



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA Y LA MICROESTRUCTURA
DEL CUERPO CALLOSO Y PROCESOS COGNITIVOS EN
NIÑOS DE 7 A 9 AÑOS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:

MARTHA BEATRIZ MORENO GARCÍA

TUTOR PRINCIPAL

DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ (INB)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. MA. ISABEL MIRANDA SAUCEDO (INB)

DR. RAÚL AGUILAR ROBLEDO (IFC)

QUERÉTARO MÉXICO
21 DE SEPTIEMBRE 2015



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.

COMITÉ DOCTORAL:

Dr. Raúl Aguilar Robledo

Dra. Ma. Isabel Miranda Saucedo

Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez

JURADO DE GRADO:

Presidente	Dr. Miguel Pérez de la Mora (IFC)
Secretario	Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez (INB)
Vocal	Dra. Thalía Fernández Harmony (INB)
Vocal	Dr. Juan Fernández Ruiz (FM)
Vocal	Dr. Andrés Antonio González Garrido (ING)

RESUMEN

Se evaluó la relación de las características estructurales y microestructurales del cuerpo calloso de 57 niños sanos de entre 7 y 9 años de edad con sus puntajes de habilidades cognitivas, académicas y de funciones ejecutivas evaluadas con la Evaluación Neuropsicológica Infantil. El cuerpo calloso fue delineado manualmente y sub-segmentado en seis regiones. Se midió su coeficiente aparente de difusión (ADC) y el área de cada región. No hubo diferencias significativas entre géneros en el área ni en el ADC del cuerpo calloso. El área y ADC de regiones del cuerpo calloso, correlacionaron positiva y negativamente, con diferentes habilidades cognitivas de manera diferenciada por región y por género, principalmente en regiones anteriores. También se realizó un estudio de tractografía del cuerpo calloso para explorar la relación de los valores de la fracción anisotrópica (FA) y la densidad de voxeles ligados a 13 regiones corticales, con los valores de la ENI, encontrándose correlaciones negativas diferenciadas por género. Nuestros resultados sugieren que la relación entre las capacidades cognitivas y las características del cuerpo calloso es diferente entre niños y niñas, así como entre regiones anterior y posterior del cuerpo calloso. A pesar de que los resultados de las tareas cognitivas fueron similares para ambos géneros, existieron diferencias en los esquemas de conectividad estructural hemisférica entre niñas y niños, confirmando hallazgos anteriores.

PALABRAS CLAVE: desarrollo neurológico, niños, neuropsicología, conectividad cerebral, cuerpo calloso, diferencias de género, habilidades cognitivas, Coeficiente Aparente de Difusión (ADC por Apparent Diffusion Coefficient), fracción anisotrópica y tractografía.

ABSTRACT

It was evaluated the relation with the structural and micro-structural features of the corpus callosum in 57 healthy children between 7 and 9 years of age. With their scores on cognitive, academical and executive functions evaluated with the Infant Neuropsychological Evaluation. The Corpus Callosum was manually delineated and sub-segmented in six regions. It was also measured its Apparent Coefficient of Diffusion (ACD) and the area of each region. There were not significant differences among genres neither in the area nor in the ADC of the corpus callosum. The regions' area and the ADC of the corpus callosum correlated positively and negatively with different cognitive skills in differential way per region and per genre, mainly at front regions. Also, a study of tractography (IRM) was made to the Corpus Callosum to explore the relationship with the values of the Anisotropic Fraction (FA) and the density of voxels linked to 13 cortical regions with the values of the I.N.E. and, negative differentiated per genre correlations were found. Our results suggest that the relation between the cognitive skills and the features of the corpus callosum is different in male children from female children as well as from front to back regions of the corpus callosum. Although the results of the cognitive tasks were similar in both genres, there were differences in the hemispherical connectivity schemes among girls and boys, confirming previous findings.

KEYWORDS: neurodevelopmental children, neuropsychology, brain connectivity, corpus callosum, gender differences, cognitive skills, apparent diffusion coefficient (ADC Apparent Diffusion Coefficient), anisotropic fraction and tractography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	13
Figura 2	14
Figura 3	16
Figura 4	18
Figura 5	19
Figura 6	21
Figura 7	23
Figura 8	25
Figura 9	27
Figura 10	28
Figura 11	32
Figura 12	32
Figura 13	33
Figura 14	35
Figura 15	41
Figura 16	43
Figura 17	44
Figura 18	47
Figura 19	50
Figura 20	51
Figura 21	53
Figura 22	55
Figura 23	56
Figura 24	59
Figura 25	61
Figura 26	62
Figura 27	69

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	39
Tabla 2	42
Tabla 3	48
Tabla 4	57
Tabla 5	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Coeficiente aparente de difusión (“Apparent Diffusion Coefficient”)
CA	Cíngulo Anterior
CC	Cuerpo Calloso
CI	Coeficiente Intelectual
DTI	Imágenes de Tensor de Difusión (en inglés Diffusion Tensor Image)
ENI	Evaluación Neuropsicológica Infantil
FA	Fracción Anisotrópica
FM	Frontal Medial
FS	Frontal Superior
IRM	Imagen de Resonancia Magnética
SB	Sustancia Blanca
MD	Difusividad Media (en inglés Media Diffusion)
SG	Sustancia gris
O	Occipital
OF	Orbito frontal
P	Parietal
Post	Postcentral

Pre	Precentral
T	Temporal
TAB	Área total del cerebro (Total area of the brain)

CONTENIDO

RESUMEN	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCION	
1. MARCO CONCEPTUAL Y ANTECEDENTES	9
1.1 Intercomunicación hemisférica	
1.2 Anatomía del cuerpo calloso	
1.3 Segmentación del cuerpo calloso	
2. CUERPO CALLOSO Y CAPACIDADES INTELECTUALES	19
2.1 Cuerpo calloso infantil y capacidades intelectuales	
2.2 Tractografía del cuerpo calloso	
3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	35
4. METODO	38
3.1 Sujetos	
3.2 Batería Neuropsicológica Infantil	
3.2.1 Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)	
3.3 Imágenes de Resonancia magnética (IRM)	
3.4 Imagen y análisis estadístico	
5. RESULTADOS	46
5.1 Correlaciones entre el área y microestructura del cuerpo calloso y la ENI	
5.1.1 Correlaciones entre el área del CC medio sagital y la ENI	
5.1.2 Correlaciones entre el ADC del cuerpo calloso medio sagital y la ENI	
5.2 Tractografía del cuerpo calloso	
5.2.1 Correlación entre proporción de voxeles del CC hacia la misma región cortical y la ENI	
5.2.2 Correlación entre la Fracción Anisotrópica de los voxeles del CC hacia la misma región cortical y la ENI.	

5. DISCUSION Y CONCLUSIONES	64
5.1 Discusión	
5.2 Conclusiones	
ANEXO	75
A. Descripción de la ENI	
B. Artículo: Correlation between Corpus Callosum sub-segmental area and cognitive processes in school-age children	78
BIBLIOGRAFIA	79
C.	

1. MARCO CONCEPTUAL Y ANTECEDENTES

1.1 Intercomunicación hemisférica

El estudio de la sustancia blanca (SB) quedó rezagado con respecto al estudio de la sustancia gris (SG), pese a ocupar casi el 50% del cerebro y a su importancia en la intercomunicación entre diferentes regiones corticales (Filley, 2010). Afortunadamente, estudios de Imagen con Resonancia Magnética (IRM), han permitido una mayor investigación en sujetos *in vivo* en las dos últimas décadas. Además se puede considerar que la función del cuerpo calloso (CC) se ha modificado con el tiempo. Antiguamente se llegó a considerar al CC como la residencia del alma, posteriormente como una estructura sólo de soporte y actualmente se considera una estructura dinámica y fundamental para la comunicación interhemisférica y, por ende, para el funcionamiento cognitivo. Peyronie en 1741 estudió la literatura del momento para buscar el lugar biológico del alma y afirmó que dado que parecía que el CC no puede ser comprimido, esfacelado (afectado por gangrena) o lesionado, entonces debía ser el lugar de asentamiento del alma (en Kolb y Whishaw, 2006). Tal idea no subsistió por mucho tiempo, mientras que la concepción del CC como una estructura de soporte si permaneció por más tiempo. Durante la década de los 40's McCulloch y Garon observaron que se manifestaban pocas alteraciones después del daño del CC con excepción quizás de la actividad simbólica complicada (en Bogen y Bogen, 1969). McCulloch concluyó con ironía, que el único papel cierto del CC era ayudar a transmitir crisis epilépticas de un hemisferio a otro y Lashley reiteró humorísticamente su impresión de que la finalidad del cuerpo calloso era principalmente impedir que los hemisferios se separen (en Kandel et al., 2005). Al dudar que una estructura cerebral tan grande tuviera una función tan limitada, Sperry et al. (1969) estudiaron su función, seccionando transversalmente las fibras del CC de animales. Observaron que después de escindirles el CC, los animales no mostraban

afectaciones relevantes en su conducta. Una década después, Vogel y Bogen (1962), con base en estudios previos con gatos y monos (Sperry, 1958) propusieron seccionar el CC de sujetos con crisis epilépticas severas refractarias a tratamiento por fármacos, ya que podría ser una alternativa para evitar la transmisión interhemisférica de la actividad eléctrica anormal. Al escindir las fibras del CC de pacientes con crisis de difícil control, éstas desaparecieron sin mostrar alteraciones cognitivas ni de personalidad (Myers y Gazzaniga 1962 en Myers 2006). Sperry et al. (1969) llevaron a cabo experimentos con sujetos callosotomizados que fueron cruciales para entender la función del CC como una estructura de transmisión e integración de la información interhemisférica. En sus estudios iniciales, durante la década de los 50's, Sperry et al. (1969), utilizaron estímulos visuales dirigidos de manera específica al hemisferio izquierdo (HI) y al derecho (HD), cuidando que la información sólo viajara de manera ipsilateral, presentando de manera breve un estímulo visual en el campo visual derecho de manera que la información viajara sólo al hemisferio del mismo lado. En sujetos con CC intacto, el hemisferio que recibe la información la transmite enseguida al otro hemisferio a través del CC pero no en los sujetos callosotomizados. Gazzaniga y Sperry (1967) pidieron que miraran un punto fijo mientras se les presentaba la palabra *HEART* (corazón en inglés) en una pantalla. "HE" apareció en el campo visual izquierdo y ART en el campo derecho. Cuando se les preguntó qué habían visto, dijeron que vieron ART. Pero se sorprendieron cuando su mano izquierda (controlada por el cerebro derecho) señaló HE. Cada hemisferio informó sólo lo que había visto. La mano izquierda "sabía" lo que no podía informar de manera verbal. Si el investigador muestra la palabra HEART a todo el campo visual, la persona dice que ve lo que se transmite a su HI. Pero señala la parte de la palabra transmitida al HD. Cuando se proyectaba la imagen de una cuchara para ser captada por el hemisferio derecho, los pacientes no podían decir qué habían visto, dado que la información no llegó al HI el cual se especializa en el lenguaje, pero cuando les pedían que identificaran lo que habían visto tocando una serie de objetos ocultos con su mano izquierda seleccionaban la cuchara

(Gazzaniga, 1998). Datos más específicos sobre la especialización hemisférica se han identificado al estudiar sujetos callosotomizados. Gazzaniga (2000) señala que, cuando ambos hemisferios no están comunicados, el hemisferio izquierdo (HI) está involucrado en elaborar de hipótesis y justificaciones de la conducta del sujeto. Por ejemplo, si al hemisferio derecho (HD) de un paciente callosotomizado se le envía información al para indicarle que camine, el hemisferio izquierdo participa para explicar dicho acto (ej. estoy yendo a la casa para tomar un refresco) (Gazzaniga, 1983 en Myers, 2006). El HD está asociado con entender demandas simples y percibe los objetos con facilidad. Con el cerebro dividido, ambos hemisferios pueden comprender y seguir cada uno una instrucción o copiar al mismo tiempo figuras diferentes para la mano izquierda y derecha (Franz et al., 2000) pero se ha observado que el HD supera al izquierdo en su participación en tareas como copiar dibujos, reconocer caras, percibir las diferencias, captar las emociones y expresar lo que siente. Otro estudio con sujetos con cerebro dividido identificó el predominio significativo del HI para la comprensión de lo que se hace, y predominio del hemisferio derecho para entender por qué una acción se lleva a cabo (Ortigue et al., 2009). El estudio con sujetos callosotomizados y el estudio de las asociaciones entre coeficiente intelectual y características del CC en sujetos sanos han ofrecido datos que permiten ampliar el conocimiento de dicha estructura.

1.2 Anatomía del cuerpo calloso

La comunicación interhemisférica es fundamental para realizar procesos cognitivos (De Bellis et al., 2001; Gazzaniga, 2000). Tal comunicación es posible gracias a la sustancia blanca (SB), la cual se conforma de axones mielinizados que comunican neuronas de diferentes regiones corticales y subcorticales, formando redes neuronales. Existen diferentes comisuras encargadas de dicha comunicación, la de mayor tamaño es el cuerpo calloso constituido de aproximadamente 250 millones de axones mielinizados, cuya

función es intercomunicar regiones homólogas del hemisferio izquierdo con el derecho (Aboitiz et al., 1992). El CC debe su nombre a su apariencia, ya que visto desde el exterior, al separar la hendidura interhemisférica se observa “como un cuerpo duro y blanco como un callo cuyo oficio es juntar la parte derecha de los sefos (lóbulos) con la izquierda”, según la descripción de Valverde (1556). Bonells y Lacaba (1820) lo describieron como una formación dura, blanquizca, como un borde parecido a una cicatriz. El término caloso proviene del latín *callōsus* entendido como piel dura (figura 1).

Desde una perspectiva sagital el CC es cóncavo en su cara inferior y convexo en la cara superior. Su extremo anterior denominado rodilla o *genu*, finaliza con un adelgazamiento denominado pico o rostro que se continua con la comisura anterior. La región anterior del CC interconecta los lóbulos frontales. Al grupo de fibras dirigidas hacia la corteza frontal se le denomina fórceps menor. La región medial del CC se denomina tronco o cuerpo del CC. Esta región se ha subdividido en cuerpo anterior, cuerpo medio y cuerpo posterior. Las fibras que atraviesan el cuerpo del CC y descienden hacia la corteza cerebral se denominan *tepetum*. La región generalmente más adelgazada del CC es el CC posterior, que también se denomina istmo. El esplenio o rodete es el redondeado extremo posterior del CC. Las fibras que lo cruzan se dirigen hacia la corteza temporal, parietal y occipital. El esplenio está relacionado con la glándula pineal y con la comisura habenular. Al grupo de fibras que interconecta los lóbulos occipitales se le denomina fórceps mayor. El CC se ubica entre los ventrículos laterales y en su región posterior encima del fórnix. Debajo del CC se ubica el *septum pelúcidum* que es una fina membrana que se encuentra entre el HD y el HI. En la superficie del CC se ubican unas fibras o estrías longitudinales mediales y laterales de sustancia gris denominadas *indusio gris* (Gray., 1918; Bonells y Lacaba, 1820; Myers 2006; Carpenter, 1994).

1.3

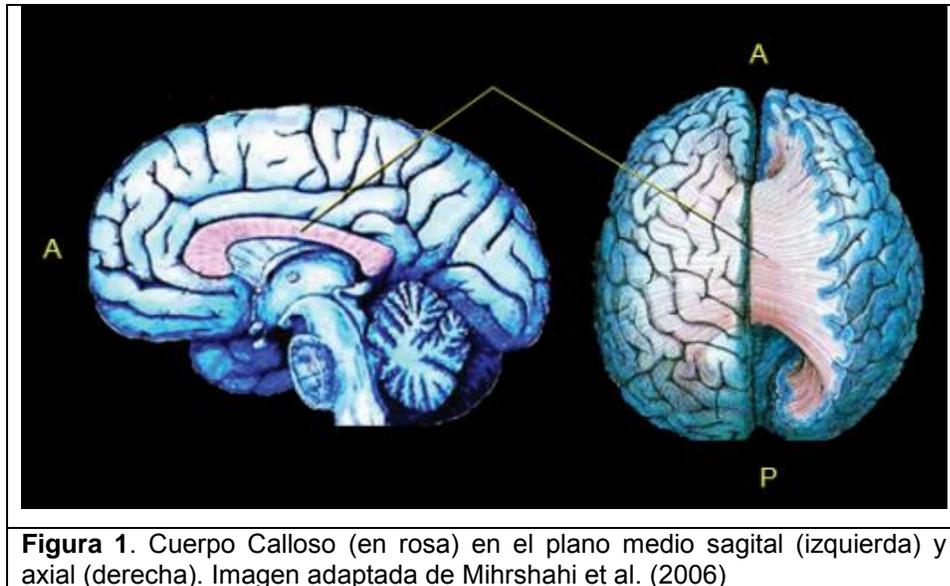


Figura 1. Cuerpo Calloso (en rosa) en el plano medio sagital (izquierda) y axial (derecha). Imagen adaptada de Mhrshahi et al. (2006)

Segmentación del cuerpo calloso

El estudio de la orientación de las fibras que componen el CC ha generado diferentes propuestas de esquemas de segmentación. El CC es una estructura que no muestra marcas físicas que indiquen una subdivisión. Las diferencias de segmentación entre dichos esquemas parece deberse a las técnicas utilizadas, a las características de la muestra (número, edad, género) así como a la variabilidad entre sujetos de la composición axonal de su CC en las que se basaron para hacer cada propuesta. Los modelos iniciales se realizaron en sujetos *postmortem* y los más recientes *in vivo* con imágenes por resonancia magnética (IRM). Hasta el momento, los esquemas de segmentación del CC propuestos son de orientación vertical y están basados en el cerebro adulto. No existe ningún esquema relativo al CC en desarrollo debido a la menor cantidad de muestras de cerebro infantil sano (*postmortem*) y a la menor cantidad de estudios con IRM en muestras pediátricas sanas en comparación con adultos; esto es debido a la dificultad de convencer a los padres a aceptar que sus hijos participen en proyectos de investigación, sumado a la dificultad de someter a los niños a un estudio que requiere permanezcan quietos durante varios minutos (Weber et al., 2002). Los esquemas existentes con base en el cerebro adulto, establecen que el rostro y el *genu* contienen fibras que proyectan hacia la corteza prefrontal. El cuerpo anterior del CC se conforma de fibras que

proyectan a la corteza premotora y suplementaria. El cuerpo medio está definido por fibras dirigidas a la corteza motora primaria y el cuerpo anterior hacia la región sensorial primaria. Por el istmo cruzan fibras con dirección hacia el área parietal y occipital de la corteza y algunas de manera oblicua se dirigen hacia la corteza temporal, mientras que las del esplenio se dirigen principalmente hacia la corteza temporal, parietal y sobre todo a la occipital (figura 2).

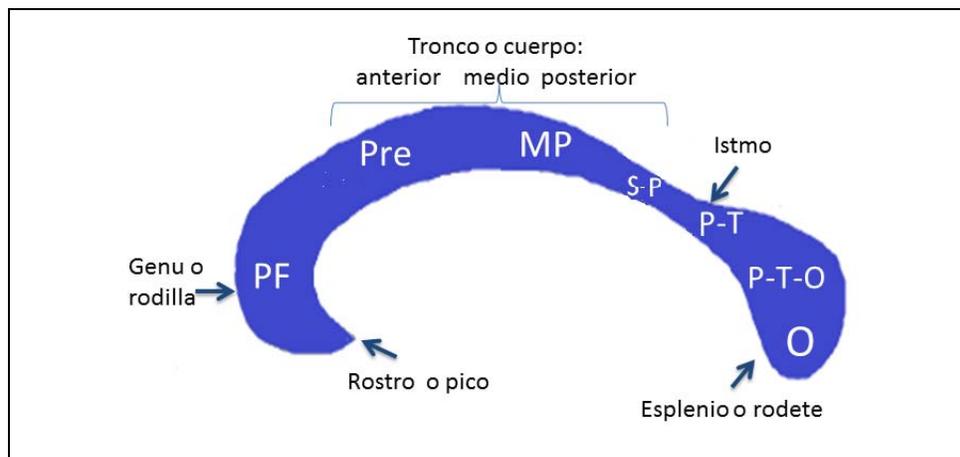


Figura 2. Nombre de cada región del CC y regiones corticales hacia las que proyectan los tractos que atraviesan cada región, de acuerdo a los autores mencionados en la figura 3. PF= prefrontal, Pre=premotora suplementaria, MP= motora suplementaria, S-P= somatosensorial y parietal, P-T= parietal y temporal, PTO=parietal, temporal y occipital, O= occipital.

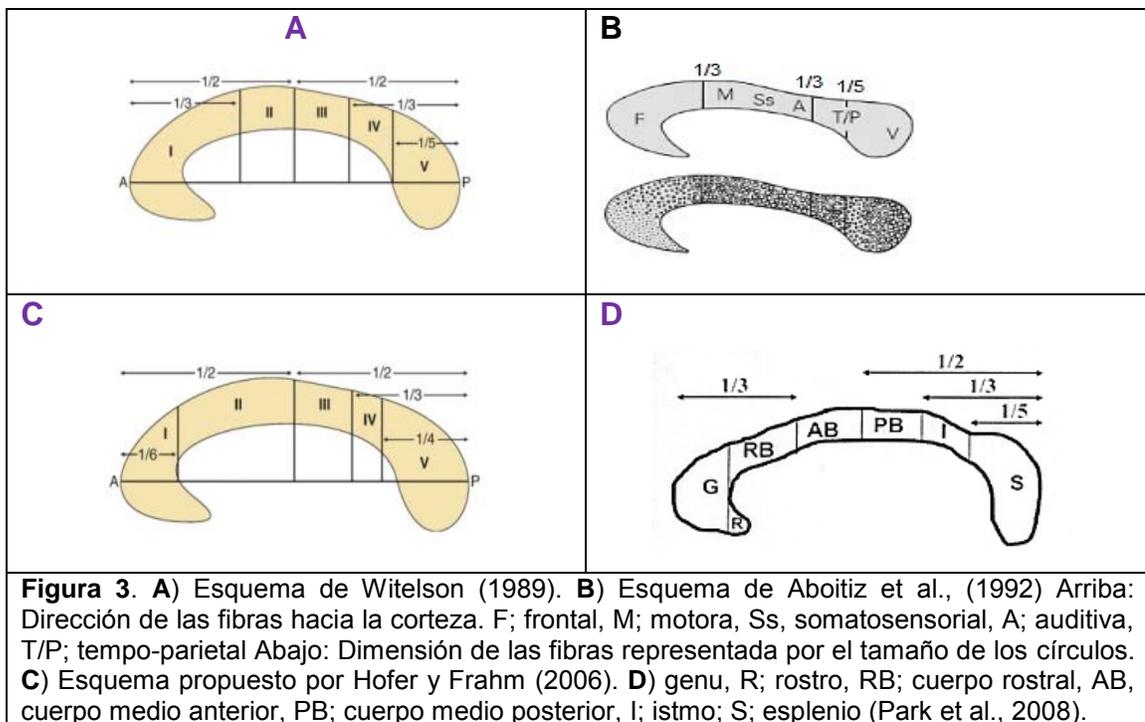
Witelson (1989) analizó 50 cerebros de adultos, obtenidos de autopsias de individuos que tenían pruebas neuropsicológicas antes de su muerte y sin historial de alteraciones neuropsicológicas. Tales cerebros correspondían a hombres entre 25 y 63 años y mujeres de 44 a 59 años edad. Demarcó cinco segmentos verticales del CC con base en su dirección axonal y los etiquetó de manera numérica (figura 3A). Su esquema es uno de los más referidos. También estudió la relación entre el tamaño de cada una de las regiones del CC con la preferencia manual y sexo de los sujetos sin encontrar diferencias significativas. Pero al considerar la lateralidad, identificó que los hombres

zurdos tuvieron un CC mayor que las mujeres sobre todo en el istmo. Según Witelson tal resultado es consistente con la hipótesis general de que las mujeres tienen la lateralización menos clara que los hombres. Encontró que el tamaño del CC disminuyó con la edad cronológica en los hombres, pero no en las mujeres.

Aboitiz et al. (1992), estudiaron el diámetro y dirección de las fibras del CC en 20 cerebros humanos adultos *postmortem*. Encontraron diferencias en el grosor de las fibras a lo largo del CC. Las de diámetro pequeño (menor de 3 micras) se ubican principalmente en el *genu* o rodilla y las de mayor diámetro en el cuerpo del CC. Observaron que la densidad de las fibras aumenta del límite del *genu* hacia el área posterior, aproximadamente hasta el segundo tercio de CC. En la parte límite del istmo del cuerpo calloso, la dimensión de las fibras empieza a decrecer hasta la mitad del esplenio. En el esplenio las fibras van aumentando de diámetro hacia el final de la parte posterior de CC. Además de esquematizar las diferencias regionales del diámetro de las fibras a lo largo del CC, dividió el CC en 6 regiones, con base en la proyección de las fibras hacia determinadas regiones de la corteza (Aboitiz et al., 1992). Dividiendo el CC en sección anterior, medial y posterior, en las cuales anotaron 6 regiones con base en la proyección de las fibras (Aboitiz et al., 1992; Aboitiz y Montiel, 2003) (figura 3C).

El hecho de que las fibras de menor diámetro y por tanto de conducción lenta, conecten áreas de asociación de alto orden y fibras de mayor diámetro y rápida conducción estén conducidas hacia áreas visuales, motoras y somestésicas secundarias, puede deberse según Doron y Gazzaniga (2008) a la reducida necesidad de comunicación interhemisférica de la corteza frontal debida a su alta especialización funcional y por ende reducida duplicación de funciones entre los hemisferios. Tal vez por lo anterior no se requiere de fibras interhemisféricas de rápida conducción. Por ello en la rodilla y pico del CC se ubican fibras de menor diámetro (Doron y Gazzaniga, 2008).

Avances en tecnología de imagen de alta resolución han permitido estudiar de manera más puntual el funcionamiento y estructura del cerebro. Su aplicación al estudio del CC ha proporcionado mayor detalle de su conformación. Hofer y Frahm (2006) parcializaron el CC en cinco regiones, de acuerdo a la proyección de sus fibras hacia la corteza. Su propuesta de esquema de segmentación vertical, coincide con el de Witelson en dividir al CC en el mismo número de regiones, pero difiere en la proporción que cada grupo de fibras ocupa (figura 3C).



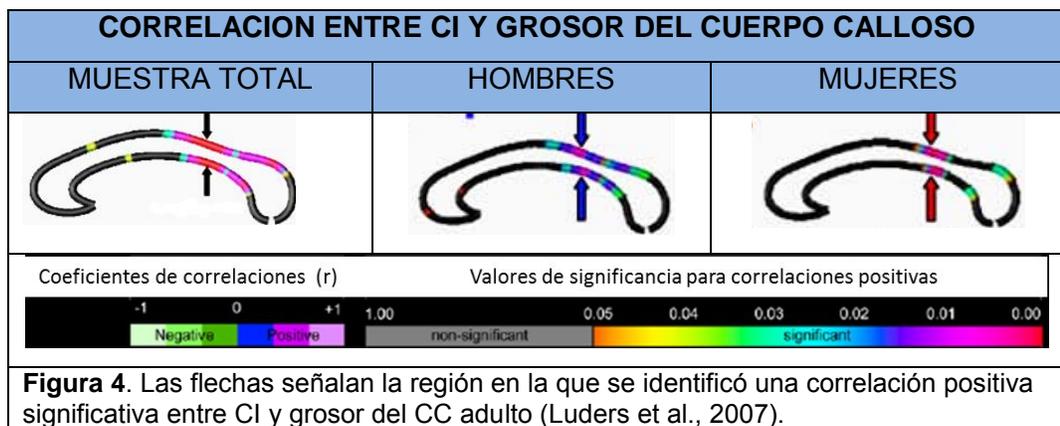
Park et al. (2008), propone otro esquema de segmentación, basado en un estudio 22 sujetos adultos *in vivo* entre 25 y 35 años y divide al CC en más regiones, ya que la región anterior del CC la dividió en 3 en lugar de 2 como se hizo en esquemas anteriores, además de separar el genu y el pico del CC (figura 3D).

