



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS**

**ESTUDIO DE LATERALIDAD DEL ESTADO EN REPOSO EN NIÑOS**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:  
ROBERTO CAVAZOS RODRÍGUEZ

TUTOR PRINCIPAL  
DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR  
DR. JAVIER MIRANDA MARTÍN DEL CAMPO  
INSTITUTO DE FÍSICA  
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO  
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
1.1. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO .....	5
1.1.1 <i>Orígenes y propiedades de la resonancia magnética funcional</i> .....	5
1.1.2 <i>Oscilaciones intrínsecas</i> .....	9
1.1.3 <i>Análisis de Componentes Independientes</i> .....	12
1.2 REDES DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO .....	13
1.2.1 <i>Propósito y propiedades de las redes de conectividad funcional en estado de reposo</i> .....	14
1.2.2 <i>Red de modo basal (Default Mode Network)</i> .....	16
1.2.3 <i>Red de atención dorsal</i> .....	18
1.2.4 <i>Red visual primaria</i> .....	20
1.3 ESTUDIOS EN NIÑOS .....	21
1.4 ASIMETRÍAS HEMISFÉRICAS.....	23
1.5 HIPÓTESIS .....	25
<b>2. METODOLOGÍA.....</b>	<b>26</b>
2.1 JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA .....	26
2.2 OBJETIVOS GENERALES .....	27
2.3 SUJETOS .....	28
2.3.1 <i>Inclusión y exclusión</i> .....	28
2.4 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	30
2.5 ANÁLISIS DE DATOS .....	30
2.5.1 <i>Herramientas, preprocesamiento y generación de las redes funcionales en estado de reposo grupales</i> .....	30
2.5.2 <i>Generación de redes específicas a cada sujeto</i> .....	32
2.5.3 <i>Comparaciones hemisféricas</i> .....	33
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
3.1 REDES DE ESTADO EN REPOSO GENERALES OBTENIDAS A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES .....	34
3.2 RED DE MODO BASAL (DEFAULT MODE NETWORK).....	36
3.2.1 <i>Identificación</i> .....	36
3.2.2 <i>Asimetrías hemisféricas hacia la izquierda</i> .....	36
3.2.3 <i>Asimetrías hemisféricas hacia la derecha</i> .....	37
3.3 RED DE ATENCIÓN DORSAL .....	38
3.3.1 <i>Identificación</i> .....	38
3.3.2 <i>Asimetrías hacia la izquierda</i> .....	38
3.3.3 <i>Asimetrías hacia la derecha</i> .....	39
3.4 RED VISUAL LATERAL .....	41
3.4.1 <i>Identificación</i> .....	41
3.4.2 <i>Asimetrías hacia la izquierda</i> .....	41
3.4.3 <i>Asimetrías hacia la derecha</i> .....	42

3.5 RED VISUAL MEDIAL .....	44
3.5.1 Identificación .....	44
3.5.2 Asimetrías hacia la izquierda .....	44
3.5.3 Asimetrías hacia la derecha.....	44
3.6 RED DE CONTROL EJECUTIVO .....	46
3.6.1 Identificación .....	46
3.6.2 Asimetrías hacia la izquierda .....	46
3.6.3 Asimetrías hacia la derecha.....	47
3.7 RED SOMATO SENSORIAL .....	49
3.7.1 Identificación .....	49
3.7.2 Asimetrías hacia la izquierda. ....	49
3.7.3 Asimetrías hacia la derecha.....	50
<b>4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>52</b>
4.1 DISCUSIÓN.....	52
4.1.1 Red de modo basal (Default Mode Network) .....	53
4.1.2 Red de Atención Dorsal .....	53
4.1.3 Cerebro infantil.....	54
4.2 Conclusión .....	56
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>58</b>

# Capítulo 1

## 1. Introducción

Las primeras evidencias de que la actividad cerebral persiste aun cuando no hay una tarea en proceso emergió de estudios tempranos en el metabolismo cerebral. Para finales del siglo XIX ya era conocido que la actividad cerebral estaba relacionada con el flujo de sangre (James, 1890; Kennedy, Redcay, & Courchesne, 2006). Louis Sokoloff y sus colegas en 1955 usaron la técnica de oxido nitroso de Kety-Schmidt (1948) para evaluar la actividad cerebral y para su sorpresa encontraron que dicha actividad en sujetos experimentales era tan vigorosa mientras estaban en reposo como cuando estaban resolviendo problemas matemáticos complejos (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).

El fisiólogo sueco David Ingvar fue el primero en obtener algún tipo de imagen relacionada con la actividad en regiones del cerebro mientras el sujeto está en estado de reposo. Utilizó la técnica de inhalación de Xenón 133 para medir flujo sanguíneo en el cerebro (rCBF, por sus siglas en inglés de “Cerebral Blood Flow”). Ingvar y sus colegas encontraron que la región frontal presentaba una actividad incrementada en estados de reposo en comparación de otras regiones cerebrales (D. H. Ingvar, 1979; D. Ingvar, 1975).

Pero, ¿qué es el estado de reposo cerebral? A través de los años los estudios funcionales en cerebro de sujetos humanos sanos con tomografía por emisión de positrones (PET) y de resonancia magnética funcional (fMRI) han sido dirigidos a comportamientos asociados con tareas o respuestas a estímulos. Esto se logra comparando la señal resultante entre los estados de actividad o estimulado contra los estados de sin actividad o no estimulado.

Ciertas regiones cerebrales, a las cuales nos referimos como *redes de conectividad funcional en estado de reposo*, se presentan en los sujetos sanos cuando se les permite estar silenciosamente recostados, o sentados, y se les solicita no pensar en algo específico. Estas **redes de conectividad funcional en estado de reposo** (RCFR) son redes que correlacionan diferentes estructuras cerebrales que se han descrito como activas cuando se llevan a cabo tareas o respuestas a estímulos específicos, es decir que se sabe que están relacionadas con actividades funcionales específicas. El estudio de estas RCFR es un tema de gran interés en la actualidad ya que se están proponiendo como posibles

biomarcadores de desórdenes y enfermedades psiquiátricas o neurológicas. En el ser humano sano se han descrito diversas RCFR por varios grupos y algunas de ellas se han estudiado con mayor interés, una de estas redes es la red de modo basal (en inglés llamada “Default Mode Network”, DMN) Esta red se encarga de una reestructuración funcional constante, así como de estar preparada para recibir estímulos. Como ya se mencionó además de la red DMN hay otras redes que pueden detectarse en reposo, como por ejemplo, las de atención dorsal y ventral, la somato sensorial, la auditiva, la visual, entre otras.

Para sujetos cuyo desarrollo neuronal ha concluido, jóvenes y adultos, se ha visto que existe cierta lateralidad en la *DMN* (Saenger, Barrios, Martínez-Gudiño, & Alcauter, 2012; Tian, Wang, Yan, & He, 2011). Sin embargo estudios de lateralidad cerebral en sujetos menores, en particular de los niños en edad escolar es muy escasa. En particular se sabe que las RCFR existen en niños y se han descrito por distintos grupos de investigación, sin embargo estudios de la lateralidad de RCFR en niños en edad escolar no han sido efectuados.

## **1.1. Resonancia magnética funcional en estado de reposo**

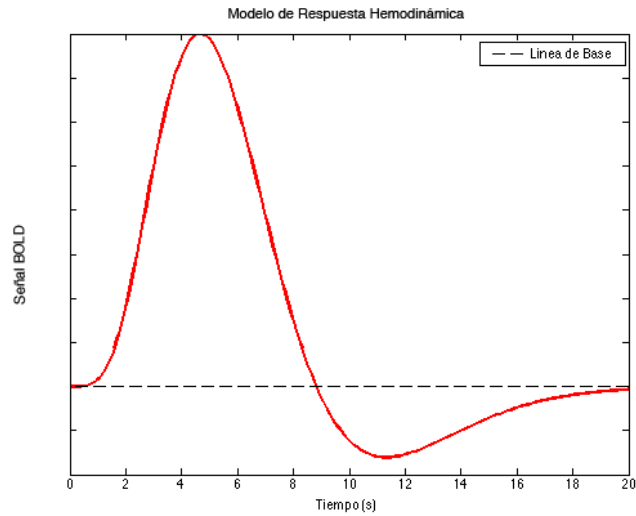
### **1.1.1 Orígenes y propiedades de la resonancia magnética funcional**

Prácticamente todos los estudios de resonancia magnética funcional, incluyendo los de estado en reposo, se basan en un parámetro endógeno a medir conocido como contraste BOLD *blood-oxygenation-level dependent* (o contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre). La idea de utilizar las

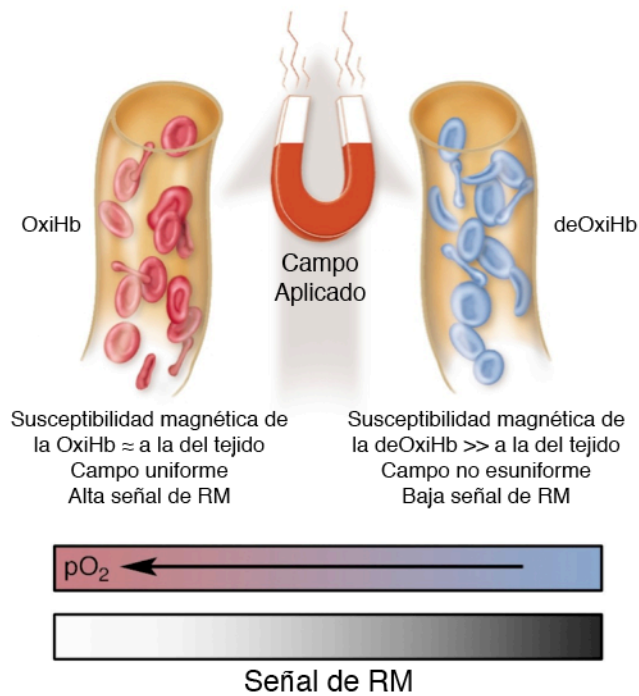
propiedades de la sangre como índices de actividad cerebral tiene más de un siglo de antigüedad. El consumo de oxígeno (acarreado por la hemoglobina), glucosa, glutamato y otros componentes aumenta cuando se incrementa el flujo sanguíneo debido a un incremento en la actividad neuronal del cerebro, estudios realizados mediante resonancia magnética mostraron que la hemoglobina desoxigenada es paramagnética y altera las propiedades locales del campo magnético en contraste con la hemoglobina oxigenada que es diamagnética, que resulta en un campo magnético más uniforme, resultando en diferencias en la señal  $T_2^*$  del tejido cercano como se ilustra en la Figura 2 (Gore, 2003). Ogawa y colegas, han dirigido estudios importantes demostrando la factibilidad del contraste BOLD (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990) usando tanto modelos *in vitro* como modelos animales. Estos resultados, en conjunto con la creciente prevalencia de los escáneres de resonancia magnética y el desarrollo de secuencias de pulsos cada vez más rápidas, llevaron a un desarrollo considerable de la imagen funcional por resonancia magnética (fMRI) en el inicio de la década de 1990. (Huettel, Song, & McCarthy, 2008)

La respuesta BOLD a la actividad neuronal (Figura 1) consiste en un retraso al inicio, un pico unos segundos después, un retorno a la base, seguido de un periodo prolongado donde la señal está por debajo de donde inicio (Logothetis, Pauls, Augath, Trinath, & Oeltermann, 2001).





**Figura 1** Gráfico simulado de la respuesta BOLD a un estímulo puntual. Se puede observar un retraso de unos cuantos segundos al inicio, un pico unos segundos después, un retorno a la base, seguido de un periodo prolongado donde la señal está por debajo de donde inicio.



**Figura 2** Ilustración que sirve como demostración de los orígenes de la señal BOLD. La diferencia entre las propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y la deoxihemoglobina crean el contraste BOLD. Tomado de Gore, 2003.

