



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

TESIS DOCTORAL

**Bases conductuales y electrofisiológicas de las
capacidades espaciales: influencia del sexo, la memoria
de trabajo y el envejecimiento.**

*Behavioral and electrophysiological basis of spatial abilities:
influence of sex, working memory and aging.*

Autor: Joaquín Castillo Escamilla

Director: José Manuel Cimadevilla Redondo

Doctorado en Salud, Psicología y Psiquiatría

Almería, febrero de 2023

**Bases conductuales y electrofisiológicas de las capacidades espaciales:
influencia del sexo, la memoria de trabajo y el envejecimiento.**

*Behavioral and electrophysiological basis of spatial abilities: influence of
sex, working memory and aging.*

Este documento de tesis doctoral es presentado por D. JOAQUÍN CASTILLO ESCAMILLA, perteneciente al Departamento de Psicología (Área de Psicobiología) de la Facultad de Psicología de la Universidad de Almería. Tiene como objetivo aspirar a la Titulación de Doctor por la Universidad de Almería, en el Programa de Doctorado en Salud, Psicología y Psiquiatría (RD99/11), con Mención Internacional.

La tesis ha sido llevada a cabo bajo la supervisión del catedrático y doctor en psicología D. JOSÉ MANUEL CIMADEVILLA REDONDO, perteneciente al Departamento de Psicología (Área de Psicobiología) de la Facultad de Psicología de la Universidad de Almería. Actúa como aval de la calidad y originalidad de la misma, así como de garante de la formación llevada a cabo por el aspirante a doctor para alcanzar dicho título.

This doctoral thesis document is presented by JOAQUÍN CASTILLO ESCAMILLA, which belongs to the Department of Psychology (Psychobiology Area) of the Faculty of Psychology of the University of Almería. Its goal is to aspire to the Doctorate Degree from the University of Almería, in the Doctorate Program in Health, Psychology and Psychiatry (RD99/11), with International Mention.

This doctoral thesis has been carried out under the supervision of D. JOSÉ MANUEL CIMADEVILLA REDONDO, professor belonging to the Department of Psychology Psychology (Psychobiology Area) of the Faculty of Psychology of the University of Almería. He confirms the document's quality and originality, and acts as well as a guarantee of the formation carried out by the aspiring doctor in order to attain this title.

En Almería, febrero de 2023.

El doctorando

El director

Joaquín Castillo Escamilla

José Manuel Cimadevilla Redondo

El contenido y formación relacionada con el presente documento de tesis doctoral cuenta con la financiación del programa de Formación del Profesorado Universitario (FPU), el cual es dependiente del Ministerio de Universidades España a través de su Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad [referencia de ayuda: FPU19/02157]. Los artículos que componen el documento han contado a su vez con financiación perteneciente a un proyecto de plan nacional, cuyo garante es el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICIU) de España [referencia de proyecto: PGC2018 101680-B-I00].

"Somos la memoria que tenemos y la responsabilidad que asumimos, sin memoria no existimos y sin responsabilidad quizá no merezcamos existir."

José Saramago (1922 – 2010) – Cuadernos de Lanzarote

Dedicado a todos los que siempre han creído en mí.

AGRADECIMIENTOS

Este documento de tesis doctoral es, ante todo, la historia de cinco años de mi vida, el final de una etapa que da paso a una completamente diferente. Unos años que asentaron sus bases en los dos anteriores, con el desarrollo de unos trabajos Fin de Grado y Fin de Máster, primeras piedras de este camino que finaliza hoy. Siendo fiel a la idea principal de esta tesis, como es la memoria, es inevitable que lleguen muchos recuerdos a mi mente en la línea de meta. Tengo el firme convencimiento de que todo lo que somos se asienta en la memoria, y muchos han sido los acontecimientos y (sobre todo) las personas que han ido moldeándome en la persona que soy hoy, en el momento de escribir estas líneas. Buenos momentos, malos momentos. Buenas personas, otras no tanto. De un modo u otro, todas contribuyendo.

Primeramente, quería realizar un breve agradecimiento al colegio Stella Maris Almería, en el cual estudié prácticamente toda mi infancia y adolescencia, guiándome, en ese camino previo (ni mucho menos exento de dificultades) que me condujo finalmente al estudio de la psicología, representado en la figura de sus distintos profesores. De ellos aprendí exactamente el tipo de persona que quería ser, y los valores que guiarían mi camino en el futuro y siempre he tratado de aplicar, con mayor o menor acierto, en todo aquello que hago. Allí supieron transmitirme, de algún modo, una vocación por la biología que aún hoy perdura, y espero que se vea representada en esta tesis doctoral.

Por supuesto, no puedo olvidar mencionar el papel que ha tenido la Facultad de Psicología de la Universidad de Almería en todo este proceso. Allá por 2012 acogió a un joven que tomó la arriesgada decisión de renunciar a la carrera de informática por psicología en un impulsivo acto de fe vocacional, y hoy, diez años después, lo despide (si todo va bien) como doctor. A lo largo de toda la carrera y los dos másteres que realicé aquí, fui poco a poco moldeando mi visión sobre la profesión. Descubrí sus luces y sus sombras, y adapté mis valores al nuevo conocimiento que iba adquiriendo, haciéndome consciente de maneras de tratar de ser una persona mejor. Por todo ello, siempre estaré eternamente agradecido. Quiero hacer una especial mención a los componentes de las áreas de Psicología Básica y Psicobiología, los cuales fueron

fundamentales en encaminar mi vocación hacia la investigación, que hoy plasmo en este documento de tesis. Gracias, y espero haber estado a la altura.

Por supuesto, no únicamente los profesores tuvieron un papel fundamental en mi proceso de maduración personal, sino también los compañeros, varios de los cuales aún hoy son muy importantes para mí. Debo mencionar especialmente a Patricia Acuyo, Cristina Aragonés, Adrián Guil, Ángel Paredes y Nahuel Gioiosia, un particular “consejo de sabios” que hizo siempre más llevaderas todas esas tardes de trabajos en grupo, jornadas de estudio, y, en general, aportaron (y siguen aportando) muchísimo a nivel personal, desde la cercanía y la distancia. Parte del mérito de que haya llegado hasta aquí es vuestro, y siempre lo recordaré. Tampoco quiero olvidar a otros compañeros que fueron importantes en este camino, como María Morales, Juanjo Ortells-Pareja, Luis Martínez y Marinela Cordunneanu. Todos, de un modo u otro, supieron hacerme ver nuevas maneras de ver la vida, que me han ayudado a crecer.

No solamente desde la cercanía se puede aportar a nivel personal, y he tenido la fortuna de conocer a una gran cantidad de personas capaces de demostrarme esto a través de las redes. Lo que empezó como un chat temporal de Skype y tardes de conversaciones en foros y Twitter fue creciendo poco a poco hasta convertirse en una pequeña comunidad de la aplicación Discord, casi como una segunda familia con la que compartir ocio, vivencias, bromas y pequeños momentos imposibles de resumir en un solo párrafo. Miguel, Jorge, Alex, Juan, Brian, Manolo, Ismael, Matías, Sebastián, Fernando... Vosotros sabéis quienes sois, y vuestra importancia en mi día a día.

Tres figuras virtuales destacan sobre las demás en este sentido. Ana Ruiz, una de las personas más fuertes que he conocido nunca, que hoy en día ha conseguido materializar su felicidad en la forma de su hija Iris. Ella sabe todo lo que ha pasado por mi cabeza en estos años, todo lo que hemos compartido (imposible de plasmar todo en un solo párrafo), y toda la ayuda que ha sido en este largo proceso que ha sido la tesis, y por ello le estaré siempre agradecido. Nuria Querol, por todas esas tardes hablando de videojuegos y esa visita inolvidable que me hizo en Roma. Es una persona súper trabajadora y de ideas claras, que le permitirán conseguir tus objetivos tarde o temprano. Y no puedo olvidar a Juan Jesús, que siempre ha sido un ejemplo a seguir

para mí, no solamente como doctor, sino también como persona. Sus valores le llevarán lejos, sin importar cuan larga sea la lucha para ser feliz.

A medio camino entre lo presencial y lo virtual, no me puedo olvidar tampoco de Marina Leiman, que llegó prácticamente sin avisar y se convirtió en un apoyo fundamental como psicóloga y como amiga. Sin importar lo complejos que sean los obstáculos que tengas en tu camino, siempre consigue encontrar una manera de resolverlos, ya sea en Almería, en Buenos Aires o en Brandemburgo. Su espíritu incansable de lucha y su fuerte personalidad siempre han sido un ejemplo para mí, y estoy seguro de que podré llamarla doctora muy pronto. Se lo merece más que nadie.

Y luego está Laura Llamas, esa inesperada casualidad que encontré en un bendito experimento, un viaje paralelo a aquel que llevé a cabo en Roma que supo sacarme de uno de los momentos más complicados de todo este periplo: donde las sombras estaban ganando una batalla que ella supo equilibrar con su luz. Todo lo que le pueda llegar a decir en estas líneas se quedará corto, pero, sin duda, hay una frase en especial que lo resume todo: *“No importa lo lejos que estemos, pues siempre estaremos cerca”*. Gracias por absolutamente todo. Su bondad, tu sentido de la responsabilidad y su espontaneidad le llevarán a cumplir los sueños que tiene. Seré el primero en aplaudir a mi gran amiga cuando los consiga. Si vuelven las nubes oscuras, lucharemos codo con codo y frente con frente contra ellas, como dice *esa* canción.

A lo largo de estos años he tenido la oportunidad de trabajar con personas maravillosas, como todos los demás doctorandos del laboratorio (Sergio, Javi, Ángel, José, Montse, Pilar, Jota...), que siempre hicieron mucho más ameno el día a día. También quiero hacer un especial agradecimiento a la psicóloga Luisa Pardo, por lo mucho que me ha transmitido como profesional clínica y como amiga, ampliando mis horizontes. Por supuesto, no puedo dejar de agradecer a la doctora Laura Tascón todo su apoyo en estos años, primero como cotutora de mis primeros trabajos como investigador, y ahora como amiga y compañera psicóloga. Toda su experiencia en el desarrollo del doctorado y en saber lidiar con los entresijos de la universidad han sido fundamentales para mí. Parte de esta tesis es mérito suyo (y no únicamente por ser quién desarrolló la primera versión del ASMRT), y siempre le agradeceré todo lo que ha hecho por mí. Gracias también a la doctora Isabel Carmona, una de las personas

más buenas e inteligentes que he tenido el placer de conocer en este trabajo. No suele buscar protagonismo, pero es justo reconocer todo su esfuerzo, su conocimiento en electroencefalografía, fundamental para el desarrollo de esta tesis, y su paciencia cada vez que me surgía algún problema. Por supuesto, no me olvido del catedrático Juanjo Ortells del grupo HUM-898, pieza clave en todo este proceso en todos los sentidos, el alma del laboratorio. Su apuesta por la electroencefalografía y su apoyo incesante ha permitido que esta tesis sea mejor. También quería mencionar a la doctoranda María del Mar Salvador, quien, si todo va bien, seguirá manteniendo viva la llama de la investigación en memoria espacial que iniciamos las tesis precedentes del grupo de investigación HUM-061. Su sentido del trabajo le llevará lejos, y tiene algo muy importante: disfruta de lo que hace. Espero que nunca pierda esa motivación.

Aunque han llegado prácticamente en el epílogo de este largo viaje, no puedo olvidarme de todos aquellos que estuvieron presentes en Roma, en esa mágica estancia predoctoral que tanto me ha aportado a nivel personal y profesional. Mil gracias a la doctora y catedrática Cecilia Guariglia por acogerme en su laboratorio y por todas las facilidades que me dio para poder desarrollar un trabajo con el que me sintiese cómodo en una circunstancia tan nueva en mi vida. A Pierandrea Mirino por todas esas tardes analizando datos y programando posibilidades para nuestras tareas, compañero de un camino investigador que aún continúa. A Sofía Pepe, por su colaboración para llevar a buen puerto este trabajo. Y a otras investigadoras y doctoras como Maddalena Boccia, Alice Teghil, Laura Piccardi o Alessia Bonavita, por todo lo que aportaron para mejorar mi trabajo y enseñarme una nueva visión del estudio de la memoria espacial. Y al Convitto Lateralense Pio IX (Don Jesús Alexis, Don Massimo, Dottorosa. M. Giudice) y sus jóvenes residentes (Gianmarco, Angelo, Angelica, Antonietta, Matteo, Giuseppe, Laura...) por ser un apoyo y refugio fundamental en una etapa sanadora de mi vida. *Grazie a tutti, ragazzi, ci rivedremo in futuro.*

Siempre se suele decir que se deja lo mejor para el final, y no podía olvidarme de la figura fundamental no únicamente para el desarrollo de esta tesis doctoral, sino también en saber crear en mí una pasión por la investigación que ha seguido perdurando incluso con todas las dificultades que he tenido que afrontar estos años. Hablo, por supuesto, del catedrático y doctor José Manuel Cimadevilla: mi director y

mentor. Siempre agradeceré su paciencia leyendo mis largos correos o escuchando las mil cosas que traía para decir en cada reunión en el despacho, por los congresos que compartimos, y por todos sus consejos, correcciones y orientaciones, que han ayudado a definir mis capacidades como investigador de forma decisiva. Pasen los años que pasen, parte de él siempre inspirará mi futuro trabajo y vivirá a través de ello.

Y, por supuesto, gracias a mi familia. Solo nosotros sabemos todo lo que hemos tenido que luchar toda nuestra vida para salir adelante en todos los sentidos. Nunca tuvimos facilidades, y, por supuesto, no las íbamos a tener ahora, pues el destino es caprichoso y no entiende de justicia. Todo nos ha pasado mucha factura a lo largo de los años. Pero en toda esta lucha, siempre ha habido una constante, que ha sido el amor. Pasase lo que pasase, siempre estuvo ahí, siempre hubo un refugio, una palabra amable, comprensión ante todas las adversidades que pudiese afrontar. A mis tíos Pepe y Loli, a mi prima Laura. Gracias por ser siempre un apoyo. A mis padres, Joaquín y M^a José. Gracias por todo el amor, fuesen como fuesen las circunstancias y los sacrificios que hubiese que realizar para poder darlo, que, en muchos momentos, han sido enormes. Gracias a mi abuelo Vicente, que siempre fue aquello que aspiré ser en el futuro en todos los sentidos y sé que sigue protegiéndome desde allí arriba. Y gracias a mi abuela Lola. Bien sé cómo funciona la memoria, y el complejo laberinto en el que se convierte poco a poco la suya. Pero en medio de toda la confusión, en todo momento ha tenido claridad sobre una cosa, y es lo mucho que le importo. Siempre la llevaré conmigo y le agradeceré tu cariño, que desafía cualquier lógica científica.

Resultaría imposible mencionar a todo el mundo en estos agradecimientos. Gracias a todos aquellos que me han acompañado de un modo u otro a lo largo de mi vida. Todos han contribuido de algún modo a convertirme en la persona que firma hoy estas líneas, otorgándome aprendizajes que me guiarán en el futuro hacia aquello que me tenga reservado el destino. Gracias a todos los participantes de los experimentos, ya que, sin su desinteresado esfuerzo, la ciencia no podría avanzar. Y a ti, lector de esta tesis. Sea cual sea el motivo por el que decidas consultarla, gracias por dedicar tiempo (el cual está hoy en día muy caro) en leer este pequeño trozo de la historia de mi vida. Espero que te aporte algo, y te inspire en tu propio camino.

Gracias a todos, de corazón.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción general
 - 1.1. ¿Qué es la memoria? Historia, definición y clasificación
 - 1.1.1. Los orígenes del estudio de la memoria
 - 1.1.2. Clasificación de los sistemas de memoria
 - 1.1.3. La memoria de trabajo: definición y evaluación
 - 1.1.4. La memoria de trabajo visuoespacial
 - 1.2. La memoria espacial: definición y bases cerebrales
 - 1.2.1. Definición y orígenes de la memoria espacial
 - 1.2.2. Tipos de espacio y estrategias de orientación
 - a) Origen de la procesamiento espacial y tipos de espacio
 - b) Marcos de orientación: estrategias allocéntrica y egocéntrica
 - 1.2.3. Modelos y bases neuroanatómicas de la representación espacial
 - a) Bases neuroanatómicas de la memoria espacial
 - b) Modelos teóricos del funcionamiento espacial
 - 1.2.4. Relación de la memoria espacial con la memoria de trabajo
 - 1.3. ¿Cómo se evalúa la memoria espacial?
 - 1.3.1. Estudio de la memoria espacial en modelos animales
 - 1.3.2. Estudio de la memoria espacial en humanos: vía tradicional
 - 1.3.3. Aportes de la realidad virtual en el estudio de la memoria espacial
 - a) Realidad virtual de navegación activa
 - b) Realidad virtual de navegación pasiva y reconocimiento
 - c) Evaluación en realidad virtual adaptada a electroencefalografía
 - 1.3.4. Evaluación de la memoria de trabajo visuoespacial
 - 1.4. Influencia del dimorfismo sexual y envejecimiento en el rendimiento espacial
 - 1.4.1. Efecto del dimorfismo sexual
 - 1.4.2. Efecto del envejecimiento normal
 - 1.4.3. Otras variables relevantes: criterios de inclusión/exclusión
 - 1.5. Más allá de la conducta: registro cerebral asociado a eventos (ERPs)
 - 1.5.1. Electroencefalografía (EEG): origen y definición
 - 1.5.2. Técnica de potenciales asociados a eventos (ERPs)
 - 1.5.3. Memoria espacial y electroencefalografía
2. Planteamiento y objetivos
3. Estudio 1
4. Estudio 2
5. Estudio 3
6. Discusión y conclusiones generales
 - 6.1. Influencia de la capacidad de memoria de trabajo
 - 6.1.1. Relación entre memoria de trabajo y orientación espacial en jóvenes
 - 6.1.2. Envejecimiento y empleo de estrategias espaciales: el rol de la MT
 - 6.2. Dimorfismo sexual en el espacio navegable
 - 6.3. Conclusiones generales
7. Aportes científicos asociados y líneas futuras
8. Referencias

RESUMEN

El estudio de la memoria espacial en el espacio navegable en humanos ha avanzado decisivamente en los últimos años gracias al desarrollo de tareas del paradigma de realidad virtual, con distintos niveles de inmersión. Gracias a ellas, ha sido posible encontrar diferencias que pasaban desapercibidas a las tareas tradicionales, armonizar resultados con el paradigma animal, y avanzar en la comprensión de cómo navegamos en el espacio. No obstante, aún existen preguntas sin respuesta. Entre ellas, encontramos la interrelación de la memoria espacial con otros procesos cerebrales. En este sentido, existen evidencias de circuitos comunes entre la memoria de trabajo y la espacial, si bien no se ha explorado cómo diferencias de capacidad en la primera pueden influir en la segunda. Al mismo tiempo, un recorrido histórico del estudio de las diferencias de sexo y edad en la memoria espacial revelan márgenes para mayor investigación. ¿Son realmente los hombres y mujeres diferentes en su rendimiento espacial del espacio navegable? ¿Son los problemas de rendimiento en adultos mayores únicamente debidos a un déficit allocéntrico, o pueden los cambios entre estrategias ser la clave? ¿Puede la memoria de trabajo esclarecer esta tendencia? Este documento de tesis doctoral trata de dar respuesta a estas preguntas. A través del desarrollo de una serie de estudios conductuales y electroencefalográficos, se investigan las diferencias de sexo y edad en el rendimiento del espacio modulado por la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial, empleando para ello tareas informatizadas y de realidad virtual no inmersiva. Los resultados de los diferentes trabajos demuestran la clara influencia de la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial sobre los procesos espaciales en adultos jóvenes y mayores y su papel facilitador en el cambio entre los marcos de referencia egocéntrico y allocéntrico. Además, se evidencia cómo hombres y mujeres son capaces de alcanzar un rendimiento similar en orientación espacial empleando distintas vías y activaciones cerebrales.

ABSTRACT

The study of spatial memory in navigable space in humans has advanced decisively in recent years, thanks to the development of tasks of the virtual reality paradigm, with different levels of immersion. Thanks to them, it has been possible to find differences that went unnoticed in traditional tasks, harmonize results with the animal paradigm, and advance in the understanding of how we navigate. However, there are still unanswered questions. Among them, we find the interrelation of spatial memory with other brain processes. In this sense, there is evidence of common circuits between working and spatial memory, although it has not been explored how capacity differences in the former can influence the latter. At the same time, a historical overview of the study of sex and age differences in spatial memory reveals scope for further investigation. Are men and women really different in their spatial performance of navigable space? Are performance problems in older adults solely due to an allocentric deficit, or may switching between strategies be the key? Can working memory shed light on this trend? This doctoral thesis document tries to answer these questions. Through the development of a series of behavioral and electroencephalographic studies, sex and age differences in the performance of space modulated by visuospatial working memory capacity are investigated, using computerized tasks and non-immersive virtual reality. Results from these different works prove the clear influence of visuospatial working memory capacity in spatial processes, for both young and old adults, and its facilitation role in changing between egocentric and allocentric reference frames. Additionally, it is evidences that men and women are capable of achieving a similar performance in orientation processes using differential brain pathways and activations.

I

INTRODUCCIÓN GENERAL

1. Introducción General

1.1. ¿Qué es la memoria? Historia, definición y clasificación

1.1.1. Los orígenes del estudio de la memoria

La memoria ha contado con un rol clave en la historia del ser humano desde tiempos remotos. Una de sus representaciones culturales más antiguas se halla en la *Teogonía*, un afamado poema escrito por Hesíodo alrededor de los siglos VI-VII a. C, adaptada hasta nuestros días por Hesiod y Brown (1953). En él, se plantea una genealogía de las deidades del panteón griego, y, entre ellas, resulta de especial relevancia en el tópico que nos ocupa la figura de Mnemósine. Esta figura mitológica, considerada deidad o titán según diversas fuentes, es la representante de la memoria y madre de las musas, a las cuales recurren los artistas y poetas —figuras fundamentales en la difusión de la cultura— en busca de inspiración. Obtener su favor se consideraba tan importante para los antiguos griegos como para llegar a considerarla uno de los pilares fundacionales de su civilización (Notopoulos, 1938). También encontramos indicios de cómo asociaban la integridad de la memoria como uno de los aspectos importantes para una buena salud. En este sentido, el culto al dios Asclepio (o Esculapio), representante de la medicina y la curación, incorporaba a Mnemósine como parte de los elementos rituales para la curación. El objetivo de ello era obtener en visiones y recuerdos pistas para sanar (Ahearne-Kroll, 2014).

Por otro lado, Platón y Aristóteles, dos de los grandes filósofos de la antigüedad, también aportaron su visión sobre la memoria. El primero de ellos plantea en su obra *Menón* la idea de reminiscencia (Platón, 1999). Dicho principio considera que, incluso si no se ha adquirido un conocimiento en la vida presente, éste podría ser recuperado, ya que habría dejado “huella” en el alma y sería retenido en vidas posteriores (siendo el principal origen del concepto “huella de memoria”). Pese a que Platón otorgaba a la reencarnación del alma un rol central en el proceso, ya se aproximaba a una idea bastante precisa del funcionamiento de la memoria. Ya la consideraba acertadamente una capacidad de recordar lo ya vivido, pudiendo reconstruir o incluso reelaborar el pasado, asociándolo a otras vivencias. Por otro lado, Aristóteles ya establecía ciertos niveles de disociación en la memoria. En su obra *“De la memoria y del recuerdo”* (Aristóteles, 1967), planteaba que los sentidos se

encargaban de capturar las sensaciones y experiencias. Si bien las primeras estaban vinculadas al momento donde ocurrieron, la memoria sería capaz de almacenar y recuperar las segundas, así como enlazarlas entre sí, coincidiendo con Platón en la idea de que esto era posible porque se imprimían en el alma.

No únicamente la cultura griega mostró interés en los procesos de memoria. Por mencionar brevemente algunos ejemplos notorios, se ven indicios tempranos de asociación entre daño cerebral posterior y afectación mnésica en los estudios de Poseidonius en el siglo I a. C. (Marshall y Magoun, 1998). Por otro lado, San Agustín de Hipona presentó una de las primeras clasificaciones estructurales de la memoria a finales del siglo IV d. C. (Hippo, 1999) que, en muchos aspectos, predijo adecuadamente modelos modernos que aún hoy tienen cierta vigencia. También en el mismo siglo destaca Nemesio de Emesa, quien, en su obra *De Natura Hominis*, asoció el ventrículo posterior con la memoria (Parry, 2018). Pese a ser incorrecto, no fue refutado hasta bien entrado el siglo XVI, que otorgó al cerebro, finalmente, la importancia debida en los procesos cognitivos superiores (Vesalio, 2014).

Podemos observar en las líneas anteriores cómo la memoria ha suscitado la curiosidad e interés de múltiples representantes de la cultura, religión o filosofía a lo largo de los siglos. Aunque resulta evidente la importancia que se le ha otorgado, su estudio de una manera objetiva y científicamente guiada ha supuesto muchas más dificultades. De hecho, no fue hasta bien entrado el siglo XIX que comenzaron a asentarse las primeras piedras de su estudio formal, alcanzando cotas mucho mayores que las logradas con el enfoque especulativo previo. No obstante, los esfuerzos iniciales se regían por principios más apegados a lo filosófico que a lo puramente experimental (Carrillo-Mora, 2010).

En este complejo contexto, una figura supo romper decisivamente con esta dicotomía: el psicólogo alemán Hermann Ebbinghaus. Partiendo de las ideas del filósofo Johann Friedrich Herbart y la psicofísica de Gustav Fechner, fue capaz de llevar a cabo con éxito lo que puede considerarse el primer esfuerzo experimental exitoso sobre el funcionamiento de la memoria. Esto fueron sus estudios de la curva del olvido, descritos en su obra *Über das Gedächtnis*, múltiples veces reeditada (ver

Ebbinghaus, 2014 para una de las versiones más recientes o Roediger, 1985 para una descripción de los estudios y su metodología). Usó para ello el método de aprendizaje serial para la memorización de listas de sílabas, empleando en la descripción de sus resultados una considerable precisión estadística. En muchos aspectos, su metodología puede calificarse de ser excesivamente rígida o incluso rudimentaria — considerando el contexto tecnológico y cultural de su época—. Pese a ello, su validez y vigencia científica son incuestionables, habiendo sido sometida exitosamente a replicaciones con medios contemporáneos (Murre y Dros, 2015). También surgieron estudios pioneros que, partiendo de la patología, fueron capaces de establecer paralelismos sobre el funcionamiento normal de la memoria. En este sentido, conviene señalar la figura de Sergey Korsakof, quien, junto a Carl Wernicke, fue capaz de ofrecer indicios del funcionamiento de la memoria a través de la presencia de un síndrome amnésico (consultar Vein, 2009 para un recorrido histórico de su figura). También destacan los esfuerzos de Scoville y Milner (1957), pioneros en identificar la función del lóbulo temporal medial en el funcionamiento mnésico en el célebre paciente H.M. Tras sufrir un golpe en la cabeza a temprana edad, éste comenzó a padecer continuadas crisis convulsivas. Buscando solucionarlo, se tomó la decisión de extirpar quirúrgicamente las regiones originarias de las mismas, englobando parte del lóbulo temporal medial —como el hipocampo—. Si bien se solucionaron sus crisis, H.M. comenzó a evidenciar amnesia para la formación de nuevos recuerdos. No obstante, conservaba los que formó en etapas previas a la operación, o habilidades procedimentales previamente adquiridas. Se puede consultar la revisión de Loring y Hermann (2017) para una mayor profundización en la historia de H.M y su decisiva contribución a la neurociencia.

A raíz de estos esfuerzos iniciales, se comenzó a evidenciar la complejidad anatómica de los sistemas de memoria y desterraron la idea de un cerebro global y equipotencial. Las décadas posteriores reflejan una paulatina evolución de este campo de estudio hasta el surgimiento de teorías y modelos que aún hoy continúan vigentes. Lo que representa el antiguo mito griego de Mnemósine, que centraliza la memoria en una sola figura, proceso o estructura, se vio refutado por múltiples autores a lo largo del siglo XX. Por ejemplo, Lashley (1950) planteaba en su revisión

de los mecanismos neurales del aprendizaje y la memoria que esta última se encontraba distribuida en múltiples regiones cerebrales. Así, el engrama de memoria —o representación neural de la misma— no podría circunscribirse a una única localización cerebral, siendo un concepto que continúa teniendo interés investigador hoy en día (Eichenbaum, 2016). Por otro lado, Milner (1965) planteó a raíz de los estudios con el paciente H.M (Scoville y Milner, 1957) una evidente disociación entre la memoria declarativa y no declarativa, ya que H.M conservaba habilidades que manifestaba no haber aprendido previamente. También destacan especialmente Atkinson y Shiffrin (1968) con su planteamiento de una serie de estructuras o almacenes de memoria, definiendo una serie de niveles —memoria sensorial, a corto y a largo plazo— que aún hoy siguen siendo de especial relevancia en la investigación experimental del campo. Pese a su solidez, ciertas limitaciones experimentales abrieron la puerta a replanteamientos del mismo. Destaca especialmente la fragmentación del concepto de memoria a corto plazo llevado a cabo por Baddeley y Hitch (1974), el cual es el origen de uno de los elementos fundamentales de estudio de la presente tesis doctoral, como es la memoria de trabajo. Y, por último, aunque no menos importante, destacan las figuras de Craik y Lockhart (1975), los cuales definieron tres pasos —codificación, mantenimiento y recuperación— con el objetivo de explicar el modo en el que el cerebro procesa la información que recibe para convertirla en recuerdos.

Como puede observarse en estas líneas, el estudio de la memoria ha ido progresando desde los mitos y leyendas y los conflictos filosófico-metodológicos hasta asentarse en un campo sólido, maduro, y con considerables evidencias que respaldan la validez de los distintos modelos que han ido surgiendo, así como sus bases neuroanatómicas. El objetivo de esta primera sección de la tesis doctoral es ofrecer un mayor contexto en ese sentido. El siguiente apartado se centrará en una descripción pormenorizada de las distintas estructuras de la memoria, tanto declarativa como procedimental, tal y como son concebidas actualmente en base a la evidencia más reciente. Por otro lado, se hace un énfasis posterior en describir el concepto de memoria de trabajo, principal hilo conductor de los estudios que articulan este documento de tesis. Todo ello ofrece un contexto global sobre la

memoria y sus componentes antes de abordar específicamente aquella de naturaleza puramente espacial, que, pese a asentarse en los modelos y procesos tradicionalmente estudiados y descritos en estos apartados, tiene sus propias particularidades funcionales y anatómicas que requieren un abordaje independiente.

1.1.2. Clasificación de los sistemas de memoria

A la hora de considerar una definición del concepto de memoria, Schacter et al. (1999) y Squire (2009) ofrecen un planteamiento muy representativo de la identidad de este constructo. Según estos autores, y siguiendo la línea marcada inicialmente por los niveles de procesamiento de Craig y Lockhart (1975), podemos considerar la memoria una capacidad que tiene el sistema nervioso de codificar, almacenar y recuperar información. Esto puede darse, tal y como veremos a continuación, en múltiples modalidades, tanto explícitas como implícitas e incluso en función de si están provistas o desprovistas de naturaleza verbal.

Hoy en día, la idea del globalismo y la equipotencialidad del cerebro está sobradamente refutada, y la evidencia existente nos permite clasificar los sistemas de memoria siguiendo diferentes taxonomías con un alto grado de certidumbre y apoyo empírico. Por un lado, contamos con una organización basada en la persistencia de los recuerdos, teniendo su origen en el modelo de Atkinson y Shiffrin (1968). Dicho modelo plantea una división en tres niveles, tal y como refleja la Figura 1.

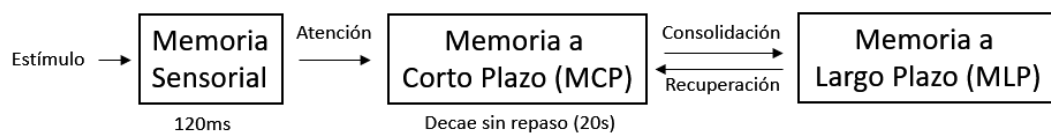


Figura 1. Esquema general del modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) según la persistencia del recuerdo. Definen tres sistemas principales: memoria sensorial, a corto plazo, y a largo plazo.

A continuación, se ofrece una descripción más pormenorizada de los componentes de esta taxonomía, así como las evidencias que los apoyan, tanto procedentes del modelo original como de fuentes posteriores:

- Memoria Sensorial (MS): Este tipo de memoria engloba información procesada prácticamente de modo inconsciente y ajena al control cognitivo, iniciándose su decaimiento apenas 120ms después de su entrada al sistema a través de los sentidos (Coltheart, 1980). En el caso de mediar atención en su codificación, se abriría la posibilidad de consciencia, entrando en los dominios de la memoria a corto plazo. Según Vogel et al. (2001), la memoria sensorial puede considerarse también una suerte de etapa muy temprana de codificación, apenas “retazos” o “capturas” inconexas de información. Parece existir un considerable consenso en la existencia de distintas memorias sensoriales, una para cada uno de los sentidos, si bien existen ciertas dificultades en establecer claramente sus límites frente a otras modalidades mnésicas, tal y como ilustra una exhaustiva revisión de Cowan (2008) sobre este concepto. Por ilustrar algunos ejemplos de estas dificultades de consenso, el periodo de decaimiento puede variar en función de la modalidad, probando Craik y Kirsner (1974) una mayor persistencia de la información sensorial auditiva. También puede tener distinta naturaleza según si es pre o post perceptual (Massaro y Loftus, 1996), y puede implicar activaciones automáticas de otras modalidades de información no sensorial (Cowan, 1999).
- Memoria a Corto Plazo (MCP): Su origen como concepto se encuentra en ciertos experimentos (Brown, 1958; Ricker et al., 2016) que ilustraron curvas de olvido que escapaban a los modelos de memoria a largo plazo. La MCP está relacionada con patrones temporales de activación en grupos neuronales específicos (Baddeley y Hitch, 1993; Schneider, 1993), lo cual es especialmente relevante para este documento de tesis doctoral, como se puede ver reflejado en secciones posteriores de esta introducción (1.5.2. *Técnica de potenciales asociados a eventos o ERPs*), así como para el

planteamiento del Estudio 2 (*sección IV*). Tal y como expone Shiffrin (1993), las tres principales características de este tipo de memoria, sea cual sea su nomenclatura y formulación en los modelos existentes, son tres:

- Su activación temporal, con un decaimiento paulatino si no se repasa y mantiene activamente la información.
- La involucración de control cognitivo consciente, diferenciándola así de la memoria sensorial. No obstante, como ya se ilustró en la sección previa, los límites en este sentido son difusos y fruto de debate (Cowan, 2008).
- Contar con una capacidad limitada, lo cual es contemplado en el célebre artículo de Miller (1956) sobre la limitación de capacidad de siete más/menos dos elementos de nuestra memoria más inmediata.

No obstante, tal y como el propio Shiffrin reconoce en su texto, este concepto ha ido evolucionando paulatinamente con el paso del tiempo y la presentación de nuevas evidencias, revelándose las limitaciones iniciales del modelo que planteó junto a Atkinson en 1968. En este sentido, es un concepto muy solapado en la actualidad con la memoria de trabajo, la cual es descrita de manera más extensa en el punto 1.1.3 de esta introducción.

- Memoria a Largo Plazo (MLP): Es definida por Squire (1992) como un grupo de sistemas capaces de mantener la información almacenada durante largos periodos de tiempo. Así mismo, se encuentra distribuida por diferentes sistemas cerebrales en función de su modalidad (Squire, 2004). De acuerdo a Baddeley (2013), existen dos aspectos fundamentales que la distinguen de la MCP:
 - No es vulnerable al olvido por decaimiento, aunque sí puede sufrir interferencia de otros recuerdos competidores.
 - La recuperación de su contenido no tiene lugar de modo aislado. En su lugar, la información se pone en relación con múltiples contextos, incluyendo el espacio-temporal.

Si bien se asocia tradicionalmente el lóbulo temporal medial con la MLP desde los primeros estudios sobre amnesia (Scoville y Milner, 1957), las evidencias

más actuales la describen como un constructo complejo, con distintas tipologías de recuerdo dependientes de estructuras cerebrales diferenciadas, pero que trabajan de modo coordinado. Wood et al. (2011) describen la MLP como un sistema fundamentalmente asociativo, no siempre dependiente de información semántica, funcionalmente distribuido en distintas estructuras cerebrales responsables de diferentes tipologías de recuerdo, y capaz de cruzar y coordinar la información de dichas modalidades y circuitos en función de las necesidades cognitivas de una tarea específica.

Pese a la aparente solidez teórica del modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) y la utilidad de sus conceptos y estructuras para la psicología experimental durante muchos años, múltiples evidencias hicieron evidentes sus limitaciones. Entre ellas, destacan las ya ilustradas sobre la idea de la MCP, reconocidas por sus propios autores (Shiffrin, 1993). Esto requirió reformulaciones, extensiones y mayor profundización teórico-práctica en ciertos aspectos de la memoria. Por ejemplo, a raíz de las evidencias obtenidas con el paciente H.M (Scoville y Milner, 1957) ya era evidente incluso antes del modelo una potencial distinción en la naturaleza de la memoria a largo plazo. En este sentido, era posible que los recuerdos de naturaleza semántica se encontrasen disociados de aquellos basados en habilidades basadas en procedimientos, como secuencias de pasos e instrucciones motoras (Milner, 1962; Squire, 2009), pues, ante un daño cerebral que provocó amnesia, los primeros mostraban deterioro, mientras que los segundos se encontraban preservados. Esto fue el origen de la división de la memoria en dos grandes categorías: declarativa y no declarativa. Esta distinción engloba, a su vez toda una serie de subsistemas dependientes de estructuras neuroanatómicas diferenciadas. Siguiendo a Squire (2004), la Figura 2 revela una síntesis de esta taxonomía.

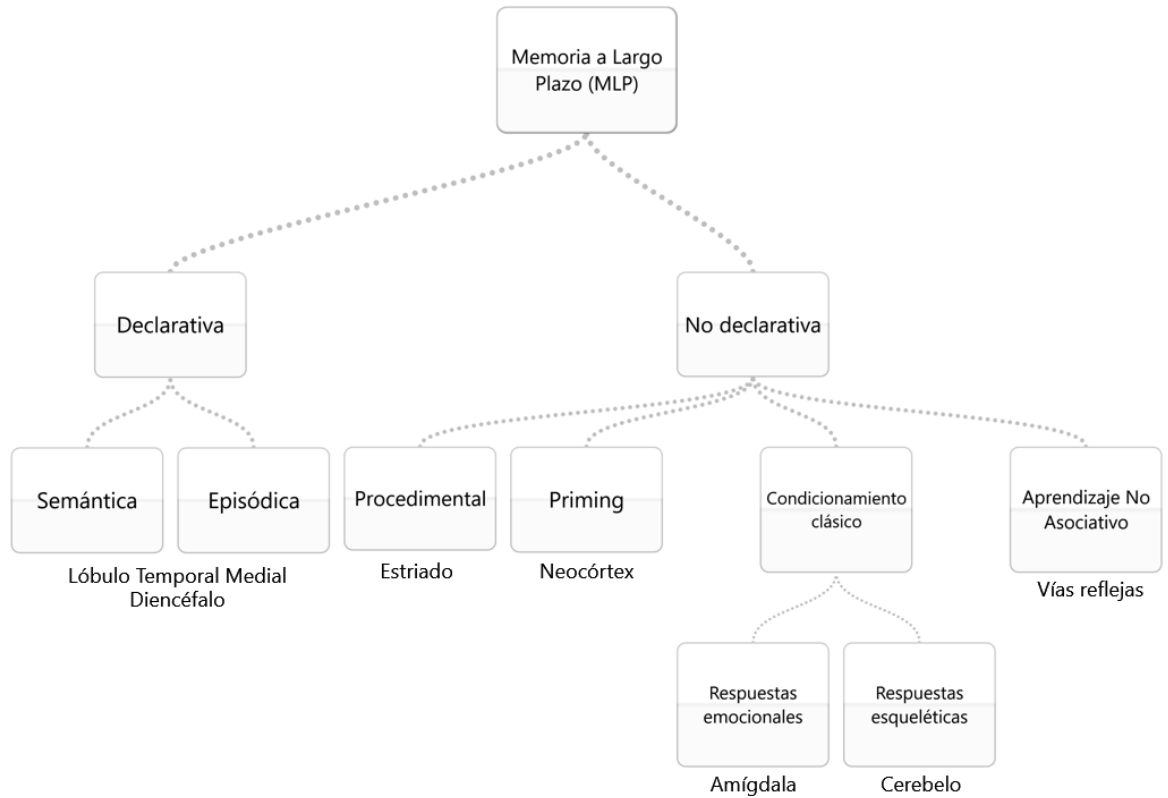


Figura 2. Taxonomía de la memoria a largo plazo en humanos, presentando su división en sistemas declarativos y no declarativos, así como las estructuras cerebrales asociadas a cada uno. Esquema adaptado de Squire (2004).

Así, siguiendo el esquema previo, los recuerdos pueden clasificarse en función de su naturaleza declarativa o no declarativa, con diferentes subdivisiones en cada una.

Por un lado, encontramos la memoria declarativa. Esta clase de memoria engloba los recuerdos de naturaleza explícita y que pueden ser recuperados de modo consciente, ya sea como palabras o, como ocurre en el caso de la memoria espacial, en forma de imágenes u objetos (Squire y Zola-Morgan, 1991; Baddeley et al., 2000, Lezak et al., 2004). Otro de sus puntos fundamentales es la naturaleza asociativa de la información que engloba, pudiendo trazarse relaciones entre conceptos, ideas o eventos de un modo flexible y adaptativo en función de las condiciones de evaluación (Squire, 2004). Tal y como describen Schacter y Tulving (2004), se distinguen dos sistemas claramente diferenciados dentro de la memoria declarativa:

- **Memoria Episódica:** En ella se incluyen todos aquellos aspectos referidos a los eventos experimentados por una persona a lo largo de su vida, encontrándose inevitablemente asociados a un contexto espacio-temporal (Tulving, 2002; Hassabis et al., 2007; Howard y Eichenbaum, 2015). Está considerablemente probada su asociación con el lóbulo temporal medial del cerebro y, particularmente, con una estructura dentro del mismo denominada hipocampo, en el cual se combina la información episódica a través de aferencias de las cortezas entorrinales medial —información con carácter espacial— y lateral —aspectos no espaciales de la información— (Hafting et al., 2005; Savelli et al., 2008; Hayman y Jeffery., 2008; Hasselmo, 2009). Otros estudios también han relacionado determinadas regiones de la corteza prefrontal con su funcionamiento (Shallice et al., 1994; Kirwan et al., 2008). Cabe considerar que el funcionamiento de la memoria episódica no es meramente un reproductor fidedigno de recuerdos, sino que está sobradamente probado que la recuperación de los mismos implica una reconstrucción (Tsukiura et al., 2002; Szpunar et al., 2007). Además, dicho proceso no es únicamente relevante para los eventos pasados, sino también en la capacidad de anticipar e imaginar escenarios futuros, siendo dos capacidades estrechamente relacionadas entre sí (Klein et al., 2002). Ambas son, además, particularmente dependientes de la integridad y funcionalidad del hipocampo (Hassabis et al., 2007; Lundervold et al., 2014).
- **Memoria Semántica:** Engloba una gran cantidad de elementos, incluyendo palabras, hechos y vocabulario relacionado con el lenguaje verbal, siendo calificada por Tulving (1983) como una suerte de “diccionario mental”. Se diferencia de la memoria episódica, fundamentalmente, en no encontrarse directamente asociada a contextos espacio-temporales o en no alterar el contenido de la misma en el proceso de recuperación (Schacter et al., 2000). Se considera organizada de un modo selectivamente jerárquico (Murphy et al., 2012) y es dependiente de información sensoriomotora (Gureckis, 2017) Así mismo, pese a ser un sistema diferenciado, influye sobre la memoria

episódica (Greenberg y Verfaellie, 2010), y la información semántica referida a nosotros mismos tiene asociado inevitablemente un carácter episódico, tal y como prueban estudios recientes (Renoult et al., 2012). Squire y Zola-Morgan (1998) incluso llegan a plantear que es necesaria la integridad de la memoria episódica para la adquisición de nuevos contenidos semánticos, si bien ciertos estudios prueban que es posible adquirirla, aunque a un ritmo más lento (Bayley et al., 2008). Todo ello justifica así la cierta interrelación de circuitos existente entre ambas capacidades (Cappa, 2008). A nivel neuroanatómico, existen evidencias que relacionan circuitos situados en corteza prefrontal ventrolateral y la neo-corteza temporal lateral y anterior con la memoria semántica (Thompson-Schill et al., 1997; Atir-Sharon et al., 2015; Coutanche y Thompson-Schill, 2015). Una revisión de Binder et al. (2009) identifica también la implicación de otras áreas cerebrales, como el lóbulo parietal inferior o el giro frontal inferior.

Tal y como se podrá comprobar en secciones posteriores de esta introducción, y como se ha comenzado a esbozar en estos párrafos, la memoria declarativa supone uno de los ejes conductores del presente proyecto de tesis, particularmente la relacionada con información de carácter episódico. No únicamente por su estrecha relación con los procesos espaciales —y, particularmente, por la especial relevancia del hipocampo en ellos, el cual es descrito con mayor detalle posteriormente—, sino también por la interrelación con regiones frontales anteriormente señalada. Tal y como se detalla en el apartado siguiente, la memoria de trabajo se apoya en dichas regiones del cerebro para su funcionamiento. Por tanto, la exploración de la relación entre ambos procesos cognitivos debe contemplar esta interrelación, así como la aparente modulación que tienen factores como el sexo biológico y el envejecimiento (Lundervold et al., 2014) sobre su funcionalidad.

Si bien la memoria declarativa es el hilo conductor principal de este proyecto, no por ello conviene excluir de esta introducción una mención a la otra gran categoría dentro de la MLP, como es la memoria no declarativa, por la influencia que tienen ciertos aspectos de la misma sobre las capacidades espaciales. De hecho, los primeros indicios de su existencia a nivel experimental están estrechamente relacionados con

el hipocampo. Particularmente, determinados estudios de lesión en animales señalaron cómo un daño en dicha estructura mantenía preservados recuerdos de carácter motor, entre otros no directamente relacionados con información explícita (Gaffan, 1974; Hirsh, 1974). En humanos, Cohen y Squire (1980) pudieron probar la preservación de capacidades perceptivas y motoras en pacientes humanos amnésicos. Así, estos autores plantean la existencia de un sistema de memoria separado del declarativo. Se puede considerar como todo aquel sistema de memoria que es expresado a través del rendimiento (Squire y Zola-Morgan, 1988), lo cual es el caso, por ejemplo, del movimiento, secuencias de pasos o respuestas condicionadas. Evidencias anatómicas reflejan que esta clase de memoria no declarativa es filogenéticamente más antigua en comparación a la declarativa, completándose su desarrollo de un modo relativamente temprano (Alibali y Koedinger, 1999). Es considerada también mucho más rígida e inflexible (Squire, 1992), y, al mismo tiempo, más resistente al deterioro cognitivo derivado del envejecimiento normal y/o patológico (Fleischman, 2007; Spaan y Raaijmakers, 2010), si bien este aspecto particular está sujeto a cierto debate en el campo de investigación (Ward et al., 2013).

La investigación sobre memoria no declarativa ha identificado claramente una serie de subprocesos integrados dentro de la misma, cada uno de los cuales asociado a distintas regiones cerebrales (Squire, 2004). A continuación, se describen brevemente algunos de ellos:

- Condicionamiento de respuestas esqueléticas: Relacionada directamente con el condicionamiento clásico y los reflejos, como puede ser el parpadeo. Es dependiente de núcleos específicos del cerebelo (McCormick et al., 1981) y su adquisición es posible en pacientes con amnesia (Clark, 1998).
- Condicionamiento de respuestas emocionales: Este sistema no declarativo se encarga principalmente de otorgar una valencia a los estímulos, clasificándolos en función de si provocan una respuesta positiva o negativa. La estructura más relacionada con este proceso es la amígdala, presentando activaciones con estímulos de ambas valencias emocionales (Hamann y Mao, 2002). Conviene señalar que, pese a ser un sistema implícito, las respuestas

emocionales tienen una estrecha interrelación tanto con la memoria declarativa como no declarativa, pudiendo influir el rendimiento de otras modalidades mnésicas en función del estado emocional (Mcgaugh y Roozendaal, 2009).

- Priming y aprendizaje perceptual: El fenómeno priming puede definirse como una facilitación en la detección y/o clasificación de un estímulo al haber sido expuesto previamente a otro estímulo relacionado con él (Schacter y Buckner, 1998). Estos autores plantean también una doble distinción respecto a la memoria declarativa: la información es totalmente dependiente de la modalidad sensorial de adquisición, y su decaimiento es mucho más rápido. Ocurre, además, en estructuras cerebrales previas a las relacionadas con la memoria declarativa (Schacter et al., 2007).
- Memoria procedimental o procedural: Dependiente del estriado (Packard et al., 1989; Knowlton et al., 1996), y otras estructuras como el cerebelo (Kreitzer, 2009) o los ganglios basales (Haber et al., 2000), contempla comportamientos de corte automatizado y repetitivo, como pueden ser los hábitos, secuencias de pasos o habilidades motoras como las involucradas en la conducción de vehículos o montaje de objetos. Existen evidencias que distinguen este tipo de conocimiento claramente de la memoria declarativa, existiendo una preservación en el aprendizaje de habilidades motoras, perceptuales o cognitivas en pacientes amnésicos (Knowlton et al., 1996).
- Aprendizaje no asociativo: Al contrario que otros sistemas de memoria, el aprendizaje no asociativo se encuentra presente incluso en especies filogenéticamente muy alejadas del ser humano, como insectos invertebrados, y no requiere una asociación temporal entre estímulos o entre un estímulo y una respuesta (Prescott, 1998). Se consideran dos procesos principales relacionados con ello: habituación y sensibilización, relacionados

directamente con una alteración de la actividad sináptica ante la exposición a determinados estímulos (Glazman, 2010).

En definitiva, podemos observar que el estudio de la memoria humana ha avanzado mucho más allá del mito inicial de Mnémosine. De las ideas primigenias firmemente asentadas en preceptos religiosos, filosóficos y/o especulativos, hemos avanzado hasta la idea de un sistema dependiente de múltiples estructuras cerebrales altamente especializadas, pero interrelacionadas entre sí. Con esta sección, se comienzan a atisbar algunas de las ideas principales del proyecto de tesis. Por ejemplo, cómo la memoria espacial se encuentra enmarcada dentro del modelo global de la memoria a largo plazo planteado por Squire (2004) en la forma de recuerdos fundamentalmente declarativos de corte episódico. También se apuntó brevemente cómo se ve puede ver influenciada por redes prefrontales (Shallice et al., 1994; Kirwan et al., 2008).

En relación a este último punto, la siguiente sección ofrece la última pieza faltante de este contexto, como es la descripción de la idea de memoria de trabajo y su rol dentro del esquema de codificación de los recuerdos, partiendo del modelo de Baddeley y Hitch (1974), y todas las evidencias posteriores derivadas del mismo (Baddeley, 2012). Con ello, se contará así con toda la exposición previa necesaria para entrar de lleno en el tópico de la orientación espacial.

1.1.3. La memoria de trabajo: definición y evaluación

Si bien el modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) resultó de considerable utilidad para el estudio de la memoria en sus etapas iniciales, no estuvo exento de críticas. Tal y como se ha comentado en la sección anterior, y como sus propios autores reconocían (Shiffrin, 1993), el concepto de memoria a corto plazo contaba con ciertas limitaciones. Se le otorgaba inicialmente un papel pasivo, a modo de mero filtro entre la codificación inicial de la información y su paso a la memoria a largo plazo. Ciertos estudios de la época encontraron debilidades al modelo, destacando el trabajo de Craig y Lockhart (1972) sobre la naturaleza del procesamiento, donde un mero almacenamiento pasivo de la información —tal y como predecía el concepto original de MCP— era incompatible con sus hallazgos experimentales. Pese al aparente

decaimiento del concepto, Baddeley y Hitch (1974) llevaron a cabo una serie de estudios que los llevaron a reformular la MCP como un componente activo denominado memoria de trabajo (MT) —o *working memory (WM)*—.

Su modelo inicial de 1974 define la memoria de trabajo como un sistema de capacidad limitada que permite el almacenamiento y manipulación activa de la información durante periodos cortos de tiempo. Así mismo, a diferencia de la noción inicial de MCP, es considerado un sistema no unitario, basado en componentes independientes pero interrelacionados entre sí y con otras capacidades cognitivas. Se plantearon originalmente tres módulos: el ejecutivo central (encargado de coordinar todos los demás componentes), el bucle fonológico (encargado del procesamiento de la información verbal y articulatoria) y la agenda visuoespacial (encargado del procesamiento de la información referida a los componentes visuales de la información, como imágenes, así como a la manipulación espacial del entorno). Este último componente se revela de especial relevancia en este trabajo, como se podrá comprobar en secciones posteriores de esta introducción. Los propios autores, no obstante, lo reconocían incompleto en aquel momento (Baddeley, 2012). El principal motivo de esta aseveración se asentaba en lo referente al rol del ejecutivo central, el cual se especulaba como relevante en el control atencionalmente guiado del procesamiento. En la época, pese a la existencia de teorías sobre la atención, esta idea aplicada al procesamiento de la información era muy novedosa, con escaso apoyo teórico y experimental (Norman & Shallice, 1986). A raíz de su formulación, surgieron diversos estudios probando satisfactoriamente el funcionamiento de sus distintas nociones y su utilidad en investigación (Baddeley et al., 1975; Colle y Welsh, 1976; Salame y Baddeley 1986; Jones y Macken 1993; Page y Norris, 1998; Baddeley y Larsen, 2007).

A raíz de estas investigaciones, el modelo se fue adaptando a las evidencias que encontraban excepciones y limitaciones en su formulación inicial. El primer gran cambio surgió a raíz de un estudio de Gathercole (1995). Poniendo a prueba la noción del bucle fonológico del modelo, reveló una idea que los autores originales ya contemplaban, pero no habían podido probar aún. Fue incorporado al modelo (Baddeley, 2012) en estos términos: existe una interacción entre los sistemas más

permanentes o *cristalizados* de la memoria, representados en la memoria a largo plazo, y aquellos más *fluidos* o temporales, englobados en el dominio de la memoria de trabajo. En este caso, la información semántica almacenada en la MLP podía influir en el procesamiento de la MT. Otros resultados pusieron a prueba la noción del ejecutivo central como único director de las funciones de la memoria de trabajo (Emerson & Miyake, 2003), planteando una interacción y un cierto rol más activo de los otros módulos, inicialmente pensados como elementos supeditados al ejecutivo central.

Guiados por este principio de reducir el protagonismo de dicho módulo en base a la evidencia, una posterior reformulación del modelo (Baddeley, 2000) derivó un nuevo componente del mismo, denominado búfer episódico. Su función principal es servir como mediador entre la memoria a largo plazo y la de trabajo, almacenando representaciones multidimensionales de forma limitada. Se representa visualmente esta formulación del modelo en la Figura 3.

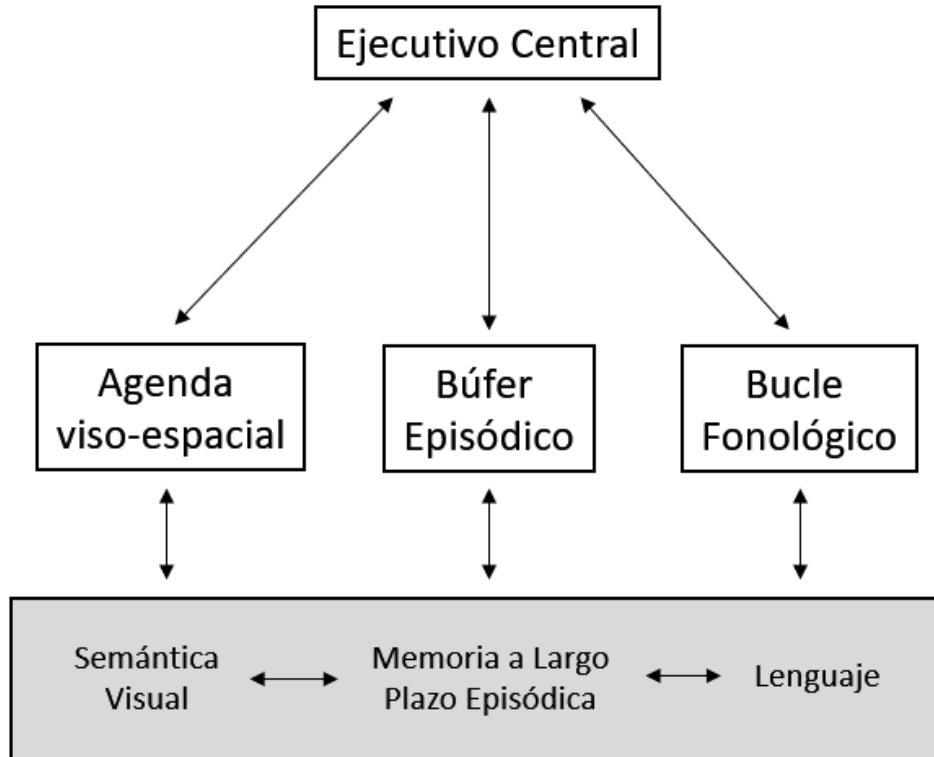


Figura 3. Esquema representativo de los componentes de la memoria de trabajo. Adaptado de la versión más reciente del modelo de Baddeley (2000, 2012), la cual incorporaba el búfer episódico. Los recuadros blancos representan los aspectos temporales o “fluidos”, mientras que el recuadro gris engloba los elementos más permanentes o “cristalizados” de la memoria.

Si bien existen modelos alternativos al de Baddeley y Hitch (1974) para representar la memoria de trabajo, como el de Cowan (2005) o el de Oberauer (2009), existe un considerable grado de acuerdo en su composición (una interacción entre la MLP y una memoria a corto plazo que requiere percepción, atención y manipulación activa), diferenciándose en su terminología o la importancia que otorgan a ciertos componentes del mismo.

En lo referente a las estructuras neuroanatómicas relacionadas con la memoria de trabajo, la corteza prefrontal del cerebro resulta fundamental en su comprensión (Goldman-Rakic, 1988; Miller et al., 1996; Curtis et al., 2004), así como la corteza visual primaria (Harrison & Tong 2009). En función de la modalidad de MT implicada, y dada su complejidad, podemos encontrar la involucración de un mayor número de estructuras específicas. Por ejemplo, la interrelación entre memoria episódica y MT que propone el modelo encuentra apoyo en la activación de regiones occipito-temporales al requerir la recuperación de información de carácter declarativo (Sreenivasan et al. 2014). Por otro lado, la retención temporal de patrones visuoespaciales complejos —una evidencia clara de la interacción de memoria espacial y MT— provoca activaciones occipito-parietales (Christophel et al. 2012).

Aunque la memoria de trabajo ha sido evaluada desde múltiples paradigmas experimentales (para una revisión, ver Baddeley, 2012), resulta especialmente relevante para este proyecto poner el foco en un campo específico, como es el estudio de las diferencias individuales en base a la capacidad y/o amplitud (*span*) de MT de los participantes, una idea inicialmente planteada por Daneman y Carpenter (1980) y posteriormente refrendada por múltiples autores en varias modalidades de recuerdo (Kyllonen y Christal, 1990; Daneman & Merikle 1996; Engle et al., 1999; Vogel et al., 2001; Saito y Miyake, 2004; Barrouillet et al., 2004; Engle y Kane, 2004).

Pese a la considerable evidencia existente, se revela una carencia: existe una escasa producción científica relacionando estas diferencias de capacidad con la orientación espacial. Esto resulta llamativo, dada la existencia en el modelo de un componente específico (la agenda visuoespacial) especializado en su procesamiento, o diversos modelos (como se verá a continuación) que plantean las limitaciones de capacidad de ciertos sistemas espaciales como un condicionante para la navegación y orientación. No obstante, esto se abordará de manera más detallada en secciones posteriores de esta introducción, sirviendo esta mención de apunte relevante a la actual exposición y su relación con el documento de tesis.

No obstante, y dada la naturaleza de este documento de tesis, conviene hacer una mención específica al componente de este modelo directamente involucrado con los procesos espaciales, como es la agenda visuoespacial. Su descripción detallada, así como relación con otros procesos asociados, se presenta en el apartado siguiente de esta sección.

1.1.4. La memoria de trabajo visuoespacial

La memoria visuoespacial ha sido un concepto de interés en investigación desde incluso antes del planteamiento del modelo de Baddeley y Hitch (1974). En este sentido, encontramos trabajos como el Posner y Konick (1966), que revelaba la posibilidad de que la información de carácter espacial fuese procesada de modo activo durante la realización de una tarea, contraviniendo el enfoque de una MCP pasiva. Partiendo de estas evidencias, varios estudios trataron de ponerlas a prueba, refrendando la aparente presencia de un almacén activo que trabajaba con información espacial en la memorización de patrones de puntos en matrices (Phillips y Baddeley, 1970; Phillips, 1974) o de manera individual (Dale, 1973). A raíz de ello, Baddeley y Hitch (1974) plantearon en su modelo la agenda visuoespacial como el componente de la memoria de trabajo involucrado en este proceso. Si bien inicialmente había dudas de si era enteramente espacial o tenía cierto componente verbal, un trabajo posterior descartó lo segundo (Baddeley y Lieberman, 1980).

Si bien inicialmente se concibió la agenda visuoespacial como un componente unitario, diversos estudios establecieron una distinción entre el procesamiento de la

información visual y la puramente espacial, tal y como se muestra en una revisión de Klauer y Zhao (2004). En este sentido, conviene también hacer una breve mención a Kane et al., (2004), que establecen dos subsistemas de MT —visual y espacial— que controlan diferentes procesos según la categoría de estímulos a procesar, compatible con el concepto de agenda visuoespacial. El primero de ellos se relacionaría con lo numérico y verbal, y el segundo con la navegación, rotación y simetría. No obstante, están estrechamente relacionados y retroalimentados en su funcionamiento. Por otro lado, Smyth y Pendleton (1990) plantearon la posibilidad de que los movimientos del propio cuerpo también interaccionaban con la agenda visuoespacial. Tal y como veremos en el apartado siguiente con mayor detalle, todas estas disociaciones en la idea de un sistema que manipula activamente la información espacial previamente a la MLP han sido contempladas en los modelos contemporáneos. Estos plantean el funcionamiento de la memoria espacial marcando distinciones claras entre los sistemas de procesamiento sensorial y aquellos que trabajan con la información espacial (Bicanski y Burgess, 2018).

1.2. La memoria espacial: definición y bases cerebrales

1.2.1. Definición y orígenes de la memoria espacial

Recordar donde hemos dejado las llaves, saber responder a una persona que nos pide indicaciones, orientarnos dentro de un entorno familiar, diseñar una ruta desde nuestra posición actual para alcanzar otro lugar...todas estas acciones tienen dos cosas en común. Por un lado, su carácter cotidiano, pues, en mayor o menor medida, nos vemos obligados a trabajar con información de esta naturaleza en nuestro día a día. Y, por otro, la función común subyacente a todas ellas, como es la memoria espacial.

Tratando de identificar una definición del concepto, Kessels et al. (2001) ofrecen una alternativa adecuada, particularmente relacionada con los modelos de procesamiento de Craig y Lockhart (1975). Según estos autores, la memoria espacial sería todo aquel sistema cerebral encargado de la codificación, mantenimiento y recuperación de los aspectos de la información que involucran características espaciales. En este sentido, y tal como se ha reflejado anteriormente en esta

exposición, se enmarca dentro de los sistemas de memoria declarativa, particularmente aquellos de carácter episódico (Squire, 2004). Está así mismo relacionada con diversos componentes de la memoria de trabajo, como la agenda visuoespacial (Baddeley, 2000, 2012). La memoria espacial no involucra únicamente los procesos de navegación y orientación dentro de un entorno, sino también aquellos relacionados con el reconocimiento y/o manipulación de objetos dentro del mismo. Así mismo, puede llevar a cabo operaciones mentales sobre ellos, como rotaciones o generación mental de nuevas perspectivas, vinculados a multitud de redes neurales estrechamente relacionadas entre sí (Cheng, 1986).

Encontramos ya en Kant (1781) menciones a la importancia del espacio, considerándolo en una escala superior a cualquier otra intuición. Sin embargo, su estudio experimental, tal y como ocurrió con el campo general de la memoria, no se formalizó hasta inicios del siglo XX. Debido a su accesibilidad, los primeros trabajos estudiando cómo procesamos el espacio fueron llevados a cabo en animales, encontrándose ya aquí algunas de las características principales que definen su estudio, como es el uso de laberintos. No obstante, los primeros esfuerzos de investigación del campo se concentraban en plantear el aprendizaje espacial como un proceso puramente asociativo y dependiente de la formación de hábitos (Small, 1901; Watson, 1907). En oposición a esta tendencia, otros autores, como Blodgett (1929) y Krechevsky (1932) plantearon la teoría de que los animales creaban una serie de constructos mentales que representaban el entorno, les permitían identificar claves espaciales y guiaban su navegación, independientes del refuerzo y procesos asociativos. Algunos estudios posteriores decantaron definitivamente la balanza en favor de esta segunda teoría (Tolman et al., 1946; Spence y Lippitt, 1946). En este sentido, varios trabajos (O'Keefe, & Dostrovsky, 1971; O'Keefe y Nadel, 1976) ofrecieron un soporte decisivo a esta idea, ya que fueron capaces de identificar en el hipocampo de roedores una serie de células de lugar (*place cells*). Dichas células, de naturaleza piramidal, muestran actividad de manera selectiva en función de la ubicación dentro de un entorno. Ello fue posible gracias al desarrollo de técnicas de registro de la actividad hipocampal en relación a una conducta (O'Keefe y Dostrovsky, 1971; Ranck, 1973). Estos hallazgos ofrecieron así los primeros indicios de la especial

relevancia del hipocampo en el estudio de los procesos espaciales —tal y como será descrito detalladamente en la siguiente sección—.

Tal y como plantean Deiana et al. (2011), el estudio de la memoria espacial ha estado históricamente marcado por dos líneas principales de investigación paralelas y durante mucho tiempo casi independientes. Además de los modelos de investigación animal ya mencionados, el trabajo con humanos comenzó a aportar nuevas perspectivas en el estudio del espacio desde dos vías diferenciadas: adaptando laberintos animales a escala de nuestra especie (Aadland et al., 1985) o desarrollando pruebas específicas para su uso investigador y aplicado, como el test de los cubos de Corsi (Kessels et al., 2000). Sin embargo, y tal como veremos posteriormente, esta vía de investigación tuvo dificultades en armonizar sus evidencias con los modelos animales durante muchos años, hasta la irrupción de las pruebas de realidad virtual, que tendieron puentes entre ambas.

Dado que la memoria espacial es el eje fundamental que vertebra el presente documento de tesis, las siguientes secciones de esta introducción se centrarán en explicar pormenorizadamente cómo procesamos el espacio y una explicación sobre las estrategias de orientación existentes. Además, se abordarán sus bases neuroanatómicas y moleculares asociadas, y la mediación que ejerce la memoria de trabajo visuoespacial dentro de este proceso.

1.2.1. Tipos de espacio y estrategias de orientación

a) Origen del procesamiento espacial y tipos de espacio

El primer punto clave dentro del procesamiento de la información de carácter espacial es considerar las distintas formas en las que ésta es adquirida. En este sentido, podemos obtener claves espaciales de diversas modalidades, tales como la vista, el oído o vías somatosensoriales (Kravitz et al., 2011; King et al., 2011; Badde y Heed, 2016). Dichas señales son integradas con información propioceptiva en la corteza parietal posterior tanto en humanos como animales (Andersen et al., 1997; Galati et al., 2010). No obstante, y tal como refleja la sección anterior, la memoria dista mucho de ser un receptor pasivo de información. Hay muchos factores y

estructuras a considerar en cómo es percibida y manipulada, particularmente centrándonos en aquella de carácter espacial.

Así, una vez se ha procesado la información espacial en las distintas regiones relacionadas, podemos emplearla de diversos modos considerando diferentes variables: la escala y/o tipo del espacio, cercanía del mismo respecto a nosotros y la estrategia de orientación más óptima para un entorno dado. Esto último será explicado más pormenorizadamente en la sección siguiente, por lo que, en el próximo párrafo, se describirán con más detalle las otras dos variables.

Respecto a la escala/tipo de espacio, Montello (1993) diferencia el procesamiento espacial en función del grado de navegación que requiere. De este modo, contaríamos con una escala figurativa, que no involucra el componente navegacional de la memoria espacial y puede resolverse con otras habilidades diferentes —como la rotación, manipulación o mero almacenamiento de la información espacial de los estímulos, característico de las pruebas espaciales tradicionales en humanos—. Las otras tres escalas son denominadas por este autor de manera progresiva según la escala del espacio: el que está al alcance de la vista, el que requiere una navegación amplia pero manejable, y un último a una escala mucho mayor o geográfica. Por otro lado, en lo referente a la cercanía del entorno, Eskes et al. (2003) plantean una tipología similar, diferenciando dos clases de espacio claramente dissociables: peripersonal —aquel que es directamente accesible sin desplazarse— y extrapersonal, que sí requiere movimiento voluntario para alcanzarlo. Otros autores como Tversky et al. (1999) plantean una disociación similar según la distancia del espacio respecto al individuo, considerando además una tercera categoría, el espacio corporal, entendido en contexto con las partes de nuestro propio cuerpo y la relación espacial entre ellas.

b) Marcos de orientación: estrategias alocéntrica y egocéntrica

Independientemente de la tipología de espacio, Gallistel (1990) planteó la existencia de dos estrategias de orientación, las cuales reciben la denominación de “egocéntrica” y “alocéntrica”. Por otro lado, Paillard (1991), contemplaba dos posibilidades para organizar la información espacial, poniendo el foco en dos

aspectos: uno sensoriomotor, y otro representacional de la información. No obstante, el planteamiento de Gallistel (1990) cuentan con un mayor grado de acuerdo en la literatura (Levinson, 1996; Klatzky, 1998; Avraamides & Kelly, 2008). Tal y como se describirá a continuación, estos conceptos se encuentran asociados tanto a estrategias específicas de orientación como a la organización y funcionamiento del conocimiento espacial en el cerebro. Considerando su particular relevancia en esta tesis y los distintos trabajos científicos que la componen, se plantea a continuación una descripción más pormenorizada de dichos conceptos, su fundamentación anatómica, hallazgos relevantes, y la interrelación existente entre ellos. Esto pretende facilitar la comprensión de los modelos, bases neuroanatómicas, y posteriores necesidades de investigación.

En lo referente al marco de orientación egocéntrica, su principal característica es tomar la posición del propio individuo como referencia para ubicarse dentro del entorno y en relación a los estímulos que lo componen (Gallistel., 1990; Diwadkar & McNamara, 1997; Shelton & McNamara, 1997). Un aspecto fundamental del mismo es que, al basarse en las coordenadas del propio cuerpo, depende de la orientación específica en la que es codificado (Presson et al., 1989). Por tanto, tal y como se reflejará posteriormente, los cambios de perspectiva en las tareas experimentales perjudican el óptimo funcionamiento de esta estrategia. De acuerdo a Milner y Goodale (2008), los marcos egocéntricos son clave para navegar óptimamente en el espacio, identificando fácilmente los obstáculos o midiendo las distancias y posiciones relativas de objetos respecto al individuo. Por ejemplo, su uso nos permitiría saber si un objeto está a nuestra derecha/izquierda (Kosslyn, 1994).

Por otro lado, la orientación allocéntrica se caracteriza principalmente por dos factores. Primero, su independencia del punto de vista del individuo en un momento concreto (Waller et al., 2002). Y segundo, tomar estímulos externos del entorno y la relación espacial existente entre ellos como marco de referencia para los procesos espaciales (Mou y McNamara, 2002; McNamara, 2003). También se diferencia de dicho marco en el tipo de espacio donde suele actuar, estando más focalizado en aquellos más lejanos o extrapersonales (Berti et al., 2001). A su vez, siguiendo a Kosslyn (1994), permitiría emitir juicios respecto a la relación entre objetos. Por

ejemplo, un marco aloécéntrico nos permitiría saber si un objeto A está enfrente de un objeto B, o si está más cerca de éste que un objeto C.

Como podemos observar en esta tipología, ambas estrategias parecen estar diferenciadas y especializadas en distintas dimensiones y tipologías del espacio (Weniger et al., 2013). Así, como se expondrá en la siguiente sección, la estrategia egocéntrica se encuentra particularmente asociada a regiones frontoparietales, mientras que la aloécéntrica se apoya en estructuras del lóbulo temporal, particularmente en el hipocampo. De acuerdo a Bullens et al. (2010) ambos marcos de referencia tienen etapas de maduración diferentes en el desarrollo humano, dominándose la aloécéntrica de manera más tardía. Consecuentemente con esto, también difieren en las demandas cognitivas requeridas para su uso, resultando la orientación egocéntrica de corte más automático y la aloécéntrica más voluntariamente guiada (Pouliot & Gagnon, 2005). También muestran afectación diferencial en el envejecimiento (Montefinese et al., 2014). No obstante, Burgess (2006) plantea que no están completamente disociadas entre sí, siendo capaces de operar en paralelo o incluso interrelacionarse o alternarse si las demandas espaciales lo requieren. Esta idea cuenta con soporte a nivel electroencefalográfico y anatómico (Zaehle et al., 2007; Bird y Burgess, 2008; Zhang y Ekstrom, 2012).

1.2.2. Modelos y bases neuroanatómicas de la representación espacial

Una vez establecida la tipología de las estrategias de orientación aloécéntrica y egocéntrica, se han podido observar principalmente dos puntos clave: la especialización anatómica de ciertas estructuras en cada una de ellas, y la interrelación existente entre ambas. Esta sección busca profundizar más en ambas ideas, presentando de manera más pormenorizada las diferentes regiones cerebrales de las que dependen no únicamente estas estrategias, sino las capacidades espaciales en su totalidad. Por otro lado, y partiendo de dicha información anatómica, se plantean una serie de modelos teóricos que tratan de organizar toda esta información de un modo más accesible, poniendo especialmente el foco en la propuesta de Bicanski y Burgess (2018).

a) Bases neuroanatómicas de la memoria espacial

Una vez establecido cómo se concibe el espacio, conviene describir las estructuras neuroanatómicas encargadas de manipular la información procedente del mismo. Un buen punto de partida en este sentido es establecer la funcionalidad del lóbulo temporal medial, y particularmente, del hipocampo dentro del mismo. Esta estructura, que recibe su nombre en base a su anatomía —semejante a un caballito de mar— está relacionada con muchas funcionalidades de la memoria episódica, destacando principalmente su rol en la consolidación de los recuerdos en la MLP (Nadel et al., 2007). Por otro lado, la importancia del hipocampo la representación del entorno —particularmente en marcos alocléricos— está sobradamente constatada, y un daño en esta estructura es suficiente para provocar déficits en procesos espaciales en humanos y animales (Vargha-Khadem et al., 1997; Burgess et al., 2002; Lambrey et al., 2011; Aradillas et al., 2011).

El hipocampo es una región considerablemente interconectada dentro del cerebro, recibiendo aferencias de, entre otras, la corteza prefrontal, el giro cingulado, el hipocampo del hemisferio contralateral, o la corteza entorrinal (Di Ieva et al., 2015). La Figura 4 representa un esquema de estas interconexiones de acuerdo a O'Mara (2005) y Bird y Burgess (2008). Por otro lado, como una de las estructuras pertenecientes al circuito de Papez (1937) también presenta vías eferentes hacia el área preóptica, el tálamo, núcleos hipotalámicos, el núcleo de la habénula o los cuerpos mamilares, siendo el fórnix una estructura mediadora en estas conexiones (Chauhan et al., 2021), y ocurriendo afectaciones espaciales al dañarse parcialmente ciertas regiones este circuito (Vann et al., 2011).

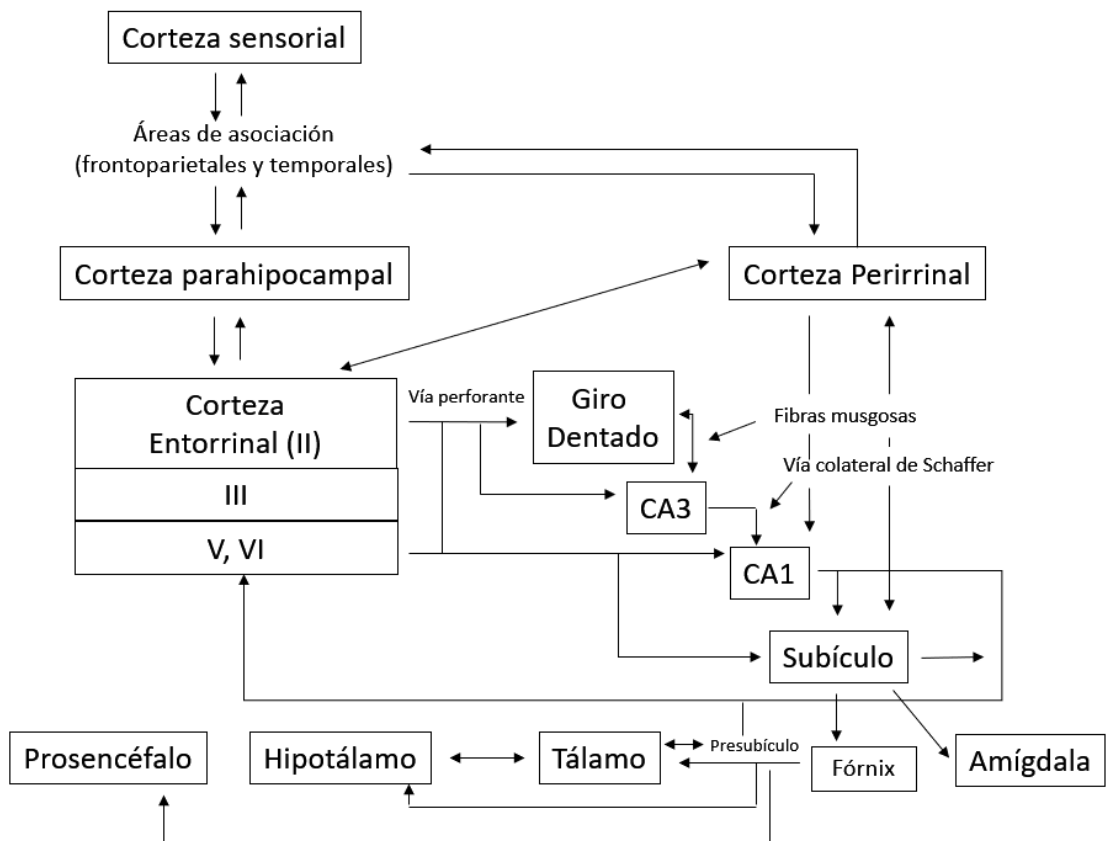


Figura 4. Representación de las conexiones extrínsecas e intrínsecas de la formación hipocámpica y estructuras asociadas. Los números en la corteza entorrinal se refieren a capas dentro de dicha estructura. Adaptado de O'Mara (2005), incorporando a dicho esquema las conexiones del subículo y presubículo con otras estructuras a través del fórnix, adaptadas desde Bird y Burgess (2008).

La región hipocámpica integra a su vez una serie de estructuras como el estriado longitudinal o el *indusium griseum* (Di Ieva et al., 2007, 2015), pero lo que tradicionalmente es denominado hipocampo está principalmente compuesto por tres zonas diferenciadas y altamente especializadas: el cuerno de Amón o *cornu ammonis* (CA), el subículo y el giro dentado. Dentro de esta primera estructura se distinguen cuatro regiones de neuronas diferenciadas, numeradas consecutivamente como CA1, CA2, CA3 y CA4, compuestas principalmente por neuronas piramidales (Ho et al. 2013; Mercer y Thompson, 2017). Por su parte, el subículo es una estructura de integración importante de las vías hipocámpicas eferentes (O'Mara, 2006),

estando a su vez el giro dentado estrechamente relacionado con la actividad neuronal de las regiones CA3 y CA4 del *cornus ammonis* (Clark et al., 2012).