Los diferentes esquemas de segmentación coinciden en ser verticales, refieren de manera muy genérica la dirección de los axones hacia los lóbulos. Ningún esquema señala cuál es la región del CC cuyos tractos se orientan hacia la ínsula. Difieren en cuanto a la proporción del área que ocupa cada región y al número de regiones. Como se mencionó previamente, tales diferencias pueden deberse a diferencias metodológicas y/o a la gran variedad interindividual de la composición del CC. Los anteriores esquemas se han determinado con cerebro adulto (*postmortem* e *in vivo*). Hasta el momento no existe ningún esquema de segmentación horizontal o de otro tipo ni con base en estudios con cerebro infantil.

El estudio del CC infantil sano se ha orientado principalmente hacia su tendencia de desarrollo (Giedd, 1990; Luders et al., 2010, Lebel y Beaulieu, 2011) y hacia su relación con el coeficiente intelectual (CI), sin embargo es necesario generar más datos sobre la estructura y microestructura del CC infantil.

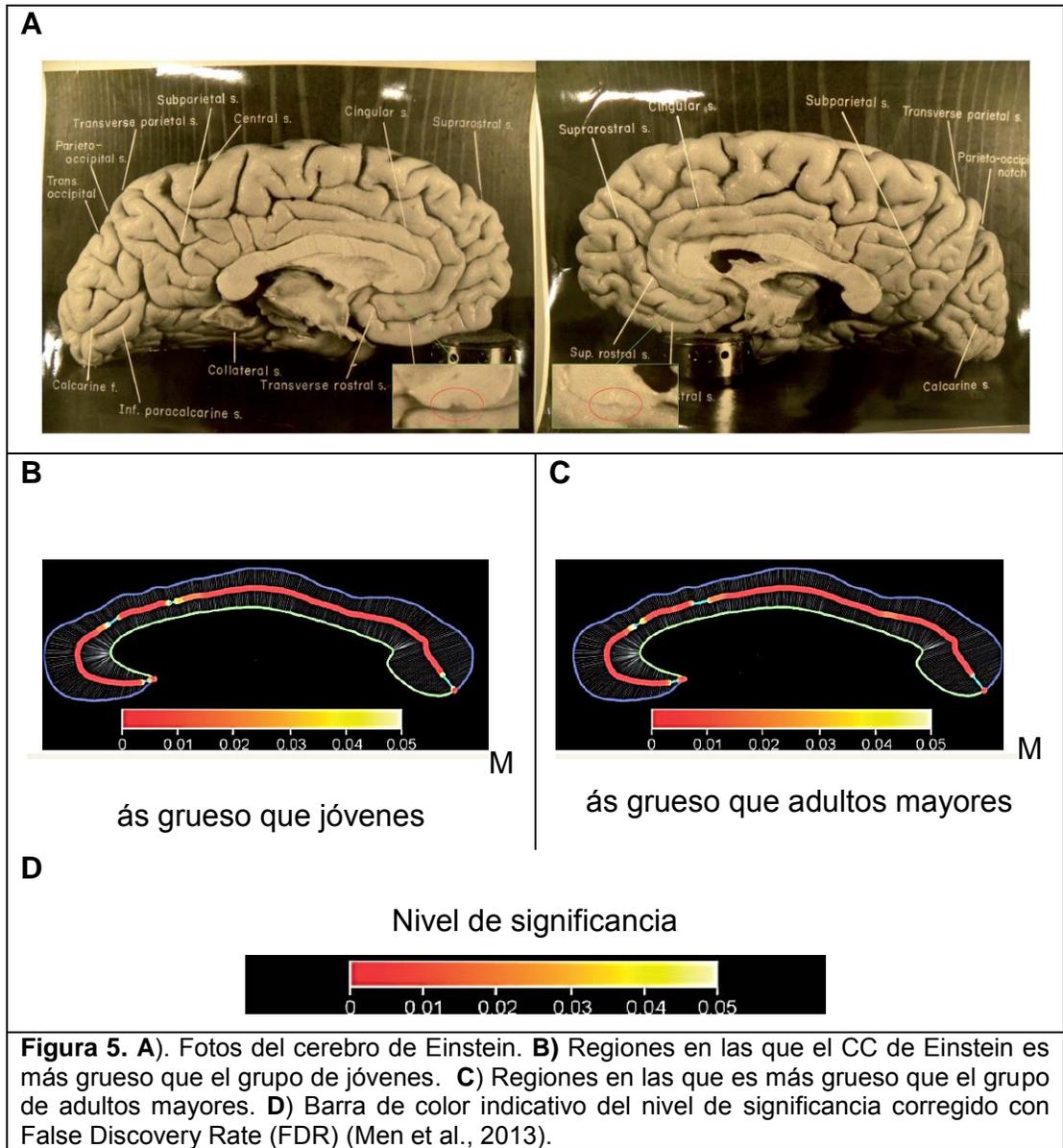
2. CUERPO CALLOSO Y CAPACIDADES INTELECTUALES

La variabilidad estructural y microestructural del CC intersujetos ha motivado a suponer que puede estar asociada con diferencias en las capacidades intelectuales (Allin et al., 2007, Luders et al., 2007; 2011; Hutchinson et al., 2009; Ganjavi et al., 2011), es decir, a mayor área del CC mayor comunicación interhemisférica y por tanto mejor rendimiento intelectual. Luders et al. (2007) encontraron correlaciones positivas en una muestra de 62 adultos sanos entre el grosor del CC y el CI, en una región posterior del cuerpo del CC (figura 4). No encontraron diferencias de género, respecto a la ubicación espacial de las correlaciones. Tanto en hombres como en mujeres el tamaño del CC estuvo positivamente correlacionado con el coeficiente intelectual (CI) global y mayormente con el CI verbal. Se concluyó que la comunicación interhemisférica más eficiente, dada una mayor dimensión del CC (en corte sagital), puede dar lugar a una mejor integración y procesamiento de la información (Park et al., 2008).



En un estudio reciente *post-mortem*, Men et al. (2013) compararon el grosor del CC de Einstein con el de 15 adultos mayores y 52 jóvenes sanos. Se encontró que el CC de Einstein era más grueso en la mayoría de las subregiones que la de ambos grupos (jóvenes y adultos mayores). Fue más grueso en varias

regiones: en el rostro o pico, en el genu, en la mitad o tronco del CC, en el istmo, y especialmente en el esplenio, en comparación con el grupo control de jóvenes.



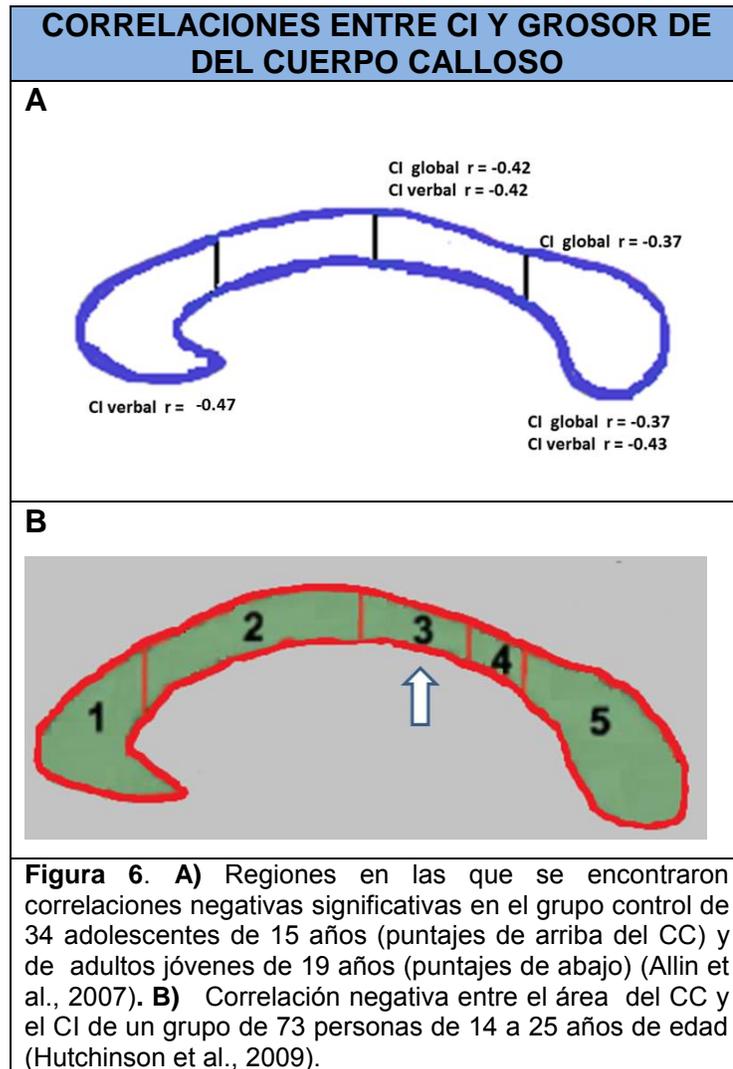
Men et al. (2013) concluyeron que los datos de su estudio muestran que la conectividad entre los dos hemisferios de Einstein fue mejor que la de los grupos control. Por lo cual, sugiere que los dones intelectuales de Einstein no

sólo estaban relacionados con el plegamiento cortical y citoarquitectura en ciertas regiones del cerebro (Falk, 2009; Falk et al., 2013), sino también con la mayor estructura de comunicación entre los hemisferios cerebrales (figura 5). El estudio del CC de Einstein coincide con resultados previos con adultos, que asocian positivamente habilidades intelectuales con el tamaño del CC adulto.

2.1 Cuerpo Calloso Infantil y capacidades intelectuales

El CC en desarrollo no parece obedecer a la suposición de que a mayor sustrato biológico mayor desempeño intelectual. Sorpresivamente, en estudios de IRM con niños y adolescentes se han encontrado correlaciones negativas entre el área de algunas regiones del CC y medidas de capacidad intelectual. Allin et al. (2007), realizaron un estudio longitudinal, en el que se interesaron en el crecimiento del CC durante la adolescencia de un grupo experimental de 72 adolescentes nacidos prematuramente (≤ 33 semanas de gestación) y de un grupo control de 34 sujetos nacidos a término. El CC de los sujetos en IRM en corte sagital se midió cuando los sujetos del grupo experimental tenían 15 años y nuevamente a los 19 años de edad. Dicho estudio se centró en los cambios del CC del grupo experimental, sin embargo para el presente estudio se resaltan los datos del grupo control. Dividieron del CC en cuatro regiones (anterior, media anterior, media posterior y posterior). Encontraron que el tamaño del CC del grupo de adolescentes nacidos prematuramente, se incrementó un 13.4% mientras que en el grupo control el crecimiento fue de 3.3%. Además de la diferencia en la proporción del crecimiento del CC entre el grupo experimental y el control, encontraron correlaciones negativas significativas en el grupo control de adolescentes entre el CI global y la región media posterior y posterior del CC. También entre el CI verbal y la región media posterior. En el grupo control de adultos jóvenes también se encontraron correlaciones negativas entre el CI global y la región posterior y entre el CI verbal y la región anterior y posterior del CC (figura 6A). Allin et al. (2007) concluyeron que el mayor crecimiento del CC en los sujetos prematuros podría representar retraso en el proceso de maduración por ello pudiera ser de

importancia clínica. No refieren comentarios respecto a las correlaciones negativas del grupo control. Sin embargo, posteriores estudios coinciden en encontrar correlaciones negativas entre grosor de algunas regiones del CC y el CI en niños.

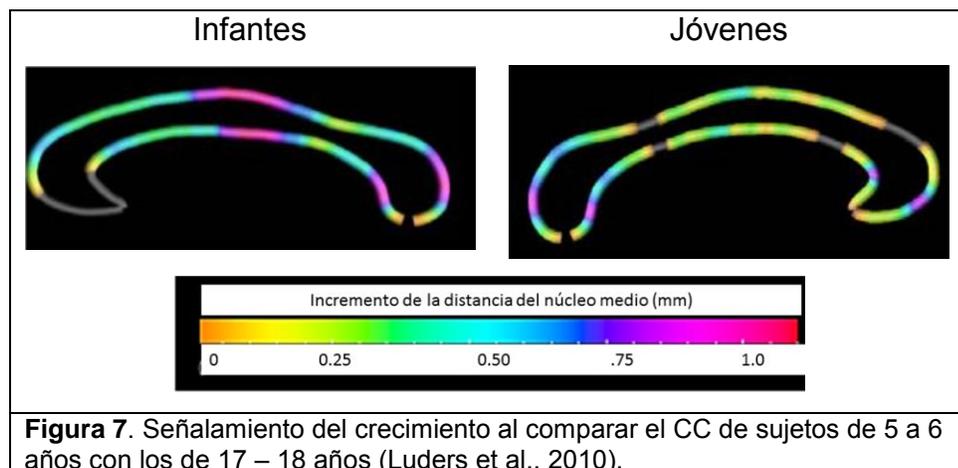


Hutchinson et al. (2009) investigaron la relación entre la morfología (estructura y microestructura) del cuerpo calloso y el coeficiente intelectual de 71 adolescentes y adultos jóvenes sanos de 20 años encontrando correlaciones negativas. Sujetos con mayor CI global tuvieron menor área en regiones posteriores del CC. Además de correlacionar el CI con el área del CC, también

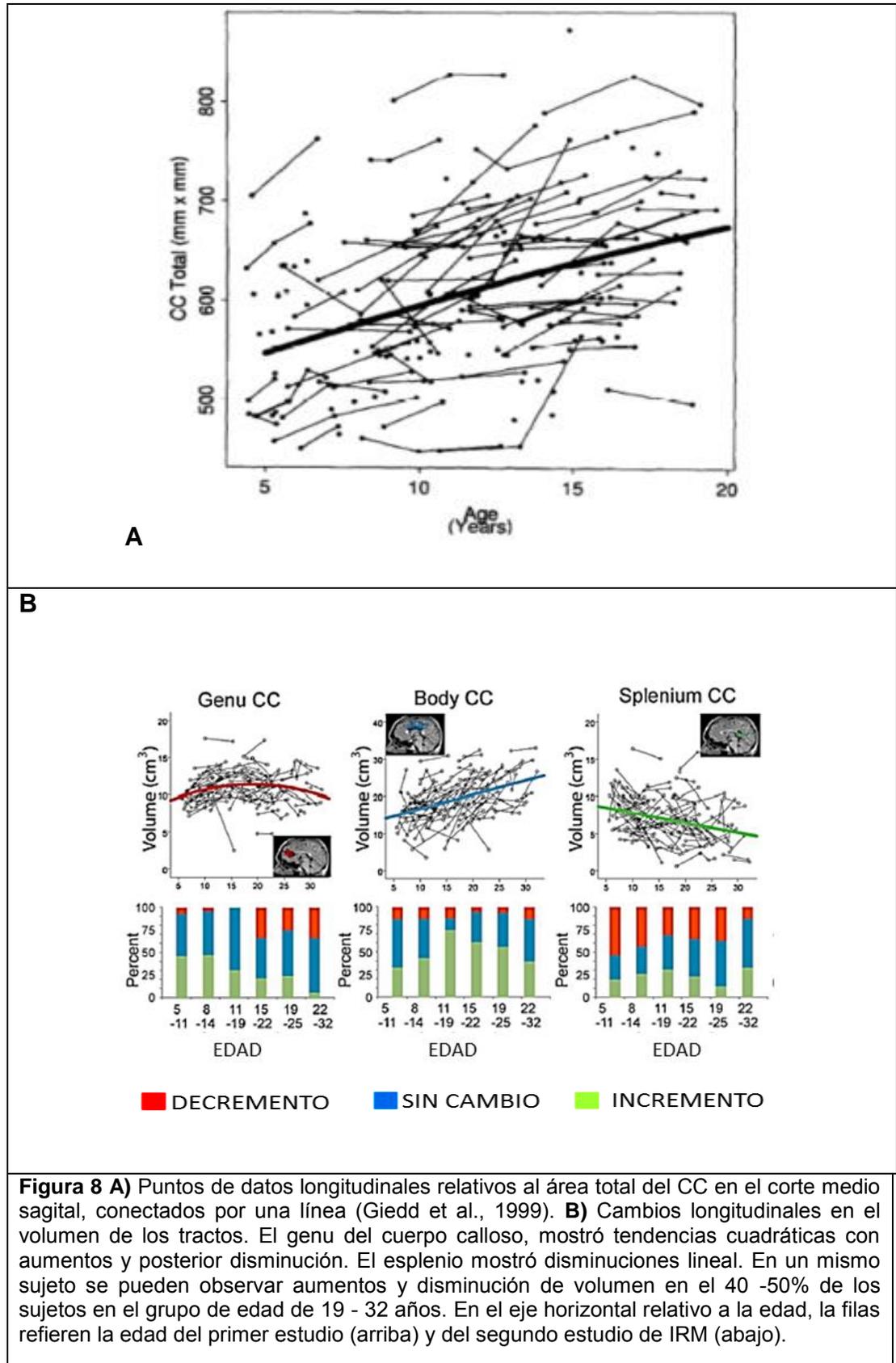
correlacionaron el CI con la microestructura del CC con base en la fracción anisotrópica (FA). La anisotropía designa el desplazamiento desorganizado o multidireccional de las moléculas del agua en un sustrato. La fracción anisotrópica es un valor (entre 0 y 1) que describe el grado de anisotropía de un proceso de difusión. Respecto a la sustancia blanca, la fracción anisotropía informa sobre la densidad de las fibras, el diámetro axonal y la mielinización en cada voxel de una IRM de la sustancia blanca (Concha, 2008; Feldman et al., 2010; Le Bihan et al., 2001). Los valores cercanos a 1 se interpretan como mayor integridad del tejido, ya que el menor desplazamiento está asociado a un menor espacio para el movimiento molecular del agua debido principalmente a barreras axonales (ver explicación de FA en apartado de tractografía). Hutchinson et al. (2009) encontraron que a mayor coeficiente intelectual verbal menor FA de la rodilla y de una porción anterior del CC. También observaron que a mayor edad, era mayor el área de CC. Enfatizan que la morfología del CC se asocia con el desempeño cognitivo, lo cual debe considerarse en sujetos con morfología atípica (figura 6B).

El CC cambia estructural (Giedd et al., 1999; Lenroot et al., 2006; Luders et al., 2010) y microestructuralmente (Lebel y Beaulieu 2011 y Westlye 2010) a lo largo de la vida, mayormente en la infancia y adolescencia debido al proceso de mielinización de las fibras que lo conforman (Giedd et al., 1996, 1999). El CC logra su máximo crecimiento hasta la edad adulta (Pujol et al., 1993) entre los 32 y 45 años de edad (Predergast et al., 2015). Un estudio transversal del CC realizado por Luders et al. (2010) en 190 niños y adolescentes sanos de 5 a 18 años de edad, confirma que el crecimiento del CC durante el desarrollo, es diferenciado por región, edad y sexo. Sorpresivamente también encontraron momentos donde el CC mostró retraimiento en su grosor. Luders et al. (2010) suponen que las fases de contracción del CC que observaron durante la infancia y adolescencia, pueden deberse a procesos de redirección y poda, por un ajuste de conectividad entre regiones corticales homólogas. Identificaron en

ambos sexos que el CC muestra mayor crecimiento en la región posterior y en las niñas no hubo engrosamiento del rostro del CC. La región en la que se observó mayor diferencia entre niños y niñas fue en el esplenio y cuerpo medio posterior siendo más pronunciados en las mujeres. En los niños el mayor incremento se desplazó ligeramente hacia la región anterior del tronco del CC. A los 5-6 años el tamaño del CC es semejante entre niñas y niños pero posteriormente tal semejanza no se conserva. El máximo grosor del CC fue en el esplenio y el genu en ambos géneros. Se observó un incremento estadísticamente significativo del genu en los hombres mientras que en las mujeres decreció el rostro (aunque el resultado no permaneció al realizar pruebas de comparaciones múltiples). En los hombres el máximo crecimiento fue en el esplenio y genu pero en las mujeres en el cuerpo posterior y anterior del CC. Curiosamente, el grosor del rostro o genu fue menor a la edad de 17 a 18 años que a la edad de 5-6 años en las mujeres, y el istmo y cuerpo anterior en los hombres. Los momentos de decrecimiento del CC fueron diferentes entre sexos. El rostro decreció a los 7-8 años en mujeres y a los 9-10 en los hombres, pero en ellos volvió a incrementar a los 17-18. En niños y niñas, partes del istmo continuaron creciendo hasta la edad de 15 a 16 años y a los 17-18 años decreció, pero su tamaño absoluto de todos modos fue más grande que a la edad de 5-6 años (Luders et al., 2010).



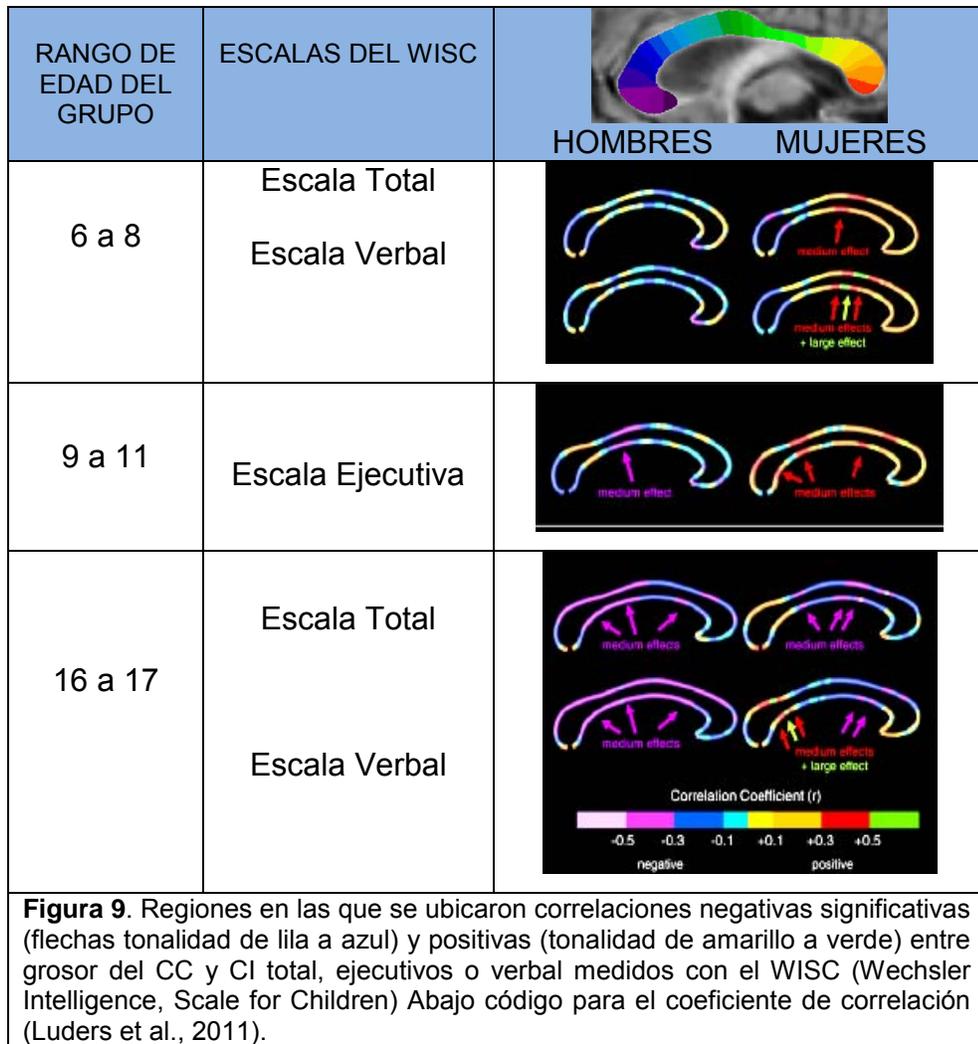
Los resultados de Luders et al. (2010) coinciden parcialmente con el estudio de Giedd et al. (1999), quienes estudian el patrón de desarrollo normal del CC en el corte medio sagital, en una muestra de 139 niños sanos entre los 5 y los 18 años. A los sujetos se les realizó de 1 a 3 estudios de IRM con un lapso de aproximadamente 2 años entre cada estudio. Giedd et al. (1999) encontraron que en especial las regiones posteriores del CC, aumentaron robustamente desde las edades de 5 a 18 años (figura 7A y B). Aunque el genu fue significativamente mayor en los hombres, no hubo diferencias entre los sexos después de ajustar el volumen del CC al volumen total del cerebro, ni en el genu, ni el volumen total del CC. El esplenio reveló mayor aumento en los años de juventud. Aunque no fue parte del análisis, en el gráfico que ofrecen (figura 8A) se puede observar que en algunos sujetos disminuyó el tamaño del CC en el segundo o tercer estudio de IRM. Pese a esas variantes, la tendencia de crecimiento de la muestra estudiada fue ascendente. Los resultados de Luders et al. (2010) y Giedd et al. (1999) invitan a ampliar la investigación sobre las fases de aumento y disminución del grosor del CC en su área total y regional durante el desarrollo. Lebel y Beaulieu (2011) realizaron un estudio transversal con 103 sujetos sanos de 5 a 32 años en el cual estimaron el volumen de los tractos que atraviesan el CC, subdividiéndolo en 3 regiones: genu, cuerpo y esplenio. Encontraron que la tendencia de desarrollo de cada región sigue patrones diferentes. El genu inicia un decremento en su volumen entre los 20-25 años, el crecimiento del cuerpo del CC continúa después de los 30 y el esplenio tiende a disminuir desde los 5 años. Ellos llevaron a cabo de 2 a 3 estudios de IRM por sujeto con una diferencia temporal de 6 meses. Se puede apreciar que el CC de algunos sujetos mostró aumento y en otros disminución de volumen entre un estudio de IRM y otro. El porcentaje de los sujetos que mostraron disminución varió conforme a la región y al rango de edad (Lebel y Beaulieu, 2011) (figura 8B). Giedd et al. (1999); Luders et al. (2011) y Lebel y Beaulieu (2011) también muestran datos de adelgazamiento del CC en IRM, en diferentes momentos de la vida.



Además de investigar el crecimiento del CC en niños y adolescentes, Luders et al. (2011), realizaron un estudio de correlación entre el CC de niños y adolescentes de 6 a 17 años y su CI. Encontraron fuertes y negativas correlaciones entre grosor del algunas áreas del CC y el coeficiente intelectual de los sujetos, principalmente con el esplenio. No se encontró un patrón en la fuerza y dirección de las asociaciones sino una variación considerable respecto a la edad y el género. En las mujeres las correlaciones significativas entre grosor del CC y coeficiente intelectual fueron principalmente positivas, es decir, a mayor grosor del CC mayor coeficiente de inteligencia. En los hombres las correlaciones fueron negativas. Al agrupar ambos sexos, las correlaciones también fueron negativas. Las correlaciones negativas observadas entre el grosor del CC y el el CI de niños y adolescentes contrastan con las asociaciones positivas encontradas en adultos por Luders et al. (2007). (Figura 9).

