



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE ECOLOGÍA

DIFERENCIAS SEXUALES EN LA CONECTIVIDAD
FUNCIONAL DE LA RED CEREBRAL MOTORA DEL
ADOLESCENTE SANO Y CON ADICCIÓN A INHALABLES
ESTUDIADAS A PARTIR DE RS-MRI

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

PRESENTA:
MARÍA DEL LUCERO PACHECO BLAS

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. ALICIA ORTEGA AGUILAR
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE, 2023



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.

Diferencias sexuales en la conectividad funcional de la red
cerebral motora del adolescente sano y con adicción a inhalables
estudiadas a partir de rs-MRI

por

María del Lucero Pacheco Blas

Física, Facultad de Ciencias (2015)

Tesis presentada para obtener el grado de

Doctora en Ciencias Biomédicas

en el

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Ciudad de México. Octubre, 2023

Agradecimientos

Agradezco Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y a la Universidad Nacional Autónoma de México, de la cuál es parte. Agradezco a la ciudadanía mexicana que paga impuestos, por que hacen posible el apoyo económico otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), el mío con número 619496. Agradezco el apoyo DGAPA (Dirección General del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)) IN215123.

Agradezco a la Dra. Alicia Ortega Aguilar por llevar a buen puerto a este navío naufragante, sin su apoyo en momentos cruciales habría perdido más que el doctorado.

Agradezco al Dr. Rafael Barrio por su apoyo tanto para hacer el cambio de tutor como para terminar.

Agradezco a los investigadores que revisaron este trabajo: la Dra. Mariana Benitez, la Dra. Azalea Reyes, el Dr. David Díaz y el Dr. Sarael Alcauter.

Este proyecto empezó como una aguja en un pajar, y aunque en eso quedó, agradezco al Dr. Padilla y a la Dra. González por la oportunidad. Agradezco al Hospital Infantil de México Federico Gómez por el acceso y alimento que me proporcionó durante la etapa de adquisición de los datos de adictos a inhalables. En esa tarea nos embarcamos Dailett Hernández, Belén Manrique y yo, les agradezco. A Roberto Velasco por el apoyo técnico en el procesamiento de datos.

Agradezco a mi familia: mis padres Ana María Blas Rodríguez y Juan Horacio, a María, Rocío, Elideth, Mundo y a Juan. A Mundo en particular le agradezco por el tiempo que dedicó a un proyecto que iba a ser parte de esta tesis. A mis sobrinos Josué, Renata, Natalia, Tonalli, Julián, Shadani y Demián.

A mis tías Irma y Soco.

Agradezco al lugar que compartí en Amezquite 415 y a sus habitantes Vicky, Tonalli, Aniza, Pablo, Borja, Iván, Elena y Nathalie, Fer, Margarita y Fernando ... Y a Eli que también se quedó entre esas memorias...

A mis amigos Claudia, Elsa, Ray, Lilia, Diana, Melva, el Doc Gus y Carlos.

Índice general

1. Antecedentes	1
Cerebro y red motora	2
1.1. Neuronas, glía y barrera hematoencefálica	3
1.1.1. Tipos de células gliales	4
1.2. Comunicación entre motoneuronas y músculo	6
1.3. Neurotransmisores	7
1.3.1. Acetilcolina y Glutamato	8
1.3.2. Catecolaminas	9
1.3.3. Serotonina	11
1.4. Receptores	11
1.4.1. Receptores de glutamato	12
1.4.2. Receptores GABAérgicos	12
1.5. Corteza cerebral	13
1.6. Sensibilidades propioceptoras	14
1.7. Áreas somatosensoriales I y II	14
1.8. Cerebelo	16
1.9. Control motor	18
1.10. Regiones motoras del Atlas de Power	20
Pubertad	22
1.11. Generalidades	22
1.11.1. Escalas de la pubertad	23

1.12. Periodo Sensible	23
1.12.1. Maduración de un circuito neuronal durante un periodo sensible	24
1.12.2. Experiencia típica y atípica	24
1.12.3. Final de un periodo sensible	25
1.13. Cambios hormonales e impacto en el desarrollo del cerebro	26
1.14. Efecto de la pubertad en el control motor	27
1.15. Cerebelo en la pubertad	27
1.16. Lateralización	28
1.16.1. Cambios en la lateralización debida a hormonas sexuales en mujeres	29
Panorama general del consumo de inhalables	33
1.17. Clasificación de los inhalables	35
1.18. Efectos de los inhalables	36
1.18.1. Efectos neurotóxicos del tolueno	36
1.18.2. Metabolización	38
1.18.3. Efectos clínicos	38
1.19. Periodo sensible del abuso de sustancias	42
Resonancia magnética	44
1.20. Aspectos básicos de la Resonancia Magnética	45
1.20.1. Retransmisión de la radiofrecuencia	47
1.20.2. Relajación T1 o <i>spin-lattice</i>	47
1.20.3. Relajación T2 o <i>spin-spin</i>	48
1.20.4. Formación del eco de espín (<i>spin-echo SE</i>)	49
1.21. Adquisición de la imagen	50
1.21.1. Selección de una rebanada	51
1.21.2. Codificación de la frecuencia	51
1.21.3. Codificación de la fase (<i>Phase Encoding, PE</i>)	52
1.21.4. Imagenología eco-planar (<i>Echo Planar Imaging EPI</i>)	53
1.21.5. Secuencias eco de Gradiente (<i>Gradient Recalled Echo, GRE</i>)	54
1.21.6. MP-RAGE <i>Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo</i>	56

1.22. Imagenología por Resonancia Magnética funcional	56
1.22.1. Efecto BOLD	57
Medidas topológicas de las redes	59
1.23. Construcción de la red	59
1.23.1. Nodos y enlaces en una red del cerebro	60
1.24. Medidas de las redes del cerebro	60
1.24.1. Medidas básicas	61
1.24.2. Medidas de segregación funcional	63
1.24.3. Medidas de integración funcional	65
1.24.4. Medidas de centralidad	67
1.24.5. Medidas de resiliencia	69
1.24.6. Mundo pequeño	71
1.25. La topología de la red	76
1.26. La conectividad del cerebro durante el desarrollo	76
1.27. Cambios en la conectividad del cerebro en patologías	77
1.27.1. Alteraciones en las redes debidas a esquizofrenia	77
1.27.2. Alteraciones en las redes debidas a adicción	78
Planteamiento del problema	79
Hipótesis	80
Objetivos	81
2. Métodos	82
Análisis de las redes motoras de una población control	83
2.1. Adquisición de las imágenes	83
2.2. Preprocesamiento	84
2.2.1. Preprocesamiento anatómico	84
2.2.2. Preprocesamiento funcional	84
2.3. Construcción de la red	84

2.4. Análisis estadístico	88
Análisis de las redes motoras de la población de inhalables	89
2.5. Criterios de selección de la población con adicción a inhalables	89
2.6. Criterios de exclusión	89
2.7. Características de la población con adicción a inhalables	90
2.8. Preprocesamiento de las series de tiempo	91
2.8.1. fMRIPrep	91
2.8.2. xcpEngine	94
2.8.3. Análisis de la red	96
2.8.4. Estadística	96
3. Resultados	98
Resultados sobre controles y red motora	99
3.1. Diferencias en la red motora entre hombres y mujeres por edad	99
3.2. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red motora en hombres de 12 y 16 años	101
3.3. Diferencias en la conectividad en la red motora en mujeres de 12 y 16 años	103
3.4. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-boca en hom- bres de 12 y 16 años	105
3.5. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-boca en mu- jeres de 12 y 16 años	107
3.6. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-mano en hombres 12 y 16 años	110
3.7. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-mano en mujeres de 12 y 16 años	112
3.8. Comparación por sexo y edad en la centralidad por influencia en la red motora	114
3.9. Comparación por sexo y edad en los concentradores (<i>hubs</i>) en la red motora	116
Resultados sobre adicción a inhalables y red motora	118
3.10. Regiones motoras	118

3.11. Regiones cerebelares	118
3.11.1. Abuso de inhalables durante 12 y 60 meses en niños de 13 años	120
3.11.2. Abuso de inhalables durante 12, 24 y 48 meses en jóvenes de 16 años	120
3.11.3. Comparación por sexo de abuso de inhalables durante 24 y 48 meses en jóvenes de 16 años	123
4. Discusión	125
Discusión desarrollo típico y red motora	126
4.1. Cambios en la conectividad de la red motora durante la pubertad.	126
4.2. Cambios en la conectividad motora por sexo.	127
4.3. Asimetrías en las redes cerebelo-mano y cerebelo-boca.	128
4.4. Cambios en las medidas de centralidad.	129
4.4.1. Centralidad por influencia	129
4.4.2. Centralidad por concentrador (<i>hubness</i>)	132
Discusión Adicción a inhalables y red motora	133
4.5. Eficiencia Global en regiones motoras en consumidores adictos con 12, 24 y 48 meses de abuso de inhalables	133
4.6. Eficiencia global cerebelar en niños de 13 años con 12 y 60 meses de abuso de inhalables	134
4.7. Eficiencia global cerebelar en hombres de 16 años con 12, 24 y 48 meses de abuso de inhalables	135
4.8. Las mujeres están más afectadas en comparación con los hombres a 48 meses de abuso de inhalables	136
4.9. Consideraciones	136
5. Conclusión	138
5.1. Conclusión Red Motora	138
5.2. Conclusión Adicción a inhalables y red motora	140
6. Manuscritos y publicaciones	141

**Diferencias sexuales en la conectividad funcional de la red cerebral motora
del adolescente sano y con adicción a inhalables estudiadas a partir de
rs-MRI**

por

María del Lucero Pacheco Blas

Resumen

Este trabajo tiene como objetivo estudiar los cambios en la conectividad del cerebro adolescente en diferentes condiciones de desarrollo. Se utilizaron dos bases de datos de resonancia magnética en estado de reposo de poblaciones de adolescentes: La base de *OpenNeuro* Dataset ds004169:1.0.7 [Strike *et al.*, 2023], *Queensland Twin IMaging* (QTIM) de una población de adolescentes sanos y otra de adolescentes con adicción a inhalables del Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Se analizaron las redes formadas por las regiones en áreas sensor/somatomotoras del atlas de Power. En el caso de los jóvenes sanos, se encontraron diferencias por sexo y por edad en las regiones motoras, así como once regiones que ejercen influencia sobre las demás, las cuales están relacionadas con imaginación, inhibición y control del movimiento. En el caso de los jóvenes con adicción a inhalables se encontró que con un consumo moderado durante los primeros dos años hay una respuesta aguda en la que la red motora tiene un aumento de la conectividad; mientras que un consumo prolongado, aunque siga siendo moderado, produce una desconexión mayor que la esperada debida al desarrollo. Los efectos además son susceptibles al sexo y a la edad de inicio.

Diferencias sexuales en la conectividad funcional de la red cerebral motora
del adolescente sano y con adicción a inhalables estudiadas a partir de
rs-MRI

by

María del Lucero Pacheco Blas

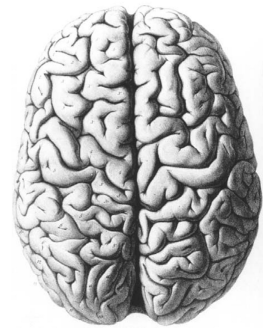
Abstract

The goal of this work was to investigate changes in brain connectivity during development under different circumstances in two resting state MRI datasets: one made up of healthy controls (*OpenNeuro* Dataset ds004169:1.0.7 [Strike *et al.*, 2023], *Queensland Twin IMaging*, QTIM); and another dataset with inhaled substance addiction adolescents from Hospital Infantil de México, Federico Gómez. The analysis was limited to sensory/somatomotor regions from the Power atlas. In the control population sex and age differences were found in the motor network; eleven common high leverage regions were also found. These regions are associated to imagery, inhibition and control of movement. Inhaled substance population was found to have an acute response during the first two years of moderate intake, in this phase there is an increase in motor network connectivity; while longer use, even if it is moderate, produces a decrease in connectivity even below what is expected by aging. The effects are sex and age of onset dependent.

Capítulo 1

Antecedentes

Cerebro y red motora



Cerebro:

Quatextli o **Quatetexotl**. Cuatextli. Coatl = Gemelo. Serpiente;
Textli = cuñado, blanco.

Gemelos blancos o *Serpientes blancas*

Cuanepantla. Coatl = Gemelo o serpiente. Nepantla = En medio de.
Los gemelos que están en medio de la cabeza.

Cuayollotli. Coatl = Gemelo. Ser.

Yollotli = yollotli qu itiquitinemi = tiene la razón por guía.

Gemelos de la razón o *Serpientes de la razón.*

— HUMBERTO VILLALOBOS , *LOS TRECE CIELOS NAHUAS REPRESENTADOS EN EL CUERPO HUMANO* (2007)

— Fotografía del cerebro de Emile Huschke 1854; tomada de **Tamraz y Comair** (2006).

Con la inocencia de un niño podemos contemplar el parecido que tienen las circunvoluciones cerebrales con una serpiente; con esa misma inocencia podríamos también imaginar que de este parecido viene esta asociación entre la serpiente y el intelecto, la consciencia, o la razón de la que nos habla la traducción del *nahuatl*. Platón, Aristóteles y Galeno (cuyas ideas permanecieron por más de un milenio) también asociaron el cerebro con la razón, el intelecto, el movimiento voluntario y las emociones. El estudio del cerebro, desde los primeros mapas histológicos hasta la actualidad, ha utilizado las tecnologías de la época como los sistemas hidráulicos, los circuitos eléctricos, las computadoras y hasta las redes, de manera que el entendimiento del cerebro ha ido cambiando.

En este capítulo se van a abordar generalidades del cerebro para poner en contexto el análisis de redes que se va a hacer. Aunque las redes que se estudian en este trabajo no son a escala de neuronas, la neurona y la glía son el trasfondo estructural, aunque no de manera estricta, que subyace la conectividad funcional.

El cerebro es un órgano organizado, complejo y en constante cambio. La anatomía general (o macro circuitos) del cerebro es producto de la evolución y es única para cada especie. En cambio, los microcircuitos de cada individuo varían dinámicamente a lo largo de la vida¹. El cerebro está compuesto de tejido formado principalmente por neuronas y glía. El sistema nervioso contiene más de 100,000 millones de neuronas [Herculano-Houzel, 2009] organizadas de manera compleja pero precisa para dar paso a la función. Entre estas funciones están el procesamiento y la acumulación de información, por ejemplo, de vías propioceptivas que llegan a la corteza somatosensitiva (figura 1-1a) y que después de ser procesada llega a la corteza motora (figura 1-1b).

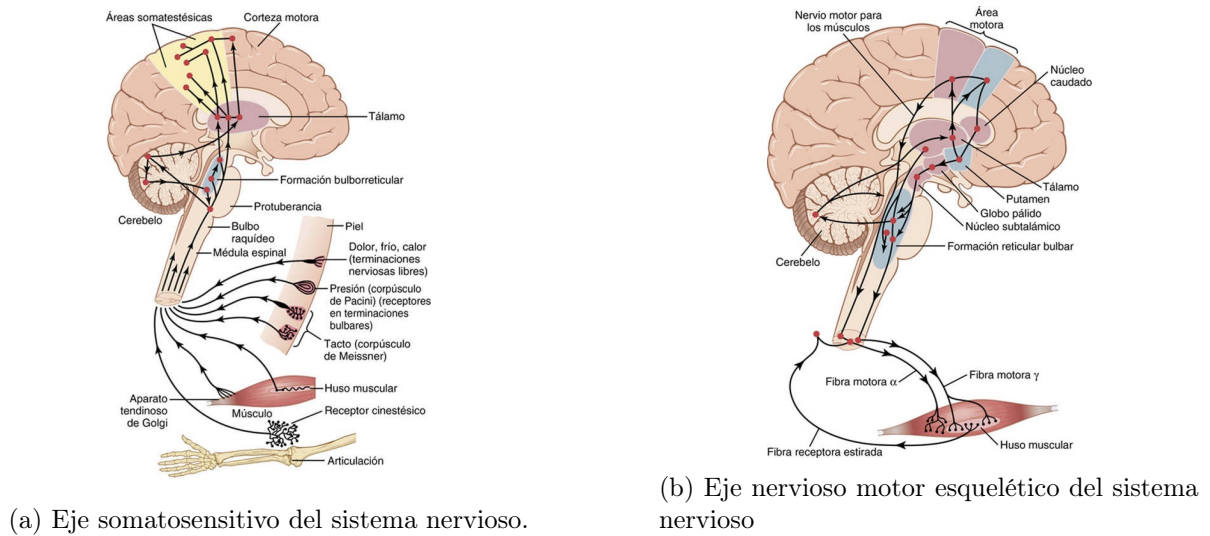


Figura 1-1: Imágenes tomadas de Hall y Guyton [2011]

1.1. Neuronas, glía y barrera hematoencefálica

La neurona es la unidad básica del cerebro. Las neuronas son células muy activas metabólicamente, dependen de un aporte continuo de glucosa y oxígeno. Sus componentes son: el

¹Esto se explica en la sección 1.12

cuerpo celular, las dendritas y un axón. El tamaño, la estructura, el patrón de arborización y la prolongación axónica dan lugar a distintos tipos de neurona con diferentes funciones. Las neuronas están organizadas en jerarquías sensitivas, motoras y autónomas [Kandel *et al.*, 2013].

1.1.1. Tipos de células gliales

Las neuronas del sistema nervioso central tienen como soporte la glía, que incluye: astrocitos, microglía y oligodendrocitos; mientras que las del sistema nervioso periférico tienen como soporte a las células de Schwann. La glía además juega un papel central en la síntesis, metabolismo y acción de esteroides en el cerebro. Los esteroides que actúan en las células gliales o son producidas por éstas; regulan el desarrollo neural, función neural y la respuesta del tejido nervioso ante heridas [García-Segura y Melcangi, 2006].

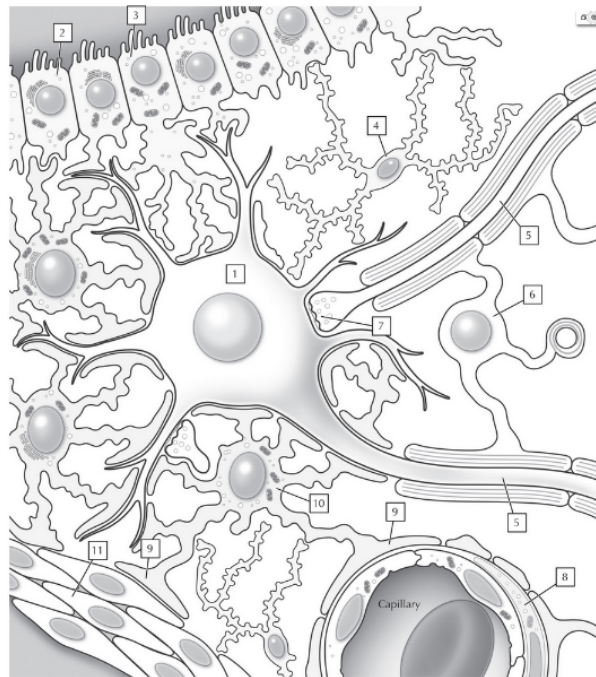


Figura 1-2: Glía. Imagen de Frank Henry Netter, tomada de Felten *et al.* [2019]

Microglía. La microglía son las células inmunes residentes del cerebro. Vigilan dinámicamente el microambiente cerebral para responder ante patógenos y daño. Prolifera durante infección, lesión o de proteínas tóxicas producidas de manera endógena. Daños en la barrera hematoencefálica producen un cambio inmediato de un estado de vigilancia a un estado de blindaje de la

herida [Soulet y Rivest, 2008].

Oligodendrocitos. Los oligodendrocitos principalmente se encargan de la mielinización de los axones centrales. La vaina de mielina consta de láminas de capas fusionadas de la membrana celular del oligodendrocito que rodean concéntricamente el segmento del axón. En las fracciones que permanecen desnudas de la membrana axónica (nódulos de Ranvier) se acumulan canales de sodio y se reinicia el potencial de acción a medida que se desplaza por la membrana del axón [Kandel *et al.*, 2013, Ch. 4 p. 88].

La mielinización de los axones del sistema nervioso central es esencial para la comunicación rápida de los potenciales de acción entre las neuronas que lo conforman. Alteraciones de la mielinización pueden dar lugar a disfunción neuronal y déficits neurológicos. La mielinización está relacionada con el final de un periodo sensible pues disminuye la cantidad de cambios estructurales y es afectada por hormonas sexuales, estos efectos son específicos de la región y el sexo durante la pubertad [Laube *et al.*, 2020].

Los oligodendrocitos son células muy vulnerables. Para empezar, los oligodendrocitos requieren altas tasas metabólicas (creando oxígeno reactivo) y consumen grandes cantidades de oxígeno y ATP (produciendo peróxido de hidrógeno, que es tóxico) para poder mielinizar de manera adecuada. Estos derivados deben ser metabolizados apropiadamente. Además, la mielinización requiere hierro como cofactor. El almacenamiento de hierro en los oligodendrocitos, en condiciones desfavorables puede promover la formación de radicales libres y peroxidación de lípidos. Por último, durante la producción de mielina pequeñas variaciones de una proteína en el retículo endoplásmico pueden estropear el sistema, resultando en retención, mal plegamiento y acumulación de otras proteínas [Bradl y Lassmann, 2010]. Esto implica que estresores adicionales van a tener consecuencias más desfavorables en estas células que son ya de por sí vulnerables.

Astroцитos. Los astroцитos son las células gliales, son las que más abundan; mantienen la homeostasis del fluido intersticial sináptico, esto es, mantienen los niveles adecuados de pH, iones, neurotransmisores y agua Simard y Nedergaard [2004].

Los astroцитos también liberan factores de crecimiento y citoquinas, así como ácidos grasos poliinsaturados y esteroides como estradiol, progesterona y otros esteroides neuroactivos que tienen afinidad por receptores GABA_A [Garcia-Segura y Melcangi, 2006].

Los astrocitos acoplan los cambios en la microcirculación cerebral con la actividad sináptica al conectar neuronas con vasos sanguíneos por medio de un pie terminal vascular y otro neuronal [Schummers *et al.*, 2008; Guillamón-Vivancos *et al.*, 2015]. Además, debido a este posicionamiento, los astrocitos pueden tomar glucosa de los vasos sanguíneos y suministrar metabolitos energéticos tanto en materia blanca como en materia gris [Sofroniew y Vinters, 2010].

Barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica es una barrera de difusión compuesta por células endoteliales rodeadas por la lámina basal, pericitos perivasculares y los pies terminales de los astrocitos.

Se ha reportado que las células que se están dividiendo se ubican en cúmulos asociados con vasculatura y que el 37% eran inmunorreactivas a marcadores endoteliales, sugiriendo que la neurogénesis también está asociada con el reclutamiento activo de células vasculares [Palmer *et al.*, 2000]. Por otro lado, en un modelo utilizando canarios femeninos adultos, que la implantación de testosterona aumentó la proliferación de células endoteliales en el centro vocal superior del neocórtex, lo cual podría inducir angiogénesis por mitosis [Louissaint *et al.*, 2002]. De manera que se propone que la testosterona aumenta el crecimiento del factor de crecimiento endotelial, esto produce angiogénesis, que a su vez induce la síntesis de factor neurotrófico derivado del cerebro que estimula la neurogénesis Ballabh *et al.* [2004].

Áreas que regulan al sistema nervioso autónomo y glándulas endócrinas del cuerpo tienen fenestraciones que permiten la difusión de moléculas transmitidas por sangre a través de la pared del vaso sanguíneo y no tienen barrera hematoencefálica.

1.2. Comunicación entre motoneuronas y músculo

Las neuronas motoras inervan al músculo en la *placa terminal*. En esta región especializada se libera acetilcolina (ACh) y se dirige a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) en la membrana muscular. Los canales iónicos más abundantes en la membrana muscular son los de Na^+ activados por voltaje, es decir, la actividad de los receptores nAChR modulará principalmente la apertura y cierre de canales de sodio y de Ca^{2+} activados por voltaje [Kandel *et al.*, 2013, Ch. 9 p. 189-191].

La unión de ACh con su receptor en la placa terminal despolariza la membrana, es decir,

produce un potencial postsináptico de excitación de aproximadamente 70 mV. Éste activa los canales de sodio en la placa terminal, produciendo un potencial de acción que se propaga por la fibra muscular. Este potencial postsináptico de la placa terminal, que estimulando una sola célula motora produce un potencial de 70 mV, es muy grande comparado con los que se producen en el sistema nervioso central (1 mV), que, en comparación, necesita que muchas neuronas presinápticas sean estimuladas para ser generado [Kandel *et al.*, 2013, Ch. 9 p. 191].

1.3. Neurotransmisores

Los neurotransmisores son las sustancias químicas que sirven de señal de salida, deben cumplir los siguientes criterios:

- Ser sintetizado en la neurona presináptica.
- Estar presente en la terminal presináptica y ser liberado en cantidades suficientes para ejercer una acción definida en la neurona postsináptica u órgano efector.
- Cuando es administrada de manera exógena en cantidades razonables imita el comportamiento del transmisor endógeno.
- Usualmente, existe un mecanismo para eliminar la sustancia del corredor sináptico.

Algunos neurotransmisores se muestran en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1: Características de algunos neurotransmisores de acción rápida y molécula pequeña.

Nombre	Precursor	Ubicación
acetilcolina	colina	en las terminales de las células priamidales grandes de la corteza motora; en los núcleos basales; en motoneuronas que inerval el músculo esquelético
continúa en la siguiente página		

Tabla 1-1 – continúa de la página anterior

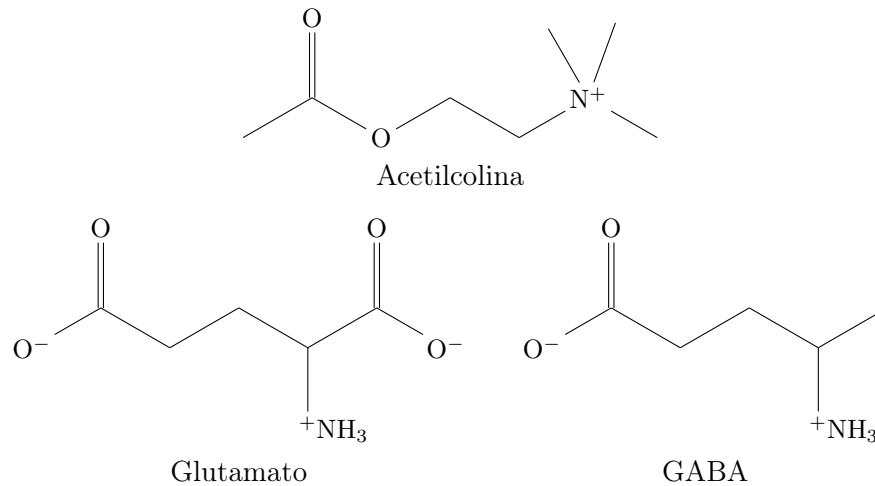
Nombre	Precursor	Ubicación
glutamato	α - cetoglutarato cerebral	vías sensitivas del sistema nervioso central; corteza
GABA	glutamato	médula espinal; cerebelo; núcleos basales
noradrenalina	tirosina	tronco encefálico e hipotálamo; <i>substantia nigra</i>
dopamina	tirosina	cuerpo estriado; núcleo caudado
serotonina	triptófano	hipotálamo; núcleo caudado
óxido nítrico	arginina	regiones encefálicas encargadas de la conducta a largo plazo y de la memoria.

1.3.1. Acetilcolina y Glutamato

Acetilcolina

La acetilcolina es un éster de ácido acético y colina, es un neurotransmisor típicamente excitatorio, que opera en muchas partes del cuerpo y está más comunmente asociado con la unión neuromuscular, esto es, en donde las motoneuronas de la médula espinal hacen sinápsis con el músculo. Está involucrado en la regulación cardiaca y de la presión arterial, peristalsis intestinal, secreción glandular, etc. En el sistema nervioso central el sistema colinérgico tiene ramificaciones hacia la médula espinal, el tálamo, el sistema límbico y la corteza. También está involucrado en el sistema inmune porque está secretado por linfocitos [Sam y Bordoni, 2023].

Está relacionado con aprendizaje y memoria [Hasselmo, 2006], atención [Klinkenberg *et al.*, 2011] y depresión [Janowsky *et al.*, 1974].



Glutamato

El glutamato es un aminoácido, es la forma aminada del alfacetoglutarato, tiene un papel central en el metabolismo del cerebro. Desempeña un papel importante en la síntesis de proteínas y péptidos en particular glutatión. Es un precursor del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA). Además es un neurotransmisor excitatorio que actúa en la unión neuromuscular. También está asociado con la potenciación a corto y largo plazo de la memoria y el aprendizaje.

ácido γ -aminobutírico (GABA)

El ácido γ -aminobutírico es la forma descarboxilada del glutamato, y es el neurotransmisor inhibitorio principal en el sistema nervioso central. El equilibrio entre la transmisión inhibitoria GABAérgica y la excitatoria glutamatérgica es esencial para función neurológica. Las neuronas GABAérgicas están de forma ubicua en el cerebro.