Tal y como se refleja en la Figura 4, CA1 y CA3 son especialmente relevantes para la orientación espacial, ya que las neuronas de la primera estructura son muy vulnerables a las alteraciones amnésicas (Zola-Morgan et al., 1986; Bartsch et al., 2006, 2010), y las segundas están involucradas en el aprendizaje de contextos novedosos (Hunsaker et al., 2008; Nakashiba et al., 2008) o la recuperación de información espacial para su manipulación activa (Song et al., 2020). A raíz de ello, se presentaron evidencias de una interrelación secuencial entre diversas regiones del *cornus ammonis*, especialmente entre las neuronas piramidales de las regiones CA1 y CA3 (Brivanlou et al., 2004). Esto tiene lugar a través de un circuito que involucra al giro dentado y la corteza entorrinal, necesarios para la recuperación, así como un segundo circuito monofásico que solo involucra una conexión bilateral entre CA1 y esta estructura y se focaliza en la codificación (Brun et al., 2002; Nakashiba et al., 2008). Además, este último circuito es capaz de continuar funcionando incluso ante alteraciones del giro dentado y el área CA3 (McNaughton et al., 1989; Mizumori et al., 1989). La importancia de la corteza entorrinal se esclarecerá con mayor detalle en los párrafos posteriores de esta sección, pero ya comienza a intuirse cómo puede estar ejerciendo un rol modulador fundamental dentro del procesamiento de la información espacial junto a otras estructuras.

Partiendo del descubrimiento de las células relacionadas con la codificación de lugares (*place cells*) en ciertas regiones del hipocampo como CA1 (O'Keefe y Nadel, 1978), otros estudios han sido capaces de evidenciar su existencia en el cerebro humano (Ekstrom et al., 2003; O'Keefe, 2007) o en primates (Ono et al., 1991). Tal y como señalan O'Keefe y Conway (1978), estas células se mantienen activas en las circunstancias donde un individuo está navegando un espacio concreto, disparando de manera continua en el desplazamiento. Cada célula de lugar se encarga de representar determinados segmentos del espacio a navegar, conformando en su conjunto un mapa cognitivo (Burgess, 2008), capaz de adaptarse de modo flexible a las modificaciones en el entorno (Dupret et al., 2010). Como se ha evidenciado en los

párrafos anteriores, la considerable interconexión del hipocampo con otras estructuras cerebrales es clave en la coordinación de este proceso.

Investigaciones posteriores han identificado nuevos tipos de células relevantes para las capacidades espaciales en el propio hipocampo, así como en otras estructuras cerebrales. Por un lado, encontramos las células de rejilla (*grid cells*; Fyhn et al., 2004; Hafting et al., 2005), cuyo disparo es más prominente en los contextos donde no hay movimiento, pero sí información espacial a procesar. Representan una posición específica del individuo en relación a las claves de su entorno. Se encuentran ubicadas en la corteza entorrinal de roedores (Hafting et al., 2005) y están presentes también en humanos (Doeller et al., 2010). Las *grid cells* están particularmente asociadas con las claves del entorno y son resistentes a la rotación, o, dicho de otro modo, son independientes del punto de vista del individuo dentro de un espacio dado (Moser et al., 2008). También se identifican otro tipo de células denominadas de vector límite (o *boundary vector cells*), encargadas de identificar regiones del espacio en las que no es posible navegar, así como su posición específica en el entorno, presentes en el subículo hipocampal, asociándolas al marco aloentróico (Lever et al., 2009). No obstante, también existen también unas células parietales análogas funcionalmente a las de vector límite, focalizadas en la representación egocéntrica (Barry et al., 2006). Por último, cabe considerar otro tipo de células, implicadas en el control de la dirección de la cabeza (*head direction cells*), ubicadas en humanos en la corteza retrosplenial (Taube et al., 1990a; Taube et al., 1990b; Wiener y Taube, 2005; Shine et al., 2016).

Por otro lado, existen múltiples evidencias de la contribución de regiones parietales en el procesamiento de información espacial, particularmente en marcos egocéntricos. En este sentido, Ungerleider & Mishkin (1982) planteaban que esta región se focalizaría en la codificación de la información espacial en relación a la posición del individuo, lo cual fue respaldado por estudios de lesiones (Karnath et al. 1993). Trabajos posteriores han confirmado este rol, considerándolo un centro de coordinación de aspectos sensoriomotores de la información (Crawford et al., 2011; Iriki y Taoka, 2012), lo cual cuenta con un considerable soporte en estudios de neuroimagen (Saito et al., 2006; Zhang et al., 2022). De este modo, la función de estas

estructuras permitiría dirigir el comportamiento espacial hacia un objetivo dentro del entorno (Bisley y Mirpour, 2019). Así mismo, existen trabajos que evidencian que su papel en la información espacial está coordinado con las funciones hipocampales antes descritas (Whitlock et al., 2008).

b) Modelos teóricos del funcionamiento espacial

Todas estas evidencias neuroanatómicas han servido de base para plantear explicaciones y teorías sobre el procesamiento cerebral del espacio. Siguiendo a Kelly y McNamara (2008), los modelos existentes suelen considerar dos grandes categorías de sistemas. Por un lado, uno de naturaleza episódica y permanente, donde se almacena la información sobre localizaciones, entornos familiares o estímulos relacionados con ellos, capaces de guiar la orientación (McNamara, 2003). Por otro lado, se considera un segundo sistema, que traslada a la memoria de trabajo las representaciones espaciales sensoriomotoras necesarias para un momento específico o codifica aquellas del entorno en el que se emplaza el individuo, decayendo con el tiempo o según las claves disponibles en el entorno (Mou et al., 2004; Kelly et al., 2007). Ambos sistemas trabajan de manera coordinada, de tal modo que, en presencia de un entorno familiar —es decir, anteriormente almacenado en la memoria episódica— contar con una representación sensoriomotora coherente con lo previamente codificado facilita el rendimiento (Kelly y McNamara, 2008).

Dentro de estos modelos, resulta de interés reseñar la propuesta de Burgess et al. (2001) que, a raíz de múltiples estudios posteriores, fue refinado hasta la formulación planteada en la revisión de Bicanski y Burgess (2018). Su planteamiento se apoya en las distintas células y escalas del espacio antes descritos, así como en la idea de dos sistemas enfocados en regiones parietales y temporales, para la explicación de la organización de la información espacial en el cerebro.

En dicho modelo, se contemplan dos tipos diferenciados de representaciones espaciales. La primera de ellas es de corte egocéntrico, y está sustentada en la corteza parietal medial y estructuras como el precúneo, habitualmente relacionadas con esta clase de orientación (Wilber et al., 2014; Hebscher et al., 2018; Zhang et al., 2022). Dicha representación integra distintos elementos del entorno cercano,

encontrándose asociada a la corriente visual dorsal (Mishkin et al., 1983). Por otro lado, la corteza retrosplenial se encontraría relacionada con la conversión de estas claves egocéntricas temporales en otras más permanentes de corte allocéntrico, apoyadas en el lóbulo temporal medial y el hipocampo (Bicanski y Burgess, 2016), así como las células de dirección de la cabeza (Taube et al., 1990a). Este proceso, a su vez, puede ocurrir a la inversa, para recuperar representaciones espaciales desde la memoria episódica codificada de modo allocéntrico y convertirlos en representaciones egocéntricas de un entorno familiar necesarias para una demanda de naturaleza espacial específica (Byrne et al., 2007). Esto es coherente con la existencia de circuitos que conectan CA1 con la corteza retrosplenial (Mitchell et al., 2018) o a ésta con la corteza entorrinal (van Wijngaarden et al., 2020), que estaría así también implicada en este circuito. La idea de la interrelación entre ambos marcos de referencia y la posibilidad de cambiar entre ellos es uno de los puntos fundamentales de este documento de tesis, como se verá posteriormente. La Figura 5 muestra una representación visual y esquemática de este modelo.

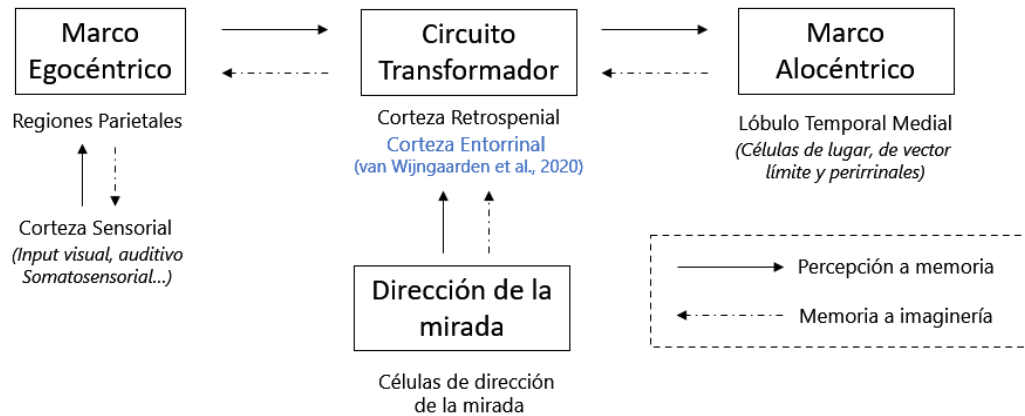


Figura 5. Representación esquemática del modelo de Bicanski y Burgess (2018), que relaciona la codificación y recuperación bidireccional de la información espacial en dos modalidades —egocéntrica y allocéntrica— conectadas a través del circuito transformador vinculado a la corteza retrosplenial. Siguiendo a van Wijngaarden et al. (2020), la corteza entorrinal también podría mediar en este circuito.

Existen otros modelos alternativos que tratan de explicar la organización de la información espacial en el cerebro empleando diferentes términos (Sholl, 2001;

Rump y McNamara, 2007; Avraamides y Kelly, 2008). No obstante, todos ellos coinciden con la propuesta de Bicanski y Burgess (2018) en plantear un sistema sensoriomotor de corte egocéntrico capaz de apoyarse en la memoria a largo plazo. Es dependiente, como ya hemos visto, del lóbulo temporal medial, y coincidente con el marco allocéntrico planteado en este modelo o con el funcionamiento del *cornus ammonis*—. Así mismo, si bien no todos contemplan un circuito transformador intermedio como tal, existen muchas evidencias del importante rol que tiene la corteza retrosplenial en la navegación (Harker y Wishaw, 2002; Sutherland et al., 1998), la codificación de información espacial (Brun et al., 2002; Nakashiba et al., 2008; Miller et al., 2014) o la memoria episódica (Bowers et al., 1988). También hay evidencias neuroanatómicas de su conexión con el hipocampo a través de vías dorsales (Kravitz et al., 2011), siendo por tanto debatible un cierto solapamiento del circuito transformador con el sistema episódico.

No obstante, las distintas investigaciones existentes en torno a los otros dos sistemas de la memoria espacial revelan un hecho interesante y de especial relevancia en referencia al componente sensoriomotor o de naturaleza transitoria. Particularmente, se evidencia la capacidad limitada de este sistema para actualizar información de carácter espacial durante la exploración de un entorno (Wang et al., 2006; Hodgson y Walter, 2006), incrementándose la interferencia cuando además se requiere imaginar perspectivas diferentes a la actual (May, 2004), compatible con la definición de memoria de trabajo de Baddeley (2000, 2012). No obstante, tal y como refleja una revisión de Kelly y McNamara (2008), gran parte de la investigación en este sentido se ha centrado únicamente en el funcionamiento del componente sensoriomotor. Por tanto, no han considerado ni el rol que tienen las representaciones espaciales episódicas en esta capacidad limitada del sistema sensoriomotor ni la interrelación y/o cambio entre ambos, con escasos estudios que exploren esta vía (Mou et al., 2004).

1.2.3. Relación de la memoria espacial con la memoria de trabajo

En las secciones previas de esta introducción, se ha apuntado claramente la clara interrelación entre la memoria espacial y la memoria de trabajo —particularmente la

de carácter visuoespacial—. En este sentido, los modelos explicativos sobre la memoria de trabajo como el de Baddeley (2012) y los del funcionamiento espacial como el de Bicanski y Burgess (2018) presentan ciertos solapamientos, como las similitudes teóricas entre el concepto de agenda visuoespacial del primer modelo con el marco egocéntrico del segundo. Partiendo de este hecho, conviene llevar a cabo una integración y contextualización de las evidencias existentes para mayor claridad del marco teórico que orienta esta tesis y los distintos estudios que la componen. El presente apartado se dedica a este objetivo, presentando una serie de evidencias que relacionan ambos constructos, culminando en un modelo integrador que relaciona directamente la capacidad MT con el funcionamiento de ciertos componentes espaciales.

En este sentido, Kaufman (2007) ya planteaba la posibilidad de que la memoria de trabajo visuoespacial mediase sobre los procesos de orientación. Su teoría fue refrendada por hallazgos neuroanatómicos, con diversos estudios que exploraron la implicación de una red frontotemporal —relacionada con la memoria de trabajo— en los procesos espaciales (; Gordon, 2011; Sapiurka et al., 2016; Zielinski et al., 2019) encontrando activaciones que evidenciaban un solapamiento y/o interrelación entre ambas capacidades. En este sentido, Bergmann et al., (2016) llevó a cabo un estudio que evidenció este patrón en una tarea de memoria de trabajo visuoespacial.

Además, el hipocampo presenta activaciones ante demandas de memoria de trabajo (Yonelinas, 2013). En este sentido, su rol es planteado por Kléncken et al, (2017) como un mediador en las representaciones espaciales requeridas en la memoria de trabajo, especialmente en condiciones de interferencia. Tal y como hemos visto en el apartado 1.4.2., puede ejercer esta mediación a raíz de sus conexiones con la corteza retrosplenial y otras estructuras relacionadas con la MT visuoespacial, como la corteza entorrinal (Fransen, 2005; O'Mara et al., 2005; Salimi et al., 2021). Del mismo modo, patologías con afectación del lóbulo temporal medial, como la demencia tipo Alzheimer, influyen también sobre la memoria de trabajo, que ve su capacidad directamente deteriorada (Wilkins et al., 2017). Así mismo, se presenta también el patrón inverso ante afectaciones prefrontales sobre las capacidades espaciales (Steele et al., 2006). Todo ello tiene una implicación en el

rendimiento conductual, encontrándose que aquellas personas que presentan un patrón de navegación preciso son capaces de mantener más cantidad de elementos en su memoria visuoespacial (Ploran et al., 2015; Weisberg et al., 2016). Esto es, su capacidad MT es mayor, y esto se relaciona de modo directamente proporcional con su capacidad de orientarse de manera más óptima en un entorno dado. Particularmente, estaría especialmente relacionada con la capacidad de convertir representaciones temporales en la MT visuoespacial en otras de carácter más permanente, vinculadas a la memoria episódica (Wolbers y Hegarty, 2010).

En ese sentido, los apartados anteriores han evidenciado dos posibles conceptos compatibles con este planteamiento de la memoria de trabajo. Por un lado, tenemos la idea de “agenda visuoespacial” del modelo de memoria de trabajo de Baddeley (2012). Tal y como se describió anteriormente, es definido como un sistema capaz de codificar y manipular activamente información de carácter espacial desde la semántica visual en la memoria a corto plazo, previamente a su codificación en la de largo plazo si es necesario. Por otro lado, tenemos la idea del “marco egocéntrico” de la teoría de Bicanski y Burgess (2018). Si bien su denominación depende de la teoría, todas coinciden en considerarlo un sistema codificador de información apoyado en sistemas sensoriomotores y de capacidad limitada (Wang et al., 2006; Hodgson y Walter, 2006) para el manejo de representaciones espaciales transitorias y dependientes del punto de vista. En ese sentido, dichas representaciones pueden ser consolidadas gracias a la mediación del circuito transformador sobre la memoria episódica, dependiente del hipocampo.

Curiosamente, la teoría de Baddeley (2012) sobre la MT también contempla un concepto similar, en la forma del búfer episódico, un sistema mediador entre la MT y la MLP compatible con el circuito transformador de Bicanski y Burgess (2018). En este sentido, hay estudios que sitúan la localización anatómica del búfer episódico en regiones parietales (Cabeza et al., 2008) o lo relacionan con la integración de múltiples sistemas sensoriales (Robinson et al., 2012), ideas compatibles con el rol de la corteza retrosplenial en la cognición espacial. Respecto al bucle fonológico y su relación en la cognición espacial, las evidencias son menos claras, dado que su rol es principalmente verbal y articulatorio. No obstante, hay ciertos estudios que plantean

una facilitación parcial de la información verbal en ciertas tareas que involucran imágenes (Feist y Gentner, 2007), por lo que puede mediar indirectamente sobre los otros sistemas.

Así, se plantea en la Figura 6 una integración del modelo de memoria de trabajo de Baddeley (2012) con la propuesta del procesamiento espacial de Bicanski y Burgess (2018). En este sentido, una mayor capacidad MT permitiría integrar más elementos espaciales extraídos de la percepción sensorial en el marco egocéntrico —coincidente con la función de la agenda visuoespacial—, facilitando la creación de representaciones espaciales más precisas. Ello permitiría que, con la mediación del circuito transformador —coincidente con el concepto de búfer episódico—, su codificación en la memoria episódica hipocampo-dependiente fuese más efectiva (Wolbers y Hegarty, 2010). Comprobar esta hipótesis mediante la consideración de la capacidad MT como variable independiente permitiría justificar por qué las personas capaces de navegar con precisión cuentan también con una memoria de trabajo visuoespacial más efectiva (Weisberg et al., 2016; Ploran et al., 2015).

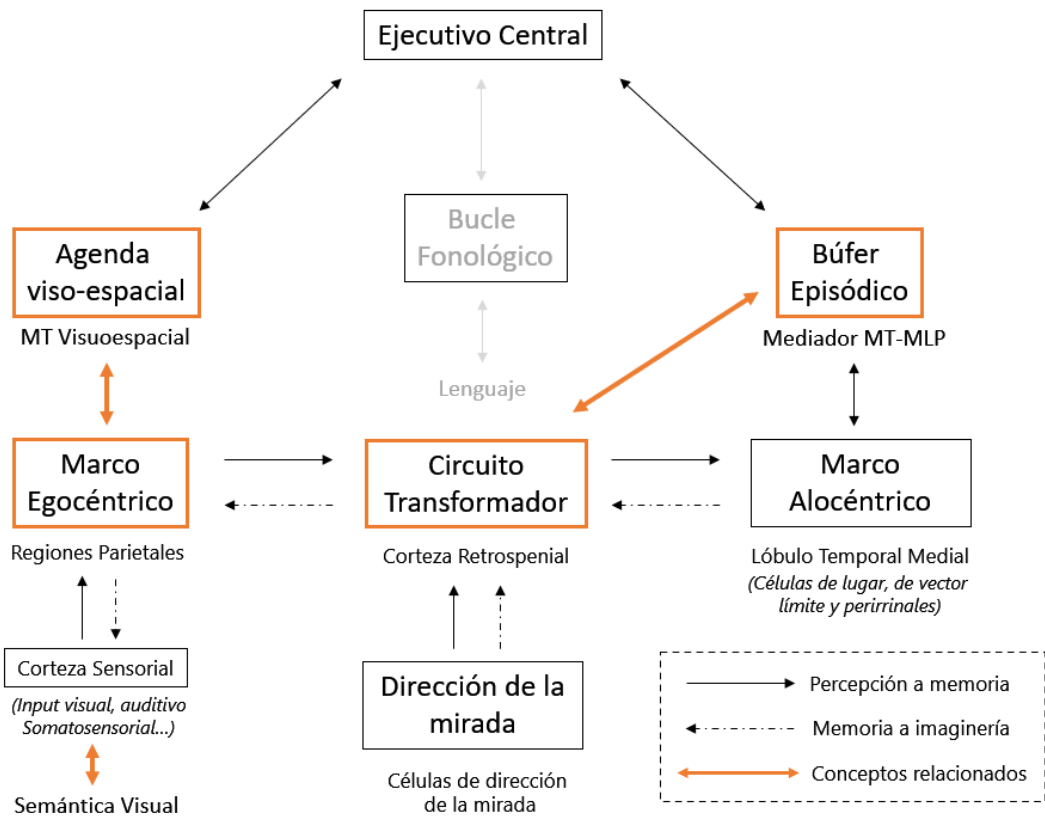


Figura 6. Integración del modelo de la memoria de trabajo de Baddeley (2012) con el planteamiento de la memoria espacial de Bicanski y Burgess (2018). Se toma en consideración el solapamiento entre ciertos conceptos de ambos modelos para ofrecer una integración del funcionamiento de la memoria de trabajo y la espacial.

1.3. ¿Cómo se evalúa la memoria espacial?

Los hallazgos de gran parte del conocimiento neuroanatómico y funcional sobre cómo navegamos el espacio se han producido principalmente gracias a dos grandes áreas de investigación. Por un lado, contamos con los estudios en modelos animales. Desde uno de los primeros trabajos desarrollados por Small (1901), muchos investigadores han explorado el funcionamiento espacial en diversas especies animales, principalmente roedores (Paul et al., 2009), pero también en otras especies, como chimpancés (Gaffan 1974; Ono et al., 1991) o palomas (Wilkie et al., 1996; Cheng et al., 2006). Todo ello ha redundado en continuos avances en la comprensión de la memoria espacial a nivel conductual, neuroanatómico y molecular, cuyos hallazgos principales han sido descritos en el apartado anterior. Tal y como exponen Lieschke y Currie (2007), los modelos animales han sido responsables de avances fundamentales en múltiples áreas relacionadas con la biología a lo largo de las décadas.

En este sentido, no debemos olvidar que una de las pretensiones principales de estos modelos es avanzar de modo paralelo en la comprensión de los fenómenos análogos en humanos, siendo deseable poder replicar los hallazgos obtenidos en ellos en nuestra especie. No obstante, dicha extrapolación no siempre es posible llevarla a cabo de forma directa por diferencias metodológicas y biológicas entre especies o por motivos éticos (Bracken, 2009). En este sentido, la evaluación de la memoria espacial en humanos se ha centrado tradicionalmente en dos vías de evaluación: la adaptación de laberintos animales a escala humana (Overman et al., 1996) o el desarrollo de pruebas específicas, habitualmente basadas en protocolos de lápiz y papel o focalizadas en el espacio cercano o peripersonal, como es el caso del test de los cubos de Corsi (Kessels et al., 2000).

Sin embargo, pese a la evidente utilidad histórica de estas pruebas, que han sido capaces de guiar el desarrollo de modelos vigentes y válidos como el de Bicanski y Burgess (2018), durante muchos años se han presentado dificultades en armonizar los hallazgos entre ambos paradigmas. Se encontraron así dificultades en la replicación y una evidente desconexión entre ambos. Únicamente con el desarrollo de la tecnología comenzó a encontrarse una solución con el paradigma de evaluación informatizada de realidad virtual. Sus dos grandes virtudes fueron la capacidad de armonizar decisivamente las evidencias con modelos animales, particularmente en lo referente al hipocampo (Sutherland, 2010) y medir en humanos procesos representativos de las demandas del entorno real o espacios diferentes al cercano o peripersonal (Matheis et al., 2007).

Así, esta sección se dedica enteramente a la descripción de los distintos procedimientos existentes para evaluar la memoria espacial desde los tres enfoques. Por un lado, se presentarán distintas pruebas y laberintos utilizados en investigación animal, poniendo un foco especial en el Hole Board Test de Oades e Isaacson (1978) por su relevancia en el aprendizaje de localizaciones de corte alocétrico e inspiración principal de las tareas virtuales aquí utilizadas. Seguidamente, se enumeran algunas de las pruebas más notorias del paradigma tradicional de evaluación espacial en humanos, especialmente las empleadas en los trabajos que componen este proyecto. Por último, se presentarán las características definitorias del paradigma de realidad virtual, los motivos que lo hacen más deseable para la evaluación espacial frente a la variante tradicional, y una descripción pormenorizada de los procedimientos experimentales que han guiado el desarrollo de los experimentos de esta tesis doctoral. Estos son el test de navegación activa The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) y dos variantes de la prueba de reconocimiento espacial denominada Almería Spatial Memory Recognition Test o ASMRT (Tascón et al., 2017).

1.3.1. Estudio de la memoria espacial en modelos animales

Dentro del estudio de la conducta espacial en animales, una de las estrategias de investigación más utilizadas han sido sin duda los laberintos, datando los primeros estudios que los empleaban de las dos primeras décadas del siglo XX (Small, 1901;

Watson, 1907; Vincent, 1915). Usualmente, estructuran la conducta exploratoria del animal en base a la adquisición de refuerzos dentro del laberinto, para lo cual deben explorar distintas variantes del mismo, escogiendo las rutas que les otorguen recompensa. La tipología de exploración varía según el laberinto, teniendo alternativas con rutas de exploración libre (Morris, 1984) y otros más estructurados y con opciones limitadas (Vorhees, 1984). Se presentan algunas alternativas de laberintos en la Figura 7.

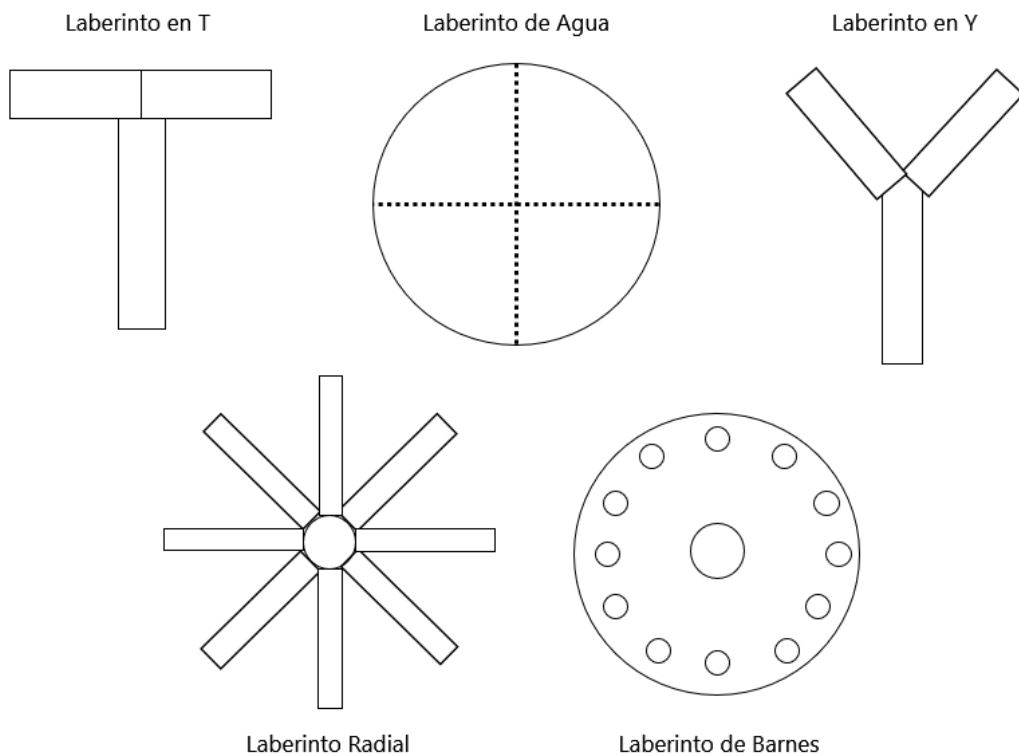


Figura 7. Distintas tipologías de laberintos para la navegación espacial en modelos animales. Se puede establecer una distinción en función de si cuentan o no con paredes, así como según la libertad de exploración que permiten.

Una de las principales ventajas de esta clase de laberintos de cara a la evaluación de los procesos espaciales es su adaptabilidad. Esto es, se pueden modificar sus características físicas, posición de refuerzos, presencia (o ausencia) de claves de orientación, y así diseñar los experimentos en base a los componentes espaciales específicos que se quieren evaluar, además de otras variables relacionadas, como el condicionamiento del miedo (Buresova et al., 1985; Brandeis et al., 1989; Dubreuil et

al., 2003). En este sentido, el laberinto en T (Thorndike, 1911; Deacon y Rawlins, 2006) es un buen ejemplo de esta tendencia, ya que cuenta con distintas configuraciones para bloquear el acceso a alguno de los brazos según el ensayo o tarea experimental en curso, o bien permitir un movimiento totalmente libre. Esto permitió resolver una de las principales desventajas de este paradigma, como era el estrés inducido en los animales al tratar de situarlos en las posiciones deseadas para los ensayos experimentales (Gerlai, 1998). Así, encontramos muchas alternativas experimentales del laberinto en T que se diferencian en número de ensayos, metodología o tipo de refuerzo (Barnes et al., 2004; Deacon, 2006).

Otro ejemplo especialmente relevante es el laberinto radial (presentado en la Figura 6) diseñado originalmente por Olton y Samuelson (1976), el cual, por sus características, permite la evaluación de ambas estrategias de orientación — egocéntrica y allocéntrica—. El procedimiento habitual en esta prueba es situar al animal en el centro de la plataforma y una serie de refuerzos de comida en el final de cada brazo. Las entradas a aquellos brazos desprovistos de premio y repetir visitas otros ya explorados suelen tomarse como medidas de error (Wenk, 2004). Principalmente, esta prueba ha sido utilizada en el estudio de la memoria de referencia (Schmitt et al., 2003; Zhang et al., 2005), así como la carga de memoria de trabajo visuoespacial (Dudchenko, 2004). Respecto a este concepto, en animales es planteada en términos similares al sistema equivalente en humanos, siendo un almacén temporal que manipula activamente la información ante una demanda dada (Honig, 2004; Dudchenko, 2004). Al considerar claves en el entorno de este laberinto, las ratas con lesiones hipocampales tienen un rendimiento reducido frente a aquellas que tienden a emplear una estrategia de orientación basada en su propio cuerpo (Olton y Papas, 1979; Olton, 1983). El laberinto radial tiene también cierta sensibilidad para identificar efectos del envejecimiento sobre la memoria espacial. Así, se revela cómo las afectaciones hipocampales debidas a la edad repercuten directamente en el rendimiento allocéntrico (Krazem et al., 2003; Touzani et al., 2003). Este aspecto, como veremos posteriormente, es clave para varios de los planteamientos de esta tesis, y es gracias a las tareas del paradigma animal que

comenzó a perfilarse esta tendencia que, como veremos, ha tenido continuidad y replicación en humanos.

Existen muchas otras variantes de laberintos diseñadas con distintos objetivos de investigación. Por ejemplo, a raíz de Thorndike (1911), diversos autores plantean una combinación de distintos laberintos en T, logrando así la creación de rutas de navegación de mayor dificultad que han permitido encontrar hallazgos relevantes con paradigmas de administración de drogas y/o mediados por la influencia del envejecimiento (Lohninger et al. 2001; Lewejohann et al. 2004; Pangratz-Fuehrer et al. 2005; Locchi et al., 2007; Kunesová et al., 2008). En términos similares se planteó el laberinto de callejones complejos o "*complex alley*" (McGaugh, 1961), compuesto por unas cajas dividida seccionalmente y conectadas por dos túneles, planteando al animal el aprendizaje de una ruta para alcanzar un objetivo evitando callejones sin salida en las secciones. Usualmente se basa en la repetición de la misma ruta en múltiples ensayos, siendo muy útil para evaluar marcos de orientación egocéntricos (Lewejohann et al. 2004). En similares términos se plantean laberintos del paradigma de cámara de rendimiento o "*performance chamber*" (Brooks et al., 2000).

Si bien son la herramienta más utilizada, los laberintos no han sido el único medio para estudiar las capacidades espaciales de los animales, existiendo una serie de procedimientos basados en el condicionamiento operante para, fundamentalmente, explorar el funcionamiento de la memoria de trabajo visuoespacial. En este sentido, destaca el paradigma de respuestas operantes demoradas basado en palancas (Dunnet y Martel, 1990) o patrones lumínicos (Delcasso et al., 2007). Tras enseñar al animal a presionar una palanca (o reaccionar a un estímulo) en una región del espacio, se les plantea posteriormente una elección que puede ser coherente o incoherente con el aprendizaje previo, debiendo mantener en memoria la representación espacial de la posición del refuerzo para responder adecuadamente. Permiten un elevado control de determinadas variables temporales, y han sido útiles para evaluar la capacidad de emplear la MT en roedores (Brown y Wong, 2007). Tal y como veremos posteriormente, guardan ciertas semejanzas con el paradigma de localización de cambio, utilizado exitosamente en humanos para cuantificar su capacidad de memoria de trabajo (Johnson et al., 2013).

Dentro de la totalidad de pruebas de evaluación animal, hay dos particularmente relevantes para esta tesis, al ser la inspiración metodológica principal de las tareas espaciales utilizadas en los estudios. Por un lado, encontramos la que, sin duda, puede considerarse como una de las tareas más influyentes en la investigación de procesos espaciales, diseñada a raíz del protocolo del laberinto radial (Olton y Samuelson, 1976). Hablamos del laberinto de agua de Morris, también mencionado en la literatura como piscina de Morris o *Morris Water Maze* (Morris, 1984). El planteamiento típico de la prueba consiste en situar una plataforma invisible bajo el agua de un laberinto circular (*ver Figura 8*). El objetivo del animal es localizarla explorando su entorno y, tras una demora entre ensayos, situarlo en una nueva posición de partida para repetir el procedimiento de búsqueda. Hay diferentes variables que pueden registrarse con esta prueba, como por ejemplo el tiempo de permanencia en los distintos cuadrantes de la piscina, latencia hasta encontrar la plataforma, longitud y velocidad de la ruta utilizada o proximidad a la plataforma, así como su posición dentro de los cuadrantes (Silva et al., 1992; Mauer y Derivaz, 2000; Maei, 2009). Es también un procedimiento muy adaptable, ya que se pueden modificar parámetros como el número, duración e intervalo de los ensayos (Zhou et al., 2009). Brandeis et al., (1989) plantea que los animales pueden emplear diferentes estrategias para aprender la posición de la plataforma. Una de las posibilidades es codificar la posición de la plataforma en base a claves de orientación distales. Tal y como podemos intuir, se corresponde con la estrategia aloclétrica descrita en la sección anterior.

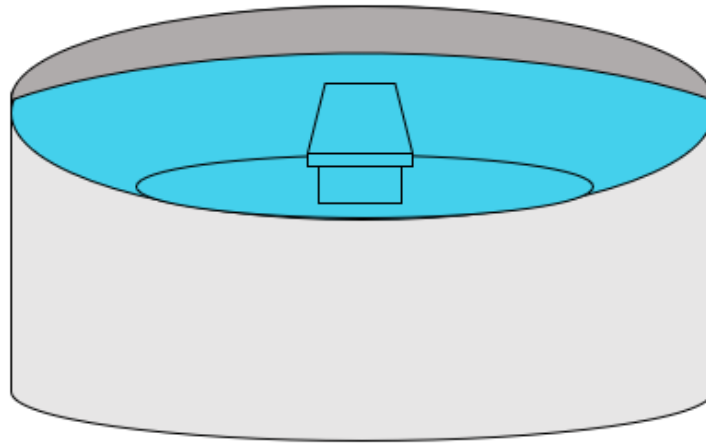


Figura 8. Representación esquemática del laberinto de agua de Morris. El animal debe explorar la piscina nadando hasta localizar la plataforma oculta (representada en el centro del diagrama). Las claves alocéntricas del entorno facilitan la orientación independientemente de la posición inicial que ocupe en la prueba.

La utilidad del laberinto de agua de Morris está sobradamente constatada, habiendo sido empleado para evaluar estrategias alocéntricas de orientación hipocampo-dependientes con aprendizaje de lugar (Morris et al., 1993; Bannerman et al., 1999) o medir la influencia del envejecimiento cerebral en el rendimiento (Pan et al., 2008; Polydoro et al., 2009; Pawloski et al., 2009). Así mismo, se ha comprobado que la manipulación de las claves extra-laberínticas de orientación pueden afectar directamente el rendimiento en esta prueba (Champagne et al., 2002). El rendimiento del laberinto de Morris está directamente vinculado a procesos de potenciación a largo plazo y en la funcionalidad de los receptores NMDA (Jeffery y Morris, 1993; Moser et al., 1998). Además, tal y como veremos en un apartado posterior de esta sección, ha sido una de las inspiraciones fundamentales para el desarrollo del paradigma de evaluación de realidad virtual en humanos (Kallai et al., 2005). Otros procedimientos experimentales basados en esta prueba incluyen aprendizaje discriminativo con dos plataformas reforzadas diferencialmente (Stewart y Morris, 1993) o modificar la posición de la plataforma para identificar la persistencia de la conducta, una o varias veces (Broening et al., 2001). También se ha empleado para medir la flexibilidad cognitiva de los animales ante cambios continuos de

perspectiva y posición de plataforma que suponen una alta demanda de memoria de trabajo, así como condiciones que enmascaran las claves distales para impedir el uso de estrategias alocéntricas (Williams et al., 2003).

Pese a su constatada utilidad, existe una desventaja en los laberintos acuáticos como la piscina de Morris, y el riesgo potencial de generar estrés en los animales que altere el rendimiento (Hölscher, 1999). Partiendo de este punto, Barnes (1979) desarrolló una variante de laberinto sin natación que trataba de solventar este obstáculo. Consiste en una arena circular con agujeros periféricos, cubierta completamente por una serie de cortinas opacas que presentan claves espaciales. Esto último es especialmente relevante para trabajar con roedores, por su preferencia hacia entornos oscuros (Bach et al., 1995; Castelhana-Carlos y Baumans, 2009). Su uso se encuentra respaldado por varios estudios en memoria de trabajo y espacial (Babovic et al., 2008; McAfoose et al., 2009; Patil et al., 2009) si bien puede generar curvas de aprendizaje más lentas respecto a otras pruebas (Sunyer et al., 2007). Por otro lado, el “Cheeseboard Maze” es otra alternativa similar al laberinto de Barnes, pero adaptada a la investigación con especies de murinos (Kesner et al., 1989). Ambos replanteamientos revelan un aspecto interesante, como es la inadecuación de ciertas tareas para determinados usos y poblaciones que obliga a replantear el diseño metodológico de las mismas. Tal y como se detallará en una sección posterior, el paradigma de investigación en humanos también se ha encontrado con estos obstáculos a distintos niveles.

Por último, y dada su particular importancia para las tareas experimentales en las que se fundamentan los estudios de este proyecto, conviene hacer una mención específica a la prueba del laberinto de hoyos de Oades e Isaacson (1976) y Van der Staay et al. (1990), también conocida como *Hole Board Test*. Consiste en un tablero abierto con una serie de agujeros en disposición 4x4 (ver *Figura 9*, situando en algunos de ellos un refuerzo de comida. Tras aplicar un refuerzo global a todos los hoyos, posteriormente se condicionan selectivamente algunos de ellos, siendo los que el animal deberá visitar en la fase experimental, tomándose las ratios de error y visitas a cada hoyo como variables dependientes. Si bien la versión más tradicional cuenta con la mencionada disposición 4x4, existen variantes con diferente número

de estímulos, como ocho en la de Kelley et al. (1989) o hasta 50 en las de Iversen y Mogensen (1988).

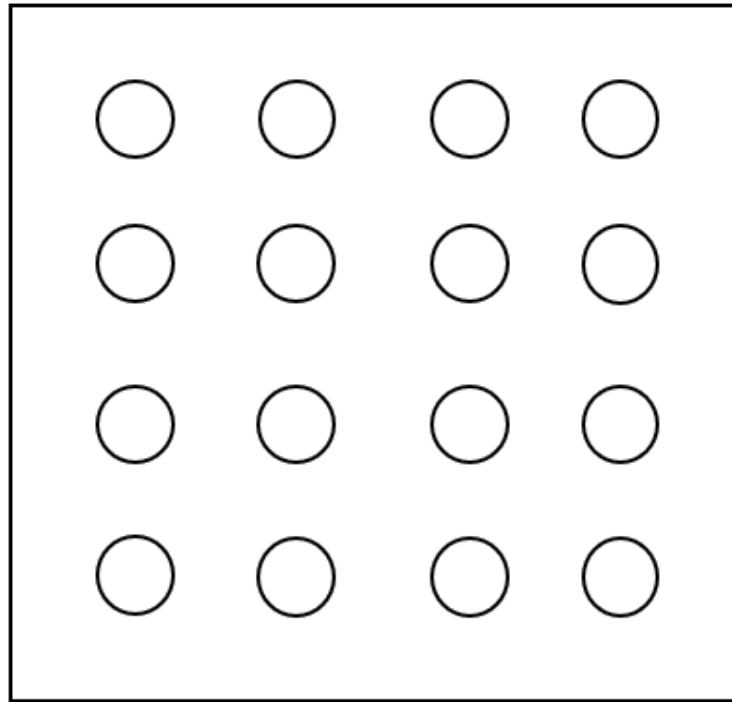


Figura 9. Representación esquemática del Hole Board Test de Oades e Isaacson (1978). El animal debe localizar una serie de ubicaciones premiadas en el tablero de disposición 4x4. Es una tarea especialmente indicada para evaluar comportamientos exploratorios, y se puede adaptar el número de localizaciones premiadas o posiciones de salida dentro del tablero.

El objetivo de la tarea es evaluar el comportamiento exploratorio del animal de cara a obtener el refuerzo de manera precisa, dirigiéndose a las zonas premiadas evitando las no premiadas tras un aprendizaje de las localizaciones (Rogers et al., 1999). Una alternativa de Kuc et al., (2006) permite evaluar la memoria de trabajo visuoespacial —la capacidad del animal de retener las posiciones de múltiples refuerzos— y su comportamiento exploratorio para localizarlos guiándose por pistas extra-laberínticas. Cada uno de los ensayos suele tener un límite de tiempo, finalizando cuando el animal ha localizado el último premio, empezando el siguiente desde un punto de partida distinto. Van der Staay et al., (2012) lo considera un procedimiento especialmente recomendable para una amplia variedad de

comportamientos espaciales, como el aprendizaje de rutas, habituación a entornos novedosos o para poner a prueba la memoria de localizaciones.

1.3.2. Estudio de la memoria espacial en humanos: vía tradicional

Tal y como hemos podido comprobar en el apartado anterior, los modelos animales han supuesto una herramienta considerablemente útil para el avance del conocimiento sobre los procesos espaciales. Sin embargo, gran parte de sus evidencias se sustentan en paradigmas de investigación basados en la administración de drogas (Dunnet y Martel, 1990), estudios de lesión anatómica, (Gerlai, 1998), inactivaciones moleculares y/o químicas en receptores cerebrales (Kim et al., 2011) o privación de agua y comida (Jang et al., 2013), planteamientos que no pueden trasladarse de forma directa a humanos por motivos éticos, salvo que ya existan lesiones previas. Aun así, los enfoques metodológicos de las tareas sí son extrapolables. Por ejemplo, para la identificación de conductas como el aprendizaje exploratorio o el manejo de claves de orientación. Estas opciones son una referencia para la adaptación de protocolos a la experimentación humana.

En este sentido, la evaluación tradicional de la memoria espacial en humanos ha seguido dos vías claramente diferenciadas. La primera de ellas es el desarrollo de nuevos procedimientos usualmente conocidos como de “lápiz y papel”, los cuales emplean estímulos específicos como láminas, tableros o figuras para la medición de diversos procesos espaciales, usualmente en ausencia de navegación. Una de las tipologías más estudiadas desde este planteamiento es la rotación de estímulos, relacionada con el componente más sensoriomotor de la memoria espacial, codificando formas espaciales para hacer manipulaciones activas con ellas ante una demanda dada (Carroll, 1993). Hay distintas características asociadas a este proceso de rotación que han guiado el diseño de las tareas y estudios, como la disparidad entre ángulos, manipulación de los ejes de rotación o las características físicas de los estímulos, como la familiaridad o complejidad (Shepard y Metzler, 1971; Cooper, 1975; Parsons, 1987; Heil y Jansen-Osmann, 2008; Ziemek et al., 2012; Stieff et al., 2018). A continuación, se presentan algunas de las más pruebas más representativas de esta tipología.

Dentro de las tareas de esta clase destaca particularmente el *Mental Rotation Test* de Vandenberg y Kuse (1978), considerada una de las pruebas más relevantes para la investigación tradicional de procesos espaciales. Consiste en la presentación de una serie de láminas con figuras tridimensionales compuestas por cubos que funcionan como estímulos de referencia. Para cada ensayo, se presentan también una serie de estímulos de comparación basados en el trabajo de Shepard y Metzler (1971), los cuales representan figuras rotadas respecto a la original, u otras ligeramente diferentes. La labor de los participantes es, realizando procesos de manipulación de perspectiva del objeto, escoger aquellas opciones que se corresponden con la figura de referencia. Uno de los hallazgos más relevantes de esta tarea es la identificación de dimorfismo sexual en procesos de rotación mental (Voyer et al., 1995), lo cual, como veremos en una sección posterior, es un resultado típicamente hallado en la evaluación de la memoria espacial. No obstante, Voyer (2011) señala que dichas diferencias pueden no ser globales, sino estar vinculadas a ciertas variables como el tiempo límite de respuesta.

Otras variantes metodológicamente similares, pero con estímulos bidimensionales, son el *Paper Folding Test* de Carroll (1993), dirigido a identificar la alternativa correcta tras doblar y punzar un papel, o el *10/36 Spatial Recall Test*, planteado originalmente por Barbizet y Cany (1968) y modificado y validado posteriormente por Rao y el Cognitive Function Study Group (1990), este último particularmente orientado al uso clínico (Boringa et al., 2001), focalizado en el recuerdo de patrones espaciales de puntos en un cuadrante. La Figura 10 representa visualmente las tres pruebas anteriormente descritas.

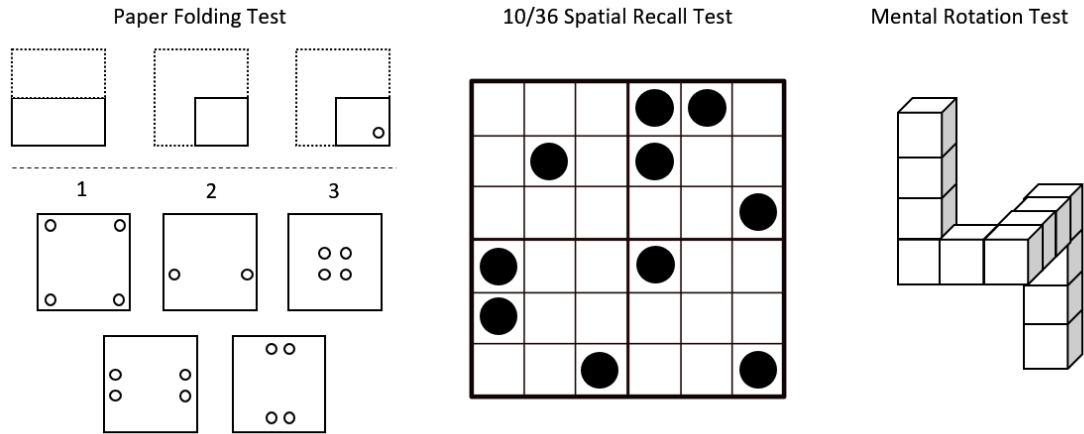


Figura 10. Ejemplos de algunas tareas de “lápiz y papel” para la evaluación de procesos espaciales, representando adaptaciones de ítems del Paper Folding Test (Carroll, 1993), el 10/36 Spatial Recall Test (Rao y Cognitive Function Study Group, 1990) y el Mental Rotation Test (Vandenberg y Kuse, 1978).

Existen también ciertas pruebas de lápiz y papel basadas en la exploración bidimensional de laberintos (ver Kaplan y Sacuzzo, 2005). Destacan especialmente entre ellas el laberinto de Porteus (Porteus, 1914). En ella, se presenta al participante una serie de laberintos de dificultad creciente, debiendo trazar un sendero entre la entrada y la salida de cada uno.

Por otro lado, una vertiente de estudios ha explorado una segunda vía: adaptar de manera directa determinados laberintos animales a la escala de nuestra especie, particularmente para estudiar el desarrollo temprano de las capacidades espaciales. En este sentido, los primeros esfuerzos de este paradigma se centraron en adaptaciones del laberinto radial para el estudio del desarrollo espacial en niños de muy corta edad (Foreman et al., 1984; Aadland et al., 1985) o para evaluar la carga de memoria de trabajo en adultos (Glassman et al., 1994). También podemos destacar trabajos inspirados en arenas de exploración abierta (Ribordy et al., 2013) o basadas en el procedimiento del laberinto de Morris (Bushnell et al., 1995). En este sentido, destaca la adaptación de Newman y Kaszniak (2000), quienes diseñaron una tarea inspirada en el laberinto de Morris a escala humana para estudiar los efectos del envejecimiento, si bien encontraron ciertas limitaciones para equiparar la dificultad con su homóloga en modelos animales. Este es uno de los principales

déficits de esta aproximación, ya que, tal y como señalan el trabajo de Overman et al., (1996) o el de Lavenex y Schenk (1996), este paradigma suele presentar dificultades en replicar de manera totalmente fidedigna los diseños y hallazgos de sus equivalentes en animales. Otra limitación se encuentra en la falta de control preciso de las claves de orientación extralaberínticas, que pueden alterar el rendimiento de las tareas o abrir la puerta a explicaciones alternativas a los hallazgos obtenidos en este paradigma (Balcomb et al., 2011). Dadas estas dificultades, y en aras de una mayor validez ecológica, una alternativa es evaluar el aprendizaje de rutas en el entorno real. Esto es, proponer a los participantes explorar lugares cotidianos en su vida diaria, como edificios, campus universitarios o centros comerciales, usualmente en rutas previamente diseñadas por el experimentador (Bell y Saucier, 2004; Foreman et al., 2005, Ishikawa y Montello, 2006). Sin embargo, esta aproximación puede dificultar aún más el control del entorno experimental o incrementar los recursos necesarios (Spencer, 2019). Por ejemplo, el trabajo de Ishikawa y Montello (2006) requería el desplazamiento físico de participantes en un medio de transporte, debiéndose invertir un tiempo y medios considerables para el aprendizaje de las rutas, dificultando el reclutamiento. Actualmente, este enfoque se emplea principalmente para comprobar si existe una transferencia del aprendizaje en la navegación virtual al entorno real (Wilson et al., 1996; Brooks et al., 1999; Clemenson et al., 2020).

Por último, conviene reseñar independientemente una de las tareas tradicionales más relevantes empleadas en este documento de tesis, como es el tablero de los cubos de Corsi o *Corsi Block Tapping Test* (CBBT; Kessels et al., 2000; Richardson et al., 2007). Construido tradicionalmente en madera o plástico (diferenciándose así de los test tradicionales en lápiz y papel), consiste en un tablero que tiene insertados una serie de cubos numerados, tal y como se refleja en la Figura 11.

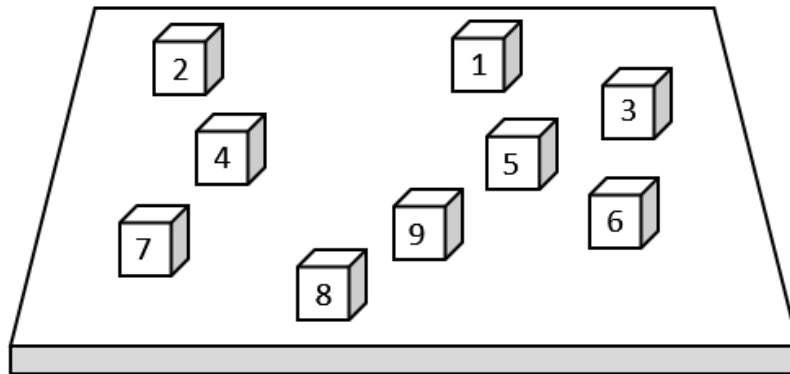


Figura 11. Representación del tablero de los cubos de Corsi. En esta prueba, dirigida a medir la amplitud de memoria de trabajo visuoespacial, el participante debe repetir secuencias de cubos presentadas por el experimentador en el mismo y/o distinto orden según la condición experimental. Disposición de los cubos y formato de tablero adaptados de Arce y McKullen (2021).

El objetivo del participante es repetir una serie de secuencias de toques de cubos planteadas por el experimentador —el cual es el único que puede ver la numeración—. Dichas secuencias pueden llevarse a cabo en dos planteamientos diferentes: una directa (repetiendo en el mismo orden) y otra inversa (repetiendo en el orden contrario). Una de sus principales características es su estandarización y baremación (Kessels et al., 2000), lo cual permite su incorporación fiable a baterías de evaluación que quieran abordar procesos espaciales (Mueller y Piper, 2014). Tal y como plantea Fischer (2001), el CBBT es una de las pruebas más fiables para la evaluación de la memoria de trabajo visuoespacial. Una de sus ventajas en este sentido es que ofrece tanto mediciones de capacidad de retención —determinada por la amplitud o *span* de secuencias de cubos retenidas—, como de manipulación activa de la información, al tener que invertir la secuencia memorizada para dar una respuesta adecuada. Por ello, ha sido utilizado como uno de los puntos de referencia para poner a prueba la validez de constructo de nuevos procedimientos para evaluar la memoria espacial (Piccardi et al., 2014a; Piccardi et al., 2014b; Tascón et al., 2019; Setti et al., 2022).

Una de las ventajas de las pruebas tradicionales frente a las adaptaciones de laberintos es sin duda la mayor garantía de validez que proporcionan. Esto es, han sido sometidas a procesos de baremación (Kessels et al., 2000) o forman parte de baterías especializadas con utilidad más allá de la investigación básica (Boringa et al., 2001). Sin embargo, una de sus principales limitaciones es su focalización en esferas muy específicas de la totalidad de los procesos espaciales. Concretamente, todos los protocolos aquí descritos se centran en el espacio peripersonal o no navegable, el cual está, como ya se ha mencionado anteriormente, disociado funcional y anatómicamente del extrapersonal o navegable (Montello, 1993; Tversky et al., 1999; Berti y Frasinetti, 2000).

En este sentido, un trabajo de Piccardi et al. (2014b) ofreció una evidencia decisiva, al comparar directamente el CBBT con una variante adaptada a navegación activa del mismo, denominada Walking Corsi o WalCT, hallando diferencias en los procesos espaciales medidos por cada una de las pruebas. Concretamente, era más sencillo recordar una ruta en el espacio extrapersonal, mientras que la localización de estímulos individuales se facilitaba en el espacio peripersonal. Por tanto, resulta conveniente tener pruebas con validez sólida y contrastada en ambas tipologías.

Sin embargo, los laberintos animales adaptados a humanos, como se ha señalado previamente, presentan una serie de condicionantes que limitan su validez para cumplir este criterio, como es la dificultad de adaptar fidedignamente los diseños originales o equilibrar la dificultad a la cognición humana (Overman et al., 1996). Por tanto, se evidenció una problemática en la evaluación de la memoria espacial en humanos, como es la falta de alternativas precisas para medir los procesos espaciales vinculados a la navegación del espacio lejano.

1.3.3. Aportes de la realidad virtual en el estudio de la memoria espacial

Tratando de encontrar una posible solución a las limitaciones de las pruebas tradicionales, el rápido desarrollo de la tecnología ofreció paulatinamente una respuesta efectiva. En este sentido, a raíz de la segunda mitad del siglo XX, comenzaron a surgir herramientas útiles para la informatización de pruebas de evaluación complejas y sus resultados. Por ejemplo, en 1955 nació FLOW-MATIC, el

primer lenguaje de programación orientado al procesamiento de datos (Richard, 1978), antecesor de COBOL, primer lenguaje multipropósito (Sammet, 1978). No obstante, resulta especialmente relevante para el diseño de procedimientos experimentales en el campo de la memoria espacial la irrupción de lenguajes de programación orientada a objetos, destacando entre ellos Java (Arnold et al., 2005) o C++ (Stroutsoup, 2002).

Esta clase de herramientas son fundamentales para la implementación de múltiples elementos necesarios para las tareas informatizadas, como el diseño de un entorno específico, establecimiento de las zonas navegables y límites de desplazamiento. También el modelado de los elementos que, dentro de dicho espacio, definen el comportamiento de cada objeto, las interacciones permitidas o las variables registradas. Hoy en día, dada la complejidad de aprendizaje de estos lenguajes, existen aplicaciones completas focalizadas en el diseño de procedimientos experimentales de una manera visual sin conocimientos avanzados de programación, como pueden ser PsychoPy, basada en el lenguaje Python (Peirce et al., 2019) o PSNet ePrime, que utiliza un lenguaje propietario orientado a la programación de objetos, inspirado en Visual Basic y C# (Schneider et al., 2002). Por otro lado, se han desarrollado motores gráficos capaces de diseñar desde cero o en base a recursos de libre acceso entornos 3D de modo intuitivo y compatible con el registro de datos, como Unreal Engine (Epic Games, 2019) o Unity (Haas, 2014).

De manera paralela al avance de la programación, los soportes físicos donde ésta es reproducida —esto es, los ordenadores— experimentaron de igual modo un considerable avance. Desde los primeros sistemas operativos basados en comandos dependientes del conocimiento de un lenguaje, se dio paso a los modernos planteamientos basados en interfaces gráficas manejadas con cursores y ventanas, que tuvieron su origen en 1973 con el Xerox Alto (Thacker, 1981). Dicho ordenador sirvió de inspiración para el primer Macintosh de Apple o el sistema operativo Windows, los cuales siguen aún hoy día vigentes en sus versiones más actualizadas. Además, dicha tecnología ha podido ser miniaturizada hasta el punto de contar con ordenadores portátiles (Meltzer y Hasselbring, 1989), o móviles inteligentes (Sarwar y Tariq, 2013) con suficientes capacidades de procesamiento para ejecutar

procedimientos de evaluación y entornos 3D complejos y altamente realistas. En último término, todo ello ha redundado en la reducción de los costes y la complejidad asociada al uso y aprendizaje de estas tecnologías, permitiendo su adopción en el gran público, así como dotarlas de una elevada versatilidad en labores de diseño y análisis de datos para su uso en investigación.

En este sentido, las dos categorías de pruebas espaciales tradicionales en humanos antes descritas se han visto beneficiadas por el rápido crecimiento de la tecnología. Por ejemplo, ha sido posible la creación de baterías de evaluación virtuales que integran una versión informatizada del test de Corsi dentro de sus medidas, manteniendo las características y validez de la prueba al tiempo que eliminan la necesidad de fabricar un tablero físico (Mueller, 2014; Mueller y Piper, 2014). Sin embargo, la otra categoría, basada en las adaptaciones de laberintos animales a escala humana, ha encontrado en la tecnología su principal aliado para solventar sus problemas que impedían armonizar los hallazgos con el paradigma animal. Tal y como veíamos anteriormente, uno de los principales obstáculos que tenían era la falta de adaptabilidad de los procedimientos y la imposibilidad de replicar las metodologías originales (Overman et al., 1996).

Por ejemplo, el equivalente en humanos de la piscina de Morris de Newman y Kaszniak (2000) utilizaba una habitación y toda una serie de estímulos físicos de gran tamaño en su diseño, dificultando el coste y la accesibilidad de cualquier modificación. Esto reduce su potencial de replicabilidad, ya que sería necesario contar con un espacio físico suficiente para situar los elementos de manera idéntica. Estos obstáculos se ven solventados gracias a los lenguajes de programación orientada a objetos combinados con ordenadores de creciente potencia de procesamiento. En este sentido, se pueden manipular de manera mucho más precisa los procedimientos y configuraciones de las tareas, diseñando así desde la base todas las posibles necesidades. Por ejemplo, si se buscara crear una versión virtual del laberinto en T (Deacon y Rawlins, 2006), se podría implementar en la programación de la tarea variables para abrir o cerrar determinados brazos según ensayo o intervalo, cambiar la ubicación de los refuerzos, o la disposición de los puntos de inicio, así como la duración de los ensayos y variables a registrar en cada uno.

Además, su replicabilidad es sencilla, siendo únicamente necesaria la tarea informatizada —o una adaptación de la misma basada en su diseño—, un dispositivo de control, y un ordenador con sistema operativo compatible.

Con todo ello, surge así la tercera gran categoría de pruebas para la evaluación de la memoria espacial en humanos: el paradigma de realidad virtual (RV). Este término hace referencia a un entorno, generalmente tridimensional (3D), en el cual un individuo puede utilizar sus sentidos para interactuar con los elementos que lo componen (Bohil et al., 2011), creando una sensación de presencia (Smith y Lee, 2004). Usualmente están basadas en laberintos animales previos (Roth et al., 2020) o en entornos cotidianos para el ser humano (Han et al., 2012). Cabe reseñar que existen ciertos estudios que se refieren a ellas también bajo el término “tareas computarizadas” (Ott et al., 2008; Friedman et al., 2019), si bien hacen referencia a la misma tipología de procedimiento y pueden emplearse como sinónimos, siempre y cuando cumplan con los criterios establecidos en la definición previa. En este sentido, una prueba como el Corsi virtual de Mueller y Piper (2014) quedaría excluida de la tipología de realidad virtual aquí descrita.

En este sentido, se pueden clasificar las pruebas de este paradigma en tres categorías según su nivel de inmersión (Mujber et al., 2004; Okechuwku y Udoka, 2011). Así, contamos con pruebas totalmente inmersivas, que usualmente dependen de soportes de realidad virtual avanzados con movimiento libre asistido por controles o partiendo del propio cuerpo como medio locomotor (Moreno-Arjonilla et al., 2022). Por otro lado, hay otras pruebas no inmersivas, que se basan en la presentación de los entornos en la pantalla plana de un ordenador, utilizando métodos de control externos como mandos y joystick para el movimiento (Keshner y Weis, 2007). A medio camino entre ambas, encontramos los procedimientos parcialmente inmersivos, que, pese a utilizar entornos proyectados externamente como la última categoría, permiten una mayor inmersión respecto a la primera, por depender del propio cuerpo para los inputs de movimiento, particularmente de la cabeza (Cipresso et al., 2018; De Miguel-Rubio et al., 2020).

Una de las principales ventajas que ofrecen las pruebas diseñadas bajo este paradigma frente a las adaptaciones tradicionales de laberintos es su mayor validez ecológica (Matheis et al., 2007). Es decir, los procesos que miden son análogos a los que se requieren para la navegación del entorno real extrapersonal. Esto es, como podemos comprobar más adelante en esta sección, aplicable independientemente del nivel de inmersión. Richardson et al., (1999) pusieron a prueba exitosamente este principio, encontrando cómo una exploración virtual y real del mismo edificio aprendido previamente desde un mapa activaba procesos cognitivos análogos. Otros trabajos también apoyan la similitud entre ambos tipos de aprendizaje (Rose y Foreman, 1999; Burgess y King, 2002; Jonson et al., 2020).

Si bien sería más deseable para para la validez ecológica partir de la tipología de inmersión completa, esta presenta dos obstáculos principales. El primero de ellos es el elevado coste del equipamiento necesario para su implementación, implicando tanto el coste del visor como ordenadores con suficiente potencia para procesar las tareas de manera estereoscópica. No obstante, el desarrollo de dispositivos RV autónomos más accesibles como Meta Quest 2 —lanzadas en 2020 y pertenecientes a la familia de dispositivos anteriormente conocida como Oculus— están comenzando a solventar este obstáculo, ofreciendo una elevada precisión en el registro del movimiento frente a la RV de ordenadores (Holzwarth et al., 2021). Por otro lado —y especialmente relevante por el riesgo que entraña— existe un porcentaje de personas que, al exponerse a RV, pueden experimentar mareos, cefaleas y vómitos. Esto es fruto de la disonancia cerebral entre desplazarse en el mundo virtual y permanecer estático en el real, efecto que recibe la denominación de *VR sickness*. Se puede consultar la revisión de Chang et al. (2020) para una explicación sobre este concepto y las dificultades que entraña. Al partir de una pantalla externa y asociar el desplazamiento a un método de control diferente al cuerpo, las tipologías semi-inmersiva y no inmersiva no presentan esta dificultad, y su coste continúa siendo considerablemente inferior al de la RV inmersiva.

Desde su aparición, el paradigma de realidad virtual ha conseguido dos grandes logros que han permitido avances decisivos en el estudio del conocimiento espacial. Por un lado, han resuelto la problemática de los laberintos animales adaptados a

humanos que planteaba Overman et al (1996). Al ofrecer tareas con una versatilidad de configuración suficiente, se están pudiendo progresivamente unificar hallazgos entre ambos paradigmas, particularmente en lo referente al funcionamiento hipocampal en la navegación (Sutherland, 2010). Además, al basarse principalmente en el espacio navegable, y tal y como se ha visto en trabajos como el de Piccardi et al., (2014b), permiten medir procesos diferentes a las tareas de lápiz y papel, focalizadas en el espacio peripersonal. Al establecer comparaciones entre ambas vías, además, ciertos trabajos han probado la mayor sensibilidad de la realidad virtual en detectar diferencias que pasan inadvertidas a las tareas tradicionales como el 10/36 SRT (Cánovas et al., 2009; León et al., 2018).

A continuación, se van a describir dos grandes tipologías de tareas existentes dentro de este paradigma, focalizando la explicación especialmente en los protocolos experimentales empleados en esta tesis. Por un lado, se presenta la categoría principal, como son las tareas basadas en una navegación activa dentro de los entornos. Sin embargo, tal y como se evidenció a raíz de ciertos estudios (Gaunet et al., 2001), existe otra categoría de tareas RV con una validez ecológica comparable, basadas en navegación pasiva y/o asistida o en el reconocimiento de entornos con claves espaciales en espacios extrapersonales. Por su importancia y utilidad para determinados enfoques experimentales —como el registro electroencefalográfico utilizado en esta tesis— se dedica una sección adicional para explicar su utilidad, evidencias y protocolos específicos.

a) Realidad virtual de navegación activa

Los principales hallazgos del paradigma de realidad virtual han surgido a raíz del desarrollo de tareas y procedimientos basados en la navegación de entornos diseñados por ordenador, especialmente en la modalidad no inmersiva. Estos toman de punto de partida laberintos animales para sus diseños. En este sentido, el laberinto de Morris ha sido una de las principales inspiraciones, contando con múltiples adaptaciones RV, tanto en participantes sanos como en evaluación de patologías (Astur et al., 2002; Hartley et al., 2003; Kallai et al., 2005; Newhouse et al., 2007; Folley et al., 2010; De Castell et al., 2015; Roth et al., 2020). También existen

procedimientos basados en el laberinto radial (Xu et al., 2012; Kim et al., 2018; Palombi et al., 2022).

No obstante, muchos otros investigadores han optado por otra vía, que es adaptar la tipología de sus estímulos a los entornos que habitualmente transitan los humanos en su vida diaria, para así incrementar la validez ecológica (Sutherland, 2010). En este sentido, podemos encontrar tareas que permiten la navegación en ciudades, edificios o entornos naturales (Maguire et al., 1998, 1999; Burgess et al., 2001; Gould et al., 2007; Zakzanis et al., 2009; De Lillo et al., 2013; Harris y Wolbers, 2014; Lee et al., 2016). Esta familiaridad ha sido particularmente útil en la práctica clínica y neurorrehabilitación (Montana et al., 2019). Un ejemplo es el estudio de Brooks et al., (1999), donde se entrenó aprendizaje de rutas en una paciente amnésica tomando de referencia una reconstrucción virtual del hospital donde estaba internada. Se ha explorado también el potencial rol beneficioso del paradigma RV para el tratamiento de alteraciones como la ansiedad y depresión (Mishkind et al., 2017; Zeng et al., 2018) o daño cerebral adquirido (Spreij et al., 2014).

Considerando esta exposición, resulta evidente que el paradigma de realidad virtual es una herramienta válida y útil para la exploración de las capacidades espaciales en humanos. En este sentido, el presente proyecto de tesis requería para el cumplimiento de los objetivos una tarea con validez ecológica y que fuese lo suficientemente adaptable y configurable para evaluar diferentes estrategias dentro del espacio navegable, lo cual es afín a las características antes descritas para esta tipología de pruebas. En este sentido, The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) se evidenció como una tarea adecuada para los objetivos, tal y como se describirá a continuación.

The Boxes Room se incluye dentro de la categoría de pruebas RV que parten de la adaptación de una tarea del paradigma animal, siendo su inspiración particular el Hole Board Test (Oades e Isaacson, 1978). En lugar de presentar hoyos donde se debe buscar la recompensa, los sustituye por una serie de cajas marrones, estando algunas de ellas premiadas. Una vez el participante explora el entorno, usando un joystick para moverse, y trata de abrir una caja, esta puede cambiar de color a verde

(premiada) o a rojo (no premiada), yendo habitualmente acompañada la ejecución de un sonido reforzante o negativo, respectivamente. A lo largo de los diferentes ensayos, la posición de estas cajas premiadas no varía, pudiendo valerse el participante de una serie de claves contextuales —como cuadros, una puerta o una ventana— para asociar la posición correcta de las cajas. Dado que la estrategia de orientación egocéntrica depende del punto de vista (Presson et al., 1989), se plantea el diseño metodológico de la tarea para prevenir su uso. Así, la posición de partida del participante cambia aleatoriamente entre las cuatro paredes de la habitación, obligando así al empleo de la estrategia allocéntrica o independiente del punto de vista, codificando la posición de las cajas en base a las claves del entorno (Waller et al., 2002). Se puede observar un ejemplo de la habitación, claves contextuales y estímulos descritos en este párrafo en la Figura 12.



Figura 12. Representación de un ensayo de The Boxes Room Task (Cánovas et al., 2008). La caja verde representa un estímulo premiado, debiendo asociar su posición a las claves contextuales (como los cuadros), ya que la posición de partida y el punto de vista varían ensayo a ensayo.

Una de las razones principales para la elección de esta prueba de cara a los distintos procedimientos experimentales desarrollados en los estudios de esta tesis

reside en una de las virtudes del paradigma RV, la versatilidad de configuración. Diseñada en base al lenguaje de programación orientado a objetos C++ (Stroutsoup, 2002), el artículo de Cánovas et al. (2008) que da origen a la tarea describe la implementación de múltiples principios modulares en su diseño (detección de colisiones, animaciones, modelado de estímulos 3D...). Así, la tarea cuenta con un menú de configuración que permite alterar una serie de parámetros: número de cajas presentes en el entorno (pudiendo reducir el número original de 16 cajas en disposición 4x4 a 9 cajas en disposición 3x3, o menos), número de cajas premiadas (para modular la dificultad), estímulos específicos a buscar, la posición de partida de cada ensayo o la presencia o ausencia de claves contextuales en las paredes o suelo. En este sentido, la tarea permite, por ejemplo, el diseño de una condición donde se comience en todos los ensayos desde el mismo punto de partida y sin claves contextuales, incentivando así el uso de la estrategia egocéntrica.

Otros estudios se han beneficiado también de esta adaptabilidad de configuración para, por ejemplo, evaluar las diferencias de rendimiento entre claves distales y proximales dentro de la habitación (Cánovas et al., 2011a) o la influencia de diferentes niveles de dificultad (Cimadevilla et al., 2014). Tal y como veremos posteriormente, esta adaptabilidad en la tarea hizo posible el diseño del planteamiento experimental del tercer estudio de este trabajo (Castillo et al., 2022, descrito en la sección V). Tal y como se puede observar en la Tabla 1, The Boxes Room ha sido probada antes del desarrollo de esta tesis en una amplia diversidad de condiciones, grupos experimentales y patologías como la epilepsia y la fibromialgia, tanto por sí misma como en combinación con otras tareas. Por ello, y dada su patente utilidad para la evaluación de la memoria espacial en navegación, fue la herramienta de base escogida para los diferentes estudios de este proyecto.

Tabla 1. Relación de estudios que utilizan The Boxes Room (Cánovas et al., 2008), previos al desarrollo de la tesis, así como sus resultados más relevantes.

Estudio	Resultados más relevantes
Cánovas et al., (2008)	Estudio original de la tarea. Se encuentran diferencias según sexo y dificultad.
Cánovas et al., (2009)	La fibromialgia influye en el rendimiento navegador.
Cánovas et al. (2011a)	Influencia de las claves intra y extra laberinto en el rendimiento.
Cánovas et al. (2011b)	La epilepsia refractaria del lóbulo temporal afecta al uso de estrategias alocéntricas.
Rosas et al. (2013)	Diferencias de rendimiento en pacientes de epilepsia farmacorresistente.
Sánchez-Horcajo et al., (2013)	La práctica deportiva beneficia el rendimiento navegador.
León et al. (2014)	Dimorfismo sexual en niños.
Cimadevilla et al., (2014a)	Dificultades de navegación en niños nacidos prematuramente.
Cimadevilla et al., (2014b)	Diferencias de rendimiento en epilepsia de origen genético.
León et al., (2018)	Adaptación de The Boxes Room a un procedimiento de navegación pasiva.
Noguera et al., (2019)	Beneficios derivados de la práctica deportiva en navegación espacial y atención, medida con otras tareas.
Noguera et al., (2020)	La práctica de baile mejora el rendimiento espacial.

b) Realidad virtual de navegación pasiva y reconocimiento

Si bien el planteamiento de las tareas RV de navegación activa ha probado sobradamente su eficacia, no están exenta de dificultades. Todas ellas proceden, paradójicamente, de su principal apoyo, como son los soportes tecnológicos. Tal y como señalan Commins et al., (2019), el hecho de pertenecer a un campo de investigación relativamente reciente influye directamente en su potencial de aplicación más allá de la investigación básica, existiendo una falta de estandarización en los protocolos. Por otro lado, y aún más relevante para los objetivos de esta tesis, se presenta una dificultad de acceso a determinadas poblaciones con un menor dominio y/o experiencia con la tecnología implicada en la aplicación de estas tareas. Una de las poblaciones más afectadas en este sentido son los adultos mayores. Presentan, de manera general, una autopercepción de menor dominio en el uso de tecnologías (Marquié et al., 2002), un porcentaje considerable de ellos no han empleado internet (ONS, 2010), o pueden requerir sesiones de entrenamiento más largas con tareas informatizadas (Hawthorn, 2006).

No obstante, Mitzner et al., (2010) plantea que gran parte de estas dificultades no proceden de una falta de habilidad, sino de confianza en poder comprender este tipo de tareas aparentemente complejas. En este sentido, Bradley et al. (2010) plantean un modelo de uso de tecnologías que relaciona directamente la dificultad de la tarea con la motivación. Así, si se plantean procedimientos experimentales que son percibidos no únicamente como accesibles, sino con una utilidad potencial —en el caso que nos ocupa, evaluar las capacidades espaciales en un momento concreto para detectar posibles alteraciones— esto puede favorecer la motivación de los adultos mayores y, con ello, el rendimiento.

En este sentido, tareas de corte no inmersivo como The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) parten no únicamente del uso de soportes informáticos, sino también de métodos de control como mandos de juego y joysticks que no resultan familiares para estas poblaciones. En lo referente a las tareas inmersivas, aunque hay estudios que demuestran que el efecto de *VR sickness* no es particularmente diferente en edades avanzadas (Benoit et al., 2015), la mera posibilidad de su ocurrencia puede añadir un

factor negativo adicional a la predisposición de este grupo de edad hacia estas tecnologías.

Pese a que todo ello puede mitigarse con acciones facilitadoras, como bloques de entrenamiento más largos o instrucciones claras, tal y como se puede comprobar en el tercer estudio de esta tesis (Castillo et al., 2022, sección V), hay un obstáculo adicional para la implementación de estas tecnologías. Se trata de su incompatibilidad con ciertas formas de registro de la actividad cerebral, como la electroencefalografía (que será descrita con mayor detalle en la sección 1.5 de esta introducción). Al apoyarse muchos de los procedimientos RV de navegación activa no únicamente en cascos inmersivos, sino también en métodos de control complejos, todo ello puede añadir diversas complicaciones. Por ejemplo, la instalación del casco de electrodos puede verse dificultada, pero, incluso si éste es satisfactoriamente montado, se contaminar el registro con ruido derivado del movimiento requerido en las tareas (Gunduz Can et al., 2017) Por ejemplo, The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) emplea un joystick que implica movimientos manuales. Por ello, surge un obstáculo para la aplicación de este paradigma en conjunción con medidas electroencefalográficas.

Planteando posibles soluciones, surge una alternativa dentro del paradigma RV, como son las tareas no inmersivas de navegación pasiva o de reconocimiento espacial. Un trabajo de Gaunet et al. (2001) empleó estas dos alternativas junto con la navegación activa, para evaluar si existían diferencias de rendimiento o de sensibilidad en la evaluación de estrategias de orientación en el espacio extrapersonal o basadas en clave de orientación entre cada tipología. En este sentido, comparó un procedimiento virtual de navegación activa con otro similar, pero donde el movimiento era llevado a cabo por el experimentador en un vídeo —navegación pasiva—. Por otro lado, la condición de reconocimiento presentaba diferentes perspectivas de la ruta a aprender con fotografías fijas. Los participantes fueron capaces de adquirir conocimiento espacial óptimo en todas las tipologías de prueba. Por tanto, adaptar los procedimientos RV de navegación activa a este formato pueden solventar una de sus dificultades, como es la complejidad de las instrucciones

y método de control implicado. Esto reduce la interacción del participante a la memorización y emisión de respuestas con inputs reducidos.

Siguiendo este principio, Tascón et al., (2016) realizó una adaptación de The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) a navegación pasiva. Presentaron una serie de vídeos donde se mostraba una navegación por la habitación desde diferentes perspectivas, abriendo algunas cajas premiadas y mostrando claves contextuales siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior. Seguidamente, se presentaban una serie de imágenes de reconocimiento que tenían señalada una caja premiada (verde). Los participantes debían elegir si dicha caja ocupaba (o no) la misma posición que las mostradas en cada vídeo. Los resultados obtenidos fueron comparables a aquellos de la versión de navegación activa, respaldando los hallazgos previos de Gaunet et al., (2001). Otros trabajos, como el de Von Stülpnagel y Steffens (2012) también señalaron similares beneficios de la navegación pasiva, siendo incluso superior a la activa en algunas condiciones. Por otro lado, Latini Corazzini et al., (2010) encontraron hallazgos similares empleando tareas de reconocimiento.

Partiendo de dicho estudio, Tascón et al. (2017a) llevaron a cabo una serie de modificaciones al procedimiento para adaptarlo al reconocimiento de fotografías, creando así el Almería Spatial Memory Recognition Test o ASMRT. Su planteamiento original es tratar de diseñar una tarea sencilla que sea metodológicamente comparable a las tareas tradicionales de evaluación, como el test de rotación mental de Vandenberg y Kuse (1978), pero tomando los beneficios de presentar estímulos complejos. Al contrario que dichas pruebas, los estímulos a memorizar en el ASMRT son capturas de la sala de The Boxes Room (Cánovas et al., 2008). Se presenta en ellas una perspectiva parcial de la misma, con claves contextuales en las paredes y una serie de cajas visibles. Algunas de ellas están premiadas (verdes) y el participante debe memorizar durante un tiempo reducido su localización. Seguidamente, se presentan de manera consecutiva hasta diez imágenes de reconocimiento con una sola caja premiada, tomadas desde perspectivas diferentes a la original —evitando, por tanto, la adopción de un marco estratégico egocéntrico—. El participante debe emitir una respuesta verbal para cada imagen, señalando si la caja premiada de la imagen de reconocimiento coincide en posición con alguna de las memorizadas

previamente. La Figura 13 muestra un ejemplo del conjunto de estímulos de un ensayo de dificultad intermedia (memorizar dos cajas).