Los resultados de Luders et al. (2011) coincidieron con estudios previos que reportaron también relaciones negativas entre el tamaño del CC y el coeficiente intelectual (Hutchinson et al., 2009; Allin et al., 2007; Ganjavi et al., 2011). Ese grupo de datos apunta a que el tipo de relación que se establece entre aspectos neurobiológicos y el desempeño intelectual es diferente entre sujetos en desarrollo y adultos. Luders et al., (2011) mencionan que estos hallazgos sugieren que las relaciones entre la morfología del CC y la cognición son muy dinámicas durante la maduración del cerebro, además de indicar diferencias en el proceso de intercomunicación hemisférica entre géneros.

Tanto los estudios correlacionales como los de neurodesarrollo apuntan a que el adelgazamiento del CC en algunos momentos de la infancia puede corresponder a un proceso normal del desarrollo.



El resultado publicado por Luders et al. (2011), fue semejante a los resultados del estudio correlacional entre el área de 25 regiones del CC y el CI, en el cual se obtuvieron IRM de 106 niños sanos de 4 a 12 años y de 92 adolescentes sanos de 12 a 18 años (Ganjavi et al., 2011). Cuando la muestra se analizó por género, se identificaron correlaciones significativas negativas entre el área del CC y el CI en niños de 4 a 12 años. En los niños se observaron correlaciones negativas significativas en 13 de las 25 regiones en las que se segmentó el CC, mientras que en las niñas no se observaron (figura 10).

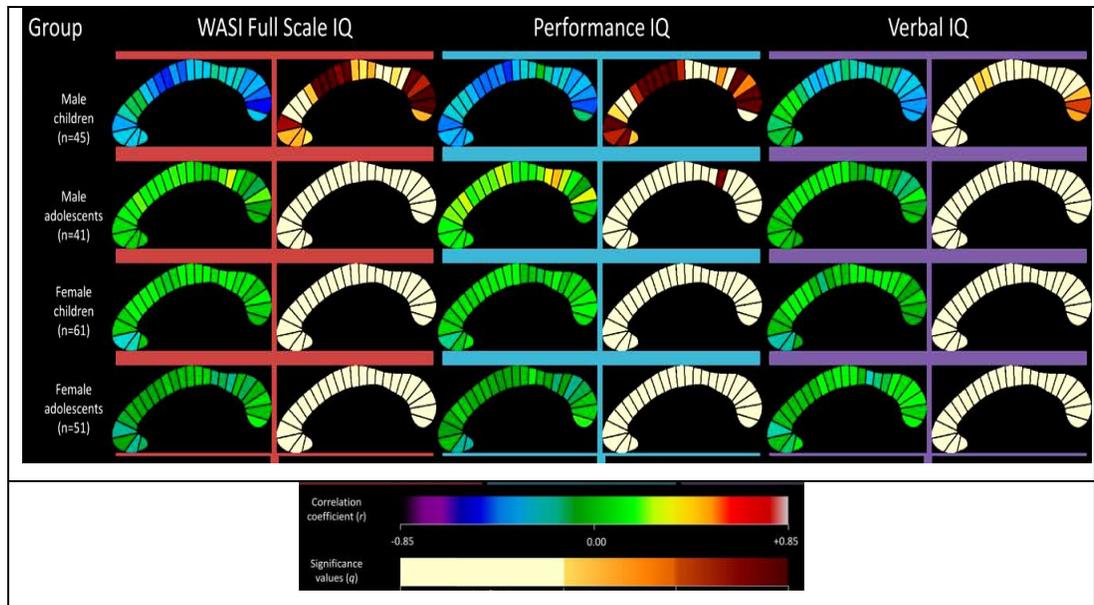


Figura 10. Las columnas del CC en tonalidad verde-azul muestran la ubicación de las correlaciones negativas significativas y las columnas con CC en beige-café muestran la ubicación de las correlaciones ¿positivas? significativas entre CI (total, verbal o ejecutivo) y el área del CC (Ganjavi et al., 2011).

En ninguno de los grupos de adolescentes (hombres o mujeres de 12 a 15 años) fue significativa la correlación entre el área del CC y el CI. Ganjavi et al. (2011) al igual que Luders et al. (2011) encuentran datos de asociación entre el área del CC medio sagital del CC y el CI en función de la edad y género.

A pesar de utilizar diferentes esquemas de segmentación, tamaño de muestra y rangos de edad, Hutchinson et al. (2009), Allin et al. (2007), Ganjavi et al. (2011) y Luders et al. (2011), coinciden en encontrar correlaciones negativas entre el CI y el tamaño del CC de infantes, predominantemente en el género masculino. Los datos de los estudios realizados con niños y adolescentes, quebrantan la suposición de que a mayor tamaño del CC mejor desempeño intelectual. También coinciden en que utilizan la escala de Wechsler para medir la inteligencia, denominada WISC (por sus siglas en inglés de Wechsler Intelligence Scale for Children) (Wechsler, 2005). Este instrumento mide el CI total, a través de diferentes tareas de tipo manipulativo (CI ejecutivo) y verbal (CI verbal). Dicho instrumento es la primera opción en varios países para medir la inteligencia, ya que ofrece un puntaje que clasifica la habilidad intelectual del

sujeto en 9 categorías, entre las que se considera que un CI de 80 a 120 como normal (normal bajo y normal brillante). Es de fácil y rápida aplicación, además de cumplir con criterios de validez y confiabilidad.

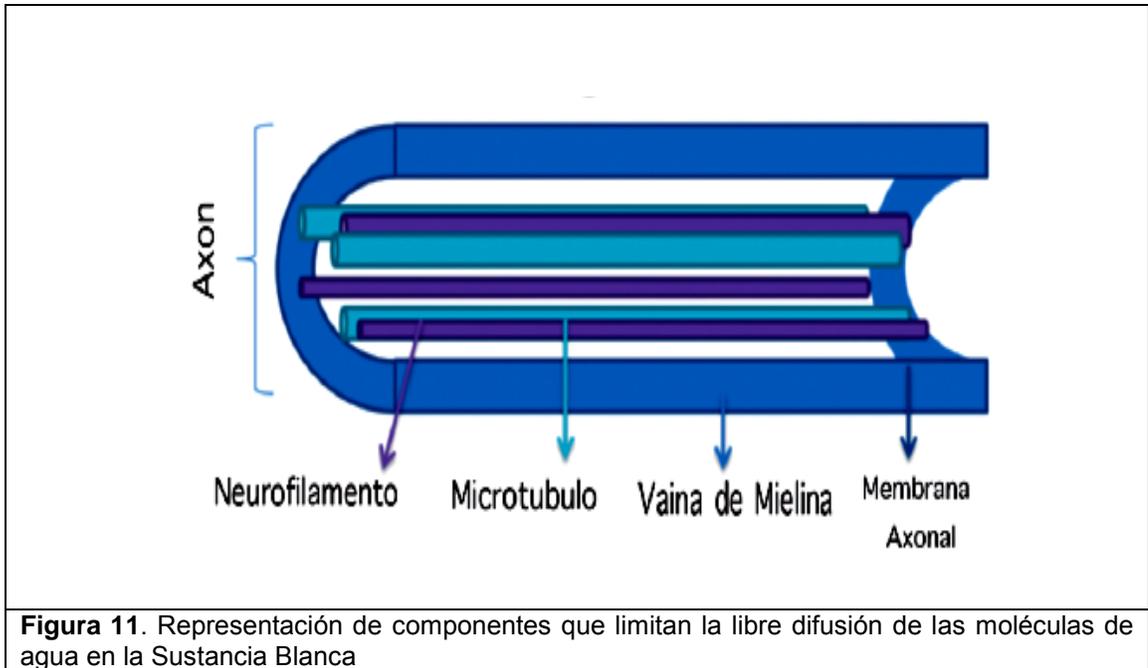
En sus versiones previas, el WISC ofrecía sólo 3 puntajes globales y no permitía evaluar procesos cognitivos específicos como por ejemplo, atención, percepción, diferentes tipos de memoria, metalenguaje, etc. Fue con estas versiones con las que se obtuvieron los resultados mencionados. Por ello, se considera necesario investigar la vinculación entre las características estructurales y microestructurales del CC con procesos cognitivos específicos, para lo cual se estima necesario utilizar instrumentos que permitan evaluar procesos cognitivos específicos, como por ejemplo las pruebas de neuropsicológicas. Respecto al CC es necesario ampliar la investigación y estudiar no solamente la estructura del CC, sino también su microestructura. Estudios de IRM y de tractografía que exploran la integridad del tejido también son una opción para ampliar la investigación entre asociaciones del CC y habilidades intelectuales, sobre todo para partir de las propias características microestructurales y no de esquemas previos de segmentación.

2.2 Tractografía del CC

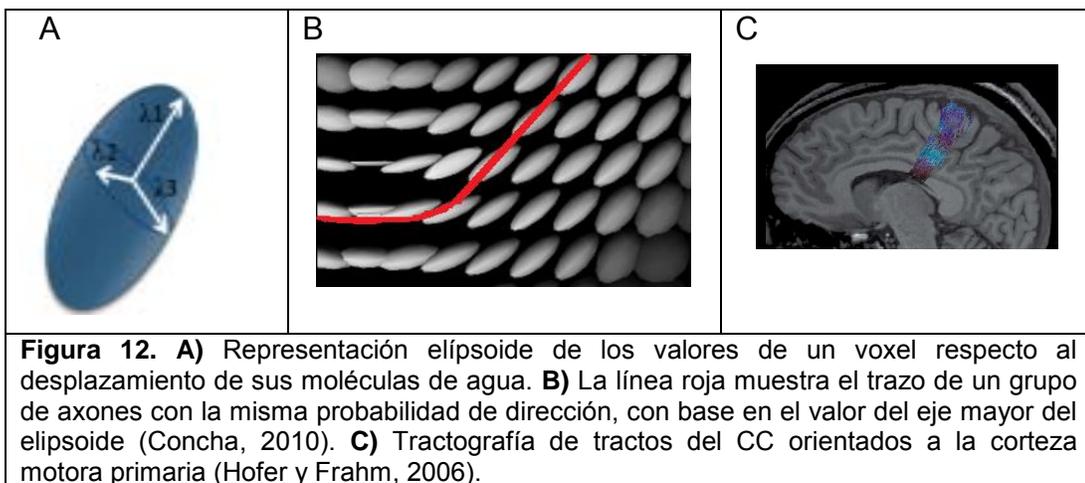
La tractografía es un procedimiento que ha permitido ampliar el conocimiento de la SB de manera inocua. Pone de manifiesto de manera gráfica y tridimensional los tractos neurales utilizando técnicas especiales de procesamiento de IRM a partir de Imágenes de Difusión (DWI por sus siglas en inglés de Diffusion Weighted Image). Las DWI son una aplicación en el campo de la neuroimagen que informan sobre la distribución del movimiento del agua en cada voxel de una IRM. Las moléculas de agua tienen un movimiento aleatorio constante, conocido como browniano. En un medio sin barreras, por ejemplo en el líquido cefalorraquídeo (LCR), se mueven hacia todas las posibles direcciones de manera isotrópica, es decir, su desplazamiento es libre y aleatorio sin una dirección determinada. Cuando las moléculas de agua contenidas en el tejido cerebral, se encuentran delimitadas por barreras biológicas, por ejemplo por las barreras membranales del axón, entonces su difusión es restringida, o sea, anisotrópica. Las moléculas del agua de la SB tienen un desplazamiento anisotrópico, cuya orientación preferencial de movimiento es principalmente en sentido perpendicular a las fibras nerviosas. La SB muestra mayor grado de anisotropía que la sustancia gris, ya que los elementos que la componen están orientados en múltiples direcciones, por lo cual su las moléculas de agua se orientan hacia diferentes direcciones. La difusión de las moléculas de agua es diferente en la SB, la SG y en el LCR, lo cual genera información diferenciada para cada tipo de tejido. Las DTI son una herramienta de las IRM, que se basa en los datos relativos a la difusividad del agua en el tejido en cada voxel. El menor desplazamiento de las moléculas de agua en la SB, se interpreta como integridad del tejido, ya que supone poco espacio de desplazamiento debido a las barreras axonales y al lugar que ocupa la mielina. Con los datos del desplazamiento de las moléculas de agua en la SB, en las diferentes direcciones espaciales exploradas en cada voxel, se construye un tensor con el cual se estima la dirección de la orientación

preferencial de las moléculas de agua y se reconstruye gráficamente la trayectoria de los tractos nerviosos. Con las DTI se obtienen diferentes valores relativos a la difusividad de las moléculas de agua como la difusividad media (MD) o ADC que corresponde al promedio de la difusividad de los diferentes ejes en cada voxel. Los valores de ADC no ofrecen información sobre la dirección preferencial de las moléculas de agua, sino que refieren la distancia que en promedio se desplazan las moléculas en cada voxel. Otro valor es la fracción anisotrópica (FA) que corresponde al grado de desplazamiento de las moléculas de agua. Los valores de la FA fluctúan entre 0 y 1. Cero corresponde al movimiento totalmente isotrópico y 1 al movimiento anisotrópico. La fracción anisotrópica se representa con elipsoides de acuerdo al grado de esfericidad dado por la medida de los 3 vectores de la elipse (eigenvalores) correspondientes a los ejes x, y, z. Dicha información permite inferir la dirección de las fibras de acuerdo al vector principal (λ_1) y los valores λ_2 y λ_3 permiten estimar la integridad de la SB (figura 12 A). De manera que valores menores de λ_2 y λ_3 refieren un desplazamiento corto de las moléculas del agua, limitado principalmente al breve espacio existente intra e interaxonal debido a espacios restringidos por la mielina, la densidad y el diámetro de los axones y la integridad de la membrana axonal (Concha, 2008; Feldman et al., 2010; Le Bihan et al., 2001) (figura 11).

A más altos valores de FA corresponde una representación elíptica más adelgazada. El eje de mayor magnitud de la elipse (λ_1), indica la dirección preferencial de las moléculas de agua en ese voxel, dicha dirección permite delinear la dirección axonal (figura 12A).



Al establecer un voxel o región semilla, con apoyo de análisis computacional, es posible determinar el voxel adyacente con mayor probabilidad de continuidad (figura 12B) y así seguir el trazo de los tractos para representarlos gráficamente en una IRM (Concha, 2008; Feldman et al., 2010; Le Bihan et al., 2001) (figura 12C).



Hofer y Frahm (2006) realizaron un estudio de tractografía en 8 adultos. Muestran imágenes en las que se observa hacia qué región cortical se orientan con mayor probabilidad los axones contenidos en cada voxel. A cada voxel se le asigna un color, según la región cortical hacia la que con mayor probabilidad están dirigidos los axones de ese voxel. Además de la orientación, en las imágenes de la tractografía del CC, se puede observar la variabilidad entre los sujetos investigados (figura 13 A).

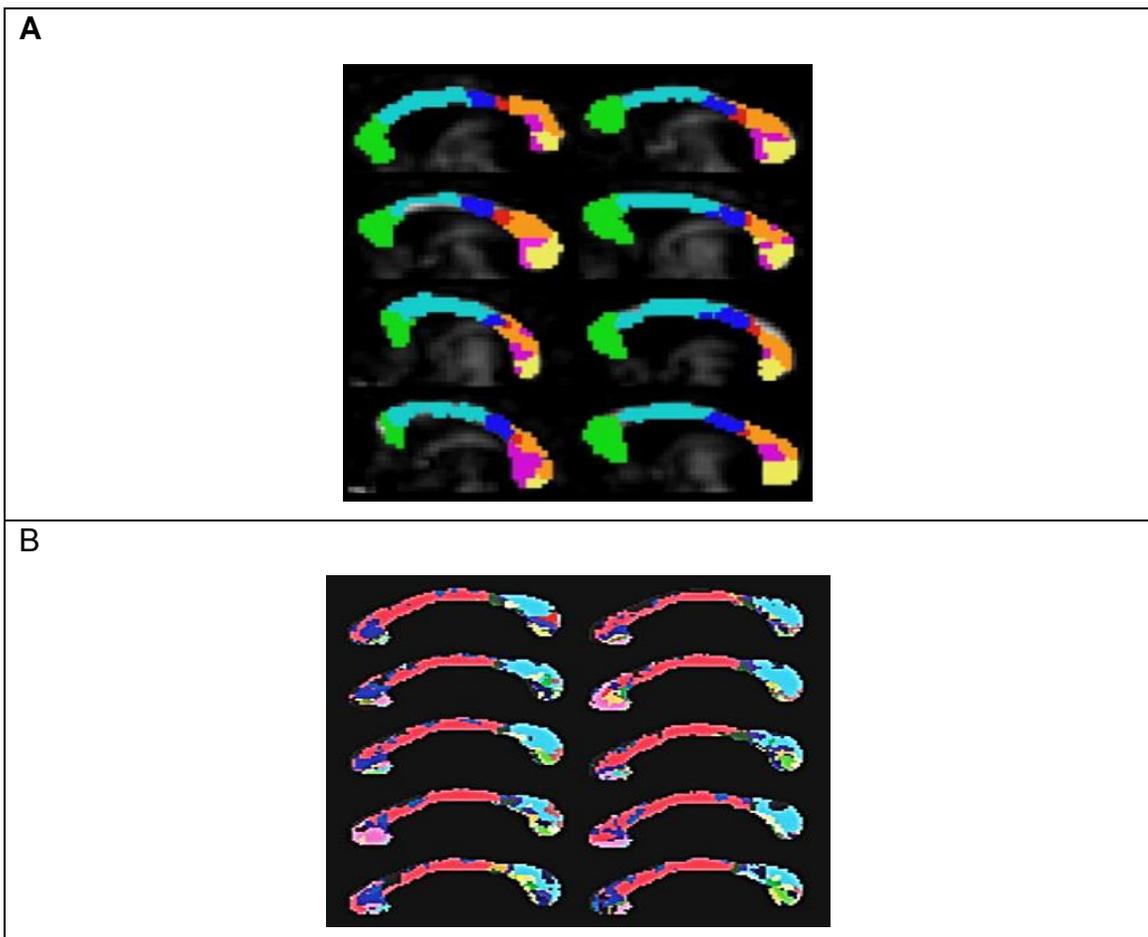


Figura 13. Imágenes de estudios tractográficos del CC de adultos sanos. Cada color corresponde a la región cortical de mayor probabilidad de destino del grupo de fibras de cada voxel. Columna izquierda, CC de hombres y derecha de mujeres. **A)** Imágenes del estudio de Hofer y Frahm (2006) que muestran la direccionalidad axonal de cada voxel hacia 7 regiones corticales. **B)** Imágenes solamente de 8 adultos del estudio de Park et al. (2008) que muestran la direccionalidad hacia 47 regiones corticales (cada una representada con diferente color).

Park et al. (2008), también realizaron un estudio tractográfico del CC de 22 sujetos. No utilizaron un esquema de segmentación previo, sino que exploraron en cada uno de los voxeles del CC, la probabilidad de estar orientados hacia 47 regiones corticales. El color que señala la orientación cortical del promedio de los axones contenidos en cada voxel, es determinado de manera arbitraria por el investigador.

En las imágenes de Hofer y Frahm (2006) y de Park et al. (2008) (figura 13 B) también se puede observar variabilidad microestructural entre sujetos. Las variantes observada tanto en el tamaño, como la variabilidad microestructural del CC en los estudios antes mencionadas, invita a pensar si tales características se reflejan en el desempeño cognitivo de los sujetos. Tal interrogante guió presenta investigación.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente, nuevas técnicas de neuroimagen, han permitido ampliar la investigación de la SB respecto a su estructura, integridad y conectividad. Dado que la SB es fundamental para el funcionamiento cognitivo, investigar sobre la relación entre el neurodesarrollo y las habilidades cognitivas durante la infancia ha motivado diferentes estudios (Luders et al., 2010; Liu et al., 2010; Tamnes et al., 2010). De manera particular, el estudio del CC infantil sano se orientó principalmente hacia su tendencia de crecimiento (Giedd, 1990; Luders et al., 2010, Lebel y Beaulieu, 2011; Lenroot y Giedd, 2006.). La variabilidad estructural y microestructural observada en el CC entre los sujetos motivó a suponer que tales variantes pudieran estar asociadas con diferencias intelectuales. Estudios con adultos que buscaron asociaciones entre características del CC y el coeficiente intelectual, encontraron que a mayor tamaño del CC mayor coeficiente intelectual, concluyendo que contar con mayor sustrato neurológico de conectividad facilita la intercomunicación hemisférica lo cual se refleja en un mayor CI (Luders et al., 2007).

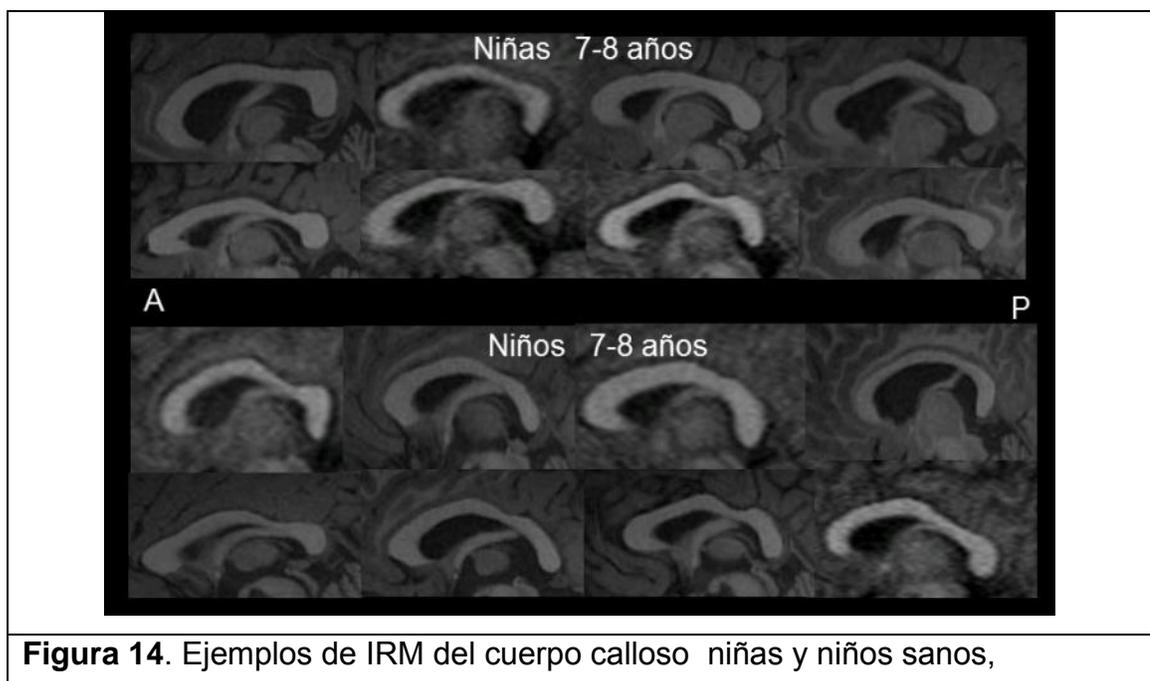


Figura 14. Ejemplos de IRM del cuerpo calloso niñas y niños sanos,

Las anteriores imágenes de infantes sanos, de resonancia magnética del CC en el plano medio sagital permiten apreciar diferencias estructurales entre los sujetos. En estudios realizados con adultos sobre la microestructura del CC, estimada a través de la información que ofrecen las imágenes de difusión, también se ha observado variedad entre los participantes (Sanes y Fine 2010; Park et al., 2008) (figura 13).

Contrario a lo resultados en muestras con adultos, en estudios con IRM realizados con niños y adolescentes se ha encontrado sorpresivamente que en infantes a menor tamaño del CC mayor CI y que tal correlación se presenta de manera diferenciada por género (Allin et al., 2007, Luders et al., 2007; 2011; Hutchinson et al., 2009; Ganjavi et al., 2011). Tales resultados hacen necesario ampliar la investigación acerca de la vinculación entre las características del CC con habilidades cognitivas, por lo cual se realizó un estudio correlacional entre la estructura y microestructura del CC y sus habilidades cognitivas y de rendimiento académico. El estudio no se realizó con un instrumento que midiera de manera global el coeficiente intelectual, sino con uno que permitiera medir diferentes habilidades cognitivas específicas, como es el caso de una evaluación neuropsicológica infantil.

Estudiar una estructura fundamental para el desempeño cognitivo como lo es el cuerpo caloso, así como las relaciones entre sus características y habilidades cognitivas podría aportar información sobre la comunicación entre los hemisferios cerebrales en población infantil y diferencias de género.

Las preguntas que guiaron el presente estudio fueron:

¿El área y la microestructura (ADC, FA) del plano medio sagital del CC de niños sanos de entre 7 y 9 años de edad correlacionan con sus habilidades cognitivas?

¿Existen diferencias correlacionales entre sexos, entre las características estructurales (área) y microestructurales (ADC y FA) y las habilidades cognitivas?

Para contestar las preguntas de investigación se pretende:

- Hacer un análisis de correlaciones de los puntajes de las habilidades cognitivas, y rendimiento académico, con el área total y regional del plano medio sagital del CC en IRM.
- Hacer un análisis de correlaciones de los puntajes de las habilidades cognitivas y rendimiento académico, con datos microestructurales (ADC y FA) de regiones y de todo el CC en el plano medio sagital.
- Identificar si hay diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas respecto al área y microestructura del CC.

HIPÓTESIS

Con base en la importancia de la SB para el funcionamiento cognitivo, las diferencias de género en el desarrollo neurológico de la SB (Luders et al., 2010; Kannan et al., 2012; Liu et al., 2010; Spasojevic et al., 2006) y las asociaciones entre el CI y el tamaño del CC reportadas en estudios previos con infantes y adultos (Allin et al., 2007; Ganjavi et al., 2011; Hutchinson et al., 2009; Luders et al., 2007 y 2011), la hipótesis de la presente investigación es: el área y la microestructura (ADC y FA) del plano medio sagital del CC de niños sanos de entre 7 y 9 años de edad se correlaciona con sus habilidades cognitivas y de rendimiento académico de manera diferenciada por género.

4. MÉTODOS

4.1 Sujetos

Se visitaron escuelas primarias locales para invitar a los padres de familia a participar en la presente investigación. Se les explicó cuáles eran las características y criterios de inclusión de la investigación y se les sugirió que hablaran con sus hijos acerca de si querían participar en ella. A los interesados en participar se les brindó información más detallada y una explicación cuidadosa de los métodos experimentales. Se invitó a los padres a disipar sus dudas. A los padres de los participantes se les solicitó su firma en una carta de consentimiento informado. Se llevó a cabo una entrevista estructurada y una exploración médica general para descartar a aquellos sujetos que no cumplieran con los criterios de inclusión. A los sujetos seleccionados se les aplicó la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) (Matute et al., 2007) y se les realizó un estudio de resonancia magnética. Participaron 120 niños entre los 7 años 1 mes y los 8 años y 11 meses de edad.