La resolución espacial de un estudio de fMRI determina la habilidad de separar regiones adyacentes con diferentes propiedades funcionales. Esto se

puede mejorar recolectando información de voxeles más pequeños, esto a cambio de una reducción en la señal BOLD. Sin embargo, la organización y propiedades de respuesta de los sistemas vasculares imponen barreras espaciales. La resolución temporal en fMRI va relacionada a la habilidad de estimar la sincronización de actividad neuronal de los cambios hemodinámicos medidos. Al utilizar tiempos de repetición cada vez más cortos se puede mejorar la resolución espacial, más la lentitud de la respuesta hemodinámica limita la habilidad de los investigadores de hacer mediciones temporales cada vez más precisas. Si la misma región del cerebro se activa rápidamente en sucesión dentro de un intervalo corto (6 segundos, aproximadamente) la respuesta hemodinámica al segundo evento es reducida en amplitud comparada con la evocada por un evento único, eso es en consecuencia a la ausencia de linealidad de la respuesta hemodinámica en la fMRI.

Debido a que los estudios de fMRI recaen en la detección de señales muy débiles en presencia de ruido considerable, es necesario un análisis estadístico cuidadoso para detectarlas, como consecuencia es necesario un diseño experimental específico, así como escoger las condiciones óptimas para llevar a cabo dicho experimento. Los tres tipos de diseños más utilizados a los que se ajustan los experimentos por fMRI, a saber, por bloques, relacionados con eventos o mixtos. En un diseño de bloques cada condición se presenta por un periodo extendido, un bloque, y los diferentes bloques de condiciones usualmente se alternan. En un diseño relacionado a eventos se presenta un estímulo a la vez en

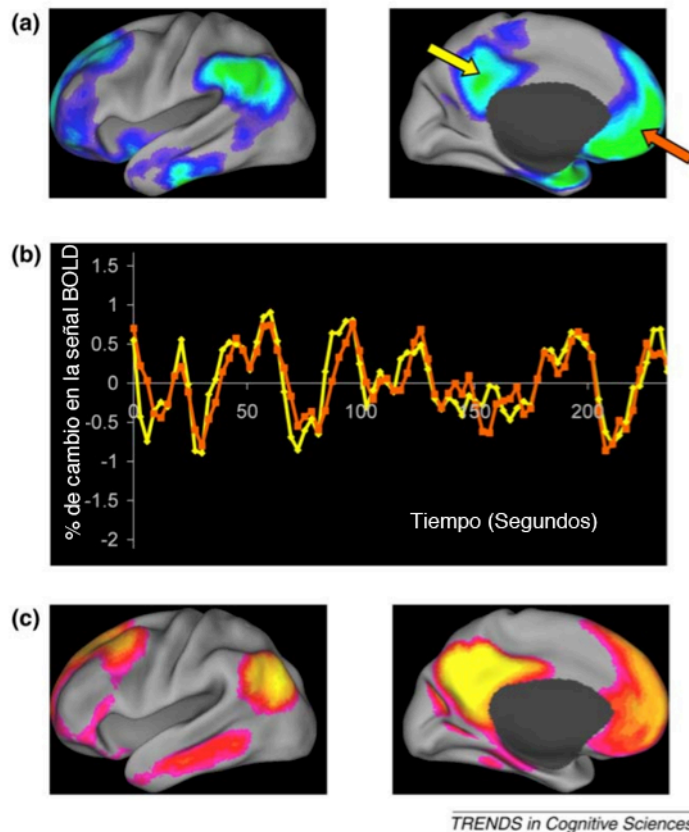
forma aleatoria. Los diseños mixtos se usan muy poco y como su nombre lo indica, combinan la presentación de bloques con el de eventos, este tipo de diseño son especialmente útiles cuando se busca distinguir entre activaciones largas y sostenidas y activaciones cortas y transitorias. Por otro lado, como ya lo mencionamos al inicio, existen experimentos sin estímulos donde la única condición es que el sujeto se relaje y no piense en algo específico, dichos estudios son los llamados experimentos de resonancia magnética de estado en reposo que se usan para determinar las RCFR. (Huettel et al., 2008)

### **1.1.2 Oscilaciones intrínsecas**

Es imposible intentar obtener información de la señal en reposo de manera como se hace en los estudios de resonancia magnética funcional tradicional, ajustando un modelo lineal. Aun y cuando los cambios en la señal se obtienen del mismo fenómeno, la oxigenación y desoxigenación de la hemoglobina, resultando en una señal BOLD, esta señal en reposo se analiza por correlación entre cada región cerebral previamente elegida debido a su interés con la señal en el resto del cerebro.

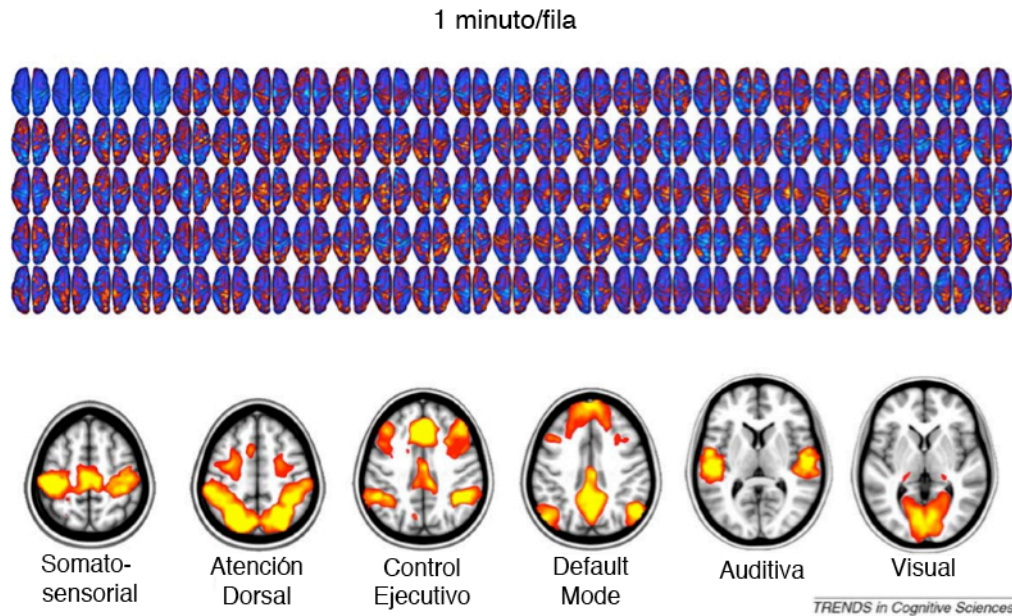
A simple vista la señal obtenida durante un estudio en estado de reposo podría parecer ruido, una señal estocástica e impredecible (Filippini et al., 2009). Tomemos como ejemplo la señal de la región marcada con la flecha naranja en la Figura 3a y 3b, pareciera que la información presentada no representa algo

específico, es diferente la que podemos decir de la señal al ser comparada con otra región, la de la flecha amarilla en la misma Figura 3, vemos como es el comportamiento de los cambios en porcentaje de la señal BOLD entre las regiones marcadas por las flechas parecen estar correlacionados. Originalmente estas correlaciones entre regiones fueron descritas por Biswal y colegas para corteza somato-sensorial y después por Greicius y colegas para la *Default Mode Network* (B. Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003). Los estudios hechos por Biswal no solo sirvieron como confirmación de que zonas conectadas anatómicamente también están conectadas de manera funcional si no que fueron un parte aguas para los estudios que conocemos hoy como de estado en reposo, debido a esto se buscaron nuevas técnicas para estudiar no solo regiones seleccionando a priori si no haciendo un análisis general.



**Figura 3** La realización de diversas tareas baja la actividad en ciertas zonas del cerebro a) estas regiones componen la llamada DMN. b) Greicius y colegas observaron correlación entre las oscilaciones de la DMN tal como Biswal lo había hecho con la corteza somato sensorial. Usando estas fluctuaciones para analizar la red como un todo revela un nivel de organización funcional c) que es similar a los decrementos de actividad en los relacionados a eventos. Tomado de Raichle, 2010

Pero, ¿qué pasa cuando no solo comparamos una región seleccionada *a priori* contra otra, sino esta región contra todas las demás? Las Figura 3 y 4 se muestran dos tipos de experimentos llevados a cabo por Raichle y colegas (Raichle, 2010), el ya mencionado de Biswal, donde una región es comparada con otra región específica (Figura 3) y un segundo tipo donde la región previamente seleccionada se compara contra todos los voxels presentes en los volúmenes en concatenación temporal (25 volúmenes por minuto durante 5 minutos).



**Figura 4** De los patrones de fluctuación de la actividad intrínseca es posible crear mapas espaciales que demuestren coherencia entre diferentes zonas del cerebro. En la parte de arriba se muestran datos obtenidos de manera continua durante 5 minutos. Los patrones de coherencia espacial mostrados en la parte de abajo se obtienen a través de el posicionamiento de una semilla en alguna región de interés y después correlacionándola con todo el cerebro. Obtenido de Raichle, 2010

Los resultados de este tipo de experimentos (Figura 4) son interesantes, más tienen sus limitantes, que sea forzoso elegir una región de interés limita los resultados.

### 1.1.3 Análisis de Componentes Independientes

El Análisis de Componentes Independientes es un método computacional estadístico utilizado para separar una señal multivariada en componentes aditivos suponiendo la independencia estadística de todas las fuentes de señal no-Gaussianas (Comon, 1994; Filippini et al., 2009). En este caso los componentes de la señal que queremos separar son los que contribuyen a la actividad de las

RCFR, obtenidos de los datos de los estudios de resonancia magnética en estado de reposo. Al aplicar esta técnica obtendremos 2 tipos de resultados, las redes de estado en reposo y componentes de ruido, los componentes de ruido pueden ser ignorados segregando únicamente las redes de interés. Es posible reconocer a aquellas componentes que contengan información fisiológica relevante de conectividad funcional al compararlas con estudios previamente hechos (Damoiseaux et al., 2006) que ha dado lugar a las llamadas RCFR.

## **1.2 Redes de conectividad funcional en estado de reposo**

El descubrimiento de las redes de estado en reposo fue totalmente accidental. Aun y cuando los estudios no eran designados para explorar estos estados libres de tarea, información relevante fue adquirida ya que al realizarse experimentos por fMRI con cualquiera de los tres tipos de diseños más utilizados (bloques, relacionado con eventos o mixtos) siempre se utiliza un estado en reposo u otros estados pasivos como control. La evidencia de la existencia de las RCFR fue cada vez más notoria debido a que los investigadores median cambios y oscilaciones en la actividad cerebral mientras los sujetos no ejecutaban una tarea específica. Zonas que pasaban de una aparente activación a una desactivación al momento de pasar al estado de tarea, así como oscilaciones coherentes en la actividad entre distintas regiones de la corteza llevaron a la descripción de las RCFR.

### **1.2.1 Propósito y propiedades de las redes de conectividad funcional en estado de reposo**

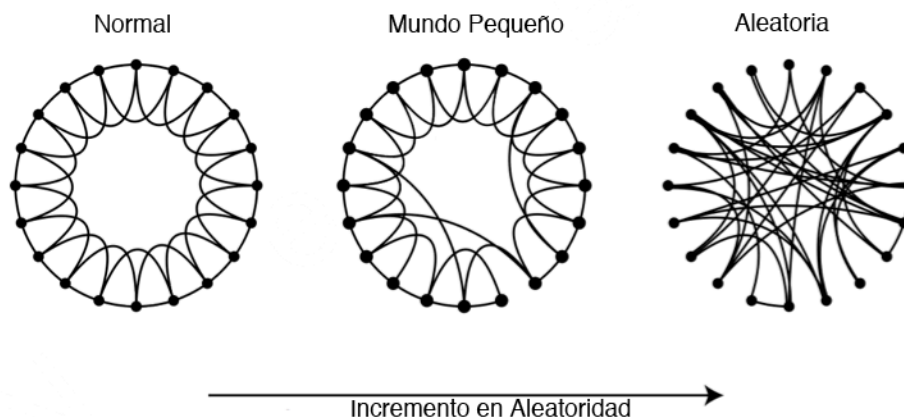
Las oscilaciones intrínsecas de las redes de estado en reposo parecieran no tener conexión directa con algún tipo de tarea, lo cual no deja claro qué tipo de función realizan en el rendimiento cognitivo, aun y cuando el traslape espacial es evidente (Christoff, Gordon, Smallwood, Smith, & Schooler, 2009). Los datos medidos por fMRI de estas oscilaciones intrínsecas pueden ser transformados en redes a través de modelos matemáticos.