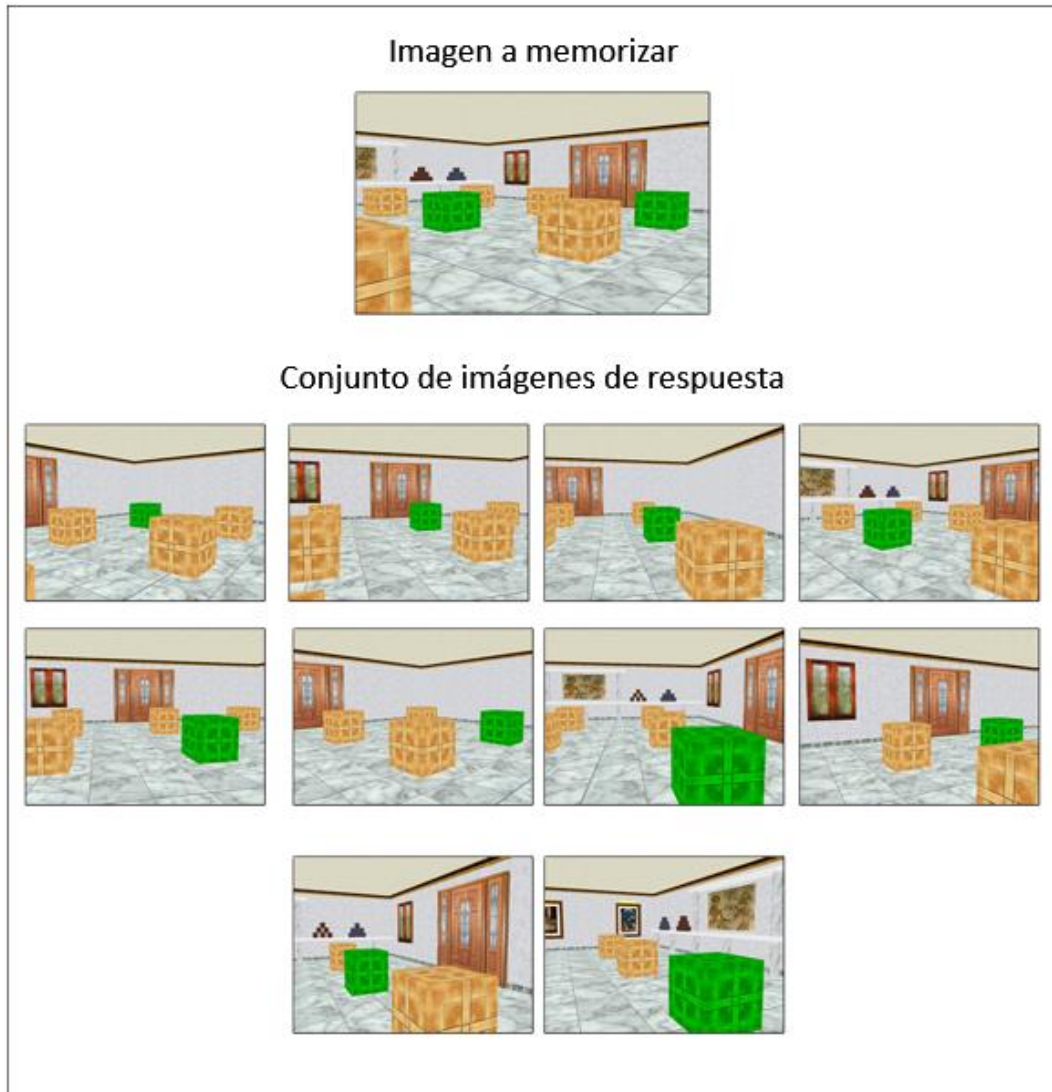


Figura 13. Representación de los estímulos de un ensayo del ASMRT (Tascón et al., 2017a). Los participantes deben memorizar la posición de las cajas verdes de la imagen superior. Posteriormente, para cada una de las imágenes de reconocimiento, deben indicar si la caja verde mostrada coincide (o no) en posición con las memorizadas.

Tal y como describen los resultados del estudio donde se diseñó originalmente (Tascón et al., 2017a) el ASMRT es capaz de replicar el patrón de resultados de su equivalente en navegación activa, siendo capaces de codificar con imágenes información espacial de un modo comparable. Así, los participantes del estudio

podieron crear un mapa mental de la habitación independiente del punto de vista a raíz de las diferentes perspectivas mostradas. El hecho de no poder explorar el entorno, además, obliga a tener que imaginar perspectivas diferentes a la actual y compararlas entre sí, una función dependiente del hipocampo (Lambrey et al., 2011). Tal y como ocurría con The Boxes Room (Cánovas et al., 2008), la dificultad influía en el rendimiento, surgiendo dimorfismo sexual favorable a los hombres conforme aumentaba el número de estímulos a memorizar.

En base a esto, el ASMRT fue utilizado en otros estudios, donde mostró sensibilidad para otras variables como el estilo cognitivo (Tascón et al., 2017b) o la influencia del envejecimiento cognitivo (Tascón et al., 2019). Particularmente, este último hallazgo es muy relevante para su validez y la implicación de procesos estratégicos de corte allocéntrico e hipocampo-dependientes. Considerando las alternaciones presentes en adultos mayores en esta estructura (Rodgers et al., 2012) el ASMRT fue capaz de identificarlas de idéntico modo a The Boxes Room (Tascón et al., 2018). Por tanto, el ASMRT presenta una sensibilidad similar a su variante de navegación activa, pero reduciendo la demanda tecnológica considerablemente, al no requerir el aprendizaje de métodos de control o instrucciones complejas. Esto favorece así su empleo con poblaciones menos experimentadas en el uso de la informática. También facilita su compatibilidad con métodos de registro de la actividad cerebral, como los potenciales evocados (ERPs), que serán descritos con más detalle en la sección 1.5.

c) Evaluación en realidad virtual adaptada a electroencefalografía

Considerando lo planteado en el apartado anterior, el ASMRT se presenta como un candidato idóneo para ser utilizado en aquellos estudios donde la navegación activa no es posible, como ocurre en el segundo trabajo que compone este proyecto (Castillo et al, 2021, sección IV). No obstante, aún hay ciertos obstáculos a solventar. Tal y como plantea Woodman (2010), el diseño metodológico de las tareas a aplicar junto al registro ERP deben cumplir una serie de criterios. Se debe establecer una condición control que no involucre los mismos procesos cerebrales que la experimental, contar con un elevado número de ensayos para promediados fiables o

aleatorizar la presentación de los ensayos sin importar su condición. También hay que establecer pausas o una división en bloques para reducir la fatiga y registrar las respuestas de un modo que no requiera movimientos bruscos en el participante, lo cual es muy notorio en lo referente a la memoria visuoespacial (Gunduz Can et al., 2017).

Dado que el ASMRT original no cumplía algunos de estos criterios, se planteó una modificación del mismo (denominado ASMRT-EEG) para solventar esta cuestión sin alterar su diseño base. La Tabla 2 presenta una comparación entre ambas versiones para reflejar las diferencias metodológicas entre ellas.

Tabla 2. Diferencias entre el ASMRT original (Tascón et al., 2017a) y su variación ASMRT-EEG (empleada en esta tesis en Castillo et al., 2021, correspondiente al estudio 2 presentado en la sección IV).

ASMRT (Tascón et al., 2017a)	ASMRT-EEG (Castillo et al., 2021)
12 ensayos de memorización, cada uno de los cuales cuenta con 10 imágenes de reconocimiento asociadas.	128 ensayos de memorización, cada uno de los cuales tiene una sola imagen de reconocimiento asociada.
Presentación de los ensayos en un orden fijo para todos los participantes.	Presentación de los ensayos en un orden aleatorio para cada participante.
3 bloques (cada uno de ellos con 4 ensayos de memorización).	2 bloques, cada uno de ellos con 64 ensayos de memorización.
3 niveles de dificultad (memorizar 1, 2 y 3 cajas).	Un solo nivel de dificultad (memorizar 3 cajas).
Un solo criterio de memorización (Posición de caja premiada) para cada uno de los 3 bloques.	Dos criterios de memorización (Posición o Color de caja premiada). 32 ensayos de cada criterio por bloque.
10 segundos para la memorización.	5 segundos para la memorización.
Sin límite de tiempo para el reconocimiento de cada imagen.	6 segundos como máximo para el reconocimiento de cada imagen.
Un ensayo de práctica inicial.	8 ensayos de práctica inicial, cuatro por cada criterio.

I: INTRODUCCIÓN GENERAL

Registro manual de las respuestas (acierto/fallo).	Registro automático de las respuestas (acierto/fallo y TR por ensayo).
---	---

La mayor parte de modificaciones, como el mayor número de ensayos, registro automático de las respuestas, aleatorización o aplicación de tiempos de memorización y respuesta limitados se llevaron a cabo en base a los criterios establecidos por Woodman (2010) para compatibilizar el ASMRT con el registro ERP. Por ejemplo, alternar en cada ensayo los procesos de codificación-reconocimiento facilita el agrupamiento de los ensayos y fases de memoria para su análisis (descrito más detalladamente en la sección IV).

Sin embargo, otros fueron aplicados en base a otros hallazgos planteados en la literatura previa. Por ejemplo, en lo referente a la implementación de la dificultad única (3 cajas), se tuvieron cuenta estudios previos con el ASMRT, donde era la condición más informativa y sensible a las diferencias en base a diversos parámetros como el sexo o la edad (Tascón et al., 2017a, 2019), patrón que también fue identificado en The Boxes Room (Cánovas et al., 2008). Al mismo tiempo, implementar una segunda condición de dificultad habría requerido un considerable aumento del número de ensayos y duración de la tarea. Esto incrementa riesgo de provocar fatiga o desmotivación ante la extensión que puede alterar el rendimiento (Walster y Aronson, 1967). Por otro lado, se escogió el procesamiento y manipulación del color como condición control al estar separado del procesamiento espacial en la memoria de trabajo (Mohr y Linder, 2005; Dent, 2009). Así mismo, la implementación de un mayor número de ensayos de práctica sigue la idea de Hawthorn (2006) de extender el entrenamiento con tareas informatizadas para incrementar la accesibilidad y comprensión del protocolo, en previsión a la aplicación futura de esta tarea a poblaciones de adultos mayores.

Así, esta modificación del ASMRT garantiza tener con una alternativa a The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) para aquellos estudios incompatibles con la navegación activa. Ambas tareas son comparables en su sensibilidad para la identificación de procesos espaciales estratégicos en el espacio extrapersonal, y son adaptables a

distintos diseños experimentales. Sin embargo, aún queda un último punto a considerar para el planteamiento de este proyecto, y es la identificación de una tarea para evaluar las diferencias de capacidad de memoria de trabajo visuoespacial. Esto se describe más detalladamente en el apartado siguiente.

1.3.4. Evaluación de la memoria de trabajo visuoespacial

Tal y como se ha ilustrado previamente, contemplar la capacidad MT como posible factor de diferencias individuales tiene fundamentación en la literatura de la memoria espacial. Encontramos un claro solapamiento entre los modelos teóricos del funcionamiento de la memoria de trabajo (Baddeley, 2012) y la espacial (Bicanski y Burgess, 2018). Particularmente, existe una equivalencia funcional entre el componente de “agenda visuoespacial” de la MT planteado por el primero y la formación de representaciones egocéntricas que define el segundo. Así, una mayor capacidad de MT mediaría sobre los procesos de orientación (Kaufman, 2007) permitiendo la formación de representaciones más precisas. Esto facilita su conversión en otras más permanentes de carácter episódico, optimizando la navegación. La implicación de circuitos frontotemporales relacionados con la MT en procesos espaciales (Zielinski et al., 2019) o la involucración del hipocampo —una estructura típicamente asociada a la memoria espacial allocéntrica— en procesos de MT (Yonelinas, 2013; Klencken et al., 2017) permiten sostener este planteamiento, dada su más que evidente interrelación.

Siguiendo este planteamiento, encontramos una serie de trabajos que relacionan las diferencias de capacidad de la agenda visuoespacial y las habilidades de navegación (Miyake et al., 2001; Garden et al., 2002), así como otros aspectos del procesamiento de la información que involucran un componente espacial (De Beni et al., 2005). Especialmente relevante en este sentido es el reciente hallazgo de Iachini et al., (2021) que establecen una relación entre déficits en estrategias egocéntricas/allocéntricas y el rendimiento de la memoria de trabajo visuoespacial. Por tanto, resulta de especial importancia contar con un método fiable y válido para establecer esta capacidad de memoria de trabajo y, en base a ello, identificar diferencias en medidas de la experiencia navegadora y/o reconocimiento espacial.

La solución, aparentemente, puede resultar sencilla, ya que dentro de las tareas espaciales anteriormente descritas hay una alternativa, como es el tablero de los cubos de Corsi en su condición de recuerdo de patrones inversos (Kessels et al., 2000) que claramente mide este constructo (Vandierendonck et al., 2004). Sin embargo, una revisión de la literatura revela que su uso ha ido fundamentalmente vinculado a comparar sus puntuaciones en base a diferencias individuales o relación con otras variables (Vandierendonck et al., 2004; Ruggiero et al., 2018; Iachini et al., 2021), y no tanto a emplearlo como una herramienta capaz de distinguir distintos niveles dentro de la memoria de trabajo visuoespacial. En este sentido, existe un trabajo de Vörös et al., (2009) que sí utilizó una prueba inspirada en el test de Corsi para identificar diferencias de capacidad del componente de agenda visuoespacial en la MT, clasificando grupos según su rendimiento en esta prueba. Aunque sus resultados señalan ciertas diferencias vinculadas, el hecho de emplear una versión no estandarizada de Corsi y conjuntos estímulos estrictamente verbales y no focalizados en la experiencia navegadora limitaban su potencial uso para los objetivos de este trabajo.

No obstante, la estrategia empleada por estos autores —separar niveles de capacidad MT según una prueba— resulta una aproximación deseable que, además, tiene soporte dentro de la literatura del estudio de múltiples procesos cognitivos. En este sentido, una de las metodologías más utilizadas para su cuantificación han sido las tareas duales, requiriendo a los participantes atender a una categoría de información a la vez que ignoran estímulos no relevantes (Conway et al., 2005). Otros trabajos, como el de Redick y Engle (2011) han optado por otra vía, como es la administración de tareas MT individuales, convirtiendo mediante fórmulas matemáticas posteriormente sus puntuaciones directas para obtener un índice representativo de la capacidad MT. Una vez obtenido, se puede clasificar a los participantes en un continuo en base a cuartiles, percentiles o deciles, creando categorías que permitan medir diferencias individuales. Los resultados de su trabajo muestran la validez de esta aproximación, al identificar que los participantes con mayor MT presentaban un mejor control cognitivo en una tarea de atención sostenida con manipulación de información (Braver et al., 2005).

Así, se han creado diversas tareas que son capaces de cuantificar la capacidad MT según diversos componentes de la misma y que podrían ser compatibles con esta metodología. Por ejemplo, una de las primeras tareas en este paradigma se diseñó para medir la amplitud de la capacidad lectora (Daneman y Carpenter, 1980). Turner y Engle (1989), por otro lado, diseñaron un procedimiento centrado en la resolución de operaciones matemáticas. También encontramos el test de patrones visuales (Della Salla et al., 1997), inspirado en el 10/36 SRT e informatizado por Borella et al., (2007). Pese a que potencialmente puede ser una buena alternativa para los objetivos de esta tesis, las evidencias de uso muestran, como en el caso de Corsi, que ha sido empleado —con diversas configuraciones— para identificar diferencias de rendimiento en el mismo según otras variables, y no como factor clasificador de la capacidad MT (Brown et al., 2006; Beigneux et al., 2007; Mitolo et al., 2015).

Dada el limitado cuerpo de evidencias de varias tareas aquí descritas, resulta necesario encontrar o diseñar una prueba que cuente con pruebas sólidas de su utilidad para identificar la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial. Además, debe resultar accesible, siguiendo el principio anteriormente descrito con las tareas espaciales de ofrecer sencillez en las instrucciones y fases de entrenamiento, en previsión para su uso en adultos mayores (Hawtorn, 2006). Partiendo del primer punto, se identifica dentro de la literatura del estudio de la capacidad MT un paradigma de tareas especialmente útil para este propósito, como son aquellas basadas en la localización de cambio. En líneas generales, consisten en variar algún elemento entre dos presentaciones estímulares, habiendo codificado y retenido la primera de ellas para establecer la comparación (Kyllingsbæk & Bundesen, 2009). Esto involucra tanto la codificación visual de los estímulos como su manipulación activa, contemplando así la evaluación ambos componentes —percepción visual y manipulación en base a componentes espaciales, como la ubicación de los estímulos— de la agenda visuoespacial (Klauer y Zhao, 2004). En base a los resultados, se pueden calcular indicadores de capacidad en base a determinadas fórmulas matemáticas como la ecuación de Pashler y Cowan (Cowan et al., 2005).

Una de sus principales ventajas frente a otras tipologías de pruebas reside en su elevada precisión discriminativa entre diferentes niveles de capacidad MT (Conway

et al., 2005). Esto es, un participante que refleje un rendimiento correspondiente al primer cuartil de la prueba será clasificado adecuadamente en el continuo, resultando en una muestra más representativa de este constructo. Dada la importancia que tiene dentro de las funciones cognitivas (Kane et al., 2004) y particularmente del córtex prefrontal (Engle et al., 1999), el cual está conectado a regiones implicadas en las capacidades espaciales (O'Mara et al., 2005), resulta imprescindible su identificación precisa. Por otro lado, se consideran una medida más pura de la amplitud de la MT frente a otras tareas que están más influenciadas por procesos de control ejecutivo (Saults y Cowan, 2007; Johnson et al., 2013). Otras ventajas son la ausencia de interferencia proactiva entre ensayos, que puede afectar a la codificación de un conjunto estimular por la persistencia de otro (Lin y Luck, 2012), poder construir estas representaciones incluso en ausencia de conciencia (Vogel et al., 2006), y correlacionar el rendimiento de las mismas con otras medidas cognitivas (Gold et al., 2010).

En este sentido, existe una tarea de localización de cambio que ejemplifica bien el cumplimiento de estos criterios y necesidades descritos anteriormente. Fue empleada por primera vez por Johnson et al., (2013) nombrada a raíz del paradigma al que pertenece como Tarea de Localización del Cambio (*Change Localization Task*). Su uso permitió identificar diferencias en MT entre pacientes de esquizofrenia y controles sanos, así como evidenció la relación entre dicha tarea y otras mediciones cognitivas, como las planteadas en la batería de inteligencia general WAIS abreviada (Wechsler, 1999) y la batería cognitiva MATRICS (Nuechterlein y Green, 2006).

Su procedimiento experimental es sencillo: inicialmente presenta una pantalla en blanco con un punto de fijación, alrededor del cual aparecen a continuación una serie de círculos de cuatro colores diferentes durante un periodo muy breve de tiempo, marcado en 150ms en los estudios planteados en esta tesis. Esto sigue los hallazgos de Vogel et al. (2006) que identificaba la posibilidad de retener estos elementos en periodos temporales muy cortos de hasta 50ms. Seguidamente, y tras una breve pantalla en blanco, se presenta nuevamente la distribución de círculos en idéntica posición, forma, radio y distancia respecto al punto de fijación, pero uno de ellos ha cambiado de color. La labor del participante es identificar cuál de ellos ha cambiado

y señalarlo con un método de control —como un ratón—. Su diseño cuenta con 64 ensayos de presentación aleatoria divididos en dos bloques de 32, así como 12 ensayos de práctica. Permite obtener una medida pura de la capacidad MT en forma del índice K, basado en la ecuación de Pashler y Cowan (Cowan et al., 2005), convirtiendo el porcentaje de aciertos a escala 0-4, siendo 0 ausencia de codificación de círculos, y 4, la retención de todo el conjunto estímular. La Figura 14 representa un ensayo típico de la Tarea de Localización del Cambio.

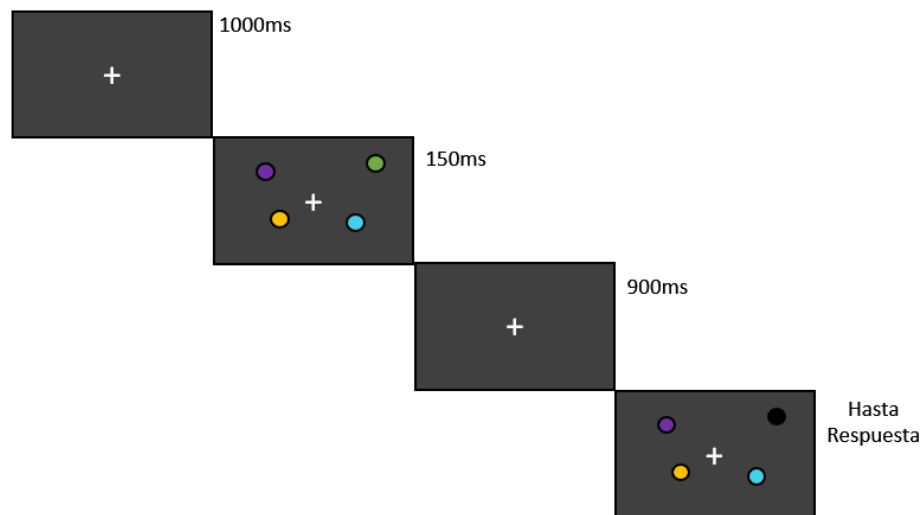


Figura 14. Secuencia de un ensayo de la Tarea de Localización del Cambio (Johnson et al., 2013). Los participantes deben identificar el círculo que ha cambiado de color en entre presentaciones, manteniéndose en la misma ubicación entre ambas pantallas. Los tiempos de presentación toman de referencia la versión utilizada en los estudios de este proyecto (Castillo et al., 2020, 2021, 2022).

Además de en el estudio de Johnson et al., (2013) esta tarea ha sido utilizada satisfactoriamente en diversos estudios que buscaban clasificar distintos niveles de capacidad MT y su influencia en determinadas capacidades cognitivas. Por ejemplo, encontramos el trabajo de Ortells et al., (2018), donde probaron que los procesos estratégicos basados en expectativas o la influencia de la incongruencia Stroop diferían según la capacidad MT de los participantes. Por otro lado, Noguera et al. (2019) aplicaron esta prueba en un paradigma similar a una población de adultos mayores, pudiendo identificar satisfactoriamente alteraciones en la MT de esta

población. Además, la Tarea de Localización del Cambio ha sido utilizada satisfactoriamente en conjunción a medidas de registro electroencefalográfico ERP (Fernández-García et al, 2021), cumpliendo los criterios marcados por Woodman (2010) para las tareas compatibles con dicha técnica. Contempla además en su diseño la disociación de la MT visuoespacial en sus componentes visual y espacial que planteaba Kane et al. (2004). Esto se debe a que cuenta con información tanto de carácter visual (codificación de círculos) como espacial (su posición y el cambio de color de una de ellas).

Otra de sus principales ventajas es su accesibilidad. Pese a contar con un elevado número de ensayos —64—, son de corta duración y con un porcentaje de azar reducido del 25%. Además, únicamente requiere movimientos sencillos para la emisión de respuestas —mover un cursor y pulsar—. En este sentido, cuenta con un bloque de práctica inicial e instrucciones paso a paso para garantizar su comprensión. Todo ello puede contribuir a facilitar su uso en poblaciones menos experimentadas con la tecnología (Hawthorn, 2006). Fundamenta además el valor representativo de la capacidad MT en una fórmula matemática contrastada y objetiva, como es la ecuación de Pashler y Cowan (Cowan et al., 2005) mencionada anteriormente.

Considerando todo ello, la Tarea de Localización del Cambio supone una tarea adecuada para los propósitos de este documento de tesis, garantizando una medida precisa y fiable de la capacidad de la memoria de trabajo visuoespacial y su influencia en el rendimiento navegador y el reconocimiento. Tal y como se verá descrito en los estudios presentados en secciones posteriores, ha sido empleada en dos escenarios diferenciados: junto a una tarea de navegación activa (estudios 1 y 3, secciones III y V), y junto a una tarea de reconocimiento espacial de entornos complejos combinada con registro ERP (estudio 2, sección IV).

1.4. Dimorfismo sexual y envejecimiento en el rendimiento espacial

Tal y como se ha podido comprobar en las secciones anteriores, el estudio de la memoria espacial parte del conocimiento acumulado durante décadas en múltiples paradigmas de investigación con una diversidad creciente de protocolos. En este sentido, podemos encontrar en la literatura científica una serie de variables

relevantes para su estudio que deben ser consideradas en el planteamiento de cualquier nuevo estudio o hipótesis en este campo. La presente sección se focaliza en ello, llevando a cabo una exposición secuencial de algunos de los tópicos más relevantes para el proyecto de tesis. En este sentido, han sido considerados a la hora de diseñar cada uno de los estudios tanto partiendo del conocimiento previo como de la identificación de una serie de necesidades de investigación al consultar la literatura relacionada con dichas variables.

Así, primero se plantea una relación de evidencias de las diferencias anatómicas, hormonales y conductuales entre hombres y mujeres en su involucración con información de carácter espacial. Seguidamente, se expone cómo el envejecimiento normal media en el rendimiento, mostrándose los mecanismos que alteran la funcionalidad y anatomía de estructuras como el hipocampo y qué supone para los procesos espaciales. Por último, se describen una serie de variables que no han sido el foco de este proyecto, pero son igualmente reseñables y con valor informativo, como el consumo de sustancias, patologías o práctica deportiva. Fueron consideradas como criterios de inclusión/exclusión en los distintos estudios desarrollados.

1.4.1. Efecto del dimorfismo sexual

Dentro de los efectos que pueden influir en el rendimiento espacial, las diferencias debidas al sexo biológico son una de las tendencias más habitualmente descritas dentro de la literatura. Cabe mencionar que este concepto difiere del género, cuya dimensión es más cultura y social, y en ciertos estudios es reflejado, al aparecer como términos disociados (Casey, 1996). No obstante, habitualmente ambos términos son empleados de manera sinónima dentro de la investigación del campo. Esto se debe a que usualmente coinciden las dimensiones biológicas y de identidad de género de los participantes de los estudios (como en la revisión de Yuan et al., 2019). En este sentido, al focalizarnos principalmente en las diferencias biológicas y anatómicas, se emplea la denominación “sexo biológico” o “dimorfismo sexual” para referirnos a este efecto a lo largo de esta introducción y en los diferentes estudios que componen la tesis.

Si bien se encuentran efectos de dimorfismo entre hombres y mujeres en muchas capacidades cognitivas, el estudio de los procesos espaciales es uno de los campos donde esta tendencia aparece de un modo particularmente marcado (Linn y Petersen, 1985; Voyer et al., 1995; Astur et al., 1998; Lawton y Morrin, 1999). Un vistazo rápido a la literatura puede darnos a entender que existe una superioridad de hombres frente a mujeres en su rendimiento espacial. En este sentido, esto es especialmente palpable respecto a los procesos de rotación mental medidos con tareas tradicionales (Harshman et al., 1983; Linn y Petersen, 1985; Reilly y Neumann, 2013; Maeda y Yoon, 2013). Sin embargo, autores como Caplan et al. (1985) ponían en duda el alcance de estas diferencias. Esto encuentra justificación en una de las vulnerabilidades antes descritas respecto a esta tipología de tareas, como es circunscribirse a un tipo de espacio muy específico, el peripersonal o cercano. Tal y como plantean Montello et al., (1999), los resultados en lo referente al dimorfismo en el espacio navegable o extrapersonal son mucho más contradictorios, lo cual también corrobora el trabajo anteriormente mencionado de Lawton y Morrin (1999), o el planteamiento de la revisión de Yuan et al., (2019).

Así, encontramos en la literatura trabajos que evidencian una superioridad de hombres sobre mujeres en tareas de orientación (Galea y Kimura, 1993; Waller et al., 2001; Saucier et al., 2002; Chai et al., 2010), y otros donde esta tendencia no aparece (Taylor y Tversky, 1992; Brown et al., 1998; Nori et al., 2018;). Cabe decir, no obstante, que una de las posibles justificaciones de esta disparidad puede surgir de la diversidad metodológica de las tareas empleadas (Voyer et al., 2007), muchas de las cuales tienen un formato más tradicional, como en el caso de Galea y Kimura (1993) con mapas bidimensionales, y otras parten de realidad virtual, como Waller et al., (2001). Tal y como exponen Coluccia y Louse (2004) en su revisión sobre este tópico, esta diversidad metodológica, que mezcla tanto distintas tipologías de tareas como de habilidades espaciales específicas a evaluar, ha contribuido a crear cierta confusión respecto a la tendencia de los resultados. Llevando a cabo una revisión de los estudios publicados hasta ese momento en el tópico de las diferencias de sexo biológico, encontraron tendencias dispares según la metodología —entorno real, realidad virtual con y sin navegación activa o mapas bidimensionales—. En algunos

estudios se encontraba un patrón claro de superioridad masculina (Devlin y Bernstein, 1995; Schmitz, 1997; Moffat et al., 1998). Sin embargo, otros estudios como el de Galea y Kimura (1993) mostraban que los hombres eran mejores que las mujeres solo en algunas medidas como estimar la dirección o estimulaciones euclidianas, pero no había diferencias en otras como extrapolaciones a un mapa o estimar distancias en línea recta. Se encuentra una tendencia similar en otros estudios (Holding y Holding, 1989; Lawton, 1996; Saucier et al., 2002; Coluccia y Martello, 2004). Por otro lado, en el uso de mapas hay ciertos estudios donde se invierte esta tendencia y las mujeres superan a los hombres en algunas medidas (Dabbs et al., 1998). Esto último es consecuente con trabajos que muestran que los hombres se ven generalmente menos beneficiados del uso de mapas (Montello et al., 1999).

En este sentido, y dada la disparidad metodológica en los hallazgos de este campo, conviene mencionar otra de las ventajas de las tareas empleadas en este proyecto, y es que han presentado de manera consistente sensibilidad a las diferencias debidas al sexo biológico en la misma direccionalidad. Esto se ha presentado en The Boxes Room en su configuración original (Cánovas et al., 2008, 2011; León et al., 2018), su versión de navegación pasiva (Tascón et al., 2016) y en el ASMRT (Tascón et al., 2017a; 2018), siempre con superioridad de hombres frente a mujeres en los procesos espaciales implicados. No obstante, tal y como reflejan los resultados de dichos estudios, como en Tascón et al. (2016), las diferencias venían particularmente asociadas a determinados niveles de dificultad intermedios.

Recientemente, Yuan et al. (2019) llevaron a cabo una revisión más actualizada que, además, establecía una división dentro de la literatura de dimorfismo sexual en procesos espaciales. Por un lado, plantean los test a pequeña escala, centrados en la evaluación de objetos individuales y procesos de manipulación en torno a ellos, como rotaciones mentales (Wang y Carr, 2014) y los de gran escala, que implican procesos de cambio de perspectiva, navegación y exploración de entornos grandes (Wang et al., 2014). Esta tipología, tal y como podemos intuir por las explicaciones planteadas hasta ahora, es coincidente con las divisiones del espacio peripersonal y extrapersonal (Montello, 1993). Su trabajo evidenció ciertos hallazgos relevantes,

como es el incremento de las diferencias entre hombres y mujeres conforme envejecen, coincidente con lo enunciado en otra revisión de Techentin et al., (2014), y según su nivel educativo (Hoffman et al., 2011). Esto último es especialmente relevante, y ha sido tenido en consideración como variable de control a la hora de diseñar las muestras de participantes de los estudios de esta tesis. Estos autores también plantean una posibilidad adicional, como es la justificación de las diferencias conductuales encontradas en activaciones cerebrales diferenciadas en las tareas del espacio extrapersonal —otro punto que cobrará más relevancia en secciones posteriores de este trabajo—.

Dentro de las posibles explicaciones a estas diferencias de sexo, existe un planteamiento que considera la influencia hormonal como una de las causantes, hipótesis que encuentra apoyo en resultados del paradigma animal (Williams et al. 1990). Si bien en él los resultados son claramente favorables al sexo masculino al considerar exploración de laberintos, su traslación a humanos ha sido más compleja. Por ejemplo, Moffat y Hampson (1996) plantean que las oscilaciones naturales en los niveles hormonales —como las variaciones circadianas en la testosterona en hombres o el ciclo menstrual en mujeres— pueden afectar al rendimiento en tareas espaciales. La administración de hormonas específicas también puede influir, encontrando mejoras en el rendimiento navegador ante la administración de andrógenos al sexo biológico femenino, así como el patrón opuesto ante la privación de ellos en el sexo biológico masculino (Van Goozen et al., 1995; Driscoll et al., 2005; Gómez-Gil et al., 2009).

Estas diferencias hormonales contribuyen no únicamente al rendimiento conductual, sino también a la aparición de diferencias anatómicas y de activación funcional entre hombres y mujeres desde muy temprana edad (Beking et al., 2018), presentando usualmente los primeros un cerebro más lateralizado (Kolb y Whishaw, 1996; Frings et al., 2006; Persson et al., 2013). También hay activaciones parietales diferenciales en el reconocimiento de objetos (Murphy et al., 2009), si bien apenas hay evidencias electrofisiológicas en el reconocimiento de entornos complejos. Yuan et al. (2019) evidencian mayores activaciones diferenciales entre sexos en otras áreas relacionadas con el procesamiento espacial, como el giro parahipocampal, el núcleo

lenticular del cuerpo estriado o el precúneo. La diferenciación cerebral progresiva con el crecimiento puede justificar los resultados encontrados por autores como Farrell Paguyalan et al. (2006), donde ciertas tareas espaciales solo encontraban diferencias entre sexos a partir de la adolescencia y/o adultez. No obstante, se pueden encontrar ciertas diferencias en ciertos procesos a temprana edad, como en la navegación aloclétrica (Newhouse et al., 2007; León et al., 2014).

Hay otra línea de teorías que plantean una interacción entre la diferente organización hemisférica entre hombres y mujeres y factores ambientales que predisponen más a los primeros hacia actividades de carácter espacial (Annett, 1992; Casey, 1996). Esto se evidencia en trabajos como el de Barnett et al., (1997), que muestran cómo los hombres suelen exponerse más a actividades de corte espacial, como videojuegos tridimensionales o deportes de equipo que requieren tener constancia del posicionamiento del resto de jugadores. Además, Moé et al., (2009) evidenció cómo las expectativas y estereotipos sobre la competencia de las mujeres en tareas espaciales podían afectar a su rendimiento, mitigándose las diferencias al controlarlos (Moé et al., 2016). Por otro lado, Hausmann (2014) contempla que la formación académica típicamente escogida por los hombres puede sesgar positivamente sus puntuaciones frente a las mujeres. Estas ideas, firmemente vinculadas a los estereotipos tradicionales de género, plantean una hipótesis interesante, y es la posibilidad de equiparación de rendimiento si se ofrece suficiente entrenamiento y/o exposición tanto a hombres y mujeres en tareas de carácter espacial, así como instrucciones libres de sesgo o una formación que refuerce estos procesos. Los resultados de Nori et al., (2018) parecen apuntar en esta dirección, ya que, al controlar la familiaridad de los participantes con las tareas, el efecto de dimorfismo sexual desaparecía, al menos, a nivel conductual.

Además de por los motivos arriba citados, hay otras evidencias que contemplan la posibilidad de que hombres y mujeres emplean diferentes estrategias para manejar información espacial. En este sentido, un estudio de Saucier et al. (2002) manipuló esta variable, diseñando una serie de rutas y marcando unos destinos específicos dentro de ellas. Para alcanzarlos, se facilitaron una serie de instrucciones basadas en dos posibles estrategias: euclidiana (basada en puntos cardinales o

distancias métricas) y basada en claves contextuales (*landmarks*) de carácter tanto aloéctrico (claves del entorno) como egocéntrico (rotaciones respecto al propio cuerpo). Los resultados evidenciaron que el primer planteamiento beneficiaba a los hombres, mientras en el segundo equiparaba el rendimiento de las mujeres. En este sentido, otros autores también contemplan que las mujeres tienden más a emplear estrategias de tipo egocéntrico y los hombres de corte aloéctrico, viéndose por tanto más beneficiados en condiciones que favorezcan el uso de este último marco de referencia (Lawton, 1994; Van Pazzaglia y De Beni, 2001; Gerven et al., 2012). No obstante, Sandstorm et al. (1998) revela que los hombres son capaces de alternar entre ambos tipos de estrategias de manera más efectiva que las mujeres, lo cual es especialmente beneficioso ante demandas cambiantes en el entorno.

Considerando otras variables influyentes, hay ciertos estudios que contemplan un papel modulador de la orientación sexual en el rendimiento espacial, evidenciándose que los hombres homosexuales muestran un patrón de rendimiento comparable al de las mujeres heterosexuales, mostrando ambos grupos un rendimiento generalmente inferior al de hombres heterosexuales (Rahman y Koerting, 2008; Cánovas y Cimadevilla, 2011; Xu et al., 2017). También conviene mencionar la influencia de dos estilos cognitivos focalizados en la dependencia-independencia de campo que, al ser controlados, pueden modular también el dimorfismo. Siguiendo a varios autores (Witkin, 1977; Kyritsis et al., 2009), los individuos independientes de campo representan el entorno como un todo, mientras que los dependientes de campo se focalizan más en los detalles. Tal y como demostraron Tascón et al. (2017b), controlar la influencia de esta variable eliminaba las diferencias entre hombres y mujeres, evidenciando además que la independencia de campo garantizaba un mayor rendimiento general. Además, el envejecimiento puede mitigar estas diferencias, con diversos estudios donde el rendimiento de adultos mayores en tareas de orientación espacial en entornos complejos era similar independientemente de su sexo (Gazova et al., 2013; Tascón et al., 2018; Fernández-Baizán et al., 2019; Noguera et al., 2020). Esto puede deberse, además de a los factores previamente enumerados, al deterioro asociado a este proceso, descrito con mayor detalle en la siguiente sección.

Por último, otro factor relevante a tener en cuenta en el enmascaramiento de las diferencias es la influencia de la memoria de trabajo. En este sentido, hay trabajos que apuntan a que las mujeres pueden contar con una capacidad de memoria de trabajo visuoespacial inferior a los hombres (Vecchi y Girelli, 1998; Lawton y Morrin, 1999; Parsons et al., 2005; González-Garrido et al., 2013), si bien hay escasos estudios focalizados en su influencia en el espacio navegable o extrapersonal. Así, en los escenarios donde la carga de MT es elevada, las mujeres podrían ver perjudicado su rendimiento, pudiendo explicar este efecto la presencia de diferencias en tareas de elevada dificultad. En este sentido, se revela aún más claramente la necesidad de contar con una tarea adecuada para cuantificar correctamente la capacidad MT para controlar su influencia en el rendimiento, tal y como se cubrió en el apartado previo de esta introducción. En este sentido, un trabajo de Bosco et al. (2004) nos ofrece una posible pista en este sentido, ya que apunta que la modulación de la MT en el procesamiento espacial puede contribuir a esclarecer las diferencias debidas al sexo biológico.

Con todo ello, podemos considerar que resulta especialmente relevante controlar una serie de factores que podrían potencialmente sobreestimar las diferencias rendimiento entre hombres y mujeres en tareas de orientación y navegación espacial. Así, se hace necesario diseñar los procedimientos experimentales teniendo en cuenta variables como permitir una familiarización suficiente con el material (Nori et al., 2018), ofrecer tiempos de presentación adecuados para evitar generar estrés (Gabriel et al., 2011) o considerar una medida de capacidad MT que controle posibles diferencias basales entre sexos (González-Garrido et al., 2013). También se hace deseable una comprobación electroencefalográfica del rendimiento una vez controlados estos factores.

1.4.2. Efecto del envejecimiento normal

Conforme envejecemos, hay múltiples capacidades cognitivas que evidencian un declive en su rendimiento (Salthouse, 2017). Entre los procesos afectados por este proceso encontramos la atención, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la inhibición de información distractora, o el recuerdo a largo plazo

(Darowski et al., 2008; Santos-Galduróz et al., 2009; Vance et al., 2012; Schnitzspahn et al., 2013; Pliatsikas et al., 2018). Una de las posibles explicaciones de este patrón es la teoría de la retrogénesis de Reisberg et al., (1999). Según estos autores, el declive de determinadas capacidades cognitivas sigue un orden regresivo al de su adquisición. Así, aquellas que son más avanzadas evolutivamente hablando se pierden antes que las asentadas en el genoma humano desde tiempos inmemoriales. No obstante, el ritmo de este proceso presenta una considerable variabilidad interindividual mediada por muchos factores, como mantener un estilo de vida cognitiva y físicamente activo (Kim et al., 2013; Sánchez-Izquierdo y Fernández-Ballesteros., 2021). Además, es susceptible a la influencia del dimorfismo sexual o nivel educativo en variables como la memoria de trabajo (Pliatsikas et al., 2018).

Así, está sobradamente constatada la afectación en adultos mayores de los procesos cognitivos a distintos niveles (Levy, 1994; Persson et al., 2005; Salthouse, 2017, Baghel et al., 2017; Segen et al., 2021), y las capacidades espaciales no son una excepción. En este sentido, Moffat et al. (2009) ilustran múltiples regiones cerebrales relacionadas con este proceso que presentan alteraciones anatómicas en la senectud, como el hipocampo, el giro parahipocampal, la corteza retrosplenial o los lóbulos parietales. Por otro lado, también se evidencian afectaciones en los niveles de sustancia blanca de algunas de estas regiones, particularmente a nivel hipocampal del hemisferio derecho, el tálamo o la corteza orbitofrontal (Korthauer et al., 2013). Si consideramos la funcionalidad de dichas estructuras en el modelo de Bicanski y Burgess (2018) o en los esquemas de conectividad hipocampal de O'Mara (2005) y Bird y Burgess (2008), presentados en la sección 1.2 de esta introducción, resulta comprensible el patrón de menor rendimiento funcional usualmente encontrado en estas poblaciones. Esto se debe a alteraciones de los circuitos espaciales, particularmente en regiones como el hipocampo, cuya capacidad de neurogénesis en la adultez es limitada (Lister y Barnes, 2009; Bettio et al., 2017). Su deterioro está considerado como uno de los indicadores más relevantes a tener en cuenta para la progresión de un envejecimiento normal a un deterioro cognitivo (Laczó et al., 2017).

En términos funcionales, no todos los procesos espaciales están igual de afectados. En lo referente al espacio no navegable o peripersonal, hay alteraciones

claras en los procesos de rotación mental en adultos mayores frente a jóvenes (Zhao et al., 2020). Además, dicha consistencia también se presenta en los estudios focalizados en evaluar el rendimiento de adultos mayores en el espacio navegable. En este sentido, el resultado más habitualmente encontrado es la presencia alteraciones en el uso de marcos de orientación allocéntricos (Rodgers et al., 2012; Rosebaum et al., 2012; Montefinese et al., 2013; Wiener et al., 2013) y el aprendizaje de rutas (Taillade et al., 2016), coherente con las alteraciones hipocampales descritas en el párrafo superior. No obstante, estas alteraciones se ven afectadas diferencialmente según el grado de consolidación del recuerdo, encontrándose menores alteraciones en las representaciones espaciales de entornos aprendidas tiempo antes del inicio del deterioro (Rosebaum et al., 2012).

Las capacidades allocéntricas suelen tener un desarrollo más tardío frente a las egocéntricas (Bullens et al., 2010), siguiendo por tanto un deterioro acorde a la teoría de la retrogénesis (Reisberg et al., 1999) El resultado de este proceso redonda en que los adultos mayores tiendan a depender más del uso de estrategias egocéntricas (Colombo et al., 2017), que, recordemos, son dependientes del punto de vista concreto en el que son codificadas (Presson et al., 1989). Por tanto, en demandas de orientación donde se requieran variaciones de perspectiva —sea real o imaginada— se encontrarán mayores déficits en personas mayores. Esta hipótesis ha encontrado respaldo en un estudio llevado a cabo con una de las tareas espaciales utilizadas en esta tesis. Así, hay un rendimiento inferior en adultos mayores de avanzada edad frente a otros más jóvenes empleando The Boxes Room en una condición de orientación allocéntrica (Tascón et al., 2018).

No obstante, en los últimos años ha surgido una hipótesis complementaria que pone el foco más allá del deterioro hipocampal. Así, las alteraciones funcionales en adultos mayores vendrían no solo de un déficit puramente allocéntrico, sino de la dificultad para cambiar entre estrategias (Harris y Wolbers, 2012, 2014). Es decir, aunque pueden llevarse a cabo codificaciones en ambos marcos, el cambio entre ellos presentaría alteraciones. Existen ciertas evidencias en la literatura que permiten sostener esta postura en relación a diversas estructuras y circuitos cerebrales. Por ejemplo, la corteza retrosplenial está relacionada con la flexibilidad cognitiva, y hay

estudios que prueban las dificultades de los adultos mayores en variar criterios de respuesta en una demanda cognitiva (Weiler et al., 2009), incluso cuando no parten de cero en un aprendizaje (Wilson et al., 2018). Además, hay evidencias claras de que un daño en la corteza retrosplenial altera los procesos espaciales (Ash et al., 2016; Keene y Bucci, 2009), su implicación en los procesos de navegación (Auger y Maguire, 2018) y la alteración de su funcionalidad y su conexión con el hipocampo en adultos mayores sanos (Ziontz et al., 2021; Daselaar et al., 2006).

Así, siguiendo lo planteado en el modelo de Bicanski y Burgess (2018), dicha estructura se concibe como la encargada del “circuito transformador”, capaz de conectar las representaciones egocéntricas a corto plazo con aquellas allocéntricas de naturaleza episódica. Una alteración en la misma implicaría una mayor dificultad de conectar ambas estrategias. Por tanto, provocaría dificultades al consolidar las representaciones espaciales en la memoria episódica, así como de recuperarlas para su uso en un momento concreto ante demandas de navegación. Así, la explicación de estos déficits de cambio de estrategia se encontraría en alteraciones de la codificación allocéntrica (Montefinese et al., 2013) y su interacción con los marcos egocéntricos a partir de la corteza retrosplenial (Daselaar et al., 2006; Kavoodband et al., 2018; Ziontz et al., 2021;). También pueden ejercer cierto papel modulador ciertas alteraciones debidas al envejecimiento normal encontradas en el procesamiento sensorial (Peiffer et al., 2009) o la direccionalidad de la mirada (Xia et al., 2021), estas últimas influenciadas por las alteraciones de distintos componentes del circuito visual (Loerch et al., 2008). No obstante, esta explicación carece de un elemento fundamental, y es el posible rol modulador de las representaciones egocéntricas en el proceso.

En este sentido, su posible papel es planteado por los autores originales de esa hipótesis, poniendo el foco en las interconexiones entre circuitos prefrontales y la red hipocampal para explicar los déficits del cambio estratégico (Harris y Wolbers, 2012, 2014). Así, una mayor integridad de estas conexiones repercutiría en un mayor rendimiento en múltiples áreas cognitivas, incluyendo el procesamiento espacial (Barrett et al., 2004). Dicha explicación encuentra soporte en el modelo de Ó'Mara (2005). En él, se evidencia la existencia de redes entre regiones frontales con la

corteza parahipocampal. Ésta, a su vez, se encuentra conectada con la corteza entorrinal, que envía aferencias al hipocampo o la corteza retrosplenial (van Wijngaarden et al., 2020), conectando de este modo la funcionalidad de la memoria de trabajo con el acceso a las representaciones aloécnicas. Otros autores, como Kim et al., (2013) también dan soporte a esta idea, al otorgar a las funciones ejecutivas un rol mediador en el deterioro de procesos espaciales, pudiendo mitigarse en caso de haber sido entrenados. Además, hay varios estudios que relacionan directamente la integridad de la corteza prefrontal con un control cognitivo flexible (Rougier et al., 2005; Spellman et al., 2021).

Considerando además el solapamiento entre el concepto de agenda visuoespacial de la memoria de trabajo (Baddeley, 2012) y el marco egocéntrico (Bicanski y Burgess, 2018), podemos deducir que la funcionalidad y capacidad de la MT median claramente en esta relación. Así, una mayor integridad garantizaría un mejor rendimiento espacial, al contar con una mayor capacidad para codificar elementos espaciales y, con ello, crear representaciones más precisas. Esto encuentra soporte en la literatura, puesto que los adultos mayores presentan alteraciones en la MT visuoespacial en comparación a los jóvenes en ciertos estudios (Nagel et al., 2008; D'Antuono et al., 2022) debido a su deterioro anatómico en dichas regiones (Moffat et al., 2009; Zanto y Gazzaley, 2019). No obstante, se han encontrado dificultades para evaluar este aspecto de la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014). Esto se ha debido principalmente a dos motivos: la falta de tareas focalizadas en comprobar específicamente el cambio entre marcos de orientación (Rosebaum et al., 2012), y aún más relevante, por no considerar específicamente una medición de la capacidad MT en la muestra, la cual puede variar considerablemente entre participantes (Kessels et al., 2001).

En base a lo arriba descrito, resulta interesante poner todas las evidencias en contexto dentro del modelo explicativo del funcionamiento espacial de Bicanski y Burgess (2018) integrando en él las hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014). En este sentido, el deterioro en el rendimiento espacial presente en mayores sería una combinación de múltiples factores. El modelo actualizado sigue contemplando las alteraciones en el uso de marcos aloécnicos como factor explicativo (Montefinese

et al., 2013; Wiener et al., 2013), pero no sería el único causante. En este sentido, existen otros dos factores explicativos que cuentan con soporte experimental sólido: presencia de déficits en el procesamiento de estímulos sensoriales (Peiffer et al., 2009), y ligeras alteraciones en la dirección y orientación de la mirada (Xia et al., 2021). El primer factor interacciona con la creación de representaciones espaciales (Colombo et al., 2017) o en la memoria de trabajo considerada como variable dependiente (D’Antuono et al., 2022). El segundo factor, por su parte, podría afectar directamente a la integridad de las representaciones allocéntricas y egocéntricas y, por tanto, al funcionamiento del circuito transformador. Dadas las alteraciones contrastadas en la corteza retrosplenial de adultos mayores (Daselaar et al., 2006) podría influir en la flexibilidad entre cambios de estrategia egocéntrica-allocéntrica y viceversa. No obstante, existen dos aspectos de este modelo sin suficiente soporte experimental: el rol de la capacidad de memoria de trabajo como variable independiente—asociada al marco egocéntrico y solapada con la idea de agenda visuoespacial del modelo de Baddeley (2012)— y la comprobación del déficit entre cambios de estrategia. La Figura 15 ofrece una representación visual de esta explicación.

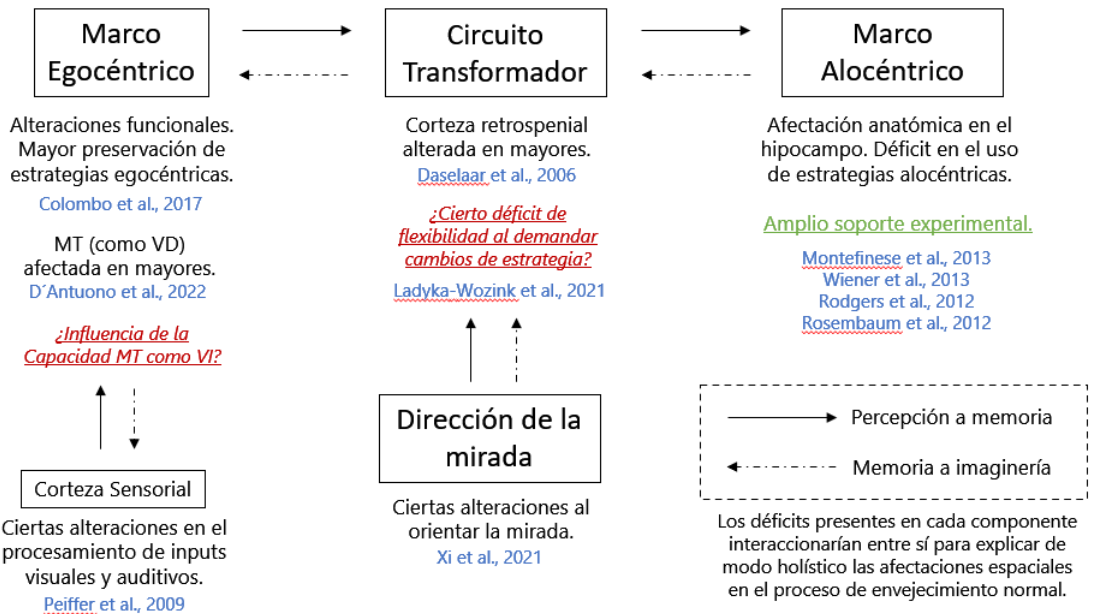


Figura 15. Aplicación del modelo de Bicanski y Burgess (2018) a las alteraciones espaciales derivadas del envejecimiento normal. Se integran las tradicionales

explicaciones del deterioro aloécéntrico con la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014) y evidencias de deterioro en otros componentes del modelo. Existen dos puntos con escasas evidencias experimentales: el rol de la capacidad MT como VI, y cómo esto afecta al cambio entre ambas estrategias de orientación.

Si bien encontramos en la literatura del campo muchos estudios que han puesto a prueba los procesos de navegación y orientación espacial en adultos mayores empleando entornos reales o virtuales (Moffat et al., 2001; Driscoll et al., 2005; Antonova et al., 2009; Taillade et al., 2015; León et al., 2016; Tascón et al., 2018), estos se centran principalmente en la evaluación de las distintas estrategias de orientación por separado (o únicamente una de ellas), evidenciando habitualmente el mayor deterioro aloécéntrico descrito anteriormente en esta sección. Por ende, existe un limitado número de estudios que se focalicen específicamente en cómo el cambio entre ambas estrategias puede estar afectado en este grupo poblacional, dificultando la comprobación de la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014).

En este sentido, uno de los pocos estudios existentes en el campo que evalúa el efecto del cambio estratégico en adultos mayores es el de Ladyka-Wojcik et al., (2021), focalizado en la localización de objetos en este grupo de edad desde el mismo o distinto marco. En este sentido, los participantes tenían mayores dificultades cuando la codificación y la recuperación del recuerdo espacial se presentaba en diferentes marcos de referencia frente a cuando eran coherentes. Estos resultados ofrecen apoyo experimental a la idea de alteración del circuito transformador egocéntrico-alocéntrico (y viceversa) vinculado a la corteza retrosplenial, que ya se ha evidenciado como alterada en adultos mayores (Daselaar et al., 2006). No obstante, hay tres aspectos no cubiertos que dan margen a interpretaciones alternativas de sus resultados. Primero, dicho estudio no controlaba cómo las diferencias de capacidad MT visuoespacial intragrupo mediaba en la relación. Segundo, pese a emplear una extensa evaluación cognitiva de apoyo a las tareas de orientación, no fue empleada de manera activa como variable clasificadora de este constructo. Y tercero, no contaban con un grupo de comparación de jóvenes, los cuales podrían presentar un patrón diferente en cambios de estrategia debido a su habitual superioridad en MT (D'Antuono et al., 2022). Así, es posible que los adultos mayores con mayor capacidad

MT —y, por tanto, con una mayor integridad estructural— estuviesen viendo sus resultados enmascarados frente a aquellos con baja capacidad MT. Además, el efecto del cambio de estrategia podría no ser exclusivo de los adultos mayores, lo cual no podría ser verificado sin un grupo de comparación más joven.

Otro trabajo que contempla la evaluación de ambas estrategias con metodologías similares es el de Fernández-Baizan et al., (2019). Estos autores empleaban dos procedimientos experimentales para evaluar cada marco de orientación en adultos mayores. Para ello, usaron una tarea de memorización de patrones de cartas en un entorno real con claves de orientación, incorporando además un grupo de comparación de jóvenes y una extensa evaluación cognitiva. Sin embargo, no se focalizaban específicamente en el cambio de estrategia, sino en comprobar las diferencias individuales de cada una por separado. Por otro lado, si bien empleaban ciertas tareas que medían la memoria de trabajo visuoespacial, como el test de juicio de líneas de Benton (1983), sus puntuaciones eran empleadas como variables dependientes. Aunque esto les permitió distinguir posibles diferencias entre grupos de edad y/o sexos biológicos en el rendimiento, no plantea la influencia que pueden tener los niveles de capacidad MT como factores clasificadores en ambos tipos de estrategias de orientación.

Así, se evidencian dos necesidades claras para el planteamiento de los estudios que contemplen el envejecimiento cognitivo normal. Por un lado, emplear una tarea experimental capaz de clasificar de manera óptima la capacidad de memoria de trabajo. Por otro, utilizar una tarea espacial focalizada en el espacio navegable o extrapersonal cuyo diseño contemple la posibilidad de cambiar entre los marcos de referencia egocéntrico y allocéntrico controlando el resto de variables. El primero de estos puntos puede cubrirse con la Change Localization Task (Johnson et al., 2013) tal y como se enunció en el apartado 1.3.4 al mencionar los métodos de evaluación de la MT visuoespacial. Respecto al segundo, tal y como se describió en el apartado 1.3.3, The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) contempla en sus posibilidades de configuración varios de estos supuestos. Por ejemplo, permite diseñar dos condiciones diferentes —una por cada marco de orientación— manteniendo constantes el resto de variables estables entre evaluaciones, como la posición de

cajas premiadas, tiempos entre ensayos, método de control y entorno. Las capacidades de configuración que permitirían esto sería poder alterar la presencia o ausencia de dos variables: las claves de orientación en el entorno y la rotación del punto de vista entre ensayos. Así, la combinación de ambas tareas puede permitir evaluar los dos puntos aún por esclarecer en la teoría antes enunciada.

1.4.3. Otras variables relevantes: criterios de inclusión/exclusión

A modo de conclusión de esta sección, se reseñarán brevemente a continuación una serie de variables, que, si bien no encajan directamente con la categorización de las secciones previas ni son el foco de esta tesis, cuentan con cierta relevancia en el rendimiento espacial y deben, por tanto, ser contempladas en cierto nivel al llevar a cabo cualquier estudio en este campo de conocimiento. Se han tomado en consideración para los distintos estudios de esta tesis siguiendo dos criterios: asegurando su representación homogénea dentro de la muestra como mecanismo de control, o planteándolas como potenciales criterios de exclusión en sus extremos. A continuación, se describe brevemente cada una de ellas.

En primer lugar, conviene mencionar uno de los factores que influyen directamente en el rendimiento espacial, como es el abuso de determinadas sustancias, algunas de ellas socialmente aceptadas. Una revisión de Kultu y Gould (2016) estableció cómo el consumo de determinadas drogas afectaba directamente a la funcionalidad hipocampal. Puesto que esta estructura tiene un papel fundamental en el contexto espaciotemporal del recuerdo (Smith y Mizumori, 2006; Tropea et al., 2008), contribuye directamente a la asociación del consumo a lugares y momentos específicos. Así, encontramos un deterioro del rendimiento espacial por el consumo de cocaína (Breiter et al., 1997; Méndez et al., 2008; Gu et al., 2010), anfetaminas (Nordahl et al. 2003) u opiáceos (Tramullas et al. 2008; Wise et al. 2011). Particularmente relevante es considerar los efectos del abuso de alcohol, con afectaciones claras en la memoria espacial por su consumo crónico (Joyce y Robbins 1991; Tremwel y Hunter, 1994; Hamelink et al. 2005; Cippitelli et al. 2010; Ehrlich and Humpel 2012; Isenberg-Grzeda et al. 2012).

Así mismo, al focalizar los estudios de la tesis en población sana, resulta relevante evaluar la presencia o ausencia de daño cerebral adquirido, ya que cursa con múltiples alteraciones de las capacidades espaciales en diversas estructuras, particularmente del lóbulo temporal medial (Kessels et al., 2001), la corteza parietal derecha (Ferber et al, 2020) o la corteza entorrinal (Jun et al., 2020). También se debe descartar la presencia de patologías que cursan con alteraciones espaciales, como la epilepsia (Cánovas et al., 2008; Chauvière et al., 2009; Cánovas et al., 2011; Rosas et al., 2013; Cimadevilla et al., 2014), la esquizofrenia (Park et al., 1992; Weniger e Irle, 2008; Starc et al., 2017), la fibromialgia (Cánovas et al., 2009), trastornos afectivos como la depresión (Hørlyck et al., 2022), trastorno de estrés postraumático (Sierk et al., 2019), ansiedad (Bannerman et al., 2014), anorexia (Riva y Gaudio, 2012), esquizotipia (Steinisch et al., 2011), el deterioro cognitivo leve o *mild cognitive impairment* (Tuena et al., (2021) o la demencia tipo Alzheimer (Serino et al., 2014).

Además, tal y como se ha mencionado en una sección previa, el nivel educativo puede tener cierta influencia en las diferencias entre hombres y mujeres (Hoffman et al., 2011; Zarantonello et al., 2020), encontrando el primero de estos estudios mejor rendimiento en niveles educativos superiores. También se ha encontrado un mejor rendimiento espacial en estudiantes de áreas de conocimiento científicas (Casey y Brabeck, 1989; Hausmann, 2014). Por ende, resulta relevante considerar la formación académica de la muestra, de tal como que se mantenga homogénea o bien, en caso de no serlo, se plantee como una variable clasificadora en los análisis.

Por otro lado, existen trabajos que demuestran que la práctica deportiva o la danza pueden beneficiar al rendimiento espacial (Sánchez-Horcajo et al., 2015; Merom et al., 2016; Noguera et al., 2019, 2020) correlacionando positivamente con un aumento del volumen hipocampal (Gorham et al., 2019). Esto es posible debido a que esta estructura puede presentar procesos de neurogénesis incluso en la edad adulta, tal y como plantean algunos estudios (Kempermann et al., 2015). Dado que este proceso está directamente relacionado con el buen funcionamiento de los procesos mnésicos (Toda et al., 2018), resulta especialmente relevante favorecer hábitos que contribuyan a dicha neurogénesis. Por último, conviene considerar la influencia de la dieta sobre el rendimiento espacial. Hay ciertos hallazgos que

plantean que el consumo de alimentos ricos en flavonoides puede beneficiar al rendimiento y la neurogénesis hipocampal (Rendeiro et al., 2013). Consecuentemente, el abuso de dietas “fast food” hipercalóricas y altas en grasas provoca el efecto inverso (Kendig et al., 2019).

1.5. Más allá de la conducta: registro cerebral asociado a eventos (ERPs)

Tal y como se ha podido evidenciar en las secciones previas, podemos encontrar dos grandes categorías de estudios que han permitido avanzar en el estudio de los procesos cognitivos como la memoria espacial. Por un lado, tenemos los trabajos de corte conductual, que se focalizan en evaluar el comportamiento y, a raíz de él, establecer inferencias sobre el funcionamiento cerebral comparando los hallazgos con las teorías y modelos establecidos. Por otro lado, existe otra categoría de trabajos que emplea en su metodología un registro directo de la actividad cerebral a distintos niveles. En este sentido, los modelos animales presentan una variabilidad considerable de metodologías empleando técnicas modernas de evaluación de la actividad eléctrica, descritas con mayor detalle en una revisión de Markicevic et al. (2021).

En lo referente a los estudios con humanos, los cuales son el foco de este trabajo, cobra especial protagonismo la electroencefalografía (EEG), de la cual deriva el procedimiento experimental de registro cerebral usado en esta tesis, la técnica de potenciales asociados a eventos (*event-related potentials* o ERPs). Comparte con la técnica de resonancia magnética funcional o fMRI (Berman et al., 2006) la naturaleza no invasiva del registro, pero suple una de sus grandes carencias, como es la reducida resolución temporal (Kim et al., 1997). Si bien en EEG es elevada (en márgenes de milisegundos), sacrifica a cambio una mayor precisión en la resolución espacial o localización anatómica de la activación (De Haan y Thomas, 2002). No obstante, cuenta con otras ventajas, como su bajo coste y la accesibilidad del equipamiento asociado o (lo cual es aún más relevante para el estudio de la memoria) o llevar a cabo un estudio directo de la actividad cerebral, enfocándose en las neuronas piramidales (Luck, 2005). Así, los siguientes apartados de esta sección se centran en una exposición más pormenorizada de esta técnica. Inicialmente, se describirá una breve historia y descripción de la electroencefalografía en la que se fundamenta,

siguiendo con una exposición de la propia técnica y culminando con su utilidad en el estudio de la memoria espacial.

1.5.1. Electroencefalografía (EEG): origen y definición

La teoría de la existencia de actividad eléctrica en el cerebro es considerablemente anterior al surgimiento de la técnica EEG propiamente dicha, datando los primeros trabajos relacionados con ella del siglo XVIII. Específicamente, Galvani planteó en 1770 la posibilidad de la existencia de “actividad eléctrica intrínseca” en diversos experimentos con animales, pero no fue hasta mediados del siglo XIX que Raymond aplicó esta idea al estudio de la actividad eléctrica muscular, la cual inspiró una serie de estudios posteriores que trataron de aplicarlo a la actividad cerebral con éxito (Palacios-Sánchez, 2002).

Existe un considerable consenso en encontrar el origen de la electroencefalografía moderna en la figura de Hans Berger, el cual fue pionero en el registro de actividad cerebral humana intracraneal (Berger, 1929). Además, fue también el primero que llevo a cabo una clasificación de los diferentes tipos de ondas observables en el espectro, tal y como describe Stevens (1971). El fundamento principal del EEG es la sumación de múltiples potenciales postsinápticos de neuronas corticales que disparan de modo concurrente, particularmente aquellas de tipo piramidal. Es captada mediante electrodos y presentada visualmente en un registro continuo, que representa estos disparos con una elevada precisión temporal (Jegerski y Van Patten, 2013).

No obstante, la irrupción de esta técnica en el estudio de la cognición fue considerablemente lenta. Esto se debió principalmente a la falta de medios técnicos de la época, ya que no se contaba con potencia de procesamiento suficiente en los ordenadores para segmentar y separar la actividad por procesos, o eliminar ruido que contaminase el registro, lo cual dejaba un registro uniforme e inespecífico con limitada utilidad experimental (Jegerski y Van Patten, 2013). No fue hasta entrados los años 60 del siglo XX que la tecnología avanzó lo suficiente para superar estos obstáculos, encontrándose los primeros trabajos que fueron capaces de apoyarse en el EEG para separar, clasificar y analizar con precisión la actividad cerebral vinculada

a momentos concretos de un procedimiento experimental (Walter et al., 1964; Sutton et al., 1965). Dicho procedimiento se denominó “potenciales asociados a eventos”, descrito con mayor detalle en el siguiente apartado.

1.5.2. Técnica de potenciales asociados a eventos (ERPs)

La técnica de potenciales asociados a eventos (*event related potentials* o ERPs, de sus siglas en inglés) plantea un registro electroencefalográfico continuo de la actividad cerebral, al igual que el EEG. No obstante, se diferencia de éste en focalizarse específicamente en cómo se presentan cambios de activación —esto es, en los patrones de voltaje postsinápticos de grupos neuronales— en relación a diversos acontecimientos o momentos de una tarea experimental en determinadas regiones de interés para el objetivo de estudio (Luck, 2005). Partiendo del registro EEG en bruto (*raw data*), se aplican una serie de procesos de segmentación, limpieza de señal, clasificación y análisis de esta información según diversas estrategias. Es una técnica especialmente dependiente de soportes informatizados que limitan la movilidad del participante. Éste permanece sentado con un casco o gorro de registro situado sobre la cabeza, con el cual se registran sus procesos cerebrales mediante EEG mientras lleva a cabo un procedimiento experimental. Siguiendo los criterios planteados por Luck (2005), Handy (2005), Woodman (2010) y Morgan-Short y Tanner (2014), se describe a continuación una exposición secuencial de los distintos pasos que implica la preparación de un estudio que emplea esta técnica. Dichos pasos han guiado el diseño experimental del estudio de esta tesis que hace uso de ERPs (estudio 2, presentado en la sección IV).

Uno de los primeros pasos fundamentales para el desarrollo de un procedimiento experimental con ERPs es diseñar un protocolo de tareas compatibles con su registro. En este sentido, Woodman (2010) plantea una serie de recomendaciones, anteriormente descritas en el apartado 1.3.3 en relación a la adaptación del ASMRT a esta metodología. Además de contar con un número suficiente de ensayos o limitar el movimiento del participante, entre otros, es muy importante especificar claramente en el diseño de la tarea los puntos clave que se pretenden analizar. Tomando de ejemplo la metodología del ASMRT (Tascón et al., 2017a), tendríamos un momento donde comienza la fase de codificación (se presenta la imagen a

memorizar), un corto periodo de mantenimiento de dicha información, y una posterior recuperación relevante para la imagen a reconocer. Es necesario implementar en el diseño de la tarea una serie de marcadores programados para enviar una señal al registro EEG, que señalará visual y específicamente el punto donde se presentó cada estímulo o comenzó cada fase de los procesos de memoria, así como los puntos donde se emite la respuesta (Luck, 2005; Handy, 2005). Si la tarea tiene distintas condiciones o tipos de ensayo (tal y como se verá en el estudio 2, descrito en la sección IV) puede ser necesario introducir marcadores adicionales para posteriores segmentaciones de dichos registros. Por ejemplo, esto permitiría comparar distintos niveles de dificultad o criterios de respuesta que tienen lugar en las mismas ventanas temporales.

Una vez se cuenta con una tarea correctamente diseñada, es necesario organizar el entorno experimental para el registro. Primeramente, el participante debe contar con un casco de electrodos situado sobre su cabeza. Dicho casco tiene un número variable de electrodos dependiendo del fabricante, modelo y configuración. En aras de facilitar la replicabilidad de los estudios basados en electroencefalografía, todas ellas siguen una disposición de electrodos que respeta unos estándares, principalmente el 10-20 y sus derivados 10-10 y 10-5 (Rugg y Coles, 1996; Fix, 2002; Koessler, 2009). Los números del estándar se relacionan con la distancia (en porcentajes) entre electrodos adyacentes respecto a los ejes de la cabeza. El punto central (que condiciona la posición del resto de electrodos) se especifica siguiendo el eje antero-posterior del cráneo y los puntos preauriculares conjuntamente. La Figura 16 presenta un esquema ilustrativo de esta distribución.

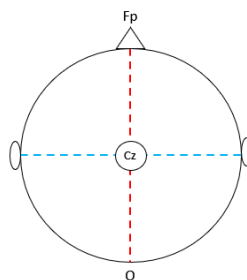


Figura 16. Representación esquemática de los ejes sobre los que se plantea la posición central del casco de electrodos. Se toma de referencia el cruce entre dos

ejes: uno antero-posterior (línea roja), y otro basado en la unión de los puntos preauriculares (línea azul). A raíz del electrodo central (Cz) se distribuyen los demás siguiendo el estándar 10-20 o sus variantes.

El electrodo central (Cz) suele ser considerado como electrodo de referencia, pudiendo ejercer este rol también los mastoides de las orejas, denominados A1 y A2 (Yao et al., 2019). Sobre las referencias, se calculan las diferencias de potencial de éstas con los demás electrodos, y así especificar la actividad eléctrica por regiones. En este sentido, y continuando con la estandarización, la nomenclatura de los electrodos también se encuentra especificada. Así, una letra mayúscula de los mismos hace referencia a la región asociada (F para frontal, C para central, O para occipital, P para parietal y T para temporal). Los números pares e impares están asociados al hemisferio derecho e izquierdo, respectivamente, y los electrodos sin numeración presentan una “z” minúscula y se sitúan en la línea central de la cabeza (Rugg y Coles, 1996). Por ejemplo, un electrodo denominado “Pz” estará situado en dicha línea central, asociado a la región parietal. Hay un electrodo particular, denominado “Grn”, que es la toma a tierra, que contribuye a evitar posibles alteraciones externas en el registro de la señal (Yao et al., 2019). La Figura 17 presenta una distribución de los electrodos según el estándar 10-20.

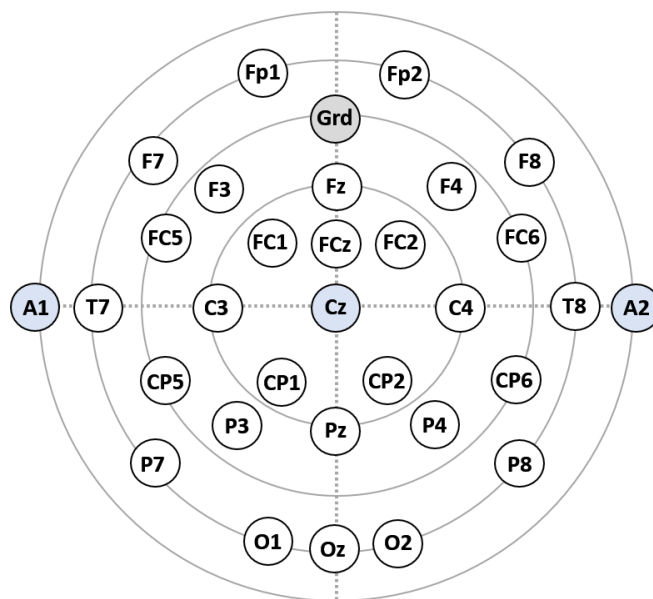


Figura 17. Distribución de electrodos según el estándar 10-20. Se señalan en azul los electrodos de referencia, y en gris, el de tierra. Adaptado de Rojas et al., (2018).

Hay que tener en cuenta que la señal que es capaz de registrar el electrodo por sí mismo en contacto con el cráneo es muy débil, en niveles inferiores a 300mV, incluso llegando a 0.1mV (Luck, 2005). Por ende, resulta imprescindible contar con mecanismos que permitan incrementar su voltaje, lo cual se lleva a cabo a partir de dos métodos: un dispositivo amplificador compatible con el casco de electrodos, y gel electrolítico situado en cada electrodo individual para amplificar la conductividad (Webster, 1997). Así, se debe conectar el casco de electrodos al dispositivo amplificador, a una fuente de alimentación, y al ordenador vinculado al registro de la señal. Acto seguido, se debe situar el casco respetando el punto central de la cabeza del participante siguiendo la Figura 16, y aplicar gel electrolítico a cada electrodo, como pasos previos al inicio de la evaluación.

Siguiendo a Morgan-Short y Tanner (2014), la actividad relacionada con el registro usualmente requiere al menos emplear dos ordenadores simultáneamente. En uno de ellos se ejecutarán las tareas informatizadas del protocolo que miden los procesos cognitivos objetivo de estudio, y en el otro, se realizará el registro electroencefalográfico propiamente dicho. Así, se envía al segundo de estos ordenadores desde el casco de electrodos que lleva el participante el registro EEG continuo, cuya señal es amplificada simultáneamente (Webster, 1997). A su vez, el ordenador de registro recibe desde el ordenador experimental —usualmente a través de un puerto paralelo— la posición y momento temporal exacto de los marcadores de la tarea llevada a cabo por el participante, asociándolas al registro EEG.

Se obtienen así dos tipos de datos en cada una de las evaluaciones. Por un lado, tenemos los datos conductuales, propios de la tarea experimental (por ejemplo, un porcentaje de aciertos y tiempos de reacción). También se obtiene registro EEG en bruto con los marcadores incorporados. Contar con dos fuentes de datos para el análisis permite establecer comparaciones, posibles diferencias entre patrones conductuales o el funcionamiento cerebral, guiadas por las hipótesis de los estudios. Se muestra un esquema visual de esta explicación en la Figura 18.

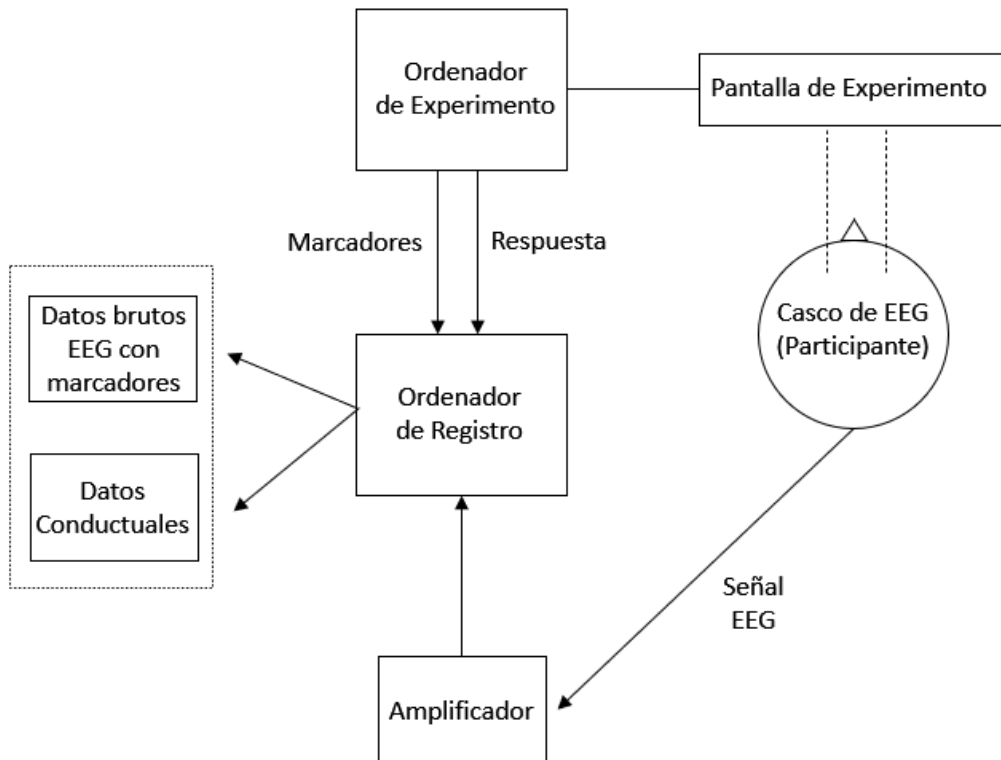


Figura 18. Esquema del entorno experimental habitual del registro EEG, adaptado de Morgan-Short y Tanner (2014) con la disposición utilizada en el estudio 2 de esta tesis doctoral.

Tal y como se ha establecido en la sección anterior, el registro EEG en bruto resulta poco informativo para el estudio experimental de los procesos cognitivos, por lo que es necesario llevar a cabo segmentaciones guiadas por los marcadores antes descritos. No obstante, y pese a todas las medidas para reducir la contaminación del registro, conviene llevar a cabo previamente una serie de filtros sobre el *raw data* para garantizar su limpieza. Dicho proceso puede redundar en pérdidas de ensayos con demasiado ruido, lo cual es uno de los argumentos de Woodman (2010) o Luck (2005) para recomendar un elevado número de ellos en las tareas experimentales. Entre los procedimientos de filtrado existentes, conviene mencionar el análisis de componentes independientes (*independent component analysis* o ICA; Makeig et al., 1997), el cual permite controlar los parpadeos (entre otras fuentes de ruido) y eliminarlos del registro. Considerando que estos movimientos oculares son un

proceso fisiológico natural imposible de evitar (Kirkwood, 2006) no puede solicitarse a los participantes que voluntariamente eviten hacerlos, requiriendo un control externo en el registro. Otra posibilidad es la interpolación de electrodos (Dong et al., 2021), pudiendo promediar y estimar la señal incorrectamente registrada en uno de ellos con otros cercanos, y así preservar el registro. Además, conviene considerar que las señales ERP suelen encontrarse a bajas frecuencias (Wogan y Michael, 1988; Morgan-Short y Tanner, 2014). En cambio, la señal de ruido —o artefactos en el registro, producidos, por ejemplo, por movimientos del participante— ocupan frecuencias superiores en el espectro. Por tanto, también pueden aplicarse filtros que acoten rangos específicos a los procesos cognitivos de interés (Fabiani et al., 2007). En este sentido, la aplicación de procedimientos de limpieza y corrección del registro varía dependiendo del fenómeno a estudiar.

Una vez limpiada la señal, se deben establecer segmentaciones dentro de la misma en función de los marcadores antes asignados. Vienen condicionados por los momentos temporales dentro de la tarea donde tiene lugar cada proceso cognitivo. Por ejemplo, siguiendo el estudio de la memoria, podrían separarse los datos del registro según las fases de codificación, mantenimiento y recuperación (Craig y Lockhart, 1975). Una vez segmentada, se puede promediar la señal de todos los ensayos de un participante vinculados a cada condición y fase experimental (llevando a cabo una segmentación diferente para cada una). La lógica de este proceso es que la señal vinculada al proceso cognitivo (por ejemplo, la activación sináptica al codificar una imagen a memorizar en el ASMR) ocurrirá de manera estable ensayo a ensayo. Por otro lado, el ruido oscilaría aleatoriamente entre ensayos y no está vinculado a la actividad cognitiva requerida. Así, cuantos más ensayos tenga la tarea, más sólido será el promediado y más se podrá descartar la influencia de este ruido de naturaleza variable (Luck, 2005; Morgan-Short y Tanner, 2014). Como es lógico, se puede finalmente promediar la actividad de todos los participantes para cada segmentación, y trabajar sobre esos datos para el análisis.