1.3.2. Catecolaminas

Las catecolaminas –dopamina, noradrenalina y adrenalina (ver figura 1-3) – son sintetizadas a partir de tirosina, tienen un núcleo catecol y un anillo de benzeno 3,4-dihidroxilado. Existen cuatro tractos dopaminérgicos principales, de los cuales tres están en el cerebro medio. Los que están en la sustancia negra y se proyectan al estriado son importantes para el control de movimiento. Los tractos mesolímbicos y mesocorticales son relevantes en emoción, afecto, atención y motivación, están implicados en esquizofrenia y drogadicción. El cuarto tracto dopaminérgico,

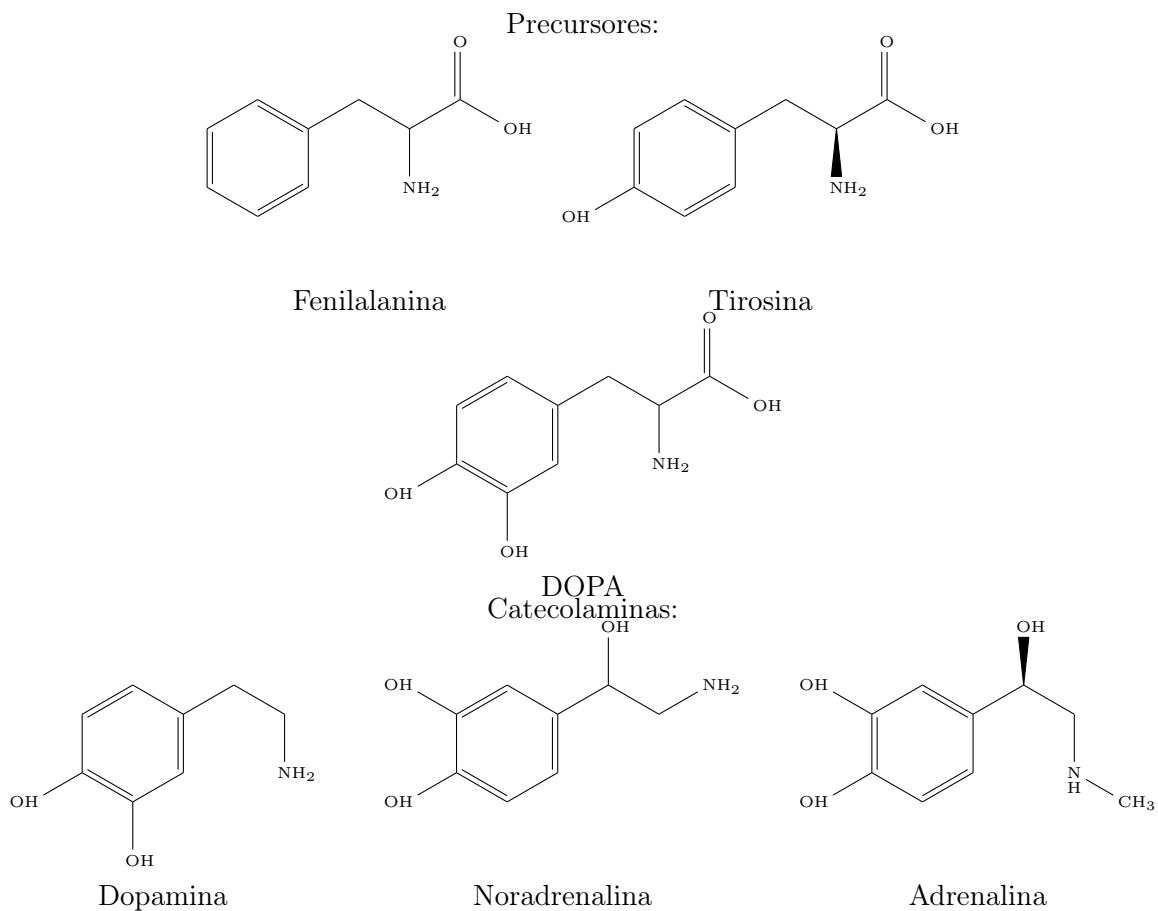


Figura 1-3: Catecolaminas y sus precursores, fórmulas químicas en Ortega Aguilar [2018].

inicia en el núcleo arqueado del hipotálamo y se proyecta a la glándula pituitaria, la cual regula la secreción de hormonas.

Dopamina

El cuerpo humano es capaz de producir dopamina a partir del aminoácido esencial fenilalanina. Después de ser liberada en la sinapsis puede ser eliminada por la monoaminoxidasa (MAO) o puede ser recapturada por receptores específicos en las neuronas presinápticas. Algunas drogas, con estructura química semejante a la de la dopamina, pueden competir eficientemente por los receptores de recaptura. Entre ellas están la mecalina, y moléculas sintéticas derivadas de la efedrina como las metanfetaminas, el metilfenidato y la fluoxetina. Cuando estas moléculas ocupan el lugar de la dopamina en el receptor, la dopamina se queda en el corredor sináptico y

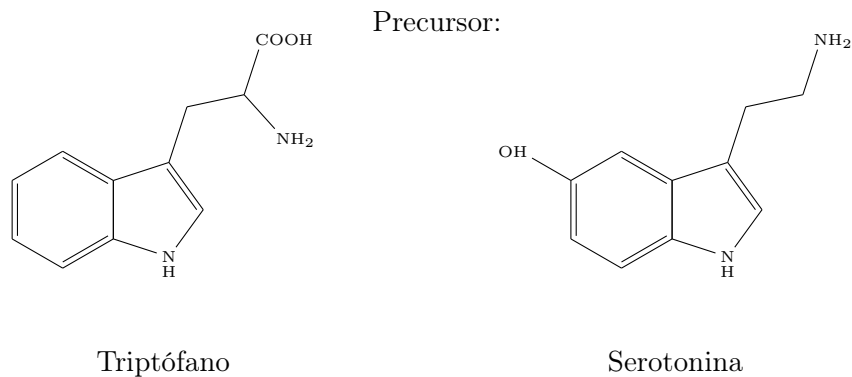


Figura 1-4: Serotonina y precursor, fórmulas en [Ortega Aguilar \[2018\]](#)

continúa produciendo un efecto dirigido hacia el núcleo accumbens. A continuación se muestran las estructuras químicas de los precursores fenilalanina y tirosina, de las catecolaminas.

1.3.3. Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) y su precursor el triptófano se derivan de un grupo de compuestos aromáticos llamados indoles, que tienen un anillo de 5 miembros unido a un anillo de benceno. Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas están a la mitad de los núcleos del rafe en el tronco encefálico; están involucrados en regular la atención y otras funciones cognitivas complejas. Tienen proyecciones ampliamente distribuidas en el cerebro y la médula espinal. La serotonina junto con la noradrenalina y la dopamina están involucradas en la depresión.

1.4. Receptores

Al unirse al receptor los transmisores producen potenciales postsinápticos, dependiendo de la clase de receptor en diferentes sinapsis, éstos pueden ser excitatorios o inhibitorios. La mayoría de los transmisores tienden a producir un solo tipo de respuesta sináptica, ya sea inhibitoria o excitatoria; algunos pueden producir ambos tipos de respuesta. Por ejemplo, el glutamato tiende a unirse a receptores que producen excitación; mientras que el ácido γ -aminobutírico (GABA) actúa en receptores que producen inhibición.

1.4.1. Receptores de glutamato

Existen, principalmente, tres tipos de receptores ionotrópicos de glutamato, uno actúa en receptores ionotrópicos a kainato, otro a AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y otro sobre NMDA (N-metil-D-aspartato). Están compuestos de cuatro subunidades homólogas, cada una con dos regiones donde se unen ligandos y un dominio transmembranal con tres α -hélices y un bucle-P reentrante que forma el filtro de selección del canal. Éstos son excitatorios o despolarizantes. En contraste, los receptores metabotrópicos de glutamato pueden producir excitación o inhibición.

Los receptores NMDA y AMPA son muy abundantes en el hipocampo, la corteza cerebral y regiones olfatorias [Maragos *et al.*, 1988]. El canal de NMDA es inhibido por Mg^{2+} en el potencial de reposo, de manera que el flujo de cargas es a través de los receptores AMPA. Éstos generan aumentos rápidos y caídas rápidas en las corrientes. Cuando se despolariza la neurona, los receptores NMDA expulsan el Mg^{2+} permitiendo el flujo de cargas. Alcanzan la conducción máxima en presencia de glutamato y cuando la célula está despolarizada, es decir, los receptores de NMDA actúan como detectores de coincidencias entre el momento en que ocurre la activación de la célula presináptica y la postsináptica. La cinética intrínseca de su activación por ligando, el crecimiento y caída de sus corrientes es lento comparado con los receptores AMPA.

La mayoría de las sinapsis en el cerebro son glutamatérgicas excitatorias.

1.4.2. Receptores GABAérgicos

Las sinapsis inhibitorias evitan que surja demasiada excitación, coordinando la actividad entre redes de neuronas. Los potenciales postsinápticos inhibitorios en motoneuronas de la médula y neuronas centrales son generados por GABA y glicina. El neurotransmisor GABA actúa principalmente en dos receptores $GABA_A$ (ionotrópico) y $GABA_B$ (metabotrópico). La glicina es el principal transmisor liberado en la médula espinal por interneuronas que inhiben músculos antagonistas.

Los receptores inhibitorios $GABA_A$ y de glicina están conformados por cinco subunidades homólogas, cada una con cuatro α -hélices.

El potencial de reposo de membrana de una neurona típica (-65 mV) favorece que al abrir canales de Cl^- , éstos entren a la célula aumentando la carga negativa en el interior. Dicho de

otra forma, el flujo a favor del gradiente de concentración de Cl^- al interior de la célula la hiperpolariza. Otras neuronas, cuyo potencial de membrana es parecido al potencial del cloro ($E_{\text{Cl}} = -70 \text{ mV}$), no se hiperpolarizan al abrir los canales de Cl^- , sin embargo, también hay inhibición, pues la despolarización de la célula disminuye debido a que la apertura de los canales de Cl^- aumenta la conductancia de reposo.

En el caso de los receptores GABA_B , la inhibición se debe a la apertura de canales de K^+ . Esta inhibición es más lenta y persiste por más tiempo en comparación con la de los receptores GABA_A .

1.5. Corteza cerebral

El sistema nervioso está organizado de manera modular, es decir, por agrupamientos celulares ortogonales a la superficie cortical presentes en seis capas corticales. Las neuronas que conforman a la columna o módulo organizan la información entrante por localización (reciben entradas de la misma área local) y por modalidad (responden al mismo tipo de receptores). La información viaja en forma de relevos por columnas que atraviesan la corteza [Mountcastle, 1997].

Las neuronas de cada una de las capas de corteza tienen proyecciones a blancos específicos [Kandel *et al.*, 2013, Ch. 15, p. 345-348 y 514-516]. La capa I, *capa molecular*, recibe las señales provenientes de mecanorreceptores, de otras áreas somatosensoriales, de áreas sensomotoras de la corteza parietal, de áreas motoras frontales, de áreas límbicas, y de regiones mediales temporales involucradas en el almacenamiento y formación de memoria, así como señales recurrentes de las capas II y III.

Las capas II (*capa granular externa*) y III (*capa piramidal externa*) están conectadas de manera horizontal, lo cual permite que compartan información al ser estimuladas de manera simultánea por el mismo estímulo. Las neuronas de las capas II y III se proyectan a otras regiones corticales tanto en el mismo hemisferio como en regiones espejo en el hemisferio opuesto, lo cual permite integración de señales en las áreas corticales superiores.

La capa IV (*capa granular interna*) recibe la mayor cantidad de entradas del tálamo. Esta capa es más grande en el área sensorial primaria.

Las neuronas de la capa V (*capa piramidal interna*) reciben entradas de las capas II y III

en la misma columna o de columnas adyacentes. Las neuronas de esta capa tienen proyecciones hacia los núcleos basales, el puente, el tallo cerebral y la médula espinal.

Las neuronas de la capa VI (*capa multiforme*) tienen proyecciones al tálamo.

1.6. Sensibilidades propioceptoras

El término ‘quinestesia’ fue propuesto por [Bastian \[1887\]](#) quien lo definió como el ‘sentido del movimiento’ en el cual “nos familiarizamos con la posición y movimientos de nuestras extremidades, podemos discriminar entre diferentes grados de ‘resistencia’, ‘peso’ y por estos medios el cerebro deriva orientación inconsciente en la realización de movimientos en general.” La propiocepción, sinónimo de quinestesia, permite percibir la posición de las partes del cuerpo, la detección del movimiento y su dirección, velocidad, distancia y tiempo; ésto tiene consecuencias en la salida motora, es decir, en el control del movimiento voluntario [[Taylor, 2009](#)].

La información propioceptiva inconsciente y consciente (dolor) llega de manera continua al cerebro por lo que el procesamiento de esta información en las diferentes áreas de la red motora estarían activas de manera permanente. La ejecución de la contracción muscular coordinada por la actividad de la red motora es un fenómeno que requiere la comunicación de todas las áreas cerebrales, más aún cuando se inhibe activamente el movimiento voluntario.

La sensibilidad propioceptora o posicional, puede ser *estática* o *dinámica*. La primera consiste en percibir de manera consciente la orientación de las diferentes partes del cuerpo unas respecto a otras y la segunda consiste en la sensibilidad a la percepción de la velocidad del movimiento (figura 1-5) [[Hall y Guyton, 2011](#)].

Los receptores propioceptivos se encuentran principalmente en los músculos esqueléticos (husos musculares) y en la unión entre el músculo y los tendones (Aparato tendinoso de Golgi) (figura 1-6) [[Kandel et al., 2013](#), Ch. 22 p. 480, 484].

1.7. Áreas somatosensoriales I y II

La corteza sensitiva está organizada en columnas verticales de neuronas que se extienden a lo largo de las capas corticales I-VI. Cada columna responde a una sola modalidad sensitiva específica, por ejemplo, a los receptores de estiramientos que rodean a las articulaciones, o a

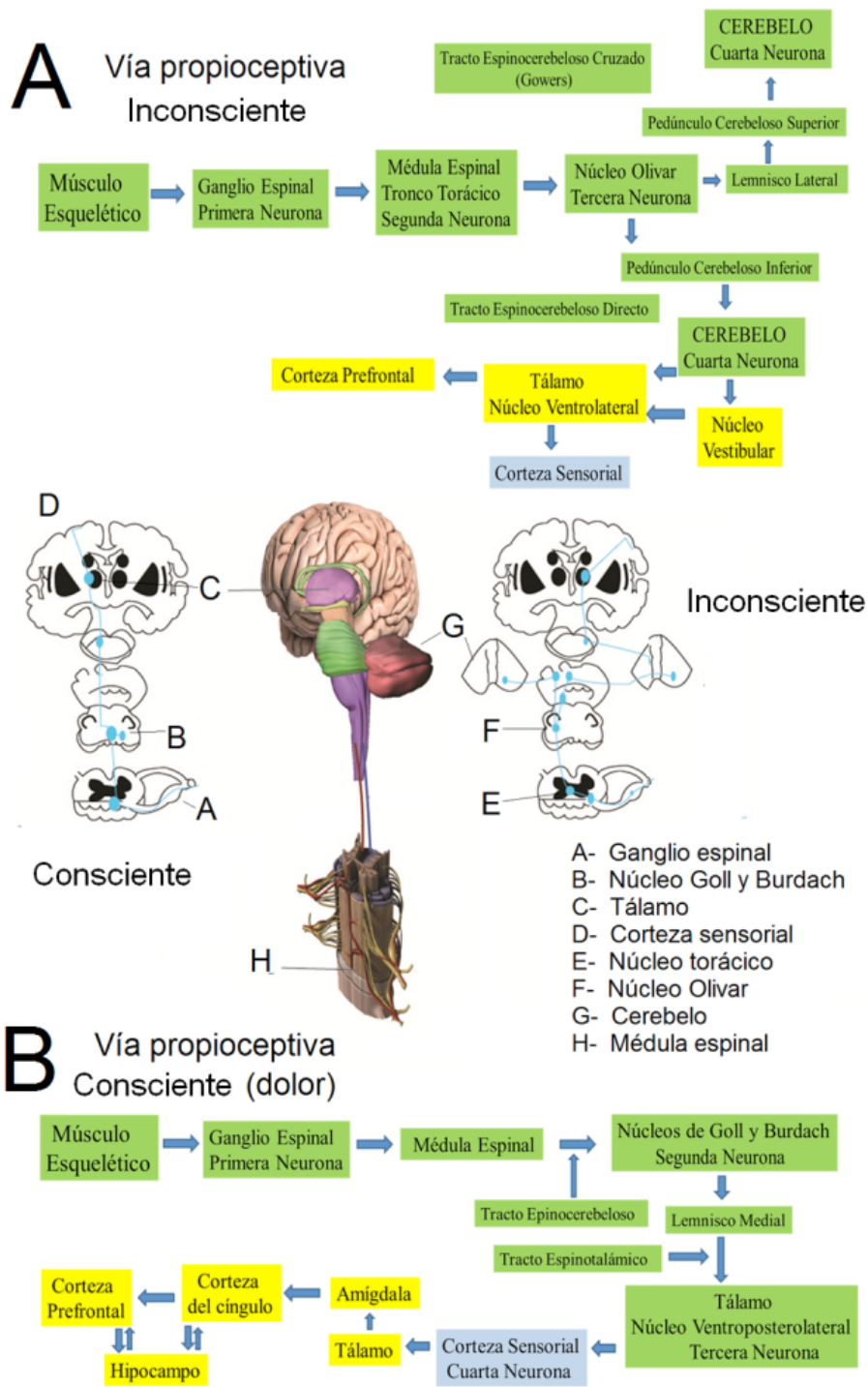


Figura 1-5: Vías propioceptivas: conscientes e inconsciente [Ortega Aguilar \[2016\]](#)

los receptores táctiles, etc. En la capa VI, las columnas neuronales reciben las señales sensitivas de entrada a la corteza y están separadas por función casi por completo. En otros niveles,

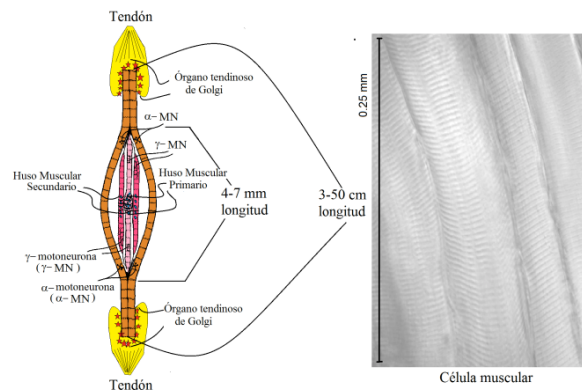


Figura 1-6: Husos musculares Ortega Aguilar [2016]

se producen interacciones que inician el análisis de los significados portados por las señales sensitivas [Kandel *et al.*, 2013, Ch. 23, p. 514].

La corteza motora (figura 1-8a), que está justo delante del surco central, controla las señales de salida que activan secuencias de contracción muscular. En el área somatosensitiva I, que está detrás del surco central, alejándose de la corteza motora, las columnas verticales responden a los receptores cutáneos de adaptación lenta y alejándose más hay más columnas sensibles a la presión profunda. Alejándose aún más, en regiones más posteriores del área somatosensitiva I, las columnas responden a estímulos que se despalzan en la piel en una dirección particular. El orden de interpretación de las señales se vuelve más complejo cuanto más se aleja la señal del área somatosensitiva I hacia la corteza parietal, en la zona llamada área de asociación somatosensitiva [Hall y Guyton, 2011].

1.8. Cerebelo

El cerebelo tiene más de 69 mil millones de neuronas, alrededor del 80 % de las neuronas del cerebro [Herculano-Houzel, 2009]. El cerebelo y la corteza motora activamente participan en la inhibición del movimiento voluntario, comportamiento emocional y en la cognición. Está implicado en trastornos como déficit de atención [Seidman *et al.*, 2005] y autismo [Courchesne *et al.*, 1994], y es particularmente afectado ante condiciones adversas durante el desarrollo, como tratamiento farmacológico contra el cáncer [Lesnik *et al.*, 1998].

Aunque el cerebelo no puede producir contracción muscular de manera directa, tiene un papel

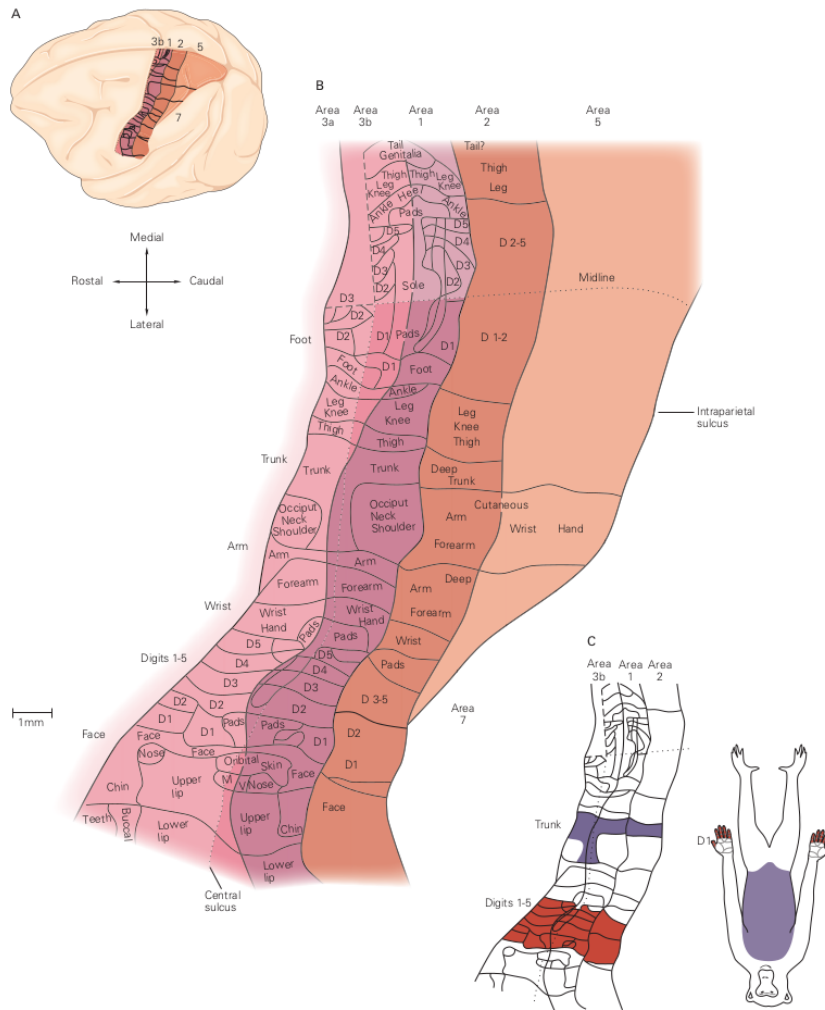


Figura 1-7: Corteza somatosensorial primaria del mono, a partir de los trabajos de [Nelson et al. \[1980\]](#) y [Pons et al. \[1985\]](#). Imagen en [[Kandel et al., 2013](#), Ch. 23, p. 517].

importante en ordenar las actividades motoras. El cerebelo recibe constantemente información de las áreas motoras (sobre la secuencia de contracciones musculares deseada) y sensitivas (sobre la posición, la velocidad, etc.). El cerebelo contrasta los movimientos reales descritos por la información sensitiva periférica con los movimientos pretendidos por el sistema motor y devuelve señales instantáneas de corrección hacia el sistema motor para aumentar o disminuir la activación de cada músculo. También participa en la planificación del siguiente movimiento secuencial.

El cerebelo tiene dos hemisferios y una banda estrecha llamada vermis. Está dividido en tres lóbulos: el lóbulo anterior, el lóbulo posterior y el lóbulo floculonodular. La mayor parte de las

funciones de control de los movimientos musculares del tronco axial, el cuello, los hombros y las caderas están en el vermis.

1.9. Control motor

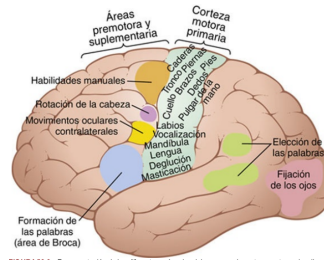
Los movimientos voluntarios, en su mayoría, son puestos en marcha por la corteza cerebral activando patrones de funcionamiento almacenados en la médula, el tronco encefálico, los núcleos basales y el cerebelo, éstos a su vez, mandan señales de control a los músculos. La corteza motora se divide en tres subáreas: la *corteza motora primaria*, el *área premotora* y el *área motora suplementaria*. Cada subárea tiene su propia representación topográfica de los grupos musculares y funciones motoras específicas. La representación topográfica de la corteza motora primaria fueron cartografiadas por Penfield y Rasmussen (figura 1-8b). El área premotora tiene, a grandes rasgos, la misma organización topográfica (ver figura 1-8b).

Las señales nerviosas generadas en el área premotora dan lugar a patrones de movimiento más complejos que aquellos originados en la corteza motora primaria. La parte anterior del área premotora crea una imagen motora del movimiento muscular a efectuar que excita cada patrón sucesivo de actividad muscular necesario en la parte posterior. Los impulsos enviados por la parte posterior pueden ir hacia la corteza motora primaria para activar músculos específicos, o, más frecuentemente, primero van hacia los núcleos basales y el tálamo hasta regresar a la corteza motora primaria [Hall y Guyton, 2016, Ch. 56].

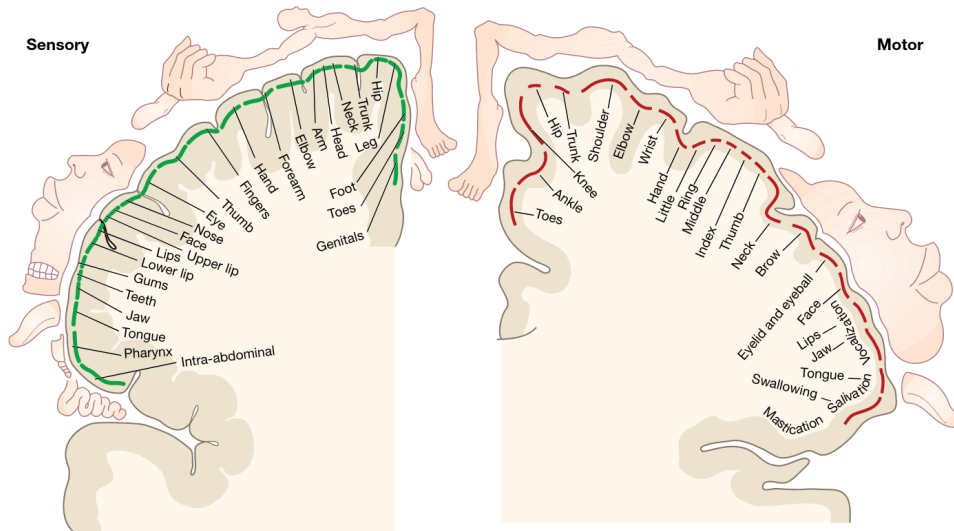
El área motora suplementaria tiene una organización topográfica para controlar la función motora distinta a la anterior. Esta área funciona en consonancia con el área premotora para aportar los movimientos posturales de todo el cuerpo, los movimientos de fijación de los diversos segmentos corporales, como base para el control motor más fino de los brazos y las manos a cargo del área premotora y de la corteza motora primaria [Hall y Guyton, 2016, Ch. 56].

Las señales motoras se transmiten desde la corteza hasta la médula espinal directa o indirectamente. De manera directa a través del fascículo corticoespinal, también llamado *vía piramidal* (ver figura 1-9a), y de manera indirecta por vías accesorias en las que intervienen los núcleos basales, el cerebelo y diversos núcleos del tronco del encéfalo.

Además de la vía piramidal existen otras vías que van desde la corteza motora hacia las

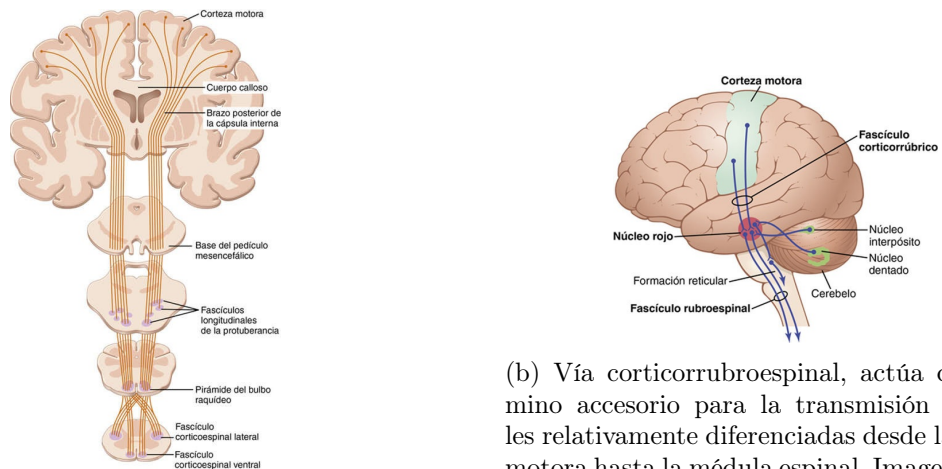


(a) Corteza motora



(b) Izquierda. Representación de los músculos en la corteza somatosensorial. Derecha. Representación de los músculos en la corteza motora de Penfield. (figura en [Champney, 2015].)

Figura 1-8: Diagrama sagital y coronal de la corteza motora. Imágenes en Hall y Guyton [2011]



(a) Vía piramidal

(b) Vía corticorubroespinal, actúa como camino accesorio para la transmisión de señales relativamente diferenciadas desde la corteza motora hasta la médula espinal. Imagen en Hall y Guyton [2011].

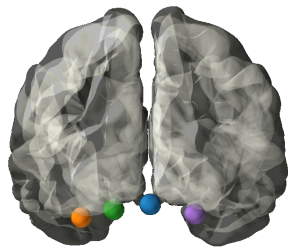
Figura 1-9: Vías por las que se transmiten las señales motoras. Imagen en Hall y Guyton [2011].

regiones profundas del cerebro y tronco encefálico. Algunas se muestran en la figura 1-9b. Aquí solo se destacará que un gran número de fibras motoras hacen sinapsis en los núcleos de la protuberancia, donde surgen las fibras pontocerebelosas, que conducen señales hacia los hemisferios cerebelosos.

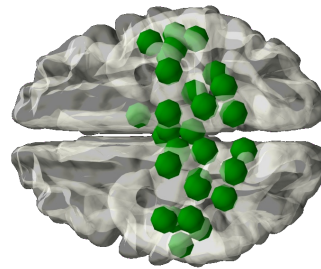
1.10. Regiones motoras del Atlas de Power

Power *et al.* [2011] tomaron 264 regiones de experimentos con PET y fMRI que, ya se había establecido, pertenecían a sistemas definidos. Construyeron esferas de 10 mm de diámetro a partir de las cuales extrajeron la información de la señal BOLD. Las regiones extraídas de esta manera las consideraron como ‘unidades’ funcionales en el cerebro pues, por cómo fueron construidas, reflejan la organización funcional del cerebro.