El propósito existencial de las RCFR puede no quedar muy claro, la metáfora utilizada por Deco y colegas (Deco, Jirsa, & McIntosh, 2011) es una forma interesante de explicarlas, ellos comparan RCFR con un jugador de tenis que espera la respuesta del oponente, aun y cuando el jugador mencionado no está golpeando la bola este no está estático, está en constante movimiento intentando que su posición sea la que responda de la manera más adecuada a la reacción de su oponente. Las oscilaciones de la actividad intrínseca están más relacionadas con un sistema de exploración, tal y como el jugador se mueve de lado a lado, el cerebro constantemente predice configuraciones para todos los estímulos de tal manera que éstas sean óptimas para cada caso.

Se ha propuesto que estas redes de conectividad funcional están organizadas siguiendo propiedades como las de las redes de mundo pequeño



(“small-world networks”). Las propiedades de las redes de mundo pequeño, en específico las de grafos aleatorios, fueron descritas por Watts y Strogatz (Watts & Strogatz, 1998), quienes demostraron que este tipo de grafos pueden describirse con dos características específicas: un alto coeficiente de agrupamiento (cuán agrupado está un nodo con los nodos vecinos) y una baja distancia promedio de nodo a nodo (cantidad de pasos necesarios para llegar de un nodo a cualquier otro). Estas dos características no se encuentran en los otros tipos de redes, siendo los extremos una red normal y una totalmente azarosa como se muestra en la Figura 5.



**Figura 5** Ejemplo de cómo un sistema de 20 nodos va incrementando sus conexiones aleatorias y así afecta sus propiedades de agrupamiento y distancia promedio entre nodos. Las propiedades de una red de mundo pequeño son baja distancia promedio entre nodos y alto coeficiente de agrupamiento. Tomado de Watts, 1998.

Las redes cerebrales tienen cualidades de redes de mundo pequeño (Achard, Salvador, Whitcher, Suckling, & Bullmore, 2006). Las conexiones hechas en las redes por los nodos (los nodos en este caso pueden ser neuronas o regiones de la corteza) siguen las propiedades de alto coeficiente de agrupamiento

y baja distancia promedio de nodo a nodo. Dentro de estas redes también existen los llamados nodos conectores o *hubs* (centrales) la diferencia entre estos nodos conectores y los nodos ordinarios es que estos poseen un número más alto de conexiones, en redes cerebrales sería el equivalente a los centros de integración y segregación de la información (Sporns, 2010) haciéndolos centros elementales del sistema.

### **1.2.2 Red de modo basal (Default Mode Network)**

El descubrimiento de Raichle y colegas (Raichle et al., 2001) trajo grandes cambios en el estudio de la descripción de la actividad cerebral, ya que aunque era bien conocido que el cerebro se estructura en redes nunca se había descrito una red que se encuentra en su mayor actividad cuando el sujeto no estaba haciendo en específico tarea alguna, y se encuentra recostado, en estado relajado y consciente (despierto). Desde su descripción inicial en 2001 por Raichle y colegas se han replicado sus hallazgos por varios grupos en las propiedades generales de esta red llamada *Default Mode Network (DMN)*, o “red de modo basal”.

Generalmente las regiones cerebrales que se incluyen en la DMN son: el giro pre frontal, los giros cingulado anterior y posterior, el giro parietal lateral, el giro temporal inferior/medio, regiones del precuneus (Fransson & Marrelec, 2008), regiones cerebelares, núcleos talámicos y regiones en el lóbulo temporal medial

(Christian F Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Boly et al., 2008). Estas son las regiones que pueden presentar una activación con patrones congruentes presentes en sujetos sin hacer una tarea específica.

Una característica particular de esta red es que se desactiva cuando el sujeto lleva a cabo una tarea (Damoiseaux et al., 2006; Greicius, Srivastava, Reiss, & Menon, 2004; Raichle et al., 2001) y presenta su mayor actividad en estado de reposo, característica interesante y única que probablemente la ha llevado a ser la red más estudiada entre las redes en estado de reposo. Su estudio resultó en un cambio drástico en la imagenología cerebral (Raichle, 2009), ya que los estudios de este tipo de redes no están dirigidos a cómo responde el cerebro a estímulos externos para mapear áreas, delimitando zonas a partir de tareas. Esta nueva forma de estudio de imágenes en reposo, ha despertado el interés de áreas como la psiquiatría la genética, las adicciones y el proceso del neurodesarrollo, debido a que estos estudios van más enfocados a la manera en que el cerebro integra información y cómo se organiza en su estado basal.

A la *DMN* se le ha relacionado con procesos del tipo de memoria autobiográfica debido a que las regiones que componen esta red son regiones que ya han sido estudiadas en tareas de este tipo (Christoff et al., 2009; Fair et al., 2008). Las regiones de activación que se conocen por estar relacionadas con procesos de narrativa interna y autorreferencia (Gusnard, Akbudak, Shulman, & Raichle, 2001), pensamiento independiente del estímulo (Mason et al., 2007), de auto proyección (Buckner & Carroll, 2007) y teoría de la mente (Spreng & Grady,

2009) como el cíngulo posterior y el giro frontal medio, son las que hacen que se les relacione a la DMN con la memoria autobiográfica.

No porque exista un traslape en regiones significa que el proceso sea el mismo. El propósito de la DMN debe ser diferente, ya que la DMN también ha sido encontrada en primates no humanos, así como en las primeras etapas del sueño (Fukunaga et al., 2006; Vincent et al., 2007). El propósito biológico de la DMN parece estar más relacionado con otros aspectos, como la capacidad de reorganizar la conectividad funcional bajo las restricciones estructurales existentes y predecir las configuraciones funcionales óptimas ante cualquier estímulo para así facilitar el procesamiento de la información obtenida del exterior (Deco et al., 2011).

La información acerca de la DMN, en su mayoría, esta relacionada con desordenes neurológicos como el Alzheimer (Greicius et al., 2004; Sorg et al., 2007), Parkinson (van Eimeren, Monchi, Ballanger, & Strafella, 2009), esquizofrenia (Swanson et al., 2011) y autismo (Assaf et al., 2010). Otros estudios están enfocados en la maduración de la red (Fair et al., 2008) y el neurodesarrollo, la arquitectura funcional común a través de metaanálisis (B. B. Biswal et al., 2010) y la heredabilidad (Glahn et al., 2010).

### **1.2.3 Red de atención dorsal**

Para explicar la red de atención dorsal hay que tomar en cuenta que la atención no es una función unitaria, la limitación de recursos y la necesidad de

selección surge en diferentes niveles del procesamiento y diferentes dominios de la cognición, incluyendo percepción, acción, lenguaje y memoria (Allport, 1993; Pashler, 1999). Una gran ventaja ha sido el reconocimiento de diferentes sistemas/mecanismos neurales cuya función es mediar diferentes aspectos de la atención (Posner & Petersen, 1990). Una de las formas de atención más estudiada es la orientada a estímulos visuales. Con base en estudios de comportamiento, neuroimagen, lesiones y electrofisiológicos, se ha propuesto un modelo que sugiere que diferentes operaciones atencionales son llevadas a cabo durante la orientación sensorial por dos sistemas fronto parietales diferentes, uno de atención dorsal y el otro de atención ventral.

El sistema dorsal es bilateral y está compuesto por el surco interparietal y la unión de los surcos pre central y superior frontal en cada hemisferio. Está involucrado en orientación voluntaria y muestra un aumento en la actividad después de que se le presenten señales que indican dónde, cuándo o en qué debe dirigir su atención (Astafiev et al., 2003; Corbetta, Kincade, Ollinger, McAvoy, & Shulman, 2000).

El sistema ventral está lateralizado hacia la izquierda y está compuesto de la unión temporal parietal derecha y la corteza frontal ventral. Este sistema muestra incrementos de actividad durante la detección de objetivos salientes, especialmente cuando aparecen en locaciones inesperadas (Astafiev, Stanley, Shulman, & Corbetta, 2004; Kincade, Abrams, Astafiev, Shulman, & Corbetta, 2005).

Para un revisión detallada a cerca de las redes de atención se sugiere revisar el material de Corbetta y Shulman (Corbetta & Shulman, 2002).

#### **1.2.4 Red visual primaria**

La región de la corteza visual primaria está conectada tanto anatómicamente como funcionalmente, es la región visual más estudiada del cerebro. En todos los mamíferos está localizada en el polo posterior de la corteza occipital (corteza responsable de procesar los estímulos visuales). Es la región cortico visual más simple. Está altamente especializada en el procesamiento de objetos en movimiento y estáticos, y es excelente en reconocimiento de patrones.

La corteza visual primaria recibe fibras desde el núcleo geniculado. Estas fibras se originan en la retina, hacen sinapsis en el núcleo geniculado lateral y llevan la información a la corteza visual por medio de las radiaciones ópticas. Cada corteza visual recibe fibras desde la mitad ipsilateral de cada retina que contiene información de la mitad contralateral del campo visual. Las proyecciones de la retina a la corteza visual están organizadas de tal manera que las fibras maculares ocupan la parte posterior de la corteza visual, mientras las fibras periféricas retinales la parte anterior. Las fibras que se originan en la mitad superior de la retina terminan en al parte superior de la corteza visual, aquellas provenientes de la mitad inferior terminan en la parte inferior. La región ocupada por las reflexiones provenientes de la macula es desproporcionadamente grande en comparación a el

área relativa en la retina, como es sabido, esta región es de alta importancia para la una visión adecuada. (Afifi & Bergman, 1997)

### **1.3 Estudios en niños**

Los estudios en niños, relacionados con redes de estado en reposo son limitados, esto es debido a varios factores, siendo el principal que es difícil conseguir sujetos infantiles sanos para utilizar como control. Sin embargo los estudios que existen actualmente son muy interesantes y aportan información relevante con el neurodesarrollo.

Basados en de maduración de la DMN con fundamentos en la teoría de grafos, Fair y colegas encontraron que la conectividad funcional que existente entre las regiones del la DMN para niños es muy escasa en comparación con la de adultos (Fair et al., 2008).

Las diversas similitudes y diferencias han sido descritas para la DMN entre niños y adultos (Thomason et al., 2008). Thomason y colegas describen regiones que muestran ambos decrementos relacionados a tareas y actividad intrínseca en el reposo en niños, así como documentan que las desactivaciones inducidas por tarea y la actividad de la DMN en niños comparten sustratos neurales.

En un estudio realizado en 18 niños de 5 a 8 años de edad por de Bie y colegas, se lograron identificar 14 redes asociadas con regiones procesamiento visual y auditivo, control de atención, control motor, memoria y la DMN. La mayoría de las redes encontradas tuvieron una organización funcional robusta muy

parecida a la encontrada en los patrones de adultos. Más sin embargo en redes involucradas en procesos cognitivos de alto nivel, como la DMN, se encontraron características de inmadurés, revelando patrones incompletos que indican una conectividad funcional menos desarrollada. Concluyeron que la DMN y otras redes de estado en reposo pueden ser detectadas aun cuando se encuentren en un estado inmaduro (de Bie et al., 2012).

Gordon y colegas, en un estudio combinado de conectividad funcional e integridad de materia blanca, encontraron que hay una correlación entre la relación positiva funcional de la corteza pre frontal medial y la corteza cingulada posterior con la anisotropía fraccional de toda la corteza cingulada en su conjunto, esta relación positiva está moderada por la edad de los sujetos siendo más fuerte cuando los niños son mayores (Gordon et al., 2011). Resultados parecidos, incluyendo morfometría basada en voxels, fueron encontrados por Supekar y colegas en estudio similar (Supekar et al., 2010)

Zhong y colegas encontraron cambios neuroanatómicos en forma de adelgazamiento de la corteza que se expresan sobre regiones bilateral frontal, parietal y occipital. Estas regiones están comprometidas con 3 redes funcionales: somato sensorial y auditiva, control ejecutivo y la DMN. Además encontraron que la memoria de trabajo y la respuesta a la inhibición solo están asociadas con conectividad funcional regional, pero no con organización topológica de las redes mencionadas. (Zhong et al., 2013)



Existen estudios donde se examinaron diferencias entre la conectividad funcional del putamen entre niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y niños sanos (Cao et al., 2009). Cao y colegas realizaron diferentes comparaciones entre niños sanos y los niños con ADHD, algunas de ellas con resultados interesantes, en la comparación grupal en el putamen los niños con ADHD mostraron decrementos de conectividad funcional relativo a los controles.