Si bien existen diferentes estrategias de análisis en base a este registro, como pueden ser el análisis de la frecuencia de determinadas ondas en el espectro (Puranik et al., 2018), esta sección se va a focalizar especialmente en el estudio de la onda en

base a componentes. Siguiendo a diversos autores (Coles y Rugg, 1995; Luck, 2005; Akay, 2012), se puede definir este término como la presencia de una serie de formas características en la onda en momentos determinados del procedimiento experimental. Su nomenclatura viene determinada por su morfología, empleándose la letra “P” para los picos o crestas positivas (*peaks*) y la letra “N” para los valles (*valleys*) o picos negativos. Así mismo, se añade a continuación una numeración que representa el momento temporal en el que aparece dicho pico independientemente de su polaridad. Por ejemplo, un “N200” sería un pico negativo en el registro presentado 200ms después del evento medido en una segmentación. No obstante, existen ciertas excepciones a esta nomenclatura, como las ondas negativas lentas (*negative slow waves, NSW*) o la actividad de retraso contralateral (*contralateral delay activity, CDA*), con una morfología y funcionalidad claramente especificadas, vinculadas a la memoria de trabajo visuoespacial (Drew et al., 2006).

No obstante, Morgan-Short y Tanner (2014) establecen una distinción entre el término componente y el efecto vinculado a él, ya que no tienen la misma importancia explicativa dentro de los estudios ERP. Así, el componente sería la onda en sí, siguiendo la definición del párrafo anterior, mientras que el efecto se refiere a la amplitud de dicha onda, vinculada a un evento específico de la tarea experimental. Así, identificamos dos características importantes: la polaridad de la onda (positiva o negativa) y su tiempo o amplitud, generalmente relevante estableciendo una comparación con otro grupo o condición experimental. Por ejemplo, tomando nuevamente de referencia el ASMRT (Tascón et al., 2017a), se podrían comparar las segmentaciones de ondas para dos niveles de dificultad —ya sea en la codificación, mantenimiento o recuperación—, o, dentro de una sola condición, evaluar posibles diferencias intergrupales.

Además, se pueden estudiar estos componentes para cada electrodo individual, así como para grupos vinculados a regiones de interés (*regions of interest* o ROI), una metodología que, bien aplicada, puede incrementar la fiabilidad del análisis de datos (Brooks et al., 2016). Las ROI se refieren fundamentalmente a conjuntos de electrodos próximos que, según la literatura de cada tópico específico, puede ser relevante agrupar para evaluar la aparición de componentes y efectos asociados a

ellos. Su elección debe ser cuidadosamente justificada para cada estudio y componente objetivo a evaluar en cada región. Por ejemplo, en el estudio de los procesos espaciales, conviene considerar ROI centrales (C), parietales (P) y occipitales (O), de acuerdo a diversos estudios que vinculan dichas ROI a determinados componentes de interés (Roalf et al., 2006; Liu et al., 2010; Koivisto et al., 2018). Considerando el número total de electrodos, segmentaciones y datos disponibles en cada estudio, esta aproximación puede ayudar a optimizar considerablemente la metodología de análisis de los datos electroencefalográficos.

1.5.3. Memoria espacial y electroencefalografía

La técnica de potenciales asociados a eventos ha sido empleada con éxito en el estudio de múltiples procesos cognitivos. Por ejemplo, encontramos evidencias de la identificación de componentes y sus efectos asociados para el lenguaje (Kutas y Hillyard, 1980; Swaab et al., 2011), y determinados aspectos del procesamiento del mismo, como la semántica (Hagoort y Brown, 2000). También hay hallazgos en los procesos atencionales (Finnigan et al., 2010; Woodman, 2010; Gonçalves et al., 2018), la percepción (Salti et al., 2012) y, evidentemente, la memoria (Friedman y Johnson., 2000). Además, lo cual es especialmente relevante para este proyecto, también se han identificado diferencias en componentes ERP en función de la capacidad de memoria de trabajo (Fernández et al., 2021).

En lo referente al estudio de la memoria espacial, las neuronas piramidales se encuentran presentes en muchas estructuras relacionadas con ésta, descritas con mayor detalle en el punto 1.2.3 de esta introducción. Así, hay evidencias de neuronas piramidales en el hipocampo (Ho et al. 2013; Mercer y Thompson, 2017; Benavides-Piccione, 2019) o en la corteza entorrinal comparando datos entre especies (Witter et al., 2017; Kibro-Flatmoen y Witter, 2019). También se presentan en el giro dentado (Amaral et al., 2007) o la corteza retrosplenial (Brennan et al., 2020), así como a lo largo de múltiples regiones de la corteza cerebral (Tjia et al., 2017; Eyal et al., 2018; Benavides-Piccione et al., 2021) con una conectividad muy extendida (Gerfen et al., 2016).

Existen hallazgos que relacionan el reconocimiento de información de carácter espacial con la aparición de ondas negativas lentas (NSW) en regiones parieto-occipitales (Ruchkin et al., 1992, 1996; Mecklinger y Pfeifer, 1996), estando también implicada en la manipulación espacial (Liu et al., 2010). La NSW, aumenta su amplitud de modo directamente proporcional a la carga en MT (Morgan et al., 2010) o a la demanda cognitiva continua en la realización de una tarea (Borragán et al, 2017).

Además de dicha onda, hay otros procesos cognitivos asociados a dos componentes diferenciados. Por un lado, existe un control cognitivo centro-parietal asociado a la aparición de N200 (Koivisto et al., 2018) y un proceso de percepción y discriminación de los estímulos relevantes para una tarea, asociados a un P300 en zonas parieto-occipitales (Huang et al., 2015). Dichos componentes están particularmente relacionados con la memoria de trabajo visuoespacial (Carmona et al., 2020). En lo referente al N200, su origen neuronal está vinculado a la corteza cingulada, a su vez conectada directamente con el lóbulo temporal medial y el hipocampo (Huster et al., 2010). Al mismo tiempo, esta última región está considerada junto al subículo una de las generadoras del P300 (Ludowig et al., 2010). Por ende, estas regiones y componentes resultan de especial interés para cualquier experimentador que busque estudiar procesos espaciales en ERPs.

No obstante, pese a la relevancia de todos estos hallazgos, encontramos un patrón común en todos ellos, y es la metodología de tareas empleadas para la evaluación de los procesos espaciales en ERPs. En ese sentido, se limitan al uso de estímulos simples, como formas geométricas (Mecklinger y Pfeiffer, 1996), flechas (Ruchkin et al., 1997), patrones (Carmona et al., 2020) o fichas de dominó (Koivisto et al., 2018). Así, encontramos una circunstancia ya descrita previamente en la sección 1.3.2, y es cómo la mayoría de pruebas en humanos se focalizan en el espacio cercano, que evalúa procesos espaciales disociados cerebral y cognitivamente de aquellos presentes en el espacio lejano (Montello, 1993; Berti y Tversky et al., 1999; Frasinetti, 2000). Conviene considerar, eso sí, que la mayoría de pruebas que implican entornos complejos empleadas en estudios conductuales suelen ser planteamientos con navegación activa, cuya necesidad de movimiento puede introducir ruido en el

registro ERP (Woodman, 2010). Existe, por tanto, una necesidad de desarrollar tareas complejas compatibles con este paradigma.

Considerando esta carencia, no resulta extraño que apenas haya evidencias considerando estímulos o entornos complejos en el estudio de ERPs. Empleando la aproximación de análisis de frecuencias, encontramos el trabajo de Kober y Neuper (2011). Empleando un laberinto virtual donde debía encontrarse la ruta más corta hacia un estímulo, evidenciaron diferencias de oscilación en la banda theta entre hombres y mujeres, estando asociada una mayor frecuencia a peor rendimiento en hombres, y al patrón inverso en mujeres. En lo referente al análisis de componentes ERP, conviene destacar uno de los pocos artículos publicados en este sentido, realizado por Murphy et al., (2009). Su trabajo empleaba la “Spatial Grid Task” (Milner et al., 1997). Consistía en un entorno virtual tridimensional de reconocimiento con una serie de elementos (como farolas y fuentes), requiriendo a los participantes que indicasen si estos eran o no familiares utilizando un ratón. Plantearon tres condiciones experimentales: una donde los objetos familiares estaban en las posiciones memorizadas, otra donde no lo estaban, y una última que introducía estímulos novedosos. Sus resultados hallaron ciertas diferencias entre hombres y mujeres en el componente P300 en regiones parietales.

No obstante, este trabajo presenta ciertas limitaciones que ofrecen oportunidades de mayor investigación. Por ejemplo, las claves empleadas para la orientación eran únicamente proximales. Además, el conocimiento de la localización de la posición de los objetos entre memoria y reconocimiento se consideró solo de modo implícito, estableciendo la familiaridad como medida explícita a la que responder. Tenía además un reducido número de estímulos en pantalla, planteando una reducida carga a la MT. En este sentido, conviene recordar cómo las diferencias en The Boxes Room y ASMRT únicamente surgen en niveles de dificultad intermedios (Cánovas et al., 2008; Tascón et al., 2017). Pese a todo, este estudio ofrece una perspectiva interesante, y es la posibilidad de encontrar un funcionamiento cerebral diferentes según el sexo de los participantes apoyado en diferencias de funcionamiento interhemisférico (Alexander et al., 2002).

II

**PLANTEAMIENTO Y
OBJETIVOS**

2. Planteamiento y Objetivos

En base a las necesidades de investigación planteadas en la sección anterior, el objetivo principal de este trabajo es evaluar la relación entre la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial y la orientación espacial. Así mismo, se pretende comprobar la contribución de dos variables importantes en la memoria espacial en el rendimiento: el sexo y la edad (efecto del envejecimiento). Dichos objetivos se pusieron a prueba empleando tareas de realidad virtual de entornos complejos, enfocados en el espacio extrapersonal o navegable, y tareas informatizadas para la medición de la capacidad MT.

A raíz de ello, se plantean una serie de objetivos específicos secuenciales:

- a. Evaluar si la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial influye sobre los procesos de orientación en el espacio navegable.
- b. Comprobar si existen diferencias entre hombres y mujeres en la capacidad de la memoria de trabajo visuoespacial.
- c. Determinar si hombres y mujeres difieren en su rendimiento en la conducta de orientación espacial en entornos complejos, con mediación de la memoria de trabajo visuoespacial.
- d. Explorar si existen diferentes patrones de activación electroencefalográfica entre sexos al orientarse en el espacio extrapersonal, empleando la técnica de potenciales asociados a eventos.
- e. Comprobar si existen diferencias entre adultos jóvenes y mayores en la capacidad y funcionalidad de la memoria de trabajo visuoespacial.
- f. Conocer si jóvenes y mayores difieren en sus procesos de orientación espacial en los marcos allocéntrico y egocéntrico a nivel conductual, con mediación de la memoria de trabajo visuoespacial.
- g. Comprobar si el envejecimiento está relacionado con la dificultad de cambiar entre los marcos de referencia allocéntrico y egocéntrico, poniendo a prueba la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014), así como si la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial influye en este proceso.

Para garantizar el cumplimiento de estos objetivos, se planificaron una serie de experimentos secuenciales, los cuales son descritos brevemente a continuación:

- Se llevó a cabo un primer experimento focalizado en la comprobación de los tres primeros objetivos específicos a nivel conductual. Su concepción parte de la interrelación de las regiones cerebrales de la memoria de trabajo y la espacial (Sapiurka et al., 2016; Zielinski et al., 2019) y cómo la amplitud de memoria espacial es dependiente de diferencias individuales (Kessels et al., 2001). Así, se utilizó la Change Localization Task (Johnson et al., 2013) para medir la capacidad MT, y The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) para las capacidades espaciales, pudiendo establecer una relación entre ambos procesos a raíz de sus puntuaciones. Así mismo, se buscó esclarecer la tendencia contradictoria de resultados de dimorfismo en el espacio navegable (Coluccia y Louse, 2004) y las aparentes diferencias en capacidad MT entre hombres y mujeres (Parsons et al., 2005; González-Garrido et al., 2013), enlazando con el segundo y tercer objetivo específico.
- Considerando que el primer estudio era únicamente conductual, se diseñó un segundo experimento para evaluar el cuarto objetivo específico y extender los hallazgos para los tres anteriores. Se utilizó para ello la Change Localization Task (Johnson et al., 2013) y una adaptación del ASMRT (Tascón et al., 2017a) a ERPs, siguiendo las recomendaciones de Woodman (2010). Además de lo enunciado en el experimento previo, se tomó en cuenta el funcionamiento hemisférico diferencial entre hombres y mujeres (Persson et al., 2013), así como hallazgos de diferencias de activación en tareas espaciales (Murphy et al., 2009). Además, al compatibilizar el ASMRT con el registro ERP, se controlaron también en su diseño y en la composición muestral efectos potencialmente influyentes en el dimorfismo que generaban tendencias contradictorias en la literatura (Coluccia y Louse, 2004). Por ejemplo, se controló la influencia de la familiaridad, dificultad, tiempos de respuesta o nivel educativo (Gabriel et al., 2011; Hoffman et al., 2011; Tascón et al., 2017a; Nori et al., 2018) o una evaluación explícita de la localización de objetos (Murphy et al., 2009).

- Dado que los dos estudios anteriores únicamente se centraron en la estrategia alocéntrica y población joven, un tercer y último experimento tuvo como objetivo poner a prueba los tres últimos objetivos específicos, con especial incidencia en la hipótesis del déficit de cambio de estrategia de Harris y Wolbers (2012, 2014) en adultos mayores, utilizando las tareas del primer experimento. Se tomó en consideración la falta de procedimientos adecuados para evaluar el cambio entre estrategias en el espacio extrapersonal (Fernández-Baizán et al., 2019; Ladyka-Wojcik et al., 2021). Así, se configuró The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) para diseñar un procedimiento adecuado para el cumplimiento de los dos últimos objetivos específicos a nivel conductual. Se toma de referencia el mecanismo del circuito transformador del modelo de Bicanski y Burgess (2018) y su asociación con la corteza retrosplenial, deteriorada en adultos mayores (Daselaar et al., 2006; Ziontz et al., 2021). De este modo, se buscaba comprobar si las diferencias de capacidad podían afectar a este cambio entre estrategias y si esto variaba en función de la edad.

Los resultados de estos experimentos fueron publicados en diferentes revistas científicas de alto impacto en un periodo comprendido entre los años 2020 y 2022. Partiendo de la Normativa de Estudios Oficiales de Doctorado de la Universidad de Almería (artículos 23 y 24) se presenta este documento de tesis en la modalidad A (compendio de publicaciones). Esto toma en consideración que los artículos relacionados con los experimentos aquí descritos cumplen las condiciones mínimas consideradas en el artículo 24 de dicha normativa. Dichas condiciones establecen que al menos dos de las contribuciones aportadas se encuentren en la categoría A de la escala de valoración de los resultados de investigación contenida en el Plan Propio de Investigación y Transferencia 2022 (en su Anexo B), lo cual cumplen los artículos 2 y 3. La otra contribución (artículo 1) se encuentra en la categoría B, tal y como establece la normativa como criterio mínimo para su consideración.

A continuación, se presenta la relación de artículos que componen el compendio, tomando en consideración el indicador de factor de impacto (*Journal Impact Factor*, JIF) de *Journal Citation Reports* (JCR) de la empresa Clarivate Analytics como criterio para la

consideración de cada contribución dentro de la categoría correspondiente. Las tres secciones siguientes de la tesis (III a V) detallan cada estudio tal y como fueron publicados en las revistas correspondientes.

- 1. Contribución 1 (Artículo):** Castillo, J., Fernández, J. J., Baliyan, S., Ortells-Pareja, J. J., Ortells-Rodríguez, J. J., & Cimadevilla, J. M. (2020). Allocentric Spatial Memory Performance in a Virtual Reality-Based Task is Conditioned by Visuospatial Working Memory Capacity. *Brain Sciences*, 10(8), 552. doi:10.3390/brainsci10080552

Fecha de Envío: 17 de julio de 2020

Categoría de Revista JCR: Neurosciences

JCR Journal Impact Factor (JIF): 3.332 (Q2, JCR Year 2019)

Categoría de Mérito: Categoría B.
- 2. Contribución 2 (Artículo):** Castillo, J., Carmona, I., Commins, S., Fernández, S., Ortells, J. J., & Cimadevilla, J. M. (2021). Spatial Recognition Memory: Differential Brain Strategic Activation According to Sex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 736778. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.736778>

Fecha de Envío: 5 de julio de 2021

Categoría de Revista JCR: Behavioral Sciences

JCR Journal Impact Factor (JIF): 3.558 (Q1, JCR Year 2020)

Categoría de Mérito: Categoría A.
- 3. Contribución 3 (Artículo):** Castillo, J., León, I., Alcaraz-Iborra, M., & Cimadevilla, J. M. (2022). Aging: working memory capacity and spatial strategies in a virtual orientation task. *GeroScience*, 10.1007/s11357-022-00599-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00599-z>

Fecha de Envío: 4 de marzo de 2022

Categoría de Revista JCR: Geriatrics & Gerontology

JCR Journal Impact Factor (JIF): 7.713 (Q1, JCR Year 2020)

Categoría de Mérito: Categoría A.

III

ESTUDIO 1

*Allocentric Spatial Memory Performance in a
Virtual Reality-Based Task is Conditioned by
Visuospatial Working Memory Capacity*

Article

Allocentric Spatial Memory Performance in a Virtual Reality-Based Task is Conditioned by Visuospatial Working Memory Capacity

Joaquín Castillo Escamilla ^{1,2} , José Javier Fernández Castro ¹, Shishir Baliyan ³,
Juan José Ortells-Pareja ¹, Juan José Ortells Rodríguez ^{1,2} and José Manuel Cimadevilla ^{1,2,*}

¹ Department of Psychology, University of Almeria, Carretera de Sacramento s/n, C.P. 04120 Almeria, Spain; adx94@yahoo.es (J.C.E.); castro_ual@hotmail.com (J.J.F.C.); jjortells@hotmail.com (J.J.O.-P.); jortells@ual.es (J.J.O.R.)

² Health Research Center, University of Almeria, Carretera de Sacramento s/n, C.P. 04120 Almeria, Spain

³ Department of Psychobiology, UNED, Calle Juan del Rosal, 10, C.P. 28040 Madrid, Spain; shishirbaliyan@gmail.com

* Correspondence: jcimadev@ual.es

Received: 17 July 2020; Accepted: 11 August 2020; Published: 13 August 2020



Abstract: Traditionally, the medial temporal lobe has been considered a key brain region for spatial memory. Nevertheless, executive functions, such as working memory, also play an important role in complex behaviors, such as spatial navigation. Thus, the main goal of this study is to clarify the relationship between working memory capacity and spatial memory performance. Spatial memory was assessed using a virtual reality-based procedure, the Boxes Room task, and the visual working memory with the computer-based Change Localization Task. One hundred and twenty-three ($n = 123$) participants took part in this study. Analysis of Covariance (ANCOVA) revealed a statistically significant relationship between working memory capacity and spatial abilities. Thereafter, two subgroups $n = 60$, were formed according to their performance in the working memory task (1st and 4th quartiles, $n = 30$ each). Results demonstrate that participants with high working memory capacity committed fewer mistakes in the spatial task compared to the low working memory capacity group. Both groups improved their performance through repeated trials of the spatial task, thus showing that they could learn spatial layouts independent of their working memory capacity. In conclusion, these findings support that spatial memory performance is directly related to working memory skills. This could be relevant for spatial memory assessment in brain lesioned patients.

Keywords: spatial orientation; navigation; spatial learning; hippocampus; executive functions

1. Introduction

Spatial memory is a basic ability used to properly orientate ourselves in our environmental surroundings. It involves a complex network, affecting frontal, and parietal and occipital areas [1]. Specifically, the hippocampal system is one of the most important structures in this network [2–4] and a malfunction in this system can lead to inefficient cognitive mapping, navigational problems, or topographical disorientation, especially when using allocentric spatial representations based on the knowledge about spatial stimuli available in the environment [5,6].

In recent years, different studies have further explored the frontotemporal network's central role in spatial memory performance [7–9]. This frontal function allows us to actively manipulate information for executing complex tasks [10] and favors the maintenance of relevant information while discarding that regarded as irrelevant [11]. Both regions, medial-temporal and frontal, are directly and indirectly connected [12]. Thus, temporal lobe dynamics are suggested to modulate prefrontal physiology and

functions. Common networks between working memory (WM) and spatial memory circuits are involved in a delayed match-to sample WM task [13]. This relationship is bidirectional, since it is generally accepted that deficits affecting the temporal lobe function, such as Alzheimer's disease or schizophrenia, influence performance in WM tasks, resulting in lower scores [14,15]. Conversely, a deficit in working memory capabilities (WMC) could cause spatial alterations, preventing the execution of optimal search strategies [16].

It has also been consistently reported that spatial memory span varies significantly across individuals [17], which is also applicable to precision in spatial memory representation [18]. Searching for reliable methods to determine the spatial working memory span in each individual, the Change Localization Task [19] was used, wherein subjects had to detect the color change in one of four circles presented. Performance in this task seems to provide an accurate measure of the amount of information available in the short-term storage system [19] and it has shown strong correlations with different measures of higher cognitive abilities [19–21].

Furthermore, spatial memory assessment has significantly expanded with the development of virtual reality-based tasks. These tests have proven to be very sensitive to behavioral disturbances and have been successfully applied to different samples [22–27]. An example of this paradigm is the Boxes Room task [28], a virtual reality active navigation task based on allocentric spatial cues. One of its main advantages is the feasibility to be adapted into a variety of difficulty levels, which, alongside free navigation, further contributes to disclose differences in spatial memory when compared to traditional tasks [27,29].

Accordingly, the main goal of our study was to explore the potential relationship between working memory capacity and spatial memory performance in an allocentric spatial memory task. Hence, hypothesizing that achievements in one domain would affect another, participants were compared in the Boxes Room task, taking into account their WM capacity in the Change Localization Task. Following previous evidences [18,30], we hypothesized that participants with a higher WM capacity should obtain better scores in the spatial task.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

One hundred and six women ($n = 106$; \bar{X} age = 21.33; $SD = 4.82$) and seventeen men ($n = 17$; \bar{X} age = 19.41; $SD = 2.37$), all of them undergraduate students from the University of Almeria, were recruited to participate in the study. They had normal or corrected vision at the moment of the assessment. Some exclusion variables were considered: diagnose of psychological or psychiatry disorders, drug consumption, traumatism, or any other condition that could interfere with the performance. The participants were informed in advance about the aims and procedures of the experiment. All participants gave written consent and were informed that they were free to leave the experiment at any time. The study was approved by the Ethical Committee of the University of Almeria and conducted in accordance with the Board of the European Community 2001/20/EC and the Helsinki Declaration for Biomedical Research Involving Human Beings. Research hypotheses were not revealed to participants.

2.2. Procedure

All participants were tested individually and received verbal and written instructions before each test. Tests were administered in the following order: interview, Change Localization Task, and The Boxes Room task. The full procedure lasted about 30 min.

- Working memory capacity

The Change Localization Task [19–21] was used to assess working memory capacity (WMC). The task was designed using the *ePrime 2.0* software (Psychology Software Tools) and executed in a

portable computer. Viewing distance was approximately 60 cm. Figure 1 represents the sequence of events presented in each trial.

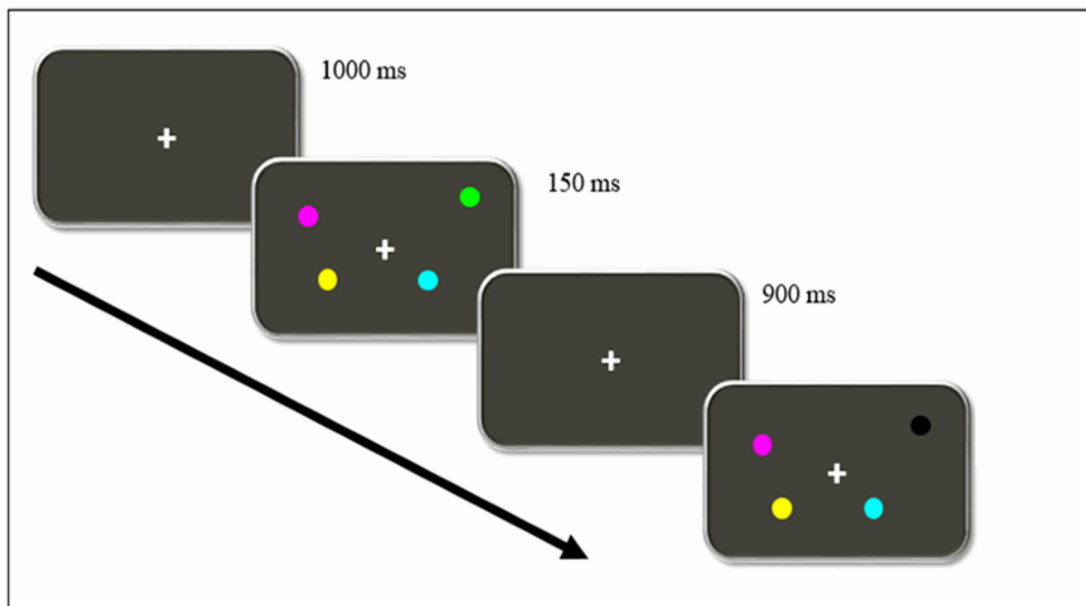


Figure 1. Timeline of events of a single trial in the Change Localization Task. Participants must identify which circle changed its colors between each exposure. In this example, they must point the mouse to the black circle.

Firstly, a fixation point was presented for 1000 ms on the screen. After that, four colored circles were shown for 150 ms. Minimal radius from the fixation point to the closest stimulus was $3,36^\circ$, and $6,24^\circ$ for the farthest. All four circles were differently colored (orange, green yellow, cyan, magenta, blue, red, white, and black). Afterward, the initial black screen was shown again for 900 ms, followed by another set of four circles, whose colors and positions were the same as those in the previous set except for one, which was colored differently. The participants were to choose, using the laptop mouse, which of the four circles had changed their color.

An initial practice block, consisting of 12 trials, was executed in order to familiarize participants with the flow of the task and instructions. Feedback of their performance was given to participants. After a while, participants performed two consecutive experimental blocks of 32 trials per block, with an interval break between the experimental blocks. The task lasted about 8 to 10 min, and the total number of correct responses and errors were registered.

- Spatial memory

The Boxes Room [28] is a virtual spatial memory task consisting in a room with 16 brown boxes in a 4×4 disposition. Inside the room, there are several stimuli that disambiguate spatial locations, including a door, a window, and several pictures. Participants can navigate through the room to reach different boxes by means of a joystick.

The goal is to find the position of 5 rewarded boxes located always in the same place during the experiment. A box can be opened by hovering the cursor over it and pressing the joystick button. If the box was rewarded, it changed its color from brown to green and a pleasant melody sounded. In contrast, if the box opened was incorrect, it turned to red color followed by an unpleasant melody sound. The four cardinal points were used as starting positions changing semi-randomly, avoiding egocentric solutions of the task. Participants were not informed about spatial strategies or the position of the reward boxes.

Before starting, participants were given written instructions of the general procedure of the task, and indications on how to use the joystick to move and open boxes inside the virtual room. The task consisted of 10 trials. The trial ended when all rewarded boxes were found or when 150 s had elapsed. The number of errors were registered. A layout of the experimental environment is presented in the Figure 2.



Figure 2. The Boxes Room Task. Participants explore the room using a joystick. The rewarded boxes turn green when located, whereas non rewarded boxes turn red. Unopen boxes remain brown. Several stimuli help to disambiguate spatial locations, such as a door, a window, and pictures hanging on the walls.

2.3. Statistical Procedure

Before the proper data analysis, the K-index for each participant in the Change Localization Task was calculated. The proportion of correct responses from each participant was multiplied by four in order to calculate their visual working memory capacity represented by a K-index, based on the Pachsler/Cowan equation [31]. It is designed to identify the number of items present in WM based on hit and false alarm rates. The proportion of correct responses was multiplied by four (equaling the number of stimuli) to obtain the K-Index as the WMC reference. This equals the mean number of colored circles memorized by a participant. Therefore, the scores ranged from 0 to 4 (see [21]). All participants were above chance level for the task.

Trials in the Boxes Room task were grouped in three blocks to reduce data dispersion (Block 1 = trials 2–4; Block 2 = trials 5–7; Block 3 = trials 8–10). The first trial was performed randomly, since participants did not initially know the location of the rewarded boxes. Thus, the first trial was discarded from subsequent analyses to avoid its interference.

A repeated measures ANOVA (Gender \times Block) was run to determine if there is a relationship between spatial memory and gender. Thereafter, in order to know whether participants' performance in the spatial memory task was modulated by individual differences in WMC, we conducted a further

analysis of covariance (ANCOVA) treating trial Blocks in the spatial memory task as a within-subjects factor, and WMC (K scores) as a continuous covariate variable. For similar analyses see [21,32,33].

In order to classify participants based on their WMC for comparisons in their spatial memory performance, we used an extreme-groups design approach [34,35]. Therefore, participants who scored, respectively, in the upper ($K > 3.3$) and lower ($K < 2.88$) quartiles in the Change Localization task of our overall sample, formed the “High-WMC” and “Low-WMC” groups, respectively. A student T test was applied to check whether differences between the WMC groups were statistically significant and, thus, effectively represented different WMC levels.

Finally, a further, more specific ANOVA with those WMC subgroups was run, treating the Block of trials (three blocks) as a within-participants factor, and WMC (High vs. Low groups) as a between-subjects variable. Statistical analyses were run using the program *IBM SPSS* (Version 22) with a significance level of $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Comparisons Regarding Gender

A repeated measures ANOVA was applied to the number of errors in the spatial memory task (Gender—male or female \times Block of trials) with repeated measures in the last variable and with K index as a co-variable. Normality criteria were not met by any Block \times Gender combination with the Shapiro–Wilk procedure ($p < 0.050$). The Box’s Test for Equivalence of Covariance Matrices was not statistically significant ($p = 0.612$), supporting the null hypothesis of covariance matrixes equality. The Mauchly Sphericity Test was not fulfilled for Block ($\chi^2(2) = 0.82, p = 0.000$). Considering this, we chose multivariate statistics for the analyses. There was no effect of Block ($F(2,119) = 2.30; p = 0.105$), or Gender ($F(1,20) = 0.84; p = 0.361$) or the interaction of Gender \times Block ($F(2,119) = 0.137; p = 0.872$). There was a main effect of the K co-variation ($F(1,120) = 5.68; p = 0.019$). Thus, all participants ($n = 123$) were considered in the subsequent analyses regardless of their gender.

A Pearson correlation between the K-index in the change localization task and the mean number of errors in the Boxes Room Task was estimated. A negative significant correlation between the K-index and the mean number of errors was found ($r = -0.221, p = 0.014$). Hence, a higher WMC would be associated with fewer errors in the spatial memory task. See Table 1 for the complete correlation chart for each block of trials, and Figure 3 for data dispersion.

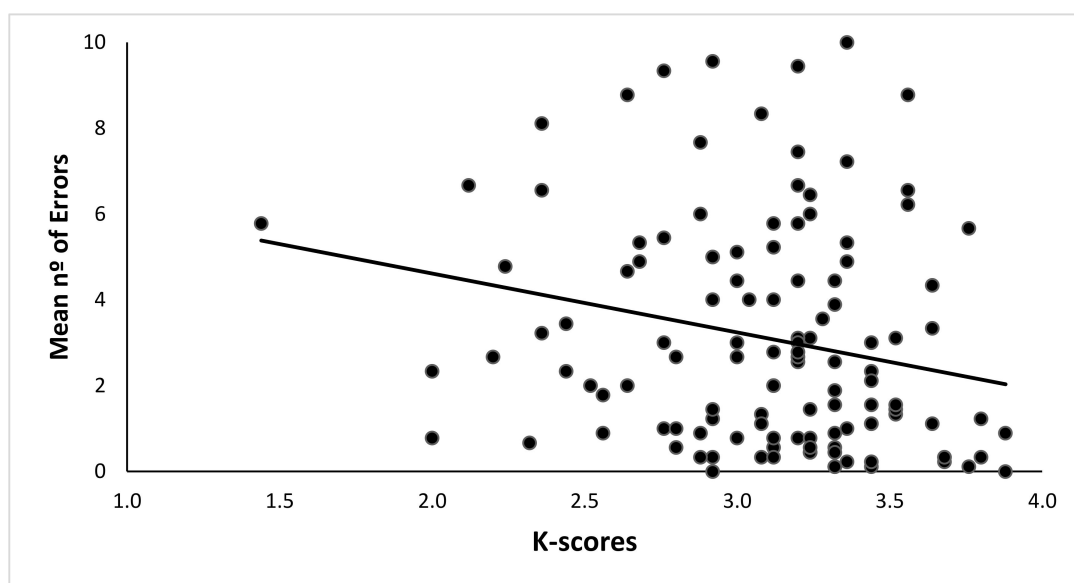


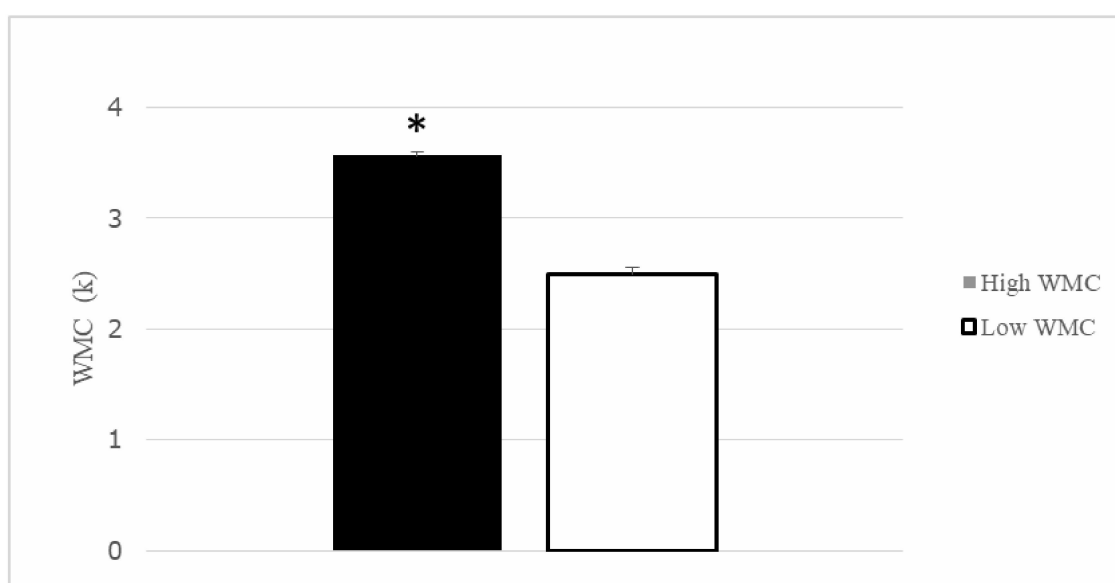
Figure 3. Dispersion of mean number of errors in the Spatial Memory Task due to the K-index. High K indexes are correlated with better performance, and thus, a smaller number of errors were made.

Table 1. Correlation between the K-Index from the Change Location Task and Trial Blocks in the Boxes Room Task.

	Block 1 (Trials 2–4)	Block 2 (Trials 5–7)	Block 3 (Trials 8–10)
K-Index	−0.176	−0.237	−0.180
Significance	0.051	0.008	0.046

3.2. WMC and Spatial Memory Performance

After the division in quartiles for the K-index, thirty participants were included in the Q1 (>3.36), composing the High WMC group ($\bar{X} = 3.57$, $SD = 0.155$), and the other thirty participants formed the Q4 (<2.88) or low WMC group ($\bar{X} = 2.50$, $SD = 0.321$). Both groups differed in their performance in the Change Localization task ($t(58) = 16.43$, $p < 0.001$) (see Figure 4). The remaining participants from Q2 and Q3 were not considered in the subsequent analysis.

**Figure 4.** Working Memory Capacity (K index) for the Higher and Lower working memory capabilities (WMC) participants. Groups differed in their WMC. Mean + SEM. * $p < 0.05$.

A repeated measures ANOVA was applied to the number of errors in the spatial memory task, (Group—high vs. low WMC- × Block of trials), with repeated measures in the last variable. Normality assumption through Shapiro–Wilk procedure was met only for the low WMC group in the first block of trials ($p = 0.400$) but not of the rest of Block × WMC combinations ($p < 0.050$). Box’s Test for Equivalence of Covariance Matrices was not statistically significant ($p = 0.130$), which supports the null hypothesis of covariance matrix equality. The Mauchly Sphericity Test was not fulfilled for Block ($\chi^2(2) = 0.819$, $p = 0.003$). Thus, results were interpreted using multivariate statistics. There was a significant main effect in Group ($F(1,58) = 5.73$, $p = 0.020$, $\eta^2 = 0.090$), such that Low-WMC participants showed a higher error rate in the spatial memory task ($\bar{X} = 4.15$) than High-WMC participants ($\bar{X} = 2.45$). The main effect of the Block of trials was also significant ($F(2,57) = 39.64$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.582$). Post-hoc analyses using the Bonferroni procedure revealed that participants committed more errors in the first block ($\bar{X} = 5.05$; $SD = 3.04$), when compared to the second block ($\bar{X} = 2.83$; $SD = 3.32$; $p = 0.00$) and the third block ($\bar{X} = 2.03$; $SD = 3.10$; $p = 0.00$). Second and third block error scores also differed ($p = 0.006$), with more errors in the former compared to the latter (see Figure 5).

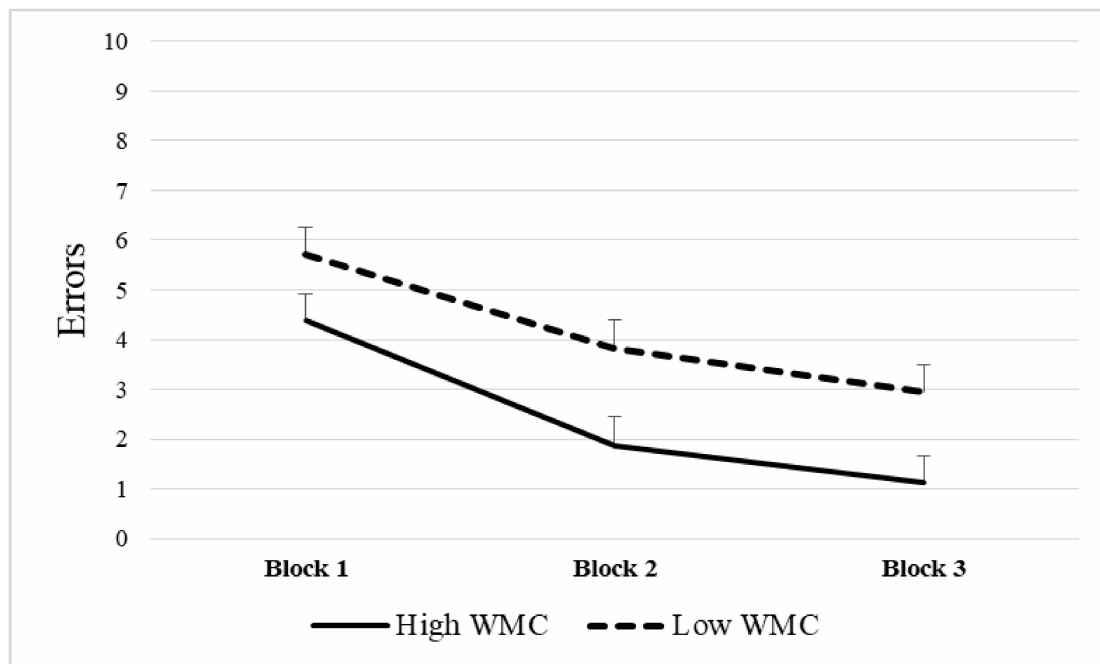


Figure 5. Mean number of errors in The Boxes Room task according to working memory capacity (WMC). Note that higher WMC was related to better performance in the task through the different blocks of trials. Mean + SEM.

4. Discussion

The main goal of this study was to determine the relationship between visual working memory capacity (WMC) and performance in an allocentric spatial memory task. Our study demonstrated that participants with a higher visual WM performance committed fewer errors than those with a lower WMC, thus confirming the tendency found in the initial ANCOVA and correlational analyses. Accordingly, visual WM skills are related to the functionality of neural circuits involved in spatial memory performance in an active navigation task.

To determine WMC abilities, we used the Change Localization Task [19–21], which measures visual working memory performance. It is worth noting that this simple task is a pure index of our short-term buffer [19]. The measures obtained by changing detection/localization tasks have shown a strong relationship with other higher cognition measures such as attention control, maintenance, and retrieval of different types of memories [20,36]. The Change Localization Task has no time limit and requires a reduced number of trials to obtain reliable results, reducing fatigue, which could produce an impact on performance [37]. The guessing effect is also reduced because its chance level is 25%. In addition, the type of stimuli used do not allow the use of verbal coding strategies [21]. Using colored circles also favors precision in performance [38]. In our study, two groups were formed with those scoring in Q1 and Q4. Groups differed between themselves in this domain, and thus, represented differences in WM capacity. It is important to consider that the extreme-groups methodology for dividing participants in their WMC have some limitations for extrapolations in the general population [31].

Moreover, spatial memory performance was assessed with the Boxes Room Task [28]. This is a virtual reality-based task developed in our laboratory and applied to several populations during the last ten years [25,29,39,40], showing a good sensitivity to discriminate between groups in a variety of domains [27,41,42].

In our study, WM capacities of participants were related to a differential number of errors in the Boxes Room task, with a significant negative correlation between the K-index and the mean number of errors (total and per block). Furthermore, a main effect of Group in the repeated measures ANOVA was found. Thus, high WMC participants outperformed those with lower WMC. It is also worthy to note

that both groups (high WMC and low WMC) improved their performance as stated by the significant main effect of Block, since the number of errors decreased with training after a few trials, as the first block of trials (2–4) showed a higher number of errors compared to the second (5–7) and third (8–10), which also differed between them. According to this, 10 trials were more than enough to learn the task regardless of WMC. This tendency states that the learning process is different through trials. Thus, in the initial trials, it is necessary to learn the context and relationships between the cues available and the rewarded positions, as expected from the allocentric strategy [5]. It is at this early stage when the spatial relationships between the different cues are encoded, enhancing the cognitive demands, and impacting performance. Once spatial information is acquired, the task becomes less demanding and more automatic, as participants become familiar with stimuli and procedure, resulting in fewer errors [43]. Thus, the WMC is effectively indicating the ability of our participants to maintain and manage information required for accurate orientation. It is necessary to highlight that, as suggested by previous works [44], a better WMC could be required for transforming spatial cues into stable representations and keeping track of them. Furthermore, this process is essential in this spatial memory task, since egocentric solutions are avoided by changing semi-randomly the starting point. Hence, participants had to determine their position in the room to effectively locate the rewarded positions.

Motivational or attentional processes could account for group differences. However, different factors should be considered. The whole experiment lasted about 30 min. Accordingly, young students had no time to get fatigued. The score of the low WMC group in the Change Localization task indicates that their performance was clearly over the chance level (see Figure 3). In addition, both groups improved in the spatial task reducing the number of errors to levels incompatible with the lack of motivation or attention.

Our results suggest that frontoparietal networks involved in visual working-memory are directly related to spatial memory abilities that depend on a wide network, including the hippocampal system, as supported by previous evidence. Hence, the medial prefrontal cortex has a role in the retrieval of remote spatial memories [45]. Precisely, the ventromedial prefrontal cortex would be implicated in integrating information represented in the hippocampus, and, subsequently, would suppress irrelevant information based on these integrations. Notice that both structures are involved in working memory processes and that they show activation in working memory demanding tasks in humans [46]. This interaction is explained by the direct and indirect connections [12] and the theta band connection between both structures [46,47].

In addition, it was reported that prefrontal lesions modified the activity of hippocampal place cells, reducing the mean firing rate and stability of the firing fields across time [48]. This could affect behavior, since prefrontal cortex underperformance would increase noise and irrelevant information by disinhibiting the control of incoming signals entering the hippocampus [49]. Other authors proposed a model of distributed spatial cognition system: the hippocampal system would provide redundant spatial representations required for navigation and the prefrontal cortex would elaborate a more complex representation, including emotional, motivational, and reward-dependent information [50]. Thus, the prefrontal cortex damage would be related to failures in topological representation and action selection.

Some other studies have addressed the relationship between frontal and temporal regions by disconnecting hippocampal and prefrontal areas in rats. These works demonstrated that bilateral lesions of either prefrontal cortex or hippocampus can cause a memory deficit and topographical disorientation [51,52].

Furthermore, many other areas contribute to visual working memory capacity such as the visual and parietal cortices or even subcortical structures (for a review see [53]). It would be simplistic to reduce the influence on the prefrontal cortex.

Finally, it is important to consider that spatial memory has been generally considered sexually dimorphic [22,54–56]. However, no differences were found in our study due to gender, contradicting these claims. It should be noted that sexual dimorphism could also be modulated by familiarity and

time of exposition to stimuli [57], difficulty level [58], or age [59], explaining the lack of differences. An important limitation of this study is the unbalanced number of men and women included. Due to a limitation in recruiting men as a result of a limited availability, the proportion between both genders is highly favorable to women, which suggests being cautious about the extrapolation of our data in this domain.

5. Conclusions

Our results provide additional behavioral evidence to prefrontal cortex-temporal lobe relationship. Inter-individual differences in visual WM modulates the spatial memory performance, supporting previous functional and anatomical findings in favor of a neural link between the mentioned brain regions. This is especially relevant in neuropsychological studies with brain lesioned patients since they suggest that other cognitive functions could account for spatial memory performance.

Author Contributions: J.C.E.: Investigation, writing original draft, resources; J.J.F.C.: Investigation, writing original draft, resources; S.B.: Investigation, writing original draft, resources; J.J.O.-P.: Investigation, methodology, resources; J.J.O.R.: Conceptualization, methodology, supervision, writing review and editing, funding acquisition; J.M.C.: Conceptualization, methodology, supervision, writing review and editing, funding acquisition. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by MICIU [PGC2018-101680-B-I00].

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Nemmi, F.; Boccia, M.; Piccardi, L.; Galati, G.; Guariglia, C. Segregation of neural circuits involved in spatial learning in reaching and navigational space. *Neuropsychologia* **2013**, *51*, 1561–1570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Byrne, P.; Becker, S.; Burgess, N. Remembering the past and imagining the future: A neural model of spatial memory and imagery. *Psychol. Rev.* **2007**, *114*, 340–375. [[CrossRef](#)]
3. Morris, R.G.M.; Garrud, P.; Rawlins, J.N.P.; O’Keefe, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* **1982**, *297*, 681–683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. O’Keefe, J.; Nadel, L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*; Clarendon Press: Oxford, UK, 1978.
5. Gallistel, C.R. *The Organization of Learning*; MIT Press: Cambridge, MA, USA, 1990.
6. Hartley, T.; Lever, C.; Burgess, N.; O’Keefe, J. Space in the brain: How the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **2014**, *369*, 20120510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Gordon, J.A. Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2011**, *21*, 486–491. [[CrossRef](#)]
8. Sapiurka, M.; Squire, L.R.; Clark, R.E. Distinct roles of hippocampus and medial prefrontal cortex in spatial and nonspatial memory. *Hippocampus* **2016**, *26*, 1515–1524. [[CrossRef](#)]
9. Zielinski, M.C.; Shin, J.D.; Jadhav, S.P. Coherent Coding of Spatial Position Mediated by Theta Oscillations in the Hippocampus and Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* **2019**, *39*, 4550–4565. [[CrossRef](#)]
10. Wilhelm, O.; Hildebrandt, A.; Oberauer, K. What is working memory capacity, and how can we measure it? *Front. Psychol.* **2013**, *4*, 433. [[CrossRef](#)]
11. Kane, M.J.; Engle, R.W. Working-memory capacity and the control of attention: The contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2003**, *132*, 47–70. [[CrossRef](#)]
12. Vertes, R.P. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* **2006**, *142*, 1–20. [[CrossRef](#)]
13. Bergmann, H.C.; Daselaar, S.M.; Fernández, G.; Kessels, R.P.C. Neural substrates of successful working memory and long-term memory formation in a relational spatial memory task. *Cogn. Process.* **2016**, *17*, 377–387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Belder, M.D.; Santens, P.; Sieben, A.; Fias, W. Impaired Processing of Serial Order Determines Working Memory Impairments in Alzheimer’s Disease. *J. Alzheimers Dis.* **2017**, *59*, 1171–1186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Wilkins, L.K.; Girard, T.A.; Herdman, K.A.; Christensen, B.K.; King, J.; Kiang, M.; Bohbot, V.D. Hippocampal activation and memory performance in schizophrenia depend on strategy use in a virtual maze. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2017**, *268*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Steele, S.D.; Minshew, N.J.; Luna, B.; Sweeney, J.A. Spatial Working Memory Deficits in Autism. *J. Autism. Dev. Disord.* **2006**, *37*, 605–612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Kessels, R.P.; Haan, E.H.D.; Kappelle, L.; Postma, A. Varieties of human spatial memory: A meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res. Rev.* **2001**, *35*, 295–303. [[CrossRef](#)]
18. Schurgin, M.W.; Flombaum, J.I. How undistorted spatial memories can produce distorted responses. *Atten. Percept. Psychophys.* **2014**, *76*, 1371–1380. [[CrossRef](#)]
19. Johnson, M.K.; Mcmahon, R.P.; Robinson, B.M.; Harvey, A.N.; Hahn, B.; Leonard, C.J.; Luck, S.J.; Gold, J.M. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology* **2013**, *27*, 220–229. [[CrossRef](#)]
20. Noguera, C.; Fernández, S.; Álvarez, D.; Carmona, E.; Mari-Beffa, P.; Ortells, J.J. The implementation of expectancy-based strategic processes is delayed in normal aging. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214322. [[CrossRef](#)]
21. Ortells, J.J.; Fockert, J.W.D.; Romera, N.; Fernández, S. Expectancy-Based Strategic Processes Are Influenced by Spatial Working Memory Load and Individual Differences in Working Memory Capacity. *Front. Psychol.* **2018**, *9*, 1239. [[CrossRef](#)]
22. Astur, R.S.; Tropp, J.; Sava, S.; Constable, R.; Markus, E.J. Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation. *Behav. Brain Res.* **2004**, *151*, 103–115. [[CrossRef](#)]
23. Tascón, L.; Castillo, J.; León, I.; Cimadevilla, J.M. Walking and non-walking space in an equivalent virtual reality task: Sexual dimorphism and aging decline of spatial abilities. *Behav. Brain Res.* **2018**, *347*, 201–208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Moodley, K.; Minati, L.; Contarino, V.; Prioni, S.; Wood, R.; Cooper, R.; D’Incerti, L.; Tagliavini, F.; Chan, D. Diagnostic differentiation of mild cognitive impairment due to Alzheimers disease using a hippocampus-dependent test of spatial memory. *Hippocampus* **2015**, *25*, 939–951. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Rosas, K.; Parrón, I.; Serrano, P.; Cimadevilla, J.M. Spatial recognition memory in a virtual reality task is altered in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2013**, *28*, 227–231. [[CrossRef](#)]
26. Lind, S.E.; Williams, D.M.; Raber, J.; Peel, A.; Bowler, D.M. Spatial navigation impairments among intellectually high-functioning adults with autism spectrum disorder: Exploring relations with theory of mind, episodic memory, and episodic future thinking. *J. Abnorm. Psychol.* **2013**, *122*, 1189–1199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Canovas, R.; Leon, I.; Roldan, M.D.; Astur, R.; Cimadevilla, J.M. Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia. *Rheumatology* **2009**, *48*, 1273–1278. [[CrossRef](#)]
28. Cánovas, R.; Espínola, M.; Iribarne, L.; Cimadevilla, J.M. A new virtual task to evaluate human place learning. *Behav. Brain Res.* **2008**, *190*, 112–118. [[CrossRef](#)]
29. León, I.; Tascón, L.; Ortells-Pareja, J.J.; Cimadevilla, J.M. Virtual reality assessment of walking and non-walking space in men and women with virtual reality-based tasks. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0204995. [[CrossRef](#)]
30. Marchette, S.A.; Sever, M.W.; Flombaum, J.I.; Shelton, A.L. Individual Differences in Representational Precision Predict Spatial Working Memory Span. *Spat. Cogn. Comput.* **2015**, *15*, 308–328. [[CrossRef](#)]
31. Cowan, N.; Elliott, E.M.; Saults, J.S.; Morey, C.C.; Mattox, S.; Hismjatullina, A.; Conway, A.R. On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn. Psychol.* **2005**, *51*, 42–100. [[CrossRef](#)]
32. Hutchison, K.A. Attentional Control and the relatedness proportion effects on semantic priming. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2007**, *33*, 645–662. [[CrossRef](#)]
33. Richmond, L.L.; Redick, T.S.; Braver, T.S. Remembering to prepare: The benefits (and costs) of high working memory capacity. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2015**, *41*, 1764–1777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Engle, R. Role of Working-Memory Capacity in Cognitive Control. *Curr. Anthr.* **2010**, *51*, S17–S26. [[CrossRef](#)]
35. Conway, A.; Kane, M.; Bunting, M.; Hambrick, Z.; Wilhelm, O.; Engle, R. Working memory span task: A methodological review and user’s guide. *Psychol. Bull. Rev.* **2005**, *12*, 769–786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Shipstead, Z.; Lindsey, D.R.; Marshall, R.L.; Engle, R.W. The mechanisms of working memory capacity: Primary memory, secondary memory, and attention control. *J. Mem. Lang.* **2014**, *72*, 116–141. [[CrossRef](#)]
37. Hockey, R. *The Psychology of Fatigue: Work, Effort and Control*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2014.

38. Wurm, L.H.; Legge, G.E.; Isenberg, L.M.; Luebker, A. Color improves object recognition in normal and low vision. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* **1993**, *19*, 899–911. [[CrossRef](#)]
39. Cánovas, M.R.; Cimadevilla, J.M. Sexual orientation and spatial memory. *Psicothema* **2011**, *23*, 752–758.
40. Sánchez-Horcajo, R.; Llamas-Alonso, J.; Cimadevilla, J.M. Practice of Aerobic Sports is Associated with Better Spatial Memory in Adults and Older Men. *Exp. Aging Res.* **2015**, *41*, 193–203. [[CrossRef](#)]
41. Cimadevilla, J.M.; Lizana, J.R.; Roldán, M.D.; Cánovas, R.; Rodríguez, E. Spatial memory alterations in children with epilepsy of genetic origin or unknown cause. *Epileptic Disord.* **2014**, *16*, 203–207. [[CrossRef](#)]
42. León, I.; Cimadevilla, J.M.; Tascón, L. Developmental gender differences in children in a virtual spatial memory task. *Neuropsychology* **2014**, *28*, 485–495. [[CrossRef](#)]
43. Chamizo, V.D. Spatial learning: Conditions and basic effects. *Psicologica* **2002**, *23*, 33–57.
44. Wolbers, T.; Hegarty, M. What determines our navigational abilities? *Trends Cogn. Sci.* **2010**, *14*, 138–146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Nieuwenhuis, I.L.; Takashima, A. The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. *Behav. Brain Res.* **2011**, *218*, 325–334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Hyman, J.M.; Zilli, E.A.; Paley, A.M.; Hasselmo, M.E. Working Memory Performance Correlates with Prefrontal-Hippocampal Theta Interactions but not with Prefrontal Neuron Firing Rates. *Front. Integr. Neurosci.* **2010**, *4*, 2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Jones, M.W.; Wilson, M.A. Theta Rhythms Coordinate Hippocampal–Prefrontal Interactions in a Spatial Memory Task. *PLoS Biol.* **2005**, *3*, e402. [[CrossRef](#)]
48. Kyd, R.J.; Bilkey, D.K. Prefrontal cortex lesions modify the spatial properties of hippocampal place cells. *Cereb. Cortex.* **2003**, *13*, 444–451. [[CrossRef](#)]
49. Shimamura, A.P. The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology* **2000**, *28*, 207–218. [[CrossRef](#)]
50. Martinet, L.-E.; Sheynikhovich, D.; Benchenane, K.; Arleo, A. Spatial Learning and Action Planning in a Prefrontal Cortical Network Model. *PLoS Comput. Biol.* **2011**, *7*, e1002045. [[CrossRef](#)]
51. Barker, G.R.I.; Bird, F.; Alexander, V.; Warburton, E.C. Recognition Memory for Objects, Place, and Temporal Order: A Disconnection Analysis of the Role of the Medial Prefrontal Cortex and Perirhinal Cortex. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 2948–2957. [[CrossRef](#)]
52. Barker, G.R.I.; Banks, P.J.; Scott, H.; Ralph, G.S.; Mitrophanous, K.A.; Wong, L.-F.; Bashir, Z.; Uney, J.B.; Warburton, E.C. Separate elements of episodic memory subserved by distinct hippocampal–prefrontal connections. *Nat. Neurosci.* **2017**, *20*, 242–250. [[CrossRef](#)]
53. Fallon, S.J.; Zokaei, N.; Husain, M. Causes and consequences of limitations in visual working memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2016**, *1369*, 40–54. [[CrossRef](#)]
54. León, I.; Tascón, L.; Cimadevilla, J.M. Age and gender-related differences in a spatial memory task in humans. *Behav. Brain Res.* **2016**, *306*, 8–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Cánovas, R.; García, R.F.; Cimadevilla, J.M. Effect of reference frames and number of cues available on the spatial orientation of males and females in a virtual memory task. *Behav. Brain Res.* **2011**, *216*, 116–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Chai, X.J.; Jacobs, L.F. Effects of cue types on sex differences in human spatial memory. *Behav. Brain Res.* **2010**, *208*, 336–342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Nori, R.; Piccardi, L.; Maialetti, A.; Goro, M.; Rossetti, A.; Argento, O.; Guariglia, C. No Gender Differences in Egocentric and Allocentric Environmental Transformation after Compensating for Male Advantage by Manipulating Familiarity. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Tascón, L.; León, I.; Cimadevilla, J.M. Viewpoint-related gender differences in a spatial recognition task. *Learn. Individ. Differ.* **2016**, *50*, 270–274. [[CrossRef](#)]
59. Moffat, S.D.; Resnick, S.M. Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. *Behav. Neurosci.* **2002**, *116*, 851–859. [[CrossRef](#)]



IV

ESTUDIO 2

Spatial Recognition Memory: Differential Brain

Strategic Activation According to Sex



Spatial Recognition Memory: Differential Brain Strategic Activation According to Sex

Joaquín Castillo^{1,2}, Isabel Carmona^{1,2}, Sean Commins³, Sergio Fernández^{1,2}, Juan José Ortells^{1,2} and José Manuel Cimadevilla^{1,2*}

¹ Department of Psychology, University of Almería, Almería, Spain, ² Health Research Center, University of Almería, Almería, Spain, ³ Department of Psychology, Maynooth University, Kildare, Ireland

OPEN ACCESS

Edited by:

Tom V. Smulders,
Newcastle University, United Kingdom

Reviewed by:

Marta Méndez,
University of Oviedo, Spain
Emiliano Merlo,
University of Sussex, United Kingdom

*Correspondence:

José Manuel Cimadevilla
jcimadev@ual.es

Specialty section:

This article was submitted to
Learning and Memory,
a section of the journal
Frontiers in Behavioral Neuroscience

Received: 05 July 2021

Accepted: 11 August 2021

Published: 01 September 2021

Citation:

Castillo J, Carmona I,
Commins S, Fernández S, Ortells JJ
and Cimadevilla JM (2021) Spatial
Recognition Memory: Differential
Brain Strategic Activation According
to Sex.
Front. Behav. Neurosci. 15:736778.
doi: 10.3389/fnbeh.2021.736778

Human spatial memory research has significantly progressed since the development of computerized tasks, with many studies examining sex-related performances. However, few studies explore the underlying electrophysiological correlates according to sex. In this study event-related potentials were compared between male and female participants during the performance of an allocentric spatial recognition task. Twenty-nine university students took part in the research. Results showed that while general performance was similar in both sexes, the brain of males and females displayed a differential activation. Males showed increased N200 modulation than females in the three phases of memory process (encoding, maintenance, and retrieval). Meanwhile females showed increased activation of P300 in the three phases of memory process compared to males. In addition, females exhibited more negative slow wave (NSW) activity during the encoding phase. These differences are discussed in terms of attentional control and the allocation of attentional resources during spatial processing. Our findings demonstrate that sex modulates the resources recruited to performed this spatial task.

Keywords: spatial orientation, gender, spatial memory, dimorphism, evoked potential

INTRODUCTION

Knowledge about the external world and how our brain uses this information during spatial orientation tasks have been the subject of many studies over the last decades. The development of computerized virtual reality (VR) tasks allows spatial abilities to be assessed in controlled environments while maintaining high levels of ecological validity (Matheis et al., 2007). A further advantage of VR tasks is the ability to combine them with different neuroimaging techniques, which are responsible for the identification of many neural structures underlying spatial behavior, such as the hippocampal area (Burgess et al., 2002), parietal (Husain and Nachev, 2007), and retrosplenial cortices (Mitchell et al., 2018), among others. Furthermore, the hippocampus and medial temporal lobe structures have been specifically implicated in allocentric representation (Iaria et al., 2009), the ability to form spatial associations between objects and locations that are independent of the viewer.

Because allocentric spatial orientation involves the medial temporal lobe, a brain region that also contributes to episodic memory (Burgess et al., 2002), these VR spatial allocentric tasks are especially interesting in the learning and memory research field. However, the combination of VR allocentric-based tasks and electrophysiological studies was not an easy job. Navigation in a virtual scenery demands different movements interfering with the collection of cortical activity. In addition, evoked brain activity requires that events be controlled in time, thus making possible to match behavioral and electrophysiological processes.

On this note, spatial recognition-based tasks are an attractive alternative method to assess allocentric processes, often requiring participants to retrieve memories from shifted viewpoints. Given that viewpoint manipulation has been reported to depend on the integrity of the medial temporal lobe (King et al., 2002; Lambrey et al., 2008), spatial recognition tasks could be appropriate paradigms to study the electrophysiological and neural features of allocentric spatial memory performance. Note that some previous studies used behavioral tasks demanding participants to decide about the position of an object or tray of objects on a blank background (Lithfous et al., 2014; Amico et al., 2015; Chueh et al., 2017), which could not be considered properly allocentric.

Moreover, spatial skills involve several competences some of them clearly sexually dimorphic (for a review see Nazareth et al., 2019; Cimadevilla and Piccardi, 2020). Regarding spatial recognition, previous studies reported that males outperformed females with better recognition rates (Ardila et al., 2011; Lojko et al., 2015; Tascón et al., 2016, 2017; Fernández-Baizán et al., 2018) or in certain spatial components like forming and using cognitive maps (Liu et al., 2011). However, females outperformed males in object location memory (Voyer et al., 2007; Bocchi et al., 2018). This sex-related performance could be mediated by differences in brain activity in regions like the hippocampus, where males are considered to have a more right lateralized activation than females (Frings et al., 2006; Persson et al., 2013), a fact that is overly related to better spatial performance. For an in-depth review on these hippocampal differences, see Yagi and Galea (2018).

Spatial recognition using EEG has been previously explored by Murphy et al. (2009), who found sex differences on parietal components (P300 at the CPz electrode site) for object recognition, with larger amplitudes for females. Their task design consisted in recalling the correct position of one stimulus when given various novel and studied viewpoints context free. The present study (adapted from Tascón et al., 2017), also examines EEG signals while participants performed a spatial recognition task with viewpoint manipulation. However, it examined the encoding of three stimuli in a complex environment, combining distal landmarks and perspective rotation, as well as the maintenance and the retrieval of this spatial information. As found in previous studies, higher difficulty levels are more prone to find sexual dimorphism in performance in favor of males, and, specially, viewpoint shifts favor the allocentric strategy and hippocampal involvement, thus preventing the use of egocentric solutions (Tascón et al., 2017). This also implies higher working memory demands, where male superiority tends to occur, as shown in a review by Coluccia and Louse (2004).

At the electrophysiological level, the role of the dorsal pathway in the processing of visuospatial information has been extensively studied, suggesting the involvement of attentional and memory processes (Ungerleider et al., 1998; Podzbenko et al., 2002). Ruchkin et al. (1996) found evidence that cortical streams recruited in visuospatial processing also contributed to storage and retention of such information. These streams were observed in parietal and occipital regions, remaining active throughout the entire encoding and maintenance intervals.

Previous research using visuospatial recognition paradigms found negative slow waves (NSW) in parietal and occipital areas related to retention of visuospatial information (Ruchkin et al., 1992, 1996; Mecklinger and Pfeifer, 1996; Carmona et al., 2020a) and also visuospatial manipulation (Liu et al., 2010; Riečanský et al., 2013). This NSW is usually preceded by the P300 component, a positive-going wave also detected in parietal and occipital regions peaking about 350–550 ms after the stimuli onset (Ruchkin et al., 1996; Roalf et al., 2006; Carmona et al., 2020a) and related to the detection and discrimination of relevant stimuli (Polich, 2012; Huang et al., 2015). There was also described a N200 component, a negative-going wave in central and parietal sites peaking about 250–350 ms after the stimuli onset and related to cognitive control processes (Potts, 2011; Koivisto et al., 2018; Carmona et al., 2020a).

As there has been little work examining sex differences using EEG and spatial recognition (see Murphy et al., 2009), in this experiment we explored the electrophysiological correlates underlying the performance of this allocentric spatial recognition task, using the event related potentials (ERP) technique. We explored sex-dimorphic patterns since males and females could implement various strategies (Roalf et al., 2006; Hirnstein et al., 2019) or show some visuospatial processing differences (for a review, see Vanston and Strother, 2017).

According to the aforementioned researches, we expected to find different behavioral and electrophysiological profiles in males and females. Regarding to the behavioral data, it is hypothesized that males could outperform females in correct responses, as demonstrated by Tascón et al. (2017). Moreover, at electrophysiological level, it is predicted that sex differences could be observed in the NSW, since this wave is related to maintenance and manipulation of visuospatial information. P300 component could also reflect sex differences as described in previous research on spatial memory (Murphy et al., 2009).

MATERIALS AND METHODS

Participants

Twenty-nine participants, sixteen females ($X = 23.5$; $SD = 2.30$) and thirteen males ($X = 24.35$; $SD = 2.20$), all of them students from the University of Almería, voluntarily took part in the study. They had normal or corrected vision in the moment of the assessment. Exclusion criteria were addressed in a brief initial interview, which screened for any psychological or psychiatric disorder, drug, tobacco and alcohol abuse, head traumas, or similar issues that could influence cognitive performance. The study was approved by the University of

Almería Ethical Committee and fulfills the requirements of the European Communities Council Directive 2001/20/EC. *Post hoc* power calculations were conducted with the G*Power software, version 3.1.9.2 (Faul et al., 2007) in order to determine the minimum statistical power of both main and interaction effects (within-between-subject factors) showed in our study. With an $\alpha = 0.05$, a medium effect size ($d = 0.42$) and total sample size = 29, the analysis revealed statistical power greater than 0.99.

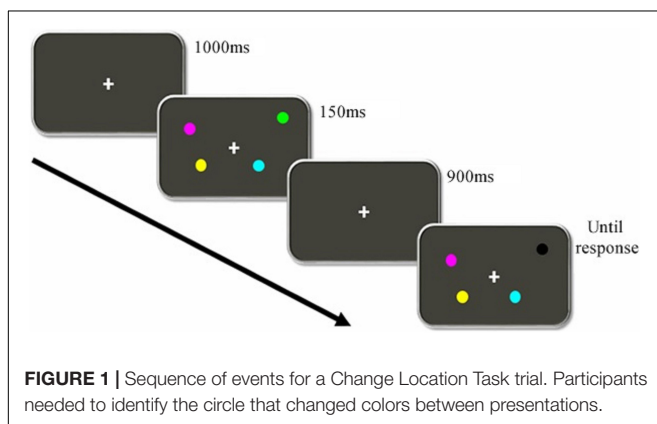
Procedure

Evaluations were run individually for each participant in a quiet laboratory setting free from noise and distractions. All signed an informed consent document and underwent an initial interview to pinpoint the exclusion criteria before the commencement of the experiment.

In order to assess the working memory capacity (WMC) at a behavioral level (no EEG registry), the Change Localization Task (Johnson et al., 2013; Noguera et al., 2019; Castillo et al., 2020; Fernández et al., 2021) was used. The task was designed using the e-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools). **Figure 1** represents the sequence of events presented in each trial.

At first, a fixation point was shown for 1,000 ms. Directly afterward, four colored circles were displayed for 150 ms. Minimal radius from the fixation point to the closest stimulus was 3.36° and 6.24° for the farthest. Possible colors for the circles (with the RGB values) were orange (255, 113, and 0), green (0, 255, and 0), yellow (255, 255, and 0), cyan (0, 255, and 255), magenta (255, 0, and 255), blue (0, 0, and 255), red (255, 0, and 0), white (255, 255, and 255) and black (0, 0, and 0), without repeating colors for a single trial. Then, after a 900 ms delay, another set of four circles was presented, whose colors and positions were the same as those in the previous set except for one that was colored differently. Participants had to click on the left click button of a laptop mouse to choose the circle which had changed its color between presentations.

An initial practice block, consisting of eight trials, was provided to each participant, along with visual feedback following each trial. Participants were then required to perform two consecutive experimental blocks of 32 trials each, with a short break between each block to avoid fatigue. Full task duration was around 8–10 min. Mean correct response scores for both



blocks were combined and transformed to a k -index, based on the Pashler-Cowan equation (see Cowan et al., 2005). This index allows to identify the number of items present in WM using false alarms and hit rates. The proportion of correct responses for the 64 valid trials was multiplied by four (equaling the number of circles per trial) to obtain the K -Index as the WMC reference. This equals the mean number of colored circles a participant can memorize in the task, with $k = 1$ or 25% being the chance level.

To examine spatial memory performance concurrently with ERP technique, a virtual 2D recognition test was used, based on the 3D environment of The Boxes Room and the procedure (Cánovas et al., 2008) and 2D stimuli of the Almería Spatial Memory Recognition Test (ASMRT, Tascón et al., 2017). ASMRT design was adapted based on the recommendations of Woodman (2010) regarding electrophysiological studies with evoked potentials (ERPs). The sequence of events per trial is represented in **Figure 2**.

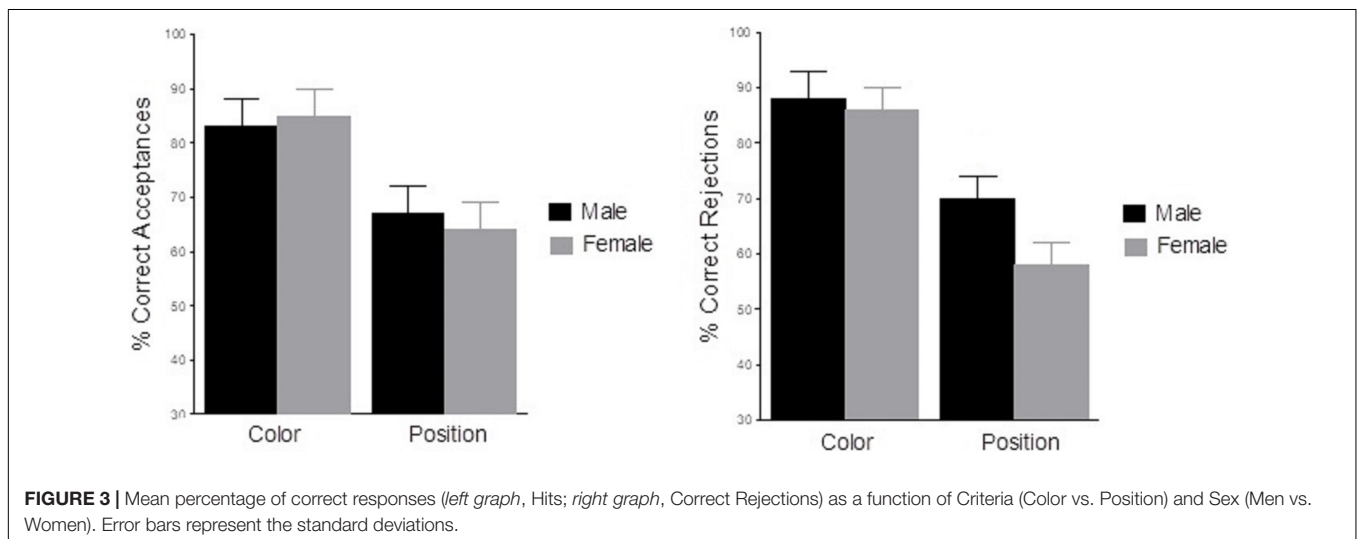
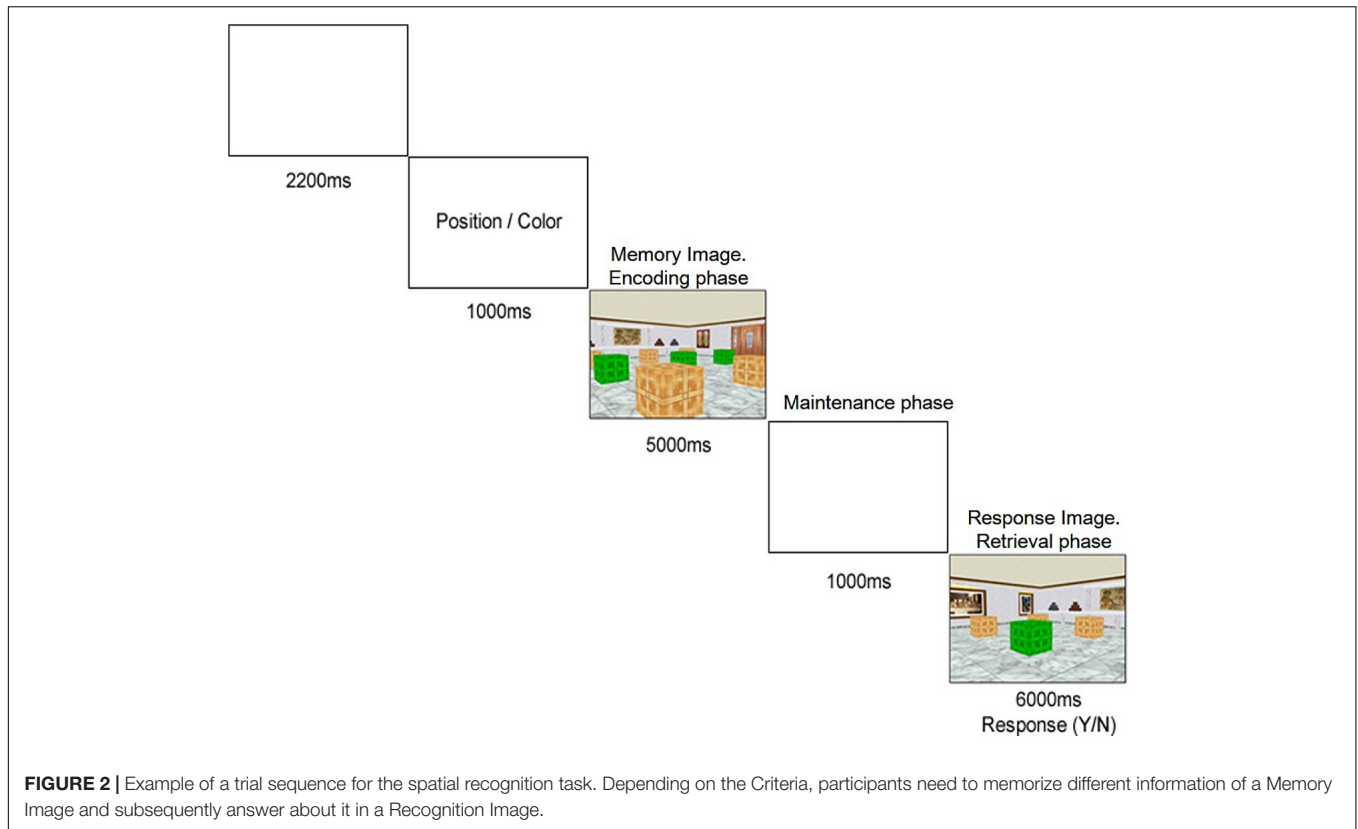
At the beginning of each trial, after a 2,200 ms delay, a word (in black font, 18 size and Times New Roman style) was presented for 1,000 ms at the center of the screen, considered the “Criteria.” This word could be one of two possible alternatives: Position or Color. Directly afterward, an image of a room including a series of nine boxes placed on a 3×3 disposition grid (the “Memory Image”) was presented to the participants for 5,000 ms. Three of those boxes were colored green or red instead of the regular brown, and depending on the Criteria, the information demanded to memorize from them was different:

- If the Criteria were “Position,” participants had to memorize the places occupied by the three outlined boxes in the room, regardless if they are red or green.
- If the Criteria were “Color,” participants had to retain the color (green or red, all of them identically colored) of those three outlined boxes in the room, regardless of their position in the museum room.

After a brief delay of 1,000 ms, another image of the same room (the “Recognition Image”) was presented until participant response, for a maximum of 6,000 ms. This time, only one of the boxes was colored green or red, and participants were demanded to answer if it matched the criteria from the previously memorized ones. Using an USB game controller, they should press the left trigger if their answer was positive (“yes”) and the right trigger if it was negative (“no”). Responses were based on the previous Criteria:

- For the “Position” criteria, participants needed to answer if the outlined box of the Recognition Image was in the same position that one of the three from the Memory Image, regardless if they matched colors.
- For the “Color” criteria, participants needed to answer if the outlined box of the Recognition Image matched the color of the three boxes from the Memory Image, regardless if position was the same or not.

The task consisted of an initial practice block of eight trials supervised by the experimenter, followed by a total of 128



experimental trials. Trials were separated in two blocks (64 trials each), with a brief pause in the middle. Each block consisted of 32 unique pairs of memory and recognition images, which were presented twice (one for each criteria), and randomized. The viewpoint was different in memory image and in recognition image. The angle of rotation between each pair of images was always the same, for color and position trials. Percentage of correct responses (correct acceptances and correct rejections) and reaction times were registered.

Finally, electroencephalographic (EEG) data for each participant were recorded for the full duration of the experimental blocks of the spatial task using a Brain Products actiCAP helmet, with 30 scalp channels following the international 10–10 system. This was coupled with a compatible Brain Products AC-amplifier in order to digitize the signals, with a sampling frequency of 250 Hz (0.1–70 Hz band-pass, 50 Hz notch filter), digitally band-pass filtered (high cutoff: 25 Hz, 24 dB/octave attenuation; low cutoff: 0.1 Hz, 12 dB/octave

attenuation). A midfrontal electrode (FCz) was used as the reference channel, with the ground electrode placed between Fpz and Fz. Two additional electrodes were placed to record vertical (VEOG) and horizontal (HEOG) electrooculograms. Lastly, another set of two electrodes were situated on left and right mastoid locations in order to a posterior re-reference of EEG data. Impedance at all electrodes remained below 5 k Ω . Assessment was performed in an isolated room that mitigated electrical noise which could alter the registry.

Electroencephalographic markers were placed in the spatial task design to facilitate differentiation between codification and recovery memory processes, and differentiated due to different components of task methodology. This allowed to classify trials for subsequent analyses due to different variables such as Criteria, Decision Type or Response Type.

Independent component analyses (ICA; Makeig et al., 1997) were used to correct EEG data for ocular/blink artifacts. Then, the corrected data of the spatial task were segmented from: (i) encoding phase: 200 ms pre Memory Image onset to 5,000 ms post Memory Image onset; (ii) maintenance phase: 200 ms pre Memory Image offset to 1,000 ms post Memory Image offset; and (iii) retrieval phase: 200 ms pre Response Image onset to 1,500 ms post Response Image onset. Only trials with correct responses were included in the segmentations. Later on, EEG were corrected to a 200 ms baseline before the start of each segment (i.e., the last 200 ms of the preceding screen). Artifacts in each EEG segment and channel were rejected automatically (maximal allowed amplitude $\pm 100 \mu\text{V}$; maximal allowed voltage step $50 \mu\text{V}$; maximal allowed difference of values in intervals $200 \mu\text{V}$; lowest allowed activity $0.5 \mu\text{V}$, interval length 100 ms). EEG data were re-referenced to averaged mastoids before the segments were averaged. The number of averaged segments was greater than 40 (>50% of valid trials) in all conditions, there were no significant differences in valid trials between conditions.