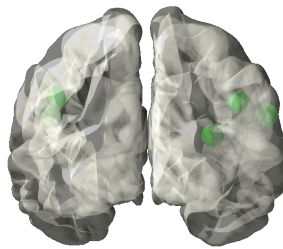
En este trabajo se utilizaron las regiones pertenecientes a los sistemas llamados ‘Sensomotor de la mano’, ‘sensomotor de la boca’ y ‘cerebelar’. La figura 1-10 ubica estas regiones como esferas.



(a) Regiones de la red cerebelar.



(b) Regiones de la red Sensatomotora de la mano.



(c) Regiones de la red Sensatomotora de la boca.

Figura 1-10: Regiones en las redes cerebelar, mano y boca del atlas de Power.

Pubertad

1.11. Generalidades

Aunque los términos pubertad y adolescencia suelen ser intercambiados, el término pubertad está relacionado con la estimulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, mientras que el término adolescencia se refiere al periodo entre la niñez y la adultez, cuando hay cambios físicos, psicológicos, cognitivos y transformaciones sociales significativas.

Desde un punto de vista endocrino, en esta etapa aparecen los signos característicos de maduración reproductiva producto de cambios hormonales. [Witchel y Topaloglu \[2019\]](#) explican que la pubertad tiene dos procesos característicos: *adrenarquía* y *gonadarquía*.

Adrenarquía. Ocurre antes de la gonadarquía, entre los 6 y 8 años en niñas y entre los 7 y 9 años en niños; involucra al eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Aumenta la secreción de andrógenos adrenales y conduce a la aparición de vello sexual (pubarquía).

Gonadarquía Crecimiento y maduración de las gónadas, involucra al eje hipotalámico-pituitario-gonadal. Aumenta la secreción de esteroides sexuales, que producen la iniciación de foliculogénesis y ovulación en las mujeres; y espermatogénesis en los hombres. Esto es, en las mujeres ocurre la telarquía y menarquía; y en hombres agrandamiento de los testículos.

Las fluctuaciones hormonales dan paso a variaciones esenciales en cada tejido y órgano; el cerebro no es la excepción. Los receptores de hormonas sexuales mantienen una baja expresión hasta que la pubertad y comportamientos reproductivos específicos del sexo comienzan a ser decisivos. Por ejemplo, en el caso de las mujeres, fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual las predisponen a trastornos del humor relacionados con cambios en el cerebro [[Rehbein](#)

et al., 2020].

La pubertad es un segundo periodo en el que las hormonas tienen efectos en la organización de la estructura de los circuitos neurales, incluyendo aquellos relacionados con la facilitación de comportamientos reproductivos (en el hipotálamo), así como tendencias de atención y motivación.

1.11.1. Escalas de la pubertad

El sistema más reconocido sobre las etapas de la pubertad está basado en los trabajos de *Marshall y Tanner* [1969, 1970] que propusieron cinco etapas; la primera corresponde a prepubertad, en la segunda ya inició el desarrollo de senos y genitales y en la quinta la maduración está terminada. *Petersen et al.* [1988] se basó en la escala de Tanner para proponer la Escala de Desarrollo de la Pubertad (*Puberty Development Scale*, PDS), la cual es un cuestionario verbal de autoevaluación de cinco preguntas, cuyos resultados toman valores del uno ('no ha empezado aún') al cuatro ('parece estar terminada').

1.12. Periodo Sensible

La pubertad puede ser un periodo sensible para funciones cognitivas de alto orden, tal como funciones ejecutivas y memoria episódica. Sin embargo, al ser una etapa en la cual se terminan de mielinizar varias regiones, también representa el final de los periodos sensibles [*Laube et al.*, 2020].

Durante los primeros años de vida se experimentan una gran cantidad de cambios críticos en aspectos cognitivos, sociales, sexuales y económicos. La trayectoria de desarrollo de un individuo estará afectada de manera única tanto por la exposición como por la duración de experiencias benéficas o adversas. Estas experiencias brindan al individuo una gama de comportamientos adaptativos típicos o atípicos que tendrán repercusiones en el transcurso de la vida.

Es de interés tanto científico como económico avanzar en cómo afectan las condiciones de desarrollo al individuo para diseñar programas de intervención de acuerdo con la ocurrencia de estos periodos sensibles, pues será cuando el cerebro esté más susceptible de aprovechar los

cambios en el entorno, lo cual reduciría los costos de dichas intervenciones [Shonkoff, 2010].

Un periodo sensible se refiere a un periodo de tiempo durante el desarrollo del cerebro en el cual el cerebro es más *sensible* al entorno. Las experiencias que se vivan durante este periodo tendrán un impacto a largo plazo en la vida del individuo, pues habrán modificado los patrones de conectividad de sus circuitos neuronales.

En esta sección tomo los puntos relevantes del trabajo de Knudsen [2004], en el cual explica que un periodo sensible es una propiedad de los circuitos neurales que se ve reflejada en el comportamiento; es un periodo en el desarrollo del cerebro durante el cual ciertas habilidades son moldeadas por la experiencia.

1.12.1. Maduración de un circuito neuronal durante un periodo sensible

Los circuitos neuronales establecen sus patrones de conectividad ya sea por mecanismos innatos (que no cambian con la experiencia), o pueden tener una alta plasticidad (durante toda la vida) o pueden estar entre estos dos rangos, es decir, tienen un patrón de conectividad inicial preferido que puede ser moldeado por la experiencia durante un periodo sensible. La maduración de los circuitos se da de manera paulatina. Los primeros en ser moldeados son los de bajo nivel, estos son los sensoriales, dependen principalmente de factores genéticos y son bastante rígidos.

Una vez que los circuitos de bajo nivel se han formado, estos sirven para que la información fluya de manera óptima y se puedan establecer los de alto nivel. El desarrollo de funciones complejas como el lenguaje, requiere de habilidades especializadas sensoriales, motoras y cognitivas esto involucra varios periodos sensibles.

Las propiedades de la plasticidad se adecúan a las necesidades del individuo de acuerdo a la experiencia y sólo cierto tipo de estímulos podrán moldear un circuito en particular durante un periodo sensible. La gama de estímulos que podrían influenciar a un circuito está determinada por predisposición genética del sistema nervioso.

1.12.2. Experiencia típica y atípica

Las experiencias iniciales durante un periodo sensible tendrán mayor ventaja para moldear el circuito. En términos de los efectos de la experiencia sobre el patrón de conectividad del circuito existen dos tipos: la típica y la atípica. Mientras que la experiencia típica refina y refuerza los

patrones de conectividad innatos o iniciales y disminuye la estabilidad de patrones alternativos menos eficientes, la experiencia atípica conduce al circuito a estabilizarse en un patrón que es energéticamente menos favorable que el inicial. Si se continúa con la experiencia atípica el nuevo patrón se convierte en el preferido, sin embargo, el patrón innato no es eliminado y mantiene un perfil de conectividad energéticamente bajo. En cambio, si el patrón inicial es suficientemente robusto y representa una alternativa estable al patrón aprendido, se puede regresar a él, aún después de que el periodo sensible ha terminado, si se restaura la experiencia normal.

A pesar de que la experiencia inicial tenga una ventaja en la formación del patrón de conectividad, si el periodo sensible sigue abierto, experiencias subsecuentes también podrán tener efectos estructurales y funcionales que compensen los patrones de conectividad iniciales. Algunos circuitos podrán adquirir varios patrones estables, en tal caso, superar la influencia del patrón establecido inicialmente requerirá energía adicional.

1.12.3. Final de un periodo sensible

Si el periodo sensible se ha cerrado, esto quiere decir que los mecanismos que permiten la plasticidad han disminuido su eficiencia o han dejado de operar, por lo tanto los circuitos se vuelven resistentes al cambio. Esto implica que una vez que el periodo sensible ha terminado, la experiencia puede alterar un patrón de conectividad por uno menos estable sólo invirtiendo una gran cantidad de energía.²

Los periodos sensibles parecen terminar cuando los animales se acercan a la madurez sexual. Terminan por mecanismos o factores que disminuyen o impiden los cambios en la conectividad. Algunos son:

- Un aumento dramático en la efectividad del circuito inhibitorio.³
- Mielinización de los axones.
- Disminución de la atención o estimulación debido a la edad.

White et al. [2013] sugieren que el fin de un periodo sensible ocurre cuando hay un cambio entre la dependencia en procesos *bottom-up*⁴ por procesos *top-down* en el aprendizaje. Explica

²Un periodo crítico no tiene acceso a patrones alternativos una vez que se ha cerrado. Se termina rápidamente una vez que reciba la experiencia adecuada.

³Los circuitos inhibitorios eliminan patrones de excitación alternativos.

⁴Los procesos *bottom-up* y *top-down* se refieren a los dos extremos de un continuo que describe el aporte

que durante un periodo sensible la plasticidad y el aprendizaje de varios sistemas sensoriales son procesos tipo *bottom-up*. Estos procesos afinan la percepción, es decir, hay una mayor selectividad en la discriminación perceptual y la representación neural que subyacen la respuesta al entorno. Conforme termina el periodo sensible, el aprendizaje *bottom-up* está cada vez más influenciado y guiado por procesos *top-down*. Una vez que se forman las representaciones rudimentarias y las de alto orden, éstas gradualmente empiezan a modular el procesamiento de las características sensoriales de manera *top-down*. La atención aporta entradas *top-down* que, durante el desarrollo, interactúa y da forma a las señales *bottom-up* cada vez más.

Knudsen [2004] afirma que la ausencia de estimulación relevante aumenta la duración de un periodo sensible. Si las condiciones son tales que el individuo no recibe estimulación apropiada, puede ocurrir que el circuito no se active intensamente de tal forma que las sinapsis no se fortalezcan ni se consoliden. Por un lado, esto extiende el periodo en el que la rehabilitación pueda restaurar el desarrollo normal del cerebro. Por otro lado, si no se recibe estimulación en absoluto, se consolidará un patrón de conectividad altamente anormal.

1.13. Cambios hormonales e impacto en el desarrollo del cerebro

Los procesos de producción de mielina regulan la velocidad y sincronía de la conducción de impulsos entre regiones corticales, subcorticales, cerebelares y a la médula espinal, de manera que impacta el procesamiento de información lo cual puede afectar la función cognitiva y el aprendizaje [Fields, 2008; Nave, 2010]. La mielinización ocurre desde el desarrollo fetal; el tamaño del cerebro aumenta durante los primeros tres años de vida [Dekaban y Sadowsky, 1978]. La materia blanca y la materia gris crecen a diferentes tasas. La materia gris alcanza el 80 % de su volumen total a los 0.92 (niños) y 1.20 (niñas) años de edad; los hombres aumentan el volumen hasta los 12.3 años mientras que las mujeres alcanzan el máximo volumen de materia gris a los 4.36 años. En cambio la materia blanca se sigue desarrollando durante la niñez, alcanzando el 80 % de su máximo volumen a los 8.51 (niños) y 6.52 (niñas), continuando su desarrollo hasta los 25.3 y 20 en hombres y mujeres, respectivamente [Groeschel *et al.*, 2010].

De manera que el último 20 % de crecimiento de materia blanca coincide con el inicio de de señales ambientales externas versus procesos cognitivos internos que conducen la plasticidad del patrón de conectividad.

la pubertad de cada sexo, periodo durante el cual hay un aumento en la síntesis de células gonadales y de glía como producto de hormonas sexuales [Garcia-Segura y Melcangi, 2006]. La testosterona aumenta la proliferación de oligodendrocitos que favorecen la mielinización, así como el aumento del volumen cerebelar en hombres [Cergnet *et al.*, 2006]; mientras que el estradiol retrasa la salida de células progenitoras de oligodendrocitos el ciclo celular [Marin-Husstege *et al.*, 2005], permitiendo que los oligodendrocitos experimenten más rondas de división celular aumentando su proliferación pero reduciendo la tasa de mielinización en las mujeres. En el cerebelo, la mielinización entre las vías aferentes y eferentes de los pedúnculos terminan durante los primeros años de niñez, mientras que las vías del pedúnculo cerebelar medio, que solo permite flujo de información aferente desde los núcleos pontinos, terminan de mielinizarse durante la pubertad [Buyanova y Arsalidou, 2021].

1.14. Efecto de la pubertad en el control motor

Durante la transición de la niñez a la adolescencia, en el cerebro aumentan las fibras de los tractos principales, debido a un aumento de la densidad de las fibras, mielinización, remodelación sináptica, eliminación competitiva y apoptosis; como resultado de estos cambios la conectividad cerebral se modifica [Corrigan *et al.*, 2021]. A pesar de que las habilidades cognitivas básicas se desarrollan durante la niñez, la destreza para realizar tareas complicadas de autorregulación, como control voluntario del movimiento, se desarrolla después de la pubertad [Cope *et al.*, 2020]. En particular, la respuesta motora de inhibición alcanza un desarrollo máximo alrededor de los 12 años [Levin *et al.*, 1991], mientras que detener una respuesta motora ya iniciada, que es una tarea más desafiante, se ha observado que culmina alrededor de los 16 años [Williams y Grant, 1999]. Así mismo, se ha mostrado que la habilidad de discernir entre errores y aciertos relacionados con el movimiento es delineado durante la pubertad y con diferentes trayectorias para hombres y mujeres [Pas *et al.*, 2021].

1.15. Cerebelo en la pubertad

Las regiones del cerebelo, de manera análoga al resto del cerebro, tienen diferentes curvas de desarrollo, cuyas trayectorias difieren por sexo. Tiemeier *et al.* [2010] reportó que las mujeres

tienen menor volumen cerebelar y llegan al pico de desarrollo antes que los hombres. En el lóbulo inferior posterior (ver figura 1-11) el volumen tiene un máximo a los 11.1 y 13.8 años en mujeres y hombres, respectivamente. El siguiente máximo es del lóbulo anterior a los 13.5 y 15.7 en mujeres y hombres, respectivamente. Luego está el lóbulo posterior superior con un máximo a los 15.8 y 12.8, respectivamente. La última diferencia está en el lóbulo floculonodular que tiene un máximo en mujeres a los 17.2 y en hombres más allá de los 20 años (edad fuera del rango del estudio), en el vermis no hubo diferencia. Cabe señalar que este estudio sugiere que el curso de desarrollo cerebelar es más prolongado que el del cerebro, pues el volumen máximo del cerebro total ocurre antes que el del cerebelo.

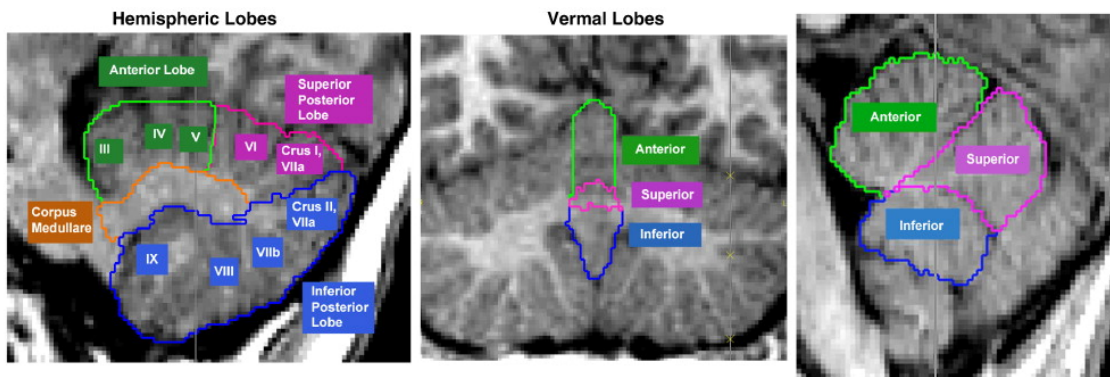


Figura 1-11: Lóbulos descritos por [Tiemeier et al. \[2010\]](#).

Otros estudios han reportado que la función y el desarrollo del cerebelo están modulados por neuroesteroides por medio de receptores de estrógeno y progesterona [[Pérez et al., 2003](#); [Ikeda y Nagai, 2006](#)], que se forman principalmente en las células de Purkinje [[Tsutsui, 2006](#)].

1.16. Lateralización

Es bien conocido que existe asimetría en la función del cerebro, sobretodo en lenguaje. [Semmes \[1968\]](#), especuló (basándose en los trabajos en lesiones) que el hemisferio izquierdo tiene una representación focal de funciones elementales que favorece la integración de unidades semejantes, es decir, favorece la especialización de control sensomotor fino (como tareas manuales o el habla); en contraste, el hemisferio derecho tiene una representación difusa que conduce a la

integración de unidades no semejantes, es decir, favorece la especialización de coordinación multimodal, (como tareas espaciales). Estudios más recientes, que utilizan Imagenología por Tensor de Difusión, (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) y analizados con medidas de redes, soportan esa hipótesis.

Los resultados de [Iturria-Medina et al. \[2011\]](#) incluyen la parte estructural y la parte funcional. En la parte estructural, el hemisferio izquierdo tuvo mayor valores de fracción de anisotropía en regiones como el cíngulo y el giro paracentral el hemisferio derecho está interconectado de manera más eficiente; esto sugiere que las fibras de estas regiones están organizada con mayor coherencia. El análisis funcional hecho con medidas de eficiencia y centralidad de la red reveló que el hemisferio derecho tiene mayores valores de eficiencia, tanto local como global, así como de interconectividad; mientras que el hemisferio izquierdo tiene valores más altos de intermediación. Esto último unido al de tractos más definidos en el hemisferio izquierdo sugiere que el hemisferio izquierdo tiene funciones más específicas; en contraste con el hemisferio derecho que está optimizado para tareas de integración más generales. En otro estudio, [Mišić et al. \[2018\]](#) se enfocaron en medir comunicabilidad (la suma de los caminos y caminatas entre un par de nodos) y el tiempo de dispersión de activación entre dos regiones tomando en cuenta cuántos de sus vecinos tienen un estado activo. Encontraron que el hemisferio izquierdo tenía mayor longitud de camino, menor comunicabilidad y mayor tiempo de dispersión, en la corteza auditiva.

1.16.1. Cambios en la lateralización debida a hormonas sexuales en mujeres

En esta sección se resumen los puntos expuestos en una revisión de [Hausmann y Bayer \[2010\]](#) sobre los efectos de las hormonas sexuales en las mujeres en la lateralización hemisférica cerebral. Se mencionan diferencias entre hombres y mujeres, algunos trastornos congénitos, cambios en la asimetría durante el ciclo menstrual y en la menopausia, con y sin tratamiento hormonal.

Las hormonas sexuales tienen efectos sobre la asimetría entre hemisferios y la interacción interhemisférica. Mientras las mujeres tienen menos asimetrías que los hombres, pero mayor variabilidad intraindividuo (posiblemente asociada con las fases del ciclo menstrual), los hombres tienen un patrón de asimetría robusto. En términos cognitivos, por ejemplo: en el caso de los hombres, al lesionar el hemisferio izquierdo hay déficits verbales, al lesionar el hemisferio derecho los déficits son no verbales; en cambio en las mujeres las fallas son menos específicas.

Las hormonas sexuales son sintetizadas principalmente en los ovarios y en los testículos, aunque también existen hormonas esteroides producidas en el cerebro, llamadas neuroesteroides. El colesterol es el principal precursor de las hormonas sexuales, es convertido en pregnenolona, que enzimas específicas convierten en progesterona o testosterona. Las hormonas esteroides tienen un amplio espectro de efectos en el funcionamiento y plasticidad del sistema nervioso debido a que son solubles en grasa y atraviesan fácilmente las membranas celulares. Los efectos pueden ser genómicos o no genómicos, dependiendo si interaccionan con receptores nucleares o de membrana, respectivamente, de tal manera que sus efectos pueden extenderse a comportamientos no sexuales como funciones cognitivas. Por lo tanto, las hormonas sexuales son una fuente potencial de diferencias tanto individuales como susceptibles al sexo.

Aunque aún no hay un consenso, la mayoría de estudios sobre los efectos de las hormonas en asimetrías hemisféricas sugieren que las hormonas esteroides gonadales afectan el desarrollo funcional desde la ontogénesis, así como en la adultez. Ejemplos en ontogénesis, son la hiperplasia adrenal congénita y la exposición prenatal a dietilestilbestrol, así como anomalías en cromosomas sexuales que modifican las concentraciones típicas de hormonas sexuales como el síndrome de Turner, en los que se observan cambios en la lateralización en tareas verbales y de escucha dicótica. En el caso de la adultez, se han reportado cambios en la lateralización en transexuales con tratamientos hormonales.

Se ha estudiado los efectos que el ciclo menstrual, en sus diferentes fases, producen sobre la lateralización en tareas de escucha dicótica, tareas verbales, tareas verbales, tareas de campo visual medio, etc. Los estudios en general muestran que en comparación con los hombres, quienes tienen una lateralización estable, la de las mujeres cambia dependiendo de la fase y la tarea, aunque la tendencia de la lateralización no es clara.

Una de las hipótesis, es que las hormonas sexuales, sobretodo la progesterona y el estradiol, ejercen influencia sobre la interacción entre los hemisferios y no directamente sobre cada uno. Lo anterior se debe a la mitad de la fase lútea la progesterona atenúa la inhibición hemisférica desacoplando los hemisferios, lo que podría disminuir las asimetrías hemisféricas con el aumento del rendimiento del hemisferio subdominante [Hausmann y Güntürkün, 2000]. Se ha mostrado que el estradiol y la progesterona tienen propiedades neuromodulatorias sobre receptores de glutamato y GABA, lo cual podría afectar la cadena de procesos neuromodulatorios en diferentes

sitios [Hausmann y Bayer, 2010]. En un estudio utilizando estimulación magnética transcraneal sobre la corteza motora contra e ipsilateral a músculos de la mano contraídos voluntariamente, se encontró que el estradiol y la progesterona durante las fases folicular y lútea, respectivamente, tuvieron correlación negativa con periodos ipsilaterales silentes⁵ [Weis *et al.*, 2008].

Otra hipótesis añade la integración interhemisférica. La integración de información entre hemisferios compara el procesamiento unilateral con el bilateral [Banich y Belger, 1990]. Por ejemplo, en una tarea de integración de campo visual medio, una manera de medir la integración hemisférica es observar la división de la atención entre hemisferios conforme aumenta la complejidad de las tareas (a esto se le llama ventaja a través del campo, *across-field advantage*; AFA), lo cual impide la ejecución en tareas menos demandantes. Se observó que durante la fase lútea había un aumento de la AFA en una tarea demandante de identificación de nombres idéntica a la de hombres de la misma edad y mujeres postmenopáusicas, contrario a que no hubo AFA en mujeres durante la menstruación. Lo anterior sugiere que niveles bajos de hormonas sexuales promueven integración interhemisférica estable [Bayer *et al.*, 2008].

En contraste con los cambios relacionados con el ciclo menstrual, que modifican el procesamiento interhemisférico, en mujeres postmenopáusicas la terapia hormonal afecta el procesamiento intrahemisferio. Estudios en mujeres postmenopáusicas mostraron que el tratamiento hormonal, ya sea solo con estradiol o combinado con gestágenos sintéticos, mostraron que aunque con o sin tratamiento hubo un aumento absoluto en AFA similar en todos los grupos, con terapia hormonal hubo una fuerte reducción de AFA, es decir, hubo mejoría de procesamiento intrahemisférico. Estas diferencias pueden estar asociadas, además de con los efectos de las hormonas exógenas, con los cambios morfológicos correspondientes a la edad, tales como atrofia de materia blanca y gris, así como reducción de la densidad de espinas dendríticas y alteraciones neuroquímicas.

Se ha sugerido que el reclutamiento de regiones contralaterales a través del cuerpo caloso sirve como una estrategia compensatoria para contrarrestar la disminución de la eficiencia, con la edad, de regiones unilaterales especializadas. Los hallazgos sugieren que la función del hemisferio derecho es más afectado por el envejecimiento y, por lo tanto, más susceptible al tratamiento

⁵Uno de los paradigmas de inhibición interhemisférica consiste en aplicar un solo pulso al hemisferio ipsilateral al músculo activamente contraído para medir la interrupción temporal en la señal electromiográfica, a esto se le llama periodo ipsilateral silente (*ipsilateral silent period, iSP*). Valores grandes de iSP indican mayor inhibición. [Kuo *et al.*, 2017].

hormonal [[Hausmann y Bayer, 2010](#)].

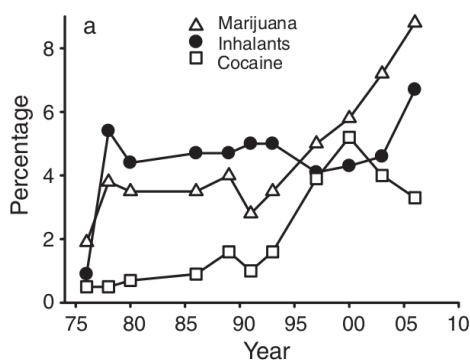
Panorama general del consumo de inhalables

El consumo de inhalables está asociado a grupos vulnerables en situación de calle y que hay una mayor prevalencia en comunidades rurales o comunidades aisladas con altos índices de desempleo, pobreza y violencia. También ha sido correlacionado con poco apoyo familiar, bajo rendimiento escolar, condiciones psiquiátricas y familiares con adicciones. Cruz y Domínguez [2011], hicieron un estudio en una población de adolescentes de la Ciudad de México (que vivían con su familia y asistían a la escuela y con un abuso de inhalables semanal), reportaron que algunas razones que dieron los adolescentes sobre por qué consumían inhalables fueron: inhiben la sensación de hambre, tristeza y frío, así como por la búsqueda de placer, ilusiones o alucinaciones.

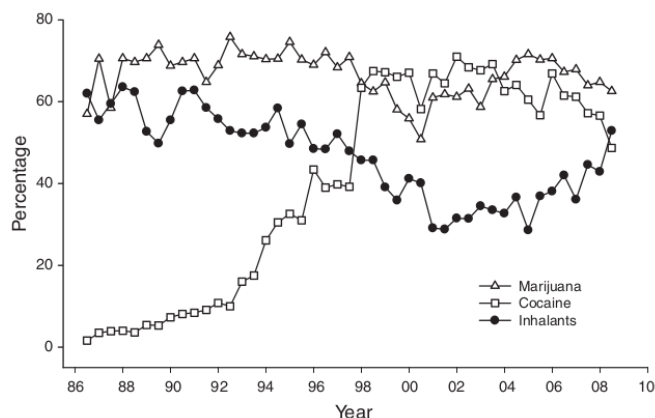
En México, según Villatoro *et al.* [2011], la intoxicación por el uso de inhalables fue documentado por primera vez en 1960 y la primera encuesta nacional de adicciones fue en 1986. En la la figura 1-12b el abuso de inhalables tuvo un descenso en los años 90 en la población en general; mientras que en la figura 1-12a se observa que entre los estudiantes se ha mantenido como droga de inicio preferente, después de la marihuana. Continuando con esa tendencia histórica, la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 reporta que los inhalables son la segunda droga preferida por los adolescentes. [Villatoro-Velázquez *et al.*, 2017]

En estudiantes de secundaria y bachillerato de la Ciudad de México la droga más consumida es la marihuana, quedando en segundo lugar los inhalables y la cocaína. Dicho de otro modo, los inhalables son percibidos como “drogas de niños” (*kid's drugs*), que como se dijo en el Capítulo 1,

es una etapa en la que se dan muchos periodos sensibles.



(a) Tendencia de abuso de inhalables en estudiantes de la Ciudad de México.



(b) Uso ilegal de drogas de usuarios admitidos a instituciones de salud y justicia en el área Metropolitana de la Ciudad de México.

Figura 1-12: Gráficas del consumo de inhalables en México a partir de los primeros estudios epidemiológicos sistemáticos en 1973 y los primeros sistemas de vigilancia en 1986 [Villatoro *et al.*, 2011].

Los inhalables son compuestos orgánicos volátiles que al ser inhalados pueden inducir efectos psicoactivos. Se llaman inhalables porque a diferencia de otras sustancias que también se inhalan, éstos no son usados por otras vías. Su popularidad entre niños y adolescentes yace en su bajo costo, amplia disponibilidad y que no son sustancias ilegales.

Los inhalables se encuentran en una gran variedad de productos comerciales cuyo uso, en general, no representa un riesgo a la salud mientras sean utilizados en lugares bien ventilados. En la industria existen regulaciones para prevenir consecuencias adversas de comportamiento y fisiológicas por exposición a estos compuestos. Los límites de exposición ocupacional oscilan entre 10-100ppm (partículas por mol) y el límite inmediato peligroso para la vida y la salud es de 500ppm [OSHA, 2012]. Sin embargo, un consumidor llega a inhalar, en patrones intermitentes, concentraciones de varios miles de partículas por mol.

Los inhalables son potencialmente más dañinos que otras drogas durante el desarrollo del cerebro por ser altamente lipofílicos y tóxicos, esto los hace particularmente peligrosos en tejidos ricos en lípidos, tales como las vainas de mielina de los axones de las neuronas [Chadwick *et al.*, 1989].

Por lo tanto, el abuso de inhalables durante la infancia tardía o adolescencia temprana,

intervendrá directamente en la formación de estructura, por la naturaleza lipofílica del tolueno. Estos cambios repercutirán en la maduración de estructuras cerebrales asociadas a la reacción a la afectividad, interacciones sociales con los pares, búsqueda de sensaciones y toma de riesgos, toma de decisiones y habilidades auto-reguladas, es decir, funciones ejecutivas frontales [Lubman *et al.*, 2007].