Los criterios de inclusión fueron: ser nacidos a término y tener un estado físico saludable, sin alteraciones neurológicas ni problemas de aprendizaje, así como, no haber repetido ningún año escolar. Algunos niños no terminaron la ENI, y de otros sujetos su IRM fue retirada por control de calidad, principalmente por presentar artefactos producto del movimiento del niño dentro del resonador. Por lo cual, de los 120 sujetos iniciales, la muestra se conformó de 57 niños (25 niños y 32 niñas) (Tabla 1). De los 57 IRM, 14 fueron adquiridos utilizando un escáner de resonancia magnética de 1.0 T (6 niñas y 8 niños) y 43 con un escáner de 3.0 T (25 niñas y 18 niños). En estudios pediátricos es común tener una gran proporción de abandono debido a la ansiedad y/o dificultad de los niños de permanecer sin moverse durante el estudio. En estudios con niños de 5 años, la tasa de exclusión ha sido estimada en aproximadamente el 50%, dicho porcentaje

disminuye con la edad (Weber et al., 2002). Para evitar la mayor deserción posible, se le explicó a los niños con detalle en qué consistía la experiencia de someterse a un estudio de RM. También se les permitió observar desde la cabina de control cómo se realizaba un estudio de IRM, se respondieron sus dudas para aminorar sus temores y nerviosismo. Al final del estudio se les ofreció un premio por concluir el estudio de RM siguiendo las instrucciones. Para mayor tranquilidad de los niños durante la obtención de imágenes de RM, uno de los padres del niño lo acompañó durante el estudio (Figura 15). Nuestra tasa de deserción fue de 52.5% debido principalmente al movimiento de los niños durante el estudio de resonancia magnética y por la longitud de la prueba ENI, que requiere mínimo de 5 horas de aplicación aproximadamente (en varias sesiones) y a 3 hallazgos neurológicos a los cuales se les hizo un estudio ampliado y se les canalizó con un neuropediatra.

EDAD	NIÑOS	NIÑAS	TOTAL	MEDIA
7.0–7.3	4	3	7	7.1
7.4–7.7	1	1	2	7.5
7.8–7.11	3	6	9	7.69
8.0–8.3	9	2	11	8.16
8.4–8.7	2	7	9	8.5
8.8–8.11	2	6	8	8.6
9.0–9.3	2	3	5	9.1
9.4–9.7	0	4	4	9.6
9.8-9.11	1	1	2	9.10
MEDIA				8.3
TOTAL	24 (42.1%)	33 (57.8%)	57	SD = 0.74

Tabla 1. Sujetos de la muestra por edad y sexo.

Declaración de Ética: Los padres de los niños participantes respondieron la entrevista estructurada y clínica, leyeron y firmaron una carta de

consentimiento informado de acuerdo con los métodos y cartas autorizadas por el Comité de Bioética del INB para el proyecto titulado “Estudio de Imagen de Resonancia Magnética Cerebral para la creación de una Atlas Infantil”, que sigue los principios expresados en la Declaración de Helsinki y fue autorizado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología.

4.2 Batería Neuropsicológica Infantil

Se utilizó una batería integrada de varias pruebas. Como evaluación inicial para fines de exclusión, se aplicó el test Gestáltico Visual-Motor Bender, que estima el desarrollo visomotor del niño (Bender, 2007), y el MINI Kid para niños y adolescentes (Sheehan et al., 2000) que evalúa los principales trastornos psiquiátricos de la infancia basados en el DSM-IV y en el CIE-10. Esta evaluación inicial permitió identificar si algún niño presentaba algún retraso en su desarrollo visomotor y posibles alteraciones neurológicas o psiquiátricas.

4.2.1 Evaluación Neuropsicológica Infantil

A los voluntarios con desarrollo típico y sin muestras de alteración psiquiátrica se les aplicó la ENI, que evalúa una amplia gama de dominios neuropsicológicos como: habilidades construccionales, habilidades gráficas, memoria verbal y no verbal, habilidades perceptuales, lenguaje habilidades espaciales, atención, habilidades conceptuales, funciones ejecutivas y áreas académicas (lectura, escritura y aritmética (Matute et al., 2014) (Tabla 2). La principal diferencia de la ENI respecto a otras pruebas comúnmente utilizadas, tales como las diferentes versiones de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC) (Wechsler 2005), es que la ENI es una evaluación neuropsicológica, no un test de inteligencia. Es decir, la ENI no arroja una puntuación relativa al nivel de inteligencia,

sino permite identificar si el desempeño de los evaluados en diferentes procesos cognitivos, corresponde a un nivel por arriba del promedio, medio, inferior o muy inferior al promedio, conforme a estándares normalizados en sujetos latinoamericanos (mexicanos y colombianos). Cabe señalar que a pesar de ser un tipo diferente de prueba, hay correlación entre pruebas de la ENI y el WISC (Matute et al., 2007).



El presente estudio se enfocó en estudiar asociaciones entre diversas habilidades cognitivas y características estructurales y microestructurales del CC, sin limitarse a explorar solamente relaciones con el coeficiente intelectual.

Las subpruebas de la ENI están clasificadas en tres categorías. Procesos cognitivos, funciones ejecutivas y rendimiento académico. En Habilidades Cognitivas se exploran: atención, percepción, lenguaje y metalenguaje, así como habilidades espaciales, conceptuales y constructivas. En Funciones Ejecutivas se explora la fluidez cognitiva (gráfica y verbal), la flexibilidad cognitiva (organización, categorización y perseverancia) y la planeación y organización. En Habilidades de Rendimiento Académico se exploran habilidades de lectura, escritura y aritmética. En total la ENI se conforma de 33 subpruebas lo cual hace a la ENI un instrumento muy completo para la exploración neuropsicológica de infantes (tabla 2).

EVALUACION NEUROPSICOLOGICA INFANTIL (ENI)					
FUNCIONES COGNITIVAS		HABILIDADES DE RENDIMIENTO ACADEMICO		FUNCIONES EJECUTIVAS	
TEST	SUBTEST	TEST	SUBTEST	TEST	SUBTEST
Habilidades construccionales	Con objetos Gráficas	Lectura	Precisión Comprensión Velocidad	Fluidez cognitiva	Verbal Gráfica
Memoria	Gráfica: Verbal y Visual Codificada y diferida				
Percepción	Táctil Visual Auditiva	Escritura	Precisión Composición narrativa Velocidad	Flexibilidad Cognitiva	Perseverancia Organización Categorización
Metalenguaje		Aritmética	Conteo Cálculo mental Manejo numérico Razonamiento lógico matemático	Planeación y organización	Diseños Movimientos
Habilidades espaciales					
Atención	Visual Auditiva				
Habilidades Conceptuales					

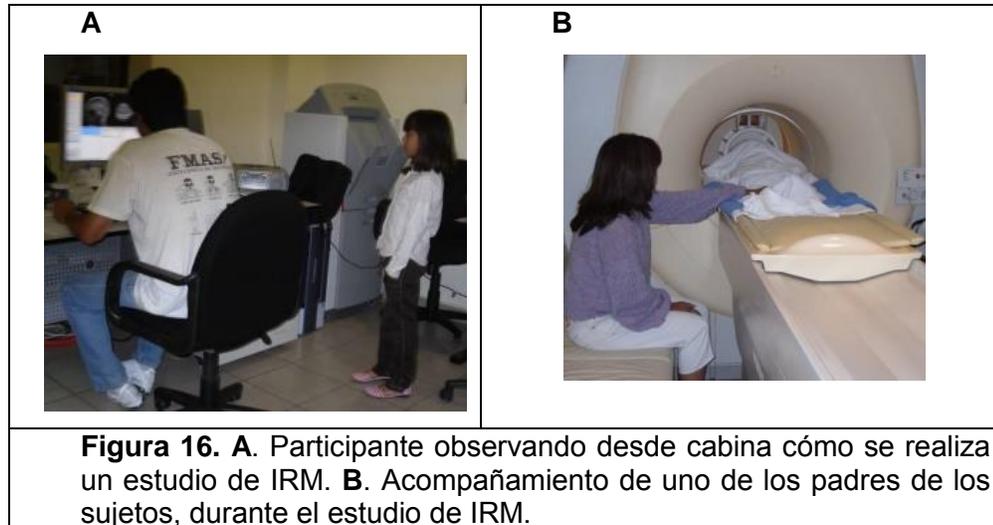
Tabla 2. Subpruebas de cada dominio de la ENI.

La ejecución de los niños se clasifica, de acuerdo a datos normativos, en los rangos: arriba del promedio, promedio, debajo del promedio y muy por debajo del promedio.

4.3 Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)

Las imágenes fueron adquiridas mediante dos escáneres de RM, uno de 3.0 T GE Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI) con una bobina de cabeza de 16 canales, y un escáner de 1.0 T Philips Intera (Philips, Best, Netherlands) con una bobina de cuadratura. El escáner 1.0T

fue dado de baja mientras este proyecto estaba en curso. De los niños incluidos en el análisis, 14 fueron escaneados en el escáner de 1.0 T, y el resto con el escáner de 3.0 T.



Las imágenes adquiridas en el equipo de 1.0 T, incluyeron imágenes estructurales de alta resolución 3D, pesadas a T1, con una secuencia de pulso de eco de campo rápido con una resolución de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ (TR / TE = 25 / 6.9 ms); con un ángulo de inclinación = 30° , 143 rebanadas, aceleración de = 1.0, sin tiempo de inversión. Las imágenes de DWI del escáner de 1.0 T se obtuvieron en tres planos ortogonales con $b = 1.000 \text{ s/mm}^2$, a lo largo de un volumen de referencia ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) con resolución espacial de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ (TR/TE = 7324.5/104 ms), 39 rebanadas, con una aceleración = 4.0. Las imágenes adquiridas en el escáner de 3.0 T incluyeron imágenes estructurales 3D de alta resolución, pesadas a T1, una secuencia de pulso SPGR con una resolución espacial de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ (TR/TE = 8.1/3.2 ms); con un ángulo de inclinación = 12.0° , una matriz de 256×256 . Las imágenes DWI fueron adquiridas en el escáner de 3T usando una secuencia EPI (TR/TE = 7000/81 ms), con $b = 1.000 \text{ s/mm}^2$ y 35 direcciones de gradiente de difusión, con una resolución espacial mm^3 $2 \times 2 \times 2$, 58 rebanadas, matriz de 128×128 . Aunque los datos obtenidos en el escáner de 3.0 T eran adecuados para el modelado de tensor de difusión, a

fin de combinar ambos conjuntos de datos sólo se evaluó el ADC para analizar los datos de los 57 niños. Para las imágenes de tractografía se modeló el tensor de difusión a partir de las DWI con los parámetros de adquisición arriba descritos. Todas las imágenes fueron despojadas de cualquier información personal y transferidas fuera de línea para su análisis.

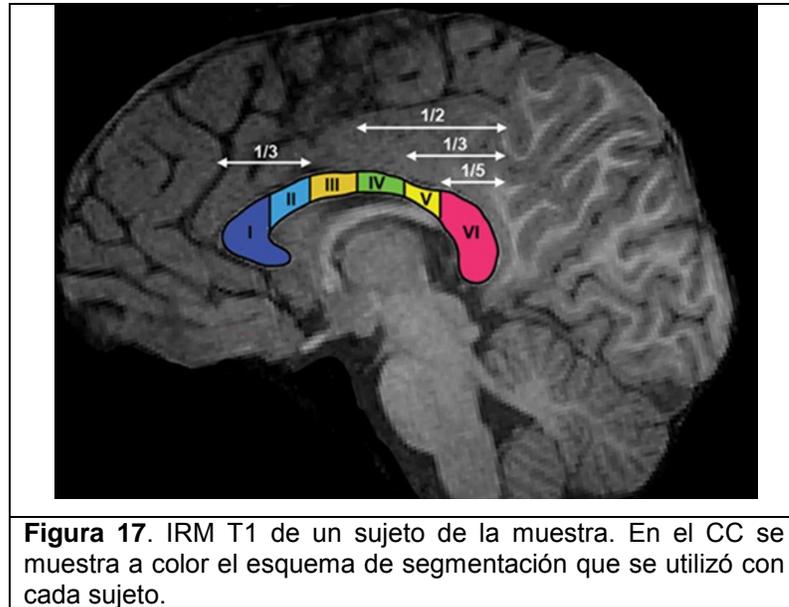


Figura 17. IRM T1 de un sujeto de la muestra. En el CC se muestra a color el esquema de segmentación que se utilizó con cada sujeto.

4.4 Imagen y análisis estadístico

En resumen, todas las imágenes fueron registradas con el atlas MNI152 usando una transformación afín con 6 grados de libertad utilizando herramientas de FSL (Jenkinson y Smith, 2001; Jenkinson et al., 2012). Las imágenes realineadas se agruparon y luego se delineó manualmente el CC en el corte sagital medial de imágenes de alta resolución alta resolución T1w y las imágenes DW, por separado. A continuación, el contorno del CC de cada sujeto fue sub-segmentado de forma automática en seis regiones (figura 17), de acuerdo con el esquema propuesto por Park et al. (2008) (figura 3D). Se obtuvieron las medidas del área total y de cada una de las 6 regiones del CC. Cada región del CC se escaló a la superficie total de la sección transversal del cerebro (TAB). El área y los valores de ADC

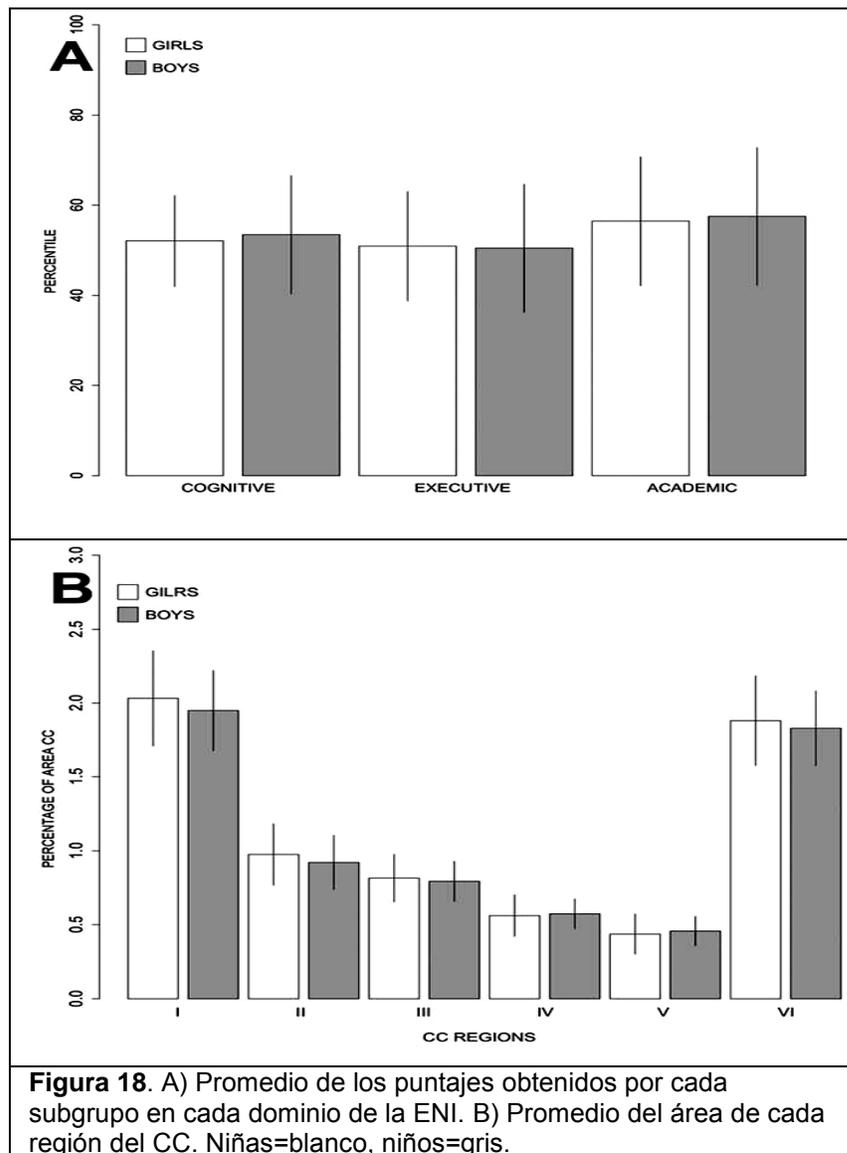
regionales se correlacionaron con los puntajes de la ENI utilizando el modelo lineal general (MLG). Se corrigieron las comparaciones múltiples con una prueba de permutación ejecutada con el paquete ImPerm R (ImPerm v1.1-2, RE Wheeler, www.r-project.org). Todos los modelos lineales se pusieron a prueba con un límite de 5000 permutaciones utilizando una estimación de los valores p que detienen el muestreo cuando la desviación estándar estimada del valor de p cae por debajo de un umbral (ImPerm, RE Wheeler, www.r-proyecto.org). Para probar la normalidad estadística de los datos y garantizar que los resultados no fueron impulsados por valores extremos (outliers), se utilizaron las técnicas “leave-one-out, de validación cruzada y “Cook’s distance” (Pruim, 2010). Las diferencias de género se estimaron mediante la prueba t de de Student. Todos los cálculos estadísticos se covariaron con los datos del escáner. Las correlaciones se consideraron significativas y se informaron cuando $p \leq 0.05$ (corregido por análisis por permutaciones). Para analizar las diferencias de género en los puntajes de la ENI, el área, el ADC y la FA se aplicó la prueba t de student.

A continuación se presentan los resultados de las correlaciones entre los valores de área y de ADC del CC con los puntajes de la ENI. Posteriormente se refieren resultados relativos al estudio de tractografía que se realizó como extensión del presente proyecto.

5. RESULTADOS

A continuación se presentan los datos obtenidos del Análisis de Correlaciones entre el área del CC y los puntajes de la ENI, y entre los valores de ADC y los puntajes de la ENI. Se muestran las tablas y gráficas para su posterior discusión. También se incluyen los resultados del estudio de tractografía del CC, que se realizó como extensión del proyecto, con las DTI de los sujetos de la presente muestra que fueron escaneados con el equipo de 3.0 T.

Las puntuaciones de los niños y las niñas en la ENI fueron muy similares (figura 18A). Las únicas diferencias significativas encontradas fueron en la velocidad de escritura ($p \leq 0.016$) y la capacidad de construcción con objetos (tareas de motricidad fina) ($p \leq 0.034$), donde las niñas obtuvieron mejores resultados que los niños, y en la percepción auditiva ($p \leq 0.036$), donde los niños tuvieron un mejor desempeño que las niñas. Al explorar si había diferencias de género en cada una de las áreas de la región CC no se observaron resultados significativos en el área total promedio ni en cada subregión (figura 18A y B), aunque hubo una tendencia a ser mayor el área de la rodilla y del esplenio del CC de las niñas que el de los niños.



5.1 CORRELACIONES DEL ÁREA Y LA MICROESTRUCTURA DEL CC MEDIO SAGITAL Y LA ENI

Como se podrá observar en los resultados reportados, a pesar de la semejanza en la ejecución de los niños y de sus características microestructurales, se encontraron correlaciones diferenciadas por género.

5.1.1 CORRELACIONES ENTRE EL ÁREA DEL CC MEDIO SAGITAL Y LA ENI

No se encontraron correlaciones significativas entre el área del CC medio sagital y las puntuaciones de las subpruebas de la ENI en la muestra total. Sin embargo, al hacer el análisis de correlaciones considerando por separado el grupo de niños y el de niñas se encontraron importantes correlaciones, que sugieren claras diferencias entre géneros. En varias regiones del CC de las niñas se observó que las áreas tenían una correlación positiva con las puntuaciones de la ENI, mientras que la correlación fue negativa en los niños (tabla 3). Las niñas mostraron una correlación positiva entre la región II del CC y los puntajes de la prueba de fluidez verbal ($r = 0.508$, $p \leq 0.002$) (figura 19A). La subprueba de fluidez verbal (del dominio de funciones ejecutivas) consiste en decir el mayor número posible de palabras relacionadas con frutas, animales, o que comienzan con un fonema dado, durante un minuto. Los niños mostraron una correlación negativa entre el área de la rodilla (región I) y la expresión del lenguaje (del dominio de funciones cognitivas) ($r = -0.439$, $p \leq 0,0280$) (figura 18B) y entre el área del esplenio (Región VI) y la flexibilidad cognitiva (inversa a la perseverancia) ($r = -0.551$, $p \leq 0.00424$) (figura 18C).

AREA DEL CC	NIÑAS	NIÑOS
I		Expresión de lenguaje $r = -0.4392$, $p = 0.0280$
II	Fluidez verbal $r = 0.5083$, $p = 0.0029$	
VI		Flexibilidad cognitiva (perseverancia) $r = -0.5511$, $p = 0.0042$
Tabla 3. Correlaciones entre subpruebas de la ENI el área regiones del CC en niños y niñas.		

En la subprueba de expresión de lenguaje los niños deben nombrar correctamente ciertas imágenes y pronunciar oraciones con determinada

longitud mínima y narrativa coherente. La subprueba de flexibilidad cognitiva (del dominio de funciones ejecutivas) de la ENI es similar a la prueba conocida como Test de Wisconsin, (Wisconsin Card Sorting Test) (Heaton, 1981; Grant y Berg, 1948). La subprueba consta de tarjetas con figuras geométricas (de 1 a 3) que se pueden clasificar respecto a la forma (rombo, círculos y rectángulo), número o color (azul, amarillo, rosa) de las figuras, pero el sujeto no es informado de los criterios de clasificación, además dicho criterio cambia durante la prueba por lo que el sujeto debe inferir el nuevo criterio para clasificar las tarjetas. Al evaluar la flexibilidad se está evaluando en forma implícita la perseverancia del niño; en otras palabras, si el niño persiste o no en responder con una característica incorrecta del estímulo (forma, color, o número) a pesar de que el aplicador le indique que su respuesta es incorrecta; una mayor perseverancia es equivalente a menor flexibilidad cognitiva.

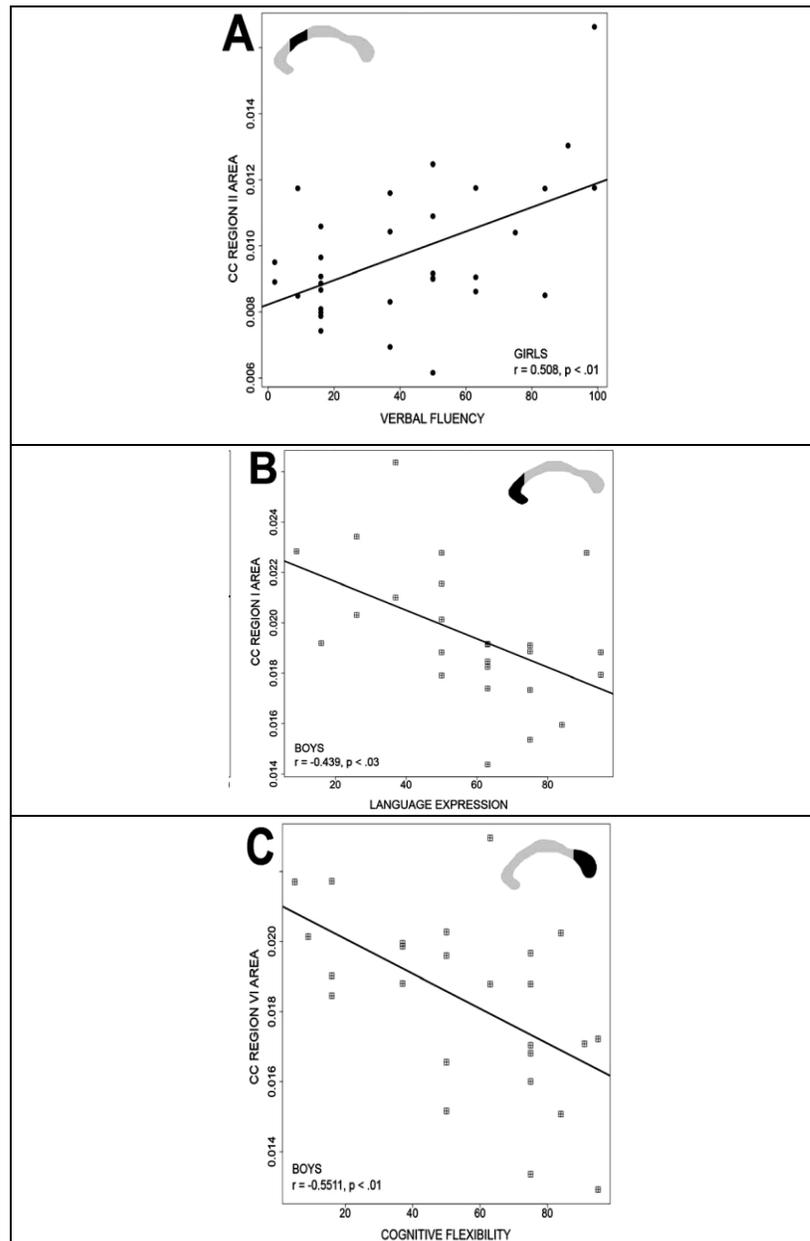
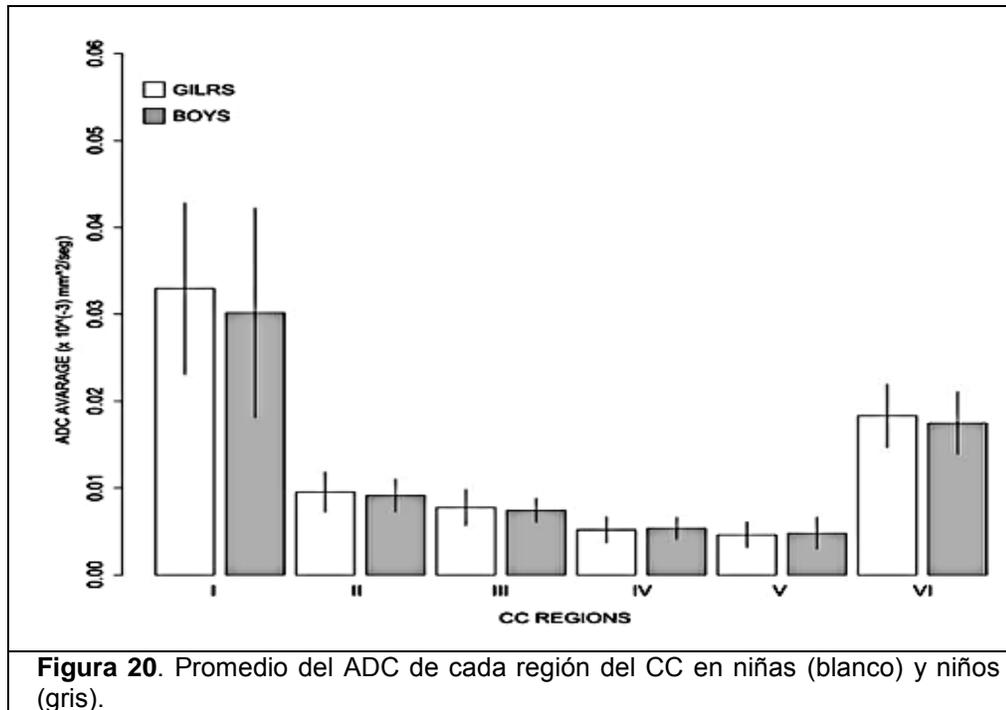


Figura 19. Correlación entre subpruebas de la ENI y el área del CC ajustado al área del cerebro total del cerebro (TAB por sus siglas en inglés, total area of the brain) medio sagital. **A)** Fluidez verbal y área del CC de la región II de las niñas. **B)** Expresión de lenguaje y área de la región V del CC. **C)** Flexibilidad cognitiva y área de la región VI del CC. Las niñas son representadas en círculos y los niños en cuadrados negros.