Así mismo existen estudios hechos en niños prematuros (Damaraju et al., 2010), con epilepsia (Widjaja, Zamyadi, Raybaud, Snead, & Smith, 2012) y autismo (Lynch et al., n.d.). Hasta la fecha no existe un estudio que describa la lateralidad en forma general de sujetos infantiles sanos.

#### **1.4 Asimetrías hemisféricas**

Ya existen en la literatura estudios sobre asimetrías hemisféricas, más ninguno parecido al enfoque de este trabajo. En un estudio de diferencias hemisféricas y de género en propiedades de redes de mundo pequeño llevado a cabo por Tian y colegas, mostraron que las propiedades nodales regionales para regiones como el cíngulo anterior y el giro frontal superior, regiones que han sido reportadas como partes de la DMN (Fox & Raichle, 2007; Greicius et al., 2003), no son simétricas (Tian et al., 2011).

Yan y colegas llevaron a cabo un estudio para encontrar asimetrías hemisféricas en la división cognitiva de la corteza del cíngulo anterior (ACC-cd). La

ACC-cd izquierda y derecha mostraron diferencias significativas en los patrones de conectividad en varias regiones cerebrales, incluyendo la corteza dorso lateral prefrontal, el lóbulo inferior parietal, el lóbulo superior parietal y la corteza cingulada posterior dorsal en su corteza cerebral ipsilateral, así mismo la amígdala cerebelosa y lóbulo inferior semilunar en su hemisferio contralateral cerebelar. Se encontró para estas áreas una conectividad significativamente más grande para el ACC-cd en el hemisferio derecho que el izquierdo (Yan et al., 2009). Liu y colegas en un estudio similar, compararon la conectividad funcional entre pares de semillas en regiones contra e ipsilaterales describiendo asimetrías hacia la izquierda a lo largo de la línea media cerebral.

La mayoría de los estudios reportan asimetrías en regiones de la DMN, mas el estudio de Saenger y colegas lo hizo de una manera más general. En este estudio (Saenger et al., 2012) compararon la conectividad funcional entre hemisferios de tres grupos diferentes. En sus resultados, las asimetrías en conectividad funcional que se presentaron consistentes entre grupos fueron el giro cingulado posterior y el precuneus, mostrando mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo.

## **1.5 Hipótesis**

Mediante la técnica de resonancia magnética funcional en estado de reposo es posible encontrar las principales redes de conectividad funcional en estado de reposo en niños entre 7 y 9 años. Existen asimetrías hemisféricas en diversas redes de conectividad funcional en estado reposo.

# Capítulo 2

## 2. Metodología

### 2.1 Justificación y relevancia

Las redes de estado en reposo están descritas detalladamente en sujetos humanos adultos control, más no es el mismo caso en niños, en el caso de sujetos menores de edad es muy poca la información que se ha recolectado en redes de conectividad funcional.

Al igual que en los humanos adultos, en los sujetos menores de edad la red *DMN* es importante ya que esta red, como se ha mencionado antes, constituye las regiones que están activas durante la ausencia de una tarea específica y que de este estado el cerebro pasa a un estado enfocado para la solución de una tarea específica.

Recientemente se ha demostrado que en el cerebro del adulto las redes de conectividad funcional en estado de reposo (RCFR) muestran cierta lateralidad, y la carencia de simetría de esta red puede estar relacionada con el desarrollo neuronal. Debido a la poca información que existe acerca de la RCFR para niños todavía no se sabe si esta tiene una lateralidad o no (Kennedy et al., 2006).

Es importante describir con detalle la RCFR en sujetos menores debido a que tiene una alta relevancia con las enfermedades cerebrales. Evidencia de que en enfermedades como el autismo, la esquizofrenia, y el Alzheimer las RCFR presentan diferencias funcionales al ser comparadas con sujetos control (Buckner et al., 2005; Fransson, 2005; Kennedy et al., 2006). También se cree que los desórdenes en las redes del estado en reposo puedan estar asociadas con diversas enfermedades mentales. Es necesario estudiar con detalle las RCFR para comprender mejor estas enfermedades mentales y poder determinar si estas RCFR pueden ser usadas como biomarcadores.

## **2.2 Objetivos generales**

Encontrar las principales redes neuronales de estado en reposo en niños entre 7 y 9 años mediante el uso del Análisis de Componentes Independientes en imágenes ponderadas a BOLD, obtenidas en estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo. Una vez encontradas dichas redes se pretende determinar cuales de ellas presentan lateralidad hemisférica.

## **2.3 Sujetos**

Para el presente estudio se consideraron sujetos menores de edad diestros y sanos. El intervalo de edad de los sujetos se escogió desde los 7 a los 9 años de edad. Todos los padres o tutores de los participantes firmaron una carta de consentimiento informado y participaron en entrevistas, siguiendo el protocolo revisado y autorizado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM. A todos los participantes se les mostró el instrumento antes de ejecutar cualquier estudio y así mismo se les permitió escuchar el instrumento durante el funcionamiento, también se les informó con toda claridad que si no deseaban participar no serían obligados aunque sus padres desearan que ellos participaran.

A todos los participantes se les aplicó la entrevista del examen de neurodesarrollo infantil ENI (Matute, Rosselli, & Ardila, 2007) también se les aplicó un examen exploratorio de desarrollo visomotor (Bender, 1985) para descartar problemas visomotores asociados a problemas neurológicos. También se les practicó una exploración general médica y una entrevista clínica. Estos exámenes se llevaron a cabo por miembros del grupo de investigación.

### **2.3.1 Inclusión y exclusión**

Todos los sujetos que participaron debieron cumplir con los siguientes requisitos:

- Presentar un desarrollo normal, sin desordenes neurológicos, ni físicos.

- Mostrar un peso e índice de masa corporal promedio a la edad de la población que representan.
- Mostrar conducta normal y desarrollo intelectual dentro del intervalo de la edad y sexo.
- No sufrir de claustrofobia.
- Resistir el ruido y apariencia del instrumento.
- No tener implante metálico alguno, ni implante coclear, así como residuo ferroso alguno en el cuerpo.
- No tener marcapasos.
- Mostrar abiertamente la intención de participar, sin coerción alguna y además tener el consentimiento informado de sus dos padres o tutores.

Se excluyó a aquellos sujetos que no contestaron las entrevistas ni contaban con el consentimiento informado de sus dos padres o tutores, o por razones resultado de las entrevistas no cumplan con las calificaciones de normalidad o mostraron algún hallazgo médico o neurológico. En los casos que se presentó algún hallazgo radiológico, el sujeto y sus padres fueron referidos al personal médico de la Unidad de Resonancia Magnética (URM) del Instituto de Neurobiología (INB), se complementó el estudio con imágenes de carácter clínico y se les entregó un informe radiológico completo. Con esta información el médico radiólogo de la URM del INB refirió a los padres o tutores a un médico especialista del sector salud o privado según solicitaron los padres o tutores.

## **2.4 Adquisición de imágenes**

Todos los estudios de RM se realizaron en un instrumento G. E. Discovery MR750 de 3.0 Teslas, de 32 canales usando la antena de cabeza modular de 32 canales, los estudios funcionales para estimar las redes en reposo se adquirieron utilizando técnicas EPI ponderadas a BOLD de TR/TE = 2000/35 ms, en matriz de 64x64 vóxeles con una ventana de captura (FOV) de 256 mm, y cortes de 4mm de espesor, resultando en una resolución espacial de 4x4x4 mm<sup>3</sup> adquiriendo 120 volúmenes. También se obtuvo una serie ponderada a T1 utilizando la técnica 3D-SPGR en voxels isométricos con resolución de 1x1x1 mm<sup>3</sup>, para ser utilizada como imagen de referencia anatómica. Para descartar posibles hallazgos radiológicos también se obtuvo un volumen de alta resolución ponderado a T2 en la misma localización que los cortes funcionales. Se ejecutaron más de 69 estudios utilizando estos parámetros.

## **2.5 Análisis de datos**

### **2.5.1 Herramientas, preprocesamiento y generación de las redes funcionales en estado de reposo grupales**

Se utilizó el software FSL 4.1.6 (Smith et al., 2004) para analizar los datos en este estudio, el cual está especializado en el análisis de imágenes de resonancia magnética (en específico el sistema nervioso central) y cuenta con diversas herramientas útiles.



El preprocesamiento consistió en una extracción del cerebro de las imágenes obtenidas en los estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo utilizando la herramienta BET (Brain Extraction Tool) de FSL (Smith, 2002), un suavizado espacial utilizando un kernel gaussiano de 6mm, un filtrado temporal de pasa altas, con la herramienta MCFLIRT (Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool) de FSL (Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002) se llevó a cabo la corrección de movimiento y la transformación lineal al espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (Montreal Neurological Institute, MNI) (Evans et al., 1992). Para evitar sesgos en los resultados obtenidos a través de estos métodos se decidió usar un cerebro plantilla base diferente al que se usa usualmente, en este caso se decidió utilizar la plantilla pediátrica desarrollada en el MNI por Fonov y colegas (Vladimir Fonov et al., 2011; VS Fonov, Evans, McKinstry, Almlí, & Collins, 2009). Al terminar el preprocesamiento cincuenta de los estudios (28 mujeres) fueron los que pasaron tanto la inspección visual (que consistió en detección de anomalías en las imágenes o artefactos) como el criterio de movimiento. Se decidió que todo estudio de resonancia magnética funcional en estado de reposo que según el resultado del MCFLIRT haya tenido un movimiento mayor a 6 mm fuera excluido, existe evidencia de que el movimiento en estos estudios concluye en correlaciones falsas y sistemáticas, con un efecto importante en poblaciones jóvenes (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012) (Satterthwaite et al., 2012)(Van Dijk, Sabuncu, & Buckner, 2012)

El Análisis de Componentes Independientes de los datos fue llevado a cabo con el herramienta de FSL llamado MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) (C F Beckmann & Smith, 2005; Christian F Beckmann & Smith, 2004; Hyvarinen, 1999). Los datos previamente preprocesados se concatenan temporalmente en un gran volumen 4D al cual se le aplican los algoritmos de segregación de MELODIC. Las redes generales de conectividad funcional en estado de reposo obtenidas son el resultado de la segregación de las diferentes patrones temporales obtenidas del volumen 4D general. Cada uno de los resultados obtenidos representa, ya sea una de las RCFR, algún tipo de movimiento o ruido. Fueron 22 los resultados obtenidos de las cuales se pudieron identificar 8 RCFR de importancia, consistiendo en: la *Default Mode Network*, la Red de Atención Dorsal, la Red Visual Lateral, la Red Visual Medial, la Red de Control Ejecutivo, la Red Somato Sensorial, la Red Dorsal Izquierda y la Red Dorsal Derecha. A todas las redes con excepción de las Redes Dorsales Izquierda y Derecha se les realizó el análisis de lateralidad.

### **2.5.2 Generación de redes específicas a cada sujeto**

Para la generación de las redes específicas a cada sujeto se utilizaron las redes de estado en reposo seleccionadas así como la lista de sujetos, estas redes fueron insertadas en el algoritmo de regresión dual creado por Filippini y sus colegas (Filippini et al., 2009). Las dos partes de las cuales se compone esta regresión son:

- Una regresión de los mapas espaciales grupales hacia la serie de datos 4D de cada sujeto para obtener un set de cursos temporales.
- Una regresión de esos cursos temporales a la misma serie de datos 4D para obtener los mapas espaciales específicos para cada sujeto.

### **2.5.3 Comparaciones hemisféricas**

Se generaron dos grupos de redes específicas a cada sujeto, uno con las redes obtenida directamente de la regresión dual y otro con estas mismas redes invertidas en el eje de las  $x$  (izquierda-derecha) quedando como espejo de la original, para así poder hacer una comparación hemisférica. Se hizo una prueba  $t$  de Student pareada con comparación voxel por voxel, entre los mapas invertidos y los originales. Las diferencias entre los mapas fueron enmascaradas dentro de cada red obtenida de la concatenación temporal general.