1.17. Clasificación de los inhalables

El Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas de Estados Unidos [NIDA, 2011], clasificó los inhalables en cuatro clases: disolventes volátiles, aerosoles, gases y nitritos. Lubman *et al.* [2008] enlista los componentes en productos que suelen ser utilizados para abuso como sigue:

Disolventes volátiles correctores líquidos (1,1,1-tricloroetano), líquidos para lavado en seco (tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano), pegamentos (n-hexano, tolueno, xileno), rebajadores de pinturas y limpiadores (diclorometano, tolueno, xileno)

Aerosoles (contienen clorofluorocarbonos, y propelentes de fluorocarbono) desodorantes y aerosol para cabello, protectores de tela, pinturas en aerosol (tolueno, metil isobutil cetona), aceites vegetales en aerosol

Gases gas embotellado (propano), líquido para encendedores (butano), anestésicos de uso médico (éter, cloroformo, óxido nitroso conocido como *gas hilarante*), dispensadores de crema batida (óxido nitroso).

Nitritos ⁶ amil nitritos, nitrito ciclohexílico, nitrito isoamílico (amilo), nitrito isobutílico (butilo), comúnmente se conocen como *poppers* (“reventadores”) o *snappers* (“crujidores”).

A diferencia de los anteriores, los nitritos principalmente dilatan los vasos sanguíneos y relajan los músculos y se usan para intensificar el placer sexual. Se encuentran en productos como limpiadores de video, desodorantes ambientales, limpiadores de cuero.

⁶Debido a las diferencias epidemiológicas, neuroquímicas, en los efectos directos y razones de consumo no siempre se incluye a los nitritos dentro de los inhalables.

1.18. Efectos de los inhalables

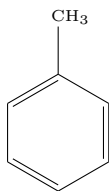
Los efectos en la salud del abuso crónico de inhalables van desde hipocalcemia, insuficiencia renal, etc. hasta daños en el cerebro, como pérdida de materia blanca, y bajo desempeño en tareas cognitivas. Estudios previos han mostrado que el consumo prolongado de inhalables producen pérdida de materia blanca [Filley *et al.*, 2004]; otros al comparar el rendimiento en pruebas de inteligencia encontraron que el desempeño empeora significativamente en personas que presentan pérdida de materia blanca por consumo de inhalables [Yamanouchi *et al.*, 1997].

Primero, en la tabla 1-2 se presentan los inhalables más comunes, los productos que los contienen y sus efectos como los enlista el NIDA [2011].

Se exponen los efectos del tolueno con más detalle en las siguientes secciones, pues ha sido ampliamente estudiado, tanto en animales como en humanos, y está contenido en muchos de los productos inhalables de los que se abusa. Sobretudo, porque el *activo*, también conocido como *mona* o *PVC* (pegamento para PVC), es la forma de consumo más común entre adolescentes es más del 90% tolueno.

1.18.1. Efectos neurotóxicos del tolueno

El tolueno (Figura 1-13) es un compuesto orgánico volátil y los riesgos a la salud debidos a la exposición a este compuesto han sido muy estudiados pues este solvente es ampliamente usado en la industria y es un ingrediente de una gran variedad de productos comerciales como cosméticos, tintas, adhesivos, pinturas y pegamentos. El tolueno puede ser absorbido por la piel y el tracto gastrointestinal, pero la vía principal de exposición es a través de la inhalación.



Tolueno

Figura 1-13

Inhalable	Productos que lo contienen	Efectos
Nitrito amílico, nitrito butílico	‘reventadores’ <i>Poppers</i> , limpiadores de cabezal de video <i>video head cleaners</i> .	Síndrome de muerte súbita por inhalación, supresión de la función inmunológica, daño a los glóbulos rojos (lo que interfiere con el aporte de oxígeno a tejidos vitales).
Benceno	Se encuentra en la gasolina .	Daño a la médula ósea, deterioro de la función inmunológica, aumento del riesgo de contraer leucemia, toxicidad del sistema reproductivo.
Butano, propano	Se encuentra en el líquido de los encendedores, aerosoles de pinturas y de fijadores de pelo.	Síndrome de muerte súbita por inhalación causada por los efectos cardiacos, lesiones graves por quemaduras (debido a la combustibilidad).
Freón	Se utiliza como refrigerante y propulsor de aerosoles	Síndrome de muerte súbita por inhalación, lesiones en el hígado, obstrucción respiratoria y muerte (causada por el enfriamiento repentino o daño por frío a las vías respiratorias).
Cloruro de metileno	Se encuentra en diluyentes y removedores de pinturas, quitagrasas.	Reducción de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, cambios en el músculo cardiaco y en el pulso.
Óxido nítrico o gas hilarante, hexano	dispensadores de crema batida, anestésicos de uso médico.	Muerte por falta de oxígeno al cerebro, alteraciones en la percepción y coordinación motriz, pérdida de sensación, espasmos en las extremidades, pérdida del conocimiento debido a cambios en la presión sanguínea, disminución del funcionamiento del músculo cardiaco.
Tolueno	Se encuentra en la gasolina, líquidos correctores, diluyentes y removedores de pinturas.	Daño cerebral: pérdida de la masa del tejido cerebral, deterioro en la cognición, problemas con la marcha o el andar, pérdida de la coordinación y del equilibrio, espasmos en las extremidades, pérdida auditiva y de la visión; daño al hígado y a los riñones.
Tricloruro de etileno	Se encuentra en los removedores de manchas y quitagrasas.	Síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones reproductivas, daño auditivo y de la visión.

Tabla 1-2: Efectos de los inhalables [NIDA, 2011]

Yücel *et al.* [2008] al observar el consumo y daños que fueron reportados en diferentes estudios, sugiere que el tolueno puro es más nocivo a la materia blanca que otras mezclas de neurotóxicos (nafta o gasolina, acetatos, cloruro de metileno). Al tener concentraciones más bajas de tolueno producen daños menos específicos. Aydin *et al.* [2002] postuló que los cambios inducidos por el tolueno empiezan en la materia blanca periventricular y avanzan hacia materia blanca subcortical y cortical.

1.18.2. Metabolización

Debido a la alta afinidad del tolueno por los lípidos se perfunde por órganos ricos en lípidos y fácilmente cruza la barrera hematoencefálica. Llega rápidamente al cerebro y también tiene una alta concentración ahí. Cruz *et al.* [2014] explican que la metabolización del tolueno en el organismo ocurre en el hígado formando ácido hipúrico y el 95 % se excreta a través de la orina junto con amonio. Después de una exposición excesiva (o atracón) el exceso de ácido hipúrico provocará que no sólo se excrete amonio en la orina sino también sodio y potasio, lo cual resulta en acidosis metabólica e hipocalcemia. Niveles bajos de potasio están asociados con debilidad, espasmos musculares, arritmias cardíacas y mala oxigenación.

1.18.3. Efectos clínicos

Inicialmente la intoxicación por tolueno produce euforia y excitación, seguido por una inhibición prolongada, pérdida de coordinación muscular, mareo, relajación, ilusiones y alucinaciones. Ya sea por arritmias cardíacas, hipotermia, hipoxia o una combinación de éstas la intoxicación por tolueno llega a provocar muerte súbita. Exposición crónica a intoxicaciones por tolueno producen tinnitus y puede ocasionar pérdida de la audición, acidosis tubular renal, insuficiencia renal e intoxicación del hígado.

El tolueno cruza fácilmente barreras biológicas, incluida la barrera placentaria. La inhalación de tolueno durante el embarazo puede causar desordenes en el desarrollo, malformaciones físicas o muerte. Niños que fueron expuestos a solventes durante la gestación presentan retraso en el crecimiento, problemas de lenguaje y disfunción cerebelar.

Produce efectos similares a los de sedantes hipnóticos, como el alcohol o las benzodiazepinas. Afecta principalmente el sistema nervioso central. En su revisión sobre la variación en la

susceptibilidad de un individuo a la exposición de tolueno [Win-Shwe y Fujimaki \[2010\]](#) enlistan los siguientes efectos:

tendencia aumentada a dormir, dolores de cabeza frecuentes, irritación de los ojos, deterioro de la memoria; mareo, depresión, fatiga; disfunción cerebelar y atrofia cerebelar y del hipocampo así como pérdida de volumen.

Neurotransmisores y exposición a tolueno

[Scott y Scott \[2014\]](#) explican que el uso de inhalables está relacionado con un aumento de dopamina, lo cual activa los centros de placer y recompensa en el núcleo acumbens y está asociado con el consumo de drogas [[Baler y Volkow, 2006](#)], además también está asociado con un aumento en la inhibición en neuronas del hipocampo contribuyendo a un estado de vigilia y procesamiento de la información deficientes.

Mientras que [Win-Shwe y Fujimaki \[2010\]](#) indican que el tolueno interactúa con los siguientes sistemas neuronales: glutamatérgico, GABAérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico.

Concentración	Neurotransmisor	Región del cerebro
200 - 2000 mg/kg	disminuye acetilcolina	hipocampo
150 - 300 mg/kg	aumenta glutamato y taurina	hipocampo
3000 ppm	modifica dopamina extracelular	PFC pero no en núcleo accumbens
tolueno (3000 ppm) y cocaína	modifica dopamina extracelular	núcleo accumbens pero no PFC

Tabla 1-3: Concentración de tolueno. Cambios que produce en la concentración de algunos neurotransmisores y las regiones específicas en que este cambio ocurre; (PFC corteza prefrontal) tomado de [Win-Shwe y Fujimaki \[2010\]](#)

En cuanto a receptores, se ha reportado que el tolueno inhibe la función de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y de acetilcolina de tipo nicotínico; aumenta la unión de los receptores inhibitorios como los de ácido gama-aminobutírico (GABA) y receptores de glicina [[Cruz et al., 1998](#)].

Cambios estructurales observados a partir de imagenología

Yücel *et al.* [2008] en su revisión de los estudios sobre el abuso de tolueno y daños a largo plazo en humanos aborda los resultados reportados a partir de neuroimagen y estudios neuropsicológicos. Los estudios de neuroimagen en su mayoría son resonancias magnéticas estructurales, es decir, contrastes T1 y T2; algunos usan tomografías computarizadas (*Computed Tomography*, CT) y otros tomografía computarizada de emisión monofotónica (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT).

Los resultados de 9 casos de estudio (con mediana en 27 años de edad y mediana de 7.5 años de consumo) y 10 estudios de grupo (con mediana de intervalos de grupo en (18,35.5) y al menos 1 año de consumo), reportan ensanchamiento de los surcos y dilatación ventricular con mayor intensidad en regiones periventriculares y subcorticales. Los daños en la materia blanca fueron desmielinización, adelgazamiento del cuerpo caloso y pérdida de las fronteras entre materia gris y blanca.

Aydin *et al.* [2003] a partir de los espectros de protones en el tálamo, materia blanca profunda y el cerebelo de sujetos con abuso de tolueno y controles, usando espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (*Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*, proton MRS) encontró que el tolueno produce daños en los axones en vez de desmielinización.

Yuncu *et al.* [2015] encontró en un estudio en 23 adolescentes con edad promedio de 15 años, y abuso de inhalables durante al menos seis meses, un aumento en los valores de difusión axial (AD), lo cuál es un indicador de lesión axonal. Los tractos principales afectadas son: fascículo longitudinal superior izq., fascículo fronto-occipital inferior izq., fascículo longitudinal inferior izq. y el forceps mayor. Explican que los cambios en AD pueden explicarse como sigue:

- Como un cambio ficticio debido a que se entrecruzan las fibras.
- Como un proceso de reparación compensatoria; AD tiende a ser menor en la fase aguda de la lesión mientras que en la fase crónica regresa a valores normales o por encima de lo normal.
- Puede estar relacionado con un desarrollo deficiente de neurofilamentos o microtúbulos y células gliales.
- Los tractos de materia blanca pueden estar más desarrollados en adolescentes que consu-

men inhalables que sus coetáneos que no los consumen; ésto puede ser un indicador de riesgo de abuso de sustancias.

Yuncu *et al.* [2015] también encontraron que los consumidores de inhalables mostraban un distribución más posterior que incluía al fascículo longitudinal superior e inferior y al fascículo fronto-occipital inferior. Explican que esto puede ser resultado del proceso de maduración de la materia blanca, el cuál sigue una trayectoria posterior-anterior. Más aún, señalan que cuando alguien que consume inhalables llega al estado de hipercapnia e hipoxia, como consecuencia de respirar de una bolsa cerrada, los axones desmielinizados se vuelven más resistentes a la isquemia, lo cual puede beneficiar a la parte anterior de los tractos de materia blanca. Una menor mielinización de la parte anterior del cerebro en relación a la posterior puede reducir el efecto neurotóxico del tolueno en los tractos de materia blanca anteriores.

Efectos en cognición

Utilizando como referencia las áreas que Yücel *et al.* [2008] menciona que son dañadas por el consumo de inhalables (sección 1.18.3), Alonso-Matías *et al.* [2020] explican que la desmielinización de la materia blanca afecta la conectividad con lóbulos frontales, lo cual se ve reflejado en las funciones ejecutivas. Yuncu *et al.* [2015], encontraron menor rendimiento que los controles en pruebas de Stroop y clasificación de tarjetas (*Wisconsin Card Sorting Task*, WCST), las cuales están asociadas con control inhibitorio y flexibilidad cognitiva.

Marín-Navarrete *et al.* [2018] sugiere que el perfil del déficit en las funciones ejecutivas no se reduce simplemente a una relación lineal en la que mayor uso de inhalables se asocia con un mayor déficit de las funciones ejecutivas, sino que hay patrones de rendimiento bajo y preservado causados por características clínicas no aleatorias. En su grupo de estudio encontró tres categorías: LP1, desempeño más bajo en la respuesta inhibitoria y velocidad de procesamiento; LP2, rendimiento más bajo de automonitoreo, intermedio en la respuesta inhibitoria, y conservado en velocidad de procesamiento; y LP3, rendimiento intermedio de velocidad de procesamiento y automonitoreo, y relativamente preservada la respuesta inhibitoria.

Yücel *et al.* [2008] menciona que, para los casos de estudio, hay una reducción del coeficiente intelectual en comparación con los rangos esperados para las mismas edades. La reducción es menor en coeficiente verbal que en el de desempeño. También se encontraron deficiencias en

la atención/concentración, déficit en la memoria a corto plazo y deterioros en la percepción y juicio.

En resumen, los resultados de estudios de grupos se reportan déficit en la velocidad de procesamiento de la información, atención, aprendizaje y memoria, función psicomotora y habilidades ejecutivas. Estos cambios son característicos de cambios difusos y sutiles en la materia blanca.

1.19. Periodo sensible del abuso de sustancias

Dado que el abuso de sustancias es un problema a nivel mundial, hay interés por encontrar la mejor etapa para hacer un programa de intervención. El estudio de los periodos sensibles del abuso de sustancias se vuelve entonces relevante.

Lubman *et al.* [2007] explican que uno de los procesos clave de maduración que ocurre durante la adolescencia es una elevada conectividad de la materia blanca de las áreas medial y lateral frontales, las cuales son responsables de funciones cognitivas superiores. El inicio temprano del consumo de sustancias podría afectar el desarrollo de circuitos fronto-temporales, lo que podría causar alteraciones en la memoria, en funciones ejecutivas y afectivas.

En un estudio en consumidores crónicos que, de acuerdo a los criterios del DSM-IV ⁷, tenían dependencia o abuso de marihuana se encontró que su consumo podría estar asociado con un aumento en la impulsividad acompañado de alteraciones en materia blanca. Gruber *et al.* [2014] reportaron un índice de fracción de anisotropía (FA) menor en fumadores de marihuana en la rodilla izquierda y derecha del cuerpo caloso y en la cápsula interna izquierda. Encontraron también que si la edad de inicio fue antes de los 16 años el FA también era menor.

En la sección 1.18.3 se describen cambios estructurales debidos al consumo de inhalables. En particular el estudio de Yuncu *et al.* [2015] propone que la desmielinización, causada por el consumo de inhalables, tiene una fase aguda y una crónica. En la fase aguda la desmielinización se observa en el índice de difusión axial, es decir, se produce una lesión en los tractos, en la fase crónica hay un aumento de este mismo índice, es decir, la lesión inicial inició mecanismos que compensaron o sobrecompensaron la producción de mielina. Estos cambios estructurales, ade-

⁷DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, es una herramienta creada por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría para el diagnóstico y clasificación psiquiátrico.

más, vienen acompañados de un menor rendimiento en pruebas que evalúan el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva.

El uso de sustancias durante la adolescencia puede inducir cambios en la actividad de la corteza prefrontal y en sus proyecciones hacia regiones subcorticales que pueden continuar hasta la edad adulta [Squeglia *et al.*, 2009]

Resonancia magnética

La neuroimagen ha sido una de las herramientas que ha impulsado el entendimiento del cerebro. Existen muchas técnicas de neuroimagen que van desde el electroencefalograma, angiografías, el tensor de difusión, espectroscopía por resonancia magnética, etc. Dentro de las técnicas de neuroimagen no invasivas más comunes están la resonancia magnética estructural y funcional, que fueron las utilizadas en este trabajo.

La primera, i.e. la resonancia magnética estructural también llamada contraste T1 se utiliza principalmente para estudiar la morfología de los tejidos y su composición e identificar procesos patológicos [Bloch *et al.*, 2007]; es una imagen de alta resolución, figura 1-14. La segunda, resonancia magnética funcional o contraste BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*)* se utiliza principalmente para visualizar los cambios en oxigenación y flujo sanguíneo durante la actividad del cerebro; se obtiene una serie de imágenes de baja resolución de la actividad del cerebro en el tiempo, figura 1-15.

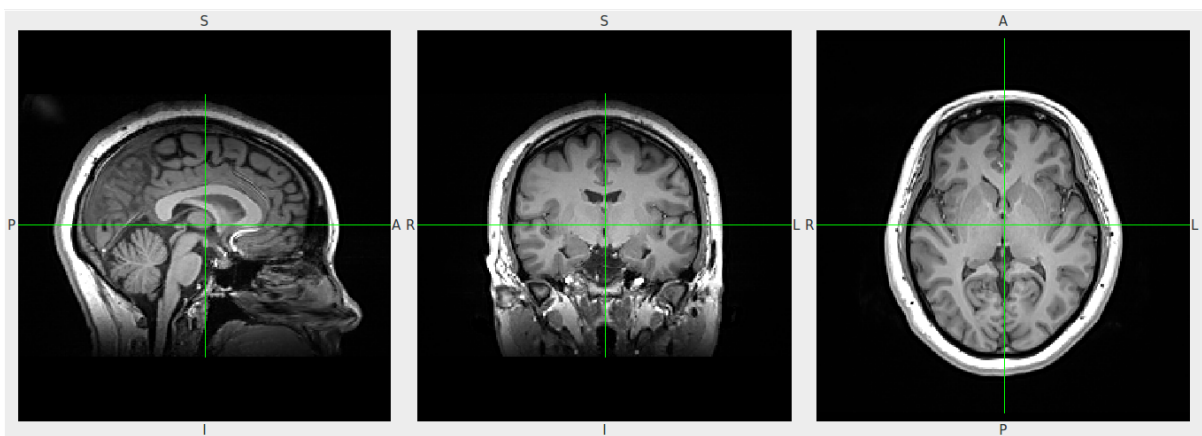


Figura 1-14: Contraste T1.

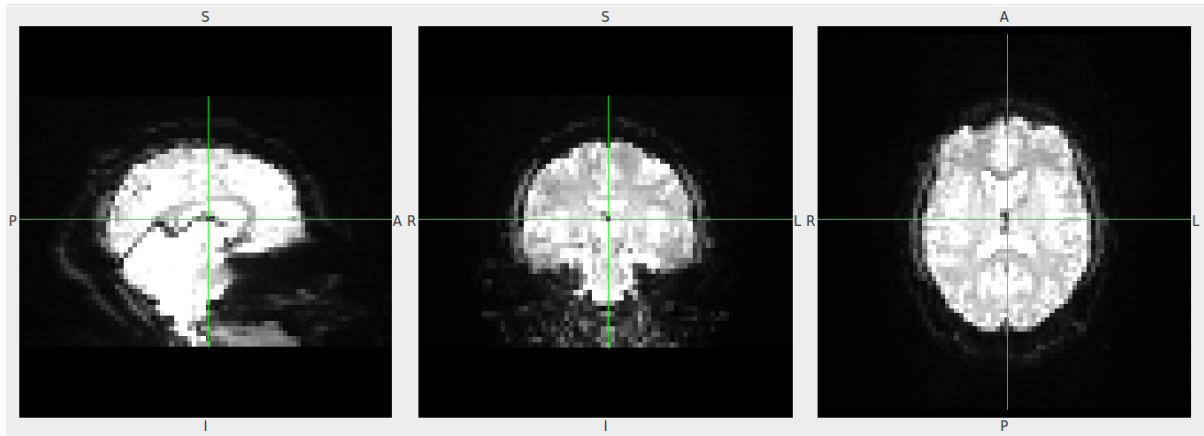


Figura 1-15: Contraste BOLD, este es un corte en un tiempo, se obtiene una serie de imágenes de este tipo, por ejemplo, 500.

Los detalles de cada técnica los explicaré en la siguiente sección.⁸

1.20. Aspectos básicos de la Resonancia Magnética

El cuerpo humano está principalmente formado de agua y grasa, ambas moléculas abundantes en hidrógeno. Las imágenes por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) se obtienen a partir del reflejo de una radiofrecuencia que *resuena* con los núcleos de los átomos de hidrógeno (protones⁹) de las moléculas del tejido. Además de masa, los protones tienen carga eléctrica y espín, es decir, giran muy rápidamente. El giro intrínseco del protón produce un pequeño campo magnético.

El momento magnético de un grupo de protones es indetectable, pues el momento magnético de cada protón tiene una orientación aleatoria que al sumar tienden a cero. Bajo la influencia de un campo magnético externo \mathbf{B}_0 , hay una polarización parcial, es decir, los protones se alinean en una de dos direcciones posibles: paralela o antiparalela al campo aplicado. Los protones alineados en dirección opuesta al campo magnético tendrán una mayor energía potencial magnética, de manera que la diferencia de los momentos en una y otra dirección, ahora sí, producirán un momento magnético medible. La intensidad de la señal de la resonancia magnética es proporcional a este momento magnético.

⁸Este capítulo está basado en los textos de [Brown et al. \[2003\]](#) y [NessAiver \[1997\]](#)

⁹en adelante me referiré a ellos como protones, por ser el término que utilizan los libros de resonancia magnética.

La cantidad de protones en cada nivel de energía permitido está dada por la distribución de Boltzmann, la cuál es proporcional a la energía e inversamente proporcional a la temperatura:

$$\frac{N_{\text{antiparalelo}}}{N_{\text{paralelo}}} = e^{-\Delta E/kT}$$

De aquí que la intensidad de la señal puede aumentarse si se aumenta el campo magnético externo o si se disminuye la temperatura. Experimentalmente la temperatura no se puede disminuir de manera arbitraria.

La interacción entre el campo magnético \mathbf{B}_0 y el momento magnético de cada protón producen una torca sobre el protón. Esta torca hace que el protón precese alrededor del eje del campo externo \mathbf{B}_0 . La frecuencia angular de la precesión está dada por la frecuencia de Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$, donde la magnitud del campo es B_0 y la constante de proporcionalidad γ es la constante giromagnética (cuyo valor para el hidrógeno es de 42.58MHz/T).

Recapitulando, en presencia de un campo externo \mathbf{B}_0 se magnetiza el tejido, es decir, los espines de los protones del grupo precesan alrededor del eje del campo \mathbf{B}_0 . Esta magnetización neta, en su menor estado de energía, tiene la misma dirección y sentido que el campo externo; habrá más protones con menor energía que en un estado excitado (antiparalelo al campo). La frecuencia de precesión le permite a los protones absorber la energía de una onda electromagnética con la misma frecuencia.

Aplicar una radiofrecuencia (rf) con frecuencia ω_0 y con orientación \mathbf{B}_1 perpendicular al campo \mathbf{B}_0 perturba el estado de equilibrio. Los protones resuenan con esta energía precisa de la rf; los de menor energía la absorben y pasan a un estado excitado y los de mayor energía son estimulados para liberarla y pasar a un nivel menor. El efecto en el conjunto, dado que hay más protones en el estado mínimo, es que la energía de rf es absorbida y precesan en un plano perpendicular al campo magnético \mathbf{B}_0 .

Cuando se apaga el pulso de rf, ocurre lo siguiente de manera simultánea:

1. **Retransmisión de la radiofrecuencia** La energía absorbida de la rf se reemite a la frecuencia de resonancia $\omega_0 = \gamma B_0$.
2. **Relajación *spin-lattice* o T1** Los protones excitados regresan a la orientación de equi-

librio en dirección de \mathbf{B}_0 .

3. **Relajación *spin-spin* o T2** Los protones excitados, inicialmente en fase (perpendiculares al campo \mathbf{B}_0), comienzan a desfasarse.

A continuación se describe en detalle cada uno de los procesos anteriores.

1.20.1. Retransmisión de la radiofrecuencia

La energía que emiten los protones al regresar a la configuración de equilibrio induce un voltaje en una bobina receptora. Esta señal es conocida como caída libre de la inducción FID por sus siglas en inglés (*Free-Induction Decay*). Esta señal no tiene información de la posición. La envolvente de esta señal está dada por la siguiente expresión, en términos de T2 (que se explica más adelante):

$$\text{Envolvente de la señal} = M_0 \sin \alpha e^{-t/T2}, \quad (1-1)$$

donde α es el ángulo al que se aplicó la rf (*flip angle*).

1.20.2. Relajación T1 o *spin-lattice*

La relajación T1 también se conoce como contraste T1 o T1w (*T1 weighted*). Recordemos que la magnetización de los protones en su mínima energía o en equilibrio, \mathbf{M}_0 , es paralela a \mathbf{B}_0 y que al absorber energía \mathbf{M}_0 girará en el plano transversal; es decir, que ahora \mathbf{M}^{10} tiene componentes M_z y M_{xy} . Si se aplicó un pulso a un ángulo de 90° no habrá componente M_z . Conforme pasa el tiempo, los protones (por abuso de la terminología también llamados espines) liberan su energía. Si la liberan en forma de radiación electromagnética, como resultado la magnetización regresará a su conformación de equilibrio a una tasa de crecimiento exponencial

$$M_z = M_0 \left(1 - (1 - \cos \alpha) e^{-t/T1} \right)$$

si $\alpha = 90^\circ$

$$M_z = M_0 \left(1 - e^{-t/T1} \right),$$

donde t es el tiempo que sigue al pulso de rf y $T1$ es el tiempo para el cual se recupera el 63.2%

¹⁰se denota con \mathbf{M} a la variación de la magnetización una vez que se apaga la rf.

de la magnetización en z .

La mayoría de los protones excitados (espines) no reemiten su energía en forma de rf sino que la liberan como calor en el tejido de alrededor (o *lattice*). Esta interacción, se llama *spin-lattice* y es el resultado de que el sistema regrese al equilibrio térmico.

Este tipo de transferencia de energía al entorno tiene consecuencias importantes. Si se aplica un pulso de rf continuamente, sin dar tiempo de que ocurra la relajación, la diferencia entre los protones que absorben energía y son excitados con los que la reemiten (regresan al estado de menor energía) cada vez será menor. Esto es, las dos poblaciones de protones tenderán a ser iguales. Cuando esto sucede ya no es posible la absorción de energía neta, a este fenómeno se le conoce como saturación. Es por eso que entre cada pulso de rf hay un tiempo que permite que los protones excitados liberen su energía. Además se descartan las primeras mediciones, para llegar a una estabilización de la señal.

1.20.3. Relajación T2 o *spin-spin*

Los campos magnéticos de cada protón interactúan por la cercanía, de tal forma que si el campo de un protón aumenta el campo del vecino va a precesar ligeramente más rápido. En cambio, si el campo de uno se opone al del otro, el campo de este último va a disminuir y el que está en dirección opuesta a \mathbf{B}_0 disminuirá su frecuencia de precesión. En cuanto se alejan uno del otro regresan a su frecuencia de precesión original pero a diferente fase. Conforme desaparece la coherencia aparece la señal FID y la magnetización M_{xy} tiende a cero. Este desfaseamiento produce una pérdida de la señal.

La expresión para la pérdida de la magnetización en xy es:

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T_2},$$

donde t es el pulso que sigue a la rf y T_2 es el tiempo para el cual se recupera el 37% de la magnetización en xy .

Relajación T2*

El tiempo de relajación T2 es una función de interacciones aleatorias entre espines asumiendo un campo externo \mathbf{B}_0 homogéneo, sin embargo, hay tres fuentes que crean imperfecciones en la homogeneidad del campo magnético:

Inhomogeneidad debida al campo magnético principal Éstas se producen por imperfecciones en la manufactura del imán, composición de las paredes cercanas, o fuentes de metal. Son constantes en el tiempo.

Inhomogeneidad inducida por la muestra Las diferencias en la susceptibilidad magnética o grado de polarización magnética de los tejidos adyacentes distorcionan el campo magnético local cerca de la superficie de contacto entre los diferentes tejidos. Esta inhomogeneidad está presente mientras el paciente esté dentro del imán y tiene magnitud constante.

Gradientes de imagenología Las técnicas utilizadas para detectar la localización espacial de la señal generan desfases de los protones. Son transitorias durante la medición y se eliminan con un diseño apropiado de las secuencias de pulsos de rf.

El tiempo de relajación transversal total $T2^*$ está dado por:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2_M} + \frac{1}{T2_{MS}},$$

donde $T2_M$ es el tiempo de desfase debido a inhomogeneidades del campo principal y $T2_{MS}$ es el tiempo de desfase debido a las diferencias en las susceptibilidades magnéticas.

1.20.4. Formación del eco de espín (*spin-echo SE*)

Cada protón estará precesando a la frecuencia de Larmor justo al apagar la rf y estarán en fase; debido a las inhomogeneidades del campo magnético y la interacción *spin-spin* los protones cambiarán ligeramente su frecuencia de precesión y con ello se perderá la señal.

