. (2012) Impaired Sensorimotor Gating in Unmedicated Adults with Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacol* 37, 1216-1223. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.308>.
171. Ferrão, Y. A., Shavitt, R. G., Prado, H., Fontenelle, L. F., Malavazzi, D. M., de Mathis, M. A., Hounie, A. G., Miguel, E. C., & do Rosário, M. C. (2012). Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. *Psychiatry research*, 197(3), 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.017>.
172. Korostenskaja, M., Harris, E., Giovanetti, C., Horn, P., Wang, Y., Rose, D., ... Xiang, J. (2013). Magnetoencephalography reveals altered auditory information processing in youth with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 212(2), 132-140. doi: 10.1016/j.pscychres.2012.11.011.
173. Xu, J., Sun, X., Zhou, X., Zhang, J., & Yu, L. (2014). The cortical distribution of multisensory neurons was modulated by multisensory experience. *Neuroscience*, 272, 1-9.
174. Donoso T, Silvia, Maulén C, Valentina, & Novoa C, Ignacio. (2019). Dependencia visual en otoneurología: Consideraciones clínicas para la rehabilitación vestibular. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 79(3), 374-380. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162019000300374>.
175. Agrawal K, Bronstein A, Faldon M, Mandala M, Murray K, Silove Y. (2012) Visual dependence and BPPV. *J Neurol*.
176. Bisdorffa A, Von Brevernb M, Lempertc T, Newman-Toker D. (2009) Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *Journal of Vestibular Research*.
177. Fulvio, J. M., Ji, M., & Rokers, B. (2021). Variations in visual sensitivity predict motion sickness in virtual reality. *Entertainment Computing*, 38, 100423. doi: 10.1016/j.entcom.2021.100423.
178. Miller, L. J., Marco, E. J., Chu, R. C., & Camarata, S. (2021). Editorial: Sensory Processing Across the Lifespan: A 25-Year Initiative to Understand Neurophysiology, Behaviors, and Treatment Effectiveness for Sensory Processing. *Frontiers in integrative neuroscience*, 15, 652218. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.652218>.
179. May-Benson, T. A., Teasdale, A., & Lopez De Mello Gentil, J. (2016). Gravitational insecurity in children with sensory integration and processing problems. *The American Journal of Occupational Therapy*, 70 (4\_Supplement\_1), 7011500020p1-7011500020p1.
180. McMahon, K., Anand, D., Morris-Jones, M., & Rosenthal, M. Z. (2019). A Path from Childhood Sensory Processing Disorder to Anxiety Disorders: The Mediating Role of Emotion Dysregulation and Adult Sensory Processing Disorder Symptoms. *Frontiers in integrative neuroscience*, 13, 22. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00022>.

181. Potegal MLP. Is Gravitational Insecurity a Unicorn? *Phys Med Rehabil Int.* 2015; 2(10): 1071. ISSN: 2471-0377.
182. Potegal, M., May-Benson, T. A., Oxborough, S., Hall, A., & McKnight, S. (2022). Reduced Gain and Shortened Time Constant of Vestibular Velocity Storage as a Source of Balance and Movement Sensitivities in Gravitational Insecurity. *Occupational therapy international*, 2022, 5240907. <https://doi.org/10.1155/2022/5240907>.
183. Sugawara, T., Wada, Y., Ito, T., & Sakai, H. (2021). Bilateral Asymmetry in Ocular Counter-Rolling Reflex Is Associated with Individual Motion Sickness Susceptibility. *Frontiers in neurology*, 12, 759764. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.759764>.
184. Wang, A., Fleischman, K. M., Kawai, K., Corcoran, M., & Brodsky, J. R. (2021). Persistent Postural-Perceptual Dizziness in Children and Adolescents. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 42(8), e1093–e1100. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003212>.
185. Rodríguez, C. A., Torres, A., Mackintosh, N. J., & Chamizo, V. D. (2010). Sex differences in the strategies used by rats to solve a navigation task. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 36(3), 395–401. doi:10.1037/a0017297.
186. Faraji, J., Metz, G. A., & Sutherland, R. J. (2010). Characterization of spatial performance in male and female Long-Evans rats by means of the Morris water task and the ziggurat task. *Brain Research Bulletin*, 81(1), 164–172. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.10.017.
187. Woolley, D. G., Vermaercke, B., de Beeck, H. O., Wagemans, J., Gantois, I., D’Hooge, R., ... Wenderoth, N. (2010). Sex differences in human virtual water maze performance: Novel measures reveal the relative contribution of directional responding and spatial knowledge. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 408–414. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.019.
188. Grön, G., Wunderlich, A., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/73980>.
189. Hedman, E., Schoen, S. A., Miller, L. J., & Picard, R. (2020). Wireless Measurement of Sympathetic Arousal During In vivo Occupational Therapy Sessions. *Frontiers in integrative neuroscience*, 14, 539875. <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.539875>.
190. Bos J. E. (2015). Less sickness with more motion and/or mental distraction. *Journal of vestibular research: equilibrium & orientation*, 25(1), 23–33. <https://doi.org/10.3233/VES-150541>.
191. Ramkhalawansingh, R., Butler, J.S. & Campos, J. (2018). Visual-Vestibular Integration During Self-Motion Perception in Younger and Older Adults. *Psychology and Aging*, vol. 35, no. 5, pg. 798-813. doi.org/10.1037/pag0000271.
192. Y., Zheng, J., & So, R. H. (2018). Allocating less attention to central vision during vection is correlated with less motion sickness. *Ergonomics*, 61(7), 933–946. <https://doi.org/10.1080/00140139.2018.1427805>.