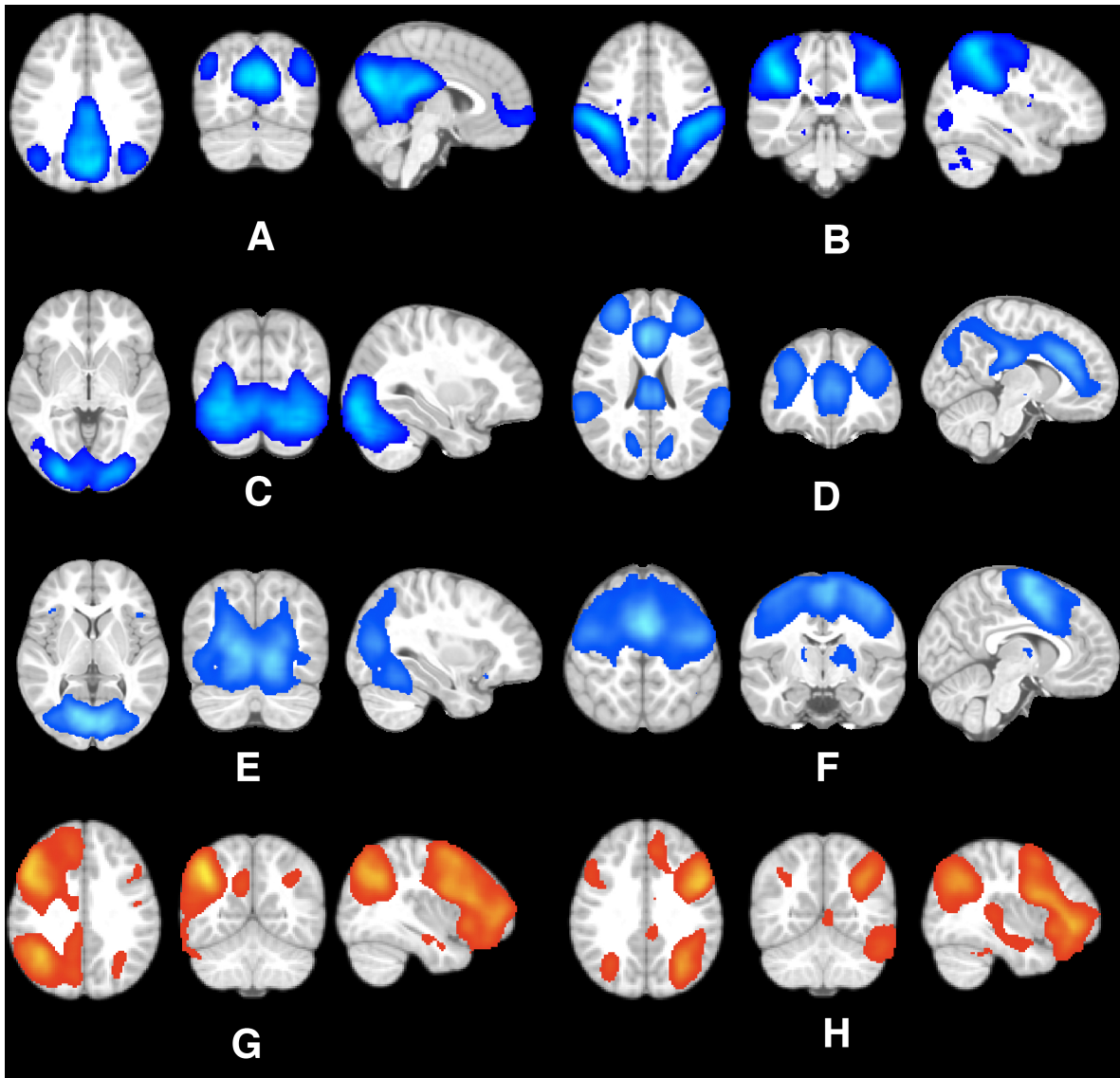
# Capítulo 3

## 3. Resultados

### 3.1 Redes de estado en reposo generales obtenidas a través del Análisis de Componentes Independientes

Utilizando los algoritmos de MELODIC para hacer un Análisis de Componentes independientes se detectaron mapas de diversas redes de estado en reposo así como algunos mapas considerados como ruido. De las 22 resultados obtenidos 8 de ellos fueron consideradas de interés, debido a que son RCFR, siendo estas: la Default Mode Network, la Red de Atención Dorsal, las Redes Visuales Lateral y Medial, Red de Control Ejecutivo, Red Somato Sensorial, Sistema Dorsal Izquierdo y Sistema Dorsal Derecho. La prueba de lateralidad no incluyó a las Redes de Sistema Dorsal. Estas redes son consistentes en su

extensión espacial con redes estado en reposo previamente reportadas. En la Figura 6 se muestran las 8 redes encontradas en el análisis.

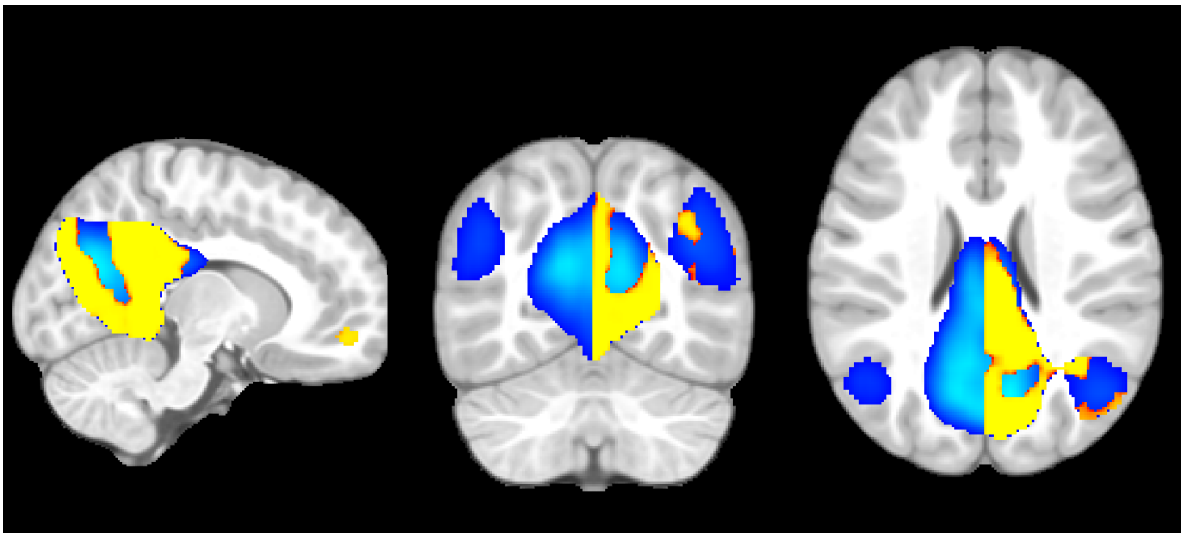


**Figura 6** Redes de estado en reposo de los niños. A) Default Mode Network, B) Red de Atención Dorsal, C) Red Visual Lateral, D) Red de Control Ejecutivo, E) Red Visual Medial, F) Red Somato Sensorial, G) Sistema Dorsal Derecho y H) Sistema Dorsal Izquierdo. Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI

## 3.2 Red de modo basal (Default Mode Network)

### 3.2.1 Identificación

La DMN fue identificada entre las redes segregadas, las áreas de activación de esta fueron: el cíngulo posterior, el cíngulo anterior, el giro frontal medial, el giro frontal, superior el cúneo y el precúneo.



**Figura 7** Asimetrías hemisféricas en la Default Mode Network. Las diferencias se muestran en la escala rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI

### 3.2.2 Asimetrías hemisféricas hacia la izquierda

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo pertenecientes a la DMN fueron: el giro frontal medial, el cíngulo anterior, el cúneo y el precúneo. Las asimetrías pueden ser observadas con detalle en la *Figura 7* y la *Tabla 1*.

### 3.2.3 Asimetrías hemisféricas hacia la derecha

En el caso de la Default Mode Network no fueron encontradas asimetrías hacia el hemisferio izquierdo del cerebro.

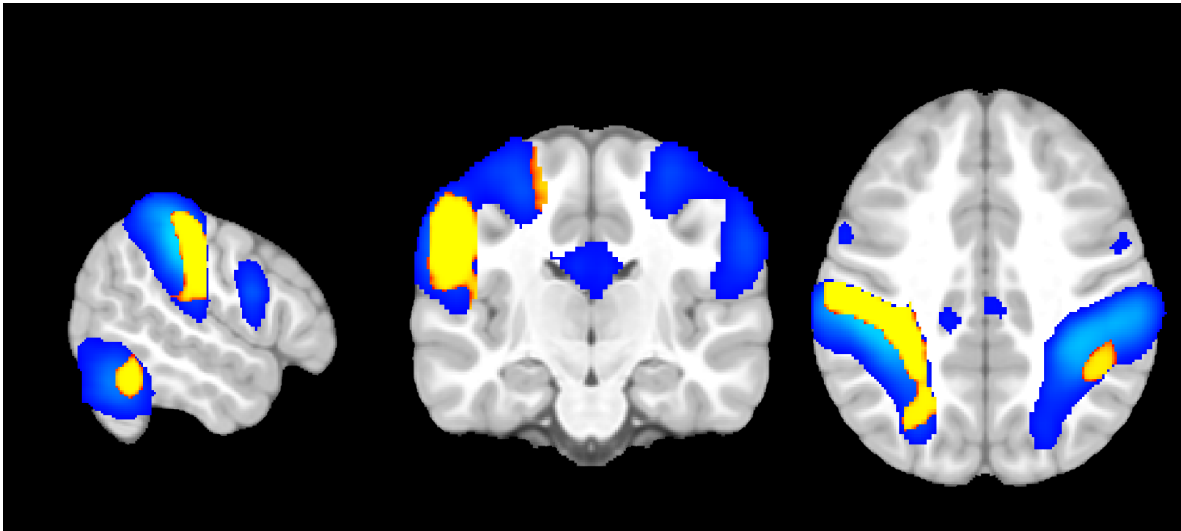
Asimetrías Hemisféricas	Lóbulo	Giro/Región	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>DMN</b>							
<i>HI&gt;HD</i>	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	n/a	-11.27	52.61	-0.62	0.995
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	10	-10.36	46.57	4.42	0.989
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	10	-6.5	62.05	0.02	0.997
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	10	-5.57	61.7	5.43	0.996
	Lóbulo Límbico	Cíngulo Anterior	10	-13.17	48.95	-2.68	0.997
	Lóbulo Límbico	Cíngulo Anterior	10	-2.74	54.55	-2.25	0.985
	Lóbulo Occipital	Cúneo	19	-9.05	-86.92	37.36	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-9.04	-77.91	45.19	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-8	-56.72	41.14	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-4.24	-60.77	44.52	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-2.33	-58.66	41.05	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-2.31	-54.75	39.5	0.999

**Tabla 1** Coordenadas de máximos locales (1 – p corregida) de las regiones de la Default Mode Network que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional. *HI>HD*: Mayor conectividad en el hemisferio izquierdo. *HD>HI*: Mayor conectividad en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas de Talairach.. n/a, no aplica, dicha región no es referida a un área de Brodmann

### 3.3 Red de Atención Dorsal

#### 3.3.1 Identificación

La Red de Atención dorsal fue identificada entre las redes segregadas, las áreas de activación de esta fueron: el cíngulo anterior y posterior, el giro cingulado, el giro frontal inferior, el giro occipital inferior, el giro frontal medial, el giro precentral, el giro fusiforme, el lóbulo parietal inferior, el lóbulo parietal superior, ínsula, tálamo, declive, caudado y la amígdala cerebelosa.



**Figura 8** Asimetrías hemisféricas en la Red de Atención Dorsal. Las diferencias se muestran en la escala rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.

#### 3.3.2 Asimetrías hacia la izquierda

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo pertenecientes a la Red de Atención Dorsal fueron: el giro temporal superior la ínsula y el lóbulo parietal inferior.



### 3.3.3 Asimetrías hacia la derecha

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho pertenecientes a la Red de Atención Dorsal fueron: el giro postcentral, el giro fusiforme, el giro temporal inferior, el lóbulo parietal superior y el declive. Las asimetrías pueden ser observadas con detalle en la *Figura 8* y la *Tabla 2*.