Three regions of interest (ROI), central (C), parietal (P), and occipital (O), were examined in order to explore N200 (Koivisto et al., 2018), P300 (Roalf et al., 2006; Steffensen et al., 2008), and NSW (Liu et al., 2010; Riečanský et al., 2013) components. A bilateral electrode pairs and a middle electrode were selected in each ROI (C: C3, Cz, and C4; P: P3, Pz, and P4; and O: O1, Oz, and O2). Additionally, *t*-tests were conducted between the male and female group at each electrode (30) for criteria, in time windows of 100 ms, with the aim of establishing the most appropriate time intervals and cluster of electrodes for component analysis.

Data Analysis

For EEG data processing, the Brain Vision Analyzer 2.0 software was used. Processing of behavioral task performance alongside EEG data was analyzed using IBM SPSS Statistics 25, with a confidence level of $p < 0.05$.

Statistical Analyses

Behavioral data (accuracy and reaction times for correct choices), were analyzed with a mixed analysis of variance (ANOVA) with Sex (Male vs. Female) as the between-subject factor, Blocks (Block 1 and Block 2), Decision Type (Acceptance vs. Rejection)

and Criteria (Color vs. Position) as the within subject factors ($2 \times 2 \times 2 \times 2$).

Electrophysiological data were analyzed with mixed ANOVAs with Sex (Male vs. Female) as the between subject factor, Criteria (Color vs. Position), Decision Type (Acceptance vs. Rejection, only in the retrieval phase), Laterality (Left, Middle, and Right), and Caudality (C, P, and O) as the within subject factors ($2 \times 2 \times 2 \times 3 \times 3$), and ERP components in ROI (average voltage data in each time windows).

Kolmogorov-Smirnov tests were conducted to check normality of data, and Levene's tests to verify homogeneity of variance. Bonferroni correction was applied to correct for type I error accumulation in multiple comparisons.

T-Tests Analyses

T-test were conducted in order to identify significant differences between ERPs signals in the NSW time window and the baseline (zero value) in ROI. Also, *T*-tests were conducted as complementary behavioral analyses.

Correlation Analyses

Correlation analyses were performed by using the Pearson's correlation coefficient, in order to evaluate the relationship between behavioral measures of performance (correct responses and reaction times) and *k*-scores. Only significant correlations ($ps < 0.05$) are reported in the "Results" section.

RESULTS

Behavioral Results

Accuracy Data

The analysis of correct responses (see **Figure 3**) revealed a significant main effect of Criteria [$F(1,27) = 31.9$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.54$], indicating that participants were less accurate in Position trials ($X = 63\%$, $SD = 0.03$) than in Color trials ($X = 86\%$, $SD = 0.03$). No other main effects or interactions were statistically significant ($p > 0.05$).

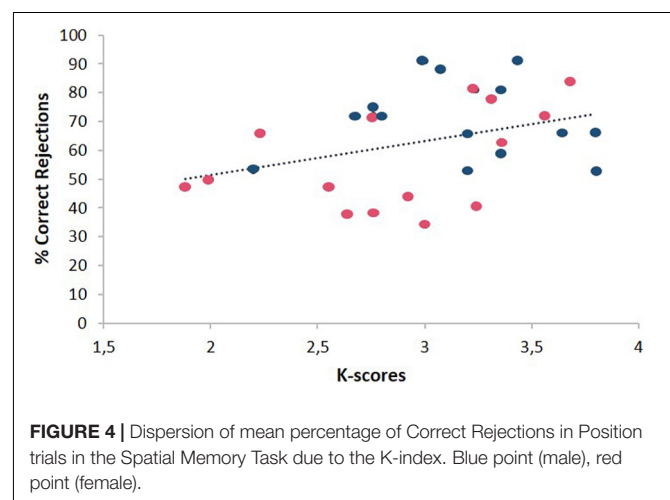
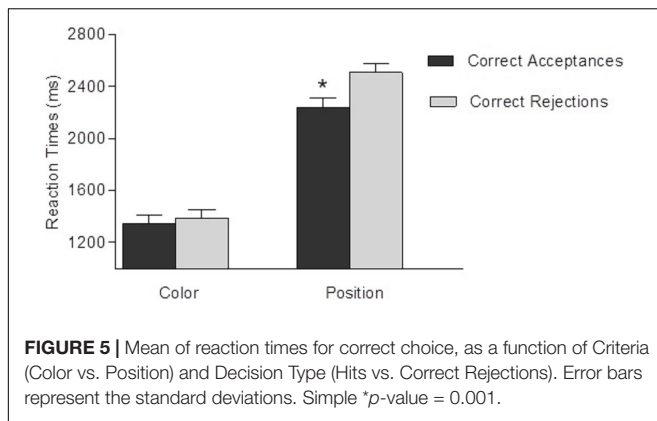


FIGURE 4 | Dispersion of mean percentage of Correct Rejections in Position trials in the Spatial Memory Task due to the K-index. Blue point (male), red point (female).



Complementary *T*-test analyses showed that there were no significant differences in correct rejections due to Sex [$t(27) = 2$, $p = 0.055$; mean 70 vs. 63%, male vs. female)] in Position trials as can be seen in **Figure 3**.

Also, as can be seen in **Figure 4**, complementary analyses showed a positive significant correlation between mean percentage of correct rejections in Position trials and *k*-scores ($N = 29$; $r = 0.37$, $p = 0.03$). No other significant correlations nor difference were found ($p > 0.05$).

The analysis of reaction times (of correct choices, correct acceptances and correct rejections) showed a main effect of Block [$F(1,27) = 10.7$, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.28$], Criteria [$F(1,27) = 76.5$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.74$], and Decision Type [$F(1,27) = 7.9$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.21$]. Participant's response times were slower in the first block ($X = 1,952$ ms; $SD = 51$) than in the second block ($X = 1,783$ ms; $SD = 53$); their responses were faster in the Color criteria ($X = 1,365$ ms; $SD = 115$) than in the Position criteria ($X = 2,374$ ms; $SD = 115$); finally, they were slower to respond to rejection trials ($X = 1,946$ ms; $SD = 83$) than to acceptance trials ($X = 1,789$ ms; $SD = 86$).

Interaction Criteria X Decision Type was found statistically significant [$F(1,27) = 7.6$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.08$]. The analysis of the interaction showed a significant effect of Decision Type in Position trials [$F(1,27) = 13$, $p = 0.001$, $\eta^2 = 0.33$], indicating that reaction times (**Figure 5**) were slower ($p < 0.05$) in correct rejection trials ($X = 2,506$ ms; $SD = 51$) than in correct acceptance trials ($X = 2,235$ ms; $SD = 83$). In contrast, Decision Type effect was not found in Color trials ($X = 1,386$ ms, $SD = 74$, and $X = 1,342$ ms, $SD = 74$, rejection and acceptance trials, respectively) [$F(1,14) = 0.41$, $p = 0.511$, $\eta^2 = 0.02$]. No other effect nor interactions were statistically significant ($p > 0.05$).

Electrophysiological Data

Encoding Phase

N200: time window from 250 to 350 ms after the memory image onset

The analysis revealed a significant main effect of Sex [$F(1,27) = 7.6$, $p = 0.010$, $\eta^2 = 0.22$] and Caudality [$F(2,26) = 17$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.57$]. A higher wave deflection was registered in the male group ($X = 0.93$ mV, $SD = \pm 0.63$) than in the female group ($X = 3.26$ mV, $SD = \pm 0.56$); and wave deflection was

greater in O region ($X = 2$ mV, $SD = \pm 0.58$) than in P region ($X = 2.5$ mV, $SD = \pm 0.46$) and in C region ($X = -0.06$ mV, $SD = \pm 0.51$). No other main effects nor interactions were found (see **Table 1**).

P300: time window from 350 to 550 ms after the memory image onset

The ANOVA showed a significant main effect of Sex [$F(1,27) = 5.5$, $p = 0.027$, $\eta^2 = 0.17$], with an increased electrical activity being recorded in the female group ($X = 3.4$ mV, $SD = \pm 0.95$) compared to the male group ($X = 1.2$ mV, $SD = \pm 0.93$); and Caudality [$F(2,26) = 24.4$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.65$]. A greater activity in P region ($X = 3.12$ mV, $SD = \pm 0.53$) than in O region ($X = 2.6$ mV, $SD = \pm 0.63$) and in C region ($X = 1.1$ mV, $SD = \pm 0.54$) was registered (see **Figure 6**). Sex X Caudality interaction effect also reached significance [$F(2,26) = 3.92$, $p = 0.032$, $\eta^2 = 0.23$]. The interaction analysis showed a main effect of Sex in P region [$F(1,27) = 6.3$, $p = 0.021$, $\eta^2 = 0.19$; males ($X = 1.8$ mV, $SD = \pm 0.79$), females ($X = 4.5$ mV, $SD = \pm 0.72$)] and in O region [$F(1,27) = 7.6$, $p = 0.01$, $\eta^2 = 0.22$; males ($X = 0.91$ mV, $SD = \pm 0.93$), females ($X = 4.4$ mV, $SD = \pm 0.84$)], but not in C region ($p > 0.05$). No other main effect nor interactions were found ($p > 0.05$).

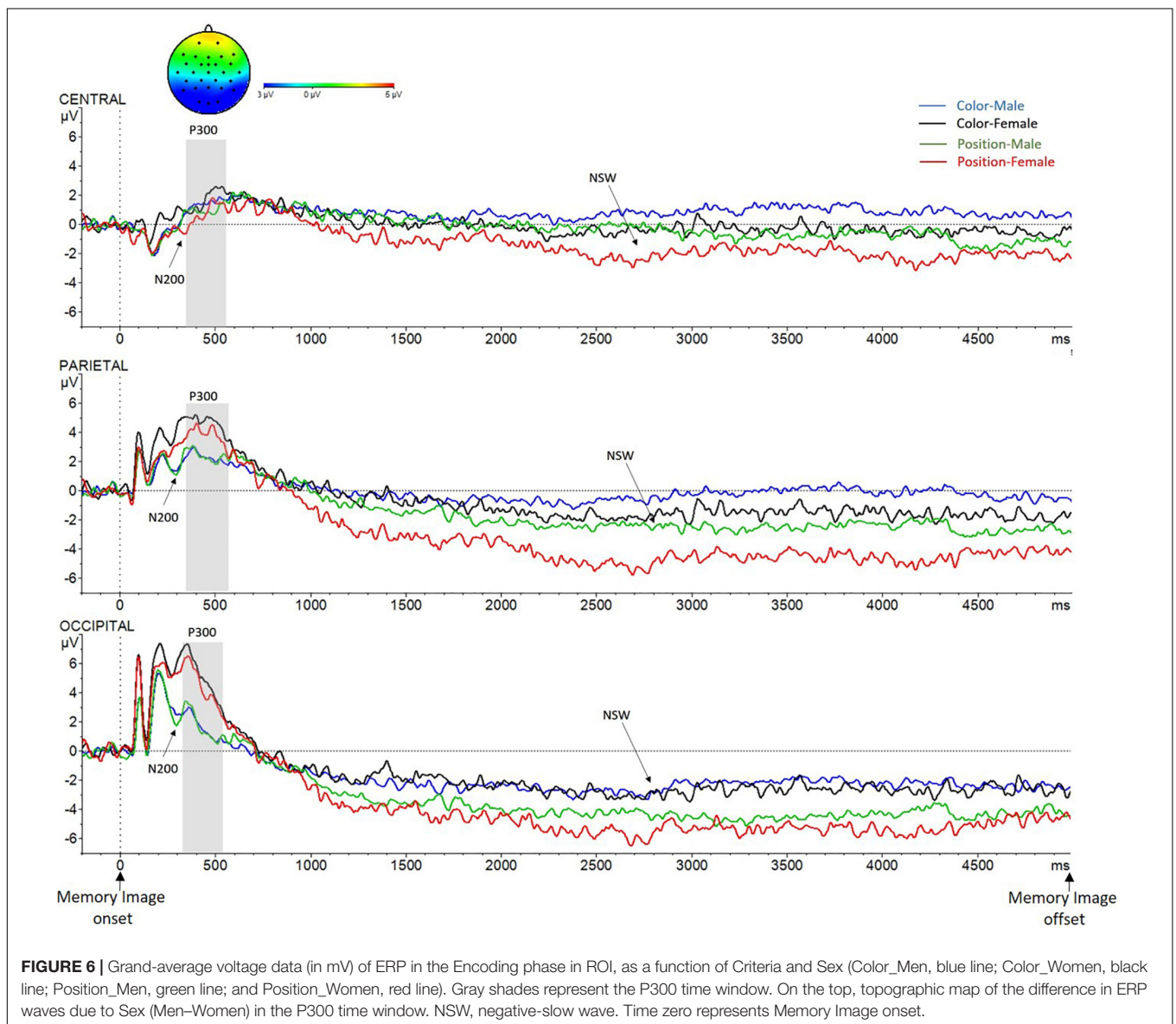
NSW: time window from 1,000 to 5,000 ms after the memory image onset

The analysis revealed a significant main effect of Criteria [$F(1,27) = 9$, $p = 0.006$, $\eta^2 = 0.625$] and Caudality [$F(2,26) = 17$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.60$]. Wave amplitude in Position trials ($X = -2.8$ mV, $SD = \pm 0.59$) was significantly more negative than in Color trials ($X = -1.1$ mV, $SD = \pm 0.50$). Activity in O region ($X = -3.4$, $SD = \pm 0.66$) was more negative than it was in both P region ($X = -1.9$, $SD = \pm 0.49$) and C region ($X = -0.4$ mV, $SD = \pm 0.48$). The Criteria X Caudality interaction effect also reached significance [$F(2,26) = 7.2$, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.36$]. The interaction analysis revealed a significant main effect of Criteria in each of the three regions [C: $F(1,27) = 5.1$, $p = 0.032$, $\eta^2 = 0.16$; P: $F(1,27) = 12.4$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.32$; and O: $F(1,27) = 7.4$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.22$], in all of them less amplitude was registered in color trials (C: $X = -0.18$ mV, $SD = \pm 0.57$; P: $X = -0.86$ mV, $SD = \pm 0.54$; and O: $X = -2.5$ mV, $SD = \pm 0.60$) than in position trials (C: $X = -0.98$ mV, $SD = \pm 0.51$; P: $X = -3.0$ mV, $SD = \pm 0.62$; and O: $X = -4.4$ mV, $SD = \pm 0.87$). No other significant effects nor interactions were found ($p > 0.05$).

Although the interaction Criteria X Caudality X Sex was not found [$F(2,26) = 1.4$, $p = 0.26$, $\eta^2 = 0.10$], complementary *T*-test analyses (see **Table 2**) showed statistically significant differences in the female group due to criteria in the three ROI. [C: $t(15) = 2.2$, $p = 0.049$; P: $t(15) = 3.2$, $p = 0.007$; and O: $t(15) = 2.4$, $p = 0.032$]. In contrast, there were not differences in the male group in no region ($ps > 0.05$). In addition, differences between males and females were found in the NSW amplitude only for position trials in parietal region [$t(27) = 2.1$, $p = 0.041$], females exhibited a reliable higher wave amplitude than males (as can be seen in **Figure 6**). No other significant differences were found ($p > 0.05$).

TABLE 1 | Main significant results from analysis of variances (ANOVAs) on event related potentials (ERPs) amplitudes in the three phases (*f*: effect size; *p*, significance in brackets after Bonferroni correction, simple **p* < 0.05; ***p* < 0.01; and ****p* < 0.001).

Phase	Time window (ms)	ERP component	f from ANOVAs		
			Sex	Criteria	Interaction effects
Encoding	250–350	N200	0.53(**)	n.s.	n.s.
	350–550	P300	0.45(*)	n.s.	Sex × Caudality 0.55(*)
	1,000–5,000	NSW	n.s.	1.3(**)	Criteria × Caudality 0.75(*)
Maintenance	250–350	N200	0.96(***)	n.s.	Sex × Caudality 0.42(*)
	350–550	P300	0.44(*)	n.s.	Sex × Caudality 0.59(*)
Retrieval	250–350	N200	0.50(*)	0.44(*)	Sex × Caudality 0.42(*)
	350–550	P300	0.44(*)	0.61(*)	Sex × Caudality 0.59(*) Decision Type × Laterality 0.36(*)



Finally, we compared the sustained NSW with the baseline in each of the conditions per group (see **Table 2**). These *T*-tests analyses showed that in the female group, the NSW was

significantly different from baseline (0 value) in position trials, in the three regions. In contrast, in the male group, the NSW was similar to baseline in position trials in C region.

TABLE 2 | p -value obtained by comparing the electrical activity in the negative slow wave (NSW) time window: (a) with the baseline by region of interest (Central, Parietal, and Occipital), criteria (color, position) and sex (men, women); (b) between color and position trials by ROI and sex; (c) between sexes, by ROI and criteria.

R.O.I.	(a) T-test (NSW vs. Baseline)				(b) T-test (Color vs. Position)		(c) T-test (Men vs. Women)	
	Men		Women		Men	Women	Color	Position
	Color	Position	Color	Position				
Central	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.	*	n.s.	n.s.
Parietal	n.s.	*	n.s.	***	n.s.	**	n.s.	*
Occipital	**	**	*	**	n.s.	*	n.s.	n.s.

Simple * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; and *** $p < 0.001$.

Maintenance Phase

N200: time window from 250 to 350 ms after the memory image offset (delay period)

Significant main effects of Sex [$F(1,27) = 24.6, p < 0.001, \eta^2 = 0.48$] and Caudality [$F(2,26) = 28.6, p < 0.001, \eta^2 = 0.51$] were found. Again, as in the N200 time window in the encoding phase, a higher wave deflection in the male group ($X = 0.98$ mV, $SD = \pm 0.65$) compared to the female group ($X = 3.2$ mV, $SD = \pm 0.59$) was found; also, wave deflection was greater in O region ($X = 2.6$ mV, $SD = \pm 0.53$) than in P region ($X = 2.5$ mV, $SD = \pm 0.49$) and in C region ($X = -0.16$ mV, $SD = \pm 0.53$). Similar to the encoding phase, Sex X Caudality interaction reached significance [$F(2,26) = 4.8, p = 0.012, \eta^2 = 0.15$]. The interaction analyses showed a main effect of Sex in P region [$F(1,27) = 6, p = 0.021, \eta^2 = 0.18$; male ($X = 1.3$ mV, $SD = \pm 0.73$), female ($X = 3.7$ mV, $SD = \pm 0.66$)] and in O region [$F(1,27) = 10.8, p = 0.003, \eta^2 = 0.29$; male ($X = 1.6$ mV, $SD = \pm 0.73$), female ($X = 4.1$ V, $SD = \pm 0.64$)], but not in C region ($p > 0.05$). No other main effects nor interactions were found ($p > 0.05$; see **Figure 7**).

P300: time window from 350 to 550 ms after the memory image offset

As in the encoding phase, a significant main effect of Sex [$F(1,27) = 5.2, p = 0.031, \eta^2 = 0.16$] was found in the P300 time window, and again, increased amplitude was recorded in the female group ($X = 3.5$ mV, $SD = \pm 0.65$) compared to the male group ($X = 1.3$ mV, $SD = \pm 0.74$); and Caudality [$F(2,26) = 27.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.68$], a greater activity in P region ($X = 3.2$ mV, $SD = \pm 0.55$) and in O region ($X = 3.4$ mV, $SD = \pm 0.63$) than in C region ($X = 0.68$ mV, $SD = \pm 0.54$) was registered (see **Figure 7**). A Sex X Caudality interaction effect was also found [$F(2,26) = 4.7, p = 0.021, \eta^2 = 0.26$]. As in the previous phase, the interaction analysis showed a main effect of Sex in P region [$F(1,27) = 5.3, p = 0.029, \eta^2 = 0.16$; males ($X = 1.9$ mV, $SD = \pm 0.81$), females ($X = 4.5$ mV, $SD = \pm 0.73$)] and in O region [$F(1,27) = 9.9, p = 0.001, \eta^2 = 0.27$; males ($X = 1.4$ mV, $SD = \pm 0.93$), females ($X = 5.3$ mV, $SD = \pm 0.84$)], but not in C region ($p > 0.5$). No other main effects nor interactions were found.

Retrieval Phase

N200: time window from 250 to 350 ms after the response image onset

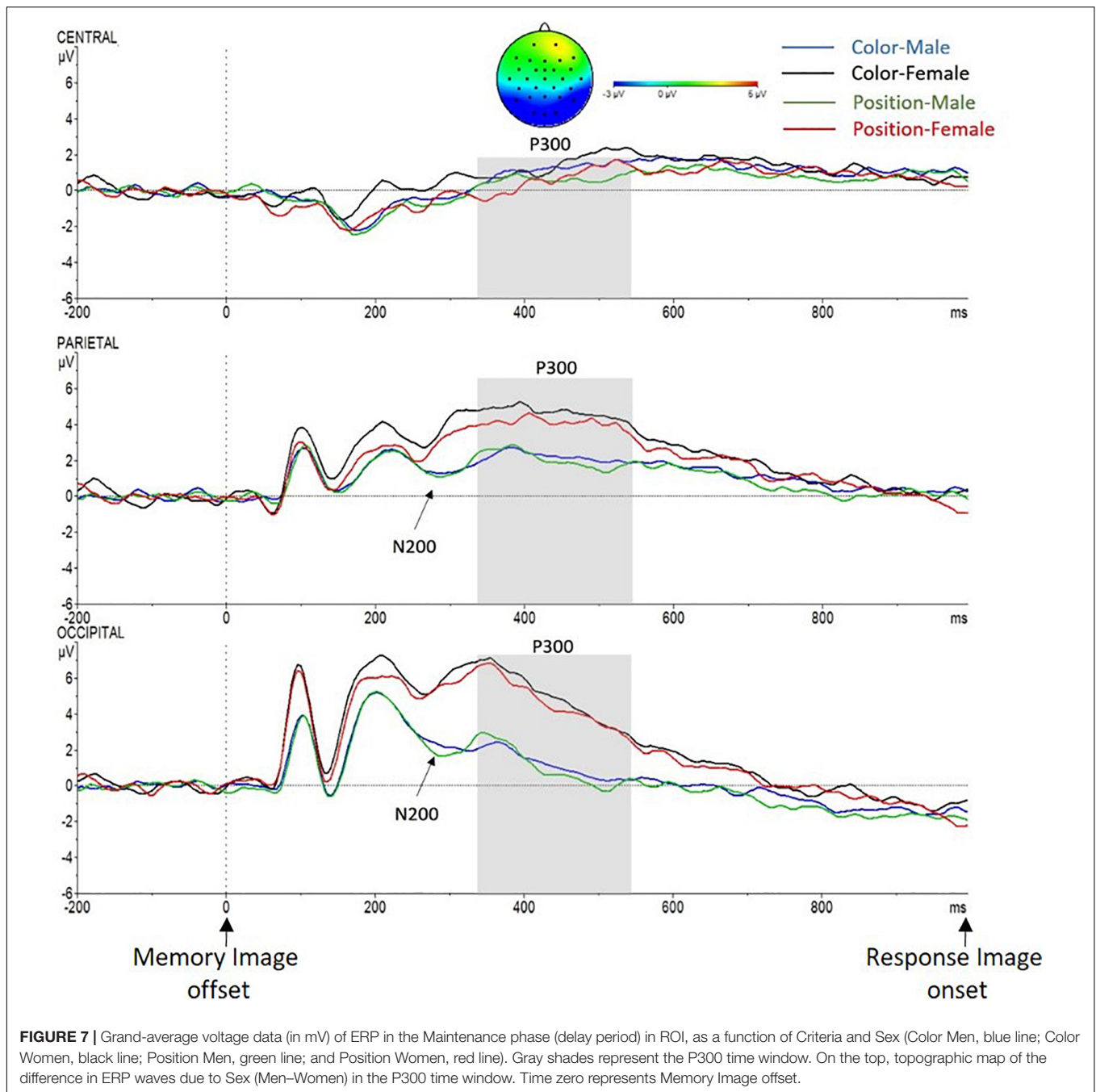
Examination of the retrieval phase also revealed a significant main effect of Sex [$F(1,27) = 7.3, p = 0.012, \eta^2 = 0.21$]

and Caudality [$F(2,26) = 20.4, p < 0.001, \eta^2 = 0.60$]. Again, as in the N200 time window in the encoding and in the maintenance phases, higher wave deflection was found in the male group ($X = 0.86$ mV, $SD = \pm 0.64$) compared to the female group ($X = 3.1$ mV, $SD = \pm 0.57$); also, wave deflection was greater in O region ($X = 2.5$ mV, $SD = \pm 0.59$) than in P region ($X = 2.4$ mV, $SD = \pm 0.47$) and in C region ($X = -0.16$ mV, $SD = \pm 0.52$), as can be seen in **Figure 8**. A Sex X Caudality interaction was found [$F(2,26) = 4.7, p = 0.013, \eta^2 = 0.15$]. The interaction analyses showed a main effect of Sex in P region [$F(1,27) = 6.7, p = 0.010, \eta^2 = 0.20$; males ($X = 1.2$ mV, $SD = \pm 0.70$), females ($X = 3.6$ mV, $SD = \pm 0.63$)] and in O region [$F(1,27) = 10.5, p = 0.003, \eta^2 = 0.28$; males ($X = 1.8$ mV, $SD = \pm 0.87$), females ($X = 4.5$ mV, $SD = \pm 0.76$)], but not in C region ($p > 0.05$). No other main effect nor interactions were found.

P300: time window from 350 to 550 ms after the response image onset

Again, a significant main effect of Sex [$F(1,27) = 5, p = 0.034, \eta^2 = 0.16$] was found, with greater amplitude in female participant ($X = 3.4$ mV, $SD = \pm 0.64$) compared to male participants ($X = 1.3$ mV, $SD = \pm 0.71$); a main effect of Caudality [$F(2,26) = 23.9, p < 0.001, \eta^2 = 0.65$], greater activity in P region ($X = 3.1$ mV, $SD = \pm 0.52$) and in O region ($X = 3.2$ mV, $SD = \pm 0.66$) than in C region ($X = 0.6$ mV, $SD = \pm 0.53$) was registered. Also, a main effect of Criteria [$F(1,27) = 9.9, p = 0.004, \eta^2 = 0.27$] was found, with a lower amplitude in Position trials ($X = 1.8$ mV, $SD = \pm 0.49$) than in Color trials ($X = 2.8$ mV, $SD = \pm 0.52$).

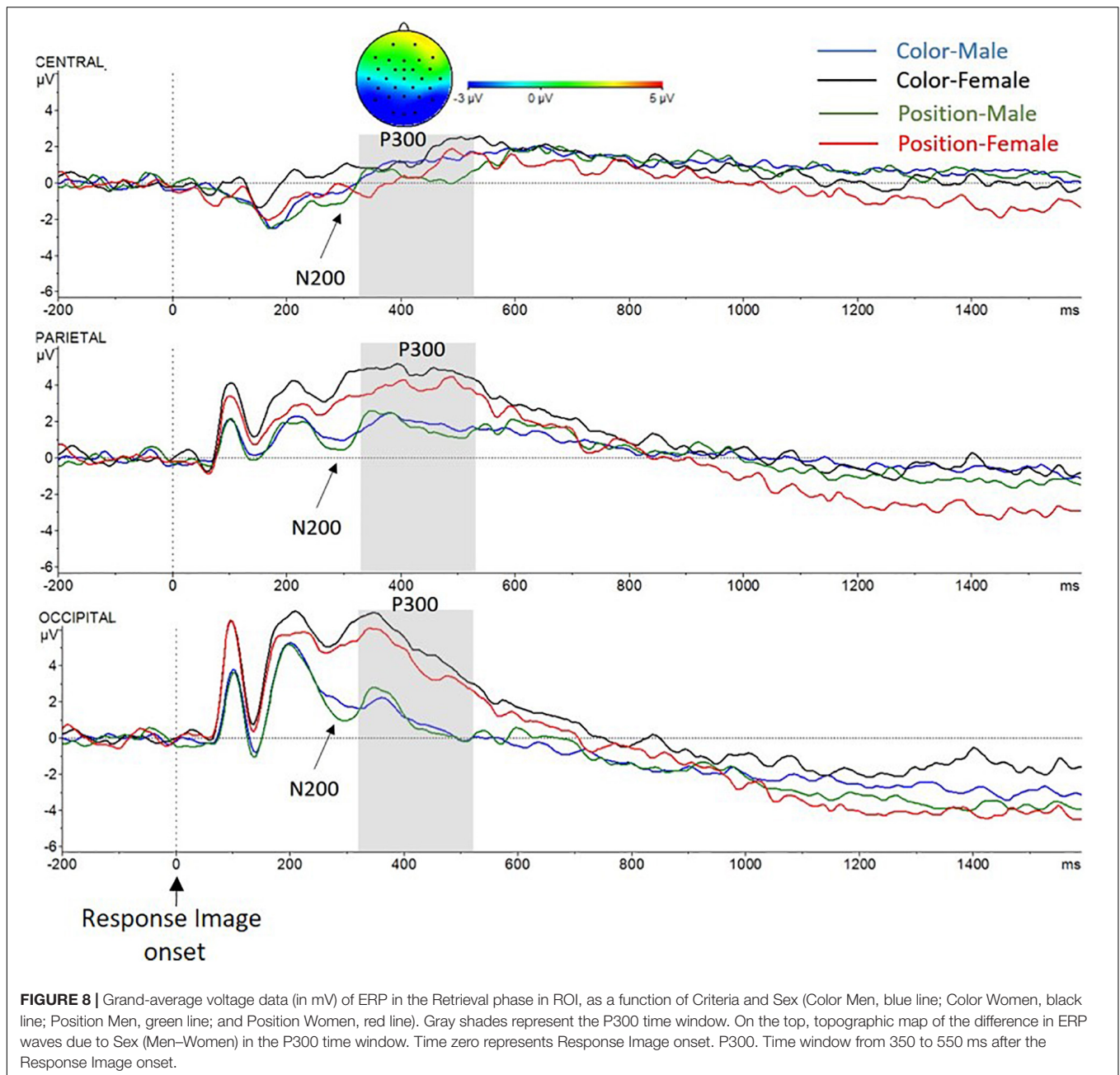
Sex X Caudality interaction effect reached also significance [$F(2,26) = 4.5, p = 0.02, \eta^2 = 0.26$]. As in the previous phases (encoding and maintenance), the interaction analysis showed a main effect of Sex in P region [$F(1,27) = 6.2, p = 0.02, \eta^2 = 0.19$; males ($X = 1.8$ mV, $SD = \pm 0.77$), females ($X = 4.4$ mV, $SD = \pm 0.69$)] and in O region [$F(1,27) = 7.6, p = 0.01, \eta^2 = 0.22$; males ($X = 1.4$ mV, $SD = \pm 0.98$), females ($X = 5.1$ mV, $SD = \pm 0.88$)], but not in C region ($p > 0.05$). Finally, Decision Type X Laterality interaction effect was significant [$F(2,26) = 3.6, p = 0.035, \eta^2 = 0.12$]. Further analyses of the interaction showed that the Laterality main effect was found only in Correct Rejections trials [$F(2,26) = 8.3, p = 0.002, \eta^2 = 0.39$]: as can be seen in **Figure 9**, there were significant differences between Left and Middle laterality



[$F(1,27) = 13.5, p = 0.001, \eta p^2 = 0.33$]; and Middle and Right laterality [$F(1,27) = 9.7, p = 0.004, \eta p^2 = 0.26$], with lower activation of central sites in all cases. Although Decision Type \times Laterality \times Sex interaction was not found ($p > 0.05$), complementary T test analysis revealed a main effect of Decision Type only in middle axis (Cz, Pz, and Oz) for the male group [$t(12) = 2.1, p = 0.041$], with decreased amplitude for correct rejections compared to hits. No other main effect nor interactions were found ($p > 0.05$).

DISCUSSION

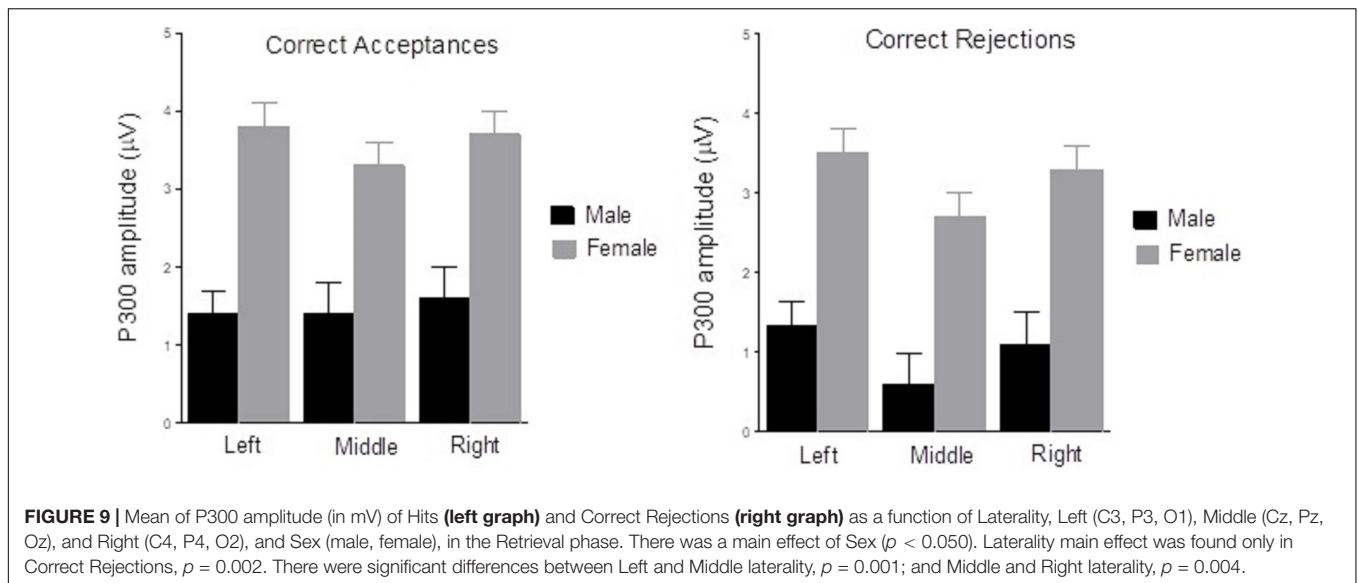
The main goal of our study was to identify the underlying electrophysiological correlates of performance in an allocentric spatial recognition, exploring any sex-related pattern. In order to do so, a computerized spatial recognition memory task with viewpoint manipulation in a complex environment was used. It was based on the Almeria Spatial Memory Recognition Test (ASMRT, Tascón et al., 2017) alongside the ERP technique.



Behavioral Findings

Our results showed that performance was similar in both sexes. Otherwise, reaction times suggest that correct rejections implied greater cognitive demand, as suggested before (Coluccia and Louse, 2004), because they took significantly longer time than correct acceptances (successful responses to correct items). This could be related to visuo-spatial working memory load, according to Bosco et al. (2004). Previous studies with ASMRT showed that spatial differences between male and female participants arose only in certain difficulty levels, which generally demanded the encoding of three colored boxes (Tascón et al., 2017).

After the memorization phase, a second picture of the room was presented, but this time with a single-colored box and a perspective rotated from the first picture. Hence, participants were not only demanded to form a mental map of the room and memorize the location of all three colored boxes in relation to the environment, but also consider unannounced changes in perspective in order to match the new viewpoint. This shift demanded participants to imagine the room from novel viewpoints, thus requiring knowledge of the relationships between stimuli for an optimal orientation. This allocentric processing is medial temporal lobe dependent (Iaria et al., 2009) and, particularly relies on the hippocampus, a structure



well-known for its involvement in spatial performance. Hence, damage to this structure is related to impaired spatial orientation performance (Astur et al., 2002; Maguire et al., 2001) and there are pronounced hippocampal activations in viewpoint rotation tasks (Lambrey et al., 2011). In addition to this, the hippocampus is known to have functional differences between males and females (Koss and Frick, 2016), such as a more right-lateralized activation in men (Persson et al., 2013). This sexual dimorphism trend extended to other structures related to spatial processing (Kaiser et al., 2008; Semrud-Clikeman et al., 2012).

As a consequence, the way males and females engage in strategic processing of spatial information can differ. Certain studies identified that sex could modulate the understanding of maps, and that, specifically, males tended to rely more on Euclidean or abstract references, while females were more concrete and landmark oriented (Dabbs et al., 1998; Sandstrom et al., 1998; Nazareth et al., 2018).

Our behavioral results did not find reliable sex differences in contrast to the general trend of male advantage in visuospatial demands (Voyer et al., 2017). Males and females performed similarly in parameters like correct responses or latencies, differing from previous studies using the ASMRT (Tascón et al., 2017). Nevertheless, there are important differences between the original ASMRT and the version adapted in this study that might explain these findings. The increase in the number of trials compared to the original task could produce a training effect. Note that enhanced number of trials (128 presentations of the room from multiple perspectives) increases familiarity with the environment. Participants have more opportunities to learn the spatial layout. A previous study by Livingstone-Lee et al. (2014) showed that spatial training in both allocentric and egocentric strategies can eliminate sex differences, and our participants were continuously exposed to allocentric demands in the same environment. Regarding this, increased familiarity with the environment

can also reduce this effect, as explained by Nori et al. (2018). In addition, a memory image was followed by ten recognition images (trials) in the original task, whereas EEG adaptation demanded a correspondence of 1:1 between memory and recognition trials, thus, allowing for more encoding opportunities.

Furthermore, participants performed better in color trials versus position trials. Using the same images and procedure, color trials demanded to remember the color of the boxes and no positions. The “color” condition was a control of the “position” condition: same images as in “position trials” but demanding more basic processes (color recognition). This implies lower cognitive demands and potentially different underlying mechanisms, confirmed in the ERP findings.

The WMC was also assessed using the Change Localization Task, which proved to be a useful tool to disclose WMC cognitive differences in multiple previous studies (Johnson et al., 2013; Noguera et al., 2019; Castillo et al., 2020; Fernández et al., 2021). In our study, higher WMC was related to better rejection rates in position trials regardless of the sex factor. Visuospatial working memory and spatial orientations were proven to be related (Bergmann et al., 2016), and higher working memory capabilities were associated to a superior performance in a virtual spatial orientation task (Castillo et al., 2020).

Electrophysiological Findings

Despite the fact that there was no difference on general performance between males and females, the ERPs showed a reliable sex difference across all three phases of memory process—encoding, maintenance and retrieval—regardless of decision type or criteria. Could these sex electrophysiological differences be due to different ways of processing spatial information, or due to different ways of looking at it? In this regard, although sex differences in the visual system, including visual perception, have been widely described (see

Vanston and Strother, 2017, for a review), our results did not show reliable differences between males and females, due to criteria, in early ERP components (neither P100, N100 nor P200). Nonetheless, higher amplitudes in the female group were observed in positive early waves compared to the male group, in all phases of the memory process. In contrast, the male group showed higher amplitudes in negative early components, thought to be related to attentional control mechanisms (Vanston and Strother, 2017).

Encoding

The N200 component arose 250 ms after the memory image onset. This negative ERP component has been commonly related to encoding of visuospatial information and selective attention in posterior sites (Corbetta and Shulman, 2002; Silver et al., 2005), reflecting top-down modulations related to higher cognitive functions (Lithfous et al., 2014). The higher amplitude in this time window, is usually associated with an increase in cognitive control (Folstein and Van Petten, 2007; Potts, 2011). Our results revealed a reliable higher voltage drop in the male group than in the female group, in the three phases of memory process, which suggests that males recruited more cognitive control mechanisms compared to females, at early steps of processing.

The N200 neural generators has been commonly located in the dorsal anterior cingulate cortex (ACC) and in the midcingulate cortex (MCC) (Huster et al., 2010), both regions have relevant neural connections with cortical parietal areas. These regions are involved in attentional control mechanisms (Huster et al., 2010, 2014). In addition, recent research suggests that the medial temporal lobe (MTL) could be a key source of this early component, involving hippocampal formation (Raynal et al., 2020).

Immediately later, the P300 component appeared. This ERP has been shown reflecting selective attention, stimulus evaluation and categorization (Lithfous et al., 2014; Carmona et al., 2020b). Its amplitude can be modulated by the allocation of attentional resources (Kok, 2001). The amplitude of P300 was significantly higher in females than in males, supporting the differences showed in several research (Roalf et al., 2006; Steffensen et al., 2008). Roalf et al. (2006) suggested that differences in hemispheric asymmetry could provoke the greater P300 amplitudes exhibited by females compared to males. Female brains are commonly less lateralized compared to those of males (Kolb and Whishaw, 1996). However, the way in which the hemispheric asymmetry can affect the amplitude of this component is not yet established.

The temporoparietal junctions have been shown as one of the different generating sources of the P300, along with regions such as the insular cortex, the inferofrontal cortex and the MCC (Huster et al., 2010, 2014). Also, the MTL has been identified as neural generators of this component, specifically, the hippocampal regions, suggesting the recruitment of the subiculum and the hippocampal areas (Ludwig et al., 2009). Otherwise, Kosmidou et al. (2015) suggest that the differences in attentional control mechanisms between males and females could be the consequence of the different brain lateralization exhibited by each sex that could imply the differential contributions

of generating sources. In this regard, the implication of the hippocampal formation in the generation of the N200-P300 tandem is relevant in our task since electrophysiological sex differences are found in both components. The hippocampal functional differences between males and females and the greater lateralization exhibited by men (Persson et al., 2013; Koss and Frick, 2016) could help to explain our results. In addition, sexual dimorphism has been found in hippocampal subfields, specifically in the subiculum (Van Eijk et al., 2020), also described as a P300 generator (Ludwig et al., 2010). Moreover, neuroanatomical sex differences have been found in the MCC and they have been related to differences in attentional control (Huster et al., 2010, 2014).

After a second, the NSW begins. This sustained wave for several seconds, is usually related to encoding and maintenance of visuospatial information (Ruchkin et al., 1992; Woodman and Vogel, 2008; Morgan et al., 2010). Research suggests that the amplitude of this negative wave is sensitive to working memory load; therefore, when memory load increases, wave amplitude increases (Morgan et al., 2010). The increase in amplitude of the NSW can also be explained in terms of sustained cognitive demand over time (Borragán et al., 2017) or greater task difficulty (Rösler et al., 1997). The NSW has also been related to the information path of what and where, with lower voltage for visual than for spatial or complex stimuli (Woodman and Vogel, 2008; Luria et al., 2010). According to these accounts, our results showed that Position trials elicited NSW with greater amplitude compared with color trials. It should also be noted that males and females showed different NSW pattern in position trials: this wave emerged in parietal and occipital regions in both groups, and in central sites only in the female group. While in color trials, the NSW was similar in both groups, active in occipital region, and null in central and parietal regions. In addition, the NSW in the female group showed a significantly higher amplitude in position trials than in color trials. Based on the aforementioned research, these results would indicate that the position trials required more cognitive demand, or implied greater working memory load, than those of color for females. By contrast, the NSW amplitude in the male group was similar in both criteria and lower than in the female group. Also, in parietal region reliable sex-related differences in NSW amplitude were found. Specifically, it could be argued that the emergence of NSW in parietal regions, and in central regions in some cases, was an index of task difficulty or higher cognitive demands (related to position trials), as occipital regions was active regardless of criteria.

The NSW neural generators in the memory task remain unclear. Recent research suggests that this sustained activity could be due to the synchronization between the MMC and the bilateral parietal regions, it explained as the MCC deactivation and the bilateral parietal activation (Liu et al., 2018). Again, the MCC appears as key region to promote cortical activity, in this case by deactivation that facilitate the parietal activation. The different morphology exhibited by males and females in the MCC could contribute to the electrophysiological differences. Additional research has found evidence of the MTL involvement in this negative sustained activity pattern,

although without describing the involvement of specific areas (Axmacher et al., 2007).

Maintenance

Over a short delay between the memory image and the retrieval, two ERP components were elicited, N200 and P300, as reflect of maintenance in working memory (Polich, 2007). Again, as in the encoding phase, higher amplitude in the N200 and lower amplitude in the P300 were exhibited by the male group compared to the female group. The greater attentional control resources triggered, reflexed by the higher N200 amplitude by men, could be interacting with the P300. The decreased in P300 amplitude is commonly related with greater cognitive demands or greater amount of attention resources triggered (Polich, 2007).

Retrieval

Several researchers have argued that working memory load and task difficulty also modulate the amplitude of the N200 component, in a way that higher working memory loads or difficulty elicit larger N200 amplitude (Missonnier et al., 2003). According to this account, in the retrieval phase, significantly higher amplitudes were registered in position trials compared to color trials, reflecting at electrophysiological level the results at behavioral level.

Regarding to the P300, memory updating processes has been related to this component, referred to the updating of a context-environment model previously registered in memory, through an attention-driven process of comparison between the information kept in working memory (mental representation) and the information that has just been displayed (Donchin and Coles, 1988; Polich, 2007). This attention-driven process is influenced by working memory load and task difficulty (Scharinger et al., 2017). Lower amplitudes in this component have been associated with higher memory loads (Kok, 2001; Scharinger et al., 2015, 2017). In addition, when the manipulation of the information in working memory is required, the decreased in P300 amplitude has been related to the internal allocation of controlled attention (Watter et al., 2001; Scharinger et al., 2017). Our results showed, again, a lower amplitude of P300 in the male group compared to that of females. In this phase of memory processing, the lower amplitude exhibited by males suggests that cognitive demands in this attention-driven comparison process were greater compared to females. The same wave pattern was observed when comparing position and color trials, reflecting the greater difficulty to respond to position trials.

With regard to the Decision type, lower P300 amplitudes were found in Correct rejections trials compared to Hits trials, although differences were significant only in the men group, in the middle axis. This result could explain the better performance of males in correct rejections compared to that of females. However, more research is needed to further explore this account.

Conclusion

In summary, the time course of the differences due to sex found in the electrophysiological events analysed, revealed the differential use of cognitive resources at different time intervals, with similar general performance in the task. It could

correspond to electrophysiological correlates of different strategic processes triggered by males and females. Males activated more attentional control mechanisms at early stages of processing (N200), followed by greater internal allocation of attentional resources and memory updating processes (P300) than females, in the three phases of memory process. While females exhibited longer cognitive effort, sustained for several seconds, in later steps of encoding process (NSW).

Oscillatory analysis could help to clarify the underlying process to sex differences revealed in our study. An analysis of ERP in the time-frequency domain would be a complementary source of results to time domain that would offer useful and valuable information.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this study can be found in online repositories. The names of the repository/repositories and accession number(s) can be requested to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the University of Almería Ethical Committee and fulfills the requirements of the European Communities Council Directive 2001/20/EC. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JC: investigation, writing – original draft, writing – review and editing, visualization, methodology, and conceptualization. IC: investigation, writing – original draft, writing – review and editing, formal analysis, and data curation. SC: writing original – draft, writing – review and editing, and validation. SF: writing original – draft, validation, methodology, and resources. JJO: writing original – draft, validation, conceptualization, methodology, and resources. JMC: project administration, funding acquisition, conceptualization, methodology, writing original – draft, writing – review and editing, supervision, and validation. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by MICIU [PGC2018-101680-B-I00].

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank José Ramón Ibañez for his help with English. This work was developed under FPU19/02157 contract by JC.

REFERENCES

- Amico, F., Ambrosini, E., Guillem, F., Mento, G., Power, D., Pergola, G., et al. (2015). The virtual tray of objects task as a novel method to electrophysiologically measure visuo-spatial recognition memory. *Int. J. Psychophysiol.* 98, 477–489. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.10.006
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., and Inozemtseva, O. (2011). Gender differences in cognitive development. *Dev. Psychol.* 47, 984–990. doi: 10.1037/a0023819
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., and Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav. Brain Res.* 132, 77–84. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00399-0
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernández, G., Cohen, M. X., Elger, C. E., and Fell, J. (2007). Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 27, 7807–7816. doi: 10.1523/jneurosci.0962-07.2007
- Bergmann, H. C., Daselaar, S. M., Fernández, G., and Kessels, R. P. C. (2016). Neural substrates of successful working memory and long-term memory formation in a relational spatial memory task. *Cogn. Process* 17, 377–387. doi: 10.1007/s10339-016-0772-7
- Bocchi, A., Palermo, L., Boccia, M., Palmiero, M., D'Amico, S., and Piccardi, L. (2018). Object recognition and location: Which component of object location memory for landmarks is affected by gender? Evidence from four to ten year-old children. *Appl. Neuropsychol. Child* 2018, 1–10. doi: 10.1080/21622965.2018.1504218
- Borragán, G., Slama, H., Bartolomei, M., and Peigneux, P. (2017). Cognitive fatigue: A Time-based Resource-sharing account. *Cortex* 89, 71–84. doi: 10.1016/j.cortex.2017.01.023
- Bosco, A., Longoni, A. M., and Vecchi, T. (2004). Gender effects in spatial orientation: cognitive profiles and mental strategies. *Appl. Cogn. Psychol.* 18, 519–532. doi: 10.1002/acp.1000
- Burgess, N., Maguire, E. A., and O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625–641. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00830-9
- Cánovas, R., Espinola, M., Iribarne, L., and Cimadevilla, J. M. (2008). A new virtual task to evaluate human place learning. *Behav. Brain Res.* 190, 112–118. doi: 10.1016/j.bbr.2008.02.024
- Carmona, I., Ortells, J. J., Kiefer, M., and Estévez, A. F. (2020a). Electrophysiological correlates of the differential outcomes effect in visual short-term memory. *Int. J. Psychophysiol.* 155, 184–193. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2020.06.010
- Carmona, I., Ortells, J. J., Fuentes, L. J., Kiefer, M., and Estévez, A. F. (2020b). Implicit outcomes expectancies shape memory process: electrophysiological evidence. *Biol. Psychol.* 157:107987. doi: 10.1016/j.biopsycho.2020.107987
- Castillo, J., Fernández Castro, J. J., Baliyan, S., Ortells-Pareja, J. J., Ortells Rodríguez, J. J., and Cimadevilla, J. M. (2020). Allocentric Spatial Memory Performance in a Virtual Reality-Based Task is Conditioned by Visuospatial Working Memory Capacity. *Brain Sci.* 10:552. doi: 10.3390/brainsci10080552
- Chueh, T., Huang, C. J., Hsieh, S. S., Chen, K. F., Chang, Y. K., and Hung, T. M. (2017). Sports training enhances visuo-spatial cognition regardless of open-closed typology. *Peer J.* 5:33336. doi: 10.7717/peerj.3336
- Cimadevilla, J. M., and Piccardi, L. (2020). "Spatial Skills," in *Sex Differences in Neurology and Psychiatry*, eds R. Lanzenberger, G. S. Kranz, and I. Savic (Amsterdam: Elsevier).
- Coluccia, E., and Louse, G. (2004). Gender differences in spatial orientation: A review. *J. Environ. Psychol.* 24, 329–340. doi: 10.1016/j.jenvp.2004.08.006
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. doi: 10.1038/nrn755
- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., et al. (2005). On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn. Psychol.* 51, 42–100. doi: 10.1016/j.cogpsych.2004.12.001
- Dabbs, J. M., Chang, E.-L., Strong, R. A., and Milun, R. (1998). Spatial Ability, Navigation Strategy, and Geographic Knowledge Among Men and Women. *Evol. Hum. Behav.* 19, 89–98. doi: 10.1016/s1090-5138(97)00107-4
- Donchin, E., and Coles, M. (1988). Precommentary: Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav. Brain Sci.* 11, 355–425.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., and Buchner, A. (2007). G*Power: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioural, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191. doi: 10.3758/BF03193146
- Fernández, S., Ortells, J. J., Kiefer, M., Noguera, C., and De Fockert, J. W. (2021). Working memory capacity modulates expectancy-based strategic processing: Behavioral and electrophysiological evidence. *Biol. Psychol.* 159:108023. doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108023
- Fernández-Baizán, C., Arias, J., and Méndez, M. (2018). Spatial memory in young adults: Gender differences in Egocentric and Allocentric performance. *Behav. Brain Res.* 359, 694–700. doi: 10.1016/j.bbr.2018.09.017
- Folstein, J. R., and Van Petten, C. (2007). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology* 2007:070915195953001. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
- Frings, L., Wagner, K., Unterrainer, J., Spreer, J., Halsband, U., and Schulze-Bonhage, A. (2006). Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *Neuroreport* 17, 417–421. doi: 10.1097/01.wnr.0000203623.02082.e3
- Hirnstein, M., Hugdahl, K., and Hausmann, M. (2019). Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. *Laterality* 24, 204–252. doi: 10.1080/1357650X.2018.1497044
- Huang, W. J., Chen, W. W., and Zhang, X. (2015). The neurophysiology of P 300—an integrated review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19, 1480–1488.
- Husain, M., and Nachev, P. (2007). Space and the parietal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 11, 30–36. doi: 10.1016/j.tics.2006.10.011
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Pantev, C., and Bruchmann, M. (2014). Variations in midcingulate morphology are related to ERP indices of cognitive control. *Brain Struct. Funct.* 219, 49–60. doi: 10.1007/s00429-012-0483-5
- Huster, R. J., Westerhausen, R., Pantev, C., and Konrad, C. (2010). The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1260–1271. doi: 10.1002/hbm.20933
- Iaria, G., Bogod, N., Fox, C. J., and Barton, J. J. S. (2009). Developmental topographical disorientation: Case one. *Neuropsychologia* 47, 30–40. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.021
- Johnson, M. K., McMahon, R. P., Robinson, B. M., Harvey, A. N., Hahn, B., Leonard, C. J., et al. (2013). The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology* 27, 220–229. doi: 10.1037/a0032060
- Kaiser, S., Walther, S., Nennig, E., Kronmüller, K., Mundt, C., Weisbrod, M., et al. (2008). Gender-specific strategy use and neural correlates in a spatial perspective taking task. *Neuropsychologia* 46, 2524–2531. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.013
- King, J. A., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., and O'Keefe, J. (2002). Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. *Hippocampus* 12, 811–820. doi: 10.1002/hipo.10070
- Koivisto, M., Ruohola, M., Vahtera, A., Lehmusvuo, T., and Intaite, M. (2018). The effects of working memory load on visual awareness and its electrophysiological correlates. *Neuropsychologia* 120, 86–96. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.011
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38, 557–577. doi: 10.1017/s0048577201990559
- Kolb, B., and Whishaw, I. Q. (1996). *Fundamentals of human neuropsychology*, 4th Edn. New York, NY: W.H. Freeman and Company.
- Kosmidou, V., Adam, A., Papadaniil, C. D., Tsolaki, M., Hadjileontiadis, L., and Kompatsiaris, Y. (2015). Gender effect in human brain responses to bottom-up and top-down attention using the EEG 3D-Vector Field Tomography. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2015, 7574–7577.
- Koss, W. A., and Frick, K. M. (2016). Sex differences in hippocampal function. *J. Neurosci. Res.* 95, 539–562. doi: 10.1002/jnr.23864
- Lambrey, S., Amorim, M.-A., Samson, S., Noulhiane, M., Hasboun, D., Dupont, S., et al. (2008). Distinct visual perspective-taking strategies involve the left and right medial temporal lobe structures differently. *Brain* 131, 523–534. doi: 10.1093/brain/awm317
- Lambrey, S., Doeller, C., Berthoz, A., and Burgess, N. (2011). Imagining Being Somewhere Else: Neural Basis of Changing Perspective in Space. *Cerebr. Cortex* 22, 166–174. doi: 10.1093/cercor/bhr101

- Lithfous, S., Dufour, A., Blanc, F., and Després, O. (2014). Allocentric but not egocentric orientation is impaired during normal aging: an ERP study. *Neuropsychology* 28, 761–771. doi: 10.1037/neu0000084
- Liu, D., Guo, C., and Luo, J. (2010). An electrophysiological analysis of maintenance and manipulation in working memory. *Neurosci. Lett.* 482, 123–127. doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.015
- Liu, I., Levy, R. M., Barton, J. J. S., and Iaria, G. (2011). Age and gender differences in various topographical orientation strategies. *Brain Res.* 1410, 112–119. doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.005
- Liu, S., Poh, J. H., Koh, H. L., Ng, K. K., Loke, Y. M., Lim, J., et al. (2018). Carrying the past to the future: Distinct brain networks underlie individual differences in human spatial working memory capacity. *NeuroImage* 176, 1–10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.014
- Livingstone-Lee, S. A., Zeman, P. M., Gillingham, S. T., and Skelton, R. W. (2014). Navigational strategy may be more a matter of environment and experience than gender. *Learn Motiv.* 45, 30–43. doi: 10.1016/j.lmot.2013.09.003
- Lojko, D., Wegner, A., Czajkowska, A., Jaracz, K., Gorna, K., Pniowska, J., et al. (2015). Factors contributing to cognitive deficits in elderly residents of rural areas. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19, 2590–2596.
- Ludwig, R., May, I., Turcotte, R., Vescovi, L., Braun, M., Cyr, J.-F., et al. (2009). The role of hydrological model complexity and uncertainty in climate change impact assessment. *Adv. Geosci.* 21, 63–71. doi: 10.5194/adgeo-21-63-2009
- Ludwig, E., Bien, C. G., Elger, C. E., and Rosburg, T. (2010). Two P300 generators in the hippocampal formation. *Hippocampus* 20, 186–195. doi: 10.1002/hipo.20603
- Luria, R., Sessa, P., Gotler, A., Jolicœur, P., and Dell'Acqua, R. (2010). Visual short-term memory capacity for simple and complex objects. *J. Cogn. Neurosci* 22, 496–512. doi: 10.1162/jocn.2009.21214
- Maguire, E. A., Varga-Khadem, F., and Mishkin, M. (2001). The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain* 124, 1156–1170. doi: 10.1093/brain/124.6.1156
- Makeig, S., Jung, T.-P., Bell, A. J., Ghahremani, D., and Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 94, 10979–10984. doi: 10.1073/pnas.94.20.10979
- Matheis, R. J., Schultheis, M. T., Tiersky, L. A., DeLuca, J., Millis, S. R., and Rizzo, A. (2007). Is learning and memory different in a virtual environment? *Clin. Neuropsychol.* 21, 146–161.
- Mecklinger, A., and Pfeifer, E. (1996). Event-related potentials reveal topographical and temporal distinct neuronal activation patterns for spatial and object working memory. *Cogn. Brain Res.* 4, 211–224. doi: 10.1016/s0926-6410(96)00034-1
- Missonnier, P., Leonards, U., Gold, G., Palix, J., Ibáñez, V., and Giannakopoulos, P. (2003). A new electrophysiological index for working memory load in humans. *NeuroReport* 14, 1451–1455. doi: 10.1097/00001756-200308060-00009
- Mitchell, A. S., Czajkowski, R., Zhang, N., Jeffery, K., and Nelson, A. J. D. (2018). Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain Neurosci. Adv.* 2:239821281875709. doi: 10.1177/2398212818757098
- Morgan, H. M., Jackson, M. C., Klein, C., Mohr, H., Shapiro, K. L., and Linden, D. E. J. (2010). Neural Signatures of Stimulus Features in Visual Working Memory—A Spatiotemporal Approach. *Cereb. Cortex* 20, 187–197. doi: 10.1093/cercor/bhp094
- Murphy, J. S., Wynne, C. E., O'Rourke, E. M., Commins, S., and Roche, R. A. P. (2009). High-resolution ERP mapping of cortical activation related to implicit object-location memory. *Biol. Psychol.* 82, 234–245. doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.08.002
- Nazareth, A., Weisberg, S. M., Margulis, K., and Newcombe, N. S. (2018). Charting the development of cognitive mapping. *J. Exp. Child Psychol.* 170, 86–106. doi: 10.1016/j.jecp.2018.01.009
- Nazareth, A., Huang, X., Voyer, D., and Newcombe, N. (2019). A meta-analysis of sex differences in human navigation skills. *Psychon. Bull. Rev.* 26, 1503–1528. doi: 10.3758/s13423-019-01633-6
- Noguera, C., Fernández, S., Álvarez, D., Carmona, E., Mari-Beffa, P., and Ortells, J. J. (2019). The implementation of expectancy-based strategic processes is delayed in normal aging. *PLoS One* 14:e0214322. doi: 10.1371/journal.pone.0214322
- Nori, R., Piccardi, L., Maialetti, A., Goro, M., Rossetti, A., Argento, O., et al. (2018). No Gender Differences in Egocentric and Allocentric Environmental Transformation after Compensating for Male Advantage by Manipulating Familiarity. *Front. Neurosci.* 12:204. doi: 10.3389/fnins.2018.00204
- Persson, J., Herlitz, A., Engman, J., Morell, A., Sjolie, D., Wikstrom, J., et al. (2013). Remembering our origin: gender differences in spatial memory are reflected in gender differences in hippocampal lateralization. *Behav. Brain Res.* 256, 219–228. doi: 10.1016/j.bbr.2013.07.050
- Podzbenko, K., Egan, G. F., and Watson, J. D. (2002). Widespread dorsal stream activation during a parametric mental rotation task, revealed with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 15, 547–558. doi: 10.1006/nimg.2001.0999
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polich, J. (2012). “Neuropsychology of P300,” in *Oxford library of psychology. The Oxford handbook of event-related potential components*, eds S. J. Luck and E. S. Kappenman (Oxford: Oxford University Press), 159–188.
- Potts, G. F. (2011). Impact of reward and punishment motivation on behavior monitoring as indexed by the error-related negativity. *Int. J. Psychophysiol.* 81, 324–331. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.07.020
- Raynal, E., Schneider, A., and Manuel, A. L. (2020). Early signal from the hippocampus for memory encoding. *Hippocampus* 30, 114–120. doi: 10.1002/hipo.23137
- Riečanský, I., Tomova, L., Katina, S., Bauer, H., Fischmeister, F. P., and Lamm, C. (2013). Visual image retention does not contribute to modulation of event-related potentials by mental rotation. *Brain Cogn.* 83, 163–170. doi: 10.1016/j.bandc.2013.07.011
- Roalf, D., Lowery, N., and Turetsky, B. I. (2006). Behavioral and physiological findings of gender differences in global-local visual processing. *Brain Cogn.* 60, 32–42. doi: 10.1016/j.bandc.2005.09.008
- Rösler, F., Heil, M., and Röder, B. (1997). Slow negative brain potentials as reflections of specific modular resources of cognition. *Biol. Psychol.* 45, 109–141. doi: 10.1016/S0301-0511(96)05225-8
- Ruchkin, D. S., Johnson, R. Jr., Grafman, J., Canoune, H., and Ritter, W. (1992). Distinctions and similarities among working memory processes: An event-related potential study. *Cogn. Brain Res.* 1, 53–66. doi: 10.1016/0926-6410(92)90005-c
- Ruchkin, D. S., Johnson, R. Jr., Grafman, J., Canoune, H., and Ritter, W. (1996). Multiple visuospatial working memory buffers: Evidence from spatiotemporal patterns of brain activity. *Neuropsychologia* 35, 195–209. doi: 10.1016/s0028-3932(96)00068-1
- Sandstrom, N. J., Kaufman, J., and Huettel, S. A. (1998). Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Cogn. Brain Res.* 6, 351–360. doi: 10.1016/s0926-6410(98)00002-0
- Scharinger, C., Soutschek, A., Schubert, T., and Gerjets, P. (2017). Comparison of the Working Memory Load in N-Back and Working Memory Span Tasks by Means of EEG Frequency Band Power and P300 Amplitude. *Front. Hum. Neurosci.* 11:6. doi: 10.3389/fnhum.2017.00006
- Scharinger, C., Soutschek, A., Schubert, T., and Gerjets, P. (2015). When flanker meets the n-back: what EEG and pupil dilation data reveal about the interplay between the two central-executive working memory functions inhibition and updating. *Psychophysiology* 52, 1293–1304. doi: 10.1111/psyp.12500
- Semrud-Clikeman, M., Fine, J. G., Bledsoe, J., and Zhu, D. C. (2012). Gender Differences in Brain Activation on a Mental Rotation Task. *Int. J. Neurosci.* 122, 590–597. doi: 10.3109/00207454.2012.693999
- Silver, M. A., Ress, D., and Heeger, D. J. (2005). Topographic Maps of Visual Spatial Attention in Human Parietal Cortex. *J. Neurophysiol.* 94, 1358–1371. doi: 10.1152/jn.01316.2004
- Steffensen, S. C., Ohran, A. J., Shipp, D. N., Hales, K., Stobbs, S. H., and Fleming, D. E. (2008). Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vis. Res.* 48, 917–925. doi: 10.1016/j.visres.2008.01.005
- Tascón, L., García-Moreno, L. M., and Cimadevilla, J. M. (2017). Almería spatial memory recognition test (ASMRT): Gender differences emerged in a new

- passive spatial task. *Neurosci. Lett.* 651, 188–191. doi: 10.1016/j.neulet.2017.05.011
- Tascón, L., León, I., and Cimadevilla, J. M. (2016). Viewpoint-related gender differences in a spatial recognition task. *Learn Individ. Differ.* 50, 270–274. doi: 10.1016/j.lindif.2016.08.007
- Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., and Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 95, 883–890.
- Van Eijk, L., Hansell, N. K., Strike, L. T., Couvy-Duchesne, B., de Zubicaray, G. I., Thompson, P. M., et al. (2020). Region-specific sex differences in the hippocampus. *Neuroimage* 215:116781.
- Vanston, J. E., and Strother, L. (2017). Sex differences in the human visual system. *J. Neurosci. Res.* 95, 617–625. doi: 10.1002/jnr.23895
- Voyer, D., Postma, A., Brake, B., and Imperato-McGinley, J. (2007). Gender differences in object location memory: A meta-analysis. *Psychon. Bull. Rev.* 14, 23–38. doi: 10.3758/BF03194024
- Voyer, D., Voyer, S. D., and Saint-Aubin, J. (2017). Sex differences in visual-spatial working memory: a meta-analysis. *Psychon. Bull. Rev.* 24, 307–334. doi: 10.3758/s13423-016-1085-7
- Watter, S., Geffen, G. M., and Geffen, L. B. (2001). The n-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention. *Psychophysiology* 38, 998–1003. doi: 10.1111/1469-8986.3860998
- Woodman, G. F. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Atten. Percept. Psychophys.* 72, 2031–2046. doi: 10.3758/bf03196680
- Woodman, G. F., and Vogel, E. K. (2008). Selective storage and maintenance of an object's features in visual working memory. *Psychon. Bull. Rev.* 15, 223–229. doi: 10.3758/pbr.15.1.223
- Yagi, S., and Galea, L. A. M. (2018). Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 44, 200–213. doi: 10.1038/s41386-018-0208-4

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Castillo, Carmona, Commins, Fernández, Ortells and Cimadevilla. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

V

ESTUDIO 3

***Aging: working memory capacity and spatial
strategies in a virtual orientation task***



Aging: working memory capacity and spatial strategies in a virtual orientation task

Joaquín Castillo Escamilla ·
Irene León Estrada · Manuel Alcaraz-Iborra ·
José Manuel Cimadevilla Redondo

Received: 4 March 2022 / Accepted: 27 May 2022
© The Author(s), under exclusive licence to American Aging Association 2022

Abstract Brain networks involved in working and spatial memory are closely intertwined, outlining a potential relation between these processes, which are also affected in non-pathological aging. Working memory is a pre-requisite for other complex cognitive processes. The main aim of this study is to explore how working memory capacity (WMC) can influence the asymmetrical decline in spatial orientation strategies in an older segment of population compared to young participants. Forty-eight older adults and twelve young students took part in the study. Working memory and spatial memory were assessed using the Change Localization Task and The Boxes Room Task, respectively. In The Boxes Room Task, two different configurations assessed the use of egocentric and allocentric reference frames. Results showed that

older adults with better WMC outperformed those with lower WMC in several tasks. Independently of WMC capacity, older participants performed better in the allocentric condition of The Boxes Room. In addition, young participants outscored low WMC older participants, but did not differ from high WMC older adults. Overall, these findings support the important relationship between working memory capacity and spatial orientations abilities. Thus, basic cognitive mechanisms engaged in information processing could inform about other brain processes more complex in nature, like spatial orientation skills.

Keywords Virtual reality · Navigation · Spatial orientation · Hippocampus · Cognitive decline

J. Castillo Escamilla · J. M. Cimadevilla Redondo (✉)
Department of Psychology, University of Almeria,
Almeria, Andalucía, Spain
e-mail: jcimadev@ual.es

J. Castillo Escamilla · I. León Estrada ·
J. M. Cimadevilla Redondo
Health Research Center, University of Almeria, Almeria,
Andalucía, Spain

I. León Estrada
Faculty of Education, International University of La Rioja,
Logroño, La Rioja, Spain

M. Alcaraz-Iborra
Department of Psychology and Sociology, University
of Zaragoza, Zaragoza, Aragón, Spain

Introduction

Spatial memory is considered a complex process that is required to explore and navigate in our surroundings, identifying cues or planning strategies in order to act in our everyday lives [1]. To achieve this, there are two main reference frames that can be implemented for orientation [2, 3]. One is called allocentric, based on the knowledge about the spatial relationships between the stimuli available in a specific context [4, 5]. It is dependent on medial temporal lobe integrity [6, 7], with the hippocampus playing a key role on it [8, 9]. Another strategy is called egocentric and uses the current individual

position as a reference for navigating and creating spatial relationships [10]. It relies on structures such as the caudate nucleus [11], the middle temporal gyrus [12], or the precuneus [13]. Both strategies are not totally independent, though, as they would operate in parallel and can benefit from each other by achieving a more optimal spatial behavior in certain situations [14]. Consistently with this, they present partially overlapped brain activations, particularly in parieto-frontal networks [15].

Moreover, spatial orientation demands different cognitive functions. Some studies have determined that certain spatial memory components are related to working memory [16, 17] or that specifically visual working memory (VWM) could be a mediator in spatial memory performance [18]. It was reported that imprecise navigators show a differential implication of visual working memory when compared to precise navigators, which are able to involve more VWM resources under higher cognitive loads [19, 20]. Additionally, the hippocampus, which has been traditionally associated with spatial memory, has also been reported to be involved in working memory processes in the integration of spatial information [21] which has been reaffirmed in a recent study with amnesic patients [22, 23]. According to their hypothesis, the hippocampal system not only would be necessary to solve allocentric-based spatial problems, but also would participate in the active maintenance of spatial and non-spatial information in the presence of interference [24, 25].

Furthermore, cognitive abilities decline as a result of normal aging [26, 27] and spatial memory is not an exception. There are certain brain regions like the hippocampus, parahippocampal gyrus, retrosplenial cortex, parietal lobes, and pre-frontal cortex which show age-related changes [28]. These neural alterations affect the use of navigational strategies in older adults, with allocentric-based orientation being more impaired than the use of egocentric reference frames, mainly due to hippocampal alterations [29–31]. As mentioned earlier, the hippocampus has been considered a relevant structure for allocentric navigation, most particularly since the moment O'Keefe and Nadel discovered place cells in this structure [7]. Concurrently with grid cells found in entorhinal cortex and head turning cells, they would contribute to the formation of cognitive maps of the environment, which seem to be independent from the viewpoint.

Consistent with this idea, a damage to this structure has been proven sufficient to produce topographical disorientation [9, 32].

However, in the last few years, a couple of elegant studies have reported a different alternative: that some navigational problems in older people come from strategic switching deficits [33, 34]. Thus, older adults were capable of fast learning, but they were unable to use shortcuts between a well-learned egocentric strategy and the allocentric one, thus suggesting alterations in the hippocampal-prefrontal connections or at the prefrontal cortex [33, 34]. In this regard, it is well known that older adults show difficulties when compared to younger people in working memory tasks [35, 36]. Thus, WM supports the construction of representations of environments or the accuracy of spatial learning [37, 38]. Accordingly, aging deterioration in WM could influence spatial orientation and navigation, and specifically, this cognitive function could be essential to choose between reference frames [33, 34].

In the last decades, computer and virtual reality-based tasks provide an ecologically valid way to assess spatial memory [39] sometimes being more sensitive than traditional neuropsychological tasks [40, 41]. On this note, The Boxes Room Task [42] is a computerized task which involves searching for correct locations in a three-dimensional room. One of its main advantages over other similar tasks is the many possibilities of configuration. Thus, it provides the opportunity to assess both egocentric and allocentric strategies by changing the starting position and cues available in the environment. Since this computerized task is not immersive, it could also prevent the virtual reality sickness effect. (See [43] for a review on this concept.) This task has also previously proven to be sensitive to performance differences in aging [44] or pathologies such as fibromyalgia [45], or epilepsy [46]. It was also capable of disclosing differences where traditional spatial tests failed to do so [40].

Moreover, the Change Localization Task is a reliable method to determine the visuo-spatial working memory capacity (WMC) in each individual [47], represented as k -index a variation of the Pashler/Cowan equation [48, 49]. This test demands participants to detect the color change in one of four circles presented. The task has a reduced guessing effect of 25%, increasing measurement reliability for memory capacity [50]. Performance was reported to correlate

with age, associating the k -index with processing speed and different attentional processes [47, 48, 51]. It should be noted that The Boxes Room and Change Location Task had already been successfully applied to disclose the relationship between WM and spatial memory performance in young adults [52]. In that study, high working memory capacity (WMC) participants were able to perform better in the spatial task, with lower error rates. However, as they were all young undergraduate students, the aging influence on performance could not have been addressed.

Hence, the main goal of this study was to determine how visual WMC could be related to the performance in a spatial memory task that involves both egocentric and allocentric demands in both young and older adults. We aimed to check if WMC affects the switching between both reference frames. Furthermore, as allocentric processes were proven to be deteriorated in older segments of population [29, 53], we expect a better performance in a condition in which the egocentric strategy is imposed. Also, as young people are identified to be better than older adults in WM [35], they should outperform both WMC older adults' groups in The Boxes Room Task.

Performance was also assessed with traditional neuropsychological tests, such as the Corsi Block Tapping Test [54] and the Digit Retention Test [55], both involving WM demands. Thus, individuals with higher WM capacity (WMC) were also expected to outperform lower WMC participants in these two tasks. These tasks served two goals: to verify the WM construct validity of our computerized task, and to guarantee the cognitive health of all participants. To further check this last objective, two additional tasks were also applied: the Mini Mental State Examination [56, 57], a screening test which can detect early signs of mild cognitive impairment. Additionally, Verbal Paired Associates [58] was used to assess participants in their short- and long-term memory, as it is known to detect memory difficulties related to medial temporal lobe alterations [59].

Material and methods

Participants

For the older adults' sample, fifteen men (\bar{X} Age = 63.33; SD = 4.56, age range 56–71) and

thirty-three women (\bar{X} Age = 63.45; SD = 3.82; age range 55–70) took part in the study. They were all recruited from college classes for older citizens at the University of Almeria. In addition, twelve young undergraduate students from the University of Almeria (\bar{X} Age = 19.91; SD = 3.65) were also recruited for the study to form the younger group. They were four men (\bar{X} Age = 23.00; SD = 5.35) and eight women in total (\bar{X} Age = 18.37; SD = 0.74). All participants had normal or corrected vision at the moment of the assessment and were native Spanish speakers. Some exclusion criteria were considered: <26 points in the Mini Mental State Examination for the older adults' population (all of them presented normal values in this test and were therefore included, with mean MMSE scores of 29.08; SD = 1.04, ranging from 27 to 30) as well as other aspects such as formal diagnosis of any psychological or psychiatric disorders, drug consumption, alcohol abuse, head traumatism, or any other condition that could influence the results. The study was approved by the University of Almeria Ethical Committee and fulfills the requirements of the European Communities Council Directive 2001/20/EC.

Materials

In order to conduct the computerized tasks, a Hewlett Packard (HP) laptop running the Windows 7 SP1 operating system was used. It was equipped with a 2.6 GHz Intel Core processor, 3 GB of RAM, and a 15.4 TFT screen, with 1920 × 1200 pixels resolution. It was connected to a power source through the evaluation to avoid potential shutdowns and data losses due to low battery. Internet connection was not needed for the registry and was disconnected through the evaluation.

Additional USB peripherals were used to register responses. A Logitech Attack 3 USB 2.0 joystick was connected in order to register participant responses in The Boxes Room. This task was designed under the EVEMEH project by the TIC-211 and HUM-061 University of Almeria research groups. A Logitech USB 2.0 mouse was connected during the Change Location Task to register participants' responses. The program PSNet ePrime 2.10 was used to build and run this task. The rest of the neuropsychological tests were conducted

using pen and paper. For the Corsi Block Tapping Test, a wooden board was used to execute the tapping sequences. A database was set up using Microsoft Excel 2013 to classify the variables used in the study and import the data from all tests. This database was later imported into IBS SPSS Statistics 22 for the final analysis.

Procedure

Participants were tested individually in Spanish language. All participants signed an informed consent and underwent a brief interview to specify the exclusion criteria. Tests were applied in the following order: Mini Mental State Examination (MMSE), The Boxes Room (two conditions), Verbal Paired Associates (VPA-I), Change Localization Task, Digits Retention Subtest (Direct+Inverse), Corsi Block Tapping Test (Direct+Inverse), and VPA-II. The full procedure lasted around 70–90 min.

The following tests were applied:

The Boxes Room [42] is a computerized spatial memory task consisting of a room with 16 boxes (in a 4×4 homogeneous disposition, see Figure 1). The four corners of the room are also equivalent (90°). Participants had to find three target boxes among the sixteen available. By means of a joystick, they needed to navigate the room and click on the boxes to open them. When a box is opened, its color changed between two alternatives: green, involving that the box election was correct, or red, when the election was incorrect. Participants were not informed about the spatial strategies demanded or the initial position of the rewarded boxes.