5.1.2 CORRELACIONES ENTRE EL ADC DEL CC MEDIO SAGITAL Y LA ENI

En el rango de edad estudiado, las estimaciones de la microestructura del CC basado en el ADC no revelaron diferencias significativas entre niños y niñas en ninguna región del CC (figura20).

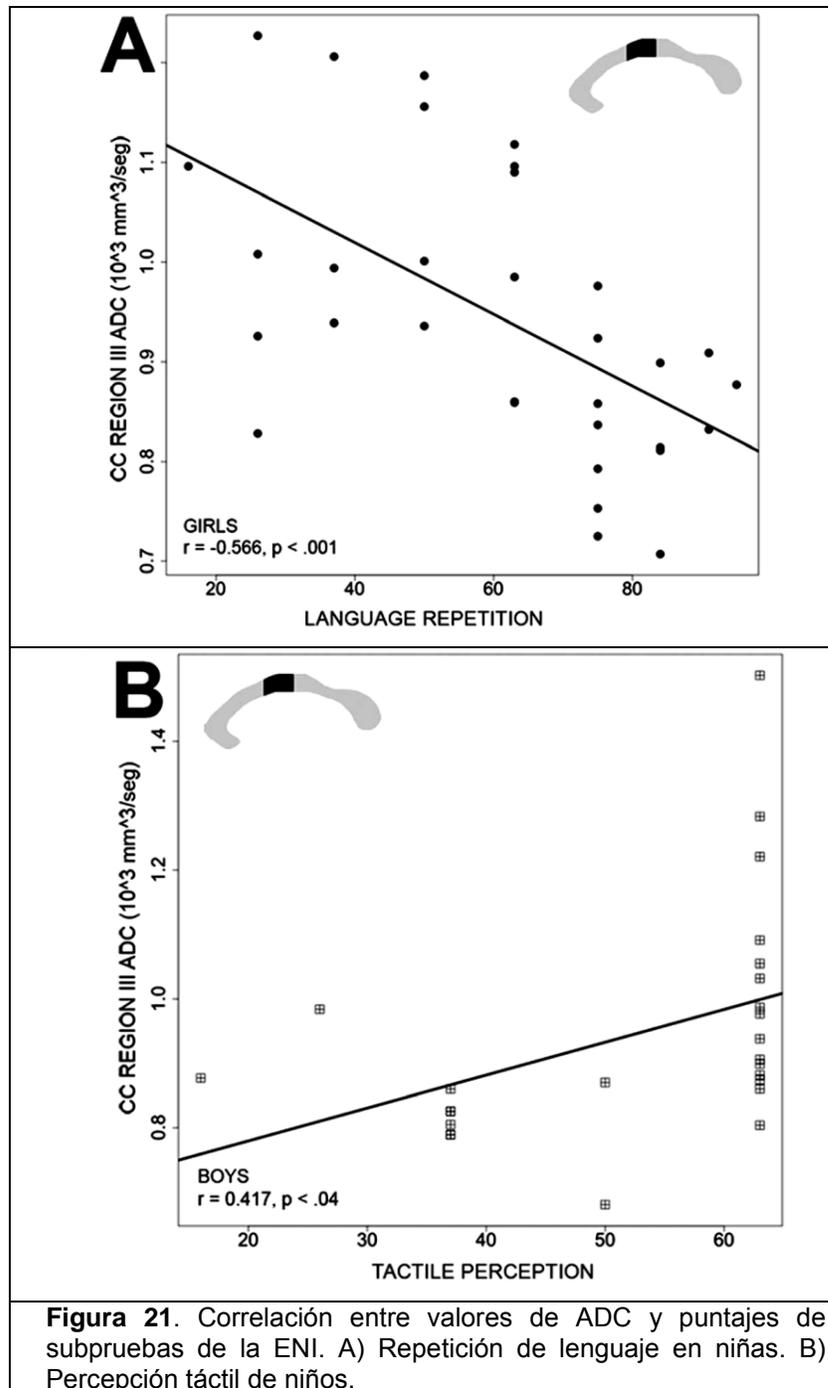


No se encontraron correlaciones significativas entre el ADC del CC de la muestra total con los puntajes de la ENI. Sin embargo, al separar la muestra por sexo las niñas mostraron una correlación negativa entre la ADC en la región III del CC y la subprueba de repetición de lenguaje (dominio funciones cognitivas) ($r = -0.566$, $p \leq 0.0007$) (tabla 4). En esta prueba los niños deben repetir palabras, pseudopalabras y oraciones (figura 21 A).

ADC del CC	NIÑAS	NIÑOS
III	Repetición de lenguaje r = -0.566, p = 0.0007	Percepción táctil r = 0.417, p = 0.0379
Tabla 4. Correlación entre subprueba de la ENI y el ADC de la región III del CC		

En contraste, los niños presentaron una correlación positiva entre la ADC, también de la Región III, y la subprueba de percepción táctil (funciones cognitivas de dominio) ($r = 0.417$, $p \leq 0.037$) (figura 21 B). En esta subprueba el niño, sin mirar, debe identificar y nombrar diferentes objetos (por ejemplo, peine, llave, anillo, etc.) al tocarlos con su mano derecha o izquierda, dependiendo de las indicaciones proporcionadas.

En el rango de edad estudiado, los valores de ADC (microestructura) y el área (estructura), correlacionaron de manera diferenciada por género, a pesar de que niños y niñas mostraron un desempeño cognitivo similar. Las características microestructurales de cada género en las diferentes regiones del CC, también fueron muy semejantes, sin embargo correlacionaron de manera diferenciada con los puntajes de la ENI de acuerdo al género.



En niñas y niños se encontraron correlaciones entre el área o el ADC del CC y el desempeño en la ENI. En cada género las correlaciones significativas se observaron en subpruebas diferentes, incluso cuando para ambos géneros las correlaciones se observaron en la misma región.

5.2 TRACTOGRAFÍA DEL CC

Como se describió en la sección de métodos, las DTI permiten obtener diferentes valores relativos a las características microestructurales de la sustancia blanca, así como estimar la dirección preferencial de las moléculas de agua contenidas en cada voxel. Con base en dichos datos se puede modelar el tensor de difusión que se representa por medio de elipsoides, con las cuales, a partir de su eje principal se delinea el trayecto de mayor probabilidad de dirección de los axones contenidos en cada voxel y así trazar y representar gráficamente las fibras neuronales. Al subgrupo de la muestra, que se le hizo el estudio de IRM con el equipo de 3.0 T, fue posible realizarle un estudio de tractografía del CC. Se utilizó el mismo método descrito previamente, excepto que se incluyeron a más sujetos debido a la utilidad de sus DTI por cuestión de calidad de imagen. Para el estudio de tractografía del CC la muestra se conformó de 56 niños (23 niños y 33 niñas) a los cuales se les hizo su estudio de IRM en el equipo de 3.0 T y que pasaron el control de calidad de imagen. Se delineó manualmente el CC en las DTI. El objetivo fue identificar a qué región cortical se orientan con mayor probabilidad los axones que habitan en cada uno de los voxeles del CC y explorar si el total de voxeles orientados a la misma región cortical, correlacionan con el desempeño cognitivo de los niños, medido con la ENI. Se establecieron 13 regiones corticales de interés (figura 21). A cada una se le asignó un color. Para delimitar las regiones se utilizó la segmentación de la plantilla de freesurfer (<http://surfer.nmr.harvard.edu/>). La región semilla fue el CC desde donde se inició el sembrado para la propagación de los tractos. Cada voxel del CC tuvo el mismo color de la región cortical a la cual se orientan la mayoría de sus axones con mayor probabilidad (figura 22). El procesamiento de las imágenes se llevó a cabo con el software FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), con el cual las direcciones de difusión fueron

corregidas de corrientes de Eddie y registradas a la imagen $b=0$ s/mm² para corrección de movimiento (Jenkinson et al., 2012). La estimación del tensor de difusión y el cálculo de la orientación de la distribución de fibras para cada voxel se realizó mediante el software MRtrix (Tournier et al., 2012).

El objetivo del estudio de tractografía del CC fue identificar el total de voxeles del CC orientados a la misma región cortical y el valor promedio de FA de cada una de las regiones 13 regiones corticales de cada sujeto (previamente establecidas). También se exploró la relación entre el total de voxeles y su valor promedio de FA de cada grupo de voxeles orientados a la misma región cortical y los puntajes de la ENI.

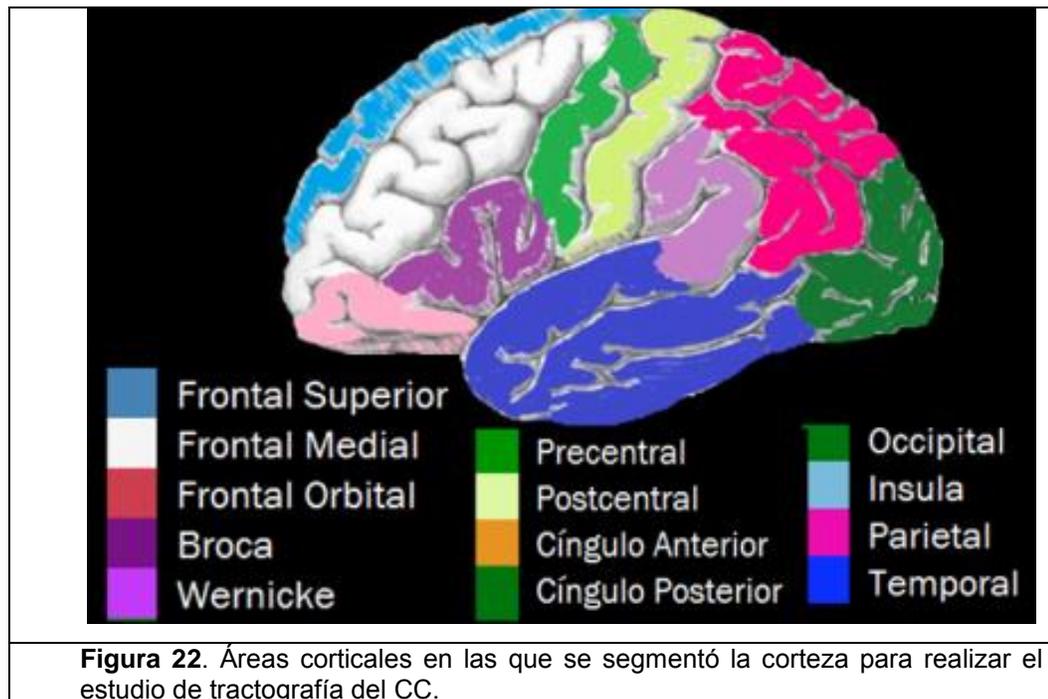
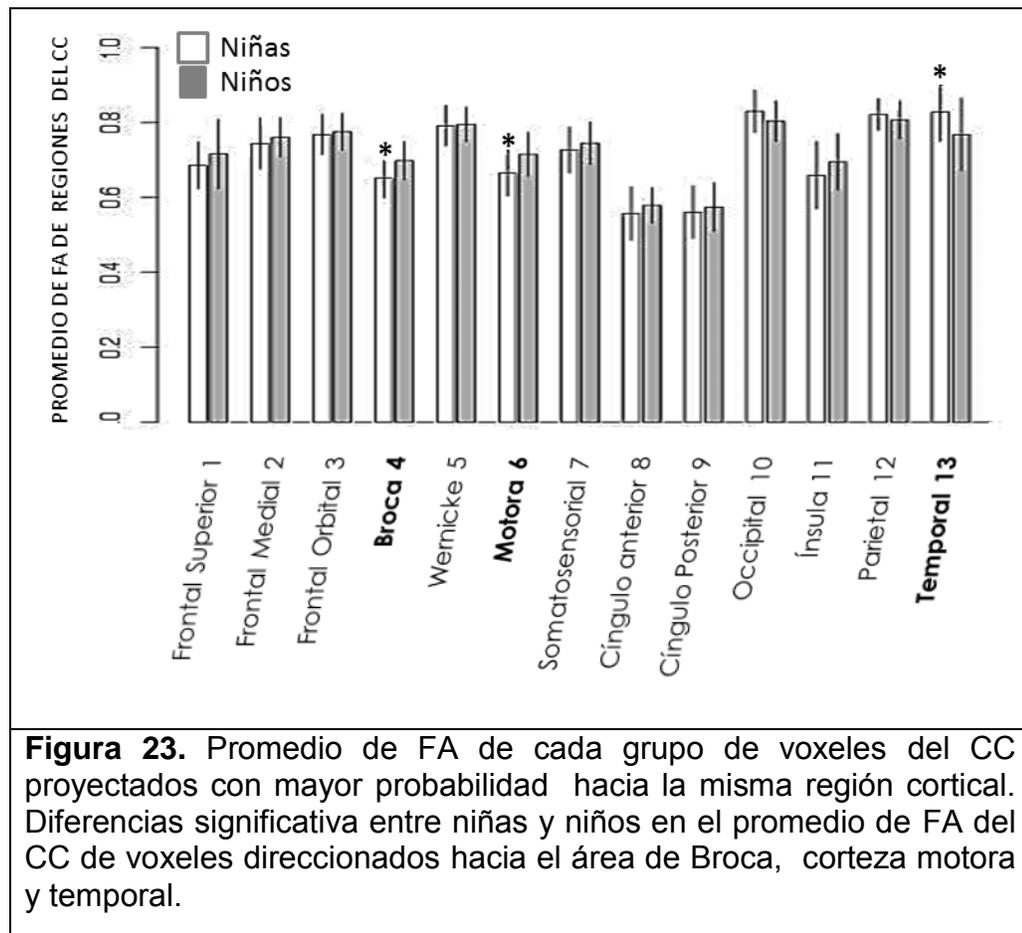


Figura 22. Áreas corticales en las que se segmentó la corteza para realizar el estudio de tractografía del CC.

De los resultados obtenidos se cuantificó el total de voxeles de cada sujeto, orientados a cada región cortical, y también se obtuvo el valor de FA de cada voxel y el valor promedio de FA de cada grupo de voxeles del CC con la misma orientación cortical. En cada sujeto se obtuvo la proporción de los voxeles orientados hacia la misma región cortical en relación al total de voxeles del CC de cada sujeto. Tal proporción se correlacionó con los

valores de la ENI. Los datos se analizaron en la muestra total y por género. Con base en la prueba t de student se identificaron diferencias de género significativas en la promedio de voxeles direccionados, de acuerdo a la tractografía, hacia el área de Boca, corteza motora primaria y temporal (figura 23).



5.2.1 CORRELACION ENTRE LA PROPORCIÓN DE VOXELES DEL CC ORIENTADOS HACIA LA MISMA REGION CORTICAL Y LA ENI

Al explorar la relación de la proporción de voxeles de cada región del CC con los puntajes de la ENI, se encontraron correlaciones significativas, con $p \leq 0.05$ (corregido). Nuevamente se encuentra que estas correlaciones se observan en niñas y niños en regiones y tareas diferentes, pero en ambos géneros las correlaciones son negativas, es decir en este rango de edad estudiado, se encuentra que a menor cantidad de voxeles orientados hacia determinadas regiones corticales, es mayor la puntuación en la subprueba de la ENI señalada (tabla 4).

TOTAL DE VOXELES	MUESTRA TOTAL	NIÑAS	NIÑOS
1 Frontal Superior			Precisión de escritura p= 0.0069, r= -0.582
4 Broca			Precisión de escritura p= 0.0003, r= -0.7169
8 Cíngulo anterior	Precisión de lectura p= 0.003, r= -0.413	Precisión de lectura p= 0.0002, r= -0.6324	
10 Occipital	Memoria Verbal (codificada) p= 0.0031, r= -0.413	Memoria Verbal (diferida) p= 0.0018, r= -0.554	
11 Ínsula			Razonamiento lógico matemático p= 0.0026, r= -0.635

Tabla 4. Correlaciones significativas entre el porcentaje de voxeles de regiones del CC con el mismo destino cortical y los puntajes de subpruebas de la ENI.

Al considerar la muestra total, la proporción de voxeles orientados al cíngulo anterior (región 8) correlacionó negativamente con una mejor ejecución de la tarea de precisión de lectura y la proporción de voxeles orientados a la región occipital (región 10) con mejor desempeño en la tarea de memoria verbal

codificada. Al separar la muestra por género, en las niñas también correlacionó negativamente la proporción de voxeles orientados al cíngulo anterior (región 8) (figura 24 A) con mejor ejecución de la tarea de precisión de lectura y la proporción de voxeles orientados a la región occipital (región 10) con mayores puntajes en la tarea de memoria verbal diferida (figura 24 B). En la tarea de precisión de lectura, se evalúan los errores que el niño comete en el acto de leer, como omisión o sustitución de letras. En los niños, un mayor puntaje en precisión de escritura estuvo relacionado con una menor proporción de voxeles orientados a la región frontal superior (figura 24 C); mayor flexibilidad cognitiva con menor proporción de voxeles orientados al área de Broca (figura 24 D) y mejor desempeño en la subprueba de pensamiento lógico matemático se asoció a menor proporción de voxeles orientados a la ínsula (figura 24 E).

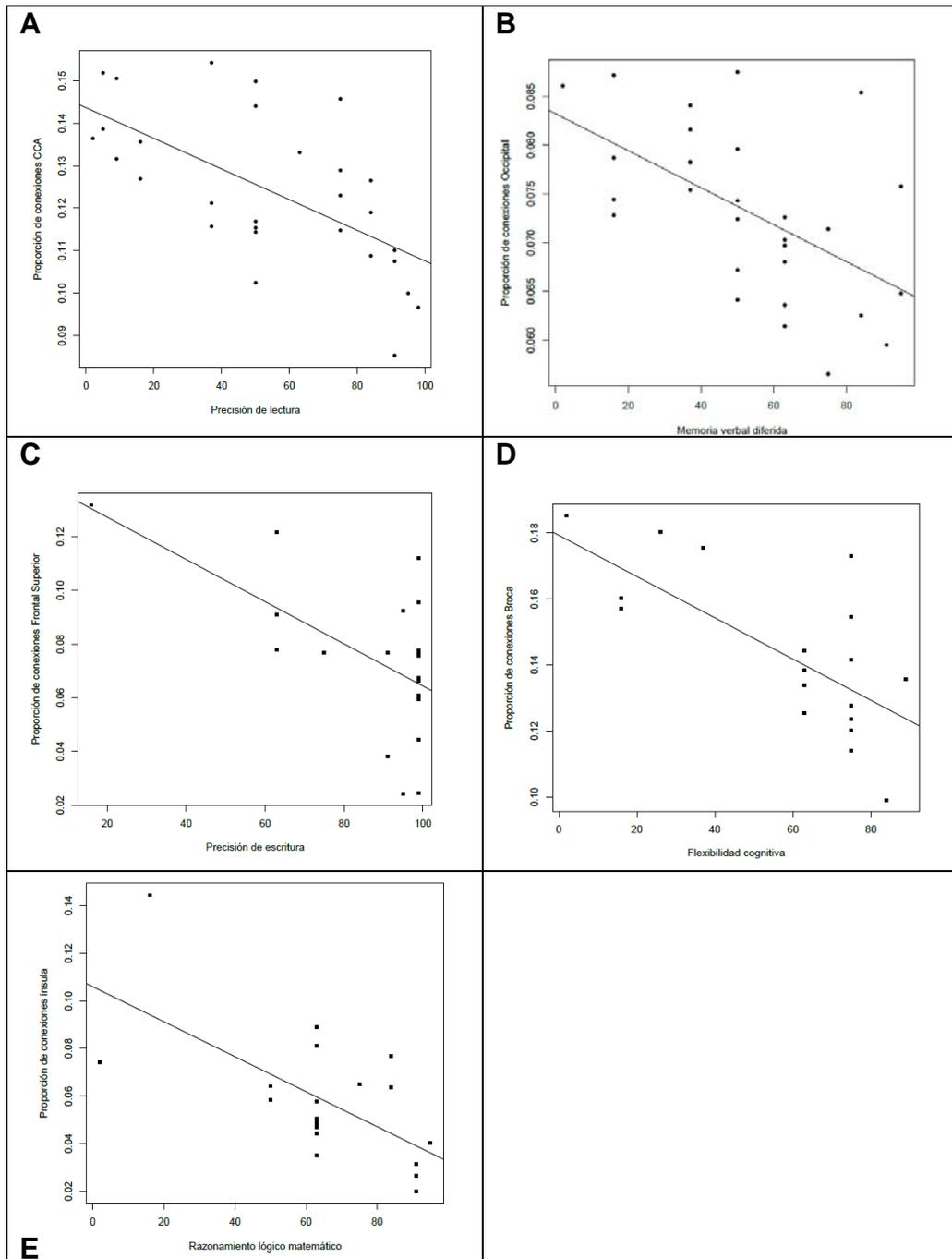


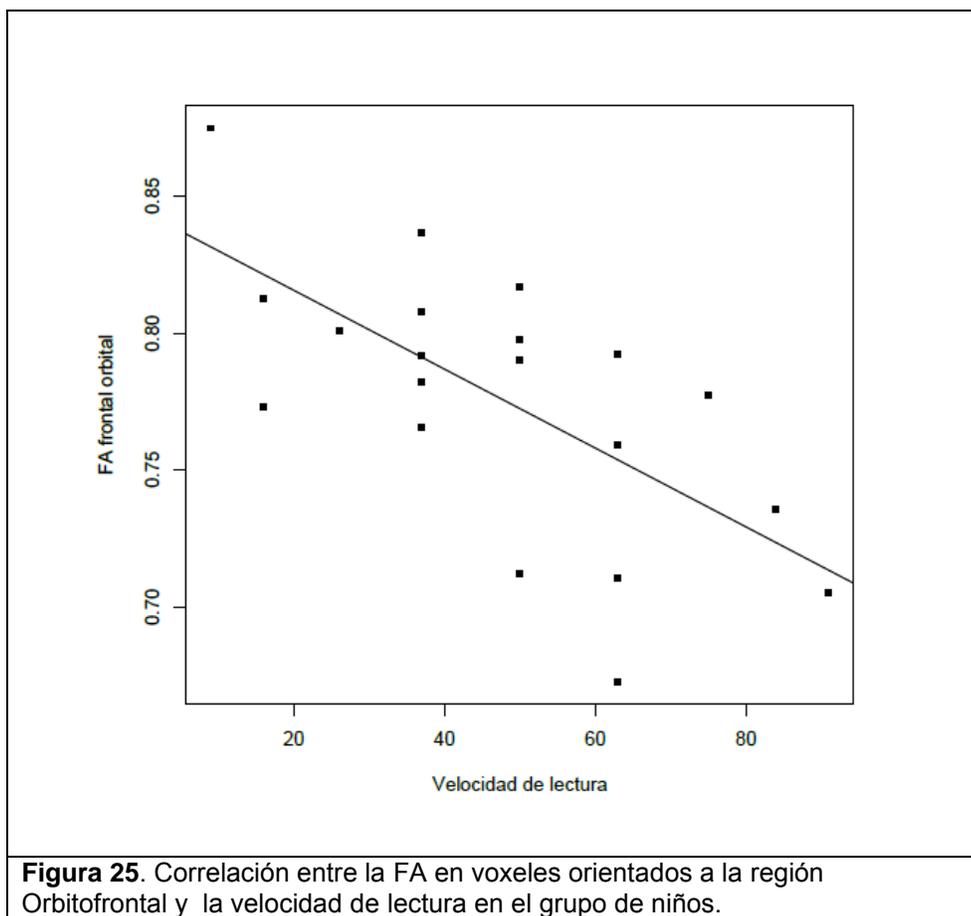
Figura 24. Correlaciones entre los valores de FA del grupo de voxeles orientados hacia la misma región cortical y los puntajes de la ENI. **A)** Cíngulo anterior y precisión de lectura, **B)** Occipital y memoria verbal (diferida), **C)** Frontal superior y precisión de escritura, **D)** Área de Broca y precisión de escritura, **E)** Ínsula y razonamiento lógico matemático. Los círculos representan a las niñas y los cuadraros a los niños.

5.2.2 CORRELACIÓN ENTRE LA FRACCIÓN ANISOTRÓPICA DE LOS VOXELES DEL CUERPO CALLOSO HACIA LA MISMA REGIÓN CORTICAL Y LA ENI

Al comparar datos microestructurales de cada región se encontraron diferencias de género en los valores FA promedio de cada grupo de voxeles orientados hacia la misma región cortical. El valor de FA de los voxeles orientados a la región 4 (Broca) y 6 (Motora) del CC de las niñas, fue significativamente menor ($p \leq 0.05$) que el de los niños, mostrando éstos mayor integridad del tejido en los mencionados grupos de voxeles. El valor del FA de los voxeles orientados hacia el lóbulo temporal fue mayor en las niñas, es decir con base en el valor del FA ese grupo de voxeles es más íntegro en ellas (figura 24).

Al explorar la relación entre los valores promedio del FA de cada grupo de voxeles con los puntajes de la ENI se obtuvieron correlaciones negativas significativas ($p \leq .001$, corregido) solamente en el grupo de niños, entre la velocidad de lectura y el FA del grupo de voxeles orientados hacia la región orbitofrontal. En la muestra total, el FA del grupo de voxeles en la misma región correlacionó negativamente con la tarea de habilidades construccionales (tabla 5 y figura 24).

FA DE REGIÓN 3 DEL CC	MUESTRA TOTAL	NIÑAS	NIÑOS
Voxeles orientados a región orbitofrontal	Habilidades construccionales $p = 0.007$ $r = -0.379$		Velocidad de lectura $p = 0.0016$ $r = -0.657$
Tabla 5. Correlación entre los valores de la ENI y el valor de FA del grupo de voxeles del CC orientados con mayor probabilidad hacia la corteza orbitofrontal (región 3).			



En las imágenes tractográficas del CC en el corte medio sagital de niñas y niños (figura 26 y 27), se aprecia variabilidad entre sujetos en cuanto al total de voxeles orientados a la misma región cortical. Se pueden observar diferencias en el CC de forma, área y en la cantidad y ubicación de voxeles orientados a cada región cortical. Las imágenes del CC de los 56 niños, permite reconocer que la distribución de los voxeles correspondientes a cada región cortical destino, no muestran una disposición definida; sin embargo, se pueden apreciar algunos patrones. Los voxeles con diferente destino están representados gráficamente en un acomodo con tendencia horizontal más que vertical, sobre todo en la región anterior del CC. La organización de tipo horizontal que se puede apreciar, coincide con la propia ubicación de los giros del lóbulo frontal.

La tractografía del genu describe que está contenido por voxeles asociados a la corteza orbitofrontal y desde la región más anterior y dorsal del CC hasta la región central del cuerpo del CC, se distingue una hilera de voxeles cuyos axones viajan hacia el cíngulo anterior y la corteza frontal. Tanto en el istmo como en el esplenio coexisten voxeles con dirección a los lóbulos temporal, parietal y occipital. En el esplenio, sólo la región más anterior y ventral es la que contiene voxeles hacia la corteza occipital.