Asimetrías Hemisféricas	Lóbulo	Giro/Región	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>RAD</b>							
<i>HI&gt;HD</i>	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Inferior	40	-56.24	-41.71	50.87	0.998
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Inferior	40	-53.42	-42.2	58.09	0.996
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Inferior	40	-46.77	-46.78	39.74	0.997
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Inferior	40	-45.82	-48.45	36.02	0.997
	Sub Lobular	Ínsula	13	-37.25	-45.7	21.77	0.997
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	13	-39.15	-47.7	23.44	0.998
<i>HD&gt;HI</i>	Lóbulo Posterior	Declive	n/a	48.02	-51.37	-19.69	0.999
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Superior	6	20.5	-12.63	62.28	0.999
	Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	7	11.8	-56.85	70.21	0.999
	Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	7	16.52	-57.01	72.04	0.999
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Superior	7	20.31	-65.71	58.83	0.999
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Superior	7	22.19	-67.74	60.52	0.999
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Superior	7	24.09	-65.86	60.65	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Fusiforme	37	49.91	-51.5	-17.88	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Fusiforme	37	51.81	-49.5	-19.55	0.999

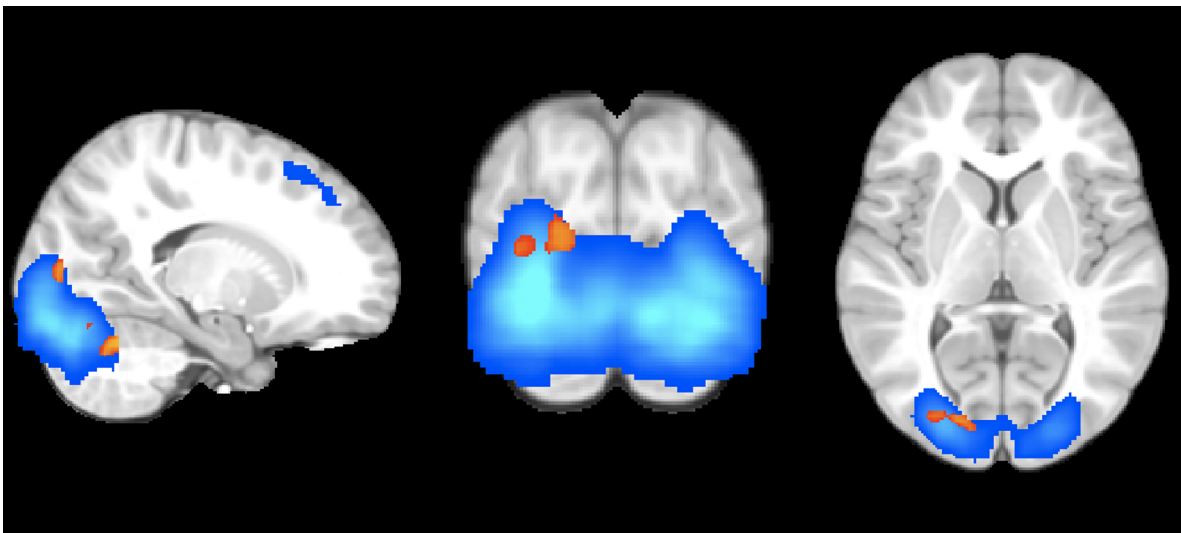
Lóbulo Temporal	Giro Fusiforme	37	53.7	-49.64	-17.73	0.999
Lóbulo Temporal	Giro Fusiforme	37	55.59	-49.77	-15.92	0.999
Lóbulo Temporal	Giro Temporal Inferior	20	51.79	-51.75	-14.26	0.999

**Tabla 2** Coordenadas de máximos locales ( $1 - p$  corregida) de las regiones de la Red de Atención Dorsal que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional.  $HI > HD$ : Mayor conectividad en el hemisferio izquierdo.  $HD > HI$ : Mayor conectividad en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas de Talairach. n/a, no aplica, dicha región no es referida a un área de Brodmann

## 3.4 Red Visual Lateral

### 3.4.1 Identificación

La Red Visual Lateral fue identificada entre las redes segregadas, las áreas de activación de esta fueron: el giro fusiforme, el giro occipital medial, el giro frontal medial, el giro cingulado, giro frontal superior, giro parahipocampal y declive.



**Figura 9** Asimetrías hemisféricas en la Red Visual Lateral. Las diferencias se muestran en la escala rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.

### 3.4.2 Asimetrías hacia la izquierda

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo pertenecientes a la Red Visual Lateral fueron: el giro inferior occipital, el giro fusiforme y el vermis tuber

### 3.4.3 Asimetrías hacia la derecha

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho pertenecientes a la Red Visual Lateral fueron: el giro lingual, el cúneo, la úvula, la amígdala cerebelosa, el declive y el vermis tuber. Las asimetrías pueden ser observadas con detalle en la *Figura 9* y la *Tabla 3*.

Asimetrías Hemisféricas	Lóbulo	Giro/Región	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>RVL</b>							
<i>HI&gt;HD</i>	Lóbulo Occipital	Giro Inferior Occipital	18	-35.44	-91.14	-11.94	0.975
	Lóbulo Occipital	Giro Fusiforme	18	-24.09	-96.7	-15.85	0.978
	Lóbulo Posterior	Tuber	n/a	-35.42	-92.58	-19.27	0.95
<i>HD&gt;HI</i>	Lóbulo Anterior	Dentado	n/a	19.62	-56.46	-25.63	0.991
	Lóbulo Occipital	Giro Lingual	17	15.66	-82.92	1.58	0.977
	Lóbulo Occipital	Cúneo	17	17.55	-81.28	5.32	0.978
	Lóbulo Occipital	Giro Lingual	18	27.06	-75.09	-3.27	0.978
	Lóbulo Posterior	Úvula	n/a	6.35	-65.59	-29.92	0.983
	Lóbulo Posterior	Amígdala Cerebelosa	n/a	8.27	-59.8	-31.34	0.986
	Lóbulo Posterior	Declive	n/a	13.89	-68.13	-20.99	0.95
	Lóbulo Posterior	Declive	n/a	15.77	-68.38	-17.38	0.95
	Lóbulo Posterior	Declive	n/a	17.68	-64.6	-17.12	0.951
	Lóbulo Posterior	Amígdala Cerebelosa	n/a	30.99	-59.88	-33.02	0.989

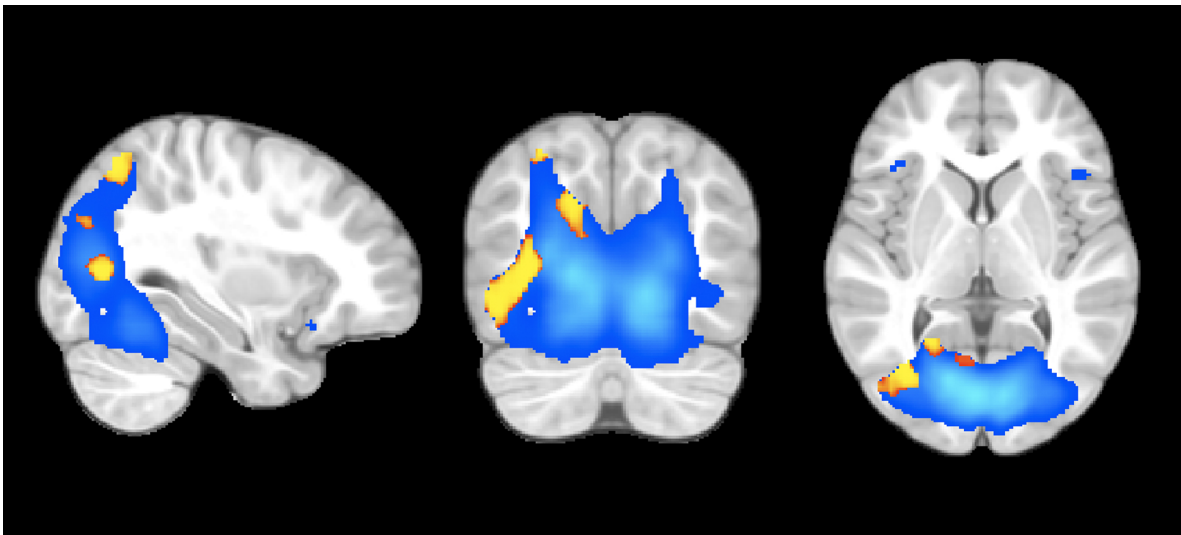
Lóbulo Posterior	Tuber	n/a	32.86	-62.03	-29.53	0.989
Lóbulo Posterior	Amígdala Cerebelosa	n/a	36.67	-58.04	-32.86	0.989
Lóbulo Posterior	Declive	n/a	38.5	-63.01	-15.08	0.96

**Tabla 3** Coordenadas de máximos locales ( $1 - p$  corregida) de las regiones de la Red Visual Lateral que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional.  $HI > HD$ : Mayor conectividad en el hemisferio izquierdo.  $HD > HI$ : Mayor conectividad en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas de Talairach. n/a, no aplica, dicha región no es referida a un área de Brodmann

## 3.5 Red Visual Medial

### 3.5.1 Identificación

La Red Visual Medial fue identificada entre las redes segregadas, las áreas de activación de esta fueron: el giro frontal inferior, el giro precentral, el giro frontal medial, el cíngulo anterior, el cúneo, el declive y el lóbulo paracentral.



**Figura 10** Asimetrías hemisféricas en la Red Visual Medial. Las diferencias se muestran en la escala rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.

### 3.5.2 Asimetrías hacia la izquierda

En el caso de la Red Visual Medial no fueron encontradas asimetrías hacia el hemisferio izquierdo del cerebro.

### 3.5.3 Asimetrías hacia la derecha

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho pertenecientes a la Red Visual Medial fueron: el giro lingual, el giro

parahipocampal, el lóbulo superior parietal, el precúneo, el cúneo, el culmen, el culmen de Vermis y el fastigio. Las asimetrías pueden ser observadas con detalle en la *Figura 10* y la *Tabla 4*.

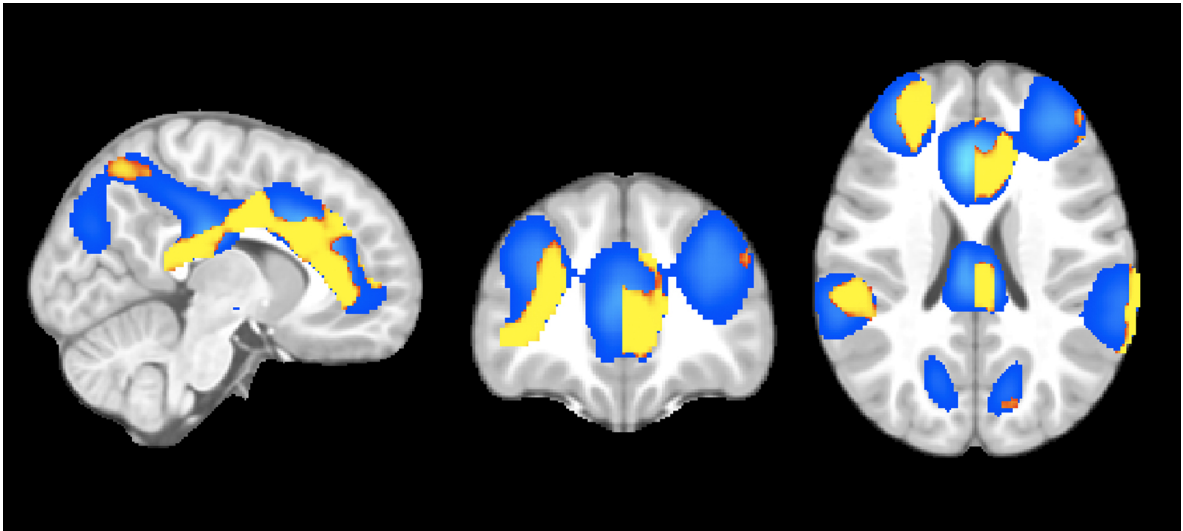
Asimetrías Hemisféricas	Lóbulo	Giro/Región	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>RVM</b>							
<i>HD&gt;HI</i>	Lóbulo Anterior	Culmen	n/a	14.02	-33.66	-24.18	0.982
	Lóbulo Anterior	Culmen de Vermis	n/a	4.38	-62.09	4.68	0.965
	Lóbulo Anterior	Culmen de Vermis	n/a	4.4	-59.84	-0.61	0.964
	Lóbulo Anterior	Fastigio	n/a	6.38	-52.78	-21.85	0.997
	Lóbulo Límbico	Giro Parahipocampal	30	19.58	-48.6	0.22	0.999
	Lóbulo Occipital	Cúneo	18	11.85	-74.92	25.6	0.999
	Lóbulo Occipital	Giro Lingual	n/a	27.04	-73.78	5.87	0.999
	Lóbulo Occipital	Giro Lingual	19	32.75	-67.91	2.66	0.999
	Lóbulo Occipital	Giro Lingual	18	8.16	-62.12	4.7	0.965
	Lóbulo Occipital	Giro Lingual	19	10.08	-58	-0.45	0.962
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	19.42	-62.76	42.73	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	19.43	-62.53	39.12	0.999
	Lóbulo Parietal	Lóbulo Parietal Superior	7	25.06	-68.85	47.8	0.999

**Tabla 4** Coordenadas de máximos locales (1 – p corregida) de las regiones de la Red Visual Medial que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional. *HI>HD*: Mayor conectividad en el hemisferio izquierdo. *HD>HI*: Mayor conectividad en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas de Talairach. n/a, no aplica, dicha región no es referida a un área de Brodmann

## 3.6 Red de Control Ejecutivo

### 3.6.1 Identificación

La Red de Control Ejecutivo fue identificada entre las redes segregadas, las áreas de activación representadas por máximos locales de esta fueron: el giro cingulado, el giro inferior temporal, el giro medial temporal, el giro frontal superior, el giro frontal medial, el cíngulo anterior, el lóbulo parietal inferior, la ínsula, el precúneo y el claustró.