The following sequence of events was applied during the spatial learning in the described order for all participants:

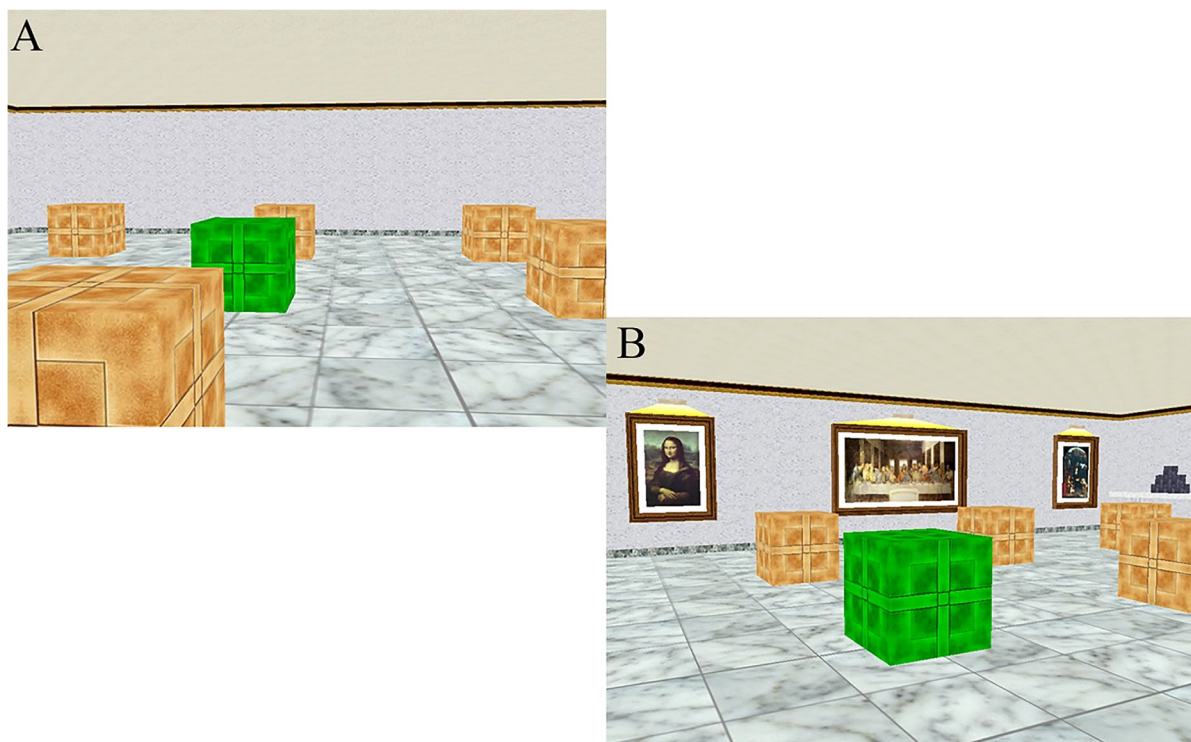


Fig. 1 The Boxes Room Task. Participants explored the room using a joystick. The correct boxes turned green when located, whereas incorrect boxes turned red. Unopened boxes remained brown. Several stimuli placed in the walls of the room helped

to disambiguate the spatial locations, like pictures or door/window in the allocentric condition (B), and they were absent in the egocentric condition (A)

- A practice trial was shown to make the participants familiar with the joystick movement and task procedure. Only three boxes were available in the room and one of them was the correct choice. The room did not contain any stimuli on the walls. The starting point was stable.
- Egocentric condition. Room walls were devoid of any stimuli, with equivalent textures and 90° corners, and participants began all trials from the same starting point. They were allowed ten trials under this egocentric configuration. Participants were informed that the correct green boxes would remain in the same positions during the whole experiment. Errors (choosing an incorrect box) were registered.
- Allocentric condition. In contrast with the prior condition, different stimuli were available in the room walls (a door, a window, certain paintings...). In the first trial, the starting point was the same one as in the egocentric condition, helping participants to associate environmental cues with the positions of correct boxes. Then, the starting point changed semi-randomly among the other three cardinal points, thus avoiding egocentric solutions of the task. Participants knew that the correct boxes occupied the same positions in ten trials as in the previous condition (egocentric condition), but they were not informed of the perspec-

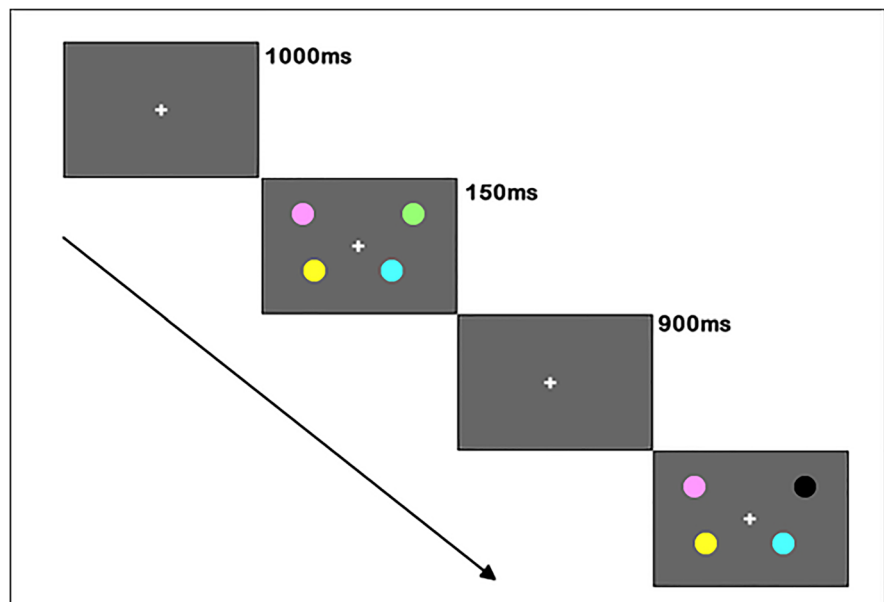
tive change between trials. Errors (choosing an incorrect box) were registered.

In addition, the Change Localization Task [47, 48, 52] was used to assess visual working memory capacity (WMC). Figure 2 represents the sequence of events presented in each trial.

Each trial started with a fixation point for 1000 ms, followed by a screen where four differently colored circles, with around 0.96° of diameter, were shown during 150 ms. For all trials, the minimal radius from the fixation point to the closest circle was 3.36°, and 6.24° for the farthest. All circles presented a randomly chosen set of colors, presented in eight color variants. They were designed by manipulating the red, green, and blue color values: magenta (255, 0, 255), blue (0, 0, 255), red (255, 0, 0), white (255, 255, 255), black (0, 0, 0), orange (255, 113, 0), green (0, 255, 0), yellow (255, 255, 0), and cyan (0, 255, 255). The initial fixation point was displayed again for 900 ms, followed by the same set of four circles as before, in the exact same positions, with the same radius, diameter, and size, although one of circles was colored differently. Participants needed to detect which circle changed and select it with the laptop mouse. Background color was consistent through all screens in every trial.

After an initial practice block, the main experiment consisted of sixty-four trials separated in two

Fig. 2 Flow of events of a trial in the Change Localization Task. Participants must identify which circles changed their colors between both expositions. In this example, they must use the mouse to click on the black circle



sets of thirty-two, followed by a 5-min pause in order to avoid fatigue. The whole procedure lasted between 8 and 10 min. A combined percentage of correct responses from each experimental block was registered and lately converted into a K index, based on the Pashler/Cowan equations, especially in the Cowan alternative [49]. This formula aims to calculate the number of items present in WM based on hit and false alarm rates. However, since each trial of the Change Location Task involved a color switch, false alarms were not possible. Thus, the K index was obtained by multiplying the proportion of correct responses in the Change Location Task by four, ranging from 0 to 4. This result equals the mean number of circles perceived by the participant, thus being a measure of working memory capacity [48]. All participants were above chance level for the task.

In the experiment, other neuropsychological tasks were used in this study:

- *Mini Mental State Examination* [56, 57] is a brief screening test that records the general state of an individual in certain domains. It consists of a number of items that assess temporal orientation, spatial orientation, immediate recall, calculi, delayed recall, and language skills. Items successfully answered scored one point, whereas a failure is recorded with a zero. The maximum obtainable points are 30, and a score below 26 is considered a suspicion of a potential neurological decline. In this sense, if the participant obtained a score below 26, he or she was excluded in our study.
- *Verbal Paired Associates (VPA)* is a subtest of the Wechsler Memory Scale III [58], wherein participants are tested in two phases (called VPA-I and VPA-II) in their short- and long-term verbal memory performance. In the first one, a total of eight pairs of words in Spanish were read to the participant, in a rate of one pair of words per 3 s, with a final 5-s pause when all pairs are read. Afterwards, the first word of each pair was reproduced and the participant had to provide the word associated. Participants obtained a point if their responses are correct, and no points if they were wrong; furthermore, they were informed about the correct answer. Directly afterwards, the list was read again but in a different order, and the whole procedure was repeated four times, obtaining four scores (a maximum of eight points per each list repetition) and a total direct score (maximum 32 points) which represented VPA-I performance.
- The second phase (VPA-II) started 20 to 30 min after the completion of VPA-I. No list repetition was included this time, and the first word of each pair was read to the participant, who needed to provide the correct word. This was only done once. Afterwards, a list of twenty-word pairs conformed by familiar and novel items was read, thus allowing the participants to answer whether they recognized the pair of words, or else if they considered that the set is a brand-new pair of words. These tasks evaluated long-term verbal memory and memory recognition, respectively.
- *Digits Retention Subtest* is part of the Wechsler Adult Intelligence Scale 4th Edition [55], designed to test numerical abilities. A list of numbers was read to the subject at a rate of one digit per second. Directly afterwards, they needed to repeat the exact same sequence (forward condition) or starting from the last to the first digit (backwards condition). After two items, the difficulty level was increased, adding one more digit to the sequence. The test was continuously administered until the participant failed two consecutive sequences in the same difficulty level. Two scores were obtained (one for each condition), representing numerical span and WM manipulation skills, respectively. The sum of both scores was ultimately used for the analysis.
- *Corsi Block Tapping Test* [54] is a test designed to test spatial working memory. A board with nine black cubes was presented to the participants, instructing them to pay attention to a tapping sequence performed by the experimenter, as they had to replicate it directly afterwards. After two trials with a certain number of stimuli, the number of cubes per sequence was increased by one. The test continued until the participant fails two consecutive sequences in the same difficulty level, resulting in a final score which represents their total number of correct trials. The test was divided in two conditions, equivalent to the ones in Digits Retention Subtest: forward condition, where they needed to remember the cubes in the same order (assessing spatial memory span) and backwards condition, where they needed to tap the cubes from the last to the first (assessing spatial working memory), inversely as performed by the

experimenter. Total score combined performance in both conditions.

Data analysis

Since participants did not know the position of the correct (green) boxes beforehand and could not base their responses in any spatial knowledge of the environment, the initial trial in the egocentric condition was discarded for analyses in The Boxes Room Task. The other nine valid trials were grouped in three blocks of three trials (2–4, 5–7, 8–10). However, in the allocentric condition, the position of the correct boxes was the same as before. Thus, in contrast with the egocentric condition, participants already knew the locations of the correct boxes from trial 1 and they did not need to guess their location. Accordingly, all trials were included in the analyses, grouped in three blocks (trials 1–4, 5–7, and 8–10).

Analyses followed four sequential phases:

- In order to verify the influence of k-index in the performance of each test and its validity as a working memory indicator, an exploratory Pearson correlation was performed on the full sample, comparing K scores with each neuropsychological test individual condition scores, alongside mean errors of the allocentric and egocentric conditions of The Boxes Room Task separately.
- Two sub-groups ($n=12$ each) were selected from the older sample, composed by the participants placed on the 1st and 4th quartiles according to their score in the Change Localization Task (which fulfilled a normal distribution in the full sample for K-index values). They represented the “high capacity” and “low capacity” groups for working memory capacity (WMC groups), based in an extreme-groups design method [60]. (\bar{X} Age High WMC=61.66; SD=4.31; \bar{X} Age Low WMC=65.50; SD=3.68). Those groups were compared in a latter step of the analysis to their K-indexes, which ensured they represented different capacity levels for WM.
- The influence of working memory capacity modulated by aging was addressed using the “high” and “low” WMC groups alongside the young sample ($n=12$ each). For The Boxes Room Task, an ANOVA (Group (3 levels: Young,

High WMC Older Adults, Low WMC Older Adults) \times Condition (2 levels: Egocentric-Allocentric) \times Block of Trials (3 levels: Blocks 1 to 3)), with repeated measures in the last two variables was used. Considering the result found in this analysis, an additional one-way MANOVA was subsequently performed to compare performance on the initial trials in the allocentric version of The Boxes Room Task (trials 1 to 4 separately) between all three groups.

- Finally, a one-way MANOVA comparing the groups from the prior analysis in the Change Location Task and the neuropsychological tests was performed. Groups (High WMC, Low WMC, and Young Participants) were the independent variable, and dependent variables were the individual scores for K-index and the rest of the neuropsychological tests divided by conditions (Digits Retention Test Forward/Backward/Total, Corsi Block Tapping Test Forward/Backward/Total and Verbal Paired Associates I and II separately).

Bonferroni procedure was used for post hoc comparisons when necessary, considering a significance level of $p < 0.05$. The program IBM SPSS (Version 22) was used to perform the analysis.

Results

Relation between k-index and performance on each test

Results of the Pearson bivariate correlation test for the full sample revealed that k-index is positively associated with Corsi Block Tapping Test forward ($r=0.486$; $p < 0.010$), backward ($r=0.571$; $p < 0.010$), and total ($r=0.610$; $p < 0.010$) scores. This also applied to Digit Retention Test forward ($r=0.269$; $p < 0.050$), backward ($r=0.290$; $p < 0.050$), and total ($r=0.382$; $p < 0.010$) scores. Conversely, k-Index was not related to the Verbal Paired Associates I or II scores ($p > 0.050$). Additionally, k-index was negatively associated with The Boxes Room mean error scores in both conditions (r egocentric = -0.370 ; $p < 0.010$; r allocentric = -0.401 ; $p < 0.010$). (See Table 1 for a full correlation chart between all tests.)

Table 1 Correlation matrix per test (Pearson values) considering the full sample ($n=61$). $*=p<0.05$; $**=p<.001$

	<i>k</i> -Index	Corsi Forward	Corsi Backward	Corsi Total	Digits Forward	Digits Backward	Digits Total	VPA I	VPA II	Boxes Room Ego	Boxes Room Allo
<i>k</i> -Index		.486**	.571**	.610**	.269*	.290*	.382**	.225	.189	-.370**	-.401**
Corsi Forward			.498**	.872**	.233	.488**	.181	.044	-.072	-.159	-.347**
Corsi Backward				.859**	.204	.334**	.259*	.279*	.166	-.310*	-.220
Corsi Total					.253*	.477**	.253*	.183	.051	-.269*	-.329**
Digits Forward						.255*	.841**	.118	-.011	-.356**	-.199
Digits Backward								.239	.267*	.144	-.276*
Digits Total								.091	.001	-.297*	-.255*
VPA I									.781**	-.146	-.174
VPA II										-.097	-.064
Boxes Room Ego											.154
Boxes Room Allo											

Influence of high and low WMC on performance

The Boxes Room Task

Repeated measures ANOVA (Group (3 levels) \times Condition (2 levels) \times Block of Trials (3 levels)) revealed a main effect of Group ($F(2,33)=9.13$; $p=0.001$; $n_2=0.356$); Condition ($F(1,33)=17.97$; $p=0.001$; $n_2=0.353$), and Block of Trials ($F(2,33)=13.75$; $p=0.001$; $n_2=0.462$). The interactions Group \times Condition ($F(2,33)=5.91$; $p=0.006$; $n_2=0.264$), and Group \times Condition \times Block of Trials ($F(4,66)=2.81$; $p=0.003$; $n_2=0.146$) were also significant. Regarding Group, estimated marginal means from the ANOVA showed that young participants ($\bar{X}=0.201$) committed a smaller number of errors than Low WMC older adults ($\bar{X}=2.487$) with $p=0.000$, but they did not differ from High WMC older adults ($\bar{X}=1.309$), with $p>0.050$. Both groups of older adults did not differ between them ($p>0.050$). With regard to Condition, participants performed better (made less mistakes) on the allocentric condition ($\bar{X}=0.486$) compared to the egocentric condition ($\bar{X}=2.179$) with a $p=0.000$. Lastly, for Block of Trials, participants had more errors in the first block ($\bar{X}=2.118$) compared to the second ($\bar{X}=1.102$) and the third ($\bar{X}=0.778$) with $p=0.000$ for both conditions (egocentric-allocentric). The two later blocks did not differ significantly between them ($p>0.050$).

Post hoc analysis for mean errors per Group \times Condition \times Block of Trials interaction using Bonferroni procedure showed that:

- Considering intra-group differences per condition, young participants performed in a similar way in both conditions for all block of trials ($p>0.050$ for all comparisons). However, High WMC older adults had less errors in the allocentric condition versus the egocentric condition for block 1 (Egocentric $\bar{X}=3.97$; $SD=0.98$; Allocentric $\bar{X}=0.60$; $SD=0.29$, with $p=0.001$ for the comparison) and block 2 (Egocentric $\bar{X}=1.88$; $SD=0.67$; Allocentric $\bar{X}=0.19$; $SD=0.12$, with $p=0.019$ for the comparison). Low WMC old adults were better in all blocks of trials for the allocentric condition (Block 1 Allocentric $\bar{X}=2.06$; $SD=1.63$; Block 2 Allocentric $\bar{X}=0.36$; $SD=0.48$; Block 3 Allocentric $\bar{X}=0.25$; $SD=0.35$) versus the egocentric condition (Block 1 Egocentric $\bar{X}=5.33$; $SD=3.55$; Block 2 Egocentric $\bar{X}=3.94$; $SD=2.23$; Block 3 Egocentric $\bar{X}=2.97$; $SD=3.72$). p values for the mean differences were $p=0.001$ for block 1 comparison and $p=0.000$ for both blocks 2 and 3.
- In the egocentric condition, young participants outperformed both groups of older participants in the first block (Young $\bar{X}=0.27$; $SD=0.61$; High WMC Older Adults $\bar{X}=3.97$; $SD=4.64$; Low WMC Older Adults $\bar{X}=5.33$; $SD=3.55$). p

values were $p=0.036$ (Young compared to High WMC Older Adults) and $p=0.003$ (Young compared to Low WMC Older Adults). They also outperformed Low WMC older adults on the 2nd and 3rd blocks (Young $\bar{X}=0$; $SD=0$; Low WMC Older Adults $\bar{X}=3.94$; $SD=2.23$, with $p=0.001$ and Young $\bar{X}=0.13$; $SD=0.48$; Low WMC Older Adults $\bar{X}=2.97$; $SD=3.72$, with $p=0.001$, respectively) (See Fig. 3).

- c) In the allocentric condition, younger participants and High WMC older adults outperformed Low WMC older adults in the first block of trials (\bar{X} Young=0.45; $SD=0.49$; \bar{X} High WMC Older Adults=0.6; $SD=0.44$ and \bar{X} Low WMC Older

Adults=2.06; $SD=1.63$, respectively). p values for the mean differences were $p=0.001$ (Young compared to Low WMC Older Adults) and $p=0.004$ (High WMC Older Adults compared to Low WMC Older Adults). All three groups did not differ in the 2nd and 3rd blocks ($p>0.050$) (See Fig. 4).

Considering the above result, trials 1 to 4 of the allocentric condition were compared separately with a multivariate variance analysis (one-way MANOVA) for further level of detail. This revealed a main effect of Group ($F(8,62)=2.21$; $p=0.038$; $\eta^2=0.222$). Post hoc analyses using the

Fig. 3 Errors per group in the egocentric condition in The Boxes Room Task. Results of the repeated measures ANOVA showed that the young sample outperformed low WMC old adults in all blocks ($*p<.050$). In contrast, they were better than high WMC old adults only in the 1st block ($\#p<.050$). Mean + SEM

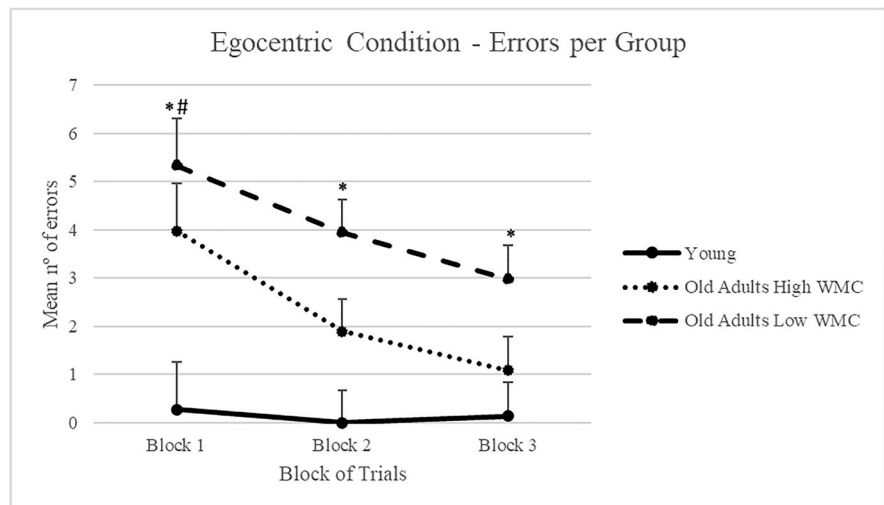
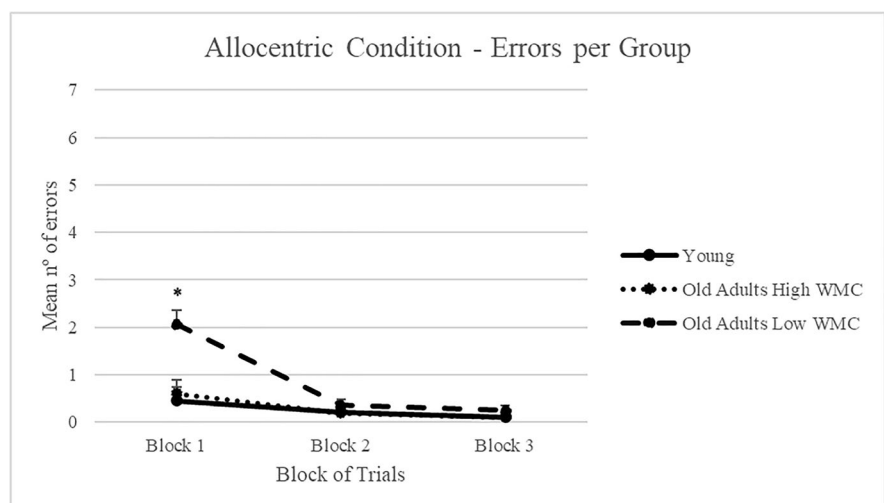


Fig. 4 Errors per group in the allocentric condition of The Boxes Room Task. Results of the repeated measures ANOVA showed that both young participants and high WMC old adults outperformed low WMC old adults in the first block ($*p<.050$). Mean + SEM

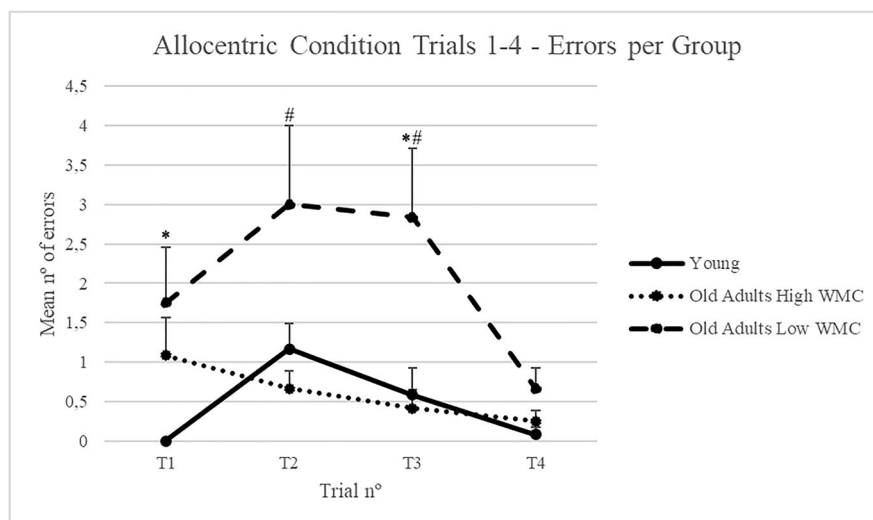


Bonferroni procedure revealed that the young sample outperformed Low WMC older adults on the 1st and 3rd trials ($* p < 0.050$). They did not differ from High WMC older adults on any comparison. On the other hand, High WMC older adults outperformed Low WMC older adults on trials 2 and 3 ($\# p = 0.050$). (See Fig. 5.) Also, the percentage of opening per box/group for these trials is displayed visually on Fig. 6.

Other neuropsychological tests

A multivariate analysis of variance (MANOVA) for neuropsychological tests and k -index scores revealed a main effect of Group ($F(16,54) = 4.84$; $p = 0.001$; $\eta^2 = 0.589$). Post hoc analyses using the Bonferroni procedure for test scores revealed that the young sample outscored the Low WMC older adults' sample on k -index ($p = 0.001$), Corsi Forward Condition ($p = 0.002$), Corsi Backward Condition ($p = 0.002$), and Corsi Total Scores ($p = 0.000$). Young participants did not differ from High WMC older adults on any comparison ($p > 0.050$). On the other hand, High WMC older adults outscored Low WMC older adults on k -index ($p = 0.000$), Corsi Forward Condition ($p = 0.002$), Corsi Backward Condition ($p = 0.003$), Corsi Total Scores ($p = 0.000$), and Digits Total Scores ($p = 0.013$). (See Table 2 and Fig. 7 for a full comparison of scores per group.)

Fig. 5 Errors on trials 1–4 of The Boxes Room allocentric condition per group. Results of the repeated measures ANOVA showed that young participants outperformed low WM old adults on trials 1 and 3 ($* p < .05$). High WMC old adults were also better than Low WMC old adults on trials 2–3 ($\# p < .05$). Mean + SEM



Discussion

In this study, we explored the relationship between visual working memory capacity (WMC) and spatial memory performance. Older adults were divided according to their WMC using the Change Localization Task [47, 48, 52]. According to WMC (k -index), two subsamples were formed (1st and 4th quartiles of the older sample) following the extreme groups design method [60]. Spatial memory performance was assessed using The Boxes Room Task [42]. Thanks to its versatility, two different demanding conditions were designed for spatial memory assessment: an egocentric-based spatial task followed by an allocentric-based one. The naked context of the egocentric condition did not prevent learning because the fixed starting point provided environmental stability. Therefore, participants could use the egocentric reference frame to find the location of the correct boxes. In addition, because the correct/green boxes in the allocentric spatial task were the same as in the egocentric-based task, participants could benefit from previous knowledge. The first allocentric trial used the same starting position as the egocentric task. This helped participants to associate environmental cues with the positions of the correct boxes.

Our results showed that High and Low WMC groups differed in the spatial memory task, but mainly under allocentric demands. High WMC outperformed Low WMC in the first block of trials of the allocentric condition. In order to further understand this

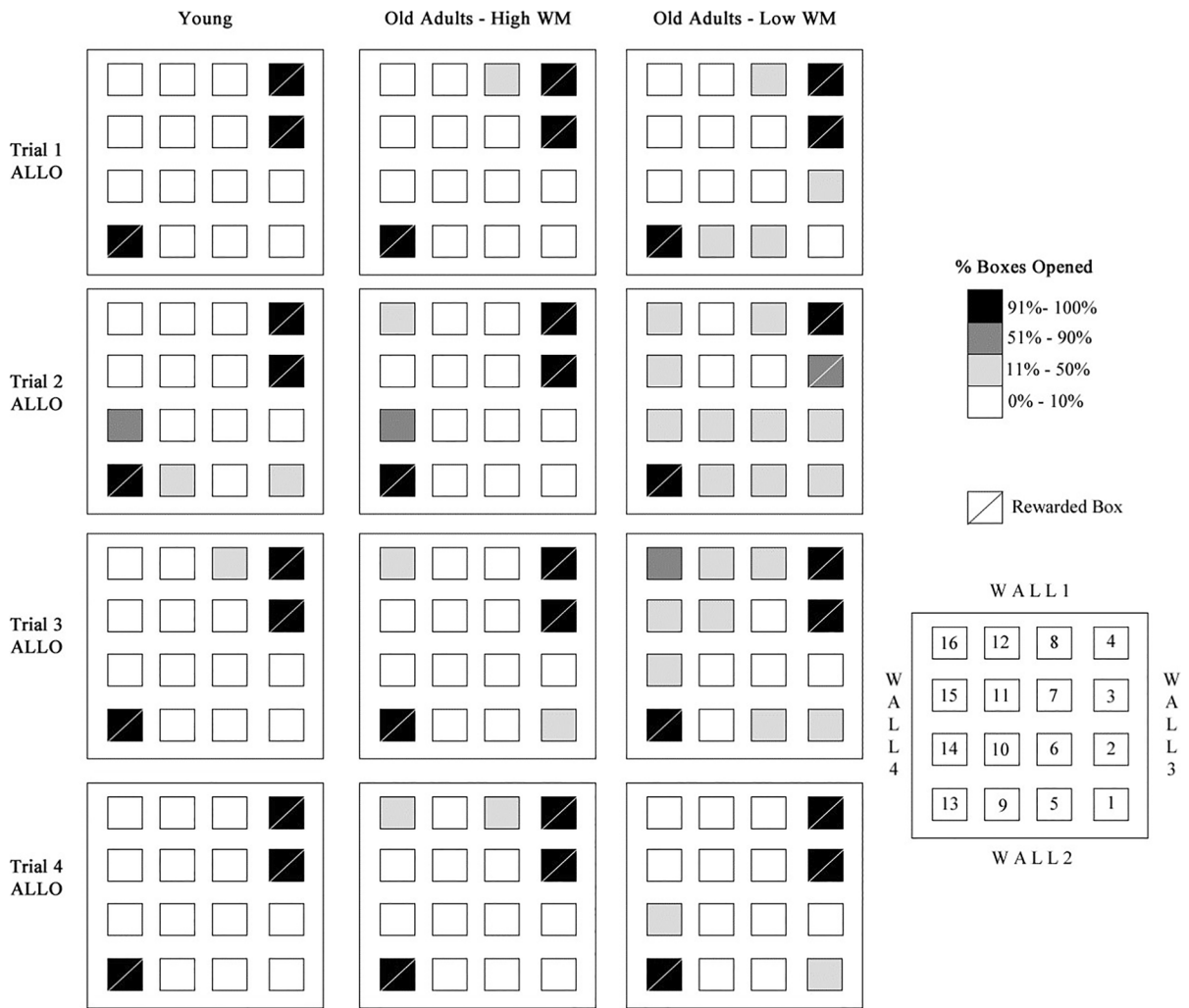


Fig. 6 Percentage of participants per group that opened each box in The Boxes Room allocentric condition for trials 1–4. Note that participants started different trials from different walls. Darker is more percentage

Table 2 Mean+SD from K-index and neuropsychological tests scores per group. On a multivariate analysis of variance (MANOVA), both young participants and high WMC old adults outsourced low WMC old adults on k-index and all

Corsi Block Tapping Test Measures (* $p < .050$). High WMC old adults were also better than low WMC old adults on Digit Retention Test total scores (# $p < .050$)

	K-Index	Corsi Forward	Corsi Backward	Corsi Total	Digits Forward	Digits Backward	Digits Total	VPA I	VPA II
Young	3.22+0.33	8.25+2.00	7.50+1.56	15.75+3.13	8.75+1.71	8.41+5.24	14.41+2.15	23.16+5.11	7.50+0.79
High WMC Old Adults	3.17+0.29	8.25+1.48	7.41+1.31	15.66+2.46	9.00+2.41	6.83+1.19	15.83+2.58	20.85+6.55	6.25+1.54
Low WMC Old Adults	1.43+0.29*	5.83+1.19*	5.25+1.54*	11.08+2.02*	7.41+1.72	5.50+0.90	12.91+2.23#	18.58+6.81	6.16+2.16

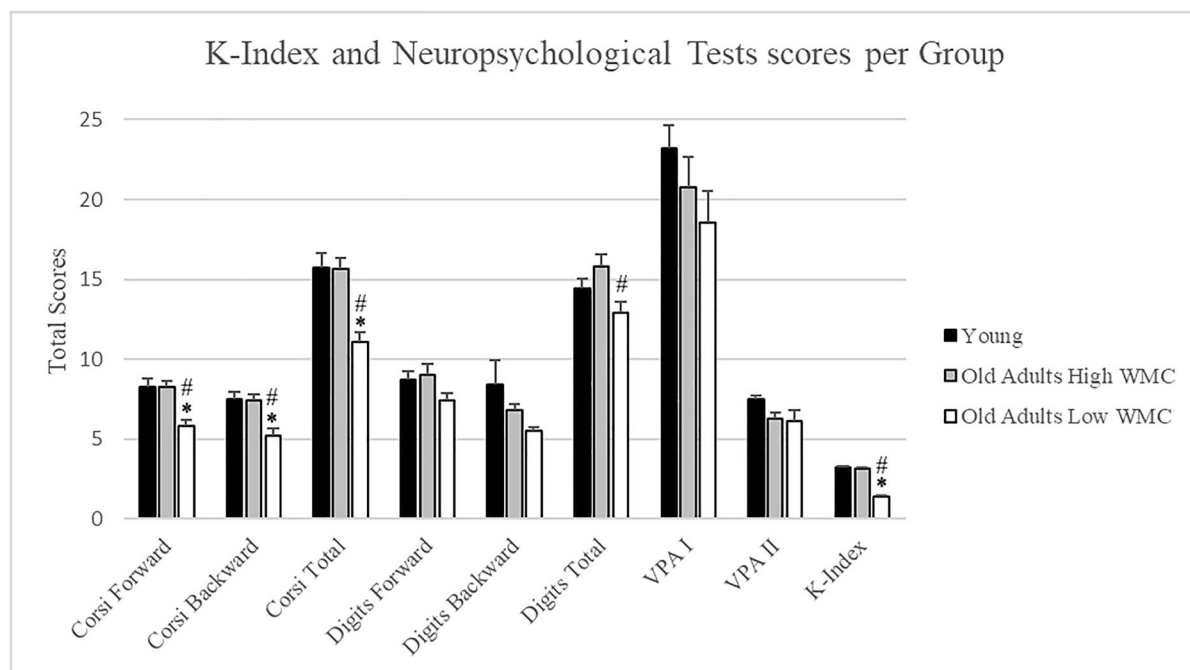


Fig. 7 Mean scores for neuropsychological tests. A multivariate analysis of variance (MANOVA) for neuropsychological tests and k-index scores revealed that both the young and high WMC old adults outscored low WMC old adults on all three

Corsi scores and k-index (* $p < .050$; # $p < .050$), but they did not differ between them in any measure. High WMC old adults also outscored low WMC old adults on Digits total scores (# $p < .050$). Mean + SEM

tendency, an additional analysis focused on each trial of the allocentric 1st block was performed. As can be seen in Fig. 5, older groups committed a similar number of errors on the first allocentric trial. This could be facilitated by the starting point: they used the starting position of the egocentric condition. However, errors increased as the starting point occupied novel locations, forcing participants to use an allocentric reference frame. The development of this form of orientation requires participants to use an independent viewpoint of the room in order to determine the position of the correct boxes from a new unexplored position, thus relying on medial temporal lobe structures such as the hippocampus [6, 7].

This allocentric demand of the task impaired performance in the Low WMC group. This is consistent with a prior study where a deficit in the switching between egocentric and allocentric strategies in older adults was described [34]. Moreover, our results aligned with a recent work [61] that indicated that performance for object location memory could be more impaired when specifically switching from an egocentric framework to an allocentric one. This

could indicate a potential difficulty of binding multiple viewpoints in a coherent representation [34, 61]. In light of our results, this particular issue seems to be modulated by WMC, as high-capacity older adults did not show the same impairment. This also reinforces the modulation role of cognition measures in spatial object-location [61] in a more precise way. On this note, reorientation in the environment is a demanding process, which would be easier if more executive resources are available. Thus, as outlined by our study, accurate navigators were able to involve more WM resources [19].

Spatial orientation, as a complex behavior, demands participants to attend the context, determining the conditions under which some strategies must be applied and another obviated. The presence of cues in the walls and the changing starting position in the allocentric task forced participants to obviate solutions which were not effective under these new conditions. Thus, in our study, older adults differed when they had to form flexible mental context representations for an accurate orientation. Hence, higher WMC was associated with better proactive cognitive control,

i.e., the ability to prepare a particular response to a future target based on a predictive cue. This requires keeping active the target relevant information, helping the attentional processes focused whereas the distractors are ignored [48, 62, 63]. The switching deficit observed in the Low WMC group could be related to the incapacity to ignore irrelevant information [48, 62] probably interfering with the choice of the correct strategy, a function dependent on the medial prefrontal cortex [63]. Furthermore, the hippocampus, a key structure in allocentric navigation, shows high vulnerability to aging [64, 65]. As suggested by a previous study [66], these medial temporal lobe dysfunctions could lead to the adoption of egocentric-based strategies that are not valid in the allocentric version of the task.

These results could have some implications at the neuroanatomical level that can be useful to future works. It is important to stress that, although the hippocampal role in spatial memory is well-known, some studies also linked its integrity to working memory function [21, 22, 24, 25]. Hippocampal decline could impair the maintenance of spatial and non-spatial information during interference tasks [24, 25]. Although somehow speculative, age-related changes in the hippocampal system would explain that Low WMC participants would be less precise while encoding spatial information, resulting in lower performance under more difficult task demands [24]. Initially, although our results could be interpreted following that line of research, there are several important points that we should consider. The more important differences are based on the behavioral paradigms used in the working memory tasks. The change localization task used in our study demanded participants to maintain visual representations (limited to 4 colored circles). They are required for task solution, which showed 1000 ms after the initial item presentation. These are initial cognitive processes in the signal processing. This type of detection tasks provides a measure of the amount of information of the short-term storage system [47] and depends mainly on the engagement of cortical networks [62, 67]. Conversely, working memory tasks used in other studies [22, 24, 25] were based on navigational tasks where the temporal and spatial components are more complex: trials are measured in seconds/minutes with long intertrial delays. In addition, the environment is richer in number of cues available. Therefore, the

cognitive processes involved are more complex and difficult to determine and analyze. Data showed in our study support those cognitive processes involved in initial information retention and analysis could inform about the ulterior performance in more complex spatial memory tasks.

The role of WMC on aging was further specified when a young adult group was factored into the comparison. Our results showed that young participants consistently outperformed Low WMC older adults during the whole egocentric condition and during the first block of trials of the allocentric condition. This is to be expected, because young people are generally better than older adults in several spatial skills [29, 36, 38, 68–70] as well as in working memory tasks [35]. However, young adults and High WMC older adults were equally as good as one another through The Boxes Room Task in both conditions. The exception was the first egocentric block, in which young participants were better. There were no significant differences on their *k*-indexes either. Thus, High WMC old adults could maintain a better integrity that supports their performance. Therefore, they could create stable and precise spatial representations serving WM or have access to a better pool of resources in order to encode spatial relations more precisely.

Note that working memory-related differences were also evident in The Corsi Block Tapping Test and, to some extent, in the Digit Retention Test, which are working-memory-demanding tasks. Both young adults and High WMC older adults outperformed Low WMC older adults on both forward and backward conditions of the Corsi Block Tapping Test, while there were not outstanding differences between them. The Corsi Block Tapping Test is regarded as a reliable visuo-spatial working memory span task [71]. The fact that High WMC participants can obtain a better span score is consistent with the higher precision shown in The Boxes Room Task in this group. Both tasks involve the encoding and retention of the spatial positions of certain stimuli, which benefit from a better WMC.

With regard to the older adults' groups, it is important to stress that some general cognitive abilities were above the normative level: A Mini Mental State Examination (MMSE) was used to filter participants, and older adults were above the criteria of normality in the task. We considered for this a MMSE score > 26, which is as stated as a relevant cutoff

point in conditions of similar educational level [72]. Regarding this, they were recruited in the senior citizen classes at the University of Almeria. Accordingly, they represented a good example of a group with a good cognitive stimulation. While MMSE can have a limited sensibility [73], it is worthy to point out that groups did not differ in other cognitive capabilities. Thus, young and older adult groups did not differ in their short/long-term verbal retention skills (VPA tests) or memory span (Digit Retention Test-forward condition). This is specifically relevant for the VPA test, as poor performance on it was previously associated with medial temporal lobe alterations [74]. Thus, alternative explanations for inter-group differences based on cognitive alterations other than spatial memory or WMC could be discarded.

Several limitations need to be considered. The first one is related to the size of the sample. The number of participants in the High and Low older adults' groups was reduced ($n=24$) in comparison to the whole sample ($n=48$). This is a consequence of using the extreme groups design methodology (see [75] and [76] for reviews of this approach). There are certain risks associated with it, such as a potential increase of type I errors and overestimation of effects that can affect generalization [77, 78]. Thus, subsequent studies should be conducted to reinforce our interpretations. However, despite its shortcoming, this type of design can guarantee better cost-efficiency or increased power in conditions where recruitment is limited [75]. Moreover, its usage is particularly suitable when a research field or a hypothesis testing is still in an exploratory stage and tried to prove the existence of an effect and its direction [76, 78]. This later point is particularly relevant in our case, as the potential existence of a weakened strategic switching is a fairly recent hypothesis [33, 34] and there are still not enough evidences focused in how it affects object location memory [61]. Also, an additional advantage of extreme groups is particularly focused in WMC tasks. As they discriminate well between "high" and "low" capacities under extreme groups, this creates representative subsamples for span measures [78], which holds true for the Change Location Task [48, 52]. However, young adults group was not divided by WMC due to its small size, so results comparing them to older adults should be interpreted cautiously. Nevertheless, a previous study reported that this capacity is generally high in this young group even

for low WMC individuals [52]. Another limitation is related to the testing procedure. Spatial memory was assessed using a laptop computer. The procedure was not immersive and, accordingly, the navigation experience was not very closer to real situations. However, we avoided a risk called the virtual reality (VR) sickness effect. This occurs due to a discrepancy between the perceived movement resulting in dizziness that can hamper performance (for a review, see [43]). Lastly, the generalization of our findings should be cautiously considered in older adults under 60 years of age (even if they are a small minority of the total sample), as hippocampal neurogenesis could still be happening in this age range [79, 80].

In conclusion, our study supports a clear influence of working memory capacity in spatial memory processes. This suggests a potential role of WMC to protect cognitive performance from age decline, as High WMC older adults performed almost equally as young adults. Assessing the electrophysiological correlates of these processes would help to understand the cortical dynamics that could underpin performance in these tasks and, ultimately, enhance the understanding of the relationship between working memory and spatial skills.

Acknowledgements We would like to thank José Ramón Ibañez for his help with English. Work developed under FPU19/02157 contract by the first author.

Funding This work was supported by MICIU [PGC2018-101680-B-I00] and FEDER program.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. McAfoose J, Baune BT. Exploring visual-spatial working memory: a critical review of concepts and models. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(1):130–42.
2. Klatzky R. Allocentric and egocentric spatial representations: definitions, distinctions, and interconnections. *Spat Cogn.* 1998;1404:1–17. https://doi.org/10.1007/3-540-69342-4_1.
3. Gallistel CR. *The organization of learning.* Cambridge, MA: MIT Press; 1990.
4. Foley RT, Whitwell RL, Goodale MA. The two-visual-systems hypothesis and the perspectival features of visual

- experience. *Conscious Cogn.* 2015;35(225):233. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.03.005>.
5. Ruggiero G, Ruotolo F, Iachini, T. How ageing and blindness affect egocentric and allocentric spatial memory. *Q J Exp Psychol.* 2021; <https://doi.org/10.1177/17470218211056772>.
 6. Iaria G, Lanyon LJ, Fox CJ, Giaschi D, Barton J. Navigational skills correlate with hippocampal fractional anisotropy in humans. *Hippocampus.* 2008;18:335–9.
 7. O'Keefe J, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map.* Oxford: Oxford University Press; 1978.
 8. Danjo T. Allocentric representations of space in the hippocampus. *Neurosci Res.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.06.002>.
 9. Parslow DM, Morris RG, Fleminger S, Rahman Q, Abrahams S, Recce M. Allocentric spatial memory in humans with hippocampal lesions. *Acta Psychol (Amst).* 2005;118:123–47.
 10. Sereno MI, Huang RS. Multisensory maps in parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;24:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.08.014>.
 11. Konishi K, Etchamendy N, Roy S, Marighetto A, Rajah N, Bohbot VD. Decreased functional magnetic resonance imaging activity in the hippocampus in favor of the caudate nucleus in older adults tested in a virtual navigation task. *Hippocampus.* 2013;23:1005–14.
 12. Neggers SFW, van der Lubbe RHJ, Ramsey NF, Postma A. Interactions between ego- and allocentric neuronal representations of space. *Neuroimage.* 2006;31(320):331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.028>.
 13. Zaehle T, Jordan K, Wüstenberg T, Baudewig J, Dechent P, Mast FW. The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Res.* 2007;1137(1):92–103. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.044>.
 14. Burgess N. Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends Cogn Sci.* 2006;10(12):551–7. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.10.005>.
 15. Zhang H, Ekstrom A. Human neural systems underlying rigid and flexible forms of allocentric spatial representation. *Hum Brain Mapp.* 2013;34:1070–87. <https://doi.org/10.1002/hbm.21494>.
 16. Baddeley A. Working memory, theories models and controversy. *The Annu Rev Psychol.* 2012;63:12.1–12.29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>.
 17. Miyake A, Friedman NP, Rettinger DA, Shah P, Hegarty M. How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *J Exp Psychol Gen.* 2002;130(4):621.
 18. Kaufman SB. Sex differences in mental rotation and spatial visualization ability: can they be accounted for by differences in working memory capacity? *Intelligence.* 2007;35(3):211–23. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.07.009>.
 19. Ploran EJ, Rovira E, Thompson JC, Parasuraman R. Underlying spatial skills to support navigation through large, unconstrained environments. *Appl Cogn Psychol.* 2015;29:608–13.
 20. Weisberg SM, Newcombe NS. How do (some) people make a cognitive map? Routes, places, and working memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 2016;42(5):768–85.
 21. Yonelinas AP. The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. *Behav Brain Res.* 2013;254:34–44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.030>.
 22. Banta Lavenex PA, Colombo F, Ribordy Lambert F, Lavenex P. The human hippocampus beyond the cognitive map: evidence from a densely amnesic patient. *Front Hum Neurosci.* 2014;8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00711>
 23. Banta Lavenex P, Boujon V, Ndarugendamwo A, Lavenex P. Human short-term spatial memory: precision predicts capacity. *Cogn Psychol.* 2015;77:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2015.02.001>.
 24. Klencklen G, Lavenex PB, Brandner C, Lavenex P. Working memory decline in normal aging: memory load and representational demands affect performance. *Learn Motiv.* 2017;60:10–22.
 25. Klencklen G, Lavenex PB, Brandner C, Lavenex P. Working memory decline in normal aging: is it really worse in space than in color? *Learn Motiv.* 2017;57:48–60.
 26. Salthouse TA. Shared and unique influences on age-related cognitive change. *Neuropsychology.* 2017;31(1):11–9.
 27. Segen V, Avraamides MN, Slattery TJ, Wiener JM. Age-related differences in visual encoding and response strategies contribute to spatial memory deficits. *Mem Cogn.* 2021;49:249–64. <https://doi.org/10.3758/s13421-020-01089-3>.
 28. Moffat SD. Aging and spatial navigation: what do we know and where do we go? *Neuropsychol Rev.* 2009;19(4):478–89.
 29. Montefinese M, Sulpizio V, Galati G, Comitteri G. Age-related effects on spatial memory across viewpoint changes relative to different reference frames. *Psychol Res.* 2014;79(4):687–97.
 30. Rodgers MK, Sindone JA, Moffat SD. Effects of age on navigation strategy. *Neurobiol Aging.* 2012;33:202.e215–202.e222.
 31. Wiener JM, de Condappa O, Harris MA, Wolbers T. Maladaptive bias for extrahippocampal navigation strategies in aging humans. *J Neurosci.* 2013;33:6012–7.
 32. Bohbot VD, Iaria G, Petrides M. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology.* 2004;18:418–25. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.418>.
 33. Harris MA, Wolbers T. Ageing effects on path integration and landmark navigation. *Hippocampus.* 2012;22(8):1770–80.
 34. Harris MA, Wolbers T. How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiol Aging.* 2014;35:1095–102.
 35. Nagel IE, Chicherio C, Li SC, von Oertzen T, Sander T, Villringer A, Heekeren HR, Backman L, Lindenberger U. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front Hum Neurosci.* 2008;2(1). <https://doi.org/10.3389/neuro.09.001.2008>.
 36. D'Antuono G, Maini M, Marin D, Boccia M, Piccardi L. Effect of ageing on verbal and visuo-spatial working memory: evidence from 880 individuals. *Appl*

- Neuropsychol Adult. 2022;29:193–202. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1732979>.
37. Meilinger T, Knauff M, Bühlhoff HH. Working memory in wayfinding – a dual task experiment in a virtual city. *Cogn Sci*. 2008;32:755–70.
 38. Borella E, Meneghetti C, Ronconi L, De Beni R. Spatial abilities across the adult life span. *Dev Psychol*. 2014;50(2):384–92.
 39. Matheis RJ, Schultheis MT, Tiersky LA, DeLuca J, Millis SR, Rizzo A. Is learning and memory different in a virtual environment? *Clin Neuropsychol*. 2007;21:146–61.
 40. León I, Tascon L, Ortells-Pareja JJ, Cimadevilla JM. Virtual reality assessment of walking and non-walking space in men and women with virtual reality-based tasks. *Plos One*, 2018;13(10):e0204995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204995>.
 41. Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C. Dissociated deficits of visuo-spatial memory in near space and navigational space: evidence from brain-damaged patients and healthy older participants. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2011;18:362–84.
 42. Cánovas R, Espínola M, Iribarne L, Cimadevilla JM. A new virtual task to evaluate human place learning. *Behav Brain Res*. 2008;190(1):112–8.
 43. Chang E, Kim HT, Yoo, B. Virtual reality sickness: a review of causes and measurements. *Int J Hum-Comput Interact*, 2020;1–25. <https://doi.org/10.1080/10447318.2020.1778351>.
 44. Tascón L, Castillo-Escamilla J, León I, Cimadevilla JM. Walking and non-walking space in an equivalent virtual reality task: sexual dimorphism and aging decline of spatial abilities. *Behav Brain Res*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.022>.
 45. Canovas R, Leon I, Roldan MD, Astur R, Cimadevilla JM. Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia. *Rheumatology*. 2009;48(10):1273–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep218>.
 46. Rosas K, Parrón I, Serrano P, Cimadevilla JM. Spatial recognition memory in a virtual reality task is altered in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(2):227–31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.010>.
 47. Johnson MK, McMahon RP, Robinson BM, Harvey AN, Hahn B, Leonard CJ, Gold JM. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology*. 2013;27:220–9.
 48. Ortells JJ, De Fockert JW, Romera N, Fernandez S. Expectancy-based strategic processes are influenced by spatial working memory load and individual differences in working memory capacity. *Front Psychol*. 2018;9:1239. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01239>.
 49. Cowan N, Elliott EM, Saults JS, Morey CC, Mattox S, Hismjatullina A, et al. On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn Psychol*. 2005;51:42–100. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2004.12.001>.
 50. Kyllingsbæk S, Bundesen C. Changing change detection: improving the reliability of measures of visual short-term memory capacity. *Psychon Bull Rev*. 2009;16:1000–10.
 51. Noguera C, Fernández S, Álvarez D, Carmona E, Marí-Beffa P, Ortells JJ. The implementation of expectancy-based strategic processes is delayed in normal aging. *PLoS ONE*. 2019;14: e0214322.
 52. Castillo Escamilla J, Fernández Castro JJ, Baliyan S, Ortells-Pareja JJ, Ortells Rodríguez JJ, Cimadevilla JM. Allocentric spatial memory performance in a virtual reality-based task is conditioned by visuospatial working memory capacity. *Brain Sci*. 2020;10(8):552. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080552>.
 53. Fernández-Baizan C, Díaz-Cáceres E, Arias JL, Méndez M. Spatial memory assessment reveals age-related differences in egocentric and allocentric memory performance. *Behav Brain Res*. 2020;388: 112646.
 54. Kessels RP, van Zandvoort MJ, Postma A, Kappelle J, de Haan EH. The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Appl Neuropsych*. 2000;7(4):252–8. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704_8.
 55. Wechsler D. *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección.*; Madrid: NCS Pearson, Inc. Edición original, 2008
 56. Lobo A, Ezquerra J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva DíazA. Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1979;7(3):189–202.
 57. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
 58. Wechsler D. *WMS-III administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
 59. McAndrews MP, Cohn M. Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging. *Epilepsy Res Treat*, 2012; 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/925238>
 60. Engle R. Role of working-memory capacity in cognitive control. *Curr Anthropol*. 2010;51(S1):S17–26. <https://doi.org/10.1086/650572>.
 61. Ladyka-Wojcik N, Olsen RK, Ryan JD, Barens MD. Flexible use of spatial frames of reference for object-location memory in older adults. *Brain Sci*. 2021;11(11):1542.
 62. Fukuda K, Woodman GF, Vogel EK. Individual differences in visual working memory capacity: contributions of attentional control to storage. In: *Mechanisms of sensory working memory: attention and performance XXV* (Jolicoeur P, et al., eds), pp 105–119. San Diego: Academic. 2015.
 63. Fukuda K, Mance I, Vogel EK. Alpha power modulation and event-related slow wave provide dissociable correlates of visual working memory. *J Neurosci*. 2015;35:14009–16.
 64. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;79:66–86.
 65. Geinisman Y, Detoledo-Morrell L, Morrell F, Heller RE. Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Prog Neurobiol*. 1995;45:223–52.
 66. Lithfous S, Dofour A, Blanc F, Després O. Allocentric but not egocentric orientation is impaired during normal aging: an ERP study. *Neuropsychology*. 2014;28:761–71.
 67. Erickson MA, Hahn B, Kiat JE, Allende LM, Luck SJ, Gold JM. Neural basis of the visual working memory

- deficit in schizophrenia: merging evidence from fMRI and EEG. *Schizophrenia Res.* 2021;236:61–8.
68. Gyselinck V, Meneghetti C, Bormetti M, Orriols E, Piolino P, De Beni R. Considering spatial ability in virtual route learning in early aging. *Cogn Process.* 2013;14:309316. <https://doi.org/10.1007/s10339-013-0557-1>.
 69. Fernandez-Baizan C, Arias JL, Mendez M. Spatial memory assessment reveals age-related differences in egocentric and allocentric memory performance. *Behav Brain Res.* 2020;388: 112646. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112646>.
 70. Colombo D, Serino S, Tuena C, Pedroli E, Dakanalis A, Cipresso P, Riva G. Egocentric and allocentric spatial reference frames in aging: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;80:605–21. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.012>.
 71. Fischer MH. Probing spatial working memory with the Corsi Blocks Task. *Brain Cogn.* 2001;45(2):143–54. <https://doi.org/10.1006/brcg.2000.1221>.
 72. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The mini-mental state examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(9):1061–7. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90122-8).
 73. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry.* 2007;52(5):329–32. <https://doi.org/10.1177/070674370705200508>.
 74. McAndrews MP, Cohn M. Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging. *Epilepsy Res Treat.* 2012;1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/925238>
 75. Preacher KJ, Rucker DD, MacCallum RC, Nicewander WA. Use of the extreme groups approach: a critical re-examination and new recommendations. *Psychol Methods.* 2005;10(2):178–92. <https://doi.org/10.1037/1082-989x.10.2.178>.
 76. Preacher KJ (2015). Extreme Groups Designs. *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, 1–4. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp190>.
 77. Unsworth N, Redick TS, McMillan BD, Hambrick DZ, Kane MJ, Engle RW. Is playing video games related to cognitive abilities? *Psychol Sci.* 2015;26(6):759–74. <https://doi.org/10.1177/0956797615570367>.
 78. Conway ARA, Kane MJ, Bunting MF, Hambrick DZ, Wilhelm O, Engle RW. Working memory span tasks: a methodological review and user's guide. *Psychon Bull Rev.* 2005;12(5):769–86. <https://doi.org/10.3758/bf03196772>.
 79. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, ... Frisén J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 2013; 153(6), 1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>.
 80. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998;4(11):1313–7. <https://doi.org/10.1038/3305>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

VI

DISCUSIÓN Y

CONCLUSIONES GENERALES

6. Discusión y conclusiones generales

Con la presente tesis doctoral, se ha buscado evaluar la relación entre la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial y el rendimiento de orientación espacial en el espacio extrapersonal o navegable, y cómo el sexo y el efecto del envejecimiento normal influyen en dicha relación. Partiendo de este objetivo general, se plantearon una serie de objetivos específicos, abordados en tres estudios experimentales publicados en revistas científicas de alto impacto (descritos en las secciones III, IV y V). El primero de ellos se focalizó en explorar la relación entre la capacidad de memoria de trabajo y los procesos de orientación espacial a nivel conductual, y si el patrón difería entre hombres y mujeres. Respecto al segundo, se extendió el planteamiento metodológico del primero, empleando población similar, añadiendo medidas de registro electroencefalográfico y tareas adaptadas a la misma. Por último, el tercer estudio exploró cómo esta relación se veía afectada por el envejecimiento normal a nivel conductual, explorando la hipótesis del cambio de estrategia de Harris y Wolbers (2012, 2014).

A continuación, se presentarán los aportes más relevantes de estos estudios al campo de estudio, así como su contribución al cumplimiento de los objetivos generales y específicos.

6.1. Influencia de la capacidad de memoria de trabajo

Uno de los hallazgos más relevantes de este documento de tesis fue encontrar una relación consistente entre la capacidad de memoria de trabajo y la orientación espacial en los tres estudios que la componen. Dicha relación siempre se muestra directamente proporcional: a mayor capacidad MT, mejor rendimiento en tareas espaciales, y viceversa. Este efecto se presentó no únicamente entre los dos estudios que evaluaron población joven (estudios 1 y 2, descritos en las secciones III y IV), sino también al considerar adultos mayores (estudio 3, sección V). En lo referente a este último grupo, la influencia de la MT permitió evidenciar un hallazgo adicional, y es cómo una mayor capacidad en la misma puede redundar en mantener una mayor integridad funcional, mitigando el deterioro en procesos espaciales típico de esta población (Moffat et al., 2009). Esto tiene efectos beneficiosos especialmente en lo referente al uso de marcos

alocéntricos (Montefinese et al., 2013) o al cambio entre dicho marco y el egocéntrico, ofreciendo soporte a la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014). Este patrón se mostró además consistente tanto para la navegación activa evaluada con la tarea virtual The Boxes Room (Cánovas et al., 2008; empleada en los estudios 1 y 3, secciones III y V) como para el reconocimiento espacial de entornos complejos, medido con una variante del ASMRT de Tascón et al. (2017), en el estudio 2 (sección IV). A continuación, se detallan de manera más pormenorizada los hallazgos relevantes para cada grupo poblacional estudiado y sus implicaciones.

6.1.1. Relación entre memoria de trabajo y orientación espacial en jóvenes

Los resultados del primer estudio desarrollado con adultos jóvenes (descritos en la sección III) confirmaron que las diferencias de capacidad de memoria de trabajo visuoespacial incidían en la navegación aloctrica del espacio extrapersonal, cumpliendo así el primer objetivo específico de la tesis. Esto se evidenció con la existencia de una relación significativa entre índice K de la Tarea de Localización del Cambio (Johnson et al., 2013) y el rendimiento espacial en la tarea virtual de navegación aloctrica The Boxes Room (Cánovas et al., 2008). La aproximación de análisis consideró la división de la muestra en base a sus niveles de capacidad MT, optando por la aproximación de diseño de grupos extremos (Conway et al., 2005; Engle, 2010). En base a ella, se clasificó a los participantes en cuartiles según sus puntuaciones en el índice K, tomando los cuartiles Q1 y Q4 como representaciones de alta y baja capacidad MT, respectivamente, para emplearlo como variable independiente.

Conviene tener en cuenta que, si bien existen autores que son críticos con el uso de esta aproximación por la posibilidad de sobreestimar efectos o incrementar las tasas de error (Preacher et al., 2005; Shipstead y Engle, 2018) existen ciertos supuestos donde el uso de los grupos extremos es admisible o incluso recomendable. En este sentido, Preacher et al., (2005) concede en su revisión que es una herramienta útil para identificar si un efecto existe, así como para concretar su direccionalidad. Esto resulta especialmente adecuado cuando se está investigando en las primeras etapas de exploración de una hipótesis, como es el caso de la evaluación del rol de la capacidad MT como variable independiente aquí descrito. Esto es también planteado por Conway

et al., (2005). Además, estos autores consideran que, dado que las tareas de localización de cambio discriminan con precisión diferentes niveles de capacidad MT, los grupos extremos resultantes de su uso son representativos del constructo. Por ello, se optó por esta decisión de diseño para este trabajo.

Considerando los resultados descritos en la sección III, su elección se reveló satisfactoria para la comprobación de las hipótesis. Por un lado, los grupos de alta y baja capacidad MT fueron efectivamente representativos, apoyando las afirmaciones de Conway et al., (2005) sobre la utilidad del paradigma de localización de cambio en este sentido. Los participantes con menor capacidad MT presentaban una mayor tasa de errores que los de mayor capacidad. No obstante, ambos grupos eran capaces de aprender la tarea. Este patrón se mantuvo consistente en el siguiente estudio (sección IV) empleando una tarea de reconocimiento sin navegación derivada del ASMRT (Tascón et al., 2017). En este sentido, trabajos previos ya contemplaban que la navegación activa y el reconocimiento podían ofrecer resultados comparables (Gaunet et al., 2001; Latini Corazzini et al., 2010). El ASMRT particularmente ya evidenció sobradamente este hecho, con hallazgos comparables a su homóloga de navegación activa (Tascón et al., 2016, 2017a; 2017b; 2019) por lo que no resulta sorprendente que su adaptación a ERPs mantenga este patrón. Esto supone un punto más a favor de su validez de constructo y utilidad para el estudio de procesos espaciales de un modo sencillo y accesible.

La tendencia de resultados se mantuvo no únicamente entre tareas, sino también entre aproximaciones de análisis. En este sentido, conviene considerar que en el segundo estudio (sección IV), empleando una población similar a la del primero, se adoptó una estrategia de análisis diferente respecto a la MT en ERPs. Ya que su relación con la memoria espacial ya se consideraba probada con el primer estudio (sección III) el foco del trabajo posterior (sección IV) se centró en esclarecer el dimorfismo sexual tanto a nivel conductual como electroencefalográfico, el cual es descrito en la sección 6.2 de modo más detallado. Tal y como se ha mencionado previamente, la metodología de grupos extremos es recomendable particularmente para las comprobaciones iniciales de una hipótesis (Preacher et al., 2005), lo cual ya se hizo en el primer estudio, por lo que resultaba desaconsejable en este caso. No obstante, tal y como se presenta en los resultados de la sección IV, se encontraron hallazgos consistentes entre ambos trabajos

referentes a la capacidad MT, con una relación inversamente proporcional entre capacidad MT y “rechazos correctos” de la tarea espacial del estudio 2 (sección IV). Dicha clase de ensayos implican una mayor demanda cognitiva, ya que existe una incongruencia entre la representación mostrada en la imagen de reconocimiento y la memorizada, en lo referente a la posición de las cajas. Se debe no únicamente recuperar la representación inicial, sino compararla con el contexto novedoso para establecer la diferencia. Esto implica una mayor demanda cognitiva que se beneficia de una mayor capacidad MT, siendo un resultado consistente con el patrón del primer estudio (Castillo et al., 2020).

No obstante, pese a que los hallazgos resultan consistentes a nivel conductual en poblaciones de adultos jóvenes, éstos no mostraron la misma tendencia a nivel electroencefalográfico (resultados de la sección IV), donde la capacidad de memoria de trabajo no diferenciaba significativamente a los participantes entre sí, independientemente de su sexo. Sin embargo, siguiendo a D’Antuono et al., (2022), conviene considerar que los adultos jóvenes suelen tener una MT generalmente alta y anatómica y funcionalmente preservada (como se describe en el estudio comparativo con mayores, sección V), por lo que, especialmente a raíz de los hallazgos de este último estudio, puede resultar relevante de cara al futuro explorar la diferencia entre grupos poblacionales de distinta capacidad MT en su rendimiento espacial, para así ir más allá en la comprensión de esta relación.

Tratando de esclarecer el modo en el que la capacidad MT puede influir en el rendimiento, la etapa inicial de conocimiento de un entorno puede ser crítica para la explicación de diferencias intergrupales. Al exponernos a un contexto novedoso, debemos aprender la relación espacial entre los distintos elementos que lo componen. Partiendo del modelo de Bicanski y Burgess (2018), es en este momento donde las representaciones iniciales de la escena son codificadas con la entrada de la información sensorial, estableciéndose una interacción entre los marcos egocéntricos y alocéntricos a raíz del circuito transformador. The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) trata de favorecer el uso de los segundos, estableciendo una rotación del punto de vista entre ensayos. Esto parte de la premisa de que las representaciones egocéntricas del espacio son dependientes del punto de vista en el que son codificadas (Presson et al., 1989).

Por tanto, a raíz de los resultados de los diferentes trabajos, se puede considerar que una mayor capacidad de memoria de trabajo favorece a la creación de mapas cognitivos más precisos para la navegación aloccéntrica (Wolbers y Hegarty, 2010). Esto sería posible a raíz de los circuitos que interrelacionan ambas capacidades (Sapiurka et al., 2016; Zielinski et al., 2019). Esto se evidencia también en el modelo de O'Mara (2005), donde el hipocampo presenta conexiones con regiones frontales a partir de vías que implican la corteza entorrinal o perirrinal. Considerando además que la corteza entorrinal maneja tanto información espacial como sensorial (Hafting et al., 2005; Savelli et al., 2008; Hayman y Jeffery., 2008; Hasselmo, 2009), se puede considerar una suerte de "puente" para la consolidación de la información aloccéntrica. Específicamente, Nieuwenhuis y Takashima (2011) apuntaron a la corteza prefrontal ventromedial como la estructura que tomaría la información del mapa cognitivo del hipocampo para hacer uso de ella en las demandas de navegación del entorno. Así, una mayor capacidad de MT permitiría una recuperación más precisa de dicha información, resultando en el mejor rendimiento que confirman los resultados de los diferentes trabajos.

6.1.2. Envejecimiento y empleo de estrategias espaciales: el rol de la MT

Si bien estos resultados dejan patente la clara interacción entre la memoria de trabajo y la espacial, el enfocarse únicamente en población joven limita su utilidad para comprobar cómo se manifiesta en adultos mayores. En este sentido, conviene recordar que, tal y como se elaboró en la sección 1.4.2, los procesos cognitivos decaen de manera natural conforme envejecemos (Moffat, 2009; Salthouse, 2017), y esto incluye la memoria espacial. Las evidencias existentes en la literatura ponen el foco en un déficit en el uso de estrategias aloccéntricas en adultos mayores, vinculado al constatado deterioro hipocampal en esta población (Rodgers et al., 2012; Wiener et al., 2013; Montefinese et al., 2014). Sin embargo, Harris y Wolbers (2012, 2014) plantearon una hipótesis alternativa: un déficit en el cambio entre marcos egocéntricos y aloccéntricos como fuente de estas diferencias de rendimiento frente a adultos jóvenes. En este sentido, conviene poner el foco en el papel de la corteza retrosplenial, considerada en el modelo de Bicanski y Burgess (2018) como la responsable de la interacción entre marcos egocéntricos y aloccéntricos, estando alterada en mayores (Daselaar et al., 2006).

De este modo, siguiendo esta hipótesis, no se podrían consolidar las representaciones espaciales o, por otro lado, recuperarlas óptimamente para su uso en demandas de navegación. En lo referente a esto último, conviene recordar la modulación de la capacidad MT sobre la espacial planteada en los dos primeros estudios. Así, una mayor capacidad en la misma optimizaría el proceso de formación y uso de mapas cognitivos en la navegación (Wolbers y Hegarty, 2010). Debemos considerar también se presentan alteraciones en la MT visuoespacial en adultos mayores (Nagel et al., 2008; D'Antuono et al., 2022) y el solapamiento existente entre los conceptos del marco egocéntrico de Bicanski y Burguess (2018) y la agenda visuoespacial del modelo MT de Baddeley (2012), presentados en la figura 6 (sección 1.2.4 de la introducción). Por ende, una mayor integridad en la misma podría beneficiar a los adultos mayores en el cambio de estrategias. Dado que podrían codificar representaciones espaciales más precisas, estas podrían redundar en mejores mapas cognitivos y, por tanto, en un uso más óptimo de estrategias alocéntricas. Este es el principal supuesto que comprobó el tercer estudio de esta tesis, ofreciendo soporte a la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014).

La evaluación del cambio de estrategia en el tercer trabajo presentaba un desafío adicional frente a los estudios previos con adultos jóvenes, ya que la literatura evidenciaba una falta de tareas adecuadas para ello (Fernández Baizán et al., 2019; Ladyka-Wozinck et al., 2021). Sin embargo, The Boxes Room (Cánovas et al., 2008) ofrece una solución viable en este sentido gracias a sus posibilidades de configuración. Así, además de su habitual diseño centrado en la evaluación de las estrategias alocéntricas, se diseñó una segunda condición que favoreciese el uso de marcos egocéntricos. Tal y como se describe en la sección V, tiene algunas diferencias clave en su configuración. Por un lado, la perspectiva entre ensayos es fija, empezando siempre desde el mismo punto. Además, dado que la estrategia alocéntrica se fundamenta en claves del entorno para su ejecución (Mou y McNamara, 2002; McNamara, 2003), estas fueron eliminadas, presentando paredes uniformes sin claves distales. Así, la tarea resultante imponía una primera fase donde se buscaba favorecer la codificación de la información desde el marco egocéntrico, manteniendo las posiciones de las cajas premiadas estables. Una vez finalizado, se comenzaba la segunda fase, manteniendo los

mismos estímulos, pero incorporando rotación de perspectiva y las claves de las paredes, siguiendo el diseño habitual de The Boxes Room (Cánovas et al., 2008). Así, se favorece el cambio de estrategia en los participantes que, siguiendo a Harris y Wolbers (2012, 2014) debería estar deteriorado en mayores en comparación a jóvenes. Además, considerando los hallazgos previos (secciones III y IV) y cómo los navegadores precisos tienen mayor integridad en la memoria visuoespacial (Ploran et al., 2015), se busca comprobar cómo la capacidad de MT visuoespacial modula este efecto.

Considerando que se estaba explorando una nueva hipótesis (Harris y Wolbers, 2012, 2014) y el empleo de la Tarea de Localización del Cambio, que tiene alta capacidad discriminativa entre niveles de la MT (Conway et al., 2005) se optó de nuevo por la metodología de grupos extremos para la división muestral (Preacher et al., 2005). Las ventajas y desventajas de su uso son idénticas a las descritas en el apartado 6.1.1, y son también reflejadas en el artículo publicado (sección V, apartado Discussion). Además, para garantizar que la muestra evaluada representaba adecuadamente a la población de adultos mayores sanos (tomando en consideración lo descrito en la sección 1.4.3 de esta tesis), se aplicó una extensa evaluación cognitiva con pruebas neuropsicológicas validadas. Esta aproximación también la adoptó el trabajo de Ladyka-Wojcik et al., (2021), si bien en esta tesis se contempló directamente contrastar dicha evaluación con las mediciones de capacidad MT. Además, la evaluación en memoria de trabajo visuoespacial cuenta con una prueba sobradamente contrastada como el test de Corsi (Kessels et al., 2001) que no ha sido apenas empleada para discriminar la capacidad MT (Vörös et al., 2009). Contrastar el rendimiento en la misma con los grupos de la Tarea de Localización del Cambio (Johnson et al., 2013) permitiría refrendar aún más la validez de constructo de esta última. Además, Conway et al. (2004) considera relevante contrastar la capacidad MT con al menos dos tareas de amplitud, lo cual se trata de controlar comparando las puntuaciones de ambas. Por último, también se controló el efecto del nivel educativo, usualmente muy heterogéneo en mayores (Hoffman, 2011), al evaluar a una población vinculada a una institución académica de la Universidad de Almería, con alto nivel cognitivo general.

Los resultados con los participantes adultos mayores (estudio 3, sección V) revelaron una tendencia llamativa, ya que mostraban mejor rendimiento en la condición

alocéntrica frente a la egocéntrica, independientemente de su capacidad MT. Esto es contrario a los habituales déficits alocéntricos presentes en la literatura (Rodgers et al., 2012; Wiener et al., 2013; Montefinese et al., 2014) e implicaría que serían capaces de llevar a cabo el cambio de estrategia satisfactoriamente siempre que cuenten con suficientes oportunidades de aprendizaje (Harris y Wolbers, 2012, 2014). Así, controlar la familiaridad (Nori et al., 2018) no solo permitiría modular las diferencias de sexo, sino también las relacionadas con el envejecimiento normal. No obstante, conviene reseñar que no existió un contrabalanceo del orden de las condiciones (Pollatsek y Well, 1995) por limitaciones muestrales. Así se aplicó para todos los participantes primero el bloque egocéntrico y luego el alocéntrico. Por tanto, futuros estudios deben contemplar este punto para esclarecer totalmente la direccionalidad de estos resultados.

Además, una mayor integridad en la MT beneficiaría directamente a la preservación de procesos espaciales, compensando los déficits alocéntricos derivados de alteraciones hipocampales (Rodgers et al., 2012; Wiener et al., 2013; Montefinese et al., 2014), permitiendo a los mayores mantener un rendimiento equivalente a los jóvenes. La única excepción a este patrón es las etapas tempranas del procesamiento, donde aún no se ha codificado el entorno, lo cual impone una mayor demanda cognitiva (Bicanski y Burgess, 2018). En lo referente a los adultos mayores, contar con una mayor capacidad MT permitiría compensarlo rápidamente y equipararse a los jóvenes en pocos ensayos, necesitando los de menor capacidad MT más tiempo (no desapareciendo las diferencias hasta el segundo bloque de la condición alocéntrica). Esto se evidencia en las figuras 3 y 4 del tercer estudio (sección V).

Además, el cambio de estrategia también se ve facilitado por una mayor integridad de la capacidad MT. En este sentido, al comenzar la condición alocéntrica de la tarea, el primer ensayo mantiene la perspectiva original de la condición egocéntrica, para facilitar la asociación de las cajas premiadas a las claves del entorno. A partir del segundo ensayo, en cambio, se fuerza un cambio inesperado de perspectiva, obligando a recurrir a las claves del entorno para orientarse, dificultando el uso de la estrategia egocéntrica dependiente del punto de vista (Presson et al., 1989). En este sentido, los jóvenes y los adultos mayores de alta capacidad MT pueden reajustar su marco de orientación

rápidamente, mientras que los mayores de baja capacidad MT tardan más tiempo en hacerlo (figura 5 del tercer estudio, sección 5).

Considerando el papel de la corteza retrosplenial en este proceso (Bicanski y Burgess, 2018), es posible que la capacidad MT también contribuya a una mayor integridad en la misma en adultos mayores, o a compensar su deterioro (Daselaar et al., 2006) por vías alternativas de procesamiento. Conviene mencionar que, dado que los resultados con adultos mayores de esta tesis se focalizan únicamente en hallazgos conductuales, es necesario llevar a cabo una evaluación de la actividad cerebral posterior para refrendar esta hipótesis. En este sentido, hay algunos trabajos que encuentran patrones ERP diferenciales según el marco de orientación evaluado (Lithfous et al., 2014), por lo que puede resultar relevante comprobarlo en el futuro. Pese a esta limitación, este hallazgo es consistente con los resultados conductuales de Ladyka-Wojcik et al. (2021), que también encontraron dificultades en el cambio entre el marco egocéntrico y otro allocéntrico.

No obstante, esta tesis va un paso más allá del trabajo de estos últimos autores, y vincula la capacidad MT a la prevalencia de este déficit. Así, cuando ocurre el cambio de perspectiva, una menor capacidad MT implicaría mayores dificultades en conectar diferentes puntos de vista del entorno. Esto dificultaría crear un mapa cognitivo independiente de la perspectiva (Harris y Wolbers, 2014), que se sumaría a las ya conocidas alteraciones hipocampales (Lithfous et al., 2014) y la interrelación de circuitos implicados en la MT con éste (Zielinski et al., 2019).

Sin embargo, contar con más recursos cognitivos puede facilitar este proceso, lo cual se muestra tanto con los jóvenes como los mayores de alta capacidad MT. Ambos son capaces de tener un rendimiento óptimo en condiciones donde se impone el uso de estrategias allocéntricas. Este hallazgo es consistente con otros trabajos previos que vinculaban la navegación óptima con tener mayor amplitud de recursos cognitivos (Ploran et al., 2015). Además de con dicha amplitud, la capacidad podría también relacionarse con poder ignorar de modo óptimo información irrelevante para la nueva tarea (Ortells et al., 2018).

En el caso del diseño experimental del tercer estudio, la información irrelevante para la condición aloécéntrica sería la representación en la perspectiva de la condición egocéntrica de The Boxes Room (Cánovas et al., 2008). Aquí, ya no resulta útil al implementar la rotación del punto de vista, y esto presenta dificultades en mayores con una menor capacidad MT. Siguiendo la línea argumentativa marcada por los hallazgos descritos previamente, les resultaría más difícil crear un mapa cognitivo independiente del punto de vista (Harris y Wolbers, 2014) e ignorar la información distractora procedente de la condición egocéntrica (Ortells et al., 2018). Esto resulta, en último término, en una navegación más irregular, que necesita más oportunidades de aprendizaje para llegar a un rendimiento óptimo (Ploran et al., 2015).

Otro de los puntos fundamentales de estos resultados es cómo refrenda claramente la utilidad de la Tarea de Localización del Cambio (Johnson et al., 2013) para el estudio de la capacidad MT visuoespacial para diferentes grupos de edad. Al comparar a los grupos entre sí en diversas pruebas neuropsicológicas que miden este constructo, como el test de Corsi (Kessels et al., 2001) o el test de dígitos de Corsi (Wechsler, 2008) se presenta el mismo patrón de resultados descrito. Esto es, los jóvenes y los adultos mayores de alta capacidad MT no difieren entre sí en estas medidas, y superan a los adultos mayores de baja MT. Además de cumplir con el criterio de Conway et al. (2004) de refrendar la amplitud de MT con dos tareas de capacidad concurrentes, refuerza la validez de constructo de la Tarea de Localización del Cambio, y su utilidad como herramienta para futuros investigadores que quieran medir con precisión la memoria de trabajo visuoespacial. No obstante, conviene tener en cuenta como limitación que el grupo de jóvenes del estudio (sección V) no pudo ser dividido en función de su capacidad MT, si bien sus valores suelen ser generalmente altos (Castillo et al., 2020) por la integridad que tienen en esta capacidad respecto a los mayores (D'Antuono et al., 2022).

Una de las implicaciones prácticas más relevantes que pueden tener estos hallazgos es que abren la posibilidad de, a raíz de entrenar la memoria de trabajo, preservar las funciones espaciales durante mayor tiempo, al menos en adultos mayores sanos. Considerando que sigue habiendo neurogénesis en el hipocampo hasta los 60 años (Eriksson et al., 1998; Spalding et al., 2013), las evidencias aquí presentadas demuestran que se podría mitigar el deterioro a partir de esa edad manteniéndose activo

cognitivamente. En este sentido, hay ciertos estudios que prueban los beneficios de un entrenamiento a corto plazo de la memoria visuoespacial en adultos mayores (Chan et al., 2015; Puerta-Cortés et al., 2020). No obstante, un meta-análisis de Melby-Lervåg y Hulme (2013) pone en duda la utilidad a largo plazo de esta clase de programas, especialmente en población clínica, si bien las limitaciones contempladas en su trabajo revelan la necesidad de mayor investigación en este ámbito.

Pese a lo prometedor de este planteamiento por sus implicaciones para la práctica clínica, conviene reflejar las limitaciones del trabajo de cara a confirmarla totalmente. Como ya se ha comentado, la evaluación realizada en el tercer estudio de la tesis fue puramente conductual, sin registro electroencefalográfico, el cual tampoco mostró una influencia al considerar únicamente adultos jóvenes (estudio 2, sección IV). Por ello, no es posible afirmar con rotundidad si la mayor capacidad MT contribuye a una mayor integridad cerebral en regiones afectadas por el envejecimiento (Salthouse, 2017), o si son otras regiones, como la corteza retrosplenial, las que están influyendo en potenciar dicha capacidad. En este sentido, conviene reforzar los hallazgos de este trabajo con medidas de análisis de la actividad cerebral, como los potenciales asociados a eventos (ERPs) o resonancia magnética funcional (fMRI).

6.2. Dimorfismo sexual en el espacio navegable

Si bien el primer trabajo (sección III) consiguió cumplir satisfactoriamente el primer objetivo específico, referido a comprobar la relación entre MT y memoria espacial, encontró dificultades con los dos siguientes (dimorfismo sexual). En este sentido, no se presentaron diferencias entre hombres y mujeres en el rendimiento espacial o en la MT. Dicho resultado fue contradictorio, ya que la tendencia de dimorfismo sí aparecía en experimentos previos con The Boxes Room (Cánovas et al., 2008, 2011; León et al., 2016) o ciertas evidencias de diferente capacidad MT entre sexos (Vecchi y Girelli, 1998; Lawton y Morrin, 1999; Parsons et al., 2005; González-Garrido et al., 2013). La composición muestral, con un reducido número de hombres debido a dificultades de accesibilidad muestral en la población objetivo (n= 106 mujeres frente a n = 17 hombres) puede explicar esta tendencia. Además, dado que los participantes del estudio eran

jóvenes universitarios, puede que, incluso con una baja capacidad MT, lograsen crear óptimamente representaciones espaciales independientemente de su sexo.