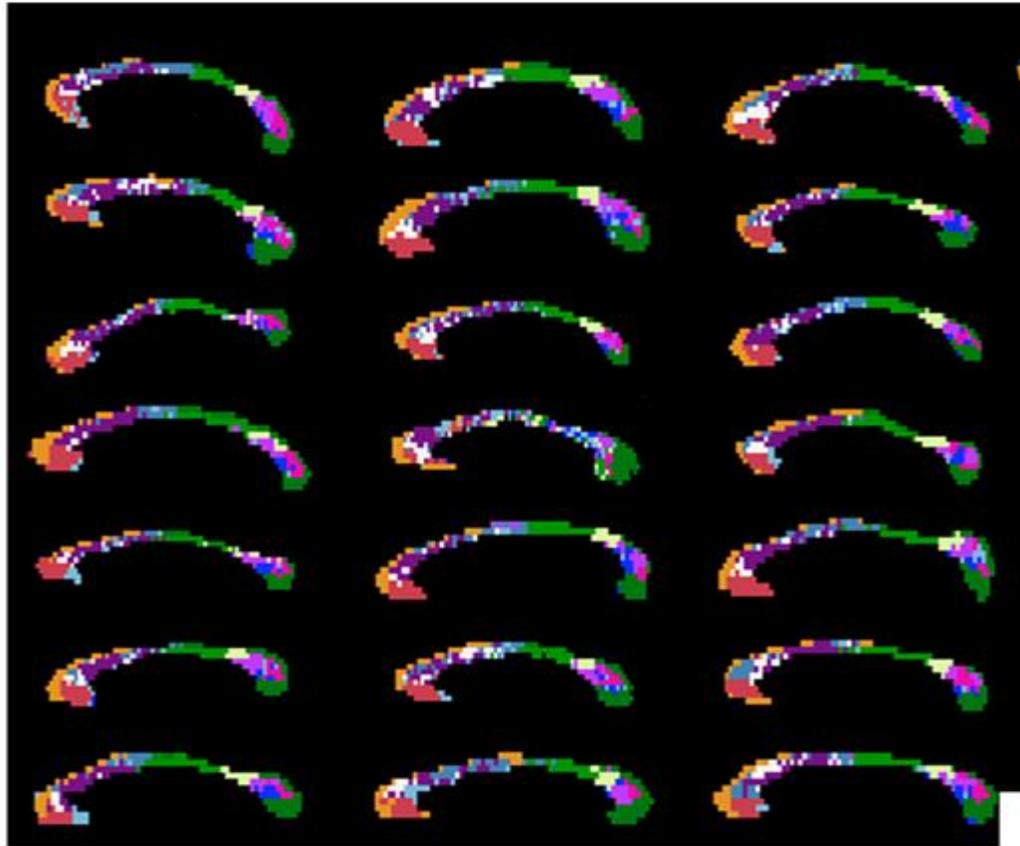


Figura 26. Imágenes de tractografía del CC de niños

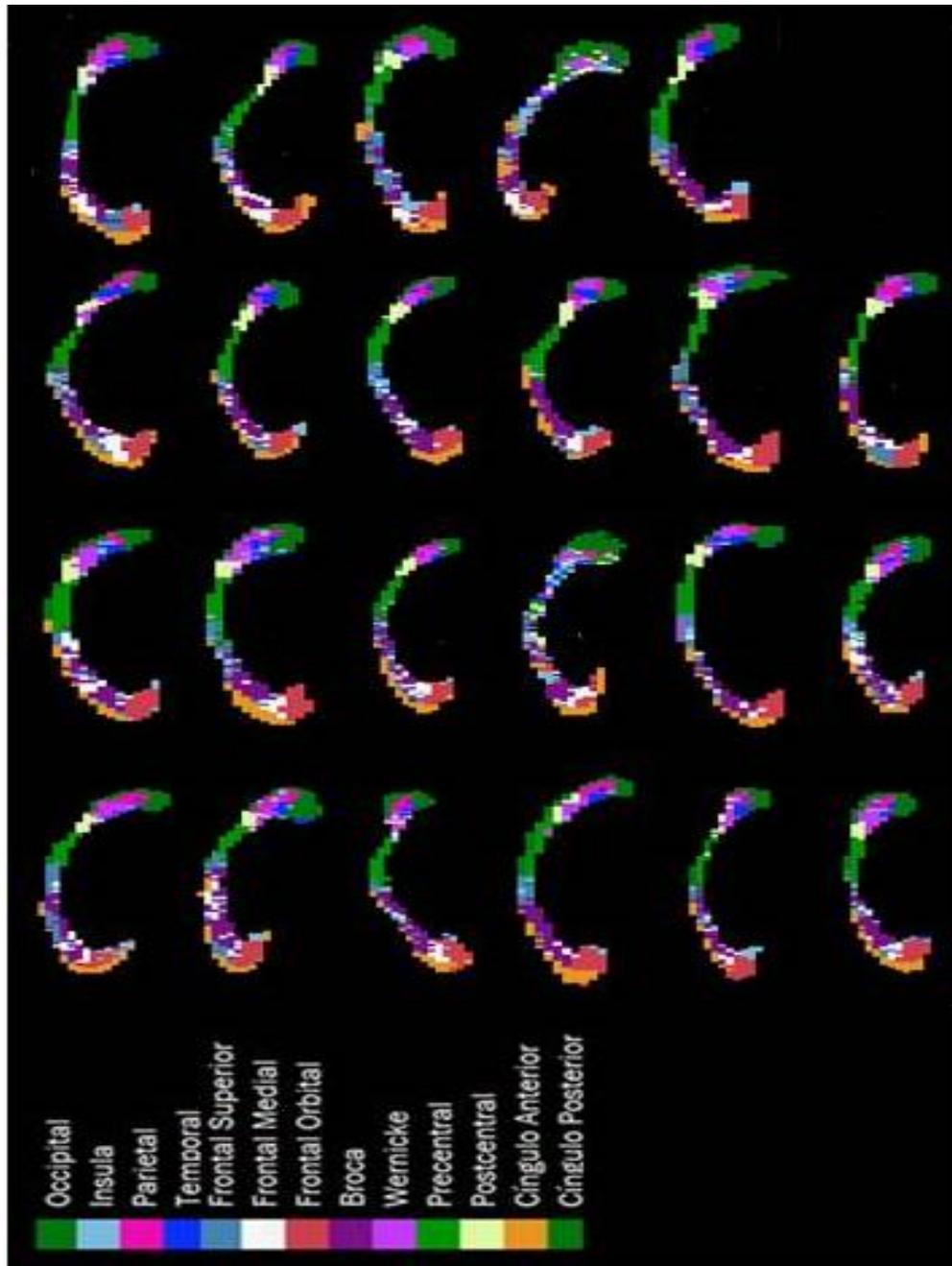


Figura 27. Imágenes de tractografía del CC de niñas

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

6.1 DISCUSIÓN

Al evaluar habilidades cognitivas y rendimiento académico de la muestra infantil estudiada se encontró que en la mayoría de las tareas el desempeño de las niñas y los niños fue similar excepto que las niñas obtuvieron mejores resultados en la tarea de velocidad de escritura y de construcción, mientras que los niños obtuvieron mejores resultados que las niñas en la de percepción auditiva. La mayoría de la literatura sobre diferencias de género en adultos ha referido mejor desempeño de las mujeres en habilidades lingüísticas principalmente de fluidez y memoria verbal, velocidad de percepción visual y motricidad fina. En los hombres se han encontrado mejores resultados en memoria visual, solución de problemas matemáticos, orientación espacial y rotación mental. (Stoet y Geary, 2013; Torres et al., 2006; Kimura, 1999; Porter et al., 2011; Ingahalikar et al., 2013; Keller y Menon, 2009). Nuestros datos coinciden también con los resultados de Ardila et al. (2011), quienes reportan que las niñas tenían un desempeño superior que los niños en expresión oral, comprensión del lenguaje y percepción sensorial, y los niños tenían mejor desempeño en tareas de percepción visual (Ardila et al., 2011).

Al medir el área y la microestructura (ADC y FA) total y de cada región del CC en las IRM de los infantes estudiados se observó que el área total del CC varió entre ellos, pero en promedio no se observaron diferencias entre niños y niñas. En los valores microestructurales del ADC del CC tampoco hubo diferencias entre géneros. La variabilidad en el área del CC que se encontró entre los sujetos, coincide con la variabilidad identificada por Giedd et al. (1996). No hubo diferencias significativas en el área promedio de las 6 regiones del CC. Este dato difiere de las diferencias significativas encontradas en el esplenio entre géneros en algunos estudios con adultos (Kanan et al., 2012;

Lenroot y Giedd 2006; Westerhausen et al., 2011; Liu et al., 2010; Spasojevic et al., 2006;). Tal vez, durante la infancia la diferencia todavía no se hace significativa. Aunque cabe señalar que no todos los estudios con adultos han encontrado diferencias entre géneros en el tamaño del esplenio (Aboitiz et al., 1996). La controversia puede deberse a diferencias en el área que en cada esquema de segmentación se considera como esplenio; por ejemplo en el esquema de Witelson (1989) el esplenio corresponde a una quinta parte, mientras que en el de Hofer y Frahm (2006) es la cuarta parte del CC (figura 3).

Se identificó que las sub-regiones del CC correlacionaron diferencialmente con tareas cognitivas en niños y niñas, lo que sugiere diferencias funcionales en la comunicación interhemisférica entre géneros, pese a semejanzas estructurales del CC. Las correlaciones significativas se encontraron en las áreas de las regiones I, II y VI. Tales datos difieren de la correlación positiva encontrada en adultos entre la zona del cuerpo posterior del CC y el istmo (Luders et al., 2007), pero coinciden con estudios previos en niños y adolescentes que encuentran correlaciones negativas. Entre dichos estudios y el presente, hay diferencias en las regiones donde se encuentran las correlaciones. Cabe señalar que en cada uno de los estudios antecesores, se usó un esquema de segmentación del CC diferente. El hecho de que el área de las regiones del CC haya correlacionado diferencialmente por género con diferentes procesos cognitivos también puede deberse a diferencias temporales en el desarrollo cerebral entre géneros (Lenroot et al., 2007) ya que, por ejemplo, niñas y niños alcanzan el momento pico de mayor volumen total de regiones cerebrales a diferente edad. La corteza frontal y parietal madura con una diferencia de 2 años, ocurriendo primero en las mujeres (Lenroot et al., 2006). Nuestros datos también se pudieran explicar por diferencias funcionales entre sexos (Burman et al., 2008; Bell et al., 2006; Unterrainer et al., 2005; Gur et al., 2000; Stoet y Geary, 2013; Kimura, 1999) es decir, por diferencias en las relaciones entre la estructura de intercomunicación y los procesos cognitivos. Haber encontrado que las niñas presentaron una correlación positiva entre el área de la región II y el puntaje en la tarea de fluidez verbal, remite al hecho de que la habilidad

verbal, sobre todo la fluidez verbal, es considerada una fortaleza cognitiva del género femenino (Burman et al., 2008; Gur et al., 2000; Torres et al., 2006). Con base en nuestros datos, tener un desempeño superior en dicha habilidad parece requerir mayor cantidad de recursos neuroanatómicos de intercomunicación. Las fibras que pasan por la región II del CC se dirigen principalmente a la corteza premotora y motora suplementaria, las cuales están relacionados con la producción del lenguaje (Porter et al., 2011).

La subprueba de flexibilidad cognitiva requiere clasificar figuras geométricas con criterios que el sujeto debe identificar y poner a prueba para resolver la tarea. La flexibilidad cognitiva se asocia en adultos sobre todo con la región cortical frontal (Kane y Engle 2002; Kim et al., 2011; Roca et al., 2013; Tchanturia et al., 2012), pero en niños se asoció con la región posterior del CC (esplenio), Las regiones corticales que el esplenio interconecta, procesan e integran información visual, esto puede explicar el hecho de que los niños a esta edad aún son muy dependientes visualmente para resolver tareas de tipo lógico-matemático (Piaget, 2001). El hecho de que el genu y el esplenio de los niños haya correlacionado negativamente con un mejor desempeño cognitivo parece indicar que en el rango de edad estudiado, regiones más delgadas del CC son más eficientes en el desempeño de la comunicación interhemisférica durante la infancia.

A pesar de que los valores de ADC y FA también fueron similares entre niños y niñas, correlacionaron significativamente con subpruebas de la ENI de manera diferenciada por sexo, pero en ambos casos, la asociación se ubicó en la sección anterior del CC (región III). La correlación entre los valores de ADC de la región III del CC y las puntuaciones en la subprueba de repetición de lenguaje en las niñas y de percepción táctil en los niños, puede relacionarse con el papel de esta región callosal en la interconexión de la corteza premotora y motora. Sin embargo, cada género correlacionó con una orientación distinta. De la correlación negativa se interpreta que quienes obtuvieron puntajes más

altos en la tarea cognitiva, tuvieron un ADC más bajo debido al menor espacio de desplazamiento de las moléculas del agua, limitado por la mielina y/ o por las barreras axonales, lo cual refleja mejor integridad del tejido. En otras palabras: en las niñas una mayor integridad del tejido se asocia a mejor desempeño en la tarea de lenguaje en el rango de edad estudiado. Por la región III del CC atraviesan axones dirigidos hacia el área de Broca, a la corteza motora, premotora y suplementaria que participan en la producción del lenguaje y la motricidad fina, procesos necesarios para las tareas de producción de lenguaje, y percepción táctil de objetos (Kane, 2006). Tal vez las diferencias de género, en la orientación de la correlación, se deban a que las niñas sean más dependientes de la comunicación interhemisférica en tareas de tipo verbal.

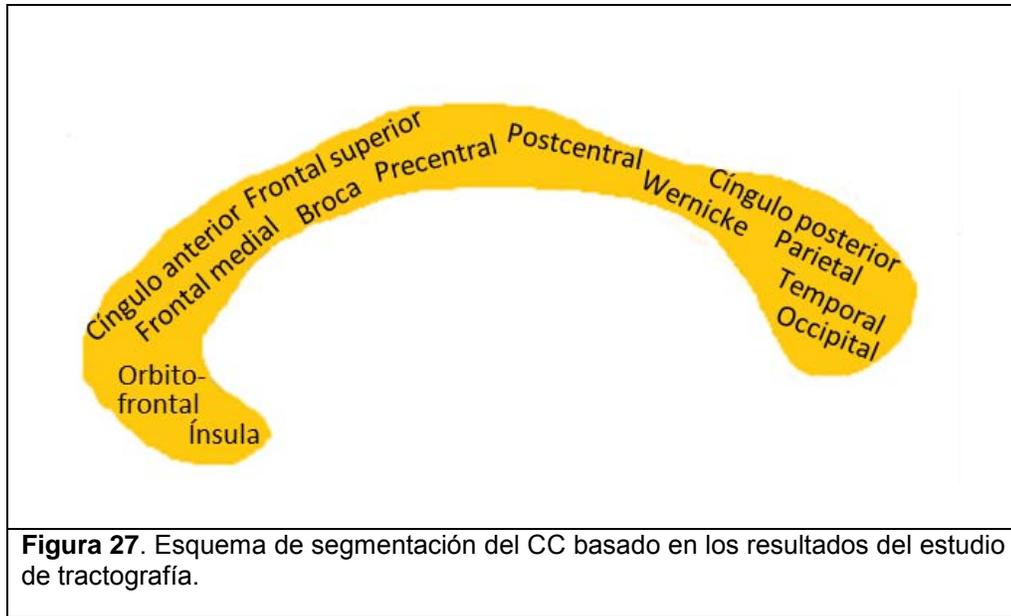
En una muestra de adultos se encontró un ADC promedio más bajo en el genu y el esplenio en comparación con el cuerpo del CC (Liu et al., 2010). Nosotros no encontramos diferencias significativas entre sexos, en cuanto al ADC. Tal discrepancia con lo reportado por Liu et al., (2010), pudiera radicar en que a diferencias de los adultos los niños se encuentran en proceso de mielinización de las fibras del CC. La diferencia que encontramos entre géneros lleva a suponer que la mayor integridad de la SB del CC puede favorecer a cada género de manera diferente. Esta suposición no se aplica para la región III del CC masculino, ya que su relación con la subprueba de percepción táctil (III) fue positiva. Es decir, los niños que tuvieron muestras de menor integridad en dicha región, presentaron un mayor desempeño en la tarea de identificar objetos con el tacto.

Encontrar correlaciones significativas entre la estructura y la microestructura, diferencialmente entre niños y niñas en algunas regiones del CC, también puede estar vinculado a diferencias funcionales entre géneros. Cuando hombres y mujeres con capacidades intelectuales semejantes se enfrentan a la misma tarea cognitiva, parecen utilizar estrategias cognitivas y recursos neuroanatómicos diferentes para llegar a resultados similares (Burman et al., 2008; Unterrainer et al., 2005; Gur et al., 2000; Ingallhalikar et al., 2013).

Nuestros resultados coinciden con estudios previos (Allin et al., 2007; Hutchinson et al., 2009; Ganjavi, et al., 2011 y Luders et al., 2011) que encuentran asociaciones negativas entre el área de algunas regiones del CC y habilidades cognitivas. Lo cual invita a pensar que, aunque niñas y niños tengan características estructurales y microestructurales del CC semejantes, utilizan sus recursos de intercomunicación de manera diferente para resolver la misma tarea. También encontramos que en niños sanos entre 7 y 9 años, áreas adelgazadas se asocian con mayor eficiencia cognitiva.

Con base en el estudio de tractografía del CC, se encontró que en el denominado pico o rostro del CC atraviesan voxeles direccionados hacia la ínsula. Cabe señalar que en ninguno de los esquemas de segmentación previos (figura 3) se refiere en el CC un área con proyección hacia dicho lóbulo. También se identificaron voxeles del cuerpo del CC cuya dirección va hacia la ínsula. Llama la atención que la mitad anterior del esplenio se caracteriza por ser una región que no muestra proyección hacia una sola dirección, sino que se aprecia un “mosaico de colores” debido a que en dicha región, habitan axones con dirección hacia regiones de las cortezas occipital, parietal y temporal. Con base en las imágenes de tractografía obtenidas, se observa que en la región ventral del esplenio se ubican voxeles con destino hacia el área de Wernicke y a la corteza temporal, se ubican en la curvatura cóncava del esplenio, y sobre éste grupo de voxeles, ya en la región más dorsal del CC se identificaron voxeles predominantemente orientados hacia la corteza parietal. En la región más dorsal del CC posterior se aprecian alineados desde la región medial del CC hasta la región ventral más anterior del istmo e inicio del esplenio (curvatura cóncava del esplenio), voxeles con destino hacia el cíngulo posterior.

Con base en los datos obtenidos del estudio del tractografía del CC infantil, se observó una distribución de los voxeles con la misma dirección cortical, aproximada al siguiente esquema (figura 27).



El esquema de organización de la figura 27 pretende representar la organización que se observó en el estudio de tractografía. No se observaron límites definidos por lo cual no se muestran límites fijos entre cada región dada la variabilidad de la extensión de cada área observada en los sujetos estudiados. Se observó una organización espacial de los axones que coincide con a la ubicación de los giros, y que los voxels con la misma dirección cortical se muestran arreglados principalmente con una disposición horizontal y no vertical como las propuestas de segmentación existentes. La ínsula no es reportada en esquemas previos, sin embargo con base en el estudio de tractografía, se observa que los axones que proyectan a la ínsula están representados en el pico del CC. En el otro extremo del CC se esquematiza que el esplenio es una estructura en la que se hallan axones hacia todos los lóbulos cerebrales, excepto el frontal y sólo en la región más posterior y ventral del esplenio residen axones con dirección a la corteza occipital.

Nuestros resultados sugieren que la relación entre las capacidades cognitivas y las características del CC es diferente entre niñas y niños y entre las regiones anterior y posterior del CC. A pesar de que niñas y niños obtuvieron resultados muy similares en las tareas cognitivas y en sus valores microestructurales

(ADC y FA), cada sexo parece diferir en sus esquemas de conectividad interhemisférica.

Se considera como un acierto de este estudio el analizar las características del sustrato de conectividad interhemisférica y su relación con la función cognitiva mediante el uso de una prueba neuropsicológica que evalúa diferentes dominios cognitivos, estandarizada con población latina (mexicanos y colombiana), en vez de una prueba que proporciona una puntuación global es decir el coeficiente intelectual total y puntajes relativos a 2 subcategorías (en el caso de las versiones anteriores del instrumento utilizadas por ejemplo en las investigaciones aquí reportadas como antecedentes. La versión actual de dicho test ahora evalúa el CI de 4 subcategorías: de comprensión verbal, análisis perceptual, memoria operante y velocidad de procesamiento en la versión más reciente WISC-IV (Weschler, 2005). Sin embargo, debido a que la escala Weschler no permite reconocer habilidades cognitivas específicas, se prefirió utilizar un instrumento neuropsicológico, que evalúa habilidades cognitivas específicas y ubica la ejecución del niño en diferentes niveles de ejecución.

Nuestros hallazgos enfatizan diferencias entre géneros en la relación entre características del CC y habilidades cognitivas y concuerdan con estudios previos que, a diferencia de lo esperado, encuentran que a menor tamaño de algunas regiones del CC, es mejor determinado desempeño cognitivo, sobre todo en el género masculino. Tal relación ha desestabilizado la creencia contraria, fundamentada principalmente en estudios con adultos, es decir, suponer que a mayor sustrato neurobiológico, particularmente de SB, mejor interconectividad y por tanto mejor desempeño cognitivo. En sujetos en desarrollo, dicha relación parece no cumplir el mismo patrón que con adultos, al menos respecto a algunas regiones del CC. Probablemente porque su CC está todavía en proceso de mielinización y también debido al proceso de poda neuronal el cual, implica la eliminación de neuronas por su menor

funcionalidad. El proceso de poda neuronal se da según Huttenlocher y Dabholkar (1997) desde la infancia hasta la adolescencia.

De manera que las correlaciones negativas se deban a que en ciertas regiones del CC los tractos sean los que han permanecido por su funcionalidad pero aún no están suficientemente mielinizados.

Se estima que haber segmentado el CC usando un esquema fijo y no un esquema funcional fue un factor limitante de este estudio y de aquellos que han buscado correlaciones entre habilidades intelectuales y regiones del CC, ya que los esquemas existentes refieren de 5 a 7 regiones, siendo que los axones llegan a múltiples sitios corticales. Estudios de tractografía en adultos han mostrado variabilidad microestructural del CC entre un sujeto y otro, por lo que al someter a todos a un esquema rígido, se restringen los resultados. La posibilidad de ampliar el presente estudio con un análisis tractográfico del CC para estudiar la relación entre la cognición y los segmentos del CC con base en la conectividad cortical de cada sujeto ofrece datos complementarios que enriquecieron el estudio original sobre la relación entre la cognición y dichos segmentos del CC.

Con base en lo observado en las imágenes tractográficas obtenidas, se considera que debido a la variabilidad entre sujetos, no es conveniente, establecer esquemas de segmentación rígidos con proporciones específicas (p. ej., $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$) ya que el espacio de cada grupo de voxeles con orientación cortical común es muy variable entre sujetos, no sólo en la cantidad, sino en la ubicación dentro del CC. En las imágenes de tractografía que se obtuvieron, el único patrón de segmentación de tipo vertical que se identificó, fue en la región central del CC, ya que los voxeles orientados hacia el cíngulo anterior están graficados justo desde la región más anterior hacia el centro del CC, y a partir del centro hacia la región posterior se enfilan dorsal y horizontalmente los voxeles destinados hacia el cíngulo posterior.

El esquema de segmentación del CC que aquí se propone difiere de los previos principalmente en que no se plantean límites regionales ni verticales, dada la variedad intersujeto que se observa en el CC y en estudios tractográficos previos del CC respecto a la mayor probabilidad de direccionalidad de cada voxel. Por ello se refiere un arreglo tanto horizontal como vertical cuyos límites regionales son muy variantes de un sujeto a otro. Un hallazgo de este estudio que se considera relevante, y que se incluye en nuestra propuesta de esquema de segmentación del CC, es que, con base en las imágenes de tractografía del CC, los axones que residen en el rostro o pico del CC interconectan principalmente a la ínsula. Se subraya que este lóbulo no está contemplado en ninguno de los esquemas previos.

Se considera necesario ampliar el estudio tractográfico del CC para profundizar en la organización de la dirección de los voxeles y afinar la esquematización de su organización horizontal considerando la diversidad entre sujetos. Se sugiere también considerar las diferencias estructurales, microestructurales y de conectividad entre géneros desde la infancia.

6.2 CONCLUSIONES

El tamaño global y regional del CC y los valores de ADC fueron similares entre niños y niñas en el rango de edad estudiado (7 a 9 años), así como los puntajes en la prueba ENI.

Pese a las anteriores semejanzas, algunas áreas del CC correlacionaron de manera diferenciada por género con algunos procesos cognitivos principalmente en regiones anteriores del CC con diferente dirección: el área del CC de las niñas mostró correlaciones positivas y el de los niños negativas mientras que la relación con el ADC fue a la inversa.

Estudios previos, apuntan a que el tipo de relación que se establece entre el CC y el desempeño cognitivo es diferente entre niños y niñas y entre niñas y niños y adultos. Al parecer en los adultos aplica la suposición de que a mayor grosor del CC mayor habilidad cognitiva, debido a una mayor estructura de comunicación interhemisférica, pero en los infantes no, sobre todo en el género masculino. En niños de 7 a 9 años, menor área del CC se asoció a mayor habilidad cognitiva. Tal vez debido al proceso de mielinización, de poda neuronal y a diferencias en la comunicación interhemisférica entre géneros.

Nuestros resultados sugieren la necesidad de realizar estudios más amplios sobre la relación entre los procesos cognitivos específicos y características estructurales y microestructurales de la CC en niños y niñas sanos, sin restringirse sólo al CI, ni a esquemas de segmentación del CC previos, que plantean de 5 a 7 regiones, ya que se pierde especificidad. Parece ser una mejor opción investigar a partir de la propia conectividad de cada sujeto.

La variabilidad en la ubicación de axones con la misma probabilidad de dirección cortical, es tan amplia, que parece inconveniente establecer límites regionales rígidos en las subregiones del CC.

El grupo de voxeles con la misma dirección cortical mostró patrones de organización horizontal y no sólo de tipo vertical como lo indican esquemas de segmentación previos.

Consideramos que el presente estudio contribuye a la comprensión de cómo el CC está relacionado con habilidades cognitivas, diferencialmente en cada género, mediante el estudio de una amplia muestra de niños que fueron cuidadosamente seleccionados y evaluados con un instrumento neuropsicológico que explora finamente una extensa gama de habilidades cognitivas. Nuestros datos indican la importancia de estudiar una estructura fundamental para el desempeño cognitivo como lo es el cuerpo caloso, cuya función de intercomunicación hemisférica tiene diferentes particularidades si se trata de hombres o mujeres, o si se trata de niños o adultos.

A N E X O

A)

EVALUACION NEUROPSICOLOGICA INFANTIL (ENI)		
DOMINIOS	SUBDOMINIOS	TAREAS
FUNCIONES COGNITIVAS		
Habilidades de Construcción	Con objetos	Construir con palillos de dientes, figuras de acuerdo al modelo gráfico.
	Gráficas	Realizar un dibujo de la figura humana Copiar figuras geométricas compuestas Copiar una figura compleja compuesta de varias líneas, cuadros y triángulos
Memoria	Verbal y Visual (codificada)	Recordar una lista de palabras que escucha y posteriormente decirlas y reconocerlas auditivamente. Recordar figuras que ve en láminas y posteriormente dibujarlas y reconocerlas visualmente.
	Verbal y visual (diferida)	Después de aproximadamente media hora el niño debe recordar las figuras y palabras se le mostraron (dibuja y dice), de manera espontánea y también agrupando por categoría
Percepción	Táctil	Reconocer objetos (ej, cuchara, llave, anillo) con la mano derecha e izquierda (de manera alterna aleatoria) sin mirarlos.
	Visual	Percibir visualmente imágenes imágenes en láminas e identificar las imágenes sobrepuestas y en láminas con imágenes borrosas. Identificar objetos en imágenes incompletas (cierre visual). Reconocimiento de estados emocionales en fotos de rostros humanos con gestos expresivos Integración de objetos.