Si se enciende una rf a 180° durante un tiempo $\frac{TE}{2}$ después de haber apagado el pulso de rf de 90° por un tiempo $\frac{TE}{2}$, entonces al tiempo $TE = \frac{TE}{2} + \frac{TE}{2}$, los protones habrán recuperado su coherencia transversal, como se ve en la figura 1-16. Se habrá formado una señal eco, esto es, al aplicar el pulso de 180° los protones que se desfasaron más rápidamente seguirán desfasándose

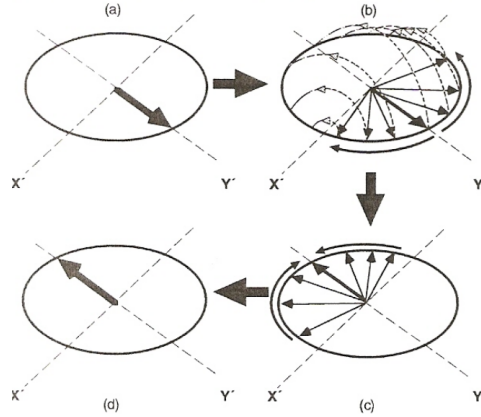


Figura 1-16: Al emitir el pulso de 180° los protones se refasarán como se explica en el texto. Imagen tomada de [NessAiver \[1997\]](#)

en la misma dirección, pero partirán de un punto más lejano a la nueva dirección del campo, y los más lentos estarán más cerca, de manera que se encontrarán al mismo tiempo en fase en un tiempo, $\frac{TE}{2}$. TE se conoce como tiempo de eco.

1.21. Adquisición de la imagen

La localización de las frecuencias de los protones en el espacio se obtienen a partir de que la frecuencia de precesión del protón depende del campo. La información espacial se obtiene superponiendo pequeñas perturbaciones al campo magnético.

El campo magnético que producen estas perturbaciones lineales a \mathbf{B}_0 está dado por la expresión:

$$\mathbf{B}_i = \mathbf{B}_0 + \mathbf{G}_T \otimes \mathbf{r}_i, \quad (1-2)$$

donde \mathbf{B}_i es el campo magnético localizado en la posición \mathbf{r}_i bajo la presencia de un gradiente de campo \mathbf{G}_T .

Los gradientes físicos que se usan están a lo largo de cada dirección x , y , y z . Cada gradiente físico se asigna a uno o más de los gradientes “lógicos” para obtener una imagen. Los gradientes “lógicos” son para: seleccionar la rebanada, codificar la frecuencia y para codificar la fase.

La combinación de pulsos de gradiente, pulsos de rf, periodos de muestreo de los datos y el tiempo entre cada uno que se usan para adquirir una imagen se llama **secuencia de pulsos**.

En presencia de un gradiente de campo magnético \mathbf{G} la frecuencia ω_i del protón en la posición \mathbf{r}_i es:

$$\omega_i = \gamma(B_0 + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}_i). \quad (1-3)$$

1.21.1. Selección de una rebanada

La dependencia de la frecuencia de precesión de los protones con el campo magnético (como en la ecuación 1-2) es la propiedad que se explota para localizar las frecuencias en diferentes regiones del espacio. Aplicando un gradiente de campo magnético \mathbf{G}_{SS} de selección de rebanada (*slice selection, SS*) en una dirección dada, esta dependencia se hace espacial; es decir, los protones que experimentan un campo más fuerte precesan más rápido que los que están en un campo más débil.

El ancho de la rebanada depende de dos cosas: la pendiente del gradiente de campo \mathbf{G} y del ancho de banda de la rf. Dado un gradiente se aumenta el ancho de la rebanada aumentando el ancho de banda de la rf. Dada una rf con ancho de banda fijo, una pendiente mayor del gradiente produce una rebanada más delgada. El costo de tener una rebanada más delgada es, en el primer caso, dar un pulso de rf más largo; en el segundo caso, para aumentar la pendiente del campo magnético hay que aumentar la potencia del gradiente.

Una vez que los espines absorben la energía del pulso de rf y empiezan a precesar en el plano transversal, inmediatamente empiezan a regresar a orientarse con \mathbf{B}_0 . Los espines que estén girando con frecuencia mayor a la del centro del pulso se desfasan en un sentido y los que giran con frecuencia menor a la del centro se desfasan en sentido opuesto. Esto hace que los desfases se cancelen y resulten en una pérdida de la señal. Esto se evita aplicando un gradiente con polaridad opuesta y de duración tal que se cancele el desfase.

1.21.2. Codificación de la frecuencia

En una secuencia de pulsos, la porción que detecta la señal se llama *codificación de la frecuencia*. La señal de resonancia magnética siempre se detecta en presencia de un gradiente, conocido como gradiente de lectura \mathbf{G}_{RO} (*readout*). Este gradiente es perpendicular a \mathbf{G}_{SS} .

Una vez que se selecciona la rebanada, en ausencia de gradiente alguno, todos los protones

precesan a la misma frecuencia y la señal recibida es la FID. Como se explicó en la sección sobre la formación del eco de espín (1.20.4), los procesos de T2* inducen un desfase en la magnetización transversal. Al aplicar un gradiente, por ejemplo en dirección x , la señal recibida es la suma de la señal de todos los protones girando en las diferentes frecuencias a lo largo del gradiente.

La amplitud de la señal en cada frecuencia depende del número de protones excitados. La zona que tenga más protones tendrá una mayor contribución a la señal. Se usa una transformada de Fourier para separar las componentes de la frecuencia y determinar la contribución de cada frecuencia a la señal.

Así como la selección de la rebanada es una función de la fuerza del gradiente y del ancho de banda del pulso de rf, el campo de visualización (*field of view*, FOV) es función de la fuerza del gradiente en la dirección de lectura y del ancho de banda del receptor, el cual está determinado por la tasa de muestreo ω_{NQ} .

El FOV está dado por el ancho de banda dividido entre la fuerza del gradiente:

$$FOV_x = \frac{\text{ancho de banda del muestreo}}{\text{fuerza del gradiente}_x}$$

$$\text{ancho de banda del receptor} = \text{tasa de muestreo};$$

$$= \frac{1}{\text{tiempo de muestreo}}$$

Una manera de reducir el FOV es aumentar el gradiente de lectura o disminuir el ancho de banda del receptor. Disminuir el ancho de banda del receptor implica disminuir la tasa de muestreo, esto es, aumenta el tiempo para adquirir los puntos. Si aumenta el tiempo de adquisición aumenta el tiempo de eco TE y hay más decaimiento T2.

1.21.3. Codificación de la fase (*Phase Encoding, PE*)

El gradiente de codificación de la fase \mathbf{G}_{PE} , es perpendicular tanto a \mathbf{G}_{SS} como a \mathbf{G}_{RO} ; es el único gradiente que cambia de amplitud durante el ciclo de adquisición de datos.

El principio de codificación de la fase se basa en la naturaleza periódica de la precesión de los protones. Antes de aplicar el gradiente \mathbf{G}_{PE} , la frecuencia de precesión dentro de una rebanada oscila alrededor de ω_0 . En presencia de \mathbf{G}_{PE} , la frecuencia varía conforme a la ecuación 1-3.

Una vez que se apaga \mathbf{G}_{PE} , la precesión de los protones regresan a su frecuencia original, sin embargo, están desfasados con respecto al estado anterior. Este desfasamiento depende de la duración y magnitud de \mathbf{G}_{PE} y de la posición del protón.

Un protón en la orilla del FOV tiene el máximo desfasamiento en cada paso de la codificación de la fase. La información de la imagen de resonancia magnética se obtiene repitiendo la excitación de la rebanada y detección de la señal varias veces, cada una con una amplitud diferente de \mathbf{G}_{PE} . Una segunda transformada de Fourier en la imagen convierte la amplitud de la señal en cada frecuencia de lectura de una función de \mathbf{G}_{PE} a una función de la fase.

1.21.4. Imagenología eco-planar (*Echo Planar Imaging EPI*)

En resumen, en la imagenología por resonancia magnética los espines magnéticos nucleares son alineados por un campo magnético uniforme y grande, luego son excitados de manera resonante con un campo de radiofrecuencia, cuya frecuencia de resonancia (de Larmor) es proporcional al campo magnético.

Utilizando campos magnéticos lineales locales de hasta 20 mT/m es posible identificar los diferentes puntos del espacio, es decir, los espines nucleares que están produciendo los campos de radiofrecuencia, por medio de las frecuencias de resonancia. La amplitud de la señal a una frecuencia dada refleja la concentración de espines en ese punto del espacio.

Utilizando principios de transformada de Fourier en dos dimensiones, la distribución de los protones dentro de una muestra $\rho(x, y)$, es mapeada por su frecuencia de precesión de Larmor por los gradientes de campo magnético. Después de la excitación de selección de la rebanada, la señal detectada $S(t)$, en presencia de un gradiente de campo magnético de lectura G_x aplicado durante un tiempo t_x es:

$$S(t_x) = \int \rho(x, y) \exp \left[i\gamma \int_0^{t_x} G_x(t) x dt \right] dx dy, \quad (1-4)$$

con $\gamma = 42.6 \text{ MHz T}^{-1}$ para protones. Al aplicar un segundo gradiente perpendicular G_y durante un tiempo t_y , la señal se modifica a:

$$S(t_x) = \int \rho(x, y) \exp \left[i\gamma \int_0^{t_x} G_x(t) x dt + i\gamma \int_0^{t_y} G_y(t) y dt \right] dx dy, \quad (1-5)$$

la transformada de Fourier de esta ecuación da la distribución espacial de los protones $\rho(x, y)$, esto es, la imagen por resonancia magnética.

EPI

El método eco-planar utiliza un gradiente de lectura que varía con el tiempo. Al sustituir $k_x = \gamma \int_0^{t_x} G_x(t) dt$ y $k_y = \gamma \int_0^{t_y} G_y(t) dt$ se puede expresar la señal de resonancia magnética en términos de frecuencias espaciales k . En donde es $\lambda = 2\pi/k$ (y no la frecuencia de Larmor) quien determina la resolución espacial obtenible en imagenología por resonancia magnética. En esta notación k_x y k_y son las direcciones de la codificación de lectura y de la fase, respectivamente, y generan el espacio k . El espacio k es la inversa en dos dimensiones de la transformada de Fourier de la imagen.

La evolución temporal de los gradientes resultan en diferentes muestreos en el espacio k . El patrón de difracción del objeto se alcanza de manera característica en el origen del espacio k (ver figura 1-17), al seguir su curso la trayectoria de muestreo se observa un máximo en la señal NMR, éste es el llamado eco. Éste es generado al invertir el signo del gradiente (*Gradient Reversed Echo*, GRE) o aplicando un pulso de reenfoque de eco de espín, después del pulso de excitación. El tamaño de la matriz y resolución de la imagen depende de la manera en que el espacio k sea muestreado digitalmente.

En EPI se puede muestrear todo el espacio k en una sola trayectoria continua generando todos los ecos requeridos (hasta 256) en una sola FID (de duración de entre 50 y 200 ms).

1.21.5. Secuencias eco de Gradiente (*Gradient Recalled Echo*, GRE)

Las secuencias de eco de gradiente (*Gradient Recalled Echo* o *Gradient Echo*) utilizan ángulos de volteo pequeños o parciales ($< 90^\circ$) para permitir menores tiempos de repetición (TR) y así disminuir los tiempos de adquisición de la imagen a segundos. Denotamos la magnetización justo antes del pulso de radiofrecuencia como M^- , y justo después del pulso como M^+ . Si por ejemplo, $\alpha = 30^\circ$ y $M_z^- = M_\phi$:

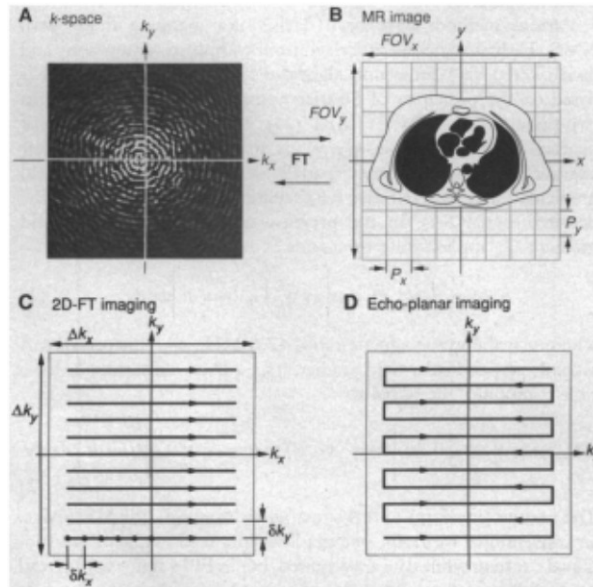
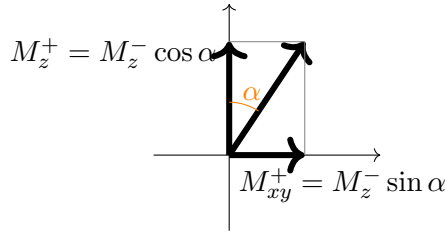


Figura 1-17: **(A y B)** corresponden a la transformada de Fourier entre el espacio k **(A)**, el cual representa los datos brutos y **(B)** la imagen por resonancia magnética. **(C)** De manera convencional la transformada de Fourier en 2D en resonancia magnética, el espacio k es muestreado en n adquisiciones consecutivas, a lo largo de líneas paralelas al eje k_x , cada línea representa un espín muestreado digitalmente o eco de gradiente. La resolución de la imagen (o tamaño del pixel) se determina con las frecuencias espaciales más altas muestreadas $P_x = 2\pi/\Delta k_x$ y $P_y = 2\pi/\Delta k_y$. El campo de visualización está determinado por $FOV_x = 2\pi/\delta k_x$ y $FOV_y = 2\pi/\delta k_y$. En EPI, el espacio k , está muestreado en una sola trayectoria continua del espacio k en una fracción de segundo. Figura tomada de [Stehling et al. \[1991\]](#).



$$\begin{aligned}
 M_z^+ &= M_z^- \cos \alpha & M_{xy}^+ &= M_z^- \sin \alpha \\
 &= M_\phi \cos(30^\circ) & &= M_\phi \sin(30^\circ) \\
 &= M_\phi(0.5) & &= M_\phi(0.866)
 \end{aligned}$$

Observamos que justo después del pulso a 30° la magnetización longitudinal M_z^+ cae menos del 14 %, mientras que la magnetización transversal M_{xy}^+ cae un 50 %. Al conservar casi el 87 % de la magnetización longitudinal, es posible usar un TR más corto y tener una recuperación T1 aceptable.

1.21.6. MP-RAGE *Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*

La secuencia MP-RAGE comienza con un periodo de preparación para la magnetización. Una vez que la magnetización longitudinal está codificada con el contraste deseado, se usa una secuencia rápida de eco de gradiente para muestrear la magnetización preparada. Esto es, se aplica un pulso preparatorio de inversión de 180° , después de un tiempo de inversión TI, se puede obtener una imagen T1w GRE.

En la figura 1-18 vemos que en una curva de inversión, a los 700 ms en la curva de recuperación T1, las magnetizaciones de la grasa, la materia blanca, la materia gris y el líquido cefaloraquídeo tienen diferentes valores. Al aplicar un pulso GRE con ángulo de volteo de 30° y un tiempo de repetición de 10 ms, la magnetización transversal M_{xy} cambia. La señal inicial de la materia blanca es casi tres veces mayor a la de la materia gris, de manera que esta secuencia da una gran diferenciación entre estos tejidos.

1.22. Imagenología por Resonancia Magnética funcional

Este tipo de resonancia produce un mapa de los niveles de actividad celular en un plano del cerebro. Estos mapas reflejan los cambios en el campo magnético local debidos a las variaciones en la proporción de hemoglobina oxigenada contra hemoglobina desoxigenada en el flujo sanguíneo en regiones específicas del cerebro durante una tarea cognitiva o en reposo.

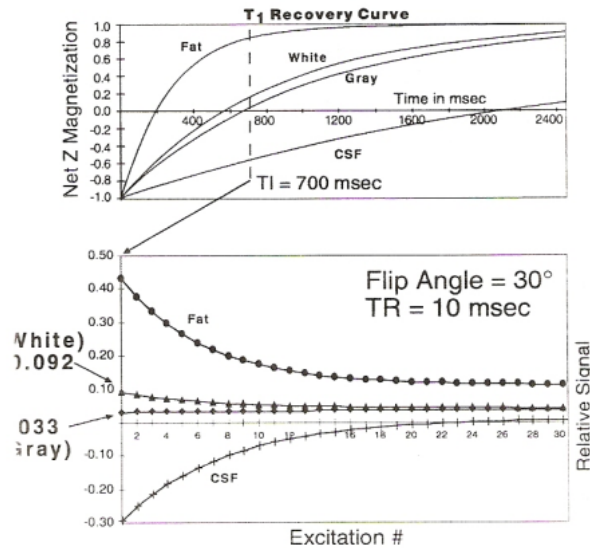


Figura 1-18: Cambios en la magnetización con el pulso de preparación (arriba) y con el pulso GRE (abajo). Figura tomada de [Brown *et al.* \[2003\]](#)

1.22.1. Efecto BOLD

El metabolismo del cerebro localmente requiere la llegada de oxígeno y la eliminación de CO_2 a través del flujo sanguíneo. Sin embargo, debido a la baja solubilidad de O_2 en agua y a que la concentración de dióxido de carbono disuelto en agua es 30 veces mayor que la de O_2 , la remoción de CO_2 a través del flujo sanguíneo es fácil pero el suministro de O_2 no. En los mamíferos, la molécula acarreadora que fija el oxígeno en los pulmones y lo libera en los capilares es la hemoglobina. Esta molécula incrementa la capacidad de cargar oxígeno un factor entre 30-50.

Las hemoglobinas oxigenada y desoxigenada tienen propiedades magnéticas diferentes. La oxihemoglobina (hemoglobina oxigenada) es una molécula diamagnética¹¹, esto se debe a que las moléculas de oxígeno están unidas al hierro. En cambio, la desoxihemoglobina es una molécula paramagnética¹² cuyo momento magnético es generado por los electrones de las moléculas de hierro desapareadas [[Pauling y Coryell, 1936](#)]. Concentraciones grandes de desoxihemoglobina, aumentan el desfase del giro magnético en los protones de las moléculas de agua en la sangre, lo cual reduce el tiempo de relajación de $T2^*$ y resultan en una disminución de la señal

¹¹no crea momento magnético

¹²genera momento magnético

en comparación con el tejido con hemoglobina oxigenada [Kalantarina, 2009].

Cuando aumenta la actividad en alguna región del cerebro, aumenta la demanda de oxígeno, el sistema responde con un sobreabastecimiento de oxihemoglobina a la región, esto se ve reflejado en un aumento de la señal en presencia de oxígeno [Buxton, 2013].

Medidas Topológicas de las redes

Los avances tecnológicos han permitido generar bases de datos de conexiones biológicas, tecnológicas, sociales y en otros campos de la ciencia. La caracterización de estas bases de datos ha dado lugar a un estudio multidisciplinario de los sistemas complejos, conocido como *análisis de redes complejas*. Éste describe las propiedades de los sistemas complejos cuantificando las topologías de las respectivas redes que los representan. Tiene origen en el estudio matemático de redes conocido como *teoría de gráficas*. El análisis de redes complejas permite de manera confiable cuantificar las redes del cerebro con una cantidad reducida de medidas neurobiológicamente confiables y fácilmente calculables.

1.23. Construcción de la red

Una red es una representación matemática de un sistema complejo del mundo real y está definido por una colección de nodos (vértices) y enlaces (aristas) entre los pares de nodos. Una manera de hacer una representación matemática de una red es a través de la *lista de enlaces*. La podemos construir como sigue, primero se etiquetan los nodos con valores enteros del $1 \dots n$. Cada nodo es único y nos podemos referir a él sin ambigüedad. Si además denotamos cada enlace entre los nodos i y j como (i, j) la red completa puede ser especificada dando el valor de n y la lista de todos los enlaces. La lista de enlaces son todas las parejas (i, j) que hay en una red en particular.

Otra representación es la *matriz de adyacencia*. La matriz de adyacencia \mathbf{A} de una gráfica

simple¹³ es la matriz cuyos elementos a_{ij} son tales que:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si hay un enlace entre los nodos } i \text{ y } j \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Hay dos características que hay que resaltar de las matrices de adyacencia. La primera es que si no hay bucles (enlaces que conecten a un nodo consigo mismo) los elementos de la diagonal son cero, $a_{ii} = 0$. La segunda es que es simétrica, esto es porque si hay un enlace entre los nodos i y j también lo hay entre j e i , $a_{ij} = a_{ji}$.

Si en vez de sólo tomar en cuenta si hay o no hay conexión entre dos nodos consideramos que el enlace puede tener cierta fuerza o peso, y lo representamos con algún valor real, la matriz puede construirse con los valores de los pesos de las conexiones correspondientes.

1.23.1. Nodos y enlaces en una red del cerebro

La elección de nodos y enlaces de una red del cerebro está determinada por combinaciones de métodos de mapeo del cerebro, esquemas de parcelación anatómica y medidas de conectividad. La elección de una combinación particular debe hacerse cuidadosamente pues en gran medida establece la interpretación neurobiológica de la topología de la red.

Los enlaces pueden ser binarios o pesados. Los binarios denotan la presencia o ausencia de conexión, mientras que los pesados también contienen información de la fuerza de la conexión. En redes funcionales el peso representa la magnitud de la correlación entre dos regiones.

1.24. Medidas de las redes del cerebro

Las medidas de los elementos que componen a una red permiten cuantificar el perfil de conectividad asociado a estos elementos, por lo tanto reflejan la manera en la que los nodos y los enlaces están integrados en una red particular. Dicho de otro modo, permiten detectar integración y segregación funcional, cuantificar la centralidad de regiones individuales o caminos, caracterizar patrones de circuitos anatómicos locales, evaluar la resiliencia de la red ante ataques, etc.

¹³una gráfica simple es aquella que no tiene bucles ni más de un enlace entre el mismo par de nodos.

Las características estructurales de una red del cerebro contribuyen a la organización funcional promoviendo:

- tanto la segregación como la integración funcional
- alta complejidad neuronal
- minimización de los pasos de procesamiento
- cableado eficiente
- sincronizabilidad

En esta sección se presentan estas métricas como las describen [Rubinov y Sporns \[2010\]](#). En cada sección se incluye una tabla con la lista de medidas topológicas que se usan para describir la conectividad de redes no dirigidas y sin peso. Se usarán los términos básicos de la tabla 1-4.

N	conjunto de todos los nodos de la red
n	número total de nodos
l	número de enlaces en la red
	$l = \frac{1}{2} \sum_{i,j \in N} a_{ij}$
(i, j)	enlace entre los nodos i y j , $(i, j \in N)$
a_{ij}	estado de conexión entre el nodo i y el nodo j
	$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si hay conexión entre } i \text{ y } j \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$

Tabla 1-4: Notación básica.

1.24.1. Medidas básicas

El **grado** es la métrica básica de una red. Se refiere al número de enlaces conectados a un nodo dado. En la práctica esto es igual al número de vecinos de un nodo. A partir del grado se encuentran otras medidas como la distribución del grado, el promedio del grado de los vecinos que son medidas de resiliencia y se describen más adelante. Los valores del grado de un nodo individual de la red reflejan la importancia del nodo en ella. En una red social, por ejemplo, las personas con más conexiones con otros pueden tener mayor influencia, mayor acceso a la información o más prestigio que quienes tienen menores conexiones.

La variante pesada del grado, a veces es llamada **fuerza**, es la suma de los pesos de todos los enlaces vecinos.

Un **camino** en una red es una sucesión de nodos tales que para cada par de nodos consecutivo en la sucesión hay un enlace, es decir, es la ruta para ir de un nodo a otro a través de los enlaces de la red. La longitud de un camino se refiere al número de enlaces (y no al número de nodos) que se atraviesan en tal camino.

Una **geodésica** se refiere al camino más corto entre dos nodos y una medida básica es cuántos enlaces hay en la geodésica que une a dos nodos, se llama **longitud del camino más corto** o longitud de la geodésica. El **diámetro** de una red se refiere al tamaño de la geodésica más grande entre cualquier par de nodos de la red para la que exista un camino.

Los nodos con longitudes de la geodésica cortas tienen mejor acceso a la información que hay en otros nodos, o tienen una influencia más directa sobre otros nodos. En una red social, por ejemplo, la opinión de una persona con una longitud de camino característico más corta puede llegar a los demás miembros de la comunidad más rápido que la de alguien con una longitud de camino característico más larga.

El **número de triángulos** es una medida base para calcular otras medidas de segregación. Un triángulo se refiere a tres nodos que están conectados cada uno a los otros dos por un enlace.

Medida	Ecuación	Descripción
grado	$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$	donde a_{ij} es cada elemento de la matriz de adyacencia
fuerza	$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij}$	w_{ij} indica peso entre los elementos i, j de la matriz de adyacencia
longitud del camino más corto	$d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv}$	$g_{i \leftrightarrow j}$ es la geodésica entre i y j . Si hay un par desconectado, $d_{ij} = \infty$
número de triángulos	$t_i = \sum_{j, h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh}$	medida básica para medir segregación

Tabla 1-5: Medidas básicas. Obsérvese que el número de enlaces de la red l es distinto al grado, $l \neq k_i$, pues en l se incluye la suma de los grados.

1.24.2. Medidas de segregación funcional

En las redes del cerebro la **segregación funcional** se refiere a que ocurra procesamiento especializado dentro de grupos de regiones del cerebro densamente conectados. Las medidas de segregación funcional principalmente cuantifican la presencia de estos grupos también llamados módulos.

En las redes estructurales del cerebro las medidas de segregación sugieren la potencial segregación funcional, de la misma forma como se han encontrado los mapas histológicos que además de tener una forma particular de neuronas se encuentran por regiones que a su vez se dividen en funciones. En contraste, las redes funcionales sugieren una organización de dependencias estadísticas que indican procesamiento neural segregado, es decir, que para la realización de una tarea se activan regiones del cerebro que no necesariamente están físicamente cercanas.

La base para medir la segregación es cuantificar el *número de triángulos* en la red. Un gran número de triángulos implica segregación. A partir de esta medida se calculan otras, por ejemplo, la transitividad y el coeficiente de agrupamiento.

La **transitividad** es una propiedad que se cumple cuando un nodo que está conectado con otro y este último con un tercero, entonces el primer nodo también está conectado con el tercero. Como se dice comúnmente “el amigo de mi amigo también es mi amigo”. La transitividad se puede calcular de manera global (un valor para toda la red) o de manera local (un valor para cada nodo). Newman [2018] explica que la manera de cuantificar la transitividad es con el coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*).

El **coeficiente de agrupamiento** de acuerdo con Watts y Strogatz [1998] es:

Suponga que un vértice v tiene k_v vecinos; entonces pueden existir a lo más $k_v(k_v - 1)/2$ enlaces entre ellos (esto ocurre cuando cada vecino de v está conectado a cada uno de los demás vecinos de v). Sea C_v la fracción de estos enlaces permitidos que en realidad existen. Definimos C como el promedio de C_v sobre todos los v .

Esta definición refleja la fracción de los nodos vecinos que también son vecinos entre sí.

De manera local, es decir, la C_v a la que se refiere para promediar, se calcula como la fracción de triángulos alrededor de un nodo individual entre el número de enlaces posibles entre los vecinos del nodo v .

El paquete para *MATLAB Brain Connectivity Toolbox (BCT)* hace una distinción entre ambos valores. La función para calcular el coeficiente de agrupamiento está definida como la fracción de triángulos alrededor de un nodo, equivalente a la fracción de nodos vecinos que son vecinos entre sí. Y a la transitividad como la proporción de triángulos vs tripletes en la red. Mientras que en el paquete *igraph* (para *Python* o *R*, utilizado en este trabajo), la función para calcular el coeficiente de agrupamiento es *transitivity* y tiene la opción para calcularla de manera local, global, promedio, etc.

Esto puede causar confusión, ambas medidas son válidas, la diferencia es que en las definiciones dadas en la tabla 1-6 para el coeficiente de agrupamiento y la transitividad, el coeficiente de agrupamiento está normalizado para cada nodo esto implica que los nodos con grado bajo tomarán valores más altos y al sacar el promedio tendrán una mayor contribución; mientras que la definición de transitividad está normalizada de manera colectiva por lo tanto los nodos con grado alto tomarán valores más grandes.

Medida	Ecuación	Descripción
transitividad	$T = \frac{\sum_{i \in N} 2t_i}{\sum_{i \in N} k_i(k_i - 1)}$	no está definida para nodos individuales
coeficiente de agrupamiento	$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$	t_i es el número de triángulos $t_i = \sum_{j,h \in N} a_{ij}a_{ih}a_{jh}$
modularidad	$Q = \frac{1}{l} \sum_{i,j \in N} \left(a_{ij} - \frac{k_i k_j}{l} \right) \delta_{m_i, m_j}$	m_i es el módulo que contiene al nodo i . $\delta_{m_i, m_j} = \begin{cases} 1 & \text{si } m_i = m_j \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$
eficiencia local	$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i}$ $= \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ih}a_{jh} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$	$E_{loc,i}$ es la eficiencia local del nodo i . $d_{jh}(N_i)$ es la longitud de la geodésica entre j y h que solo contiene vecinos de i

Tabla 1-6: Medidas de segregación funcional.

1.24.3. Medidas de integración funcional

La **integración funcional** del cerebro se refiere a la habilidad de combinar rápidamente información especializada de regiones del cerebro distribuidas. Las medidas de integración estiman la facilidad con la que las regiones del cerebro se comunican y están basadas en el concepto de camino. Recordemos que los caminos son sucesiones de nodos conectados y representan rutas potenciales de flujo de información entre pares de nodos. En redes anatómicas, la longitud del camino estima la integración funcional potencial entre regiones; longitudes de camino más cortas implican una potencial integración más fuerte.

El camino más corto o *geodésica* entre dos pares de nodos es el camino que pasa por el mínimo de nodos para ir del nodo i al nodo j . Por lo tanto, la **longitud del camino más corto** es la distancia más corta entre los nodos i y j . La **longitud del camino característico**

es el promedio de las longitudes de las geodésicas (L_i) entre todos los pares de nodos de la red.