Partiendo de estas limitaciones, y con la intención adicional de extender las evidencias más allá de la evaluación conductual, se planteó otro experimento (sección IV de la tesis doctoral). Considerando los objetivos específicos 2-4, se trataron de controlar las posibles variables influyentes sobre el dimorfismo sexual, y así esclarecer el signo de los resultados tanto al nivel conductual como electroencefalográfico, moduladas por la capacidad MT. En este sentido, tal y como se ha descrito en la sección 1.5 de la introducción, la técnica de registro ERP impone una serie de criterios de diseño a los protocolos experimentales para mitigar la contaminación del registro. Considerando que las tareas de realidad virtual de reconocimiento presentaban resultados comparables a las de navegación activa (Gaunet et al., 2001; Tascón et al., 2017a), se tomó de base el ASMRT (Tascón et al., 2017a) para adaptarlo al registro ERP (ASMRT-EEG), siguiendo los criterios de Woodman (2010). Su diseño y diferencias respecto al ASMRT original se plantearon en la Tabla 2, presentada en la sección 1.3.3 de la tesis. Además, se empleó de nuevo la Change Localization Task (Johnson et al., 2013) para la cuantificación de la capacidad MT, una vez refrendada su utilidad dentro de la evaluación de procesos espaciales en base al primer estudio.

En este sentido, el diseño del ASMRT-EEG tuvo en cuenta múltiples aspectos para controlar tanto su aplicabilidad en ERPs como las posibles variables influyentes sobre el dimorfismo sexual. Así, siguiendo los criterios de Woodman (2010), se planteó un número elevado de ensayos, la presencia de marcadores en cada fase de la memoria, y una condición control de procesamiento del color que se asentaba en su segregación cerebral respecto a la codificación del espacio (Mohr y Linden, 2005; Dent, 2009). Por otro lado, el elevado número de ensayos permite suficientes oportunidades para familiarizarse con la sala, una variable que puede influir en el dimorfismo (Nori et al., 2008), y se ofrecieron tiempos suficientes de respuesta (Gabriel et al., 2011). Además, se usó el mismo nivel de dificultad intermedio que mostraba sensibilidad a las diferencias en el ASMRT original (Tascón et al., 2017a). Paralelamente, se tomó en consideración el único estudio similar en ERPs con entornos complejos (Murphy et al., 2009) para cubrir algunas de sus limitaciones al considerar el diseño del ASMRT-EEG. Se

planteó así una evaluación explícita de la localización de objetos, se aumentó la dificultad (codificación de más estímulos) y se incorporó la evaluación de claves distales (paredes con elementos) en el diseño. Además, para favorecer el uso de la estrategia alocéntrica, se impuso una rotación de perspectiva entre la codificación y la recuperación. Se buscaba con esto evitar el uso de estrategias egocéntricas, del mismo modo que en el primer estudio (Presson et al., 1989).

En lo referente al registro EEG, se respetó escrupulosamente lo recomendado por autores como Morgan-Short y Tanner (2014), Woodman (2010) o Luck (2005), siguiendo el planteamiento expuesto tanto en el apartado 1.5.2 como en el propio artículo (sección IV de la tesis). Partiendo del uso de un casco de 30 electrodos basado en el estándar 10-20, se tomaron también electrodos oculares adicionales horizontales y verticales (HEOG y VEOG; Croft, 1997) para un control más preciso de los parpadeos con el análisis de componentes independientes (Makeig et al., 1997). Además, de acuerdo a la literatura relevante en la evaluación de procesos visuoespaciales en ERPs, se consideraron para el análisis tres regiones de interés (ROI) específicas: central (C), parietal (P) y occipital (O). Esto focalizó la estrategia de análisis en torno a tres componentes relacionados con ellas: P300 (Roalf et al., 2006), N200 (Koivisto et al., 2018) y NSW (Liu et al., 2010).

Tal y como se expuso en el apartado 1.5.2, los estudios ERPs permiten obtener dos tipos de datos diferentes: los conductuales, basados en el rendimiento del participante en la tarea, y los electroencefalográficos, que asocian a marcadores las activaciones cerebrales específicas a momentos concretos de la tarea. El hallazgo más relevante de esta tesis reside en la disparidad entre ambos en lo referente al patrón de dimorfismo sexual, lo cual se describirá en mayor detalle en los siguientes párrafos. Los resultados conductuales refrendaron el correcto funcionamiento de la condición de respuesta al color como control, con mayores tasas de acierto y menores tiempos de reacción frente a la condición de respuesta a la posición. El reconocimiento del color no implicaba demandas espaciales (Mohr y Linden, 2005; Dent, 2009) y también funcionó correctamente como control en los datos de electroencefalografía.

Del mismo modo que se describió en la sección III, no se presentaban diferencias conductuales entre hombres y mujeres en su rendimiento espacial en tasas de respuesta o tiempos de reacción (ver resultados de la sección IV). Ambos grupos presentaron un efecto de aprendizaje, ya que fueron más rápidos en la segunda mitad de la tarea, donde ya habían podido crear un mapa cognitivo preciso de la habitación y optimizar sus procesos navegadores. Con ello, se reafirma cómo controlar la familiaridad del entorno, idea planteada por Nori et al., (2018), influye directamente en la tendencia de dimorfismo, equiparando los grupos. Sumado a otros factores controlados en el diseño, como los tiempos de presentación (Gabriel et al., 2011) y que el nivel de dificultad era intermedio, sensible a las diferencias en estudios previos con el ASMRT (Tascón et al., 2017a) se comprueba cómo, al considerarlo en el diseño de la tarea, estas diferencias se mitigan. Ya que uno de los motivos señalados por Coluccia y Louse (2004) para la disparidad de tendencias entre hombres y mujeres en el espacio navegador era precisamente la diversidad metodológica, estos resultados pueden resultar orientativos a otros investigadores de cómo un exhaustivo control del diseño experimental puede ofrecer información más precisa sobre el dimorfismo.

Sin embargo, aunque conductualmente hombres y mujeres eran similares, ¿ocurría lo mismo a nivel de funcionamiento cerebral? Considerando que estudios previos presentaban activaciones diferenciales (Murphy et al., 2009), se podía hipotetizar que, si bien hombres y mujeres puedan presentar el mismo rendimiento en condiciones adecuadas, las vías para alcanzarlo sean diferentes para todas las fases de la memoria —codificación, mantenimiento y recuperación— en las distintas regiones de interés. Los resultados presentados en la sección V refrendan esta idea, y, además, estas diferencias son bastante consistentes en su direccionalidad entre fases, particularmente en la región parietal. En este sentido, conviene recordar el papel de dicha región en el modelo de procesamiento espacial de Bicanski y Burgess (2018), asociadas a la codificación inicial de las representaciones espaciales desde la corteza sensorial hacia los marcos egocéntricos. Dichas representaciones serían posteriormente integradas, por mediación de la corteza retrosplenial (Kavoodband et al., 2018), en un mapa cognitivo independiente del punto de vista. Dicho mapa depende del lóbulo temporal medial y particularmente del hipocampo, que es una de las estructuras relacionadas con la

aparición de dichos potenciales (Axmacher et al., 2007; Ludowig et al., 2009; Raynal et al., 2020).

Por tanto, ¿de qué modo difieren hombres y mujeres en el manejo de sus recursos cognitivos ante demandas espaciales? En primer lugar, la presencia de un potencial N200 en etapas tempranas se asocia con mecanismos de codificación de información visuoespacial y la atención selectiva (Silver et al., 2005). Se encuentra vinculado también a mecanismos de control cognitivo (Potts, 2011), siendo el hipocampo uno de sus principales promotores (Raynal et al., 2020). Así, el mayor descenso de voltaje para este N200 en hombres frente a mujeres implica que estarían involucrando más mecanismos de control cognitivo en estas etapas iniciales de procesamiento. Por otro lado, la presencia en el registro de un potencial P300 se vincula con la atención selectiva y categorización estimular (Lithfous et al., 2014; Carmona et al., 2020). Esto, aplicado a la tarea espacial de este estudio, involucraría a la capacidad de focalizarse en los estímulos relevantes (cajas verdes) y codificar su posición dentro de la habitación independientemente del punto de vista. Que la amplitud este potencial sea menor en los hombres es consecuente con el N200 previo, esto es, con la involucración de mayor cantidad de recursos atencionales o una mayor demanda cognitiva (Polich et al., 2007). El origen de esta diferencia podría hallarse en la mayor asimetría hemisférica que presentan frente a las mujeres (Roalf et al. 2006). Como ocurría con el N200, el hipocampo también está relacionado con el P300 (Ludowig et al., 2009). Por tanto, si consideramos cómo existe diferente plasticidad neuronal en diversas secciones del mismo en función del sexo (Van Eijk et al., 2020) y el distinto patrón de lateralidad hemisférica, más marcado en hombres (Persson et al., 2013), estas diferencias resultan coherentes. Implicarían, por tanto, que los hombres harían un uso más pronunciado que las mujeres de los mecanismos de control atencional en las etapas tempranas de codificación espacial (Kosmidou et al., 2015).

En este sentido, hay un tercer componente que puede ayudar a esclarecer aún más cómo la demanda cognitiva de la codificación también difiere entre ambos sexos, como es la NSW u onda negativa lenta. Distintos estudios la han vinculado a los procesos de codificación y mantenimiento de información visuoespacial (Morgan et al., 2010), y su mayor amplitud se asocia con un incremento de la demanda de la tarea (Borragán et al.,

2017). La mayor amplitud de la misma en mujeres que en hombres implica que la codificación de información espacial estaría imponiendo una mayor demanda cognitiva, sin afectación, eso sí, en el rendimiento conductual. Los generadores neurales de NSW se asocian también a estructuras vinculadas al hipocampo (Axmacher et al., 2007), así como a la corteza cingulada medial (Liu et al., 2018), que también presenta diferencias anatómicas entre hombres y mujeres (Huster et al., 2014). En este sentido, conviene considerar que ambas regiones se encuentran conectadas (Bubb et al., 2017), por lo que las diferencias de activación ante demandas espaciales parecen claramente asociadas a este dimorfismo anatómico.

Este patrón continuaría en la fase de mantenimiento, ya que los hombres aún deben llevar a cabo un mayor esfuerzo activo en recursos atencionales para mantener la representación espacial memorizada en la memoria de trabajo. Esto es, se mantiene la mayor amplitud N200 y menor de P300 presente en la codificación. En este segundo caso específicamente, como ya se mencionó anteriormente, la menor amplitud se asocia con la involucración de más recursos atencionales (Polich et al., 2007). Aplicado al AS MRT-EEG, todo ello impacta posteriormente también en el funcionamiento neural de la fase de reconocimiento, donde se presenta una nueva perspectiva de la sala que debe compararse con la original (Polich et al., 2007). En este sentido, la menor amplitud de P300 se mantiene en hombres frente a mujeres. Diversos estudios relacionan este patrón con mayor carga en la memoria de trabajo que involucra demandas atencionales (Scharinger et al., 2017).

Llegados a este punto, se puede especular que existe una relación directa entre los patrones de activación N200 y P300 en hombres con la menor amplitud que exhiben en NSW frente a las mujeres. Así, ellos serían capaces de poner en marcha más recursos atencionales en etapas tempranas de la tarea (Polich et al., 2007) que les ayudarían en las distintas fases del procesamiento y a crear representaciones precisas del espacio más rápido. Alternativamente, las mujeres adoptarían una estrategia de distribución prolongada de estos recursos, asociado a las mayores amplitudes de NSW en codificación (Borragán et al., 2017). Todo ello se asentaría en las diferencias interhemisféricas entre ambos sexos (Persson et al., 2013). No obstante, dicho patrón ERP diferencial no se traduce en diferencias de rendimiento, al menos, en población

joven. Ambas estrategias resultan óptimas para el reconocimiento espacial en entornos complejos, siempre y cuando se controlen variables como la familiaridad (Nori et al., 2018) y los tiempos de la tarea (Gabriel et al., 2011) para tener en cuenta esta activación prolongada de NSW en mujeres. En este sentido, dado que la amplitud NSW en mujeres se extendía hasta etapas tardías del procesamiento, tareas que no ofrezcan tiempos suficientes para la codificación podrían condicionar el rendimiento de este grupo, lo cual se ha asociado al surgimiento de estrés que perjudicaba la ejecución (Gabriel et al., 2011).

Este patrón diferencial de activación entre hombres y mujeres resulta coherente con otros estudios del campo que reflejan diferencias anatómicas entre ambos sexos (Kolb y Whishaw, 1996; Frings et al., 2006; Persson et al., 2013), si bien su novedad reside en lograr evidenciarlo en entornos complejos y tras controlar múltiples variables potencialmente influyentes en el dimorfismo, descritas en el párrafo anterior. La movilización diferencial de recursos cognitivos en las distintas fases de la memoria — reflejada particularmente en la codificación, en base a las diferencias en potenciales P300, N200 y NSW— puede ofrecer un soporte adicional a otros trabajos que reflejaban diferentes estrategias de procesamiento espacial entre sexos (Saucier et al., 2002). Así, ambos factores pueden interactuar entre sí: las diferencias anatómicas pueden redundar en diferencias de activación cerebral que faciliten el uso de estrategias diferencialmente entre sexos, lo cual se presenta ya desde edades tempranas (León et al., 2014). No obstante, no se puede descartar la influencia de otros factores en este dimorfismo, como los estereotipos culturales que predisponen más a los hombres a tareas espaciales (Annett, 1992; Casey, 1996; Barnett et al., 1997), la orientación sexual (Rahman y Koerting, 2008; Cánovas y Cimadevilla, 2011; Xu et al., 2017) o la independencia o dependencia de campo (Witkin, 1977; Kyritsis et al., 2009; Tascón et al., 2017b). Futuros trabajos que integren ERPs pueden profundizar específicamente en estos factores.

Pese a lo prometedor de estos resultados, conviene recordar algunas limitaciones adicionales. Por un lado, la técnica ERP, aunque tiene una elevada resolución temporal o identificación precisa del *momento* en el que ocurre un proceso, se caracteriza por una reducida resolución espacial o *lugar* donde se produce (Morgan-Short y Tanner, 2014).

Por tanto, la localización anatómica exacta de los potenciales es indirecta, y, en casos como la NSW, no está completamente esclarecida (Liu et al., 2018). En este sentido, complementar estos hallazgos con técnicas de elevada resolución espacial como resonancia magnética funcional (fMRI; Berman et al., 2006) u otros enfoques de análisis dentro de ERP, como el espectro de frecuencias de onda, puede esclarecer mejor esta teoría. No obstante, pese a las limitaciones en este sentido, este segundo estudio revela dos puntos clave. Primero, ambos sexos pueden presentar un rendimiento comparable en el reconocimiento espacial de entornos complejos con tareas adecuadas. Y segundo, alcanzan este rendimiento a través de vías de activación diferenciadas, que pueden asentarse en el dimorfismo anatómico existente en estructuras como el hipocampo (Van Eijk et al., 2020) o el distinto patrón de asimetría hemisférica (Persson et al., 2013).

Además, conviene considerar que los hallazgos descritos en este apartado son únicamente aplicables a adultos jóvenes, y es necesaria una mayor investigación para evaluar si el envejecimiento normal puede generar un dimorfismo sexual en la activación. En este sentido, el único trabajo realizado con adultos mayores en esta tesis doctoral plantea un análisis puramente conductual, sin medición electroencefalográfica (tal y como se presenta en la sección V) ni considerando la influencia del sexo en los análisis. Esta decisión se asienta en estudios previos con poblaciones y tareas espaciales similares donde no hubo diferencias debido a este último factor.

En este sentido, tal y como se apuntó brevemente en la sección 1.4 de la introducción, encontramos el trabajo de Tascón et al., (2018), que estudiaba población mayor en tres franjas de edad (50-59, 60-69 y 70-79) con dos variantes de The Boxes Room (Cánovas et al., 2008). Si bien se presentaba un efecto global de dimorfismo favorable a los hombres, este desaparecía al dividir en función de los grupos de edad. Considerando el hipocampo continúa generando neuronas hasta los 60 años (Eriksson et al., 1998; Spalding et al., 2013), esto puede implicar que el deterioro posterior a dicha edad mitiga las diferencias. Posteriores trabajos reflejaron una tendencia similar (Gazova et al., 2013; Fernández-Baizán et al., 2019). Siguiendo esta misma línea, Tascón et al., (2019) no encontró diferencias de sexo en población mayor en el ASMRT. Por su parte, Noguera et al., (2020), evaluando población mayor dividida según si practicaban o no baile, no hallaron tampoco diferencias entre sexos en navegación espacial con The

Boxes Room (Cánovas et al., 2008). Tanto hombres como mujeres eran capaces de aprender la tarea sin diferir entre ellos. Así, considerando que las franjas de edad y tareas del tercer estudio de esta tesis eran similares a estos trabajos previos, no se consideró la influencia del sexo en los análisis. No obstante, a la luz de lo descrito aquí y en la sección IV de la tesis, puede resultar de especial relevancia un futuro estudio que explore cómo el envejecimiento normal puede influenciar a los patrones de activación ante demandas espaciales, aún en ausencia de diferencias conductuales.

6.3. Conclusiones generales

Partiendo de lo enunciado en las secciones anteriores, se pueden extraer las siguientes conclusiones generales de esta tesis, que reflejan sus aportes científicos en relación a los objetivos generales y específicos:

- Una mayor capacidad de memoria de trabajo visuoespacial modula directamente el rendimiento en el espacio extrapersonal o navegable, facilitando el uso de estrategias de orientación.
- Hombres y mujeres no difieren entre sí en la capacidad conductual de la memoria de trabajo visuoespacial.
- Independientemente de su sexo, los jóvenes adultos presentan el mismo rendimiento conductual en tareas de navegación espacial en entornos complejos.
- Sin embargo, los hombres y mujeres jóvenes utilizan estrategias y vías cerebrales diferentes para alcanzar ese resultado. Los hombres involucrarían más recursos atencionales en etapas tempranas del procesamiento de la memoria (vinculado a los potenciales evocados P300 y N200), mientras que las mujeres los distribuirían de manera más sostenida en el tiempo (vinculado a las ondas negativas lentas / NSW).
- Los adultos mayores con una mayor integridad de la memoria de trabajo visuoespacial presentan un rendimiento similar al de adultos jóvenes en procesos espaciales, tanto en el marco allocéntrico como en el egocéntrico, y también en tareas neuropsicológicas que involucran la memoria de trabajo.

- Sin embargo, los adultos mayores con menor integridad de la memoria de trabajo presentan un rendimiento inferior al de los jóvenes y adultos mayores con alta capacidad de memoria de trabajo visuoespacial en tareas espaciales y tareas neuropsicológicas relacionadas con la memoria de trabajo.
- Además, la capacidad de memoria de trabajo visuoespacial modula el cambio entre las estrategias egocéntricas y allocéntricas en adultos mayores, confirmando la hipótesis de Harris y Wolbers (2012, 2014).
- Favorecer la actividad cognitiva en adultos mayores puede contribuir a una mayor preservación de sus habilidades espaciales a partir de los 60 años y preservar su autonomía y funcionalidad durante más tiempo.

Considerando lo enunciado en el artículo 32 (sección b) de la Normativa de Estudios Oficiales de Doctorado de la Universidad de Almería, se presentan las anteriores conclusiones traducidas al inglés, para cumplir los criterios requeridos para optar a la Mención Internacional de Doctorado:

- A higher visuospatial working memory capacity directly modulates the performance in the extrapersonal/navigable space, facilitating the usage of orientation strategies.
- Men and women do not differ between them in the capacity and/or behavioral functionality of visuospatial working memory.
- Regardless of their sex, young adults present the same behavioral performance for navigation spatial tasks in complex environments.
- However, young men and women use different strategies and brain pathways to achieve this result. These activation differences using the ERP registry technique would be associated with the different orientation strategies used by both sexes (Van Gerven et al., 2012) or differential hemispheric functioning (Persson et al., 2013).
- In relation to this, men would involve more attentional resources in early stages of memory processing (linked to P300 and N200 evoked potentials),

while women would distribute them in a more sustained manner over time (linked to negative slow waves / NSW).

- Older adults with higher visuospatial working memory integrity show performance similar to that of young adults in spatial processes, in both the allocentric and egocentric frameworks, and also in working memory related neuropsychological tasks.
- However, older adults with lower visuospatial working memory integrity are outperformed by younger adults and older adults with high WM on both spatial and working memory tasks.
- Furthermore, visuospatial working memory capacity modulates the switch between egocentric and allocentric strategies in older adults, confirming the hypothesis of Harris and Wolbers (2012, 2014).
- Encouraging an active cognitive lifestyle on older adults can contribute to the preservation of spatial skills from 60 years old onwards, maintaining their autonomy and functionality for an extended period of time.

VII

APORTES CIENTÍFICOS

ASOCIADOS Y LÍNEAS

FUTURAS

7. Aportes científicos asociados y líneas futuras

A raíz de los resultados de los tres estudios mostrados en las secciones previas, se presentan en esta sección una serie de oportunidades futuras de investigación asociadas a ellos, pudiendo resultar útiles a futuros investigadores de este campo.

En primer lugar, y una vez evaluado el rendimiento electroencefalográfico en adultos jóvenes (estudio 2, Castillo et al., 2021), así como la modulación de la capacidad MT sobre las capacidades espaciales en adultos mayores (estudio 3, Castillo et al., 2022) el siguiente paso lógico dentro de esta línea de investigación es comprobar si el patrón de activación cerebral de los adultos mayores difiere del de los jóvenes. En este sentido, el segundo trabajo de esta tesis (sección IV) evidenció cómo una ausencia de diferencias a nivel conductual no tiene por qué traducirse en un idéntico funcionamiento cerebral. En este sentido, hay ciertos trabajos que evidencian una posibilidad de activación diferencial en mayores respecto a jóvenes (Lithfous et al., 2014). Además, el potencial P300 está vinculado a la integridad de la memoria (Braverman y Blum, 2003). Considerando las alteraciones en mayores en este sentido (Moffat, 2009), puede resultar relevante explorar esta dimensión electroencefalográfica para profundizar en el patrón conductual hallado en el tercer estudio de esta tesis.

Por otro lado, otro aspecto relevante a considerar es el papel que tiene el hipocampo no únicamente en el componente espacial del recuerdo, sino también en el temporal (Tropea et al., 2008; Smith y Mizumori, 2006). Un trabajo de Palombo et al. (2016) señala cómo una lesión en dicha estructura afecta directamente a la estimación del tiempo en intervalos largos. No obstante, los intervalos cortos involucrarían más estructuras, como la corteza visual primaria (Salvioni et al., 2013) o la corteza prefrontal (Mioni et al., 2019), revelando la relevancia que tendría la memoria de trabajo en esta capacidad. Considerando la interrelación de la misma con los procesos espaciales revelada en esta tesis y el rol del hipocampo en la percepción del tiempo, puede resultar relevante evaluar cómo tanto la capacidad MT como la relacionada con la percepción y estimación del tiempo pueden afectar a la cognición espacial.

Williams (2012) plantea como la literatura revela un posible dimorfismo en la estimación de intervalos reducidos de tiempo, por lo que puede resultar relevante

focalizar el análisis en este sentido. Los siguientes pasos en esta línea se focalizan en la verificación de la validez de constructo de las nuevas tareas de percepción temporal respecto a otras tareas validadas para la estimación del tiempo, de cara a evaluar la viabilidad de su diseño para los objetivos de este proyecto.

Una tercera línea en curso dentro del trabajo marcado por esta tesis doctoral es el análisis de la frecuencia de onda de ERPs, una posibilidad a la que ya apuntaban las conclusiones del segundo estudio (Castillo et al., 2021, sección IV). Partiendo de los datos del mismo, así como de los del trabajo con adultos mayores en curso empleando ERPs, se pretende evaluar cómo influye esta dimensión en el rendimiento de hombres y mujeres, profundizando aún más en las evidencias aquí presentadas. Siguiendo a Morgan-Short y Tanner (2014) esta aproximación de análisis se focaliza en estudiar cómo se distribuyen las diferentes frecuencias (en hercios) de ondas en el espectro y regiones de interés, en busca de posibles patrones diferenciales entre sexos o grupos de edad. En este sentido, hay trabajos que plantean diferencias en el espectro de ondas theta y gamma en los hipocampos de hombres y mujeres al navegar un laberinto virtual (Pu et al., 2020). Por tanto, puede resultar muy relevante evaluar esto con una tarea de probada validez ecológica, como es el ASMRT (Tascón et al., 2017a) en su variante ERP (Castillo et al., 2021).

De cara al futuro, existen varias posibilidades adicionales a comprobar. Por un lado, cabe señalar que todos los trabajos de esta tesis, así como los posteriores en curso, están emplazados dentro de la realidad virtual no inmersiva (Mujber et al., 2004; Okechuwku y Udoka, 2011). Existen ciertos trabajos que plantean posibles diferencias de rendimiento entre esta metodología y la inmersión total (Ventura et al., 2019). No obstante, conviene recordar que la tipología de RV inmersiva puede presentar un efecto conocido como “*vr sickness*” (Chang et al., 2020) que provoque mareos o alteraciones de rendimiento a participantes por la disonancia entre el movimiento en VR y la ausencia del mismo en el mundo real. Conforme continúe progresando la tecnología para mitigar esto y ofrecer más precisión y realismo en el registro (Holzwarth et al., 2021) se plantea la posibilidad de explorar las hipótesis planteadas en este proyecto en un mayor grado de inmersión VR. Eso permitiría asegurar mayor validez ecológica sin renunciar a la seguridad y bienestar de los participantes.

Conviene señalar también la posibilidad de explorar una serie de variables adicionales influyentes en el rendimiento espacial, planteadas en la sección 1.4.3. Si bien en los presentes estudios se controló la influencia del deporte (Sánchez-Horcajo et al., 2013), el nivel educativo (Hoffman et al., 2011) o la dieta (Rendeiro et al., 2013), asegurando su representación homogénea en la muestra, puede resultar deseable explorar su efecto como variables independientes moduladas por la capacidad de MT visuoespacial. En este sentido, hay varios estudios que plantean un mejor rendimiento de deportistas en procesos espaciales en el espacio navegable (Sánchez-Horcajo et al., 2013; Noguera et al., 2020, 2021), con menor cantidad de trabajos para las otras dos variables. Considerando el evidente papel modulador de la MT incluso para prevenir el deterioro derivado del envejecimiento normal (Castillo et al., 2022) puede resultar interesante aplicar esto a fenómenos perjudiciales para la neurogénesis hipocampal, como el sedentarismo o las dietas hipercalóricas (Kendig et al., 2019).

Un aporte adicional que puede ayudar a esclarecer aún más el papel modulador de la MT en la memoria espacial es comprobar cómo influye sobre poblaciones patológicas. En este sentido, hay múltiples estudios con las tareas empleadas en esta tesis que evalúan el rendimiento espacial en la epilepsia (Cánovas et al., 2011; Rosas et al., 2013; Cimadevilla et al., 2014). Comprobar la integridad de la MT visuoespacial en estos grupos y compararlos con controles sanos puede ayudar a profundizar mejor no solo en el funcionamiento de estas patologías, sino también en los circuitos que interrelacionan las capacidades espaciales y de memoria de trabajo (Kaufman, 2007).

Además, tal y como se planteó en la discusión general, los hallazgos del tercer estudio pueden resultar de especial relevancia para el planteamiento de programas de entrenamiento MT en adultos mayores. Dado que la literatura en este sentido presenta hallazgos contradictorios respecto a su utilidad (Melby-Lervåg y Hulme, 2013) puede resultar relevante desarrollar estudios longitudinales que impliquen un entrenamiento de la memoria de adultos mayores antes de los 60 años. Puesto que en ese periodo aún ocurre neurogénesis hipocampal (Eriksson et al., 1998; Spalding et al., 2013) esto puede redundar en una mayor preservación de su integridad y, a raíz de ello, mantener durante más tiempo su rendimiento espacial, permitiéndoles cambiar entre estrategias de manera más óptima (Harris y Wolbers, 2012, 2014).

A modo de conclusión, la evidente utilidad de las tareas utilizadas en esta tesis doctoral para la evaluación de la capacidad de MT visuoespacial y la memoria espacial plantean la posibilidad de su traslación a medio plazo más allá de la investigación básica. En este sentido, su baremación y estandarización permitirían cuantificar con precisión la capacidad de MT y espacial de poblaciones tanto sanas como patológicas. Considerando que la mayor parte de tareas para el campo espacial son de corte tradicional en el espacio cercano, como el test de Corsi (Kessels et al., 2000) contar con una alternativa validada y ecológica para el espacio navegable resultaría deseable. Todo ello redundaría en prevenir posibles alteraciones, desarrollar programas de entrenamiento, y ayudar a las terapias ya existentes para diversas patologías que cursan con alteraciones espaciales. Así, se podría integrar mejor la investigación básica con la aplicada (Stark y Mandl, 2007) y, en último término, preservar la calidad de vida de las personas en relación a las capacidades espaciales durante más tiempo.

VIII

REFERENCIAS

8. Referencias

- Aadland, J., Beatty, W. W., & Maki, R. H. (1985). Spatial memory of children and adults assessed in the radial maze. *Developmental Psychobiology*, 18(2), 163–172. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.420180208>
- Ahearne-Kroll, S. P. (2014). Mnemosyne at the Asklepieia. *Classical Philology*, 109(2), 99–118. doi:10.1086/675272
- Akay A. (2012) Evoked potentials, p 202. <https://doi.org/10.5772/33368>
- Alexander, G. M., Packard, M. G., & Peterson, B. S. (2002). Sex and spatial position effects on object location memory following intentional learning of object identities. *Neuropsychologia*, 40(8), 1516–1522. doi:10.1016/s0028-3932(01)00215-9
- Alibali, M. W., & Koedinger, K. R. (1999). The developmental progression from implicit to explicit knowledge: A computational approach. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(5), 755–756. <https://doi.org/10.1017/s0140525x99222182>
- Amaral, D. G., Scharfman, H. E., & Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Progress in Brain Research*, 163, 3–22. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63001-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5)
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C., & Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annual Review of Neuroscience*. 20, 303–330. doi: 10.1146/annurev.neuro.20.1.303
- Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M. et al. (2009). Age-related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory* 17: 125–143.
- Aradillas, E., Libon, D.J. & Schwartzman, R.J. (2011). Acute loss of spatial navigational skills in a case of a right posterior hippocampus stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 308(1–2),144–146.

- Arce, T., & McMullen, K. (2021). The Corsi Block-Tapping Test: Evaluating methodological practices with an eye towards modern digital frameworks. *Computers in Human Behavior Reports*, 4, 100099. doi:10.1016/j.chbr.2021.100099
- Aristóteles. (1967). *De la memoria y el recuerdo*. En Obras. (Trad. F. de P. Samaranch). Madrid, España: Aguilar.
- Arnold, K., Gosling, J., & Holmes, D. (2005). *The Java programming language*. Addison Wesley Professional.
- Ash, J. A., Lu, H., Taxier, L. R., Long, J. M., Yang, Y., Stein, E. A., & Rapp, P. R. (2016). Functional connectivity with the retrosplenial cortex predicts cognitive aging in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(43), 12286–12291. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525309113>
- Astur, R. S., Ortiz, M. L., & Sutherland, R. J. (1998). A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: A large and reliable sex difference. *Behavioural Brain Research*, 93(1-2), 185–190. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(98\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(98)00019-9)
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., & Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behavioural Brain Research*, 132, 77–84.
- Atir-Sharon, T., Gilboa, A., Hazan, H., Koilis, E., & Manevitz, L. M. (2015). Decoding the Formation of New Semantics: MVPA Investigation of Rapid Neocortical Plasticity during Associative Encoding through Fast Mapping. *Neural Plasticity*, 2015, 1–17. doi:10.1155/2015/804385
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). *Human memory. A proposed system and its control processes*. En K. W. Spence y J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation*, Vol. 2 (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Auger, S. D., & Maguire, E. A. (2018). Retrosplenial Cortex Indexes Stability beyond the Spatial Domain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society*

for Neuroscience, 38(6), 1472–1481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2602-17.2017>

Avraamides, M.N. & Kelly, J.W. (2008). Multiple systems of spatial memory and action. *Cognitive Processing* 9, 93–106.

Axmacher, N., Mormann, F., Fernández, G., Cohen, M. X., Elger, C. E., & Fell, J. (2007). Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience*. 27, 7807–7816. doi: 10.1523/jneurosci.0962-07.2007

Babovic, D., O’Tuathaigh, C. M., O’Connor, A. M., O’Sullivan, G. J., Tighe, O., Croke, D. T., ... Waddington, J. L. (2008). Phenotypic characterization of cognition and social behavior in mice with heterozygous versus homozygous deletion of catechol-O-methyltransferase. *Neuroscience*, 155(4), 1021–1029. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.07.006

Bach, M. E., Hawkins, R. D., Osman, M., Kandel, E. R., & Mayford, M. (1995). Impairment of spatial but not contextual memory in CaMKII mutant mice with a selective loss of hippocampal LTP in the range of the theta frequency. *Cell*, 81(6), 905–915. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90010-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90010-1)

Badde, S., & Heed, T. (2016). Towards explaining spatial touch perception: weighted integration of multiple location codes. *Cognitive Neuropsychology*. 33, 26–47. doi: 10.1080/02643294.2016.1168791

Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 1–29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422

Baddeley, A. (2013). *Essentials of Human Memory (Classic Edition)*. Psychology Press, London.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1993). The recency effect: Implicit learning with explicit retrieval? *Memory & Cognition*, 21, 146-155

- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). *Working memory*. En G. A. Bower (De.), *Advances on Learning and Motivation*, Vol. 8 (pp. 47-90). New York: Academic press.
- Baddeley, A., Bueno, O., Cahill, L., Fuster, J., Izquierdo, I., McGaugh, J.D., Morris, R.G., Nadel, L., Routtenberg, A., Xavier, G. & da Cunha, C. (2000). The brain decade in debate: I. neurobiology of learning and memory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33 9:993-1002.
- Baddeley, A.D. & Larsen J, D. (2007). The phonological loop unmasked? A comment on the evidence for a “perceptual-gestural” alternative. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 60:497–504
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. 4:417–23.
- Baddeley, A.D., Lieberman, K. (1980). *Spatial working memory*. In *Attention and Performance VIII*, ed. R Nickerson, pp. 521–39. Hillsdale, NJ: Erlbaum
- Baddeley, A.D., Thomson, N. & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 14:575–89
- Baghel, M. S., Singh, P., Srivas, S., & Thakur, M. K. (2017). Cognitive Changes with Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*. doi:10.1007/s40011-017-0906-4
- Balcomb, F., Newcombe, N. S., & Ferrara, K. (2011). Finding where and saying where: Developmental relationships between place learning and language in the first year. *Journal of Cognition and Development*, 12, 315–331.
- Bannerman, D. M., Yee, B. K., Good, M. A., Heupel, M. J., Iversen, S. D., & Rawlins, J. N. P. (1999). Double dissociation of function within the hippocampus: A comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behavioral Neuroscience*, 113(6), 1170–1188. doi:10.1037/0735-7044.113.6.1170

- Bannerman, D.M., Sprengel, R., Sanderson, D.J., McHugh, S.B., Rawlins, J.N.P., Monyer, H. & Seeburg, P.H. (2014) Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience.*, 15 (3). pp. 181-192.
- Barbizet, J., & Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7(1), 44–54.
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93(1), 74–104. doi:10.1037/h0077579
- Barnes, P., Hale, G., & Good, M. (2004). Intramaze and Extramaze Cue Processing in Adult APPSWE Tg2576 Transgenic Mice. *Behavioral Neuroscience*, 118(6), 1184–1195. doi:10.1037/0735-7044.118.6.1184
- Barrett, L. F., Tugade, M. M., & Engle, R. W. (2004). Individual differences in working memory capacity and dual-process theories of the mind. *Psychological Bulletin*, 130(4), 553–573. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.553>
- Barrouillet, P., Bernardin, S. & Camos, V. (2004). Time constraints and resource sharing in adults' working memory spans. *Journal of Experimental Psychology: General*. 133:83–100
- Barry, C., Lever, C., Hayman, R., Hartley, T., Burton, S., O'Keefe, J., Jeffery, K. & Burgess, N. (2006). The boundary vector cell model of place cell firing and spatial memory. *Reviews in the Neurosciences* 17:71–98. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2006.17.1-2.71>, PMID: 16703944
- Bartsch T, et al. (2010) Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science* 328:1412–1415
- Bartsch, T., Alfke, K., Stinglele, R., Rohr, A., Freitag-Wolf, S., Jansen, O., & Deuschl, G. (2006). Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain*, 129(11), 2874–2884. doi:10.1093/brain/awl248

-
- Bayley, P. J., O'Reilly, R. C., Curran, T., & Squire, L. R. (2008). New semantic learning in patients with large medial temporal lobe lesions, *Hippocampus*, 18, 575- 583.
- Beigneux, K., Plaie, T., & Isingrini, M. (2007). Aging Effect on Visual and Spatial Components of Working Memory. *The International Journal of Aging and Human Development*, 65(4), 301–314. doi:10.2190/ag.65.4.b
- Beking, T., Geuze, R. H., van Faassen, M., Kema, I. P., Kreukels, B. P. C., & Groothuis, T. G. G. (2018). Prenatal and pubertal testosterone affect brain lateralization. *Psychoneuroendocrinology*, 88, 78–91. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.10.027
- Bell, S., & Saucier, D. (2004). Relationship among environmental pointing accuracy, mental rotations, and hormones. *Environment and Behavior*, 36, 251-265
- Benavides-Piccione, R., Regalado-Reyes, M., Fernaud-Espinosa, I., Kastanauskaite, A., Tapia-González, S., León-Espinosa, G., ... DeFelipe, J. (2019). Differential Structure of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons in the Human and Mouse. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhz122
- Benavides-Piccione, R., Rojo, C., Kastanauskaite, A., & DeFelipe, J. (2021). Variation in Pyramidal Cell Morphology Across the Human Anterior Temporal Lobe. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y. : 1991), 31(8), 3592–3609.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhab034>
- Benoit, M., Guerchouche, R., Petit, P. D., Chapoulie, E., Manera, V., Chaurasia, G., Drettakis, G., & Robert, P. (2015). Is it possible to use highly realistic virtual reality in the elderly? A feasibility study with image-based rendering. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 557–563.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S73179>
- Benton, A., Hamsher, K., Varney, N. & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. New York: Oxford University Press; 1983.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527–570.

- Bergmann, H. C., Daselaar, S. M., Fernández, G., & Kessels, R. P. (2016). Neural substrates of successful working memory and long-term memory formation in a relational spatial memory task. *Cognitive Processing*, 17(4), 377–387.
<https://doi.org/10.1007/s10339-016-0772-7>
- Berman, M. G., Jonides, J., & Nee, D. E. (2006). Studying mind and brain with fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(2), 158–161.
doi:10.1093/scan/nsl019
- Berti, A., & Frassinetti, F. (2000). When far becomes near: remapping of space by tool use. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(3), 415–420.
<http://doi.org/10.1162/089892900562237>
- Berti, A., Smania, N. & Allport, A. (2001). Coding of far and near space in neglect patients. *Neuroimage*, 14, 98-102.
- Bettio, L. E. B., Rajendran, L., & Gil-Mohapel, J. (2017). The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 79, 66–86. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.04.030
- Bicanski, A. & Burgess, N. (2016). Environmental anchoring of head direction in a computational model of retrosplenial cortex. *The Journal of Neuroscience* 36:11601–11618. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0516-16.2016>
- Bicanski, A., & Burgess, N. (2018). A neural-level model of spatial memory and imagery. *eLife*, 7, e33752. <https://doi.org/10.7554/eLife.33752>
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 19(12), 2767-2796.
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182–194. doi:10.1038/nrn2335
- Bisley, J. W., & Mirpour, K. (2019). The neural instantiation of a priority map. *Current Opinion in Psychology*. doi:10.1016/j.copsyc.2019.01.002

- Blodgett, H. C. (1929). The effect of the introduction of reward upon the maze performance of rats. *Publications in Psychology*, 4, 113-134.
- Borella, E., Carretti, B. & De Beni, R. (2007). Accertamento della Memoria negli Adulti [The evaluation of memory in adulthood]. Organizzazioni Speciali: Firenze.
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Adèr, H. J., Pfenning, L., Lindeboom, J., de Sonnevile, L. M., Kalkers, N. F., & Polman, C. H. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(4), 263–267. <https://doi.org/10.1177/135245850100700409>
- Borragán, G., Slama, H., Bartolomei, M., & Peigneux, P. (2017). Cognitive fatigue: A Time-based Resource-sharing account. *Cortex* 89, 71–84. doi: 10.1016/j.cortex.2017.01.023
- Bowers, D., Verfaellie, M., Valenstein, E., & Heilman, K. M. (1988). Impaired acquisition of temporal information in retrosplenial amnesia. *Brain and Cognition*, 8(1), 47–66. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90038-3)
- Bracken, M. B. (2009). Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 102(3), 120–122. doi:10.1258/jrsm.2008.08k033
- Bradley, M.D., Barnard, Y. & Lloyd, A.D. (2010). *Digital inclusion: Is it time to start taking an exclusion approach to interface design?* In M. Anderson (Ed.), *Proceedings of the International Conference on Contemporary Ergonomics and Human Factors* (pp.549–553). London: Taylor & Francis.
- Brandeis, R., Brandys, Y., & Yehuda, S. (1989). The Use of the Morris Water Maze in the Study of Memory and Learning. *International Journal of Neuroscience*, 48(1-2), 29–69. doi:10.3109/00207458909002151
- Braver, T. S., Satpute, A. B., Rush, B. K., Racine, C. A., & Barch, D. M. (2005). Context processing and context maintenance in healthy aging and early-stage dementia of the Alzheimer's type. *Psychology and Aging*, 20, 33–46.

- Braverman, E. R., & Blum, K. (2003). P300 (Latency) Event-Related Potential: An Accurate Predictor of Memory Impairment. *Clinical Electroencephalography*, 34(3), 124–139.
- Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D., ... Hyman, S. E. (1997). Acute Effects of Cocaine on Human Brain Activity and Emotion. *Neuron*, 19(3), 591–611. doi:10.1016/s0896-6273(00)80374-8
- Brennan, E., Sudhakar, S. K., Jedrasiak-Cape, I., John, T. T., & Ahmed, O. J. (2020). Hyperexcitable Neurons Enable Precise and Persistent Information Encoding in the Superficial Retrosplenial Cortex. *Cell reports*, 30(5), 1598–1612.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.093>
- Brivanlou, I. H., Dantzker, J. L. M., Stevens, C. F., & Callaway, E. M. (2004). Topographic specificity of functional connections from hippocampal CA3 to CA1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(8), 2560–2565. doi:10.1073/pnas.0308577100
- Broening, H. W., Morford, L. L., Inman-Wood, S. L., Fukumura, M., & Vorhees, C. V. (2001). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy)-Induced Learning and Memory Impairments Depend on the Age of Exposure during Early Development. *The Journal of Neuroscience*, 21(9), 3228–3235. doi:10.1523/jneurosci.21-09-03228.2001
- Brooks, B. M., McNeil, J. E., Rose, F. D., Greenwood, R. J., Attree, E. A., & Leadbetter, A. G. (1999). Route learning in a case of amnesia: A preliminary investigation into the efficacy of training in a virtual environment. *Neuropsychological Rehabilitation*, 9(1), 63–76.
- Brooks, J. L., Zoumpoulaki, A., & Bowman, H. (2017). Data-driven region-of-interest selection without inflating Type I error rate. *Psychophysiology*, 54(1), 100–113. <https://doi.org/10.1111/psyp.12682>
- Brown, J. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 10:12- 21.

- Brown, J.W. & Braver, T.S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science*, 307, 1118–21.
- Brown, L. A., Forbes, D., & McConnell, J. (2006). Short Article: Limiting the use of Verbal Coding in the Visual Patterns Test. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(7), 1169–1176. doi:10.1080/17470210600665954
- Brown, L. N., Lahar, C. J., & Mosley, J. L. (1998). Age and gender related differences in strategy use for route information. A map present direction giving paradigm. *Environment and Behavior*, 30(2), 123–143.
- Brown, R. E., & Wong, A. A. (2007). The influence of visual ability on learning and memory performance in 13 strains of mice. *Learning & Memory*, 14(3), 134–144. doi:10.1101/lm.473907
- Brun, V. H., Otnaess, M. K., Molden, S., Steffenach, H. A., Witter, M. P., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2002). Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science*, 296(5576), 2243–2246. <https://doi.org/10.1126/science.1071089>
- Bubb, E. J., Kinnavane, L., & Aggleton, J. P. (2017). Hippocampal - diencephalic - cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. *Brain and neuroscience advances*, 1(1), 2398212817723443. <https://doi.org/10.1177/2398212817723443>
- Bullens, J., Iglói, K., Berthoz, A. et al. (2010). Developmental time course of the acquisition of sequential egocentric and allocentric navigation strategies. *Journal of Experimental Child Psychology* 107: 337–350.
- Bullens, J., Iglói, K., Berthoz, A., Postma, A., & Rondi-Reig, L. (2010). Developmental time course of the acquisition of sequential egocentric and allocentric navigation strategies. *Journal of Experimental Child Psychology*, 107(3), 337–350. <http://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.05.010>

- Buresova, O., Bures, J., Oitzl, M., & Zahalka, A. (1985). Radial maze in the water tank: An aversively motivated spatial working memory task. *Physiology & Behavior*, 34(6), 1003–1005. doi:10.1016/0031-9384(85)90028-9
- Burgess N. & King J. A. (2002). Navigation in virtual space: Psychological and neural aspects. *International Encyclopaedia of Social and Behavioral Sciences* 15 pp 10417-22.
- Burgess, N. (2006). Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(12), 551–557. doi:10.1016/j.tics.2006.10.005
- Burgess, N. (2006). Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(12), 551–557. doi:10.1016/j.tics.2006.10.005
- Burgess, N. (2008). Spatial Cognition and the Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 77–97. doi:10.1196/annals.1440.002
- Burgess, N., Becker, S., King, J.A. & O’Keefe, J. (2001). Memory for events and their spatial context: models and experiments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356:1493–1503. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0948>
- Burgess, N., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & O’Keefe, J. (2001). A Temporoparietal and Prefrontal Network for Retrieving the Spatial Context of Lifelike Events. *NeuroImage*, 14(2), 439–453. doi:10.1006/nimg.2001.0806
- Burgess, N., Maguire, E.A. & O’Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 35:625--641.
- Bushnell, E. W., McKenzie, B. E., Lawrence, D. A., & Connell, S. (1995). The Spatial Coding Strategies of One-Year-Old Infants in a Locomotor Search Task. *Child Development*, 66(4), 937–958. doi:10.1111/j.1467-8624.1995.tb00914.x
- Byrne, P., Becker, S. & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review* 114:340–375. DOI: <https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.340>

Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(8), 613–625. doi:10.1038/nrn2459

Cánovas, M. R., & Cimadevilla, J. M. (2011). Sexual orientation and spatial memory. *Psicothema*, 23(4), 752–758.

Cánovas, R., Espínola, M., Iribarne, L., & Cimadevilla, J.M. (2008). A new virtual task to evaluate human place learning. *Behavioural Brain Research* 190(1), 112–118.

Cánovas, R., García, R. F., & Cimadevilla, J. M. (2011a). Effect of reference frames and number of cues available on the spatial orientation of males and females in a virtual memory task. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 116–121.
doi:10.1016/j.bbr.2010.07.026

Cánovas, R., León, I., Roldán, M. D., Astur, R., & Cimadevilla, J. M. (2009). Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia. *Rheumatology* (Oxford, England), 48(10), 1273–1278.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep218>

Cánovas, R., León, I., Serrano, P., Roldán, M. D., & Cimadevilla, J. M. (2011b). Spatial navigation impairment in patients with refractory temporal lobe epilepsy: Evidence from a new virtual reality-based task. *Epilepsy & Behavior*, 22(2), 364–369. doi:10.1016/j.yebeh.2011.07.021

Caplan, P.J., MacPherson, G.M. & Tobin, P. (1985). Do sex-related differences in spatial abilities exist? *American Psychologist* 40: 786–799.

Carmona, I., Ortells, J. J., Kiefer, M., & Estévez, A. F. (2020). Electrophysiological correlates of the differential outcomes effect in visual short-term memory. *International Journal of Psychophysiology* 155, 184–193. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2020.06.010

Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Segunda parte: Sistema de memoria de largo plazo:

- Memoria episódica, sistemas de memoria no declarativa y memoria de trabajo. *Salud Mental*, 197-205.
- Casey, M. B., & Brabeck, M. M. (1989). Exceptions to the male advantage on a spatial task: Family handedness and college major as factors identifying women who excel. *Neuropsychologia*, 27(5), 689–696. doi:10.1016/0028-3932(89)90113-9
- Castelhano-Carlos, M. J., & Baumans, V. (2009). The impact of light, noise, cage cleaning and in-house transport on welfare and stress of laboratory rats. *Laboratory Animals*, 43(4), 311–327. doi:10.1258/la.2009.0080098
- Castillo, J., Carmona, I., Commins, S., Fernández, S., Ortells, J. J., & Cimadevilla, J. M. (2021). Spatial Recognition Memory: Differential Brain Strategic Activation According to Sex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 736778. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.736778>
- Castillo, J., Fernández-Castro, J. J., Baliyan, S., Ortells-Pareja, J. J., Ortells Rodríguez, J. J., & Cimadevilla, J. M. (2020). Allocentric Spatial Memory Performance in a Virtual Reality-Based Task is Conditioned by Visuospatial Working Memory Capacity. *Brain Sciences*, 10(8), 552. doi:10.3390/brainsci10080552
- Castillo, J., León, I., Alcaraz-Iborra, M., & Cimadevilla, J. M. (2022). Aging: working memory capacity and spatial strategies in a virtual orientation task. *GeroScience*, 10.1007/s11357-022-00599-z.
- Chai, X. J., & Jacobs, L. F. (2010). Effects of cue types on sex differences in human spatial memory. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.039>
- Champagne, D., Dupuy, J.-B., Rochford, J., & Poirier, J. (2002). Apolipoprotein E knockout mice display procedural deficits in the Morris water maze: analysis of learning strategies in three versions of the task. *Neuroscience*, 114(3), 641–654. doi:10.1016/s0306-4522(02)00313-5

- Chan, J. S., Wu, Q., Liang, D., & Yan, J. H. (2015). Visuospatial working memory training facilitates visually-aided explicit sequence learning. *Acta Psychologica*, 161, 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.09.008>
- Chang, E., Kim, H. T., & Yoo, B. (2020). Virtual Reality Sickness: A Review of Causes and Measurements. *International Journal of Human–Computer Interaction*, 1–25. doi:10.1080/10447318.2020.1778351
- Chauhan, P.; Jethwa, K.; Rathawa, A.; Chauhan, G. & Mehra, S. (2021). *The Anatomy of the Hippocampus*. In Cerebral Ischemia; Pluta, R., Ed.; Exon Publications: Brisbane, Australia.
- Chauvière, L., Rafrafi, N., Thinus-Blanc, C., Bartolomei, F., Esclapez, M., & Bernard, C. (2009). Early deficits in spatial memory and theta rhythm in experimental temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(17), 5402–5410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4699-08.2009>
- Cheng, K. (1986). A purely geometric module in the rat's spatial representation. *Cognition*, 23, 149–178.
- Cheng, K., Spetch, M. L., Kelly, D. M., & Bingman, V. P. (2006). Small-scale spatial cognition in pigeons. *Behavioural Processes*, 72(2), 115–127. doi:10.1016/j.beproc.2005.11.018
- Cimadevilla, J. M., Lizana, J. R., Roldán, M. D., Cánovas, R., & Rodríguez, E. (2014b). Spatial memory alterations in children with epilepsy of genetic origin or unknown cause. *Epileptic Disorders*, 16(2), 203–207. doi:10.1684/epd.2014.0661
- Cimadevilla, J. M., Roldán, L., París, M., Arnedo, M., & Roldán, S. (2014a). Spatial learning in a virtual reality-based task is altered in very preterm children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(9), 1002–1008. doi:10.1080/13803395.2014.963520

- Cippitelli, A., Zook, M., Bell, L., Damadzic, R., Eskay, R. L., Schwandt, M., & Heilig, M. (2010). Reversibility of object recognition but not spatial memory impairment following binge-like alcohol exposure in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(4), 538–546. doi:10.1016/j.nlm.2010.09.006
- Cipresso, P., Giglioli, I. A. C., Raya, M. A., & Riva, G. (2018). The Past, Present, and Future of Virtual and Augmented Reality Research: A Network and Cluster Analysis of the Literature. *Frontiers in Psychology*, 9. doi:10.3389/fpsyg.2018.02086
- Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2012). *El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*, México D. F., México: El Manual Moderno.
- Clark, R. E. (1998). Classical Conditioning and Brain Systems: The Role of Awareness. *Science*, 280(5360), 77–81. doi:10.1126/science.280.5360.77
- Clemenson, G. D., Wang, L., Mao, Z., Stark, S. M., & Stark, C. E. L. (2020). Exploring the Spatial Relationships Between Real and Virtual Experiences: What Transfers and What Doesn't. *Frontiers in Virtual Reality*, 1. doi:10.3389/frvir.2020.572122
- Coles, M. G. H., & Rugg, M. D. (1995). *Event-related brain potentials: An introduction*. In M. D. Rugg & M. G. H. Coles (Eds.), *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition* (pp. 1–26). Oxford University Press.
- Colle, H.A. & Welsh, A. (1976). Acoustic masking in primary memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 15:17–32
- Colombo, D., Serino, S., Tuena, C., Pedrolì, E., Dakanalis, A., Cipresso, P., & Riva, G. (2017). Egocentric and allocentric spatial reference frames in aging: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 605–621. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.012>
- Coltheart, M. (1980). Iconic memory and visible persistence. *Perception & Psychophysics*, 27:183-228.

- Coluccia, E., & Louse, G. (2004). Gender differences in spatial orientation: A review. *Journal of Environmental Psychology, 24*(3), 329–340.
doi:10.1016/j.jenvp.2004.08.006
- Coluccia, E., & Martello, A. (2004). Il Ruolo Della Memoria Di Lavoro Visuo-Spaziale Nell'Orientamento Geografico: Uno Studio Correlazionale (The Role of VSWM in Geographical Orientation: A correlational study). *Giornale Italiano di Psicologia*.
- Conway, A.R.A., Kane, M.J., Bunting, B.F., Hambrick, Z.D., Wilhelm, O. & Engle, R.W. (2005). Working memory span tasks: a methodological review and users guide. *Psychonomic Bulletin & Review, 12*, 769–786. doi:10.3758/BF03 196772
- Cooper, L. A. (1975). Mental rotation of random two-dimensional shapes. *Cognitive Psychology, 7*(1), 20–43. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(75\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0010-0285(75)90003-1)
- Coutanche, M. N., & Thompson-Schill, S. L. (2014). Creating Concepts from Converging Features in Human Cortex. *Cerebral Cortex, 25*(9), 2584–2593.
doi:10.1093/cercor/bhu057
- Cowan N. (2005). *Working Memory Capacity*. Hove, UK: Psychol. Press
- Cowan, N. (1999). *An embedded-processes model of working memory*. In A. Miyake & P. Shah (eds.), *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 62–101). Cambridge, UK: Cambridge University Press
- Cowan, N. (2008). Sensory Memory. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference, 23–32*. doi:10.1016/b978-012370509-9.00172-8
- Cowan, N., Elliott, E. M., Scott Saults, J., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., & Conway, A. R. A. (2005). On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive Psychology, 51*(1), 42–100. doi:10.1016/j.cogpsych.2004.12.001
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing. A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 11*, 671–684.

- Craik, F. I., & Kirsner, K. (1974). The effect of speaker's voice on word recognition. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 26(2), 274–284.
<https://doi.org/10.1080/14640747408400413>
- Crawford, J. D., Henriques, D. Y., & Medendorp, W. P. (2011). Three-dimensional transformations for goal-directed action. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 309–331. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113749>
- Croft, R. J., (1999). The removal of ocular artifact from the EEG, Doctor of Philosophy thesis, University of Wollongong. Department of Psychology, University of Wollongong, 1999. <http://ro.uow.edu.au/theses/1693>
- Curtis, C.E, Rao, V.Y. & D’Esposito, M. (2004). Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *Journal of Neuroscience*; 24:3944–52.
- Dale H. C. (1973). Short-term memory for visual information. *British Journal of Psychology* (London, England: 1953), 64(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1973.tb01320.x>
- Daneman, M. & Carpenter, P.A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 19:450–66.
- Daneman, M. & Merikle, P.M. (1996). Working memory and language comprehension: a meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*. 3:422–33.
- D’Antuono, G., Maini, M., Marin, D., Boccia, M., & Piccardi, L. (2022). Effect of ageing on verbal and visuo-spatial working memory: Evidence from 880 individuals. *Applied Neuropsychology. Adult*, 29(2), 193–202.
<https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1732979>
- Darowski, E.S., Helder, E., Zacks, R.T., et al. (2008). Age-related differences in cognition: the role of distraction control. *Neuropsychology*; 22:638–44.
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., Dobbins, I. G., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2006). Effects of healthy aging on hippocampal and rhinal memory functions: an event-

- related fMRI study. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y. : 1991), 16(12), 1771–1782.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj112>
- Davies, N.G., Klepac, P., Liu, Y. et al. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine* 26, 1205–1211.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
- De Beni, R., Pazzaglia, F., Gyselinck, V., & Meneghetti, C. (2005). Visuospatial working memory and mental representation of spatial descriptions. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17(1), 77–95. doi:10.1080/09541440340000529
- De Castell, S., Jenson, J., & Larios, H. (2015). Gaming Experience and Spatial Learning in a Virtual Morris Water Maze. *Journal For Virtual Worlds Research*, 8(1).
doi:10.4101/jvwr.v8i1.7124
- De Haan, M. & Thomas, K. M. (2002). Applications of ERP and fMRI techniques to developmental science. *Developmental Science*, 5(3), 335–343.
doi:10.1111/1467-7687.00373
- De Lillo, C., Kirby, M., & James, F. C. (2013). Spatial working memory in immersive virtual reality foraging: Path organization, traveling distance and search efficiency in humans (*Homo sapiens*). *American Journal of Primatology*, 76(5), 436–446. doi:10.1002/ajp.22195
- De Miguel-Rubio, A.; Rubio, M.D.; Alba-Rueda, A.; Salazar, A.; Moral-Munoz, A.J. & Lucena-Anton, D. (2020). Virtual reality systems for upper limb motor function recovery in patients with spinal cord injury: Systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8, e22537.
- Deacon, R. M. J. (2006). Appetitive position discrimination in the T-maze. *Nature Protocols*, 1(1), 13–15. doi:10.1038/nprot.2006.3
- Deacon, R. M., & Rawlins, J. N. (2006). T-maze alternation in the rodent. *Nature Protocols*, 1(1), 7–12. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.2>

- Deiana, S., Platt, B. & Riedel, G. (2011). The cholinergic system and spatial learning. *Behavioral Brain Research* 221, 389-411.
- Delcasso, S., Jeannet, Y., & Cho, Y. (2007). A new test for long-term spatial memory using an operant chamber in mice. *Behavioural Brain Research*, 178(2), 200–207. doi:10.1016/j.bbr.2006.12.019
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A. & Wilson, L. (1997). Visual Patterns Test: A test of short-term visual recall. Thames Valley Test Company: Bury St Edmunds, UK.
- Dent, K. (2009). Dynamic Visual Noise Affects Visual Short-Term Memory for Surface Color, but not Spatial Location. *Experimental Psychology* 57, pp. 17-26.
- Devlin, A. S., & Bernstein, J. (1995). Interactive wayfinding: use of cues by men and women. *Journal of Environmental Psychology*, 15, 23–38.
- Di Ieva, A., Fathalla, H., Cusimano, M. D., & Tschabitscher, M. (2015). The indusium griseum and the longitudinal striae of the corpus callosum. *Cortex*, 62, 34–40. doi:10.1016/j.cortex.2014.06.016
- Di Ieva, A., Tschabitscher, M., & y Baena, R. R. (2007). Lancisi's Nerves and the Seat of the Soul. *Neurosurgery*, 60(3), 563–568. doi:10.1227/01.neu.0000249283.46514.93
- Diwadkar, V. A. & McNamara, T. P. (1997). Viewpoint dependence in scene recognition. *Psychological Science*, 8(4), 302-307.
- Doeller, C. F., Barry, C., & Burgess, N. (2010). Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*, 463(7281), 657–661. <http://doi.org/10.1038/nature08704>
- Dong, L., Zhao, L., Zhang, Y., Yu, X., Li, F., Li, J., ... Yao, D. (2021). Reference Electrode Standardization Interpolation Technique (RESIT): A Novel Interpolation Method for Scalp EEG. *Brain Topography*, 34(4), 403–414. doi:10.1007/s10548-021-00844-2

-
- Drew, T. W., McCollough, A. W., & Vogel, E. K. (2006). Event-related potential measures of visual working memory. *Clinical EEG and Neuroscience*, 37(4), 286–291. <https://doi.org/10.1177/155005940603700405>
- 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*, 13(12), 1344–1351. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhg081>
- Driscoll, I., Hamilton, D.A., Yeo, R.A. et al. (2005). Virtual navigation in humans: the impact of age, sex and hormones on place learning. *Hormones and Behavior* 47: 326–335.
- Dubreuil, D., Tixier, C., Dutrieux, G., & Edeline, J.-M. (2003). Does the radial arm maze necessarily test spatial memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, 79(1), 109–117. doi:10.1016/s1074-7427(02)00023-0
- Dudchenko P. A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(7), 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.002>
- Dunnett, S. B., & Martel, F. L. (1990). Proactive interference effects on short-term memory in rats: I. Basic parameters and drug effects. *Behavioral Neuroscience*, 104(5), 655–665. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.104.5.655>
- Dupret, D., O’Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., & Csicsvari, J. (2010). The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nature Neuroscience*, 13(8), 995–1002. <http://doi.org/10.1038/nn.2599>
- Ebbinghaus, H. (2014) *Über das Gedächtnis*. WBG – Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt.
- Ehrlich, D., & Humpel, C. (2012). Chronic vascular risk factors (cholesterol, homocysteine, ethanol) impair spatial memory, decline cholinergic neurons and induce blood–brain barrier leakage in rats in vivo. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1-2), 92–95. doi:10.1016/j.jns.2012.07.002

- Eichenbaum H. (2016). Still searching for the engram. *Learning & Behavior*, 44(3), 209–222. <https://doi.org/10.3758/s13420-016-0218-1>
- Ekstrom, A. D. et al. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* 425, 184–188.
- Emerson, M.J. & Miyake, A. (2003). The role of inner speech in task switching: a dual-task investigation. *Journal of Memory and Language*. 48:148–68
- Engle, R. (2010). Role of Working-Memory Capacity in Cognitive Control. *Current Anthropology*, 51, S17–S26.
- Engle, R.W. & Kane, M.J. (2004). *Executive attention, working memory capacity and two-factor theory of cognitive control*. In *The Psychology of Learning and Motivation*, ed. B Ross, pp. 145–99. New York: Elsevier
- Engle, R.W., Kane, M.J. & Tuholski, S.W. (1999). *Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex*. In *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*, ed. AMiyake, P Shah, pp. 102–34. New York: Cambridge Univ. Press
- Epic Games. (2019). Unreal Engine. Retrieved from <https://www.unrealengine.com>
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313–1317. doi:10.1038/3305
- Eskes, G.A., Butler, B., McDonald, A., Harrison, E.R., & Phillips, S.J. (2003) Limb activation effects in hemi-spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84 (3):323-328.
- Eyal, G., Verhoog, M. B., Testa-Silva, G., Deitcher, Y., Benavides-Piccione, R., DeFelipe, J., ... Segev, I. (2018). Human Cortical Pyramidal Neurons: From Spines to Spikes via Models. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. doi:10.3389/fncel.2018.00181

- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. D. (2007). *Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications*. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 85–119). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511546396.004>
- Feist, M. I., & Gentner, D. (2007). Spatial language influences memory for spatial scenes. *Memory & Cognition*, 35(2), 283–296. doi:10.3758/bf03193449
- Ferber, S., Ruppel, J., & Danckert, J. (2020). Visual working memory deficits following right brain damage. *Brain and Cognition*, 142, Article 105566. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105566>
- Fernández, S., Ortells, J. J., Kiefer, M., Noguera, C., & De Fockert, J. W. (2021). Working memory capacity modulates expectancy-based strategic processing: Behavioral and electrophysiological evidence. *Biological Psychology*, 159, 108023. doi:10.1016/j.biopsycho.2021.108023
- Fernandez-Baizan, C., Diaz-Caceres, E., Arias, J. L., & Mendez, M. (2019). Egocentric and allocentric spatial memory in healthy aging: performance on real-world tasks. *Brazilian journal of medical and biological research - Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 52(4), e8041. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198041>
- Finnigan, S., O'Connell, R. G., Cummins, T. D. R., Broughton, M., & Robertson, I. H. (2010). ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging. *Psychophysiology*, 48(5), 601–611. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.01128.x
- Fischer, M. H. (2001). Probing spatial working memory with the Corsi blocks task. *Brain and Cognition*, 45(2), 143–154.
- Fix, J.D. (2002). *Neuroanatomy*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Fleischman, D. A. (2007). Repetition Priming in Aging and Alzheimer's Disease: An Integrative Review and Future Directions. *Cortex*, 43(7), 889–897. doi:10.1016/s0010-9452(08)70688-9

- Folley, B. S., Astur, R., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., & Pearlson, G. D. (2010). Anomalous neural circuit function in schizophrenia during a virtual Morris water task. *NeuroImage*, 49, 3373–3384.
- Foreman, N., Arber, M., & Savage, J. (1984). Spatial memory in preschool infants. *Developmental Psychobiology*, 17, 129-138.
- Foreman, N., Stanton-Fraser, D., Wilson, P. N., Duffy, H., & Parnell, R. (2005). Transfer of spatial knowledge to a two-level shopping mall in older people, following virtual exploration. *Environment and Behavior*, 37, 275-292.
- Fransén, E. (2005). Functional role of entorhinal cortex in working memory processing. *Neural Networks*, 18(9), 1141–1149. doi:10.1016/j.neunet.2005.08.004
- Friedman, A., Kohler, B., Gunalp, P., Boone, A. P., & Hegarty, M. (2019). A computerized spatial orientation test. *Behavior Research Methods*. doi:10.3758/s13428-019-01277-3
- Friedman, D., & Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique*, 51(1), 6–28. doi:10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::aid-jemt2>3.0.co;2-r
- Frings, L., Wagner, K., Unterrainer, J., Spreer, J., Halsband, U., & Schulze-Bonhage, A. (2006). Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *NeuroReport*, 17(4), 417–421. doi:10.1097/01.wnr.0000203623.02082.e3
- Furley, P., & Memmert, D. (2010). Differences in spatial working memory as a function of team sports expertise: the Corsi Block-tapping task in sport psychological assessment. *Perceptual and Motor Skills*, 110(3 Pt 1), 801–808. <https://doi.org/10.2466/PMS.110.3.801-808>
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I. & Moser, M. B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258–1264.

- Gabriel, K. I., Hong, S. M., Chandra, M., Lonborg, S. D., & Barkley, C. L. (2011). Gender differences in the effects of acute stress on spatial ability. *Sex Roles: A Journal of Research*, 64(1-2), 81–89. <https://doi.org/10.1007/s11199-010-9877-0>
- Gaffan, D. (1974). Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86(6), 1100–1109. doi:10.1037/h0037649
- Galati, G., Pelle, G., Berthoz, A., & Committeri, G. (2010). Multiple reference frames used by the human brain for spatial perception and memory. *Experimental Brain Research*. 206, 109–120. doi: 10.1007/s00221-010-2168-8
- Galea, L. A. M., & Kimura, D. (1993). Sex differences in route learning. *Personality and Individual Differences*, 14(1), 53–65.
- Gallistel, C.R. (1990). *The Organization of Learning*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Garden, S., Cornoldi, C., & Logie, R. H. (2002). Visuo-spatial working memory in navigation. *Applied Cognitive Psychology*, 16(1), 35–50. doi:10.1002/acp.746
- Gathercole, S.E. (1995). Is nonword repetition a test of phonological memory or long-term knowledge? It all depends on the nonwords. *Memory & Cognition*. 23:83–94
- Gaunet, F., Vidal, M., Kemeny, A., & Berthoz, A. (2001). Active, passive and snapshot exploration in a virtual environment: Influence on scene memory, reorientation and path memory. *Cognitive Brain Research*, 11(3), 409–420. [http://doi.org/10.1016/S0926-6410\(01\)00013-1](http://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00013-1)
- Gazova, I., Laczó, J., Rubinova, E., Mokrisova, I., Hyncicova, E., & Hort, J. (2013). Spatial navigation in young versus older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 94. doi:10.3389/fnagi.2013.00094
- Gerfen, C. R., Economo, M. N., & Chandrashekar, J. (2016). Long distance projections of cortical pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience Research*, 96(9), 1467–1475. doi:10.1002/jnr.23978

- Gerlai R. (1998). A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. *Behavioural Brain Research*, 95(1), 91–101. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)00214-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00214-3)
- Glanzman, D. L. (2010). Common Mechanisms of Synaptic Plasticity in Vertebrates and Invertebrates. *Current Biology*, 20(1), R31–R36. doi:10.1016/j.cub.2009.10.023
- Glassman, R. B., Garvey, K. J., Elkins, K. M., Kasal, K. L., & Couillard, N. L. (1994). Spatial working memory score of humans in a large radial maze, similar to published score of rats, implies capacity close to the magical number 7 ± 2 . *Brain Research Bulletin*, 34(2), 151–159. doi:10.1016/0361-9230(94)90012-4
- Gold, J. M., Hahn, B., Zhang, W. W., Robinson, B. M., Kappenman, E. S., Beck, V. M., & Luck, S. J. (2010). Reduced capacity but spared precision and maintenance of working memory representations in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 67, 570–577.
- Gómez-Gil, E., Cañizares, S., Torres, A., de la Torre, F., Halperin, I., & Salamero, M. (2009). Androgen treatment effects on memory in female-to-male transsexuals. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 110–117. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.017
- Gonçalves, Ó. F., Rêgo, G., Conde, T., Leite, J., Carvalho, S., Lapenta, O. M., & Boggio, P. S. (2018). Mind Wandering and Task-Focused Attention: ERP Correlates. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-26028-w
- González-Garrido, A. A., Gómez-Velázquez, F. R., Sequeira, H., Ramos-Loyo, J., & López-Franco, A. L. (2013). Gender Differences in Visuospatial Working Memory — Does Emotion Matter? *International Journal of Psychological Studies*, 5(1). doi:10.5539/ijps.v5n1p11
- Gordon, J. A. (2011). Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(3), 486–491. doi:10.1016/j.conb.2011.02.012
- Gorham, L. S., Jernigan, T., Hudziak, J., & Barch, D. M. (2019). Involvement in Sports, Hippocampal Volume, and Depressive Symptoms in Children. *Biological*

- Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(5), 484–492.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.011>
- Gould, N. F., Holmes, M. K., Fantie, B. D., Luckenbaugh, D. A., Pine, D. S., Gould, T. D., Burgess, N., Manji, H. K., & Zarate, C. A., Jr (2007). Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 516–519.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.516>
- Greenberg, D. L., & Verfaeille, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(05), 748–753. doi:10.1017/s1355617710000676
- Gu, H., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Geng, X., Zhan, W., Stein, E. A., & Yang, Y. (2010). Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 53(2), 593–601. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.066
- Gunduz Can, R., Schack, T., & Koester, D. (2017). Movement Interferes with Visuospatial Working Memory during the Encoding: An ERP Study. *Frontiers in Psychology*, 8, 871. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00871>
- Haas, J.K. (2014). A History of the Unity Game Engine.
- Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369–2382. doi:10.1523/jneurosci.20-06-02369.2000
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806.
doi:10.1038/nature03721
- Hagoort, P., & Brown, C. M. (2000). ERP effects of listening to speech: semantic ERP effects. *Neuropsychologia*, 38(11), 1518–1530. doi:10.1016/s0028-3932(00)00052-x

- Hamann, S., & Mao, H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, 13(1), 15–19. doi:10.1097/00001756-200201210-00008
- Hamelink, C., Hampson, A., Wink, D. A., Eiden, L. E., & Eskay, R. L. (2005). Comparison of cannabidiol, antioxidants, and diuretics in reversing binge ethanol-induced neurotoxicity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314(2), 780–788. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.085779>
- Han, X., Byrne, P., Kahana, M., & Becker, S. (2012). When do objects become landmarks? A VR study of the effect of task relevance on spatial memory. *PLoS One*, 7(5), e35940. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0035940>
- Handy, T. C. (2005). *Event-related potentials: A methods handbook*. Cambridge: MIT Press.
- Harker, K. T., & Whishaw, I. Q. (2002). Impaired spatial performance in rats with retrosplenial lesions: importance of the spatial problem and the rat strain in identifying lesion effects in a swimming pool. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(3), 1155–1164. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-01155.2002>
- Harris, M. A., & Wolbers, T. (2012). Ageing effects on path integration and landmark navigation. *Hippocampus*, 22(8), 1770–1780. <https://doi.org/10.1002/hipo.22011>
- Harris, M. A., & Wolbers, T. (2014). How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiology of Aging*, 35(5), 1095–1102. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.086>
- Harrison, S.A & Tong, F. (2009). Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*; 458:632–5.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37, 877–888.

- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. & Maguire, E. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104:1726-1731.
- Hasselmo, M. E. (2009). A model of episodic memory: Mental time travel along encoded trajectories using grid cells. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(4), 559–573. doi:10.1016/j.nlm.2009.07.005
- Hausmann, M. (2014). Arts versus science — Academic background implicitly activates gender stereotypes on cognitive abilities with threat raising men’s (but lowering women’s) performance. *Intelligence*, 46, 235–245. doi:10.1016/j.intell.2014.07.004
- Hawthorn, D. (2006). Enhancing the contributions of older people to interface design. *Gerontechnology*, 5(1), 4–15.
- Hayman, R., & Jeffery, K. J. (2008). How heterogeneous place cell responding arises from homogeneous grids—A contextual gating hypothesis. *Hippocampus*, 18(12), 1301–1313. doi:10.1002/hipo.20513
- Hebscher, M., Levine, B., & Gilboa, A. (2018). The precuneus and hippocampus contribute to individual differences in the unfolding of spatial representations during episodic autobiographical memory. *Neuropsychologia*, 110, 123–133. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.03.029
- Hegarty, M., & Waller, D. (2004). A dissociation between mental rotation and perspective-taking spatial abilities. *Intelligence*, 32(2), 175-191. doi:10.1016/j.intell.2003.12.001
- Heil, M., & Jansen-Osmann, P. (2008). Sex differences in mental rotation with polygons of different complexity: Do men utilize holistic processes whereas women prefer piecemeal ones? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(5), 683–689. <https://doi.org/10.1080/17470210701822967>
- Hesiod, & Brown, N. O. (1953). *Hesiod's Theogony*. New York: Liberal Arts Press.

- Hippo. A. (1999) *The Confessions of Saint Augustine*. Modern Library, New York.
- Hirsh, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology*, 12(4), 421–444. doi:10.1016/s0091-6773(74)92231-7
- Ho, N. F., Hooker, J. M., Sahay, A., Holt, D. J., & Roffman, J. L. (2013). In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 404–416. doi:10.1038/mp.2013.8
- Hoffman, M., Gneezy, U., & List, J. A. (2011). Nurture affects gender differences in spatial abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(36), 14786–14788. doi:10.1073/pnas.1015182108
- Holding, C. S., & Holding, D. H. (1989). Acquisition of route network knowledge by males and females. *The Journal of General Psychology*, 116(1), 29–41.
- Hölscher, C. (1999). Stress impairs performance in spatial water maze learning tasks. *Behavioural Brain Research*, 100(1-2), 225–235. doi:10.1016/s0166-4328(98)00134-x
- Holzwarth, V., Gisler, J., Hirt, C. & Kunz, A. (2021). *Comparing the Accuracy and Precision of SteamVR Tracking 2.0 and Oculus Quest 2 in a Room Scale Setup*. In 2021 the 5th International Conference on Virtual and Augmented Reality Simulations (ICVARS 2021), March 20–22, 2021, Melbourne, VIC, Australia. ACM, New York, NY, USA. <https://doi.org/10.1145/3463914.3463921>
- Holzwarth, V., Gisler, J., Hirt, C. & Kunz, A. (2021). Comparing the Accuracy and Precision of SteamVR Tracking 2.0 and Oculus Quest 2 in a Room Scale Setup. *5th International Conference on Virtual and Augmented Reality Simulations (ICVARS 2021)*. 10.1145/3463914.3463921.
- Honig, W.K. (1978) *Studies of working memory in the pigeon*. In: Honig WK, editor. *Cognitive processes in animal behavior*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum. p. 211–48.