	Auditiva	Escuchar pares de notas músicas e identificar si son iguales o diferentes. Escuchar sonidos ambientales e identificarlos Escuchar palabras de dos sílabas fonéticamente semejantes e identificar si son iguales o no.
Lenguaje	Repetición	Repetición oral de: -sílabas, -palabras, -no palabras -oraciones.
	Expresión	Expresión de la palabra correspondiente a la imagen Explicar coherentemente un cuento previamente leído Longitud del discurso escrito
	Comprensión	Señalar la imagen correspondiente a la palabra. Seguimiento de instrucciones Comprensión del discurso
Metalinguaje		Síntesis fonética Conteo de sonidos y palabras Deletreo
Habilidades espaciales		Identificar y expresar correctamente la derecha-izquierda Expresión de derecha-izquierda Identificación de la orientación espacial de dibujos desde diferentes ángulos Identificar la orientación de líneas ubicadas en una figura compuesta de líneas en diferente orientación espacial. Ubicar coordenadas en un plano.
Atención	Visual	Cancelación de dibujos con ligeras diferencias con los demás Cancelación de letras con acompañamiento específico (ej. "A" sólo si está después de "X")
	Auditiva	Repetición de dígitos en orden directo e inverso
Habilidades conceptuales		Identificar similitud de conceptos con diferencias concretas. Matrices. Identificación del fragmento faltante de una matriz gráfica Solución de problemas aritméticos mentalmente sin ayuda de papel y lápiz.

B) Artículo

Moreno MB, Concha L, González-Santos L, Ortiz JJ, Barrios FA (2014) Correlation between Corpus Callosum Sub-Segmental Area and Cognitive Processes in School-Age Children. PLoS ONE 9(8): e104549. doi:10.1371/journal.pone.0104549

BIBLIOGRAFIA

- Aboitiz F, Montiel J (2003) One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*.
- Aboitiz F, Rodríguez E, Olivares R, Zaidel E (1996) *Neuroreport* 7: 1761-4.
- Aboitiz F, Scheibel A, Fisher R, Zaidel E (1992) Fiber Composition of the Human Corpus Callosum, *Brain Research*: 143-153.
- Allin M, Nosarti C, Narberhaus A, Walshe M, Frearson S, et al. (2007) Growth of the corpus callosum in adolescents born preterm. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161: 1183-1189.
- Ardila A, Rosselli M, Matute E, Inozemtyseva O (2011) Gender differences in cognitive development. *Develop Psychology* 47: 984-990.
- Bell E, Wilson M, William A, Dave S, Silverstone P (2006) Males and females differ in brain activation during cognitive task. *Neuroimage* 30: 256-238.
- Bender L (2007) Test gestáltico visomotor. *Usos y aplicaciones clínicas*. Paidós, México. 260 p.
- Bogen JE & Bogen GM (1969) The other side of the brain III: The corpus callosum and creativity. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 34: 191-220.
- Bonells J & Lacaba J, (1820) *Curso completo de Anatomía del cuerpo humano*, 2a. ed. Madrid Imprenta que fue de Fuentenebro.
- Burman D, Bitan T, Both J (2008) Sex differences in neural processing of language among children. *Neuropsychology* 46: 1349-1362.
- Carpenter M (1994) *Neuroanatomía. Fundamentos*. Madrid, Médica Panamericana.
- Collins P, Muetzel R, Lim K, Luciana M (2011) Associations between cortical thickness and verbal fluency in childhood, adolescence, and young adulthood. *Neuroimage* 55: 1865-1877. 229 p.
- Concha L. (2008) *Diffusion Tensor tractography of temporal lobe epilepsy*, Universidad of Alberta, Canada
- Concha L (2010) *Neurobiology of Disease, In Vivo Diffusion Tensor Imaging and Histopathology of the Fimbria-Fornix in Temporal Lobe Epilepsy* Luis Concha, Daniel J. Livy, Christian Beaulieu,* B. Matt Wheatley, and Donald W. Gross
- De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM. (2001) Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex*;11:552–557.
- Doron K, y Gazzaniga M (2008) Neuroimaging techniques offer new perspectives on callosal transfer and interhemispheric communication *Cortex* 44 1023-1029
- Falk D (2009) New Information about Albert Einstein's Brain. *Front Evol Neurosci*: 1- 3.
- Falk D, Lepore FE, Noe A (2013) The cerebral cortex of Albert Einstein: a description and preliminary analysis of unpublished photographs. *Brain*, 136 (Pt 4): 1304–27.

- Feldman H., MD, Jason D. Yeatman, BA, Eliana S. Lee, BS, Laura H. F. Barde, PhD, Shayna Gaman-Bean, MD* (2010) Diffusion Tensor Imaging: A Review for Pediatric Researchers and Clinicians *J Dev & Behav Pediatr* 31:346-356
- Filley C (2010) White Matter: Organization and Functional Relevance *Neuropsychology Review*, 20:158–173
- Franz EA, Waldie KE, Smith MJ (2000) The effect of callosotomy on novel versus familiar bimanual actions: A neural dissociation between controlled and automatic processes? *Psychological Science*: 11, 82- 87.
- Ganjavi H, Lewis J, Bellec P, MacDonald P, Waber D, et al. (2011) Negative associations between corpus callosum midsagittal area and IQ in a representative sample of healthy children and adolescents. *PLoS One* 6(5): e19689.
- Gazzaniga, M. S. y Sperry, R. W. (1967). Language after section of the cerebral commissures. *Brain*, 90(1), 131-148.
- Gazzaniga, M. S (1983) Right hemisphere language following brain bisection: A 20 years perspective. *American Psychologist*, 38 525-537
- Gazzaniga, M. S. (2000). Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*, 123(7), 1293-1326.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence, a longitudinal MRI study. *Nat Neuroscience*: 210, 861-863.
- Giedd JN, Rumsey J, Castellanos F, Rajapakse J, Kaysen D, et al. (1996) Quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Dev Brain Res* 91: 274-280.
- Grant D & Berg E (1948) A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigel-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 38: 404-411.
- Gray H (1918) *Anatomy of the human body* Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. Thoroughly rev and re-edited by Warren H. Lewis 20th ed. Bartleby.com, 2000. www.bartleby.com/107/
- Gur R, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson C, et al. (2000) An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang* 74: 157-70.
- Heaton RK (1981) *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa (FL) Psychological Assessment Resource Inc.
- Hofer S, Frahm J (2006) Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32: 989-994.
- Hutchinson A, Mathias J, Jacobson B, Ruzic L, Bond A, et al. (2009) Relationship between intelligence and the size and composition of the corpus callosum. *Exp Brain Res* 192: 455-464.
- Hutchinson et al 2007

- Huttenlocher P & Dabholkar, A (1997) Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex. *The Journal of Comparative Neurology* 387: 167-178.
- ngalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliot MA, et al. (2013) Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Aca Sci Early Ed*: 3-6.
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM (2012) FSL. *NeuroImage* 62:782-90.
- Jenkinson M & Smith S (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis* 5: 143-156.
- Johansen-Berg H, Behrens TE (2006) Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neuro* 19: 379-85.
- Kanaan R, Allin M, Picchioni M, Barker G, Daly E, et al. (2012) Gender Differences in White Matter Microstructure. *PLoS ONE* 7: e38272.
- Kandel E, Schwarts J, Jessel T (2005) *Neurociencia y conducta*. Madrid. Prentice hall.
- Kane M & Engle R (2002) The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin and Review* 9: 637-671.
- Kane, et al. (2006) Working memory capacity and the top-down control of visual search: Exploring the boundaries of "executive attention." *J Exp Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 32: 749 - 777.
- Keller K & Menon V (2009) Gender Differences in the Functional and Structural Neuroanatomy of Mathematical Cognition. *Neuroimage* 47: 342–352.
- Kim C, Johnson NF, Cilles SE & Gold BT (2011) Common and distinct mechanisms of cognitive flexibility in prefrontal cortex. *J Neurosci* 314771–4779.
- Kimura D (1999) *Sex and cognition*. Cambridge MA, MIT Press.
- Kolb B & Whishaw IQ (2009) *Neuropsicología humana*. Madrid. Panamericana.
- Lebel C, et al. (2012) Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage* 60: 340–352.
- Lebel C & Beaulieu C (2011) Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *The Journal of Neuroscience* 31: 10937–10947.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging* 13(4): 534-546.
- Lenroot et al. 2006
- Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Wells E, Wallace G, et al. (2007) Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 36: 1065–1073.
- Lenroot R, Giedd JN (2006) Brain development in children and adolescents, insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Rev* 30: 718-729.
- Liu F, Vidarsson L, Wintr J, Tran H, Kassner A (2010) Sex differences in the human corpus callosum microstructure. A combined T2 myelin-water and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 1343: 37-45.

- Luders E, Narr K, Bilder R, Thompson P, Szeszko P, et al. (2007) Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage* 37: 1457–1464.
- Luders E, Thompson P, Narr K, Zamanyan A, Gutman B (2011) The link between callosal thickness and intelligence in healthy children and adolescents. *Neuroimage* 54: 1823-1830.
- Luders E, Thompson P, Toga A (2010) The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *Neurosci J*, 3033: 10985–90.
- Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solís F (2007) Evaluación Neuropsicológica Infantil [Child Neuropsychological Evaluation]. Manual Moderno. UNAM: Univ Guadalajara; México. 194 p.
- Men W, Falk D, Sun T, Chen W, Li J, et al. (2013) The corpus callosum of Albert Einstein's brain: another clue to his high intelligence? *Brain* 136: 1-8.
- Mihrshahi R (2006) The corpus callosum as an evolutionary innovation. *Journal of Experimental zoology part b: molecular and developmental evolution*. Volume 306B, Issue 1, 15: 8–17.
- Myers, DG (2006) Psicología. Buenos Aires, Médica Panamericana.
- Ortigue S, King D, Grafton S (2009) Right hemisphere dominance for understanding the intentions of others: evidence for a split-brain patient. *BMJ Group*.
- Park H, Kim J, Lee S, Seok J, Chun J, et al. (2008) Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DTI-MRI. *Hum Brain Mapp* 29: 503-516.
- Prendergast D, Ardekani B, Ikuta T, John M, Peters B, et al. (2015) Age and Sex Effects on Corpus Callosum Morphology Across the Lifespan.
- Piaget J (2001) *The psychology of intelligence*. 2a. ed London: Routledge.
- Plessen K, Gruner R, Lundervold A, Hirsxh J, Xu D, et al. (2006) Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychology and Psychiatry* 47: 1013-22.
- Porter TM, Martin W, James TY, Longcore JE, Gleason FH, et al. (2011) Molecular phylogeny of the Blastocladiomycota (Fungi) based on nuclear ribosomal DNA. *Fungal Biology*. The British Mycological Society; USA, doi:10.1016/j.funbio.02.004.
- Pruim R (2010) *Foundations and applications of statistics: an introduction using R*, Pure and applied undergraduate texts, v 13 American Mathematical Society.
- Pujol J, Vendrell P, Junque´ C, Martí´-Vilata JL, Capdevila A. When does human brain development end? evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol*. 1993;34(1):71-75.
- Roca M, Manes F, Gleichgerrct E, Watson P, Ibáñez A, et al. (2013) Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychology* 51: 725–730.
- Sanes M, Fine L (2010) Topographic organization of V1 projections through the corpus callosum in humans. *Neuroimage* 52:1224–1229.

- Schmithorst V, Scott, Dardzinski (2008) Developmental differences in White Matter Architecture Between Boys and Girls. *Human Brain Mapping* 29: 696-710.
- Sheehan D, Shytle K, Lecrubier Y, Hergueta T, Colón-Soto M, et al. (2000) Minikid. Mini international neuropsychiatric interview para niños y adolescentes. Versión en español. USA: University of South Florida: 33.
- Spasojevic G, Stojanovic A, Suscevic D, Malobabic S (2006) Sexual dimorphism of the human corpus callosum – digital morphometric study. *Vejnosanit* 163: 933-938.
- Sperry RW (1958) Corpus callosum and interhemispheric transfer in the monkey, *Macaca mulatta*. *Anat. Rec*: 131, 297.
- Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE (1969) Interhemispheric relationships: The neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. In: PJ. Vinken and Bruyn GW Eds *Handbook Clin. Neurol* 4: 273-290.
- Stoet G, Geary DC (2013) Sex Differences in Mathematics and Reading Achievement Are Inversely Related: Within- and Across-Nation Assessment of 10 Years of PISA Data. *PLoS ONE* 8: e57988.
- Tchanturia K, Davies H, Roberts M, Harrison A, Nakazato M, et al. (2012) Poor Cognitive Flexibility in Eating Disorders: Examining the Evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS ONE* 7(1): e28331.
- Torres A, Gómez-Gil E, Vidal A, Puig O, Boget T, et al. (2006) Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. *Actas Esp Psiquiatr.* 34: 408-415.
- Tournier JD, Calamante F, Connelly A (2007) Robust Determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 35(4): 1459-72.
- Unterrainer J, Ruff C, Rahm B, Kaller C, Spreer J, et al. (2005) The influence of sex differences and individual task performance on brain activation during planning. *Neuroimage* 24: 586–590.
- Vogel PJ & Bogen JE (1962) Cerebral commissurotomy: A case report. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 27: 169.
- Vandermosten M, Boets B, Poelmans H, Sunaert S, Wouters J, et al. (2012) A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain* 135: 935-948.
- Weber B, Holland S, Strawsburg R, Schmithorst V, Dunn R, et al. (2002) Practical Aspects of Conducting Large-Scale fMRI Studies in Children. *J Child Neurol* 17: 885–890.
- Witelson S. F (1989) And and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A ppostmortem morphological study. *Brain*, 112, 799-835
- Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, et al. (2010) Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cereb Cortex* 20: 2055–2068.
- Wechsler 2005
- Westerhausen R, Luders E, Specht K, Ofte S, Toga A, et al. (2010) Structural and Functional Reorganization of the Corpus Callosum between the Age of 6 and 8 Years. *Advance Access Publication*.



Correlation between Corpus Callosum Sub-Segmental Area and Cognitive Processes in School-Age Children

Martha Beatriz Moreno, Luis Concha, Leopoldo González-Santos, Juan Jose Ortiz, Fernando Alejandro Barrios*

Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Neurobiología, Querétaro, México

Abstract

We assessed the relationship between structural characteristics (area) and microstructure (apparent diffusion coefficient; ADC) of the corpus callosum (CC) in 57 healthy children aged 7.0 to 9.1 years, with diverse cognitive and academic abilities as well as executive functions evaluated with a neuropsychological battery for children. The CC was manually delineated and sub-segmented into six regions, and their ADC and area were measured. There were no significant differences between genders in the callosal region area or in ADC. The CC area and ADC, mainly of anterior regions, correlated with different cognitive abilities for each gender. Our results suggest that the relationship between cognitive abilities and CC characteristics is different between girls and boys and between the anterior and posterior regions of the CC. Furthermore, these findings strengthen the idea that regardless of the different interhemispheric connectivity schemes per gender, the results of cognitive tasks are very similar for girls and boys throughout childhood.

Citation: Moreno MB, Concha L, González-Santos L, Ortiz JJ, Barrios FA (2014) Correlation between Corpus Callosum Sub-Segmental Area and Cognitive Processes in School-Age Children. PLoS ONE 9(8): e104549. doi:10.1371/journal.pone.0104549

Editor: Marina Pavlova, University of Tuebingen Medical School, Germany

Received: July 10, 2013; **Accepted:** July 15, 2014; **Published:** August 29, 2014

Copyright: © 2014 Moreno et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: MBM is a doctoral student from “Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas”, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and received the doctoral scholarship 29881 from The Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (the National Council of Science and Technology) (CONACYT). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: fbarrios@unam.mx

Introduction

The main function of white matter (WM) is to communicate between cortical and subcortical areas, forming the basis of large-scale neuronal networks. The CC is the largest interhemispheric connection and is composed of millions of neural fibers [1]. Structural MRI studies have found a large range in size of the CC in healthy subjects [2], a variability that is mirrored in the proportion of fibers directed towards particular cortical regions in healthy adults [3–4]. Some researchers [5–9] have suggested that this anatomical variability in the CC may be associated with intellectual capacities, e.g., a larger CC cross-sectional area may result in more efficient interhemispheric communication and better intellectual performance. Indeed, a positive correlation has been found between the width of the CC, particularly its posterior and isthmus portions, and the intelligence coefficient (IQ) in healthy adults, which led to the conclusion that more efficient interhemispheric communication may result in better integration and processing of information [4]. In a recent post-mortem study, the width of Albert Einstein’s CC was compared to that of young adults and senior citizens. A greater width was found in Einstein’s CC in all regions, especially in the splenium, as compared to the youngest controls. Hence, Einstein’s intellectual abilities may not only be associated with cortical folding and cytoarchitecture in certain regions of his brain, but also with the greater width of his CC, likely underlying an efficient interhemispheric communication [10]. In pediatric populations the hypothesis that a larger CC results in increased cognitive capacity has been controversial. MRI studies in children and adolescents have found

negative correlations between the area of some CC regions and measures of intellectual ability [6–9]. Hutchinson et al. [6], Allin et al. [7], and Ganjavi et al. [8] found negative correlations in adolescents between the area of the CC and their IQ. Luders et al. [9] and Ganjavi et al. [8] concluded that the correlations between the CC and cognitive abilities depend on sex and age. Gender has been shown to differentially impact the growth pattern of the CC [5], while significant differences in the thickness of the CC have been described as a function of age, from 5 to 18 years [9]. Luders et al. [9], observed that not all CC regions grow uniformly in children during development nor between genders, and they showed that callosal thickness increased at specific rates for each gender and CC region, with the exception of the CC frontal region in girls. The relation between the morphology of the CC and intellectual abilities has been described as dynamic during brain maturation for male subjects, but not among females [9], suggesting either a gender difference in the neuronal pruning process resulting in improved interhemispheric communication or a decrease in myelinated axons (with greater conduction speed), corresponding to a better intrahemispheric capacity, thereby reducing the need for interhemispheric exchange.

In addition to structural CC studies, diffusion weighted imaging investigations have also focused on microstructural properties estimated through the apparent diffusion coefficient (ADC). Using water diffusion as a probe of microstructure is a valuable tool for the in vivo evaluation of white matter tissue [11–12]. In general, increased ADC values are typically observed in tissues with few obstacles to the free diffusion of water molecules; in white matter such tissues are axonal membranes and myelin sheaths. This

Table 1. List of subjects by age and sex.

AGE	BOYS	GIRLS	TOTAL	MEAN
YEARS.MONTHS				
7.0–7.3	4	3	7	7.1
7.4–7.7	1	1	2	7.5
7.8–7.11	3	6	9	7.69
8.0–8.3	9	2	11	8.16
8.4–8.7	2	7	9	8.5
8.8–8.11	2	6	8	8.6
9.0–9.3	2	3	5	9.1
9.4–9.7	0	4	4	9.6
9.8–9.11	1	1	2	9.10
AVERAGE				8.3
TOTAL	24 (42.1%)	33 (57.8%)	57	SD = 0.74

doi:10.1371/journal.pone.0104549.t001

technique has demonstrated that the structural integrity of the CC is associated with intellectual abilities in healthy subjects and those with certain neurological conditions, such as developmental disabilities, schizophrenia, autism, and Tourette's syndrome, among others, where the microstructure of the CC is compromised [13–17]. In healthy adolescents and young adults, Hutchinson et al. [6] found a negative correlation between IQ and ADC values in the genu.

Gender differences in the CC have also been investigated, and some findings related to the micro- and macro-structure of gender differences in adults have been questioned [18–26]. Neurodevelopmental studies have demonstrated gender growth pattern [24–26] and total volume differences in the brain and CC. The brains of girls reach their adult volume, on average, at 10.5 years

of age, while those of boys do so at 14.5 years. In contrast, WM grows faster in boys than in girls, particularly in the teenage years [24–25]. Such temporal differences in development may explain why various correlations between the CC and cognitive abilities depend on sex and age [9,27]. Studies linking intellectual abilities and CC properties have been made mainly using intelligence tests (IQ tests), and reports using other kinds of evaluations like neurodevelopmental tests are lacking.

Based on the importance of WM integrity in cognitive functioning and considering the gender differences in neurodevelopment of WM [9,19,22–23] and the differential associations between IQ and CC size reported in previous studies, in the present study we asked whether the cross sectional area of different CC regions and their microstructure (assessed with ADC)

Table 2. Test and subtest for each domain of neuropsychological assessment of children (ENI).

COGNITIVE FUNCTIONS		ACADEMIC PERFORMANCE		EXECUTIVE FUNCTIONS	
TEST	SUBTEST	TEST	SUBTEST	TEST	SUBTEST
Construction Abilities	With objects	Reading	Precision	Cognitive fluency	Verbal
			Comprehension		Graphic
	Graphic	Precision	Perseverance		
Memory	Verbal and Visual	Writing	Narrative composition	Cognitive Flexibility	Categorical organization
	Codified and differentiated		Speed		
	Tactile	Counting	Designs		
	Visual	Numerical management			
Perception	Auditory	Planning and organizing	Calculus	Planning and organizing	Movements
			Logical-mathematic		
Metalanguage					
Spatial abilities					
Attention	Visual				
	Auditory				
Conceptual abilities					

doi:10.1371/journal.pone.0104549.t002

correlated with cognitive abilities and whether gender differences affect these associations. In order to identify such associations, we performed an extensive neuropsychological evaluation, the Neuropsychological Assessment of Children (ENI, from the Spanish “Evaluación Neuropsicológica Infantil”) [28] (Table S1). Our hypothesis was that the regional area and ADC of the mid-sagittal plane of the CC in healthy children between 7 and 9 years old correlates with their performance in cognitive, executive, and academic performance abilities, with differences between genders.

Methods

Subjects

A general invitation explaining the characteristics and inclusion criteria was made through local grade schools, and parents were asked to talk with their children about whether they wanted to participate in interviews and MRI sessions. For those cases when both parents and the child wanted to participate, a session was arranged to give them more detailed information and a careful explanation of the experimental methodologies; questions from parents and children were encouraged, and informed consent forms were signed by both parents. Structured interviews, a general medical examination, neuropsychological exploration (ENI) [28–30], and MRI studies were performed on 120 healthy children evenly distributed between 7 years and one month and 8 years and 11 months old. The inclusion criteria were: pregnancy to term, no neurological impairment, no neurodevelopmental, learning, and/or language problems, not having repeated any school year, and being healthy. Not all children finished the ENI test, and many subjects were dropped because their MRI presented motion artifacts. Thus, from the original 120 subjects studied, the results from 57 children (25 boys and 32 girls) were suitable for further analyses (Table 1). Of these 57 MRI, 14 were acquired using a 1.0 T MR scanner (6 girls and 8 boys) and 43 with a 3.0 T scanner (25 girls and 18 boys). It is common to have a large proportion of dropouts in pediatric studies due to motion resulting from anxiety and general nervousness. For studies with 5 year olds, the exclusion rate has been estimated to be approximately 50%, which diminishes with age [31]; our rate of 52.5% likely resulted from motion during one of the MRI acquisition

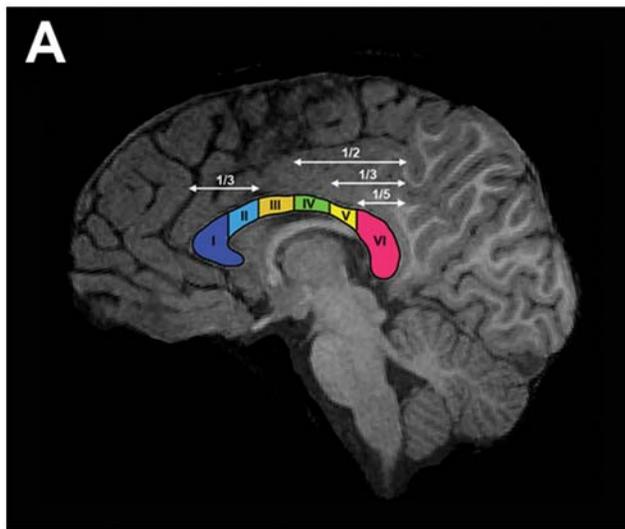


Figure 1. Corpus callosum segmentation as proposed by Park et al., (2008). A) CC delineated on T1w of sample subject. doi:10.1371/journal.pone.0104549.g001

paradigms and from the length of the ENI test, which may require a couple of sessions to finish.

Ethics Statement: Both parents of each child answered structured and clinical interviews before any study was done to their child, and they read and signed a letter of informed consent according to the methods and letters authorized in the project entitled Study of Cerebral Magnetic Resonance Imaging for the Creation of a Children’s Atlas [Estudio de resonancia magnética del cerebro para la creación de un atlas infantil], which follows the principles expressed in the Declaration of Helsinki and was authorized by the Bioethics Committee of the Neurobiology Institute [Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología].

Neuropsychological battery

We used an integrated battery of several tests as an initial exclusion evaluation. We applied Bender’s Visual-Motor Gestalt Test, which estimates visual motor development and reflects the mental development of the child [29], and the MINI Kid for children and adolescents [30] that evaluates the main psychiatric disorders of infancy based on the DSM-IV and CIE-10 classification. This initial evaluation allowed us to detect neurological or psychiatric risks or alterations. Only those participants with typical development were tested with the ENI, which evaluates diverse cognitive abilities grouped into three domains: executive functions, cognitive functions, and academic performance (Table 2). The ENI requires 300 minutes on average per subject, and its main difference from other more commonly used tests, such as Wechsler’s Intelligence Scale for Children (WISC) [32–33], is that the ENI is a neuropsychological evaluation, not an IQ test. Nonetheless, there is overlap between the tests, and the two are highly correlated [28]. The cognitive function domain of the ENI explores basic cognitive processes like attention, perception, language, and metalanguage as well as spatial, conceptual, and constructional abilities. The executive function domain explores cognitive fluidity (verbal and graphical) and cognitive flexibility (organization, categorization, and perseverance), and the academic domain explores the child’s reading, writing, and math execution. Each of the 33 subtests that make up the ENI is evaluated with a different task, making the ENI a very complete instrument for neuropsychological exploration. The description of each ENI subtest can be found in Table S1. The results section will include descriptions of all subtests from which significant results were obtained.