**Figura 11** Asimetrías hemisféricas en la Red de Control Ejecutivo. Las diferencias se muestran en la escala rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.

### 3.6.2 Asimetrías hacia la izquierda

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo pertenecientes a la Red de Control Ejecutivo fueron: el giro cingulado, el giro frontal medial, el giro temporal superior, el cíneo y el precúneo.



### 3.6.3 Asimetrías hacia la derecha

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho pertenecientes a la Red de Control Ejecutivo fueron: el giro frontal medial, el giro frontal inferior, el núcleo lenticular y la ínsula. Las asimetrías pueden ser observadas con detalle en la *Figura 11* y la *Tabla 5*.

Asimetrías Hemisféricas	Lóbulo	Giro/Región	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>RCE</b>							
<i>HI&gt;HD</i>	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	22	-67.52	-43.31	18.12	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	42	-67.44	-27.56	10.1	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	22	-65.64	-47.23	19.69	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	42	-65.51	-17.99	8.93	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	39	-63.79	-55.18	24.61	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	22	-63.77	-52.82	17.53	0.999
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medio	9	-46.46	29.75	33.86	0.992
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medio	9	-46.44	31.99	28.58	0.992
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medio	46	-44.5	43.47	27.53	0.989
	Lóbulo Parietal	Precúneo	31	-20.27	-48.79	37.96	0.999
	Lóbulo Límbico	Giro Cingulado	31	-20.2	-36.84	29.69	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-18.42	-56.86	44.69	0.999
	Lóbulo Parietal	Precúneo	7	-18.4	-52.95	43.13	0.999

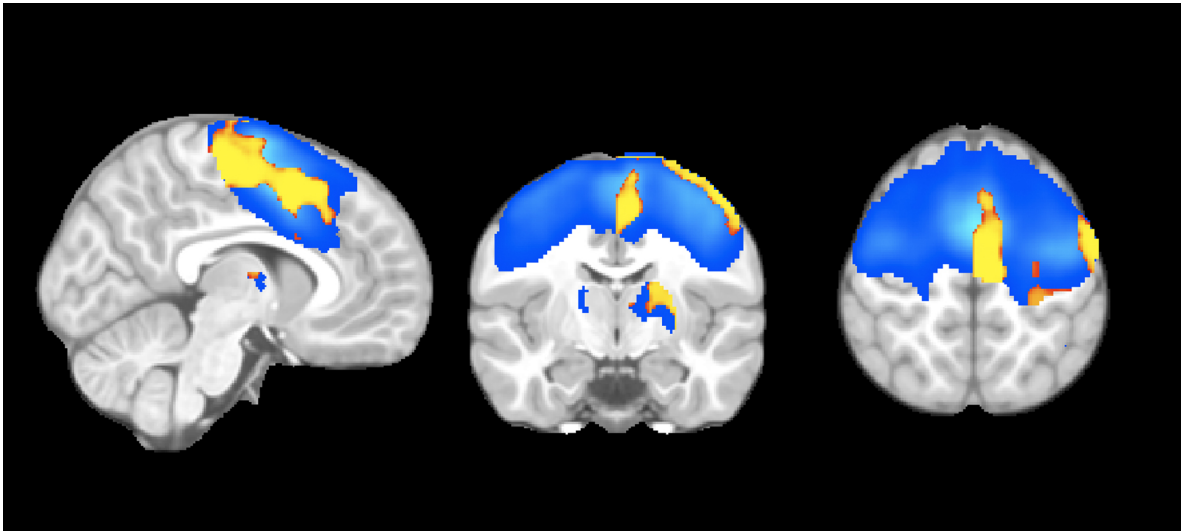
<i>HD&gt;HI</i>	Lóbulo Occipital	Cúneo	18	-16.54	-78.12	19.79	0.98
	Lóbulo Occipital	Cúneo	17	-16.52	-73.98	14.63	0.976
	Lóbulo Límbico	Giro Cingulado	24	-14.35	8.84	29.08	0.999
	Lóbulo Límbico	Giro Cingulado	24	-14.34	12.63	29.33	0.999
	Lóbulo Occipital	Cúneo	18	-12.74	-75.9	14.53	0.979
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	6	6.35	-2.79	59.22	0.966
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	6	6.38	4.91	57.91	0.987
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	9	25.52	32.17	16.37	0.999
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	9	27.43	36.06	14.83	0.999
	Sub Lobular	Núcleo Lentiforme	Putamen	31.06	-19.92	-3.27	0.999
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Inferior	47	38.82	33.1	0.23	0.999
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Inferior	47	44.45	14.56	-8.18	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	n/a	47.99	-32.83	17.71	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	22	48.2	8.6	-4.93	0.999
	Sub Lobular	Ínsula	13	53.66	-33	19.54	0.999

**Tabla 5** Coordenadas de máximos locales (1 – p corregida) de las regiones de la Red de Control Ejecutivo que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional. *HI>HD*: Mayor conectividad en el hemisferio izquierdo. *HD>HI*: Mayor conectividad en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas de Talairach. n/a, no aplica, dicha región no es referida a un área de Brodmann

## 3.7 Red Somato Sensorial

### 3.7.1 Identificación

La Red Somato Sensorial fue identificada entre las redes segregadas, las áreas de activación representadas por máximos locales de esta fueron: el giro fusiforme, el giro frontal inferior, el giro frontal medial, el giro temporal medial, el giro parahipocampal, el giro precentral, el cíngulo anterior, el lóbulo parietal inferior, el lóbulo parietal superior, el núcleo lenticular, la amígdala cerebelosa, el caudado, el culmen, le ínsula, el tálamo y la úvula.



**Figura 12** Asimetrías hemisféricas en la Red Somato Sensorial. Las diferencias se muestran en la escala rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.

### 3.7.2 Asimetrías hacia la izquierda.

Las regiones que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho pertenecientes a la Red Somato Sensorial fueron: el giro frontal superior,

el giro precentral, el giro postcentral, el giro frontal medial, el giro temporal superior, el lóbulo paracentral, el núcleo lenticular y el tálamo. Las asimetrías pueden ser observadas con detalle en la *Figura 12* y la *Tabla 6*.

### 3.7.3 Asimetrías hacia la derecha

En el caso de la Red Somato Sensorial no fueron encontradas asimetrías hacia el hemisferio derecho del cerebro.

Asimetrías Hemisféricas	Lóbulo	Giro/Región	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>RSS</b>							
<i>HI&gt;HD</i>	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	22	-57.78	13.21	-3.47	0.953
	Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	3	-52.35	-13.3	52.74	0.999
	Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	3	-52.33	-9.4	51.19	0.999
	Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	22	-52.12	9.37	-3.69	0.956
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medio	9	-38.87	31.92	28.62	0.972
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Superior	10	-38.77	53.24	22.77	0.997
	Lóbulo Frontal	Giro Precentral	6	-33.45	-10.49	65.71	0.999
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medio	10	-33.12	43.83	20.39	0.995
	Lóbulo Frontal	Giro Superior Frontal	10	-33.1	54.86	26.53	0.995
	Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medio	10	-31.16	60.99	19.7	0.995
	Sub Lobular	Núcleo Lentiforme	Putamen	-29.52	-19.62	-0.01	0.997

Sub Lobular	Núcleo Lentiforme	Putamen	-27.63	-12.63	9.51	0.998
Sub Lobular	Núcleo Lentiforme	Putamen	-27.6	-6.83	8.08	0.998
Sub Lobular	Núcleo Lentiforme	Putamen	-25.63	5.46	-5.59	0.997
Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	9	-23.67	39.95	20.19	0.995
Sub Lobular	Tálamo	n/a	-20.09	-15.17	18.44	0.997
Sub Lobular	Tálamo	n/a	-18.17	-9.27	15.21	0.996
Lóbulo Frontal	Lóbulo Paracentral	6	-6.96	-24.96	50.45	0.999
Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	6	-5.04	-17.39	50.96	0.999
Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial	6	-3.11	-9.59	47.86	0.999

**Tabla 6** Coordenadas de máximos locales (1 – p corregida) de las regiones de la Red Somato Sensorial que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional. *HI>HD*: Mayor conectividad en el hemisferio izquierdo. *HD>HI*: Mayor conectividad en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas de Talairach. n/a, no aplica, dicha región no es referida a un área de Brodmann

# Capítulo 4

## 4. Discusión y Conclusiones

### 4.1 Discusión

En los resultados de las comparaciones hemisféricas realizados con las redes obtenidas por el análisis de componentes independiente y del algoritmo de regresión dual de FSL encontraron asimetrías hemisféricas dentro de las redes de conectividad funcional en estado de reposo (RCFR) analizadas. Los resultados de este trabajo apoyan la idea de que no existe una simetría hemisférica en el cerebro humano, en específico en la conectividad funcional de las RCFR. La DMN y la Red Somato Sensorial presentaron una clara lateralización hacia el lado izquierdo en el cerebro infantil. Las redes visuales presentaron una lateralización marcada hacia el lado derecho. En cambio en las Redes de Atención Dorsal y de

Control Ejecutivo mostraron dominancias hemisféricas más distribuidas dentro de los hemisferios.

#### **4.1.1 Red de modo basal (Default Mode Network)**

La DMN presentó una marcada dominancia hacia el hemisferio izquierdo. Esta dominancia hacia el hemisferio izquierdo es consistente con estudios hechos previamente a la DMN en sujetos adultos. Liu y colegas, en un estudio de lateralidad en resonancia magnética de estado en reposo, encontraron que las regiones con mayor lateralización funcional son las que se encuentran a lo largo de la cisura interhemisférica (Liu, Stufflebeam, Sepulcre, Hedden, & Buckner, 2009), regiones que son consistentes con la DMN encontrada en este estudio. En adultos, asimetrías hemisféricas en el giro frontal medio ha sido reportada para la DMN de en estudios de conectividad funcional realizados por Saenger y colegas (Saenger et al., 2012) y en estudios de propiedades de mundo pequeño realizados por Tian y colegas (Tian et al., 2011).

#### **4.1.2 Red de Atención Dorsal**

Existen dos redes de atención en las nombradas RCDR, la red de atención ventral que está lateralizada hacia el lado derecho (la cual no fue identificada en este estudio) que se especializa en reenfocar estímulos sensoriales salientes y la red de atención dorsal, la cual es bilateral y está involucrada en los procesos de

reorientación de top-down de la atención. (Fox, Corbetta, Snyder, Vincent, & Raichle, 2006)

Por su naturaleza bilateral se consideró interesante un estudio de lateralidad en la red de atención dorsal. Se encontró que la conectividad funcional es asimétrica entre los hemisferios. Se demostró cierta dominancia en el hemisferio derecho en esta red.

### **4.1.3 Cerebro infantil**

Como sabemos el cerebro del niño es muy diferente al del adulto (Lange, Giedd, Xavier Castellanos, Vaituzis, & Rapoport, 1997), por lo tanto para este estudio se decidió llevar todo a cabo en un plano un poco más conveniente, en este caso se decidió utilizar el cerebro base del MNI para infantes entre 4.5 y 8.5 años. Después de una revisión visual de los estudios de los niños así como de los datos de desplazamiento, se puede observar que las zonas con mayor deformación espacial fueron el lóbulo occipital y el cerebelo, por lo tanto se cree que los desplazamientos hacia el cerebelo en las redes visuales, lateral y medial se deben a este efecto.