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i$$

$$= \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} d_{ij}$$

La **eficiencia global** es el promedio de la eficiencia con la que se comunica el nodo i al resto de nodos de la red E_i . La eficiencia del nodo i es inversamente proporcional a la longitud del camino más corto entre el nodo i cualquier otro nodo.

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i$$

$$= \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$$

La eficiencia global puede ser calculada para redes desconectadas, mientras que la longitud del camino entre dos nodos desconectados es infinita, la eficiencia global es cero. En otras palabras, la longitud del camino característico está influenciada por los caminos largos, mientras que la eficiencia global tiene valores más grandes cuando los caminos son cortos.

Medida	Ecuación	Descripción
longitud del camino característico	$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i$ $= \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1}$	L_i es la distancia promedio entre el nodo i y cualquier otro nodo
eficiencia global	$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i$ $= \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$	E_i es la eficiencia del nodo i

Tabla 1-7: Medidas de integración.

1.24.4. Medidas de centralidad

Las medidas de centralidad evalúan la importancia estructural de un nodo con respecto al resto de la red. Un nodo puede tener una centralidad alta si interactúan con muchos nodos, o si facilitan la integración funcional o si son nodos clave para la resiliencia ante la falta de algún nodo. Algunas de estas medidas de centralidad son la cercanía (*closeness centrality*), la intermediación (*betweenness centrality*) y el coeficiente de participación.

La centralidad por **cercanía** mide el promedio del inverso de la longitud de camino más corto del nodo i a los demás, excluyendo de la suma el término d_{ii} pues la distancia del nodo i a sí mismo es cero por eso en vez de n en el numerador se tiene $n - 1$. Es el inverso de la longitud de camino característico salvo el factor $n/(n - 1)$. Esta medida se usa como medida de centralidad porque tiene valores altos para nodos con centralidad alta, mientras que la longitud de camino característico tiene valores bajos para estos nodos.

La centralidad por **intermediación** mide en cuántas geodésicas entre otros dos nodos está presente un nodo. La influencia de los nodos con un valor alto de esta medida podría ser considerable debido al control que tiene sobre la información que pasa entre otros. Quitar a estos nodos de la red podría deteriorar la comunicación entre otros nodos pues están en una gran cantidad de caminos. Estos nodos no necesariamente tienen un grado alto, pero están en medio de muchas geodésicas.

El **coeficiente de participación** expresa la distribución de conexiones intra- versus inter-modulares, es decir, mide qué tan ‘bien distribuidos’ están los enlaces del nodo i entre diferentes módulos. Si el coeficiente de participación toma valores cercanos a 1 los enlaces del nodo están distribuidos de manera uniforme en todos los módulos, si los valores son cercanos a 0 todos sus enlaces están dentro de un solo módulo. Sporns *et al.* [2007] utilizan el coeficiente de participación para clasificar a los nodos en dos categorías: *provinciales* o *conectores*.

provincial $p < 0.3$ los enlaces están dentro de un solo módulo.

conector $p > 0.3$ los enlaces están distribuidos de manera uniforme en todos los módulos

Tabla 1-8: Clasificación de nodos según el valor del coeficiente de participación.

La centralidad por **influencia** considera el grado de un nodo en relación con el de sus vecinos, y opera bajo el principio de que un nodo en una red es central si sus vecinos inmediatos dependen

de ese nodo para obtener información, de manera que controlan el contenido y la calidad de la información que reciben sus vecinos [Joyce *et al.*, 2010].

Esta medida está diseñada para capturar la asortatividad o disasortatividad de la red. Aunque está basada en la medida de grado, un nodo con grado alto no es altamente central con la medida de influencia si sus vecinos también tienen grados altos.

A diferencia de la centralidad de intermediación, no asume que la información fluye a lo largo de geodésicas, ni en serie, sino que se enfoca en la disparidad de los grados de los nodos en una pequeña vecindad para cuantificar la consolidación y diseminación de la información de manera local.

Los nodos identificados por medio de la centralidad de influencia son críticos para la función de la red global así como para las comunidades locales de nodos llamadas módulos. Además, como está definida en $(-1,1)$ permite que las comparaciones inter e intra-red sean directas.

Un nodo con un valor negativo de la centralidad por influencia es influeciado por sus vecinos, pues sus vecinos interactúan y se conectan con más vecinos. Un nodo con valor positivo ejerce influencia sobre sus vecinos pues tienen mucho menos conexiones.

La medida de **concentrador** (*hubness*) se refiere a nodos que tienen una posición central en la red y debido a esto se puede llegar a ellos por la mayoría de los nodos de la red. Desempeñan un papel crucial en el transporte rápido y en la integración eficiente de la información a través de la red. La medida de *hubness*¹⁴ fue propuesta por van den Heuvel *et al.* [2010] y considera que un nodo es un concentrador si cumple al menos dos de las siguientes cuatro características (es decir, tienen un valor mayor a 2):

- Está dentro del 20 % de los nodos con **mayor** grado.
- Está dentro del 20 % de los nodos con **mayor** valor de intermediación.
- Está dentro del 20 % de los nodos cuyas distancias promedio hacia otros nodos sean las más **bajas**.
- Está dentro del 20 % de los nodos con **menor** coeficiente de agrupamiento.

¹⁴que aquí se ha traducido directamente como concentrador

Medida	Ecuación	Descripción
cercanía	$L_i^{-1} = \frac{n-1}{\sum_{j \in N} d_{ij}}$	
intermediación	$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}$	$\rho_{hj}(i)$ es el número de geodésicas entre los nodos h y j que pasan por i , y ρ_{hj} es el número de geodésicas entre los nodos h y j .
coeficiente de participación	$y_i = 1 - \sum_{m \in M} \left(\frac{k_i(m)}{k_i} \right)^2$	M es el conjunto de módulos y $k_i(m)$ el número de nodos entre el nodo i y los demás nodos del módulo m
influencia	$l_i = \frac{1}{k_i} - \sum_{j \in N_i} \left(\frac{k_i - k_j}{k_i + k_j} \right)$	k_i es el grado del i -ésimo nodo y k_j el grado de cada uno de sus vecinos, N_i es el conjunto de vecinos.

Tabla 1-9: Medidas de centralidad.

1.24.5. Medidas de resiliencia

La palabra viene del participio de presente activo del latín, esto es, denota capacidad de realizar la acción que expresa el verbo *resilire* ‘saltar hacia atrás, rebotar’, ‘replegarse’. Se refiere a la capacidad del sistema para recuperar su estado inicial cuando ha cesado la perturbación a la que había estado sometido. Las medidas de **resiliencia** pueden ser directas o indirectas.

Las medidas indirectas cuantifican las características anatómicas que reflejan la vulnerabilidad de la red a fallas, entre éstas encontramos a la *distribución del grado* y al *coeficiente de asortatividad*. Las medidas directas de resiliencia ponen a prueba a la red antes y después de un presunto ataque. Por ejemplo, se puede simular quitar nodos, aleatorios o de alto grado, de la red y medir la eficiencia global de la red.

Los grados de todos los nodos de la red forman la **distribución del grado** cada valor de la distribución p_k representa la probabilidad de que un nodo elegido de manera aleatoria tenga grado k . También se puede calcular el número de nodos con grado k como el producto np_k

donde n es el número total de nodos. Las redes con distribuciones de grado que siguen una ley de potencias pueden ser resilientes a deterioro aleatorio, pero muy vulnerables a perturbaciones de los nodos centrales de alto grado.

En una red social el **coeficiente de asortatividad** cuantifica la tendencia a asociarse con otros a quienes se percibe como semejantes a sí mismos de alguna manera. Por ejemplo, en una escuela, los niños tienden a tener más amigos de la misma edad. En una red se pueden definir varios tipos de medidas de asortatividad.

La medida de asortatividad de la tabla 1-10 muestra la *asortatividad por grado* que propuso Newman [2002], la cual es una correlación entre los grados de los nodos en lados opuestos de un enlace. Esta medida de asortatividad muestra si los nodos de alto grado se conectan con otros nodos de alto grado y los de bajo grado con otros de bajo grado. En una red social diríamos que muestra si las personas gregarias tienen otros amigos gregarios y los ermitaños tienen otro amigo ermitaño.

Los valores positivos de esta medida tienen un núcleo resiliente de nodos de alto (*hubs*) grado interconectados mutuamente. Mientras que valores negativos tienden a tener nodos *hub* de alto grado ampliamente distribuidos y por lo tanto vulnerables.

Medida	Ecuación	Descripción
distribución del grado	$P(k) = \sum_{k' \geq k} p(k')$	$p(k')$ es la probabilidad de que un nodo tenga grado k'
coeficiente de asortatividad	$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i k_j - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2}(k_i + k_j) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2}(k_i^2 + k_j^2) - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2}(k_i + k_j) \right]^2}$	k_i y k_j son los respectivos grados de los nodos i y j en cada extremo del i -ésimo enlace

Tabla 1-10: Medidas de resiliencia

1.24.6. Mundo pequeño

La característica de *mundo pequeño* o *efecto de mundo pequeño* está presente en muchas redes, se caracteriza por las distancias¹⁵ sorprendentemente cortas entre nodos. La estructura de una red de mundo pequeño está entre la de una red regular y una aleatoria, explican [Watts y Strogatz \[1998\]](#).

El coeficiente de mundo pequeño se calcula como

$$S = \frac{C/C_{rand}}{L/L_{rand}}$$

donde C_{rand} y L_{rand} son los respectivos coeficiente de agrupamiento y longitud del camino característico de una red con el mismo número de nodos pero con enlaces aleatorios construida.

El cerebro busca la optimización de dos presiones de selección, minimizar el costo biológico¹⁶ y maximizar una topología integrativa. Una topología regular como una malla reticulada disminuye la distancia entre los nodos, es decir, favorece la integración topológica, sin embargo, aumenta mucho el costo de cableado¹⁷. Por otro lado una red muy desconectada tendría bajo costo, pero a costa de una menor integración, la cual depende de que existan algunos enlaces de largo alcance.

Una estructura de mundo pequeño optimiza estas dos presiones de manera que se minimiza el costo y se conservan algunos enlaces largos que:

- Benefician el procesamiento de información integrada que a su vez está correlacionada positivamente con:

el coeficiente intelectual,
rendimiento en tareas de atención.

- La existencia de ‘club de los ricos’¹⁸ de nodos corticales de alto grado que es importante para funciones ejecutivas de alto orden como:

planeación,

¹⁵La distancia entre dos nodos se refiere a la longitud de la geodésica entre ellos.

¹⁶A pesar de que el cerebro sólo representa el 2% de masa corporal consume el 20% del presupuesto metabólico.

¹⁷El ‘costo de cableado’ se refiere al costo de conexiones anatómicas entre neuronas, y aumenta como función de la distancia.

¹⁸Nodos de alto grado conectados entre sí.

memoria de trabajo.

Redes de conectividad del cerebro

A fascinating game grew out of this discussion. One of us suggested performing the following experiment to prove that the population of the Earth is closer together now than they have ever been before. We should select any person from the 1.5 billion inhabitants of the Earth - anyone, anywhere at all. He bet us that, using no more than five individuals, one of whom is a personal acquaintance, he could contact the selected individual using nothing except the network of personal acquaintances. For example, "Look, you know Mr. X.Y., please ask him to contact his friend Mr. Q.Z., whom he knows, and so forth."

— FRIGYES KARINTHY, Chain-Links IN *EVERYTHING IS DIFFERENT* (1929)

El fragmento anterior es la primer publicación en la que aparece el concepto de ‘seis grados de separación’, en el cual Karinty sugiere que dos personas (en el cuento pone como ejemplo cuántas personas conocidas le tomaría a alguien para llegar a un premio nobel) están conectadas en a lo más cinco pasos. En 1967, Milgram planteó el famoso experimento social de encontrar la ‘distancia’ entre dos personas en Estados Unidos. El concepto de ‘seis grados de separación’ es una característica de un tipo de arquitectura de las redes llamada *mundo pequeño*. Esta y otras características de las redes se describieron en el capítulo 1.22.1. En este capítulo se plantea el uso e interpretación de un modelo de teoría de gráficas del cerebro, usando las definiciones de las métricas y los conceptos ya descritos.

El uso de técnicas no invasivas ha dado información sobre los patrones de conectividad de las redes del cerebro y cómo cambian. Estos cambios pueden ser estudiados durante las diferentes etapas de la vida o en trastornos. Al perfil interconectado de organización cerebral, es decir, a este ‘mapa’ de conexiones entre elementos neurales se le llama *conectoma*. En él se puede observar cómo se conectan regiones especializadas por función distribuidas en todo el cerebro para dar lugar a la cognición y el comportamiento.

Plasmar al cerebro como una red, es decir, como un conjunto de nodos y enlaces¹⁹, permite

¹⁹En este texto usaré indistintamente los términos red, nodo y enlace, que suelen referirse a una red real,

utilizar los avances de la teoría de grafos y la estadística para representar y cuantificar la conectividad del cerebro, de tal forma que al hacer inferencias sobre su organización encontremos mecanismos de la red que subyacen la cognición y el comportamiento.

En el caso del conectoma, los nodos representan regiones del cerebro y las aristas representan conexiones, éstas pueden ser estructurales o funcionales. Las **redes estructurales** usualmente son construidas a partir de resonancias magnéticas de tensor de difusión (DTI) a partir de las cuales se pueden seguir los tractos que conectan a una región con otra, si existe un tracto que una a dos regiones decimos que las regiones están conectadas. Las redes de conectividad funcional, en cambio, se construyen a partir de una sincronización de las series de tiempo de la señal BOLD, decimos que dos regiones están conectadas si su nivel de actividad tiene una correlación alta.

La **conectividad funcional** se refiere a la medida de coactivación de regiones del cerebro, es decir, a una relación estadística entre los niveles de activación neural en diferentes regiones a lo largo del tiempo. Cambios en estos patrones de correlación de actividad neural entre las regiones del cerebro son evidencia de que hay comunicación entre regiones.

Sporns [2013] nos explica cómo las conexiones estructurales son la base para conocer el funcionamiento integral del cerebro. Las conexiones estructurales permiten que los elementos neurales coordinen su actividad de manera que surjan estados dinámicos coherentes que soporten la cognición y el comportamiento. Esto lo hacen a partir de interacciones de segregación e integración.

Una vez que el flujo de información llega a ciertas regiones del cerebro ésta puede ser segregada o integrada. La **segregación funcional** consiste en *formar redes locales de regiones funcionalmente relacionadas* (o comunidades o módulos), cuya característica es que están densamente conectadas y fuertemente acopladas. La **integración funcional** se encarga de la comunicación global, es decir, *distribuye la información entre una comunidad y otra a través de hubs (condensadores)*, nodos altamente conectados [**Sporns, 2013**].

La primer subred formada por segregación la encontró **Greicius et al. [2003]** y se llama red por defecto (*Default Mode Network* DMN). Ésta es una colección de regiones cuya activación es mayor en ausencia de tareas cognitivas, soporta funciones sensoriales, motoras y cognitivas. Es parte de las redes de conectividad intrínseca o de estado de reposo (*Resting State Networks*,

mientras que los términos grafo o gráfica, vértice y arista suelen usarse para el modelo matemático.

RSN).

Las RSNs son sistemas a gran escala que tienen un carácter funcional distintivo y enlaces fuertes hacia dominios cognitivos específicos. Las relaciones cooperativas y competitivas entre las RSNs están relacionadas con resultados cognitivos. Por ejemplo, un aumento de la cooperación entre la DMN y una componente frontoparietal derecha específica del sistema de atención externo (EAS, *External Attention System*) está asociado con una rápida recuperación de la memoria [Fornito *et al.*, 2012].

Las RSNs reflejan interacciones funcionales que ocurren comunmente y que podrían representar una arquitectura intrínseca. Son también un rasgo característico de la arquitectura funcional en escalas de tiempo largas cuya modularidad estricta debe romperse y sus componentes reconfiguradas para completar tareas específicas.

En contraste existen otras redes cuya actividad aumenta durante una tarea cognitiva (*Task Positive Networks*), como la red Frontoparietal o la red Cingulo-opercular [Dosenbach *et al.*, 2007; Seeley *et al.*, 2007]. La actividad de estas redes además está anticorrelacionada con la DMN. La red frontoparietal se encarga de ajustar el inicio y la continuación de un comportamiento; mientras que la red cingulo-opercular está asociada con un estado de alerta tónico [Sadaghiani y D'Esposito, 2015; Posner, 2008].

Estas redes que se forman por segregación se conocen como ICNs (*intrinsic connectivity networks*), y coinciden con la conectividad anatómica ya conocida. Además, tienen una estructura similar tanto en estado de reposo como bajo la realización de una tarea. Se piensa que tienen relevancia funcional, pues están relacionadas con características individuales estables como coeficiente intelectual, personalidad y diferencias en cognición y comportamiento.

También se ha reportado que durante el reposo la conectividad de las redes funcionales alterna configuraciones pasando de altamente modulares a menos modulares; además no conservan una modularidad estricta, las componentes de un módulo se asocian con regiones de otro módulo y sus delimitaciones cambian. Durante la ejecución de una tarea, en cambio, las interacciones siguen patrones característicos [Mišić y Sporns, 2016].

Por ejemplo, durante una tarea de aprendizaje sensoriomotor los sistemas unimodales (visual y motor) se mantienen estables y se vuelven cada vez más autónomos, mientras que los sistemas multimodales polisensoriales se vuelven más flexibles, cediendo el control, gradualmente, a los

sistemas unimodales.

La posibilidad de que una área del cerebro pueda soportar varias funciones depende de su topología. Tareas constituidas por muchas funciones cognitivas solicitarán mayor actividad en áreas con muchas conexiones a varios sistemas, pero no en áreas conectadas homogéneamente.

1.25. La topología de la red

La conectividad del cerebro es un sistema complejo que puede describirse a través de la cuantificación de medidas topológicas de una red compleja. Existen medidas de segregación, integración, centralidad, resiliencia, etc. [Rubinov y Sporns, 2010] (ver capítulo 1.22.1). Las redes del cerebro están caracterizadas por tener estructuras de mundo pequeño, ser modulares, jerárquicas y tener concentradores o *hubs* que forman *club de los ricos*, es decir, una tendencia de los concentradores a conectarse preferentemente con otros concentradores.

Las medidas de segregación miden la formación de redes locales o módulos de regiones funcionalmente relacionadas. Estas medidas incluyen al coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*), la transitividad, la eficiencia local y la modularidad.

Las medidas de centralidad, como los concentradores, reflejan la importancia estructural de un vértice con respecto al resto de la red [Sporns *et al.*, 2007]. Las regiones con un valor alto en las medidas de centralidad pueden conectarse con otras regiones que están dentro de un módulo o interconectarse con regiones lejanas.

La eliminación de concentradores provinciales perturba la integración del cúmulo al que pertenecen y disminuye la segregación del resto de la red. La eliminación de concentradores provinciales desconecta cúmulos funcionales, haciéndolos más remotos y más distintos, lo cuál aumenta el índice de mundo pequeño.

1.26. La conectividad del cerebro durante el desarrollo

El estudio de las redes del cerebro que se forman en estado de reposo brindan información interesante sobre cómo evoluciona la activación coordinada entre regiones del cerebro a lo largo del desarrollo. Se piensa que una de las características de un sistema neural más capaz y maduro es la habilidad de integrar eficientemente procesamientos neuronales a través de regiones

cerebrales con funciones especializadas y ampliamente distribuidas para lograr una cognición compleja y control del comportamiento.

En un trabajo seminal [Fair et al. \[2007\]](#) probaron que la teoría de gráficas podía significativamente representar a las redes de conectividad intrínseca, ICNs. Observaron que dos ICNs estaban organizadas de manera diferente en niños, adolescentes y adultos. Las redes atribuidas al control cognitivo eran completamente reconocibles como redes modulares, con circuitos funcionalmente conectados hasta llegar a la adolescencia. Estos circuitos se asemejan a las redes observadas en adultos.

Más adelante este mismo grupo mostró que la adolescencia está caracterizada por una disminución de la correlación entre nodos cercanos, mientras que regiones cerebrales distantes se integran más fuertemente. Otra observación sobre la organización del cerebro humano es que es altamente eficiente para la transferencia de información entre regiones, es decir, tiene una arquitectura de *mundo pequeño*. Esto es, la red segregada en varias comunidades o subredes con un coeficiente de agrupamiento alto y conectadas por longitudes de camino cortas. Esta medida de ‘mundo pequeño’ aumenta después de la edad de 10 años junto con la eficiencia local.

1.27. Cambios en la conectividad del cerebro en patologías

El estudio de las redes funcionales en una patología contribuye al entendimiento del funcionamiento del cerebro. Por ejemplo, se puede hallar cuáles son los principios que altamente conservan la arquitectura de las redes cerebrales y cuáles son los cambios.

1.27.1. Alteraciones en las redes debidas a esquizofrenia

La esquizofrenia, por ejemplo, es considerada como una afección en la conectividad entre componentes de redes de gran escala del cerebro.

[Lynall et al. \[2010\]](#), al estudiar las redes de esquizofrenia en términos de métricas de conectividad y topológicas, la caracterizaron como redes menos integradas, con un perfil de conectividad funcional más diverso asociado a una configuración menos dominada por concentradores (*hubs*). Encontraron que la fuerza de la conectividad funcional en personas con esquizofrenia era menor, mientras que la diversidad de las conexiones funcionales era mayor que la de los voluntarios

sanos. Además las redes funcionales tenían las siguientes características topológicas: un agrupamiento y coeficiente de mundo pequeño reducido, había una menor probabilidad de encontrar concentradores (*hubs*), una mayor robustez, que sólo fue estadísticamente significativa, en ataques aleatorios (la robustez estaba anticorrelacionada con la fuerza, parámetros de integración global y el grado).

Mientras que Alexander-Bloch *et al.* [2013] encontraron que la fuerza de la conectividad funcional era menor, especialmente, a distancias cortas y, por lo tanto, la distancia de conexión global media en gráficas truncadas era significativamente más grande de lo normal. Este aumento en la distancia de conexión está asociado con un agrupamiento y modularidad menor y una eficiencia aumentada. Las diferencias significativas entre personas con esquizofrenia y sanas en el aumento de la distancia estaba asociado a nodos conectores de la corteza de asociación multimodal.

1.27.2. Alteraciones en las redes debidas a adicción

Estudios previos muestran cómo la configuración de estas redes puede variar debido a estímulos externos. Por ejemplo, Manza *et al.* [2018] reportaron que el uso de cannabis, así como la depresión y ansiedad resultan en una hiperactividad funcional en el cuerpo estriado, el núcleo estriado, el cerebro medio, (en donde se encuentra la *sustancia nigra* y los núcleos tegmentales ventrales), así como en el tallo cerebral y el tálamo lateral.

En un estudio en adolescentes con adicción a internet se encontró que la conectividad funcional inter-hemisférica de la red fronto-parietal derecha estaba disminuida, mientras que la conectividad intra-hemisférica de la red fronto-parietal izquierda estaba aumentada; en la corteza prefrontal dorsal medial (mPFC) de la red DMN anterior la conectividad funcional estaba reducida; y la conectividad funcional entre la red de saliencia y la DMN también estaba reducida.

Planteamiento del problema

La adolescencia es una etapa en la vida del ser humano en la que hay cambios hormonales, estructurales y conductuales, que moldean de manera retroactiva la estructura y conectividad del cerebro. Durante esta etapa hay un refinamiento de la inhibición activa del movimiento voluntario que podría variar por sexo además de por edad. Conocer los efectos que la pubertad conlleva sobre la conectividad de la red motora en cada sexo puede contribuir a entender si existen vulnerabilidades específicas de cada sexo a estresores adicionales.

Hipótesis

La adolescencia es una etapa de muchos cambios hormonales y conductuales importantes. Se busca si estos cambios también producen diferencias en los patrones de conectividad por sexo y edad, en una población control, sobre lo cual no hay suficiente evidencia. Se espera que un estresor adicional como adicción a inhalables, los cuales alteran las vías de señalización cerebral, produzcan cambios en la conectividad.

Objetivo General

Deteminar la actividad basal de la red motora en adolescentes de ambos sexos despiertos con ojos cerrados, por medio de análisis de redes construidas a partir de rsMRI.

Objetivos particulares

Caracterizar por sexo la red motora en tres poblaciones:

- Población control en la pubertad temprana con edades de 12 y 16 años.
- Población control con edades de 13, 14, 15, 16 y 17 años.
- Población con adicción a inhalables con edades de 13, 14, 15, 16 y 17 años.

Capítulo 2

Métodos

Análisis de las redes motoras de una población control

Se utilizó un subconjunto de la base de datos de *OpenNeuro* Dataset `ds004169:1.0.7` [Strike *et al.*, 2023], *Queensland Twin IMaging* (QTIM), cuya adquisición fue aprobada por el *Human Research Ethics Committees of the QIMR Berghofer Medical Research Institute, University of Queensland, and Uniting Health Care, Wesley Hospital*, en Australia. Se obtuvo consentimiento informado de los participantes, o de sus tutores en caso de ser menores de edad. El subconjunto que se seleccionó fue de aquellos participantes diestros que tuvieran 12 o 16 años, con un total de 107 sujetos, 50 de 12 años (22 hombres) y 57 de 16 (20 hombres).

2.1. Adquisición de las imágenes

Se utilizó un resonador de 4 Teslas Bruker Medspec. Se adquirieron imágenes estructurales en 3D con contraste T1 *T1-weighted* con las secuencia MPRAGE, tiempo de repetición TR = 1500 ms; tiempo de eco TE = 3.35 ms; tiempo de inversión TI = 700 ms; ángulo flip = 8°; campo de visualización (*field of view*) FOV = 230 mm³, tamaño del pixel 0.9 × 0.9 × 0.9 mm) [Strike *et al.*, 2019]. Las imágenes funcionales se adquirieron con un contraste T2* con secuencias eco de gradiente y ecoplanares (GE-EPI) (TR = 2100 ms; TE = 30 ms; ángulo flip = 90°; FOV = 230 × 230 mm, tamaño del pixel 3.6 × 3.6 mm 36 rebanadas de 3.0 mm con un hueco de 0.6 mm, 150 volúmenes, y un tiempo de resonancia total de 315 s) [Sinclair *et al.*, 2015]. Las secuencias fueron adquiridas bajo las indicaciones de permanecer en reposo con los ojos cerrados, no dormirse y no pensar en algo en particular.

2.2. Preprocesamiento

El preprocesamiento de las imágenes anatómicas y funcionales se realizó utilizando el software de fMRIPrep [Esteban *et al.*, 2019] en el contenedor para Docker (para una descripción completa de fMRIPrep ver 2.8.1).

2.2.1. Preprocesamiento anatómico

En la imagen T1, se corrigió la no uniformidad de la intensidad, se removió el cráneo y se utilizó como volumen de referencia. Se hizo una segmentación del tejido cerebral en líquido cefaloraquídeo (CSF), materia blanca (WM), y materia gris (GM) con `fast` [Zhang *et al.*, 2001] (FSL 5.0.9). Se hizo una transformación para pasar al espacio estándar *ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical template version 2009c* (MNI152NLin2009cAsym) [Fonov *et al.*, 2009].

2.2.2. Preprocesamiento funcional

Se generó un volumen de referencia con el cráneo removido, éste volumen fue corregistrado (con nueve grados de libertad) al volumen de referencia T1w usando `flirt` [Jenkinson y Smith, 2001]. Se estimaron los parámetros de movimiento con respecto al volumen de referencia (*Blood Oxygen Level Dependent* BOLD) usando `mcflirt` [Jenkinson *et al.*, 2002]. Las series de tiempo BOLD preprocesadas fueron remuestreadas al espacio estándar *MNI152NLin2009cAsym*. Se calcularon series de tiempo confusoras, como desplazamiento por marcos (*framewise displacement* FD) y derivadas estandarizadas de la raíz cuadrática media de la varianza sobre los voxels DVARS) usando `Nipype` [Gorgolewski *et al.*, 2011]. Adicionalmente, se extrajo un conjunto de regresores para permitir la corrección de ruido basado en componentes (*CompCor*) [Behzadi *et al.*, 2007] dentro de las máscaras de CSF, WM y de cerebro completo, así como para un conjunto de regresores fisiológicos.

2.3. Construcción de la red

Se utilizó el atlas de Power de 264 regiones de interés (ROIs) [Power *et al.*, 2011], el cual proporciona coordenadas en el espacio MNI a partir de las cuales se construyeron esferas de 5

mm. Utilizando el paquete `nilearn` [Abraham *et al.* \[2014\]](#) se extrajeron las series de tiempo utilizando variables confusoras de filtro pasa altos, movimiento, CSF y WM, y señal global.

Se calcularon las matrices de correlación de Pearson. Las matrices fueron truncadas a una densidad de 0.46, eliminando tanto enlaces débiles como negativos. Después de fijar una densidad para la red total se consideraron únicamente las regiones pertenecientes a las redes (o sistemas) Cerebelar (4 regiones), somatosensorial de la mano (30 regiones) y somatosensorial de la boca (5 regiones). La tabla 2-1 muestra las coordenadas seleccionadas del atlas de Power. El atlas completo se puede descargar [en esta liga](#).

Tabla 2-1: Coordenadas de las regiones del atlas de Power correspondientes a las redes cerebelar, somatomotora de la mano y de la boca.