Magnetic Resonance Imaging

Images were acquired using two MR scanners, a 3.0T G.E. Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI) with a 16-channel-array head coil, and a 1.0T Philips Intera (Philips, Best, Netherlands) with a quadrature coil. The 1.0T scanner was decommissioned while this project was ongoing. Of the children included in the analyses, 14 were scanned on the 1.0T scanner, while the remaining 43 were imaged with the 3.0T scanner. Images acquired at 1.0T included a high-resolution structural 3D T1-weighted fast-field echo pulse sequence with $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ spatial resolution (TR/TE = 25/6.9 ms); flip angle = 30.0° , 143 slices, acceleration = 1.0, without inversion time. DWI images of the 1.0T scanner were obtained in three orthogonal planes with $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, along a reference volume ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) with $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ spatial resolution (TR/TE = 7324.5/104 ms), 39 slices, acceleration = 4.0. Images acquired in the 3T scanner included a high-resolution structural 3D T1-weighted SPGR pulse sequence with $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ spatial resolution (TR/TE = 8.1/3.2 ms); flip angle = 12.0° , matrix 256×256 . DWI images were acquired on the 3T scanner using an EPI sequence (TR/

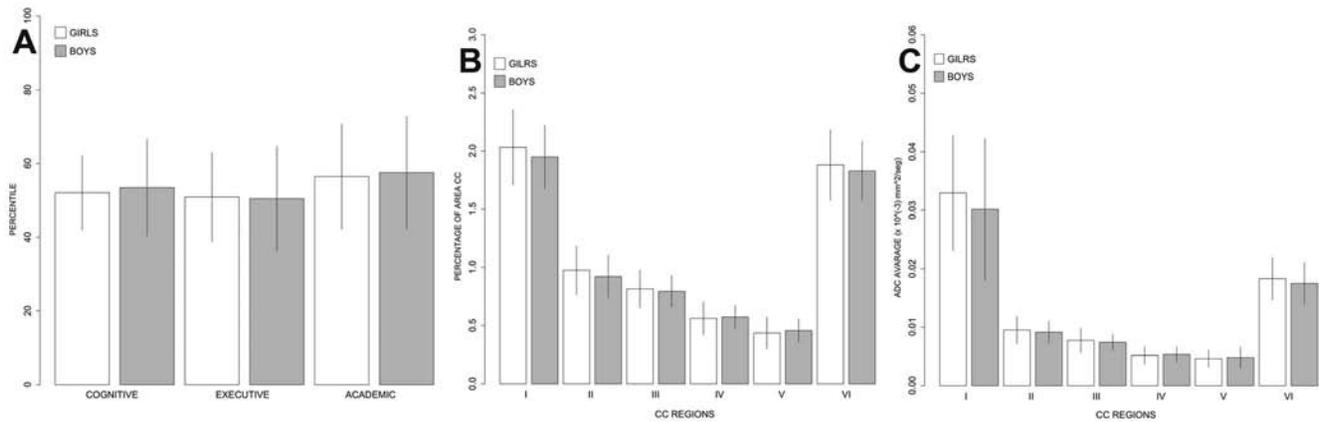


Figure 2. A) Average score obtained for each component of the neuropsychological assessment of children (ENI). B) Corpus callosum area adjusted for mid-sagittal total area brain (TAB). C) Average mid-sagittal ADC in each CC region. doi:10.1371/journal.pone.0104549.g002

TE = 7000/81 ms), with $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ and 35 diffusion gradient directions, with $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ spatial resolution, 58 slices, matrix 128×128 . While data from the 3.0T scanner was suitable for diffusion tensor modeling, in order to combine both data sets, only the average ADC was evaluated. All the images were stripped of any personal information and transferred offline for analysis.

Image and statistical analysis

Briefly, all images were registered to the MNI152 atlas using an affine transformation with 6 degrees of freedom using FSL's tools [34–35]. The re-aligned images were grouped and then for each subject, the CC was delineated by hand in the medial sagittal slice of the high resolution T1w and the DW images, separately. Next, the outline of the CC of each subject was sub-segmented automatically into six regions, according to the scheme proposed by Park et al. [4] (Figure 1). Total CC area at the mid-sagittal plane was measured and the area for each of the six CC regions were corrected for brain-size by dividing them with the total mid-sagittal plane area, scaling to the total cross section area of the brain (TAB). ADC values for each of the six CC regions were covaried with the total area of the CC. Area and ADC regional values were correlated with group and individual ENI evaluations using the general linear model (GLM), and corrected for multiple

comparisons with a permutation test running the R package *lmPerm* (*lmPerm* v1.1–2, R. E. Wheeler, www.r-project.org). All the linear models were tested with a limit of 5000 permutations using an estimate of p-values that stops the sampling when the estimated standard deviation of the p-value falls below a threshold (*lmPerm* manual, R.E. Wheeler, www.r-project.org); testing for normality and to ensure that the results were not driven by outliers, we used a leave-one-out cross-validation and Cook's distance [36] while gender differences were estimated using a two-sample Student's t-test. All statistical estimates were covaried with the scanner data. Correlations were deemed significant and reported if $p \leq 0.05$ (corrected).

Results

The ENI scores for boys and girls were similar (Figure 2A). The only significant differences found were in writing speed ($t_{55} = 2.486$, $p \leq 0.016$) and constructional abilities with objects (fine motor tasks) ($p \leq 0.034$), where girls performed better than boys, and in auditory perception ($p \leq 0.036$), where boys performed better than girls. There was a tendency for a larger area in the genu and splenium in girls. Gender differences in each of the CC region areas were not significant, either in the average total area or in the area of each subregion (Figure 2B).

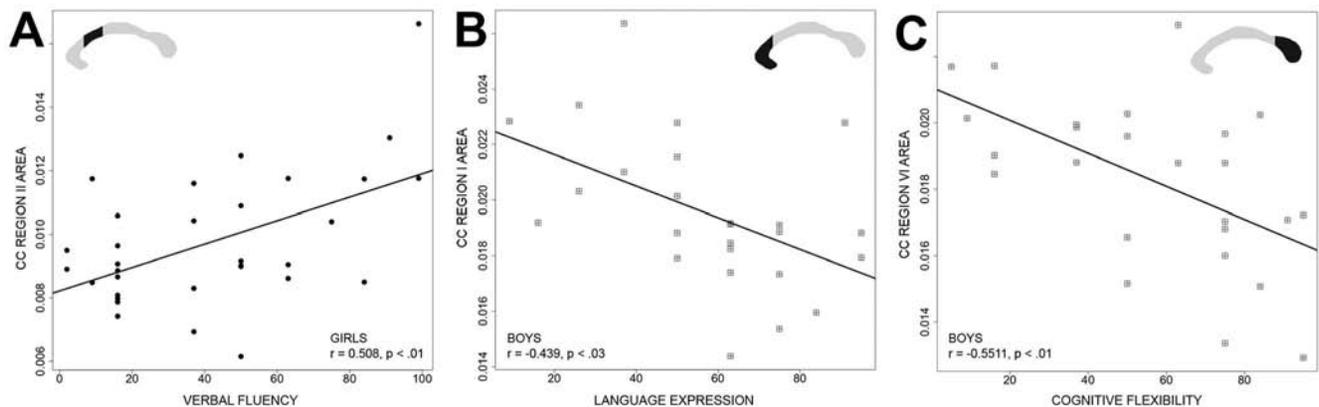


Figure 3. Correlation between ENI and corpus callosum area adjusted for mid-sagittal total area of the brain (TAB). A) Verbal fluency and CC region II. B) Language expression and CC region V. C) Cognitive Flexibility and CC region VI. Girls are represented as black circles, while boys are denoted by squares. doi:10.1371/journal.pone.0104549.g003

Table 3. Correlations between neuropsychological assessment of children (ENI) and the CC region area (see figure 1).

CC	GIRLS	BOYS
I		Language Expression $r = -0.4392, p = 0.0280$
II	Verbal fluency $r = 0.5083, p = 0.0029$	
VI		Cognitive flexibility (perseverance) $r = -0.5511, p = 0.0042$

doi:10.1371/journal.pone.0104549.t003

Correlations between ENI and CC mid-sagittal area

No significant correlations were found between the CC mid-sagittal area over the whole sample and the ENI subtest scores. However, important gender differences were found: CC areas showed a positive correlation with the ENI scores in girls, while the correlation was negative in boys (Table 3). Girls showed a positive correlation between region II area and verbal fluency ($r = 0.508$, $p \leq 0.002$) (Figure 3A). The verbal fluency subtest (executive functions domain) consists in having children say the greatest possible number of words related to fruits, animals, or beginning with a given phoneme, with each category lasting one minute. Boys showed a negative correlation between the area of the genu (region I) and language expression (cognitive functions domain) ($r = -0.439$, $p \leq 0.0280$) (Figure 3B) and between the area of splenium (region VI) and cognitive flexibility (perseverance) ($r = -0.551$, $p \leq 0.00424$) (Figure 3C). In the language expression subtest children must correctly name pictures, utter expressions with a minimal length, and coherent narrative. The cognitive flexibility subtest (executive functions domain) in the ENI is similar to the well-known WCST test (Wisconsin Card Sorting Test) [37–38]. The subtest requires that cards with geometric figures be classified with respect to form, number, and color, but the subject is not informed of the classification criterion, and said criterion is

changed during the test without telling the subject, which is why the subject must infer it. Within this subtest the child's perseverance is also evaluated; in other words, whether the child persists or not in responding with an incorrect characteristic of the stimulus (shape, color, or number).

Correlations between ENI and CC mid-sagittal ADC values

In the age range studied, no significant differences were found between boys and girls in average ADC values measured in each of the CC regions (Figure 2C). Estimates of CC microstructure based on the ADC revealed no significant differences between girls and boys in any of the CC regions, and no significant correlations were found when comparing the whole sample ADC and the ENI subtest scores. However, the ADC values correlated with ENI subtests differentially according to gender (Table 4). Girls showed a negative correlation between ADC in region III of the CC and language repetition subtest (cognitive functions domain) ($r = -0.566$, $p \leq 0.0007$). In this test children must repeat words, pseudowords, and sentences (Figure 4A). Boys presented a positive correlation between ADC in region III and tactile perception (cognitive functions domain) ($r = 0.417$, $p \leq 0.037$) (Figure 4B). In

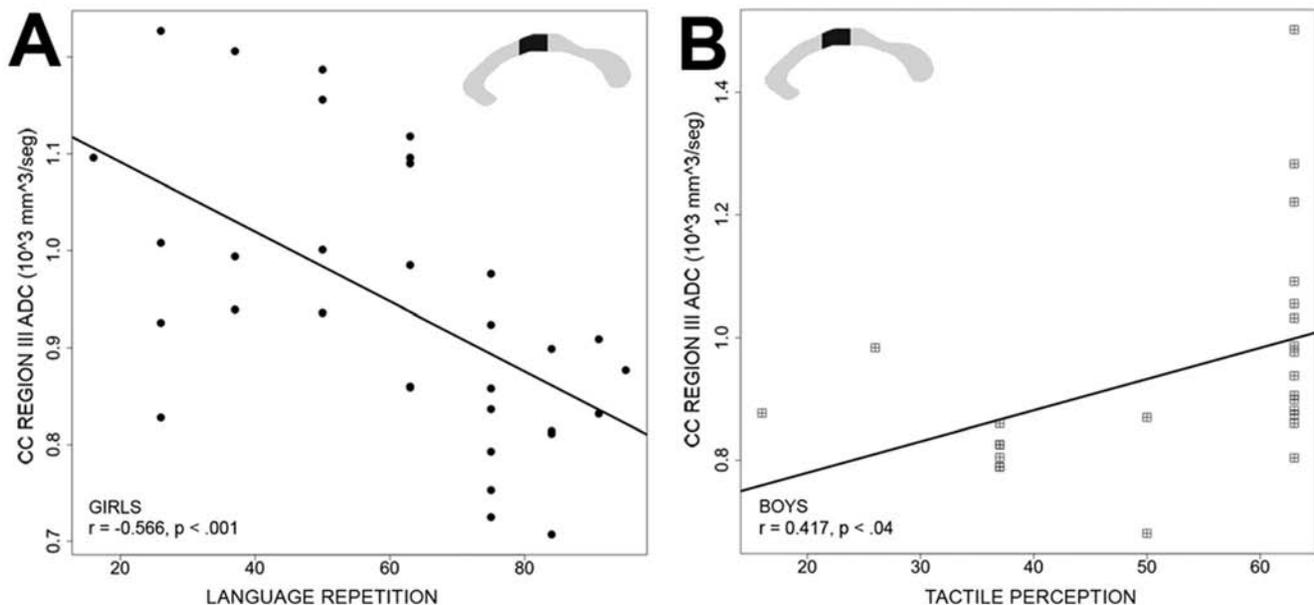


Figure 4. Correlations between ENI and ADC values (mm^2/s). A) Language repetition and CC region III ADC. B) Tactile perception and CC region III ADC. Girls are represented as black circles, while boys are denoted by squares.

doi:10.1371/journal.pone.0104549.g004

Table 4. Correlations between neuropsychological assessment of children (ENI) and ADC of the CC region (see figure 1).

CC ADC	GIRLS	BOYS
II		Planning design $r = -0.4499, p = 0.0240$
III	Language repetition $r = -0.5666, p = 0.0007$	Tactile perception $r = 0.4172, p = 0.0379$
V		Logical mathematical reasoning $r = -0.5731, p = 0.0024$
VI		Logical mathematical reasoning $r = -0.5913, p = 0.0081$

doi:10.1371/journal.pone.0104549.t004

this subtest the child, without looking, must identify and name different objects (e.g. comb, key, ring, etc.) by touching them with his/her right or left hand, depending on the indications provided. Interestingly, in the age range studied, within both the ADC (microstructure) and the area (structure), differential correlations based on gender were observed, despite the similarities in both their cognitive performance and their overall CC characteristics.

Discussion

The main findings of this study are, first, that the total CC area varies among subjects, but it does not differ between boys and girls in the particular age group studied (7–9 years of age). Second, the areas of CC sub-regions correlate differentially with cognitive tasks in boys and girls, suggesting functional differences in interhemispheric communication between genders. In the sample studied, strong correlations were found among the areas of regions I, II, and VI, while adults show a positive correlation between the area of the posterior body of the CC and the isthmus [5]. The ADC also correlated differentially with other ENI subtests according to gender, but in both cases this coincided with finding correlations in the anterior section of the CC (region III). We found variation among subjects in total CC area, which agrees with a report by Giedd et al. [2]. When analyzing the cross section by regions, we found that the areas of the 6 CC regions that we used were similar in boys and girls, except the genu and splenium, which tended to be larger in girls. Although this tendency was not statistically significant, a significant difference between genders has been found in adolescents and adults [19–24]. The fact that CC regional areas presented gender-differentiated correlations with cognitive processes may be due to temporal differences in the neurodevelopment of white matter, and to functional differences between genders [39–45]. Different CC regions develop with individual time courses [2,24]. In particular, girls presented a significant correlation of verbal tasks with both the CC region II area and the ADC of region III, tasks that are considered a feminine cognitive strength [39,42–45]. Furthermore, fibers passing through region II interconnect the premotor and supplementary motor cortex, and these cortical regions are related to language production [46]. Among adults, the frontal cortical region is mainly associated with cognitive flexibility tests [47–51], but we found an association between a subtest of the cognitive flexibility domain with the posterior CC region in boys, which may be explained by the visual dependency school age children present when solving these geometric tasks [52], since such regions process and integrate visual information. The cognitive flexibility subtests of the ENI require considering geometric figures with respect to

form, number, and color, and changing strategies are needed in order to answer the items. It is known that fibers crossing through region VI of the CC interconnect the temporal, parietal, and occipital cortices; nevertheless, the fact that these regions of the CC (I and VI) correlated with a better cognitive performance also indicates that in the age range studied in boys, thinner regions of the CC are more efficient in performing interhemispheric communication.

In terms of the microstructural characteristics of WM, the correlation between the ADC values of region III and the scores on the language repetition subtest in girls and with tactile perception in boys can relate to the role of this region in interconnecting the prefrontal cortex (PFC). Broca's area is associated with language production and with the primary motor cortex, which participate in the fine motor movement required for object recognition and planning of movements necessary for the planning designs subtest [47].

Finding significant correlations only in some regions of the CC may also be due to functional differences between men and women and the fact that, when faced with the same task, men and women of similar cognitive abilities seem to use different cognitive strategies and neuroanatomical resources for its resolution [53]. Neuroimaging CC studies have been performed, mostly with adults and very few with children [39–42,53]. Even fewer significant gender differences have been found among children in cognitive abilities. Girls are better at oral expression, language comprehension, and sensory perception, and boys are better at tasks of visual perception and in spatial abilities [54]. We found significant differences between boys and girls: girls performed better than boys in writing speed and construction abilities, while boys performed better than girls in auditory perception. Most literature on gender differences refers to differences in linguistic, mathematics, and spatial abilities, and some compares fine motor skills between men and women [39–44,53–55]. Our data seem to reinforce the idea that boys and girls use different neurological resources when performing cognitive tasks. Adults show a lower average ADC in the genu and splenium in comparison to the CC body [22]; this differs from our results and may be due to the fact that children have not finished the CC fiber myelination process. In healthy tissue low ADC values are associated with increased barriers to transverse diffusion, such as a greater axonal density or myelination were associated with better WM integrity [12–13], which leads us to suppose that the greater integration of said callosum regions may favor each gender differently. This supposition does not apply to region III of the male CC, since its relation to the tactile perception (III) subtest was positive.

Our study partly confirms previous results [6–9] concerning the negative and positive associations between the area of some CC regions and IQ in children. However, we did not use a global measuring system, such as IQ, but rather an instrument that allows for an assessment of neuropsychological cognitive abilities and therefore allows precise correlations. Our results lead us to think that, although girls and boys have similar CC structural and microstructural characteristics in general, they use their cognitive resources differently to solve the same task. In addition, we suggest that children with a thinner cross sectional area show better cognitive performance, suggesting that in healthy children, thinner cross sectional areas are related to greater efficiency. However, the type of task where certain CC characteristics are associated with cognitive abilities in developing subjects was different for each gender. Other differences between genders observed in fMRI, cognitive abilities, and neurodevelopment in previous studies with adults indicate that the gender-differentiated correlations may be due to differences in interhemispheric communication, resulting in a differential dependency by gender on the CC for cognitive functioning.

Manual segmentation of the CC using a fixed region scheme and not a functional or structural, subject-specific scheme is a limiting factor of this study. For example, sub-segmentation of the CC based on tractography could result in a better CC region classification based on cortical connectivity of each subject [4,56]. One of the main contributions of this study is the examination of interhemispheric connectivity and its relation to cognitive function by using a neuropsychological test that can evaluate different cognitive domains instead of a test that provides a global score like the IQ. Although this is an improvement, any psychometric measurement has limitations due to the complexity of evaluating cognitive processes at any age. Nonetheless, our findings are relevant for differences between genders in the relationship between the CC and cognitive abilities evaluated with a standardized instrument design for a specific population that explores diverse cognitive abilities in the cognitive, executive, and academic domains.

References

1. Aboitiz F, Scheibel A, Fisher R, Zaidel E (1992). Fiber Composition of the Human Corpus Callosum, *Brain Reseach*, 598: 143–153
2. Giedd J, Rumsey J, Castellanos F, Rajapakse J, Kaysen D, et al. (1996) Quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Dev Brain Res* 91: 274–280.
3. Hofer S, Fram J (2006) Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32: 989–994.
4. Park H, Kim J, Lee S, Seok J, Chun J, et al. (2008) Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DTI-MRI. *Hum Brain Mapp* 29: 503–516.
5. Luders E, Narr K, Bilder R, Thompson P, Szeszko P, et al. (2007) Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage* 37: 1457–1464.
6. Hutchinson A, Mathias J, Jacobson B, Ruzic L, Bond A, et al. (2009) Relationship between intelligence and the size and composition of the corpus callosum. *Exp Brain Res* 192: 455–464.
7. Allin M, Nosarti C, Narberhaus A, Walshe M, Fearson S, et al. (2007) Growth of the corpus callosum in adolescents born preterm. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161: 1183–1189.
8. Ganjavi H, Lewis J, Bellec P, MacDonald P, Waber D, et al. (2011) Negative associations between corpus callosum midsagittal area and IQ in a representative sample of healthy children and adolescents. *PLoS One* 6(5): e19689.
9. Luders E, Thompson P, Toga A (2010) The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *J Neurosci* 30(33): 10985–90.
10. Men W, Falk D, Sun T, Chen W, Li J, et al. (2013) The corpus callosum of Albert Einstein's brain: another clue to his high intelligence? *Brain* 136: 1–8.
11. Concha L (2013) A macroscopic view of microstructure: Using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience*. doi: 10.1016
12. Johansen-Berg H, Behrens TE (2006). Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol* 19:379–85.
13. Adisetiyo V, Tabesh A, Di Martino A, Falangola MF, Castellanos FX, et al. (2013) Attention-deficit/hyperactivity disorder without comorbidity is associated with distinct atypical patterns of cerebral microstructural development. *Hum Brain Mapp* DOI: 10.1002/hbm.22317: 1–15
14. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, et al. (2012) Diffusion tensor imaging of white tract evolution over the lifespan. *NeuroImage* 60: 340–352.
15. Frye R, Hasan K, Strickland D, Malmberg B, Liederman J (2008) Splenium microstructure is related to two dimensions of reading skill. *Neuroreport* 19: 1627–1631.
16. Vandermosten M, Boets B, Poelmans H, Sunaert S, Wouters J, et al. (2012) A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain* 135: 935–948.
17. Plessen K, Gruner R, Lundervold A, Hirsxh J, Xu D, et al. (2006) Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychology and Psychiatry* 47:1013–22.
18. Aboitiz F, Rodríguez E, Olivares R, Zaidel E (1996) Age-related changes in fiber composition of the human corpus callosum: sex differences. *Neuroreport* 7:1761–4.
19. Kanaan R, Allin M, Picchioni M, Barker G, Daly E, et al. (2012) Gender Differences in White Matter Microstructure. *PLoS ONE* 7: e38272.
20. Lenroot R, Giedd J (2006) Brain development in children and adolescents, insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Rev* 30: 718–729.
21. Westerhausen R, Kompus K, Dramsdahl M, Falkenberg L, Gruner R, et al. (2011) A critical re-examination of sexual dimorphism in the corpus callosum microstructure. *Neuroimage* 56: 874–880.
22. Liu F, Vidarsson L, Wintr J, Tran H, Kassner A (2010) Sex differences in the human corpus callosum microstructure, A combined T2 myelin-water and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 1343: 37–45.

In summary, although overall CC size and ADC were similar between boys and girls, values of these parameters evaluated for specific CC regions, correlated differently with particular cognitive abilities for each gender. With respect to the CC cross sectional area, we observed a tendency of the cognitive abilities to correlate with the anterior portions of the CC. Our results also point to the need for broader studies on the relationship between specific cognitive processes and structural and microstructural characteristics of the CC in healthy children. The present study contributes to understanding how the CC is related to cognitive abilities during development in each gender by studying a large sample of children that were carefully screened using the ENI, an instrument that gives a richer panorama of cognitive function than standard tests.

Supporting Information

Table S1 Description of the Categories, subtests and tasks present in the ENI; NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF CHILDREN TEST, (ENI, from the Spanish “EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA INFANTIL”). Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solis F (2007) Evaluación Neuropsicológica Infantil [Child Neuropsychological Evaluation]. Manual Moderno UNAM: Universidad de Guadalajara, México. (DOCX)

Acknowledgments

We thank P.M. Barrios, M.C. Jeziorski, and D. Pless for their revision of the manuscript, and we are also grateful to Dr. E.H. Pasaye for his technical support.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MBM LC FAB. Performed the experiments: MBM LC JJO FAB. Analyzed the data: MBM LGS JJO. Contributed reagents/materials/analysis tools: LC LGS FAB. Wrote the paper: MBM LC FAB. Programmed the pulse sequences: JJO.

23. Spasojevic G, Stojanovic A, Suscevic D, Malobabic S (2006) Sexual dimorphism of the human corpus callosum – digital morphometric study. *Vejnosanit* 163: 933–938.
24. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Matin W, et al. (2012) Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage* 60: 340–352.
25. Schmithorst V, Scott K, Dardzinski B (2008) Developmental differences in White Matter Architecture Between Boys and Girls. *Human Brain Mapping* 29:696–710.
26. Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Wells E, Wallace G, et al. (2007) Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 36:1065–1073.
27. Luders E, Thompson P, Narr K, Zamanyan A, Gutman B (2011) The link between callosal thickness and intelligence in healthy children and adolescents. *Neuroimage* 54: 1823–1830.
28. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solis F (2007) Evaluación Neuropsicológica Infantil [Child Neuropsychological Evaluation]. Manual Moderno UNAM: Univ Guadalajara, México. 194 p.
29. Bender L (2007) Test gústaltico visomotor Usos y aplicaciones clínicas. Paidós, México. 260 p.
30. Sheehan D, Shytle K, Lecrubier Y, Hergueta T, Colón-Soto M, et al. (2000) Minikid. Mini international neuropsychiatric interview para niños y adolescentes. Versión en español USA: University of South Florida. 33 p.
31. Weber B, Holland S, Strawsburg R, Schmithorst V, Dunn R, et al. (2002) Practical Aspects of Conducting Large-Scale fMRI Studies in Children. *J Child Neurol* 17: 885–890.
32. Wechsler D (1991) The Wechsler intelligence scale for children. San Antonio T, The Psychological Corporation.
33. Wechsler D (1999): Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). SanAntonio: Harcourt Assessment.
34. Jenkinson M & Smith SM (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5:143–156.
35. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM (2012) FSL. *NeuroImage* 62:782–90.
36. Pruijm R (2010) Foundations and applications of statistics: an introduction using R. Pure and applied undergraduate texts, v 13 American Mathematical Society.
37. Heaton RK (1981) Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa (FL). Psychological Assessment Resource Inc.
38. Grant D, Berg E (1948) A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigel-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 38, 404–411.
39. Burman D, Bitan T, Both J (2008) Sex differences in neural processing of language among children. *Neuropsychologia* 46: 1349–1362.
40. Bell E, Wilson M, William A, Dave S, Silverstone P (2006) Males and females differ in brain activation during cognitive task. *Neuroimage* 30: 256–238.
41. Unterrainer J, Ruff C, Rahm B, Kaller C, Spreer J, et al. (2005) The influence of sex differences and individual task performance on brain activation during planning. *Neuroimage* 24: 586–590.
42. Gur R, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson C, et al. (2000) An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang* 74:157–70.
43. Stoet G, Geary DC (2013) Sex Differences in Mathematics and Reading Achievement Are Inversely Related: Within- and Across-Nation Assessment of 10 Years of PISA Data. *PLoS ONE* 8: e57988.
44. Torres A, Gómez-Gil E, Vidal A, Puig O, Boget T, et al. (2006) Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. *Actas Esp Psiquiatr* 34:408–15.
45. Kimura D, (1999) Sex and cognition. Cambridge MA, MIT Press.
46. Porter J, Collins P, Muetzel R, Lim K, Luciana M (2011) Associations between cortical thickness and verbal fluency in childhood, adolescence, and young adulthood. *Neuroimage* 55: 1865–1877. 229 p.
47. Kane M, Engle R (2002) The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin and Review* 9: 637–671.
48. Arnsten A (2009) Toward a New Understanding of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pathophysiology. *CNS Drugs*, 23:33–41.
49. Kim C, Johnson NF, Cilles SE, Gold BT (2011) Common and distinct mechanisms of cognitive flexibility in prefrontal cortex. *J Neurosci* 314771–4779.
50. Roca M, Manes F, Gleichgerrct E, Watson P, Ibáñez A, et al. (2013) Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychology* 51: 725–730.
51. Tchanturia K, Davies H, Roberts M, Harrison A, Nakazato M, et al. (2012) Poor Cognitive Flexibility in Eating Disorders: Examining the Evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS ONE* 7(1): e28331.
52. Piaget J (2001) The psychology of intelligence. 2a. ed London: Routledge.
53. Ingallhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliot MA, et al. (2013) Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Aca Sci Early Ed*: 3–6.
54. Ardila A, Rosselli M, Matute E, Inozemtyseva O (2011) Gender differences in cognitive development. *Develop Psychology* 47: 984–990.
55. Keller K, Menon V (2009) Gender Differences in the Functional and Structural Neuroanatomy of Mathematical Cognition. *Neuroimage* 47: 342–352.
56. Sanes M, Fine L (2010) Topographic organization of V1 projections through the corpus callosum in humans. *Neuroimage* 52:1224–1229.