Un cerebro plantilla creado a partir de imágenes de en alta resolución para la población infantil mexicana sería lo ideal para este caso. Ya que como sabemos al usar estudios de estado en reposo con niños estamos expuestos a más problemas que con adultos como el movimiento durante la adquisición de datos (Van Dijk et



al., 2012) y un cerebro plantilla para la población infantil mexicana sería ideal para reducir errores sistemáticos.

## 4.2 Conclusión

En resumen, es evidente que con metodologías de resonancia magnética en reposo es posible obtener las principales redes de conectividad funcional en estado de reposo en niños con intervalo de edad de 7 a 9 años. También es evidente que para las RCFR la conectividad funcional es asimétrica entre los hemisferios.

Se utilizó el Análisis de Componentes Independientes para extraer ocho RCFR de los estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo realizados en los niños. La DMN, la Red de Atención Dorsal, la Red Visual Lateral, La Red Visual Medial, la Red de Control ejecutivo y la Red Somato Sensorial fueron sometidas a un análisis para comparar las propiedades de conectividad entre ambos hemisferios. Las redes DMN y Somato Sensorial tienen un marcado incremento de conectividad funcional cargado hacia el hemisferio izquierdo, por su parte las Redes Visuales nos muestran mayor conectividad funcional del lado derecho.

Para este estudio todos los registros de imágenes de los cerebros de los niños fueron hechos en la plantilla creada por el Instituto Neurológico de Montreal la cual consiste en un intervalo mayor de edad al manejado en este estudio (4.5 a 8.5 años). Se considera que una plantilla para la población infantil mexicana hubiese sido óptima, debido a que sabemos, las regiones cerebrales del infante cambian en forma y tamaño al pasar los años.

Las asimetrías encontradas en el presente trabajo en la DMN son consistentes con las de otros estudios de simetría implementados a esta red, aun y cuando los demás estudios usaban exclusivamente población adulta. Hoy en día en la literatura no existe mucha la información sobre asimetrías hemisféricas en las demás redes que se estudiaron en este análisis, pero este estudio da evidencias de que en el cerebro infantil existen asimetrías en otras redes más allá de la DMN.

## Bibliografía

- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(1), 63–72. doi:10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
- Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (1997). *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas* (1st ed.). McGraw-Hill Professional.
- Allport, A. (1993). *The Foundations of Cognitive Science*. (M. I. Posner, Ed.). A Bradford Book.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., ... Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, *53*(1), 247–256. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.067
- Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., Snyder, A. Z., Essen, D. C. V., & Corbetta, M. (2003). Functional Organization of Human Intraparietal and Frontal Cortex for Attending, Looking, and Pointing. *The Journal of Neuroscience*, *23*(11), 4689–4699.
- Astafiev, S. V., Stanley, C. M., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2004). Extrastriate body area in human occipital cortex responds to the performance of motor actions. *Nature Neuroscience*, *7*(5), 542–548. doi:10.1038/nn1241
- Beckmann, C F, & Smith, S. M. (2005). Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis. *NeuroImage*, *25*(1), 294–311. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.043
- Beckmann, Christian F, DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *360*(1457), 1001–1013. doi:10.1098/rstb.2005.1634
- Beckmann, Christian F, & Smith, S. M. (2004). Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, *23*(2), 137–152. doi:10.1109/TMI.2003.822821
- Bender, L. (1985). *Test Gestáltico Visomotor. Usos y Aplicaciones Clínicas* (Tercera.). Paidós Iberica.
- Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S. M., ... Colcombe, S. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(10), 4734–4739. doi:10.1073/pnas.0911855107
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of*

- Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541.
- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T. T., ... Laureys, S. (2008). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 119–129. doi:10.1196/annals.1417.015
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in cognitive sciences*, 11(2), 49–57. doi:10.1016/j.tics.2006.11.004
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(34), 7709–7717. doi:10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005
- Cao, X., Cao, Q., Long, X., Sun, L., Sui, M., Zhu, C., ... Wang, Y. (2009). Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Research*, 1303, 195–206. doi:10.1016/j.brainres.2009.08.029
- Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., & Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. doi:10.1073/pnas.0900234106
- Comon, P. (1994). Independent component analysis, A new concept? *Signal Processing*, 36(3), 287–314. doi:10.1016/0165-1684(94)90029-9
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 3(3), 292–297. doi:10.1038/73009
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 215–229. doi:10.1038/nrn755
- Damaraju, E., Phillips, J. R., Lowe, J. R., Ohls, R., Calhoun, V. D., & Caprihan, A. (2010). Resting-state functional connectivity differences in premature children. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 23. doi:10.3389/fnsys.2010.00023
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103

- De Bie, H. M. A., Boersma, M., Adriaanse, S., Veltman, D. J., Wink, A. M., Roosendaal, S. D., ... Sanz-Arigita, E. J. (2012). Resting-state networks in awake five- to eight-year old children. *Human brain mapping, 33*(5), 1189–1201. doi:10.1002/hbm.21280
- Deco, G., Jirsa, V. K., & McIntosh, A. R. (2011). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature reviews. Neuroscience, 12*(1), 43–56. doi:10.1038/nrn2961
- Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., ... Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *NeuroImage, 1*(1), 43–53.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., ... Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 105*(10), 4028–4032. doi:10.1073/pnas.0800376105
- Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., ... Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*(17), 7209–7214. doi:10.1073/pnas.0811879106
- Fonov, Vladimir, Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., & Collins, D. L. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage, 54*(1), 313–327. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.033
- Fonov, VS, Evans, A., McKinstry, R., Almli, C., & Collins, D. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage, 47*, S102–S102. doi:10.1016/s1053-8119(09)70884-5
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*(26), 10046–10051. doi:10.1073/pnas.0604187103
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience, 8*(9), 700–711. doi:10.1038/nrn2201
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human brain mapping, 26*(1), 15–29. doi:10.1002/hbm.20113
- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *NeuroImage, 42*(3), 1178–1184. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.059
- Fukunaga, M., Horovitz, S. G., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Jansma, J. M., Ikonomidou, V. N., ... Duyn, J. H. (2006). Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early

- sleep stages. *Magnetic resonance imaging*, 24(8), 979–992. doi:10.1016/j.mri.2006.04.018
- Glahn, D. C., Winkler, A. M., Kochunov, P., Almasy, L., Duggirala, R., Carless, M. A., ... Blangero, J. (2010). Genetic control over the resting brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(3), 1223–1228. doi:10.1073/pnas.0909969107
- Gordon, E. M., Lee, P. S., Maisog, J. M., Foss-Feig, J., Billington, M. E., Vanmeter, J., & Vaidya, C. J. (2011). Strength of default mode resting-state connectivity relates to white matter integrity in children. *Developmental science*, 14(4), 738–751. doi:10.1111/j.1467-7687.2010.01020.x
- Gore, J. C. (2003). Principles and practice of functional MRI of the human brain. *Journal of Clinical Investigation*, 112(1), 4–9. doi:10.1172/JCI200319010
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4637–4642. doi:10.1073/pnas.0308627101
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(7), 4259–4264. doi:10.1073/pnas.071043098
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2008). *Functional Magnetic Resonance Imaging, Second Edition* (2nd ed.). Sinauer Associates.
- Hyvarinen, A. (1999). Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 10(3), 626–634. doi:10.1109/72.761722
- Ingvar, D. (1975). Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow. *Brain work*, 397–413.
- Ingvar, D. H. (1979). "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta neurologica Scandinavica*, 60(1), 12–25.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2), 825–841.
- Kennedy, D. P., Redcay, E., & Courchesne, E. (2006). Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(21), 8275–8280.

- Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Voluntary and Stimulus-Driven Orienting of Attention. *The Journal of Neuroscience*, *25*(18), 4593–4604. doi:10.1523/JNEUROSCI.0236-05.2005
- Lange, N., Giedd, J. N., Xavier Castellanos, F., Vaituzis, A. C., & Rapoport, J. L. (1997). Variability of human brain structure size: ages 4–20 years. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *74*(1), 1–12. doi:10.1016/S0925-4927(96)03054-5
- Liu, H., Stufflebeam, S. M., Sepulcre, J., Hedden, T., & Buckner, R. L. (2009). Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(48), 20499–20503. doi:10.1073/pnas.0908073106
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150–157. doi:10.1038/35084005
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., & Menon, V. (n.d.). Default Mode Network in Childhood Autism: Posteromedial Cortex Heterogeneity and Relationship with Social Deficits. *Biological Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.013
- Mason, M. F., Norton, M. I., Horn, J. D. V., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science*, *315*(5810), 393–395. doi:10.1126/science.1131295
- Matute, E., Rosselli, M., & Ardila, A. (2007). *ENI, Evaluación Neuropsicológica Infantil*. Manual Moderno.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(24), 9868–9872.
- Pashler, H. (1999). *The Psychology of Attention*. A Bradford Book.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*(1), 25–42. doi:10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142–2154. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- Raichle, M. E. (2009). A Paradigm Shift in Functional Brain Imaging. *The Journal of Neuroscience*, *29*(41), 12729–12734. doi:10.1523/JNEUROSCI.4366-09.2009
- Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(4), 180–190. doi:10.1016/j.tics.2010.01.008



- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676–682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Saenger, V. M., Barrios, F. A., Martínez-Gudiño, M. L., & Alcauter, S. (2012). Hemispheric asymmetries of functional connectivity and grey matter volume in the default mode network. *Neuropsychologia*, *50*(7), 1308–1315. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.02.014
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Loughhead, J., Ruparel, K., Elliott, M. A., Hakonarson, H., ... Gur, R. E. (2012). Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth. *NeuroImage*, *60*(1), 623–632. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.063
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, *17*(3), 143–155. doi:10.1002/hbm.10062
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, *23* Suppl 1, S208–219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., ... Wohlschläger, A. M. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(47), 18760–18765. doi:10.1073/pnas.0708803104
- Sporns, O. (2010). *Networks of the Brain* (1st ed.). The MIT Press.
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2009). Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Propection, and Theory of Mind, and Their Relationship to the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(6), 1112–1123. doi:10.1162/jocn.2009.21282
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M. D., & Menon, V. (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *NeuroImage*, *52*(1), 290–301. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.009
- Swanson, N., Eichele, T., Pearlson, G., Kiehl, K., Yu, Q., & Calhoun, V. D. (2011). Lateral differences in the default mode network in healthy controls and patients with schizophrenia. *Human Brain Mapping*, *32*(4), 654–664. doi:10.1002/hbm.21055
- Thomason, M. E., Chang, C. E., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. E., Greicius, M. D., & Gotlib, I. H. (2008). Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *NeuroImage*, *41*(4), 1493–1503. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.029
- Tian, L., Wang, J., Yan, C., & He, Y. (2011). Hemisphere- and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. *NeuroImage*, *54*(1), 191–202. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.066

- Van Dijk, K. R. A., Sabuncu, M. R., & Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*, *59*(1), 431–438. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.044
- Van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B., & Strafella, A. P. (2009). Dysfunction of the Default Mode Network in Parkinson Disease. *Archives of neurology*, *66*(7), 877–883. doi:10.1001/archneurol.2009.97
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., ... Raichle, M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, *447*(7140), 83–86. doi:10.1038/nature05758
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature*, *393*(6684), 440–442. doi:10.1038/30918
- Widjaja, E., Zamyadi, M., Raybaud, C., Snead, O. C., & Smith, M. L. (2012). Impaired Default Mode Network on Resting-State fMRI in Children with Medically Refractory Epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*. doi:10.3174/ajnr.A3265
- Yan, H., Zuo, X.-N., Wang, D., Wang, J., Zhu, C., Milham, M. P., ... Zang, Y. (2009). Hemispheric asymmetry in cognitive division of anterior cingulate cortex: A resting-state functional connectivity study. *NeuroImage*, *47*(4), 1579–1589. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.080
- Zhong, J., Rifkin-Graboi, A., Ta, A. T., Yap, K. L., Chuang, K.-H., Meaney, M. J., & Qiu, A. (2013). Functional Networks in Parallel with Cortical Development Associate with Executive Functions in Children. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bht051