Red	Nombre	Anatomía	x	y	z
Cerebelar	Cerebellum_6.L1	Cerebellum Exterior	-16	-65	-20
	Cerebellum_6.L2	Cerebellum Exterior	-32	-55	-25
	Cerebellum_6.R1	Cerebellum Exterior	22	-58	-23
	Vermis_6.1	Cerebellar Vermal Lobules I-V	1	-62	-18
	Precuneus.L1	Precuneus	-7	-52	61
	Cingulum_Post.L1	Supplementary Motor Cortex	-14	-18	40
	Supp_Motor_Area.L1	NA	0	-15	47
	Supp_Motor_Area.R1	Supplementary Motor Cortex	10	-2	45
	Paracentral_Lobule.L1	Precentral Gyrus Medial Segment	-7	-21	65

Continúa en la siguiente página

Tabla 2-1 – continuación de la página anterior

Red	Nombre	Anatomía	x	y	z
	Paracentral_Lobule.L2	Precentral Gyrus	-7	-33	72
	Postcentral.R1	Postcentral Gyrus	13	-33	75
	Parietal_Inf.L1	Postcentral Gyrus	-54	-23	43
	Precentral.R1	Precentral Gyrus	29	-17	71
	Precuneus.R1	Precuneus	10	-46	73
	Postcentral.L1	Postcentral Gyrus	-23	-30	72
	Precentral.L1	Precentral Gyrus	-40	-19	54
	Postcentral.R2	Superior Parietal Lobule	29	-39	59
	Postcentral.R3	Postcentral Gyrus	50	-20	42
Sensomotora	Postcentral.L2	Postcentral Gyrus	-38	-27	69
Mano	Precentral.R2	Postcentral Gyrus	20	-29	60
	Precentral.R3	Precentral Gyrus	44	-8	57
	Postcentral.L3	Superior Parietal Lobule	-29	-43	61
	Supp_Motor_Area.R2	Precentral Gyrus	10	-17	74
	Postcentral.R4	Postcentral Gyrus	22	-42	69
	Postcentral.L4	NA	-45	-32	47
	Postcentral.L5	Postcentral Gyrus	-21	-31	61

Continúa en la siguiente página

Tabla 2-1 – continuación de la página anterior

Red	Nombre	Anatomía	x	y	z
	Paracentral_Lobule.L3	Precentral Gyrus	-13	-17	75
	Precentral.R4	Precentral Gyrus	42	-20	55
	Precentral.L2	Precentral Gyrus	-38	-15	69
	Parietal_Sup.L1	Postcentral Gyrus	-16	-46	73
	Paracentral_Lobule.R1	NA	2	-28	60
	Supp_Motor_Area.R3	Precentral Gyrus Medial Segment	3	-17	58
	Precentral.R5	Postcentral Gyrus	38	-17	45
	Postcentral.R5	NA	47	-30	49
	Postcentral.L6	Precentral Gyrus	-49	-11	35
	Insula.R1	Posterior Insula	36	-9	14
Sensomotora	Postcentral.R6	Precentral Gyrus	51	-6	32
Boca	Postcentral.L7	Postcentral Gyrus	-53	-10	24
	Postcentral.R7	Postcentral Gyrus	66	-8	25

A esta subred se le calcularon tres medidas topológicas: fuerza, influencia [Joyce *et al.*, 2010] y concentrador (*hubness*) [van den Heuvel *et al.*, 2010]. Estas medidas están descritas en el apéndice 1.22.1.

Las medidas con pesos explican la heterogeneidad de las correlaciones dentro de la topología

de la red. Una vez que se calculó la fuerza para la red de 39 nodos, se recalculó para las subredes formadas por las regiones a la izquierda, y luego se recalculó para la derecha, de manera que el análisis de la red consistió en un cálculo de la fuerza bilateral y la fuerza por hemisferio. Después se repitió el análisis bilateral y por hemisferio para las subredes cerebelo-boca (9 regiones) y cerebelo-mano (34 regiones).

Las medidas de influencia y concentrador se calcularon únicamente para la red completa (39 nodos). La medida de influencia para cada grupo se consideró como la suma del valor de influencia del nodo a lo largo de todos los sujetos. En este trabajo se consideró que un concentrador en el grupo era aquel que tenía una puntuación mayor o igual a 2 y al menos en el 45% de la población del grupo.

2.4. Análisis estadístico

Los valores de fuerza se usaron para calcular el estimador de la densidad del núcleo (*Kernel Density Estimate*) de cada población: hombres de 12 ($n = 22$) y 16 años $n = 20$ y mujeres de 12 ($n = 28$) y 16 años ($n = 37$). El KDE estima la verosimilitud de que una variable aleatoria continua (en este caso la fuerza del nodo) esté en un conjunto particular de valores y da información acerca del seso y multimodalidad de los datos. La KDE se calculó usando la función de R `density`, con un núcleo Gaussiano y un ancho de banda $h = 0.9 \min(\sigma, R/1.34)n^{-1/5}$, donde σ corresponde a la desviación estándar y R representa el rango intercuartil [Silverman, 1986]. La diferencia entre la densidad estimada de cada grupo se determinó con una prueba de Kolmogorov-Smirnov y se dan los valores del estadístico D y el valor p. El estadístico D reporta la diferencia máxima entre las distribuciones acumuladas de los datos comparados. Los valores p fueron corregidos por comparaciones múltiples con el método de tasa de descubrimientos falsos (*false discovery rate* FDR) [Benjamini y Hochberg, 1995].

Análisis de las redes motoras de la población de inhalables

2.5. Criterios de selección de la población con adicción a inhalables

El uso de inhalables fue caracterizado por entrevistas estructuradas. Los consumidores de inhalables tuvieron un diagnóstico de un trastorno por consumo de sustancias leve o moderado de acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadístico para Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* DSM-V). Todos los participantes habían sido consumidores sistemáticos de inhalables (más de tres veces a la semana) por al menos un año. La mayoría eran policonsumidores de drogas con un uso preferente por los inhalables. Reportaron el uso de 'thinner', acetona, gasolina, pintura, desodorante y pegamento. Los participantes estaban en la primer semana de remisión bajo tratamiento farmacológico para minimizar el efecto de estos compuestos en desempeño cognitivo y acoplamiento neurovascular en el cerebro.

Ninguno tuvo un historial de nacimiento prematuro, peso de nacimiento menor a 2.5 Kg, ni tuvo trastornos neurológicos, de acuerdo con una entrevista de neurodesarrollo hecha a los padres.

2.6. Criterios de exclusión

IQ <70 (discapacidad intelectual)

falta de un entorno familiar para evitar situaciones de abandono familiar y carencia de vivienda

discapacidades sensoriales o motoras

criterios que evitaran la adquisición de resonancia magnética como implantes metálicos, embarazo o claustrofobia

2.7. Características de la población con adicción a inhalables

Las características de la población con adicción a inhalables y sus controles se listan en la tabla 2-2. La tabla 2-3 además provee la información sobre otras sustancias consumidas por los jóvenes adictos.

	ISAD	Ctrl	p-valor
Edad, Años	15.23 \pm 1.36	15.07 \pm 1.41	0.71
Sexo, hombres <i>n</i>	24	19	0.157
Educación, Años	8.10 \pm 1.12	9.90 \pm 1.42	0.00
IQ	81.67 \pm 8.71	108.33 \pm 12.53	0.001

Tabla 2-2: Características demográficas del grupo de Transtorno por Adicción a Inhalables y Controles

Policonsumo	
Sustancia	<i>n</i>
Marihuana	10
Cocaina	5
Anfetaminas	1
Marihuana, Cocaina, anfetaminas	2

Tabla 2-3: Policonsumo del grupo de Transtorno por Adicción a Inhalantes. Únicamente 12 sujetos consumían exclusivamente inhalables.

Esta población fue reducida a 18 hombres y 6 mujeres en la población de adictos y 11 hombres y 9 mujeres en la población control. Los adictos seleccionados fue por la calidad de sus resonancias y para conservar el mayor número de sujetos antes cuya red no se desconectara antes de tener valores negativos.

sexo	edad					total
	13	14	15	16	17	
hombres	4	3	1	7	3	18
controles	3	3	1	2	2	11
mujeres	1	1	2	1	1	6
controles	1	1	2	3	2	9

Tabla 2-4: Distribución de las edades en la población final

Resonador Siemens Magnetom Skyra de 3T con antena de 64 canales

T1 secuencia 3DMPRAGE con TR/TE=2200ms/2.45ms, tamaño del voxel de $1 \times 1 \times 1\text{mm}^3$.
rest secuencia multibanda TR/TE/Ángulo Flip= 720ms/29s/44° y 48 rebanadas, con un factor de aceleración 8, una matriz de 82×82 , FOV=268mm, tamaño del voxel $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$, con una duración de 6min (500 volúmenes)

2.8. Preprocesamiento de las series de tiempo

2.8.1. fMRIPrep

El preprocesamiento se realizó utilizando *fMRIPrep* 1.5.2 (Esteban *et al.* [2018b]; Esteban *et al.* [2018a]; RRID:SCR_016216), basado en *Nipype* 1.3.1 (Gorgolewski *et al.* [2011]; Gorgolewski *et al.* [2018]; RRID:SCR_002502).

Preprocesamiento de datos anatómicos La imagen con contraste T1 (T1w) fue corregida por la no-uniformidad de la intensidad (INU) con `N4BiasFieldCorrection` [Tustison *et al.*, 2010], distribuido con ANTs 2.2.0 [Avants *et al.*, 2008, RRID:SCR_004757], y usado como T1w-*reference* a lo largo del flujo de trabajo. Después a T1w-*reference* se le removió el cráneo con una implementación de *Nipype* del flujo de trabajo de `antsBrainExtraction.sh` de ANTs, usando OASIS30ANTs como modelo.

La segmentación del tejido cerebral: líquido cefalorraquídeo (CSF), materia blanca (WM) y materia gris (GM) fue realizada en el T1w *brain-extracted* (al que se le removió el cráneo) usando `fast` [FSL 5.0.9, RRID:SCR_002823, Zhang *et al.*, 2001].

La normalización espacial basada en volumen al espacio estándar (MNI152NLin2009cAsym) se realizó por medio de un registro no lineal con `antsRegistration` (ANTs 2.2.0), usando versiones del T1w de referencia y el modelo sin cráneo. [Fonov *et al.* [2009], RRID:SCR_008796; TemplateFlow ID: MNI152NLin2009cAsym].

Preprocesamiento de datos funcionales Para cada uno de las series BOLD encontradas para cada sujeto, se realizó el siguiente preprocesamiento. Primero, un volumen de referencia y su versión sin cráneo fueron generados usando una metodología usual en *fMRIprep*. Luego la referencia BOLD fue corregistrada al T1w de referencia usando `flirt` [FSL 5.0.9, Jenkinson y Smith, 2001] con una función de costo de registro basado en la frontera [Greve y Fischl, 2009]. El corregistro fue configurado con nueve grados de libertad para balancear las distorsiones restantes en la referencia BOLD. Los parámetros de movimiento de la cabeza con respecto al volumen BOLD de referencia (matrices de transformación, y seis parámetros de rotación y traslación correspondientes) fueron estimados antes de usar algún filtrado espacio temporal usando `mcflirt` [FSL 5.0.9, Jenkinson *et al.*, 2002]. Las series de tiempo BOLD (incluyendo la corrección rebanada de tiempo cuando aplicada) fueron remuestreadas en su espacio nativo original aplicando las transformaciones para corregir movimientos de la cabeza. Estas series de tiempo BOLD remuestreadas serán llamadas *BOLD preprocesado en el espacio original* o simplemente *BOLD preprocesado*. Las series de tiempo BOLD remuestreadas en el espacio estándar, generaron un *corrida BOLD preprocesada en espacio* [*'MNI152NLin2009cAsym'*] Primero, un volumen de referencia y su versión sin cráneo fueron generadas usando la metodología habitual de *fMRIprep*. Muchas series de tiempo confusoras fueron calculadas basadas en el *BOLD preprocesado*: desplazamiento respecto al marco (*framewise displacement*, FD), DVARS y tres señales globales a lo largo de las regiones. FD y DVARS se calculan para cada corrida funcional, ambas usando las implementaciones en *Nipype* [siguiendo las definiciones de Power *et al.*, 2014]. Las tres señales globales fueron extraídas con el CSF, la WM y las máscaras de cerebro-entero. Adicionalmente, un conjunto de regresores fisiológicos se extrajeron para permitir corrección por ruido basado en componentes. [*CompCor*, Behzadi *et al.*, 2007]. Se estimaron las componentes principales después del filtro pasa altos del las series de tiempo del *BOLD preprocesado* (usando un filtro de cosenos discreto con

un corte de 128s) para las dos variantes *CompCor*: temporal (tCompCor) y anatómica (aCompCor). Las componentes tCompCor son calculadas a partir de los primeros voxels variables del 5% dentro de una máscara cubriendo las regiones subcorticales. Esta máscara subcortical es obtenida erosionando fuertemente la máscara del cerebro, lo cual asegura que no incluye regiones corticales de GM. Para las aCompCor, las componentes son calculadas dentro de la intersección de la máscara antes mencionada y la unión de las máscaras de CSF y WM calculadas en el espacio T1w, después de su proyección al espacio nativo de cada corrida funcional (usando la transformación inversa BOLD-a-T1w). Para cada descomposición CompCor, las componentes k con los valores singulares más grandes son retenidas, de manera que las series de tiempo de las componentes retenidas son suficientes para explicar el 50 por ciento de la varianza a través de la máscara (CSF, WM, combinada o temporal). Las componentes restantes dejan de ser consideradas. Los estimadores de movimiento de cabeza calculadas en el paso de corrección también fueron colocadas dentro de los archivos de los confusores correspondientes. Las series de tiempo confusoras derivadas de los estimados del movimiento de la cabeza y señales globales fueron expandidos con la inclusión de derivadas temporales y términos cuadráticos para cada uno [Satterthwaite *et al.*, 2013]. Los marcos que excedieron el umbral de 0.5mm FD o 1.5 DVARS estandarizadas fueron anotadas como valores atípicos de movimiento. Todos los remuestreos fueron realizados con *un paso de interpolación único* componiendo todas las transformaciones pertinentes (i.e. matrices de transformación, corrección de propensión de distorsión cuando está disponible, y correcciones con espacios anatómicos y de salida). Remuestreos reticulados (volumétricos) fueron realizados utilizando `antsApplyTransforms` (ANTs), configurados con la interpolación Lanczos para minimizar los efectos de suavizado de otros núcleos [Lanczos, 1964]. Remuestreos no reticulados (de superficie) fueron realizados utilizando `mri_vol2surf` (FreeSurfer).

Muchas operaciones internas de *fMRIPrep* usan *Nilearn* 0.5.2 [Abraham *et al.*, 2014, RRID:SCR_001362], principalmente dentro del procesamiento funcional. Más detalles del proceso se encuentran en [la sección que corresponde al flujo de trabajo en la documentación de *fMRIPrep*](#).

2.8.2. xcpEngine

xcpEngine¹, utiliza rutinas de procesamiento de imágenes autocontenidos. En esta sección el analito (*analyte*) se refiere a la imagen principal del cerebro. En un módulo de xcpEngine, el analito puede ser procesado para filtrarlo o quitarle ruido, o para producir otro conjunto de datos llamado derivado, que a su vez puede ser reutilizado para producir otros derivados.

Procesamiento de imágenes funcionales

Los módulos que procesan el analito para datos funcionales.

confound2: Genera una matriz de series de tiempo para hacer una regresión confusora. Soporta los modelos de remoción de ruido más frecuentemente usados, incluyendo parámetros de realineación, series de tiempo basadas en tejido, series de tiempo derivadas de PCA, la señal global y expansiones temporales.

regress: Ejecuta una regresión confusora. Suprime cualquier volumen marcado como de mala calidad. Incorpora filtros temporales y espaciales.

Derivados funcionales

Los módulos que generan mapas derivados a partir de datos funcionales son:

prestats: Antes era un módulo general para preprocesamiento funcional. Su funcionalidad está ampliamente implementada en fMRIPrep.

task: realiza un procesamiento con FSL FEAT

reho: calcula la homogeneidad regional por voxeles

alff: calcula la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia a lo largo de los voxeles

Registro

Se refiere a los módulos que generan transformaciones entre espacios de coordenadas diferentes, o que aplican esas transformaciones.

¹[más información sobre xcpEngine en esta liga](#)

struct: calcula las transformaciones entre una imagen anatómica de alta resolución y una imagen template representando un espacio de coordenadas estándar usando un algoritmo de alto rendimiento SyN.

norm: aplica las transformaciones requeridas (calculadas por **struct**) para mover todos los mapas derivados del espacio nativo del sujeto a un espacio de coordenadas estándar.

Cuantificación regional

roiquant: Usa los atlas o parcelaciones dados para calcular, para cada derivado por voxel, un valor para cada región de interés en cada atlas del cerebro o parcelación. Convierte los derivados por voxel en derivados regionales.

Aspectos del conectoma y redes

fcon: Calcula la conectividad funcional entre cada par de regiones en cada atlas del cerebro o parcelación para producir una matriz de adyacencia para el conectoma funcional. Calcula la conectividad funcional estática (*static FC*) usando correlación de Pearson.

Evaluación de la calidad

QCFC: *Quality Assesment for Functional Connectivity* Genera gráficos por voxel, medidas QC-FC, y estimadores QC-FC de la dependencia en la distancia para facilitar diagnósticos por contaminación relacionada con movimiento y evaluar la eficacia de la remoción del ruido.

Selección

Se eligió el atlas de 264 nodos de Power [Power *et al.*, 2011]. Se calculó el valor promedio dentro de una parcelación del atlas de Power. La conectividad funcional entre cada par de nodos del atlas se calculó por medio de la correlación de Pearson, a partir de la cuál se produjo una matriz de adyacencia para representar el conectoma funcional.

2.8.3. Análisis de la red

Se tomaron únicamente los nodos de las subredes (también llamados sistemas) ‘Sensory/Somatomotor Hand’, ‘Sensory/Somatomotor Mouth’ y ‘Cerebellar’. Se quitaron seis regiones del sistema ‘Sensory/Somatomotor Hand’ que faltaban en varios de los sujetos, quedando así una matriz de 33×33 . Las matrices de todos los sujetos fueron truncadas para tener una densidad de conexión de 0.38%. Se eligió esta densidad para que las redes de todos los sujetos tuvieran una sola componente, a densidades menores las matrices de la población ISAD empezaba a desconectarse. A partir de esta matriz de adyacencia para cada sujeto se construyó una red. Se calcularon 24 medidas de la red, entre ellas, la longitud de camino característico y la eficiencia nodal pesada.

2.8.4. Estadística

Un análisis exploratorio a partir de regresiones lineales simples se realizó con el software `brainGraph 3.0.0` [Watson *et al.*, 2018]. Se realizó una corrección por comparaciones múltiples con el método de tasa de descubrimientos falsos (*false discovery rate*, FDR [Benjamini y Hochberg, 1995]) con un valor p de corte de 0.05 en cada caso. Las medidas de longitud de camino característico y eficiencia nodal tuvieron la mayor cantidad de regiones estadísticamente significativas: Cingulum_Post.L1, Supp_Motor_Area.L1, Postcentral.L3, Precentral.R5 del sistema ‘Sensory/Somatomotor Hand’ en las que los controles tuvieron valores más altos que la población ISAD (en longitud de camino característico) y Cingulum_Post.L1, Postcentral.L3, Precentral.R5 e Insula.R1, en las que la población ISAD tuvo valores mayores que los controles (en eficiencia nodal).

Previo a la corrección por comparaciones múltiples, el área Cerebellum_6.R1 aparecía en 12 de las 24 medidas comparadas. Ésto dirigió la atención hacia la subred cerebelar.

Se realizó un estudio caso por caso entre un participante de la población ISAD y un control pareado por edad y sexo. Para la comparación, los valores de eficiencia global fueron normalizados con el control. Las comparaciones realizadas fueron:

- niños de 13 años con 12 y 60 meses de consumo, contra sus respectivos controles,
- hombres de 16 años con 12, 24 y 48 meses de abuso de inhalables, contra sus respectivos controles y

- una niña de 13 años y un joven de 16 años cada uno con 24 meses de abuso de inhalables y una joven de 15 años y uno de 16, cada uno con 48 meses de abuso de inhalables.

Capítulo 3

Resultados

Resultados sobre controles y red motora

En esta sección se reportan los resultados que se encontraron al hacer las comparaciones entre las redes de hombres y mujeres de 12 y 16 años de la población control de la base de datos de gemelos en Queensland Australia, obtenida en *OpenNeuro* como *Queensland Twin IMaging* (QTIM) Dataset `ds004169:1.0.7` [Strike *et al.*, 2023].

Las figuras muestran representaciones visuales representativas de las redes cerebrales, y las gráficas muestran las comparaciones entre las distribuciones de los valores de la fuerza de cada población.

3.1. Diferencias en la red motora entre hombres y mujeres por edad

La Figura 3-1 muestra la comparación entre la fuerza de los nodos por sexo y edad utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se ven diferencias entre hombres y mujeres a los 12 años, pero no a los 16. Los nodos mostrados pertenecen al atlas de Power y se limita a las regiones de las redes cerebelar y somatosensoriales de la mano y boca (las 39 regiones que se señalaron en la tabla 2-1).

La Figura 3-1A, muestra vistas coronales representativas de la conectividad de entre hombres y mujeres a los 12 y 16 años. En la Figura B se pueden ver las distribuciones de la fuerza de los enlaces entre pares de nodos de la red motora; la línea sólida representa la distribución de los hombres, mientras que la línea punteada la de las mujeres. Podemos ver que los valores de

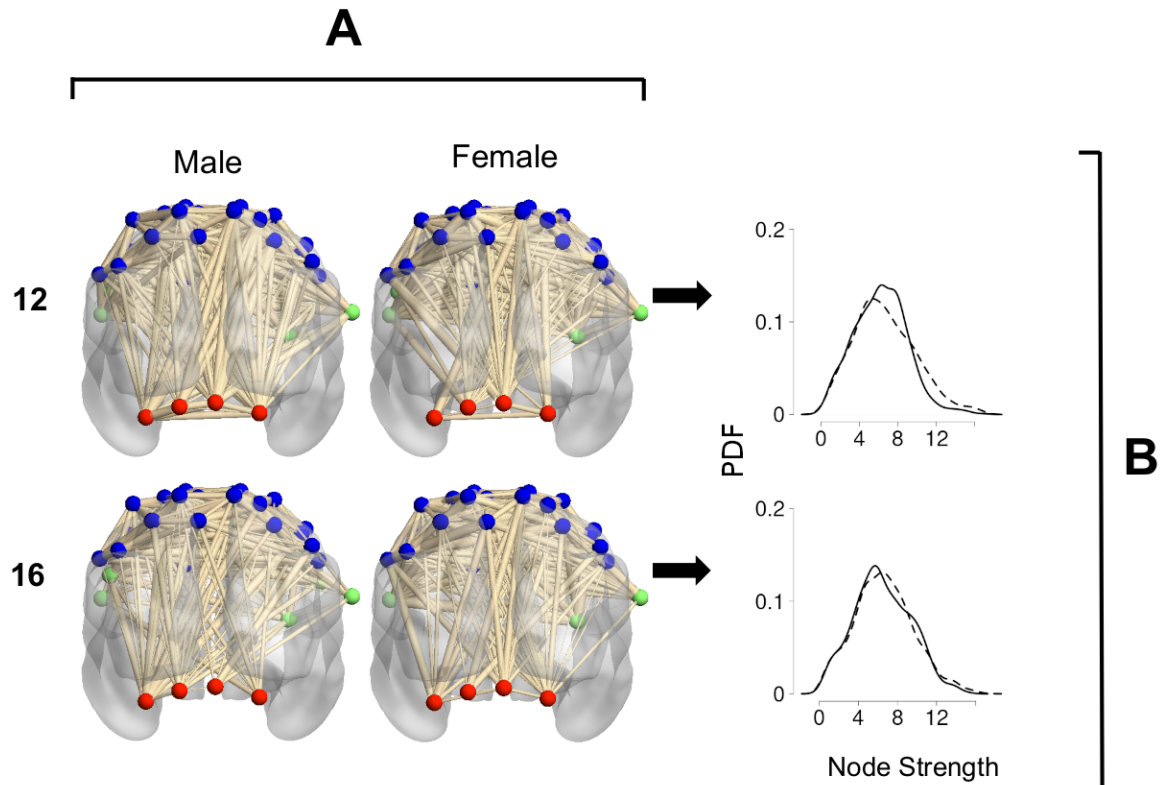


Figura 3-1: **Diferencias en la red motora entre hombres y mujeres por edad.** **A.** Vista coronal de la red motora de controles representativos de cada edad. **B.** Las curvas representan la estimación de la densidad del núcleo de la fuerza de los nodos de hombres de 12 años ($n = 22$, línea sólida) y de mujeres de la misma edad ($n = 28$, línea punteada), con diferencias significativas ($D = 0.141$, *valor p* = 0.0001). Estimaciones de la densidad del núcleo de hombres y mujeres de 16 años, sin diferencias significativas $n = 37$ ($D = 0.078$, *valor p* = 0.0779). Las esferas azules pertenecen a la red somatomotora de la mano, las verdes a la red somatomotora de la boca y las rojas a las de la red cerebelar.

la fuerza en ambas poblaciones toma valores entre 0 y 12. En el caso de las mujeres hay un máximo en la distribución de las fuerzas cerca del valor 4, mientras que en los hombres es más cercano al valor 8; sin embargo, después del máximo las mujeres tienen más valores acumulados en valores de la fuerza alrededor de 12. A los 12 años, la diferencia entre la distribución de la fuerza entre sexos es significativa ($D = 0.141$, *valor p* = 0.0001); mientras que a los 16 no hubo diferencias estadísticamente significativas ($D = 0.078$, *valor p* = 0.0779).

3.2. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red motora en hombres de 12 y 16 años

La Figura 3-2A muestra visualizaciones coronales, y sagital izquierda y derecha de una red representativa de hombres de 12 años ($n = 22$), en el primer renglón y de hombres de 16 años ($n = 20$) en el segundo renglón. Las flechas horizontales señalan la comparación de la fuerza entre el hemisferio izquierdo (línea sólida) y el hemisferio derecho (línea punteada).

La Figura 3-2B muestra la comparación entre la fuerza de las regiones del hemisferio izquierdo (línea sólida) vs las regiones del hemisferio derecho (línea sólida) en cada edad. Los valores de las distribuciones están entre 0 y 8. A los 12 años, el hemisferio izquierdo tiene más valores de la fuerza alrededor de 3 y luego cae abruptamente con pocos valores de fuerza entre 5 y 8; en cambio el hemisferio derecho tiene valores de la fuerza alrededor de 4 y no cae tan abruptamente. El hemisferio derecho tiene más valores de la fuerza mayores que el hemisferio izquierdo ($D = 0.193$, *valor p* < 0.0001). A los 16 años los valores del hemisferio izquierdo tienen una meseta que se extiende del valor 2 al 5, mientras que el hemisferio derecho tiene un pico alrededor del valor 3, la diferencia es significativa ($D = 0.143$, *valor p* = 0.0001).

La Figura 3-2C muestra las comparaciones entre los valores de la fuerza de la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho a los 12 (línea sólida) contra los valores a los 16 años (línea punteada). Hubo diferencias en cada comparación. La red bilateral toma valores entre 0 y 12; mientras que las redes por hemisferio entre 0 y 8. Entre los 12 y 16 años se ve que hay un reacomodo de la fuerza de las conexiones.

A los 12 años, en la red bilateral hay más valores con fuerza alrededor del valor 8, que a los 16 se desplazan y forman dos picos donde se concentran los valores, uno alrededor de 4 y otro

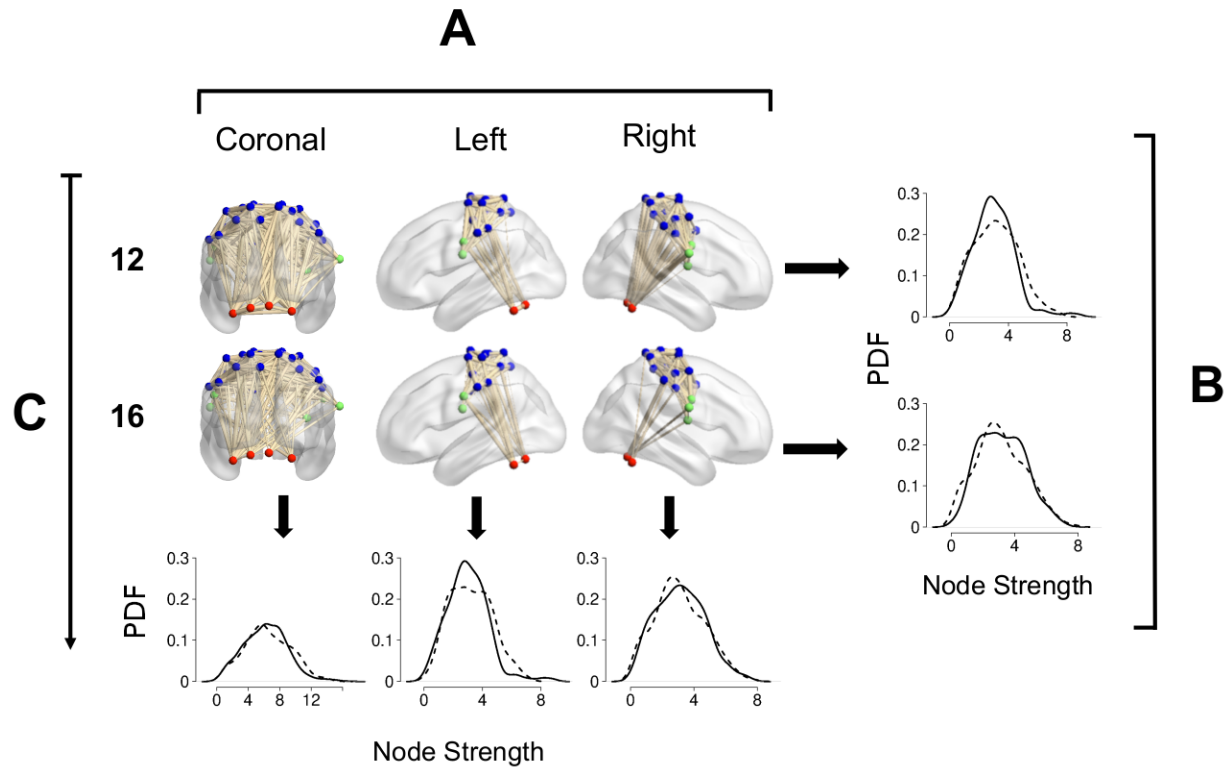


Figura 3-2: **Asimetría en la fuerza nodal en la red motora en hombres.** **A** Vistas coronal y sagital izquierda y derecha de la red motora. **B.** Las curvas señaladas por las flecha horizontales indican la comparación entre la fuerza de las regiones en el hemisferio izquierdo (línea sólida) y derecho (línea punteada). A los 12 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.193$, *valor p* < 0.0001). A los 16 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.143$, *valor p* = 0.0001). **C.** Las curvas que siguen las flechas verticales indican la comparación entre la fuerza de las regiones a los 12 (línea sólida) y 16 años (línea punteada) en la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho. Hubo diferencias en la fuerza nodal entre los 12 y los 16 años en la red bilateral, red del hemisferio izquierdo y red del hemisferio derecho, $D = 0.133$, *valor p* = 0.0003, $D = 0.188$, *valor p* < 0.0001 y $D = 0.100$, *valor p* = 0.0078, respectivamente.

alrededor de 10 ($D = 0.133$, $\text{valor } p = 0.0003$). La red del hemisferio izquierdo a los 12 años toma valores alrededor de 3 mientras que a los 16 se redistribuyen con unos valores alrededor de 3, y otros alrededor de 5 y con una cola más ancha a los 16, es decir, con valores mayores a los 16 ($D = 0.188$, $\text{valor } p < 0.0001$). En la red del hemisferio derecho a los 12 años toma valores alrededor de 4, mientras que a los 16 se redistribuye en tres grupos principales, una alrededor de un valor de la fuerza alrededor de 1, otro alrededor de 3 y el último alrededor de 5 ($D = 0.100$, $\text{valor } p = 0.0078$).