- Hørlyck, L. D., Jespersen, A. E., King, J. A., Ullum, H., & Miskowiak, K. W. (2022). Impaired allocentric spatial memory in patients with affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 150, 153–159.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.042>
- Howard, M., & Eichenbaum, H. (2015). Time and space in the hippocampus. *Brain Research*, 1621:345-354.
- Huang, W. J., Chen, W. W., and Zhang, X. (2015). The neurophysiology of P 300—an integrated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 1480–1488.
- Hunsaker, M. R., Rosenberg, J. S., & Kesner, R. P. (2008). The role of the dentate gyrus, CA3a, b, and CA3c for detecting spatial and environmental novelty. *Hippocampus*, 18(10), 1064–1073. <http://doi.org/10.1002/hipo.20464>
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Pantev, C., & Bruchmann, M. (2014). Variations in midcingulate morphology are related to ERP indices of cognitive control. *Brain Structure and Function*. 219, 49–60. doi: 10.1007/s00429-012-0483-5
- Huster, R. J., Westerhausen, R., Pantev, C., and Konrad, C. (2010). The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Human Brain Mapping*. 31, 1260–1271. doi: 10.1002/hbm.20933
- Iachini, T., Ruotolo, F., Iavarone, A., Mazzi, M. C., & Ruggiero, G. (2021). From aMCI to AD: The Role of Visuo-Spatial Memory Span and Executive Functions in Egocentric and Allocentric Spatial Impairments. *Brain Sciences*, 11(11), 1536.
<https://doi.org/10.3390/brainsci11111536>
- Iriki, A., & Taoka, M. (2011). Triadic (ecological, neural, cognitive) niche construction: a scenario of human brain evolution extrapolating tool use and language from the control of reaching actions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1585), 10–23. doi:10.1098/rstb.2011.0190

- Isenberg-Grzeda, E., Kutner, H. E., & Nicolson, S. E. (2012). Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*, 53(6), 507–516. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.008>
- Ishikawa, T., & Montello, D. R. (2006). Spatial knowledge acquisition from direct experience in the environment: Individual differences in the development of metric knowledge and the integration of separately learned places. *Cognitive Psychology*, 52(2), 93-129. doi:10.1016/j.cogpsych.2005.08.003
- Iversen, I.H. & Mogensen, J. (1988) A multipurpose vertical hole board with automated recording of spatial and temporal response patterns for rodents. *Journal of Neuroscience Methods*, 25: 251-263.
- Jang, E.-H., Ahn, S.-H., Lee, Y.-S., Lee, H.-R., & Kaang, B.-K. (2013). Effect of Food Deprivation on a Delayed Nonmatch-to-place T-maze Task. *Experimental Neurobiology*, 22(2), 124. doi:10.5607/en.2013.22.2.124
- Jegerski, J., & VanPatten, B. (Eds.). (2013). *Research Methods in Second Language Psycholinguistics (1st ed.)*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203123430>
- Johnson, M.K.; McMahon, R.P.; Robinson, B.M.; Harvey, A.N.; Hahn, B.; Leonard, C.J.; Luck, S.J. & Gold, J.M. (2013). The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology*, 27, 220–229.
- Jones, D.M. & Macken, W.J. (1993). Irrelevant tones produce an irrelevant speech effect: implications for phonological coding in working memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*. 19:369–81.
- Jonson, M., Avramescu, S., Chen, D., & Alam, F. (2021). The Role of Virtual Reality in Screening, Diagnosing, and Rehabilitating Spatial Memory Deficits. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 628818. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.628818>
- Joyce, E. M., & Robbins, T. W. (1991). Frontal lobe function in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics: planning and spatial working memory. *Neuropsychologia*, 29(8), 709–723. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90067-i](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90067-i)

-
- Jun, H., Bramian, A., Soma, S., Saito, T., Saido, T. C., & Igarashi, K. M. (2020). Disrupted Place Cell Remapping and Impaired Grid Cells in a Knockin Model of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 107(6), 1095–1112.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.023>
- Kaboodvand, N., Bäckman, L., Nyberg, L., & Salami, A. (2018). The retrosplenial cortex: A memory gateway between the cortical default mode network and the medial temporal lobe. *Human Brain Mapping*, 39(5), 2020–2034.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23983>
- 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. doi:10.1016/j.bbr.2004.10.015
- Kane, M. J., Hambrick, D. Z., Tuholski, S. W., Wilhelm, O., Payne, T. W., & Engle, R. W. (2004). The generality of working memory capacity: a latent-variable approach to verbal and visuospatial memory span and reasoning. *Journal of Experimental Psychology. General*, 133(2), 189–217. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.2.189>
- Kant, I. (1781). *Critik der Reinen Vernunft*, 1st Edn. Riga: Johann Friedrich Hartknoch.
- Kaplan, R. M., & Saccuzzo, D. P. “*Psychological Testing: Principles, Applications, and Issues*”. Thomson Wadsworth. 2005
- Karnath, H.-O., Christ, K. & Hartje, W. (1993). Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain* 116, 383-396.
- Kaufman SB. (2007). Sex differences in mental rotation and spatial visualization ability: can they be accounted for by differences in working memory capacity? *Intelligence*, 35(3):211–23. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.07.009>.
- Keene, C. S., & Bucci, D. J. (2009). Damage to the retrosplenial cortex produces specific impairments in spatial working memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(4), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.10.009>

- Kelley, A.E., Cador, M. & Stinus, L. (1989) Exploration and its measurement: a psychopharmacological perspective. In: A.A. Boulton, G.B. Baker and A.J. Greenshaw (Eds.), *Neuromethods*, Vol. 13: *Psychopharmacology*. Humana Press, Clifton, NJ, pp. 95-144.
- Kelly, J. W., & McNamara, T. P. (2008). Spatial Memory and Spatial Orientation. *Lecture Notes in Computer Science*, 22–38. doi:10.1007/978-3-540-87601-4_5
- Kelly, J.W., Avraamides, M.N. & Loomis, J.M. (2007) Sensorimotor alignment effects in the learning environment and in novel environments. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory & Cognition* 33(6), 1092–1107.
- Kempermann, G., Song, H., & Gage, F. H. (2015). Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), a018812. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018812>
- Kendig, M. D., Westbrook, R. F., & Morris, M. J. (2019). Pattern of access to cafeteria-style diet determines fat mass and degree of spatial memory impairments in rats. *Scientific Reports*, 9(1)
- Keshner, E.A. & Weiss, P.T. (2007). Introduction to the special issue from the proceedings of the 2006 International Workshop on Virtual Reality in Rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4, 18.
- Kesner, R. P., Farnsworth, G., & DiMattia, B. V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 103(5), 956–961. doi:10.1037/0735-7044.103.5.956
- Kessels R.P.C., de Haan E.H.F., Kappelle L.J. & Postma A. (2001) Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews*, 35, 295–303.
- Kessels, R. P. C.; van Zandvoort, M. J. E.; Postma, A.; Kappelle, L. J. & de Haan, E. H. F (2000). "The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and Normative Data". *Applied Neuropsychology*, 7 (4): 252–258

- Kim, H., Park, J. Y., & Kim, K. K. (2018). Spatial Learning and Memory Using a Radial Arm Maze with a Head-Mounted Display. *Psychiatry Investigation*, 15(10), 935–944. doi:10.30773/pi.2018.06.28.3
- Kim, M.J., Kwon J.S. & Shin, M.S. (2013). Mediating effect of executive function on memory in normal aging adults. *Psychiatry Investigation*. 2013 Jun; 10(2):108-114
- Kim, R., Moki, R., & Kida, S. (2011). Molecular mechanisms for the destabilization and restabilization of reactivated spatial memory in the Morris water maze. *Molecular Brain*, 4(1), 9. doi:10.1186/1756-6606-4-9
- Kim, S. G., Richter, W., & Uğurbil, K. (1997). Limitations of temporal resolution in functional MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(4), 631–636. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910370427>
- King, A. J., Dahmen, J. C., Keating, P., Leach, N. D., Nodal, F. R., & Bajo, V. M. (2011). Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 2129–2139. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.03.008
- Kirkwood B. J. (2006). Why do humans blink? A short review. *Insight (American Society of Ophthalmic Registered Nurses)*, 31(3), 15–17.
- Kirwan, C. B., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2008). Activity in the Medial Temporal Lobe Predicts Memory Strength, Whereas Activity in the Prefrontal Cortex Predicts Recollection. *Journal of Neuroscience*, 28(42), 10541–10548. doi:10.1523/jneurosci.3456-08.2008
- Klatzky, R. L. (1998). Allocentric and Egocentric Spatial Representations: Definitions, Distinctions, and Interconnections. *Lecture Notes in Computer Science*, 1–17. doi:10.1007/3-540-69342-4_1
- Klauer, K. C., & Zhao, Z. (2004). Double Dissociations in Visual and Spatial Short-Term Memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(3), 355–381. doi:10.1037/0096-3445.133.3.355

- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (2002). Memory and Temporal Experience: the Effects of Episodic Memory Loss on an Amnesic Patient's Ability to Remember the Past and Imagine the Future. *Social Cognition*, 20(5), 353–379.
doi:10.1521/soco.20.5.353.21125
- Klencklen, G., Lavenex, P.B., Brandner, C., Lavenex, P. (2017). Working memory decline in normal aging: memory load and representational demands affect performance. *Learning and Motivation*, 60:10–22.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science* (New York, N.Y.), 273(5280), 1399–1402.
<https://doi.org/10.1126/science.273.5280.1399>
- Kobro-Flatmoen, A., & Witter, M. P. (2019). Neuronal chemo-architecture of the entorhinal cortex. A comparative review. *European Journal of Neuroscience*.
doi:10.1111/ejn.14511
- Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J. P., Felblinger, J., Vespignani, H., & Braun, M. (2009). Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10–10 system. *NeuroImage*, 46(1), 64–72.
doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.006
- Koivisto, M., Ruohola, M., Vahtera, A., Lehmusvuo, T., & Intaite, M. (2018). The effects of working memory load on visual awareness and its electrophysiological correlates. *Neuropsychologia* 120, 86–96. doi:
10.1016/j.neuropsychologia.2018. 10.011
- Kolb, B., and Wishaw, I. Q. (1996). *Fundamentals of human neuropsychology*, 4th Edn. New York, NY: W.H. Freeman and Company.
- Korthauer, L., Nowak, N., Moffat, S., An, Y., Rowland, L.M., Barker, P.B., Resnick, S.M. & Driscoll, I. (2013). Correlates of virtual navigation performance in older adults. *Neurobiology of Aging*, 39 (2016) 118-127
- Kosmidou, V., Adam, A., Papadaniil, C. D., Tsolaki, M., Hadjileontiadis, L., & Kompatsiaris, Y. (2015). Gender effect in human brain responses to bottom-up

and top-down attention using the EEG 3DVector Field Tomography. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2015,7574–7577.

Kosslyn, S. M. (1994). *Image and brain: the resolution of the imagery debate*. Cambridge, MA: MIT Press.

Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*. 12, 217–230. doi: 10.1038/nrn3008

Krazem, A., Marighetto, A., Higuieret, P., & Jaffard, R. (2003). Age-dependent effects of moderate chronic ethanol administration on different forms of memory expression in mice. *Behavioural Brain Research*, 147(1-2), 17–29. doi:10.1016/s0166-4328(03)00113-x

Krechevsky, I. (1932). Antagonistic visual discrimination habits in the white rat. *Journal of Comparative Psychology*, 14(2), 263-277. <http://dx.doi.org/10.1037/h0070494>

Kreitzer, A. C. (2009). Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons. *Annual Review of Neuroscience*, 32(1), 127–147. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135422

Kuc, K. A., Gregersen, B. M., Gannon, K. S., & Dodart, J.-C. (2006). Holeboard discrimination learning in mice. *Genes, Brain and Behavior*, 5(4), 355–363. doi:10.1111/j.1601-183x.2005.00168.x

Kunesová, G., Hlaváček, J., Patocka, J., Evangelou, A., Zikos, C., Benaki, D., Paravatou-Petsotas, M., Pelecanou, M., Livaniou, E., & Slaninova, J. (2008). The multiple T-maze in vivo testing of the neuroprotective effect of humanin analogues. *Peptides*, 29(11), 1982–1987. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.06.019>

Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2016). Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learning & Memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 23(10), 515–533. <https://doi.org/10.1101/lm.042192.116>

-
- Kyllingsbæk, S., & Bundesen, C. (2009). Changing change detection: Improving the reliability of measures of visual short-term memory capacity. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16, 1000–1010.
- Kyllonen, P. C. y Christal, R. E. (1990). Reasoning ability is (little more than) working memory capacity?! *Intelligence*, 14, 389–433.
- Laczó, J., Andel, R., Nedelska, Z., Vyhnalek, 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>
- Ladyka-Wojcik, N., Olsen, R. K., Ryan, J. D., & Barense, M. D. (2021). Flexible Use of Spatial Frames of Reference for Object-Location Memory in Older Adults. *Brain Sciences*, 11(11), 1542. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111542>
- Lambrey, S., Doeller, C., Berthoz, A., & Burgess, N. (2011). Imagining Being Somewhere Else: Neural Basis of Changing Perspective in Space. *Cerebral Cortex*, 22(1), 166–174. doi:10.1093/cercor/bhr101
- Lashley, K. S. (1950). *In search of the engram*. In Society for Experimental Biology, Physiological Mechanisms in Animal Behavior. (Society's Symposium IV.) (pp. 454–482). Academic Press.
- Latini-Corazzini, L., Nesa, M. P., Ceccaldi, M., Guedj, E., Thinus-Blanc, C., Cauda, F., ... Péruch, P. (2010). Route and survey processing of topographical memory during navigation. *Psychological Research*, 74(6), 545–559. doi:10.1007/s00426-010-0276-5
- Lavenex, P., & Schenk, F. (1996). Integration of olfactory information in a spatial representation enabling accurate arm choice in the radial arm maze. *Learning & Memory*, 2(6), 299–319.
- Lawton, C. A. (1994). Gender differences in way-finding strategies: Relationship to spatial ability and spatial anxiety. *Sex Roles: A Journal of Research*, 30(11-12), 765–779. <https://doi.org/10.1007/BF01544230>

- Lawton, C. A. (1996). Strategies for indoor way-finding: the role of orientation. *Journal of Environmental Psychology*, 16, 137–145.
- Lawton, C. A., & Morrin, K. A. (1999). Gender differences in pointing accuracy in computer simulated 3D mazes. *Sex Roles*, 40(1/2), 73–92.
- Lee, C. H., Ryu, J., Lee, S. H., Kim, H., & Lee, I. (2016). Functional cross-hemispheric shift between object-place paired associate memory and spatial memory in the human hippocampus. *Hippocampus*, 26(8), 1061–1077.
<http://doi.org/10.1002/hipo.22587>
- León, I., Cimadevilla, J. M., & Tascón, L. (2014). Developmental gender differences in children in a virtual spatial memory task. *Neuropsychology*, 28(4), 485–495.
doi:10.1037/neu0000054
- León, I., Tascón, L., & Cimadevilla, J. M. (2016). Age and gender-related differences in a spatial memory task in humans. *Behavioural Brain Research*, 306, 8–12.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.008>
- León, I., Tascón, L., Ortells-Pareja, J. J., & Cimadevilla, J. M. (2018). Virtual reality assessment of walking and non-walking space in men and women with virtual reality-based tasks. *PloS one*, 13(10), e0204995.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204995>
- Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., O'Keefe, J. & Burgess, N. (2009). Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 29:9771–9777. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1319-09.2009>, PMID: 19657030
- Levinson, S. C. (1996). *Frames of reference and Molyneaux's question: Crosslinguistic evidence*. In P. Bloom, M. A. Peterson, L. Nadel, & M. F. Garrett (Eds.), *Language and space* (pp. 109-169). Cambridge, MA: MIT Press.
- Levy, R. (1994). Aging-Associated Cognitive Decline. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63-68. doi:10.1017/S1041610294001626

- Lewejohann, L., Skryabin, B. V., Sachser, N., Prehn, C., Heiduschka, P., Thanos, S., ... Prior, H. (2004). Role of a neuronal small non-messenger RNA: behavioural alterations in BC1 RNA-deleted mice. *Behavioural Brain Research*, 154(1), 273–289. doi:10.1016/j.bbr.2004.02.015
- Lezak, M. et. al. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Nueva York: Oxford University Press.
- Lieschke, G. J., & Currie, P. D. (2007). Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nature Reviews Genetics*, 8(5), 353–367. doi:10.1038/nrg2091
- Lin, P. H., & Luck, S. J. (2012). Proactive interference does not meaningfully distort visual working memory capacity estimates in the canonical change detection task. *Frontiers in Psychology*, 3, 1–9.
- Lister, J. P., & Barnes, C. A. (2009). Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Archives of Neurology*, 66(7), 829–833. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.125>
- Lithfous S, Dofour A, Blanc F & Després O. (2014). Allocentric but not egocentric orientation is impaired during normal aging: an ERP study. *Neuropsychology*, 28:761–71.
- Liu, D., Guo, C., & Luo, J. (2010). An electrophysiological analysis of maintenance and manipulation in working memory. *Neuroscience Letters*. 482, 123– 127. doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.015
- Liu, S., Poh, J. H., Koh, H. L., Ng, K. K., Loke, Y. M., Lim, J., et al. (2018). Carrying the past to the future: Distinct brain networks underlie individual differences in human spatial working memory capacity. *NeuroImage* 176, 1–10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.014
- Locchi, F., Dall’Olio, R., Gandolfi, O., & Rimondini, R. (2007). Water T-maze, an improved method to assess spatial working memory in rats: Pharmacological validation. *Neuroscience Letters*, 422(3), 213–216. doi:10.1016/j.neulet.2007.06.023

-
- Loerch, P. M., Lu, T., Dakin, K. A., Vann, J. M., Isaacs, A., Geula, C., et al. (2008). Evolution of the aging brain transcriptome and synaptic regulation. *PLoS One* 3:e3329. doi: 10.1371/journal.pone.0003329
- Lohninger, S., Strasser, A., & Bubna-Littitz, H. (2001). The effect of l-carnitine on T maze learning ability in aged rats. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 32(3), 245–253. doi:10.1016/s0167-4943(01)00097-8
- Loring, D. W., & Hermann, B. (2017). Remembering H.M.: Review of “PATIENT H.M.: A Story of Memory, Madness, and Family Secrets.” *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(4), 501–505. doi:10.1093/arclin/acx041
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge: MIT Press.
- Ludowig, E., Bien, C. G., Elger, C. E., & Rosburg, T. (2010). Two P300 generators in the hippocampal formation. *Hippocampus*, 20(1), 186–195. <https://doi.org/10.1002/hipo.20603>
- Lundervold, A. J., Wollschläger, D., & Wehling, E. (2014). Age and sex related changes in episodic memory function in middle aged and older adults. *Scandinavian Journal of Psychology*, 55(3), 225–232. doi:10.1111/sjop.12114
- Maeda, Y. & Yoon, S. Y. (2013). A meta-analysis on gender differences in mental rotation ability measured by the purdue spatial visualization tests: visualization of rotations (psvt:r). *Educational Psychology Review*. 25, 69–94. doi: 10.1007/s10648-012-9215-x
- Maei, H. (2009). Development and validation of a sensitive entropy-based measure for the water maze. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3. doi:10.3389/neuro.07.033.2009
- Maguire, E. A., Burgess, N., & O'Keefe, J. (1999). Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 171–177. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(99\)80023-3](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(99)80023-3)

- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., O'Keefe, J. & Frith, C. D., (1998). Knowing where things are parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 10: 61–76.
- Makeig, S., Jung, T.-P., Bell, A. J., Ghahremani, D., & Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. 94, 10979–10984. doi: 10.1073/pnas. 94.20.10979
- Markicevic, M., Savvateev, I., Grimm, C., & Zerbi, V. (2021). Emerging imaging methods to study whole-brain function in rodent models. *Translational Psychiatry*, 11(1). doi:10.1038/s41398-021-01575-5
- Marquié, J.C., Jourdan-Boddaert, L. & Huet, N. (2002). Doolder adults underestimate their actual computer knowledge? *Behaviour & Information Technology*, 21(4), 273–280.
- Marshall, L.H., & Magoun, H.W. (1998) *The ventricles and their functions*. In Discoveries in the Human Brain, Totowa, NJ. Humana Press.
- Massaro, D. W., & Loftus, G. R. (1996). Sensory and Perceptual Storage. *Memory*, 67–99. <https://doi.org/10.1016/b978-012102570-0/50005-7>
- Matheis R.J., Schultheis, M.T., Tiersky, L.A., DeLuca, J., Millis, S.R. & Rizzo A. (2007). Is learning and memory different in a virtual environment? *Clinical Neuropsychology*, 21, 146-161.
- Maurer, R. & Derivaz, V. (2000). Rats in a transparent morris water maze use elemental and configural geometry of landmarks as well as distance to the pool wall. *Spatial Cognition and Computation*, 2, 135–156. <https://doi.org/10.1023/A:1011477931753>
- May, M. (2004). Imaginal perspective switches in remembered environments: Transformation versus interference accounts. *Cognitive Psychology*, 48, 163–206.

- McAfoose, J., Koerner, H., & Baune, B. T. (2009). The effects of TNF deficiency on age-related cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 615–619. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.006
- McCormick, D. A., Lavond, D. G., Clark, G. A., Kettner, R. E., Rising, C. E., & Thompson, R. F. (1981). The engram found? Role of the cerebellum in classical conditioning of nictitating membrane and eyelid responses. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 18(3), 103–105. doi:10.3758/bf03333573
- McGaugh, J. (1961). Facilitative and Disruptive Effects of Strychnine Sulphate on Maze Learning. *Psychological Reports*, 8(1), 99–104. doi:10.2466/pr0.1961.8.1.99
- McGaugh, J., & Roozendaal, B. (2009). *Emotional hormones and memory modulation*. In Larry Squire, editor, *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer.
- McNamara, T. P. (2003). *How are the locations of objects in the environment represented in memory?* In C. Freksa, W. Brauer, C. Habel, & K. Wender (Eds.), *Spatial cognition III: Routes and navigation, human memory and learning, spatial representation and spatial reasoning* (pp. 174-191). Berlin: Springer-Verlag.
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Meltzer, J., & Sutherland, R. J. (1989). Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Experimental Brain Research*, 76(3), 485–496. <https://doi.org/10.1007/BF00248904>
- Mecklinger, A., & Pfeifer, E. (1996). Event-related potentials reveal topographical and temporal distinct neuronal activation patterns for spatial and object working memory. *Cognitive Brain Research*. 4, 211–224. doi: 10.1016/s0926-6410(96)00034-1
- Melby-Lervåg, M., & Hulme, C. (2013). Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental Psychology*, 49(2), 270–291. <https://doi.org/10.1037/a0028228>

- Meltzer, L. J., & Hasselbring, T. S. (1989). The Evolution of the Laptop Computer. *Journal of Special Education Technology*, 9(4), 178–182.
doi:10.1177/016264348900900402
- Mendez, I. A., Montgomery, K. S., LaSarge, C. L., Simon, N. W., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2008). Long-term effects of prior cocaine exposure on Morris water maze performance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(2), 185–191.
doi:10.1016/j.nlm.2007.08.005
- Mercer, A., & Thomson, A. M. (2017). Cornu Ammonis Regions—Antecedents of Cortical Layers? *Frontiers in Neuroanatomy*, 11. doi:10.3389/fnana.2017.00083
- Merom, D., Grunseit, A., Eramudugolla, R., Jefferis, B., Mcneill, J., & Anstey, K. J. (2016). Cognitive Benefits of Social Dancing and Walking in Old Age: The Dancing Mind Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 26.
- Miller, A. M., Vedder, L. C., Law, L. M., & Smith, D. M. (2014). Cues, context, and long-term memory: the role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 586. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00586>
- Miller, E.K., Erickson, C.A. & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience*; 16:5154–67.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81–97.
doi:10.1037/h0043158
- Millet, X., Raoux, N., Le Carret, N., Bouisson, J., Dartigues, J. F., & Amieva, H. (2009). Gender-related differences in visuospatial memory persist in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(8), 783–789.
<https://doi.org/10.1093/arclin/acp086>

- Milner, A. D. & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, 46, 774-785.
- Milner, B., Johnsrude, I., & Crane, J. (1997). Right medial temporal-lobe contribution to object-location memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 352(1360), 1469–1474. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0133>
- Milner, B. (1962). *Les troubles de la memoire accompagnant des lesions hippocampiques bilaterales*. In *Physiologie de l'Hippocampe*, Paris. C.N.R.S.
- Mioni, G., Grondin, S., Bardi, L., & Stablum, F. (2019). Understanding time perception through non-invasive brain stimulation techniques: A review of studies. *Behavioural Brain Research*, 112232. doi:10.1016/j.bbr.2019.112232
- Mishkind, M. C., Norr, A. M., Katz, A. C., & Reger, G. M. (2017). Review of Virtual Reality Treatment in Psychiatry: Evidence Versus Current Diffusion and Use. *Current Psychiatry Reports*, 19(11), 80. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0836-0>
- Mishkind, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414–417. doi:10.1016/0166-2236(83)90190-x
- Mitchell, A. S., Czajkowski, R., Zhang, N., Jeffery, K., & Nelson, A. J. D. (2018). Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 239821281875709. doi:10.1177/2398212818757098
- Mitolo, M., Gardini, S., Caffarra, P., Ronconi, L., Venneri, A., & Pazzaglia, F. (2015). Relationship between spatial ability, visuospatial working memory and self-assessed spatial orientation ability: a study in older adults. *Cognitive Processing*, 16(2), 165–176. doi:10.1007/s10339-015-0647-3
- Mitzner, T.L., Boron, J B., Bailey Fausset, C., Adams, A.E., Charness, N., Czaja, S.J., et al. (2010). Older adults talk technology: Technology usage and attitudes. *Computers in Human Behavior*, 26(6), 1710–1721.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Rettinger, D. A., Shah, P., & Hegarty, M. (2001). How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(4), 621–640. doi:10.1037/0096-3445.130.4.621
- Mizumori S. J., McNaughton B. L., Barnes C. A. & Fox K. B. (1989) Preserved spatial coding in hippocampal CA1 pyramidal cells during reversible suppression of CA3c output: evidence for pattern completion in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 9, 3915– 3928.
- Moffat S. D. (2009). Aging and spatial navigation: what do we know and where do we go? *Neuropsychology Review*, 19(4), 478–489. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9120-3>
- Moffat, S. D., & Hampson, E. (1996). Salivary testosterone levels in left- and right-handed adults. *Neuropsychologia*, 34(3), 225–233.
- Moffat, S. D., Hampson, E., & Hatzipantelis, M. (1998). Navigation in a virtual maze: Sex differences and correlation with psychometric measures of spatial ability in humans. *Evolution and Human Behavior*, 19, 73–87.
- Moffat, S.D., Zonderman, A.B. & Resnick, S.M. (2001). Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiology of Aging* 22: 787–796.
- Mohr, H.M & Linden D.E.J. (2005). Separation of the Systems for Color and Spatial Manipulation in Working Memory Revealed by a Dual-task Procedure. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17:2, pp. 355–366
- Montana, J. I., Tuena, C., Serino, S., Cipresso, P., & Riva, G. (2019). Neurorehabilitation of spatial memory using virtual environments: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 8:1516. doi: 10.3390/jcm8101516
- Montefinese, M., Sulpizio, V., Galati, G., & Committeri, G. (2014). Age-related effects on spatial memory across viewpoint changes relative to different reference

-
- frames. *Psychological Research*, 79(4), 687–697. doi:10.1007/s00426-014-0598-9
- Montello, D. R. (1993, September). *Scale and multiple psychologies of space*. In A. U. Frank & I. Campari (Eds). COSIT '93 (Conference on Spatial Information Theory). Congress carried out in Heidelberg, Germany. https://doi.org/10.1007/3-540-57207-4_21.
- Montello, D. R., Lovelace, K. L., Golledge, R. G., & Self, C. M. (1999). Sex-related differences and similarities in geographic and environmental spatial abilities. *Annals of the Association of American Geographers*, 89(3), 515–534.
- Moreno-Arjonilla, J., Jurado, J.M., Aguilera, J. & Jiménez, J.R. (2022). A Preliminary Development of the Morris Maze Procedure in Virtual Reality. *VISIGRAPP 2022*. 10.5220/0010897500003124.
- Morgan, H. M., Jackson, M. C., Klein, C., Mohr, H., Shapiro, K. L., & Linden, D. E. J. (2010). Neural Signatures of Stimulus Features in Visual Working Memory—A Spatiotemporal Approach. *Cerebral Cortex* 20, 187–197. doi: 10.1093/cercor/bhp094
- Morgan-Short, K., & Tanner, D. (2014). *Event-related potentials (ERPs)*. In J. Jegerski & B. VanPatten (Eds.), *Research methods in second language psycholinguistics* (pp. 127–152). Routledge.
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), 47–60. doi:10.1016/0165-0270(84)90007-4
- Morris, R. (1993). *An attempt to dissociate 'spatial-mapping' and 'working-memory' theories of hippocampal function*. in *Neurobiology of the Hippocampus* (ed. Seifert, W.) 405–432 (Academic Press, New York).
- 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. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723

- Mou, W. & McNamara, T. P. (2002). Intrinsic frames of reference in spatial memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 28, 162-170.
- Mou, W., McNamara, T.P., Valiquette, C.M. & Rump, B. (2004). Allocentric and egocentric updating of spatial memories. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 30(1), 142–157.
- Mueller, S. (2014). PEBL (Version 0.14) Computer experiment programming language. Disponible en: <http://pebl.sourceforge.net>.
- Mueller, S. T., & Piper, B. J. (2014). The psychology experiment building language (PEBL) and PEBL test battery. *Journal of Neuroscience Methods*, 222, 250–259.
- Mujber, T.; Szecsi, T. & Hashmi, M. (2004). Virtual reality applications in manufacturing process simulation. *Journal of Materials Processing Technology*, 156, 1834–1838.
- Murphy, J. S., Wynne, C. E., O'Rourke, E. M., Commins, S., & Roche, R. A. P. (2009). High-resolution ERP mapping of cortical activation related to implicit object-location memory. *Biological Psychology*, 82(3), 234–245.
doi:10.1016/j.biopsycho.2009.08.002
- Murre, J. M. J., & Dros, J. (2015). Replication and analysis of Ebbinghaus' forgetting curve. *PLoS One*, 10(7), [e0120644].
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120644>
- Nadel, L., Winocur, G., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2007). Systems consolidation and hippocampus: two views. *Debates in Neuroscience*, 1(2-4), 55–66.
doi:10.1007/s11559-007-9003-9
- Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S. C., von Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A., Heekeren, H. R., Bäckman, L., & Lindenberger, U. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.001.2008>

- Nakashiba, T., Young, J. Z., McHugh, T. J., Buhl, D. L., & Tonegawa, S. (2008). Transgenic inhibition of synaptic transmission reveals role of CA3 output in hippocampal learning. *Science*, 319(5867), 1260–1264.
<http://doi.org/10.1126/science.1151120>
- Newhouse, P., Newhouse, C., & Astur, R. S. (2007). Sex differences in visual-spatial learning using a virtual water maze in pre-pubertal children. *Behavioural Brain Research*, 183, 1–7.
- Nieuwenhuis, I. L., & Takashima, A. (2011). The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. *Behavioural Brain Research*, 218(2), 325–334.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.12.009>
- Noguera, C., Carmona, D., Rueda, A., Fernández, R., & Cimadevilla, J. M. (2020). Shall We Dance? Dancing Modulates Executive Functions and Spatial Memory. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 1960.
[doi:10.3390/ijerph17061960](https://doi.org/10.3390/ijerph17061960)
- Noguera, C., Fernández, S., Álvarez, D., Carmona, E., Marí-Beffa, P., & Ortells, J. J. (2019). The implementation of expectancy-based strategic processes is delayed in normal aging. *PLoS One*, 14(3), e0214322. [doi:10.1371/journal.pone.0214322](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214322)
- Noguera, C., Sánchez-Horcajo, R., Álvarez-Cazorla, D., & Cimadevilla, J. M. (2018). Ten years younger: Practice of chronic aerobic exercise improves attention and spatial memory functions in ageing. *Experimental Gerontology*.
[doi:10.1016/j.exger.2018.10.019](https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.10.019)
- Nordahl, T. E., Salo, R., & Leamon, M. (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 317–325.
<https://doi.org/10.1176/jnp.15.3.317>
- Nori, R., Piccardi, L., Maialetti, A., Goro, M., Rossetti, A., Argento, O., & Guariglia, C. (2018). No Gender Differences in Egocentric and Allocentric Environmental Transformation After Compensating for Male Advantage by Manipulating

- Familiarity. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 204.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00204>
- Norman, D.A. & Shallice T. (1986). *Attention to action: willed and automatic control of behaviour*. In *Consciousness and Self-Regulation. Advances in Research and Theory*, ed. RJ Davidson, GE Schwartz, D Shapiro, pp. 1–18. New York: Plenum
- Notopoulos, J. A. (1938). Mnemosyne in Oral Literature. *Transactions and Proceedings of the American Philological Association*, 69, 465. doi:10.2307/283194
- Nuechterlein, K. H., & Green, M. F. (2006). *MATRICS Consensus Cognitive Battery, manual*. Los Angeles, CA: MATRICS Assessment.
- O'Keefe, J. & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*. 34, 171–175.
- O'Keefe, J. (2007). in *The Hippocampus Book* (eds Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. & O'Keefe, J.) 475–540 (Oxford Univ. Press, New York).
- O'Mara, S. (2006). Controlling hippocampal output: The central role of subiculum in hippocampal information processing. *Behavioural Brain Research*, 174(2), 304–312. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.018>
- Oades, R. D., & Isaacson, R. L. (1978). The development of food search behavior by rats: The effects of hippocampal damage and haloperidol. *Behavioral Biology*, 24(3), 327–337. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/743067>
- Oberauer K. (2009). Design for a working memory. *The Psychology of Learning and Motivation*; 51:45–100.
- Okechukwu, M., & Udoka, F. (2011). Understanding Virtual Reality Technology: Advances and Applications. *Advances in Computer Science and Engineering*. doi:10.5772/15529
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford, England: Oxford University Press.

- Olton D. S. (1983). The use of animal models to evaluate the effects of neurotoxins on cognitive processes. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 5(6), 635–640.
- Olton, D. S., & Papas, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 17(6), 669–682. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(79\)90042-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(79)90042-3)
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2(2), 97–116. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.2.2.97>
- O'Mara S. (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *Journal of Anatomy*, 207(3), 271–282. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00446.x>
- Ono, T., Nakamura, K., Fukuda, M. & Tamura, R. (1991). Place recognition responses of neurons in monkey hippocampus. *Neuroscience Letters*, 121, 194–198.
- ONS (2010). Office of National Statistics, Statistical Bulletin: Internet Access 2010, SO, London, 2010. <<http://www.statistics.gov.uk/pdfdir/iahi0810.pdf>>.
- Ortells, J. J., De Fockert, J. W., Romera, N., & Fernández, S. (2018). Expectancy-Based Strategic Processes Are Influenced by Spatial Working Memory Load and Individual Differences in Working Memory Capacity. *Frontiers in Psychology*, 9. doi:10.3389/fpsyg.2018.01239
- Ott, B. R., Festa, E. K., Amick, M. M., Grace, J., Davis, J. D., & Heindel, W. C. (2008). Computerized Maze Navigation and On-Road Performance by Drivers With Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 21(1), 18–25. doi:10.1177/0891988707311031
- Overman, W. H., Pate, B. J., Moore, K., & Peuster, A. (1996). Ontogeny of place learning in children as measured in the radial arm maze, Morris search task, and open field task. *Behavioral Neuroscience*, 110(6), 1205–1228. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.110.6.1205>

- Packard, M., Hirsh, R., & White, N. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of Neuroscience*, 9(5), 1465–1472.
doi:10.1523/jneurosci.09-05-01465.1989
- Page, M.P.A. & Norris, D. (1998). The primacy model: a new model of immediate serial recall. *Psychological Review*. 105:761–81
- Paillard, J. (1991). *Motor and representational framing of space*. In J. Paillard (Ed.), *Brain and Space* (pp. 163-182). Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press.
- Palacios Sanchez, L. (2002). Breve historia de la electroencefalografía. *Acta Neurológica Colombiana*, 18(2), 104-107.
http://www.acnweb.org/acta/2002_18_2_104.pdf
- Palombi, T., Mandolesi, L., Alivernini, F., Chirico, A., & Lucidi, F. (2022). Application of Real and Virtual Radial Arm Maze Task in Human. *Brain Sciences*, 12(4), 468.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12040468>
- Palombo, D. J., Keane, M. M., & Verfaellie, M. (2016). Does the hippocampus keep track of time? *Hippocampus*, 26(3), 372–379.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22528>
- Pan, D., Sciascia, A., Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2008). Progression of multiple behavioral deficits with various ages of onset in a murine model of Hurler syndrome. *Brain Research*, 1188, 241–253. doi:10.1016/j.brainres.2007.10.036
- Pangratz-Fuehrer, S., Bubna-Littitz, H., Propst, F., & Reitsamer, H. (2005). Mice deficient in microtubule-associated protein MAP1B show a distinct behavioral phenotype and altered retina function. *Behavioural Brain Research*, 164(2), 188–196. doi:10.1016/j.bbr.2005.06.018
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotions. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743. <http://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003>

- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 975–982.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120063009>
- Parry, K.W. (2018). *Locating memory and imagination: From Nemesis of Emesa to John of Damascus*. In *Dreams, Memory and Imagination in Byzantium*. Brill.
- Parsons, L. M. (1987). Visual discrimination of abstract mirror-reflected threedimensional objects at many orientations. *Perception & Psychophysics*, 42(1), 49–59.<https://doi.org/10.3758/BF03211513>
- Parsons, T. D., Rizzo, A. R., Zaag, C. V. D., McGee, J. S., & Buckwalter, J. G. (2005). Gender differences and cognition among older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12(1), 78–88. <http://doi.org/10.1080/13825580590925125>
- Patil, S. S., Sunyer, B., Höger, H., & Lubec, G. (2009). Evaluation of spatial memory of C57BL/6J and CD1 mice in the Barnes maze, the Multiple T-maze and in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research*, 198(1), 58–68.
[doi:10.1016/j.bbr.2008.10.029](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.029)
- Paul, C.-M., Magda, G., & Abel, S. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, 203(2), 151–164. [doi:10.1016/j.bbr.2009.05.022](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.022)
- Pawlowski, T. L., Bellush, L. L., Wright, A. W., Walker, J. P., Colvin, R. A., & Huentelman, M. J. (2009). Hippocampal gene expression changes during age-related cognitive decline. *Brain Research*, 1256, 101–110.
[doi:10.1016/j.brainres.2008.12.039](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.039)
- Pazzaglia, F., & De Beni, R. (2001). Strategies of processing spatial information in survey and landmark-centred individuals. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13(4), 493–508. <https://doi.org/10.1080/09541440042000124>
- Peiffer, A. M., Hugenschmidt, C. E., Maldjian, J. A., Casanova, R., Srikanth, R., Hayasaka, S., Burdette, J. H., Kraft, R. A., & Laurienti, P. J. (2009). Aging and the interaction

-
- of sensory cortical function and structure. *Human Brain Mapping*, 30(1), 228–240. <https://doi.org/10.1002/hbm.20497>
- Peirce, J. W., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M. R., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E. & Lindeløv, J. (2019). PsychoPy2: experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*. 10.3758/s13428-018-01193-y
- Persson, J., Herlitz, A., Engman, J., Morell, A., Sjölie, D., Wikström, J., & Söderlund, H. (2013). Remembering our origin: Gender differences in spatial memory are reflected in gender differences in hippocampal lateralization. *Behavioural Brain Research*, 256, 219–228. doi:10.1016/j.bbr.2013.07.050
- Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L.-G., Ingvar, M., & Buckner, R. L. (2005). Structure–Function Correlates of Cognitive Decline in Aging. *Cerebral Cortex*, 16(7), 907–915. doi:10.1093/cercor/bhj036
- Phillips, W. A. (1974). On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. *Perception & Psychophysics*, 16(2), 283–290. doi:10.3758/bf03203943
- Phillips, W.A. & Baddeley, A.D. (1971). Reaction time and short-term visual memory. *Psychonomic Science*, 22, 73–74. <https://doi.org/10.3758/BF03332500>
- Piccardi, L., Bianchini, F., Nori, R., Marano, A., Iachini, F., Lasala, L., & Guariglia, C. (2014b). Spatial location and pathway memory compared in the reaching vs. walking domains. *Neuroscience Letters*, 566, 226–230. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.005>
- Piccardi, L., Palermo, L., Leonzi, M., Riseti, M., Zompanti, L., D’Amico, S., & Guariglia, C. (2014a). The Walking Corsi Test (WalCT): A Normative Study of Topographical Working Memory in a Sample of 4- to 11-Year-Olds. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(1), 84–96. doi:10.1080/13854046.2013.863976
- Platón. (1999). *Menón*. En Diálogos. (Trad. J. Calonge Ruiz y otros). Madrid, España: Gredos.

-
- Pliatsikas, C., Veríssimo, J., Babcock, L., Pullman, M., Gleib, D., Weinstein, M., Goldman, N. & Ullman, M. (2018). Working memory in older adults declines with age, but is modulated by sex and education. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1–20.
- Ploran, E. J., Rovira, E., Thompson, J. C., & Parasuraman, R. (2015). Underlying Spatial Skills to Support Navigation Through Large, Unconstrained Environments. *Applied Cognitive Psychology*, 29(4), 608–613. doi:10.1002/acp.3135
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2128–2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Pollatsek, A., & Well, A. D. (1995). On the use of counterbalanced designs in cognitive research: A suggestion for a better and more powerful analysis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21(3), 785–794. doi:10.1037/0278-7393.21.3.785
- Polydoro, M., Acker, C. M., Duff, K., Castillo, P. E., & Davies, P. (2009). Age-Dependent Impairment of Cognitive and Synaptic Function in the h tau Mouse Model of Tau Pathology. *Journal of Neuroscience*, 29(34), 10741–10749. doi:10.1523/jneurosci.1065-09.2009
- Porteus, S.D. (1914). *The Porteus Maze Test Vineland Revision*. New York, Stoelting-
- Posner, M. I., & Konick, A. F. (1966). Short-term retention of visual and kinesthetic information. *Organizational Behavior and Human Performance*, 1(1), 71–86. doi:10.1016/0030-5073(66)90006-7
- Potts, G. F. (2011). Impact of reward and punishment motivation on behavior monitoring as indexed by the error-related negativity. *International Journal of Psychophysiology*, 81, 324–331. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.07.02
- Pouliot, S. & Gagnon, S. (2005). Is egocentric space automatically encoded? *Acta Psychologica*, 118, 193-210.

-
- Prescott, S. (1998). Interactions between depression and facilitation within neural networks: updating the dual-process theory of plasticity. *Learning & Memory*, 5 6:446-66.
- Presson, C. C., DeLange, N. & Hazelrigg, M. D. (1989). Orientation specificity in spatial memory: What makes a path different from a map of a path? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 15, 887-897.
- Pu, Y., Cornwell, B. R., Cheyne, D., & Johnson, B. W. (2020). Gender differences in navigation performance are associated with differential theta and high-gamma activities in the hippocampus and parahippocampus. *Behavioural Brain Research*, 112664. doi:10.1016/j.bbr.2020.112664
- Puerta-Cortés, DX., Hernández, JK., Olaya, AM., Tovar, J. & Varela, D. (2020). *Training the working memory in older adults with the “Reta tu Memoria” video game*. Editorial Universitat Politècnica de València. 341-349.
<https://doi.org/10.4995/INN2019.2019.10219>
- Puranik, P., Kshirsagar, R., & Motdhare, S. (2018). Elementary Time Frequency Analysis of EEG Signal Processing. *EAI Endorsed Transactions on Pervasive Health and Technology*, 4, 1–6.
- Rahman, Q., & Koerting, J. (2007). Sexual orientation-related differences in allocentric spatial memory tasks. *Hippocampus*, 18(1), 55–63. doi:10.1002/hipo.20375
- Ranck J. B. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Experimental Neurology*, 41(2), 461–531. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90290-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90290-2)
- Rao, S.M. & Cognitive Function Study Group, N. (1990). *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society: New York.
- Raynal, E., Schnider, A., & Manuel, A. L. (2020). Early signal from the hippocampus for memory encoding. *Hippocampus*, 30, 114–120. doi: 10.1002/hipo.23137

-
- Redick, T. S., & Engle, R. W. (2011). Rapid communication: Integrating working memory capacity and context-processing views of cognitive control. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 64(6), 1048–1055.
doi:10.1080/17470218.2011.577226
- Reilly, D., & Neumann, D. L. (2013). Gender-role differences in spatial ability: a meta-analytic review. *Sex Roles*, 68, 521–535. doi: 10.1007/s11199-013-0269-0
- Reisberg, B., Franssen, E. H., Hasan, S. M., Monteiro, I., Boksay, I., Souren, L. E., et al. (1999). Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(3), 28–36.
- Rendeiro, C., Vauzour, D., Rattray, M., Waffo-Téguo, P., Mérillon, J. M., Butler, L. T., Williams, C. M., & Spencer, J. P. (2013). Dietary levels of pure flavonoids improve spatial memory performance and increase hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *PloS one*, 8(5), e63535.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063535>
- Renoult, L., Davidson, P. S. R., Palombo, D. J., Moscovitch, M., & Levine, B. (2012). Personal semantics: at the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 550–558. doi:10.1016/j.tics.2012.09.003
- Ribordy, F., Jabès, A., Banta Lavenex, P., & Lavenex, P. (2013). Development of allocentric spatial memory abilities in children from 18 months to 5 years of age. *Cognitive Psychology*, 66(1), 1–29. doi:10.1016/j.cogpsych.2012.08.001
- Richard L. Wexelblat (Ed.). 1978. *History of programming languages*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA. <https://doi.org/10.1145/800025>
- Richardson, A. E., Montello, D. R., & Hegarty, M. (1999). Spatial knowledge acquisition from maps and from navigation in real and virtual environments. *Memory and Cognition*, 27(4), 741-750. <http://doi.org/10.3758/BF03211566>
- Richardson, J. T. (2007). Measures of short-term memory: A historical review. *Cortex*, 43(5), 635–650.

- Ricker, T.J; Vergauwe, E. & Cowan, N. (2016). Decay theory of immediate memory: From brown (1958) to today (2014). *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 69:1969-1995.
- Riva, G., & Gaudio, S. (2012). Allocentric lock in anorexia nervosa: new evidences from neuroimaging studies. *Medical Hypotheses*, 79(1), 113–117.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.03.036>
- Roalf, D., Lowery, N., & Turetsky, B. I. (2006). Behavioral and physiological findings of gender differences in global-local visual processing. *Brain and Cognition*, 60, 32–42. doi: 10.1016/j.bandc.2005.09.008
- Robinson, S., Poorman, C. E., Marder, T. J., & Bucci, D. J. (2012). Identification of functional circuitry between retrosplenial and postrhinal cortices during fear conditioning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(35), 12076–12086. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2814-12.2012>
- Rodgers, M. K., Sindone, J. A., 3rd, & Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 202.e15–202.e2.02E22.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.021>
- Roediger, H. L. III. (1985). [Review of the book Memory: A contribution to experimental psychology, by H. Ebbinghaus]. *Contemporary Psychology*, 30(7), 519–523.
<https://doi.org/10.1037/023895>
- Rogers, D. C., Jones, D. N. C., Nelson, P. R., Jones, C. M., Quilter, C. A., Robinson, T. L., & Hagan, J. J. (1999). Use of SHIRPA and discriminant analysis to characterise marked differences in the behavioural phenotype of six inbred mouse strains. *Behavioural Brain Research*, 105(2), 207–217. doi:10.1016/s0166-4328(99)00072-8
- Rojas, G. M., Alvarez, C., Montoya, C. E., de la Iglesia-Vayá, M., Cisternas, J. E., & Gálvez, M. (2018). Study of Resting-State Functional Connectivity Networks

- Using EEG Electrodes Position As Seed. *Frontiers in Neuroscience*, 12.
doi:10.3389/fnins.2018.00235
- Rosas, K., Parrón, I., Serrano, P., & Cimadevilla, J. M. (2013). Spatial recognition memory in a virtual reality task is altered in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 28(2), 227–231. doi:10.1016/j.yebeh.2013.05.010
- Rose, D. & Foreman, N. (1999) Virtual reality. *Psychologist*, 12(11):550–4.
- Rosenbaum, R. S., Winocur, G., Binns, M. A., & Moscovitch, M. (2012). Remote spatial memory in aging: all is not lost. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4, 25.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00025>
- Roth, D., Purps, C. F., & Neumann, W.-J. (2020). A Virtual Morris Water Maze to Study Neurodegenerative Disorders. *2020 IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality Adjunct (ISMAR-Adjunct)*. doi:10.1109/ismar-adjunct51615.2020.00048
- Rougier, N. P., Noelle, D. C., Braver, T. S., Cohen, J. D., & O'Reilly, R. C. (2005). Prefrontal cortex and flexible cognitive control: Rules without symbols. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(20), 7338–7343.
doi:10.1073/pnas.0502455102
- Ruchkin, D. S., Johnson, R. Jr., Grafman, J., Canoune, H., & Ritter, W. (1992). Distinctions and similarities among working memory processes: An event related potential study. *Cognitive Brain Research*, 1, 53–66. doi: 10.1016/0926-6410(92) 90005-c
- Ruchkin, D. S., Johnson, R. Jr., Grafman, J., Canoune, H., & Ritter, W. (1996). Multiple visuospatial working memory buffers: Evidence from spatiotemporal patterns of brain activity. *Neuropsychologia* 35, 195–209. doi: 10.1016/s0028-3932(96)00068-1
- Rugg, M. D., and Coles, M. G. H. (1996). *Electrophysiology of Mind*. Oxford: Oxford University Press. doi:10.1093/acprof:oso/9780198524168.001.0001

-
- Ruggiero, G., Ruotolo, F., & Iachini, T. (2018). Congenital blindness limits allocentric to egocentric switching ability. *Experimental Brain Research*, 236(3), 813–820. doi:10.1007/s00221-018-5176-8
- Rump, B. & McNamara, T.P. (2007). *Updating in models of spatial memory*. In: Barkowsky, T., Knauff, M., Montello, D.R. (eds.) *Spatial cognition V*. LNCS (LNAI), pp. 249–269. Springer, Berlin.
- Saito S. & Miyake, A. (2004). On the nature of forgetting and the processing-storage relationship in reading span performance. *Journal of Memory and Language*. 50:425–43
- Saito, K., & Watanabe, S. (2006). Spatial Memory Activation of the Parietal Cortex Measured with Near-Infrared Spectroscopic Imaging in the Finger-Maze of the Morris Water Maze Analogue for Humans. *Reviews in the Neurosciences*, 17(1-2). doi:10.1515/revneuro.2006.17.1-2.227
- Salame, P. & Baddeley, A.D. (1986). Phonological factors in STM: similarity and the unattended speech effect. *Bulletin of the Psychonomic Society*. 24:263–65
- Salimi, M., Tabasi, F., Nazari, M., Ghazvineh, S., Salimi, A., Jamaati, H., & Raoufy, M. R. (2021). The olfactory bulb modulates entorhinal cortex oscillations during spatial working memory. *The Journal of Physiological Sciences*, 71(1). doi:10.1186/s12576-021-00805-1
- Salthouse T. A. (2017). Shared and unique influences on age-related cognitive change. *Neuropsychology*, 31(1), 11–19. <https://doi.org/10.1037/neu0000330>
- Salti, M., Bar-Haim, Y., & Lamy, D. (2012). The P3 component of the ERP reflects conscious perception, not confidence. *Consciousness and Cognition*, 21(2), 961–968. doi:10.1016/j.concog.2012.01.012
- Salvioni, P., Murray, M. M., Kalmbach, L., & Buetti, D. (2013). How the Visual Brain Encodes and Keeps Track of Time. *Journal of Neuroscience*, 33(30), 12423–12429. doi:10.1523/jneurosci.5146-12.2013

- Sammet, J. E. (1978). The early history of COBOL. *ACM SIGPLAN Notices*, 13(8), 121–161. doi:10.1145/960118.808378
- Sánchez-Horcajo, R., Llamas-Alonso, J., & Cimadevilla, J.M. (2015). Practice of aerobic sports is associated with better spatial memory in adults and older men. *Experimental Aging Research*, 41, 193-203. doi: 10.1080/0361073X.2015
- Sánchez-Izquierdo, M., & Fernández-Ballesteros, R. (2021). Cognition in Healthy Aging. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 962. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030962>
- Sandstrom, N. J., Kaufman, J., & Huettel, S. A. (1998). Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Cognitive Brain Research*, 6, 351–360.
- Santos-Galduróz, R. F., Oliveira, F. G., Galduróz, J. C., & Bueno, O. F. (2009). Cognitive performance of young and elderly subjects on the free word recall memory test: effect of presentation order on recall order. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 42(10), 988–992. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009001000019>
- Sapiurka, M., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2016). Distinct roles of hippocampus and medial prefrontal cortex in spatial and nonspatial memory. *Hippocampus*, 26(12), 1515–1524. doi:10.1002/hipo.22652
- Sarwar, M., & Soomro, T. (2013). Impact of Smartphone's on Society. *European Journal of Scientific Research*. 98.
- Saucier, D. M., Green, S. M., Leason, J., MacFadden, A., Bell, S., & Elias, L. J. (2002). Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies? *Behavioral Neuroscience*, 116(3), 403–410.
- Savelli, F., Yoganarasimha, D., & Knierim, J. J. (2008). Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus*, 18(12), 1270–1282. doi:10.1002/hipo.20511

- Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20(2), 185–195.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80448-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80448-1)
- Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2007). Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 657–661.
[doi:10.1038/nrn2213](https://doi.org/10.1038/nrn2213)
- Schacter, D., Wagner, A., & Buckner, R. (2000). *Memory systems of 1999*. In Tulving, E., & Craik, F.I.M; editors, *The Oxford Handbook of Memory*.
- Scharinger, C., Soutschek, A., Schubert, T., & Gerjets, P. (2017). Comparison of the Working Memory Load in N-Back and Working Memory Span Tasks by Means of EEG Frequency Band Power and P300 Amplitude. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11:6. doi: 10.3389/fnhum.2017.00006
- Schmitt, W. B., Deacon, R. M. J., Seeburg, P. H., Rawlins, J. N. P., & Bannerman, D. M. (2003). A Within-Subjects, Within-Task Demonstration of Intact Spatial Reference Memory and Impaired Spatial Working Memory in Glutamate Receptor-A-Deficient Mice. *The Journal of Neuroscience*, 23(9), 3953–3959.
[doi:10.1523/jneurosci.23-09-03953.2003](https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-09-03953.2003)
- Schmitz, S. (1997). Gender related strategies in environmental development: effect of anxiety on wayfinding in and representation of a three-dimensional maze. *Journal of Environmental Psychology*, 17, 215–228.
- Schneider, W. (1993). Varieties of working memory as seen in biology and in connectionist/control architectures. *Memory & Cognition*, 21, 184-192
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). *E-Prime (Version 2.0)*. [Computer software and manual]. Pittsburgh, PA: Psychology Software Tools Inc.
- Schnitzspahn, K.M., Stahl, C., Zeintl, M., et al. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*; 49:1544–53.

-
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11.
- Segen, V., Avraamides, M. N., Slattery, T. J., & Wiener, J. M. (2021). Age-related differences in visual encoding and response strategies contribute to spatial memory deficits. *Memory & Cognition*, 49(2), 249–264.
<https://doi.org/10.3758/s13421-020-01089-3>
- Serino, S., Cipresso, P., Morganti, F., & Riva, G. (2014). The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Research Reviews*, 16, 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.04.004>
- Setti, W., Engel, I.A.M., Cuturi, L.F. et al. (2022). The Audio-Corsi: an acoustic virtual reality-based technological solution for evaluating audio-spatial memory abilities. *Journal on Multimodal User Interfaces*, 16, 207–218.
<https://doi.org/10.1007/s12193-021-00383-x>
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368(6472), 633–635. doi:10.1038/368633a0
- Shelton, A. L. & McNamara, T. P. (1997). Multiple views of spatial memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 4, 102-106.
- Shepard, R. N., & Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*, 171(3972), 701–703. <https://doi.org/10.1126/science.171.3972.701>
- Shiffrin, R. M. (1993). Short-term memory: A brief commentary. *Memory & Cognition*, 21(2), 193–197. doi:10.3758/bf03202732
- Sholl, M.J. (2001) *The role of a self-reference system in spatial navigation*. In: Montello, D. (ed.) *Spatial information theory: Foundations of geographic information science*, pp. 217–232. Springer, Berlin.
- Sierk, A., Manthey, A., King, J., Brewin, C. R., Bisby, J. A., Walter, H., Burgess, N., & Daniels, J. K. (2019). Allocentric spatial memory performance predicts intrusive

- memory severity in posttraumatic stress disorder. *Neurobiology of Learning and Memory*, 166, 107093. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107093>
- Silva, A. J., Paylor, R., Wehner, J. M., & Tonegawa, S. (1992). Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 257(5067), 206–211. <https://doi.org/10.1126/science.1321493>
- Silver, M. A., Ress, D., & Heeger, D. J. (2005). Topographic Maps of Visual Spatial Attention in Human Parietal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 94, 1358–1371. doi: 10.1152/jn.01316.2004
- Small, W. S. (1901). Experimental study of the mental processes of the rat. II. The *American Journal of Psychology*, 12(2), 206–239. <http://www.jstor.org/stable/1412534>
- Smith, D. M., & Mizumori, S. J. Y. (2006). Hippocampal place cells, context, and episodic memory. *Hippocampus*, 16(9), 716–729. doi:10.1002/hipo.20208
- Smyth, M. M., & Pendleton, L. R. (1990). Space and Movement in Working Memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 42(2), 291–304. doi:10.1080/14640749008401223
- Song, D., Wang, D., Yang, Q., Yan, T., Wang, Z., Yan, Y. & Qing, H. (2020). The lateralization of left hippocampal CA3 during the retrieval of spatial working memory. *Nature Communications*, 11(1). doi:10.1038/s41467-020-16698-4
- Spaan, P. E. J., & Raaijmakers, J. G. W. (2010). Priming Effects from Young-Old to Very Old Age on a Word-Stem Completion Task: Minimizing Explicit Contamination. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(1), 86–107. doi:10.1080/13825585.2010.511146
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... Frisén, J. (2013). Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. *Cell*, 153(6), 1219–1227. doi:10.1016/j.cell.2013.05.002

- Spellman, T., Svei, M., Kaminsky, J., Manzano-Nieves, G., & Liston, C. (2021). Prefrontal deep projection neurons enable cognitive flexibility via persistent feedback monitoring. *Cell*, 184(10), 2750–2766.e17. doi:10.1016/j.cell.2021.03.047
- Spence, K. W. & Lipitt, R. (1946). An experimental test of the sign-gestalt theory of trial-and-error learning. *Journal of Experimental Psychology*, 36(6), 491-502. <http://dx.doi.org/10.1037/h0062419>
- Spencer, D. (2019) "Learning the Spatial Layout of a New Real-World Environment" Brescia Psychology Undergraduate Honours Theses. 26. https://ir.lib.uwo.ca/brescia_psych_uht/26
- Spreij, L. A., Visser-Meily, J. M. A., van Heugten, C. M., & Nijboer, T. C. W. (2014). Novel insights into the rehabilitation of memory post acquired brain injury: a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00993
- Squire, L. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4:232-243.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8, 205–211
- Squire, L., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253:1380-1386.
- Squire, L. (2004) Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82:171-177.
- Squire, L. (2009) The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron*, 61:6-9.
- Sreenivasan, K.K., Vytlačil, J. & D'Esposito, M. (2014). Distributed and dynamic storage of working memory stimulus information in extrastriate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 26:1141–53.
- Starc, M., Murray, J. D., Santamauro, N., Savic, A., Diehl, C., Cho, Y. T., Srihari, V., Morgan, P. T., Krystal, J. H., Wang, X. J., Repovs, G., & Anticevic, A. (2017).

- Schizophrenia is associated with a pattern of spatial working memory deficits consistent with cortical disinhibition. *Schizophrenia Research*, 181, 107–116.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.011>
- Stark, R., & Mandl, H. (2007). Bridging the gap between basic and applied research by an integrative research approach. *Educational Research and Evaluation*, 13(3), 249–261. doi:10.1080/13803610701632075
- Steele, S. D., Minshew, N. J., Luna, B., & Sweeney, J. A. (2007). Spatial working memory deficits in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 605–612. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0202-2>
- Steinisch, M., Sulpizio, V., Iorio, A. A., Di Naccio, A., Haueisen, J., Committeri, G., & Comani, S. (2011). A virtual environment for egocentric and allocentric mental transformations: a study on a nonclinical population of adults with distinct levels of schizotypy. *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*, 56(5), 291–299. <https://doi.org/10.1515/BMT.2011.107>
- Stevens, L.A. (1971). *Exploradores del cerebro*. Barcelona: Barral Editores: 235-281.
- Stewart, C.A. & Morris, R. (1993). *The water maze*. in Behavioural Neuroscience, Volume I, A Practical Approach (ed. Sahgal, A.) 107–122 (IRL Press at Oxford University Press, Oxford).
- Stieff, M., Origenes, A., DeSutter, D., Lira, M., Banevicius, L., Tabang, D., & Cabel, G. (2018). Operational constraints on the mental rotation of STEM representations. *Journal of Educational Psychology*, 110(8), 1160–1174.
<https://doi.org/10.1037/edu0000258>
- Stroustrup, B. (2000). *The C++ programming language*. Pearson Education India.
- Sullivan, E. V., & Marsh, L. (2003). Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology*, 61(12), 1716–1719.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098940.31882.bb>

- Sunyer, B., Patil, S., Hoger, H. & Lubec, G. (2007). Barnes maze, a useful task to assess spatial reference memory in mice. *Nature Protocols*, 198, 58–68.
- Sutherland, R. J., Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (1988). Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 8(6), 1863–1872.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-06-01863.1988>
- Sutherland, R.J. (2010). Spatial memory: A Rosetta stone for rat and human hippocampal discourse. *Behavioral Neuroscience*. 124, 434-436.
- Sutton, S., Tueting, P., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187–1188.
- Swaab, T. Y., Ledoux, K., Camblin, C. C., & Boudewyn, M. A. (2011). *Language-Related ERP Components*. Oxford Handbooks Online.
[doi:10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0197](https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0197)
- Szpunar, K. K., Watson, J. M., & McDermott, K. B. (2007). Neural substrates of envisioning the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(2), 642–647.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0610082104>
- Taillade, M., N'Kaoua, B., & Sauzéon, H. (2016). Age-Related Differences and Cognitive Correlates of Self-Reported and Direct Navigation Performance: The Effect of Real and Virtual Test Conditions Manipulation. *Frontiers in Psychology*, 6, 2034.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02034>
- Taillade, M., Sauzéon, H., Arvind Pala, P., Déjos, M., Larrue, F., Gross, C., & N'Kaoua, B. (2013). Age-Related Wayfinding Differences in Real Large-Scale Environments: Detrimental Motor Control Effects during Spatial Learning Are Mediated by Executive Decline? *PLoS ONE*, 8(7), e67193. [doi:10.1371/journal.pone.0067193](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067193)
- Tascón, L., Boccia, M., Piccardi, L., & Cimadevilla, J. M. (2017b). Differences in Spatial Memory Recognition Due to Cognitive Style. *Frontiers in Pharmacology*, 8.
[doi:10.3389/fphar.2017.00550](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00550)

-
- Tascón, L., Castillo, J., & Cimadevilla, J. M. (2019). Age-related differences in the elderly in a spatial recognition task. *Memory*, 1–8.
doi:10.1080/09658211.2019.1663216
- Tascón, L., Castillo, J., León, I., & Cimadevilla, J. M. (2018). Walking and non-walking space in an equivalent virtual reality task: Sexual dimorphism and aging decline of spatial abilities. *Behavioural Brain Research*, 347, 201–208.
doi:10.1016/j.bbr.2018.03.022
- Tascón, L., García Moreno, L.M. & Cimadevilla, J.M. (2017a). Almeria spatial memory recognition test (ASMRT): Gender differences emerged in a new passive spatial task. *Neuroscience Letters*, 651,188–191.
- Tascón, L., León, I., & Cimadevilla, J. M. (2016). Viewpoint-related gender differences in a spatial recognition task. *Learning and Individual Differences*, 50, 270–274.
doi:10.1016/j.lindif.2016.08.007
- Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr (1990a) Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *Journal of Neuroscience*, 10: 420-435
- Taube, J.S., Muller, R.U. & Ranck, J.B. (1990b). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *The Journal of Neuroscience*, 10:436–447. DOI:
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-02-00436.1990>,
- Taylor, H. A., & Tversky, B. (1992). Spatial mental models derived from survey and route descriptions. *Journal of Memory and Language*, 31(2), 261–292.
- Techentin, C., Voyer, D., & Voyer, S. D. (2014). Spatial Abilities and Aging: A Meta-Analysis. *Experimental Aging Research*, 40(4), 395–425.
doi:10.1080/0361073x.2014.926773
- Thacker, C., McCreight, E., Lampson, B., Sproull, R. & Boggs, D. (1981). *Alto: a personal computer*. *Computer Structures: Principles and Examples, second edition*. McGraw-Hill. 549-572.

- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), 14792–14797. doi:10.1073/pnas.94.26.14792
- Thorndike, E.L. (1911) *Animal Intelligence: Experimental Studies*. MacMillan, New York. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.55072>
- Tjia, M., Yu, X., Jammu, L. S., Lu, J., & Zuo, Y. (2017). Pyramidal Neurons in Different Cortical Layers Exhibit Distinct Dynamics and Plasticity of Apical Dendritic Spines. *Frontiers in Neural Circuits*, 11. doi:10.3389/fncir.2017.00043
- Toda, T., Parylak, S. L., Linker, S. B., & Gage, F. H. (2018). The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-018-0036-2
- Tolman, E. C., Ritchie, B. F., & Kalish, D. (1946). Studies in spatial learning. II. Place learning versus response learning. *Journal of Experimental Psychology*, 36(3), 221–229. <http://dx.doi.org/10.1037/h0060262>
- Touzani, K., Marighetto, A., & Jaffard, R. (2003). Fos imaging reveals ageing-related changes in hippocampal response to radial maze discrimination testing in mice. *European Journal of Neuroscience*, 17(3), 628–640. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02464.x
- Tramullas, M., Martínez-Cué, C., & Hurlé, M. A. (2008). Chronic administration of heroin to mice produces up-regulation of brain apoptosis-related proteins and impairs spatial learning and memory. *Neuropharmacology*, 54(4), 640–652. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.11.018>
- Tremwel, M. F., & Hunter, B. E. (1994). Effects of chronic ethanol ingestion on long-term potentiation remain even after a prolonged recovery from ethanol exposure. *Synapse*, 17(2), 141–148. <https://doi.org/10.1002/syn.890170210>
- Tropea, T. F., Kosofsky, B. E., & Rajadhyaksha, A. M. (2008). Enhanced CREB and DARPP-32 phosphorylation in the nucleus accumbens and CREB, ERK, and

-
- GluR1 phosphorylation in the dorsal hippocampus is associated with cocaine-conditioned place preference behavior. *Journal of Neurochemistry*, 106(4), 1780–1790. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05518.x
- Tsukiura, T., Fujii, T., Takahashi, T., Xiao, R., Sugiura, M., Okuda, J., ... Yamadori, A. (2002). Medial temporal lobe activation during context-dependent relational processes in episodic retrieval: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 17(4), 203–213. doi:10.1002/hbm.10068
- Tuena, C., Mancuso, V., Stramba-Badiale, C., Pedroli, E., Stramba-Badiale, M., Riva, G., & Repetto, C. (2021). Egocentric and Allocentric Spatial Memory in Mild Cognitive Impairment with Real-World and Virtual Navigation Tasks: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(1), 95–116. <https://doi.org/10.3233/JAD-201017>
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford University Press.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53:1-25.
- Turner, M. L., & Engle, R. W. (1989). Is working memory capacity task dependent? *Journal of Memory and Language*, 28(2), 127–154. doi:10.1016/0749-596x(89)90040-5
- Tversky, B., Bauer Morrison, J., Franklin, N., & Bryant, D. J. (1999). Three spaces of spatial cognition. *Professional Geographer*, 51(4), 516–524. <http://doi.org/10.1111/0033-0124.00189>
- Ungerleider, L. G. & Mishkin, M. (1982). *Two cortical visual systems*. In *Analysis of visual behavior* (ed. D. J. Ingle, M. A. Goodale & R. J.W. Mansfield), pp. 549-586. Cambridge, MA: MIT Press.
- Van der Staay, F. J., Gieling, E. T., Pinzón, N. E., Nordquist, R. E., & Ohl, F. (2012). The appetitively motivated “cognitive” holeboard: A family of complex spatial discrimination tasks for assessing learning and memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 379–403. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.07.008

- Van der Staay, F. J., van Nies, J., & Raaijmakers, W. (1990). The effects of aging in rats on working and reference memory performance in a spatial holeboard discrimination task. *Behavioral and Neural Biology*, 53(3), 356–370. doi:10.1016/0163-1047(90)90226-v
- Van Eijk, L., Hansell, N. K., Strike, L. T., Couvy-Duchesne, B., de Zubicaray, G. I., Thompson, P. M., et al. (2020). Region-specific sex differences in the hippocampus. *Neuroimage*, 215:116781.
- Van Gerven, D. J. H., Schneider, A. N., Wuitchik, D. M., & Skelton, R. W. (2012). Direct measurement of spontaneous strategy selection in a virtual morris water maze shows females choose an allocentric strategy at least as often as males do. *Behavioral Neuroscience*, 126(3), 465–478. <https://doi.org/10.1037/a0027992>
- Van Goozen, S. H. M., Cohen-Kettenis, P. T., Gooren, L. J. G., & Frijda, N. H. (1995). Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 20(4), 343–363.
- Van Wijngaarden, J. B., Babl, S. S., & Ito, H. T. (2020). Entorhinal-retrosplenial circuits for allocentric-egocentric transformation of boundary coding. *eLife*, 9, e59816. <https://doi.org/10.7554/eLife.59816>
- Vance, D. E., Graham, M. A., Fazeli, P. L., Heaton, K., & Moneyham, L. (2012). An overview of nonpathological geroneuropsychology: implications for nursing practice and research. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 44(1), 43–53. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e31823ae48b>
- Vandenberg, S. G., & Kuse, A. R. (1978). Mental rotations, a group test of threedimensional spatial visualization. *Perceptual and Motor Skills*, 47(2), 599–604. <https://doi.org/10.2466/pms.1978.47.2.599>
- Vandierendonck, A., Kemps, E., Fastame, M. C., & Szmalec, A. (2004). Working memory components of the Corsi blocks task. *British Journal of Psychology*, 95(1), 57–79. doi:10.1348/000712604322779460

- Vann, S. D., Erichsen, J. T., O'Mara, S. M., & Aggleton, J. P. (2011). Selective disconnection of the hippocampal formation projections to the mammillary bodies produces only mild deficits on spatial memory tasks: Implications for fornix function. *Hippocampus*, 21(9), 945–957. <http://doi.org/10.1002/hipo.207>
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connely, A., Van Paeschenn, W. & Mishkin M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277, 376-380.
- Vecchi, T., & Girelli, L. (1998). Gender differences in visuo-spatial processing: the importance of distinguishing between passive storage and active manipulation. *Acta Psychologica*, 1–16.
- Vein, A. (2009). Sergey Sergeevich Korsakov (1854–1900). *Journal of Neurology*, 256(10), 1782–1783. doi:10.1007/s00415-009-5289-x
- Ventura, S., Brivio, E., Riva, G., & Baños, R. M. (2019). Immersive Versus Non-Immersive Experience: Exploring the Feasibility of Memory Assessment Through 360° Technology. *Frontiers in Psychology*, 10. doi:10.3389/fpsyg.2019.02509
- Vesalius, A. (2014). *The Fabric of the Human Body. An Annotated Translation of the 1543 and 1555 Editions of "De Humani Corporis Fabrica Libri Septem"*, by D.H. Garrison and M.H. Hast. Karger International.
- Vincent, S. B. (1915). The white rat and the maze problem: The introduction of a visual control. *Journal of Animal Behavior*, 5(1), 1–24. <https://doi.org/10.1037/h0072410>
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2006). The time course of consolidation in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 32, 1436–1451.
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27, 92–114.

- Von Stülpnagel, R., & Steffens, M. C. (2012). Can active navigation be as good as driving? A comparison of spatial memory in drivers and backseat drivers. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 18(2), 162–177.
- Vorhees C. V. (1987). Maze learning in rats: a comparison of performance in two water mazes in progeny prenatally exposed to different doses of phenytoin. *Neurotoxicology and teratology*, 9(3), 235–241. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(87\)90008-0](https://doi.org/10.1016/0892-0362(87)90008-0)
- Vörös, Z., Rouet, J.F. & Pléh, C. (2009). Content Maps Help Low Spatial Capacity Users Memorize Link Structures in Hypertext. *The Ergonomics Open Journal*, 2. 10.2174/1875934300902010088.
- Voyer, D. (2011). Time limits and gender differences on paper-and-pencil tests of mental rotation: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18(2), 267–277. <https://doi.org/10.3758/s13423-010-0042-0>
- Voyer, D., Postma, A., Brake, B., et al. (2007). Gender differences in object location memory: a meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review* 14: 23–28.
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: A meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117(2), 250–270. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.117.2.250>
- Waller, D., Knapp, D., & Hunt, E. (2001). Spatial representations of virtual mazes: the role of visual fidelity and individual differences. *Human Factor*, 43(1), 147–158.
- Waller, D., Montello, D. R., Richardson, A. E. & Hegarthy, M. (2002). Orientation specificity and spatial updating of memories for layouts. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 28, 1051-1063.
- Walster, B. & Aronson, E. (1967). Effect of Expectancy of Task Duration on the Experience of Fatigue. *Journal of Experimental Social Psychology*, 3, 41-46.

- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation: An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203(380-384).
- Wang, L., & Carr, M. (2014). Working Memory and Strategy Use Contribute to Gender Differences in Spatial Ability. *Educational Psychologist*, 49(4), 261–282. doi:10.1080/00461520.2014.960568
- Wang, R.F., Crowell, J.A., Simons, D.J., Irwin, D.E., Kramer, A.F., Ambinder, M.S., Thomas, L.E., Gosney, J.L., Levinthal, B.R. & Hsieh, B.B. (2006). Spatial updating relies on an egocentric representation of space: Effects of the number of objects. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13, 281–286.
- Ward, E. V., Berry, C. J., & Shanks, D. R. (2013). Age effects on explicit and implicit memory. *Frontiers in Psychology*, 4. doi:10.3389/fpsyg.2013.00639
- Watson, J. B. (1907). Kinæsthetic and organic sensations: Their role in the reactions of the white rat to the maze. *The Psychological Review: Monograph Supplements*, 8(2), 1–101. <http://doi.org/10.1037/h0093040>
- Webster, J. G., editor (1997). *Medical Instrumentation: Application and Design*. Wiley, third edition.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Weiler, J. A., Bellebaum, C., & Daum, I. (2008). Aging affects acquisition and reversal of reward-based associative learning. *Learning & Memory*, 15(4), 190–197.
- Weisberg, S. M., & Newcombe, N. S. (2016). How do (some) people make a cognitive map? Routes, places, and working memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 42(5), 768–785. doi:10.1037/xlm0000200

- Weniger, G., & Irle, E. (2008). Allocentric memory impaired and egocentric memory intact as assessed by virtual reality in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.011>
- Weniger, G., Ruhleder, M., Wolf, S., Lange, C., & Irle, E. (2009). Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*, 47(1), 59–69. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.018
- Wenk, G.L. (2004). Assessment of spatial memory using the radial arm maze and Morris's water maze. *Current Protocols in Neuroscience* Chapter 8, Unit 8 5A.
- Whitlock, J. R., Sutherland, R. J., Witter, M. P., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2008). Navigating from hippocampus to parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(39), 14755–14762. doi:10.1073/pnas.0804216105
- Wiener S.I. & Taube, J.S. (2005) *Head Direction Cells and the Neural Mechanisms of Spatial Orientation*. MIT Press: Cambridge, MA, USA.
- Wiener, J. M., de Condappa, O., Harris, M. A., & Wolbers, T. (2013). Maladaptive bias for extrahippocampal navigation strategies in aging humans. *The Journal of neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(14), 6012–6017. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0717-12.2013>
- Wilber, A. A., Clark, B. J., Forster, T. C., Tatsuno, M., & McNaughton, B. L. (2014). Interaction of Egocentric and World-Centered Reference Frames in the Rat Posterior Parietal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(16), 5431–5446. doi:10.1523/jneurosci.0511-14.2014
- Wilkie, D. M., Carr, J. A. R., Galloway, J., Jo Parker, K., & Yamamoto, A. (1996). Some characteristics of spatial associative memory in the pigeon, *Columba livia*. *Behavioural Processes*, 38(1), 67–76. doi:10.1016/0376-6357(96)00025-3
- Wilkins, L. K., Girard, T. A., Herdman, K. A., Christensen, B. K., King, J., Kiang, M., & Bohbot, V. D. (2017). Hippocampal activation and memory performance in

- schizophrenia depend on strategy use in a virtual maze. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 268, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.07.007>
- Williams, C. L. (2012). Sex Differences in Counting and Timing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5. doi:10.3389/fnint.2011.00088
- Williams, C. L., Barnett, A. M., & Meck, W. H. (1990). Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. *Behavioral Neuroscience*, 104(1), 84–97.
- Williams, M. T., Morford, L. L., Wood, S. L., Wallace, T. L., Fukumura, M., Broening, H. W., & Vorhees, C. V. (2003). Developmental D-methamphetamine treatment selectively induces spatial navigation impairments in reference memory in the Morris water maze while sparing working memory. *Synapse*, 48(3), 138–148. <https://doi.org/10.1002/syn.10159>
- Wilson, C. G., Nusbaum, A. T., Whitney, P., & Hinson, J. M. (2018). Age-differences in cognitive flexibility when overcoming a preexisting bias through feedback. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(6), 586–594. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1398311>
- Wilson, P. N., Foreman, N., & Tlauka, M. (1996). Transfer of spatial information from a virtual to a real environment in physically disabled children. *Disability and Rehabilitation*, 18(12), 633–637. <https://doi.org/10.3109/09638289609166328>
- Wise, L. E., Varvel, S. A., Selley, D. E., Wiebelhaus, J. M., Long, K. A., Middleton, L. S., Sim-Selley, L. J., & Lichtman, A. H. (2011). delta(9)-Tetrahydrocannabinol-dependent mice undergoing withdrawal display impaired spatial memory. *Psychopharmacology*, 217(4), 485–494. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2305-5>
- Witter, M. P., Doan, T. P., Jacobsen, B., Nilssen, E. S., & Ohara, S. (2017). Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11, 46. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00046>

- Wogan, M. & Michael, D.N. (1988). A high-gain, low-noise amplifier for EEG. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 20, 22–26.
<https://doi.org/10.3758/BF03202597>
- Wolbers, T., & Hegarty, M. (2010). What determines our navigational abilities? *Trends in Cognitive Sciences*, 14(3), 138–146.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.001>
- Wood, R., Baxter, P., & Belpaeme, T. (2011). A review of long-term memory in natural and synthetic systems. *Adaptive Behavior*, 20(2), 81–103.
doi:10.1177/1059712311421219
- Woodman G. F. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(8), 2031–2046. <https://doi.org/10.3758/APP.72.8.2031>
- Xia, L., Chen, H., Dong, J., Luo, S., & Feng, L. (2021). Decline of Orientation and Direction Sensitivity in the Aging Population. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 643414. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.643414>
- Xu, D., Hao, X., Wang, Z., Duan, Y., Liu, F., Marsh, R., Yu, S., & Peterson, B. S. (2012). A Virtual Radial Arm Maze for the Study of Multiple Memory Systems in a Functional Magnetic Resonance Imaging Environment. *The International Journal of Virtual Reality: a Multimedia Publication for Professionals*, 11(2), 63–76.
- Xu, Y., Norton, S., & Rahman, Q. (2017). Sexual orientation and neurocognitive ability: A meta-analysis in men and women. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 691–696. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.06.014
- Yamazaki, Y., Fujii, S., Jia, Y., & Sumikawa, K. (2006). Nicotine withdrawal suppresses nicotinic modulation of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region. *European Journal of Neuroscience*, 24(10), 2903–2916.
doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05160.x

- Yao, D., Qin, Y., Hu, S., Dong, L., Bringas Vega, M. L., & Valdés Sosa, P. A. (2019). Which Reference Should We Use for EEG and ERP practice? *Brain Topography*. doi:10.1007/s10548-019-00707-x
- Yonelinas A. P. (2013). The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 254, 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.030>
- Yuan, L., Kong, F., Luo, Y., Zeng, S., Lan, J., & You, X. (2019). Gender Differences in Large-Scale and Small-Scale Spatial Ability: A Systematic Review Based on Behavioral and Neuroimaging Research. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13. doi:10.3389/fnbeh.2019.00128
- Zaehle, T., Jordan, K., Wüstenberg, T., Baudewig, J., Dechent, P., & Mast, F. W. (2007). The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Research*, 1137, 92–103. doi:10.1016/j.brainres.2006.12.044
- Zakzanis, K. K., Quintin, G., Graham, S. J., & Mraz, R. (2009). Age and dementia related differences in spatial navigation within an immersive virtual environment. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 15(4), CR140-CR150.
- Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2019). Aging of the frontal lobe. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, 369–389. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00020-3>
- Zarantonello, L., Schiff, S., Amodio, P., & Bisiacchi, P. (2020). The effect of age, educational level, gender and cognitive reserve on visuospatial working memory performance across adult life span. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 27(2), 302–319. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1608900>
- Zeng, N., Pope, Z., Lee, J., & Gao, Z. (2018). Virtual Reality Exercise for Anxiety and Depression: A Preliminary Review of Current Research in an Emerging Field. *Journal of Clinical Medicine*, 7(3), 42. doi:10.3390/jcm7030042

-
- Zhang, H., & Ekstrom, A. (2012). Human neural systems underlying rigid and flexible forms of allocentric spatial representation. *Human Brain Mapping, 34*(5), 1070–1087. doi:10.1002/hbm.21494
- Zhang, J.-X., Chen, X.-Q., Du, J.-Z., Chen, Q.-M., & Zhu, C.-Y. (2005). Neonatal exposure to intermittent hypoxia enhances mice performance in water maze and 8-arm radial maze tasks. *Journal of Neurobiology, 65*(1), 72–84. doi:10.1002/neu.20174
- Zhao, B. Gherri E., & Della Sala S. (2020) Age effects in mental rotation are due to the use of a different strategy. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 27*:3, 471-488, DOI: 10.1080/13825585.2019.1632255
- Zhou, S., Zhu, M., Shu, D., Du, X., Song, X., Wang, X., ... He, J. (2009). Preferential enhancement of working memory in mice lacking adenosine A2A receptors. *Brain Research, 1303*, 74–83. doi:10.1016/j.brainres.2009.09.082
- Zielinski, M. C., Shin, J. D., & Jadhav, S. P. (2019). Coherent coding of spatial position mediated by theta oscillations in the hippocampus and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience, 0106–19*. doi:10.1523/jneurosci.0106-19.2019
- Ziemek, T., Creem-Regehr, S., Thompson, W. L., & Whitaker, R. (2012). Evaluating the effectiveness of orientation indicators with an awareness of individual differences. *ACM Transactions on Applied Perception, 9*(2), 1–23. <https://doi.org/10.1145/2207216.2207218>
- Ziontz, J., Adams, J., Harrison, T., Baker, S. & Jagust, W. (2021). Hippocampal Connectivity with Retrosplenial Cortex is Linked to Neocortical Tau Accumulation and Memory Function. *The Journal of Neuroscience, 41*. JN-RM. 10.1523/JNEUROSCI.0990-21.2021.