RESUMEN: *Hombres, red motora*

Comparación por hemisferios:

12 años lateralización derecha.

16 años lateralización derecha.

Cambio de los 12 a los 16 años:

- **Aumento** de los valores de la fuerza en las redes **bilateral** y del hemisferio **izquierdo**.
- **Disminución** de los valores de la fuerza en el hemisferio **derecho**.

3.3. Diferencias en la conectividad en la red motora en mujeres de 12 y 16 años

La Figura 3-3A muestra visualizaciones coronales, y sagital izquierda y derecha de una red representativa de mujeres de 12 años ($n = 28$), en el primer renglón y de mujeres de 16 años ($n = 37$) en el segundo renglón. Las flechas horizontales señalan la comparación de la fuerza entre el hemisferio izquierdo (línea sólida) y el hemisferio derecho (línea punteada).

La Figura 3-3B muestra la comparación entre la fuerza de las regiones del hemisferio izquierdo (línea sólida) vs las regiones del hemisferio derecho (línea sólida) en cada edad. Los valores de las distribuciones están entre 0 y 8. A los 12 años, el hemisferio izquierdo tiene más valores de la fuerza alrededor de 3 y luego tiene un segundo pico en 6; en cambio el hemisferio derecho tiene valores de la fuerza alrededor de 4. La prueba de Kolmogorov-Smirnov, confirma que el hemisferio izquierdo tiene más valores de la fuerza mayores que el hemisferio derecho ($D = 0.109$,

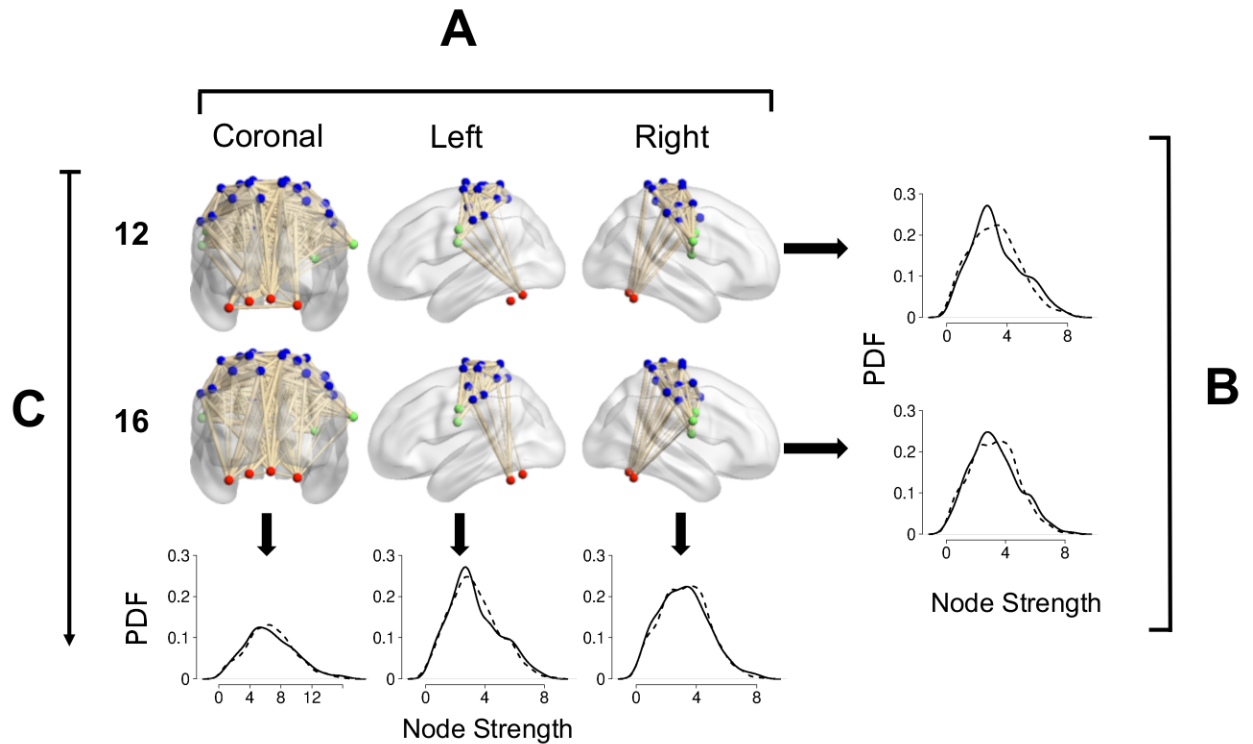


Figura 3-3: **Asimetría en la fuerza nodal en la red motora en mujeres.** **A** Vistas coronal y sagital izquierda y derecha de la red motora. **B.** Las curvas señaladas por las flecha horizontales indican la comparación entre la fuerza de las regiones en el hemisferio izquierdo (línea sólida) y derecho (línea punteada). A los 12 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.109$, *valor p* = 0.0109). A los 16 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.100$, *valor p* = 0.0155). **C.** Las curvas que siguen las flechas verticales indican la comparación entre la fuerza de las regiones a los 12 (línea sólida) y 16 años (línea punteada) en la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho. No hubo diferencias en la fuerza nodal entre los 12 y los 16 años en ninguna de las redes (*valor p* = 0.0862, *valor p* = 0.0732 y *valor p* = 0.0732, respectivamente).

$valor\ p = 0.0109$). A los 16 años, también el hemisferio derecho tiene valores de la fuerza mayores ($D = 0.100$, $valor\ p = 0.0155$).

La Figura 3-3C muestra las comparaciones entre los valores de la fuerza de la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho a los 12 (línea sólida) contra los valores a los 16 años (línea punteada). Hubo diferencias en cada comparación. La red bilateral toma valores entre 0 y 12; mientras que las redes por hemisferio entre 0 y 8. A diferencia de los hombres, en las mujeres no hubo diferencias significativas en los valores de la fuerza de los nodos entre los 12 y 16 años ($valor\ p = 0.0862$, $valor\ p = 0.0732$ y $valor\ p = 0.0732$, respectivamente).

RESUMEN: *Mujeres, red motora*

Comparación por hemisferios:

12 años lateralización derecha.

16 años lateralización derecha.

Cambio de los 12 a los 16 años:

- no hubo cambios significativos.

3.4. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-boca en hombres de 12 y 16 años

La Figura 3-4A se muestran visualizaciones coronales, y sagital izquierda y derecha de una red representativa de hombres de 12 años ($n = 22$), en el primer renglón y de hombres de 16 años ($n = 20$) en el segundo renglón. Las flechas horizontales señalan la comparación de la fuerza entre el hemisferio izquierdo (línea sólida) y el hemisferio derecho (línea punteada).

La Figura 3-4B muestra la comparación entre la fuerza de las regiones del hemisferio izquierdo (línea sólida) vs las regiones del hemisferio derecho (línea sólida) en cada edad. Los valores de las distribuciones están entre 0 y 2. A los 12 años, el hemisferio izquierdo tiene más valores de la fuerza entre 0 y 1, con un pico cercano a 0 y otro alrededor de 0.3; el hemisferio derecho tiene valores de la fuerza alrededor de 0.5 que cae lentamente hasta 2. El hemisferio derecho tiene valores de fuerza mayores que el izquierdo ($D = 0.422$, $valor\ p < 0.0001$). A los 16 años los

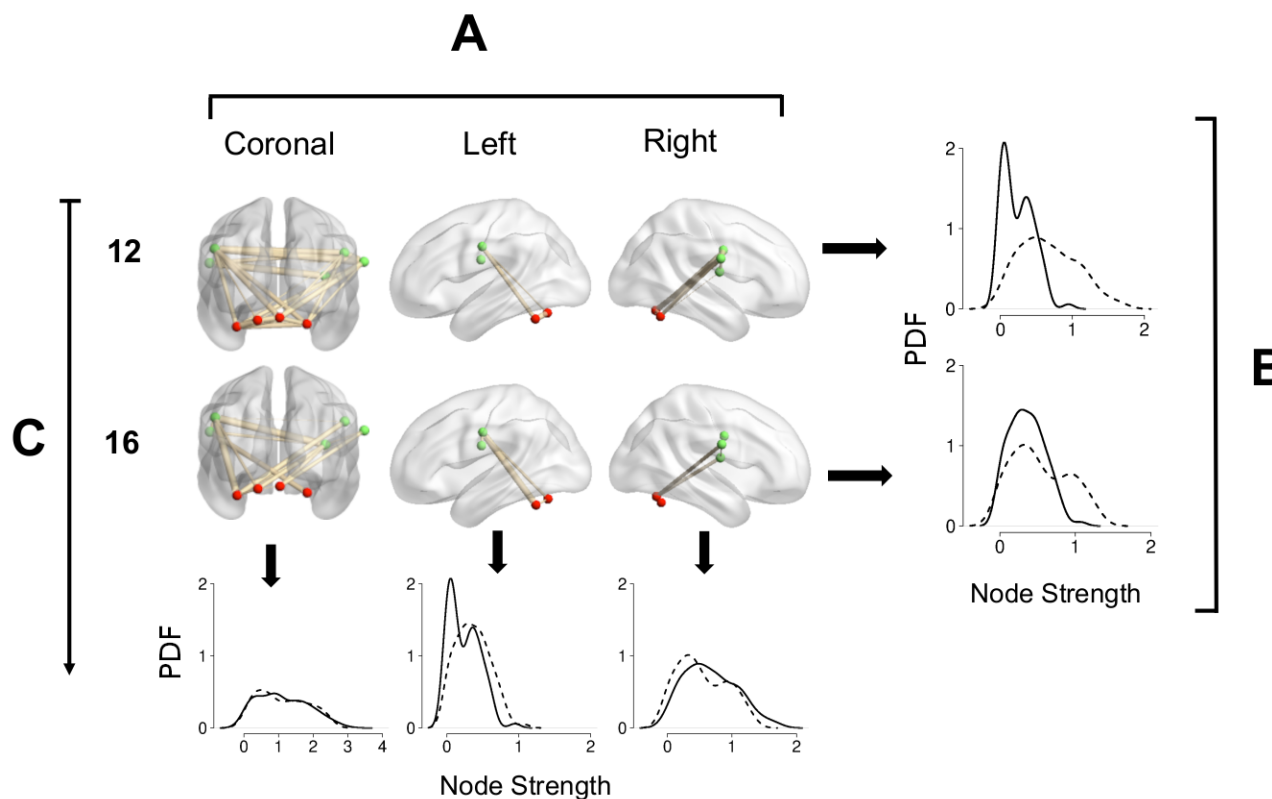


Figura 3-4: **Asimetría en la fuerza de los nodos de la red cerebello-boca en hombres.**

A Vistas coronal y sagital izquierda y derecha de la red cerebello-boca. **B.** Las curvas señaladas por las flecha horizontales indican la comparación entre la fuerza de las regiones en el hemisferio izquierdo (línea sólida) y derecho (línea punteada). A los 12 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.422$, *valor p* < 0.0001). A los 16 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.344$, *valor p* < 0.0001). **C.** Las curvas que siguen las flechas verticales indican la comparación entre la fuerza de las regiones a los 12 (línea sólida) y 16 años (línea punteada) en la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho. Hubo diferencias en la fuerza nodal entre los 12 y los 16 años en la red bilateral, red del hemisferio izquierdo y red del hemisferio derecho, $D = 0.117$, *valor p* = 0.0018, $D = 0.131$, *valor p* = 0.0003 y $D = 0.145$, *valor p* = 0.0001, respectivamente.

valores del hemisferio izquierdo están alrededor de 0.2; mientras que el derecho tiene dos picos uno alrededor de 0.2 y el segundo en 1.1 ($D = 0.344$, *valor p* < 0.0001).

La Figura 3-4C muestra las comparaciones entre los valores de la fuerza de la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho a los 12 (línea sólida) contra los valores a los 16 años (línea punteada). Hubo diferencias en cada comparación. La red bilateral toma valores entre 0 y 4; mientras que las redes por hemisferio entre 0 y 2. Entre los 12 y 16 años se ve que hay un reacomodo de la fuerza de las conexiones.

A los 12 años, en la red bilateral, los valores de la primera meseta están corridos hacia la derecha respecto a los valores a los 16 años ($D = 0.117$, *valor p* = 0.0018). La red del hemisferio izquierdo a los 12 años toma valores de la fuerza alrededor del valor 0, con un segundo pico alrededor de 0.2, que a los 16 se corren hacia la derecha, conservando el segundo pico, pero con una cola siempre por arriba de la curva a los 12 ($D = 0.131$, *valor p* = 0.0003). La red del hemisferio derecho a los 12 años toma valores alrededor de 0.5 con una cola ancha, mientras que a los 16 se forman dos grupos, uno alrededor de 0.3 y otro alrededor de 1 ($D = 0.145$, *valor p* = 0.0001).

RESUMEN: *Hombres, red cerebelo-boca*

Comparación por hemisferios:

12 años lateralización derecha.

16 años lateralización derecha.

Cambio de los 12 a los 16 años:

- **Aumento** de los valores de la fuerza en la red hemisferio **izquierdo**.
- **Disminución** de los valores de la fuerza en las redes **bilateral** y del hemisferio **derecho**.

3.5. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-boca en mujeres de 12 y 16 años

La Figura 3-5A se muestran visualizaciones coronales, y sagital izquierda y derecha de una red representativa de mujeres de 12 años ($n = 28$), en el primer renglón y de mujeres de 16 años

($n = 37$) en el segundo renglón. Las flechas horizontales señalan la comparación de la fuerza entre el hemisferio izquierdo (línea sólida) y el hemisferio derecho (línea punteada).

La Figura 3-5B muestra la comparación entre la fuerza de las regiones del hemisferio izquierdo (línea sólida) vs las regiones del hemisferio derecho (línea punteada) en cada edad. Los valores de las distribuciones están entre 0 y 2. A los 12 años, el hemisferio izquierdo tiene más valores de la fuerza entre 0 y 1; el hemisferio derecho tiene valores de la fuerza alrededor de 0.5 que cae lentamente hasta 2. El hemisferio derecho tiene valores de fuerza mayores que el izquierdo ($D = 0.326$, $valor p < 0.0001$). A los 16 años los valores del hemisferio izquierdo están entre 0 y 0.5; mientras que el derecho tiene dos picos uno alrededor de 0.2 y el segundo en 1 ($D = 0.391$, $valor p < 0.0001$).

La Figura 3-5C muestra las comparaciones entre los valores de la fuerza de la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho a los 12 (línea sólida) contra los valores a los 16 años (línea punteada). Hubo diferencias en cada comparación. La red bilateral toma valores entre 0 y 4; mientras que las redes por hemisferio entre 0 y 2. Entre los 12 y 16 años se ve que hay un reacomodo de la fuerza de las conexiones.

A los 12 años, en la red bilateral, hay un máximo alrededor de 0.5 que desciende lentamente; a los 16 años se forman dos grupos uno alrededor de 0.5 y otro alrededor de 2 ($D = 0.217$, $valor p < 0.0001$). La red del hemisferio izquierdo a los 12 años toma valores de la fuerza alrededor del valor 0.2, que a los 16 se corren hacia la derecha, conservando el segundo pico, formando una meseta con un pico en 0.6 ($D = 0.170$, $valor p < 0.0001$). La red del hemisferio derecho a los 12 años toma valores alrededor de 0.3 con una cola ancha, mientras que a los 16 se forman dos grupos, uno alrededor de 0.3 y otro alrededor de 1 ($D = 0.254$, $valor p < 0.0001$).

RESUMEN: *Mujeres, red cerebelo-boca*

Comparación por hemisferios:

12 años lateralización derecha.

16 años lateralización derecha.

Cambio de los 12 a los 16 años:

- **Aumento** de los valores de la fuerza en la red hemisferio **izquierdo**.

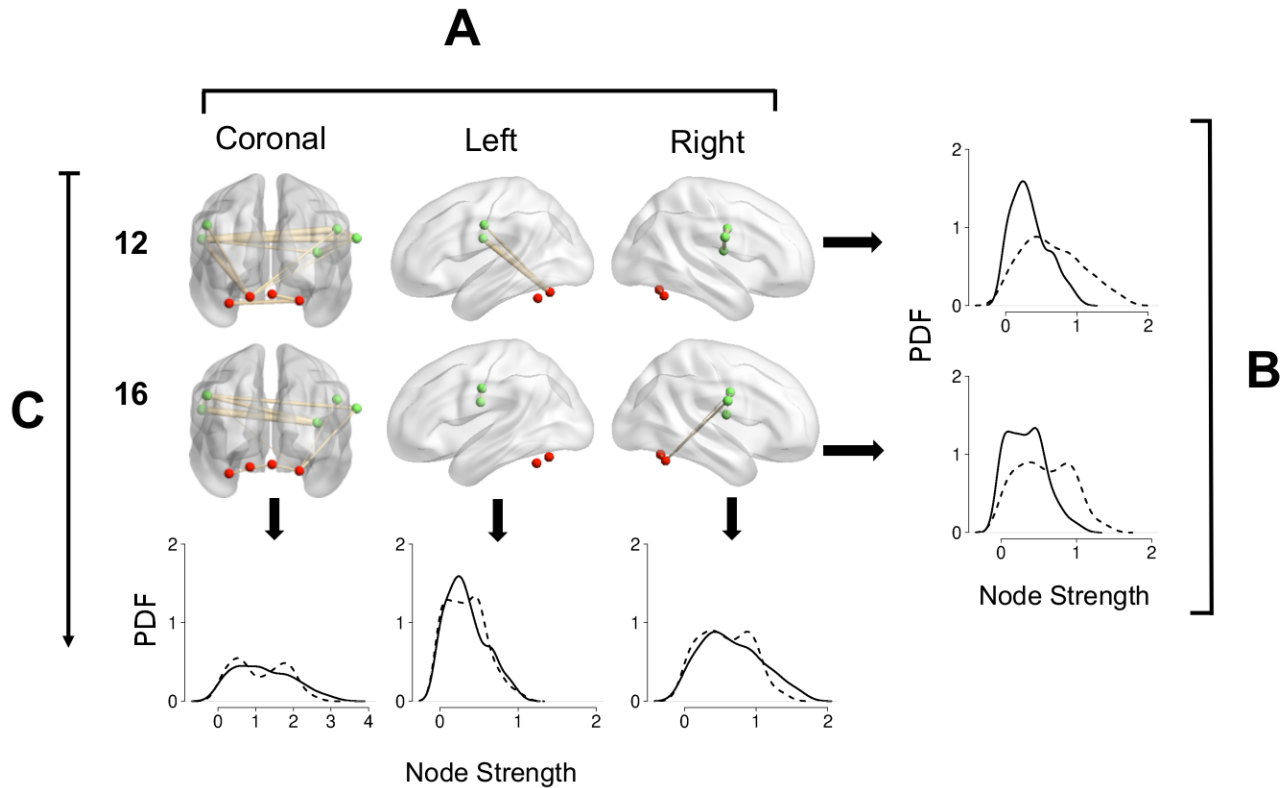


Figura 3-5: **Asimetría en la fuerza de los nodos de la red cerebello-boca en mujeres.** **A** Vistas coronal y sagital izquierda y derecha de la red motora. **B.** Las curvas señaladas por las flecha horizontales indican la comparación entre la fuerza de las regiones en el hemisferio izquierdo (línea sólida) y derecho (línea punteada). A los 12 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.326$, *valor p* < 0.0001). A los 16 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.391$, *valor p* < 0.0001). **C.** Las curvas que siguen las flechas verticales indican la comparación entre la fuerza de las regiones a los 12 (línea sólida) y 16 años (línea punteada) en la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho. Hubo diferencias en la fuerza nodal entre los 12 y los 16 años en la red bilateral, red del hemisferio izquierdo y red del hemisferio derecho, $D = 0.217$, *valor p* < 0.0001, $D = 0.170$, *valor p* < 0.0001 y $D = 0.254$, *valor p* < 0.0001, respectivamente.

- **Disminución** de los valores de la fuerza en las redes **bilateral** y del hemisferio **derecho**.

3.6. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-mano en hombres 12 y 16 años

La Figura 3-6A se muestran visualizaciones coronales, y sagital izquierda y derecha de una red representativa de hombres de 12 años ($n = 22$), en el primer renglón y de hombres de 16 años ($n = 20$) en el segundo renglón. Las flechas horizontales señalan la comparación de la fuerza entre el hemisferio izquierdo (línea sólida) y el hemisferio derecho (línea punteada).

La Figura 3-6B muestra la comparación entre la fuerza de las regiones del hemisferio izquierdo (línea sólida) vs las regiones del hemisferio derecho (línea sólida) en cada edad. Los valores de las distribuciones están entre 0 y 8. A los 12 años, en el hemisferio izquierdo los valores de la fuerza están alrededor de 3 y, aunque ligeramente, siempre está corrido a la derecha respecto al hemisferio derecho. El hemisferio derecho tiene valores de fuerza mayores que el izquierdo ($D = 0.211$, $valor p < 0.0001$). A los 16 años los valores del hemisferio izquierdo están alrededor del valor 4, siempre corrido a la derecha respecto al hemisferio derecho, que tiene un pico alrededor de 2 ($D = 0.152$, $valor p < 0.0001$).

La Figura 3-6C muestra las comparaciones entre los valores de la fuerza de la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho a los 12 (línea sólida) contra los valores a los 16 años (línea punteada). Hubo diferencias en cada comparación. La red bilateral toma valores entre 0 y 16; mientras que las redes por hemisferio entre 0 y 8. Entre los 12 y 16 años se ve que hay un reacomodo de la fuerza de las conexiones con más valores de fuerza mayores a los 16 años.

A los 12 años, en la red bilateral, hay un máximo alrededor de 6 que desciende abruptamente; a los 16 años se nota la formación de dos grupos uno con fuerzas alrededor del valor 6 y otro alrededor de 9 ($D = 0.250$, $valor p < 0.0001$). La red del hemisferio izquierdo a los 12 años toma valores de la fuerza alrededor del valor 3, que a los 16 se corren hacia la derecha, aunque la prueba de Kolmogorov-Smirnov confirma que a los 12 hay valores de la fuerza mayores ($D = 0.221$, $valor p < 0.0001$). La red del hemisferio derecho a los 12 años toma valores alrededor de 3, mientras que a los 16 se forman varios grupos, uno alrededor de 3 y otro alrededor de 5

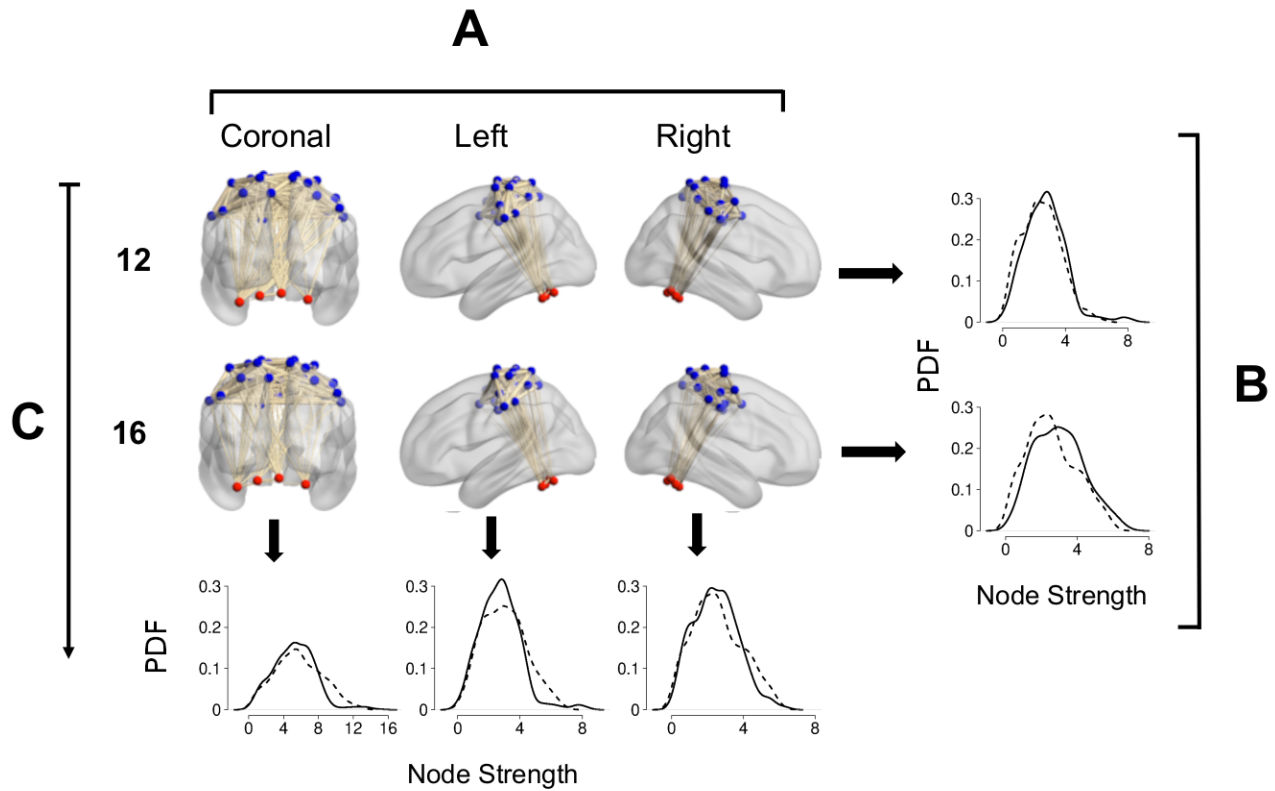


Figura 3-6: **Asimetría en la fuerza de los nodos de la red cerebello-mano en hombres.** **A** Vistas coronal y sagital izquierda y derecha de la red cerebello-boca. **B.** Las curvas señaladas por las flecha horizontales indican la comparación entre la fuerza de las regiones en el hemisferio izquierdo (línea sólida) y derecho (línea punteada). A los 12 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.211$, *valor p* < 0.0001). A los 16 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.152$, *valor p* < 0.0001). **C.** Las curvas que siguen las flechas verticales indican la comparación entre la fuerza de las regiones a los 12 (línea sólida) y 16 años (línea punteada) en la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho. Hubo diferencias en la fuerza nodal entre los 12 y los 16 años en la red bilateral, red del hemisferio izquierdo y red del hemisferio derecho, $D = 0.250$, *valor p* < 0.0001, $D = 0.221$, *valor p* < 0.0001 y $D = 0.121$, *valor p* = 0.0005, respectivamente.

($D = 0.121$, $valor p = 0.0005$).

RESUMEN: *Hombres, red cerebelo-mano*

Comparación por hemisferios:

12 años lateralización izquierda.

16 años lateralización izquierda.

Cambio de los 12 a los 16 años:

- **Aumento** de los valores de la fuerza en las redes **bilateral** y del hemisferio **derecho**.
- **Disminución** de los valores de la fuerza en la red y del hemisferio **izquierda**.

3.7. Diferencias en la conectividad de cada hemisferio en la red cerebelo-mano en mujeres de 12 y 16 años

La Figura 3-7A se muestran visualizaciones coronales, y sagital izquierda y derecha de una red representativa de mujeres de 12 años ($n = 28$), en el primer renglón y de mujeres de 16 años ($n = 37$) en el segundo renglón. Las flechas horizontales señalan la comparación de la fuerza entre el hemisferio izquierdo (línea sólida) y el hemisferio derecho (línea punteada).

La Figura 3-7B muestra la comparación entre la fuerza de las regiones del hemisferio izquierdo (línea sólida) vs las regiones del hemisferio derecho (línea sólida) en cada edad. Los valores de las distribuciones están entre 0 y 8. A los 12 años, en el hemisferio izquierdo los valores de la fuerza están alrededor de 3 y tiene un segundo pico alrededor del valor 6, mientras que el hemisferio derecho desciende abruptamente ($D = 0.115$, $valor p = 0.0028$). A los 16 años los valores del hemisferio izquierdo están alrededor de 3 siempre corrido a la derecha respecto al hemisferio derecho ($D = 0.152$, $valor p < 0.0001$).

La Figura 3-7C muestra las comparaciones entre los valores de la fuerza de la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho a los 12 (línea sólida) contra los valores a los 16 años (línea punteada). Hubo diferencias en cada comparación. La red bilateral toma valores entre 0 y 16; mientras que las redes por hemisferio entre 0 y 8. Entre los 12 y 16 años hay diferencias significativas en las redes por hemisferio.

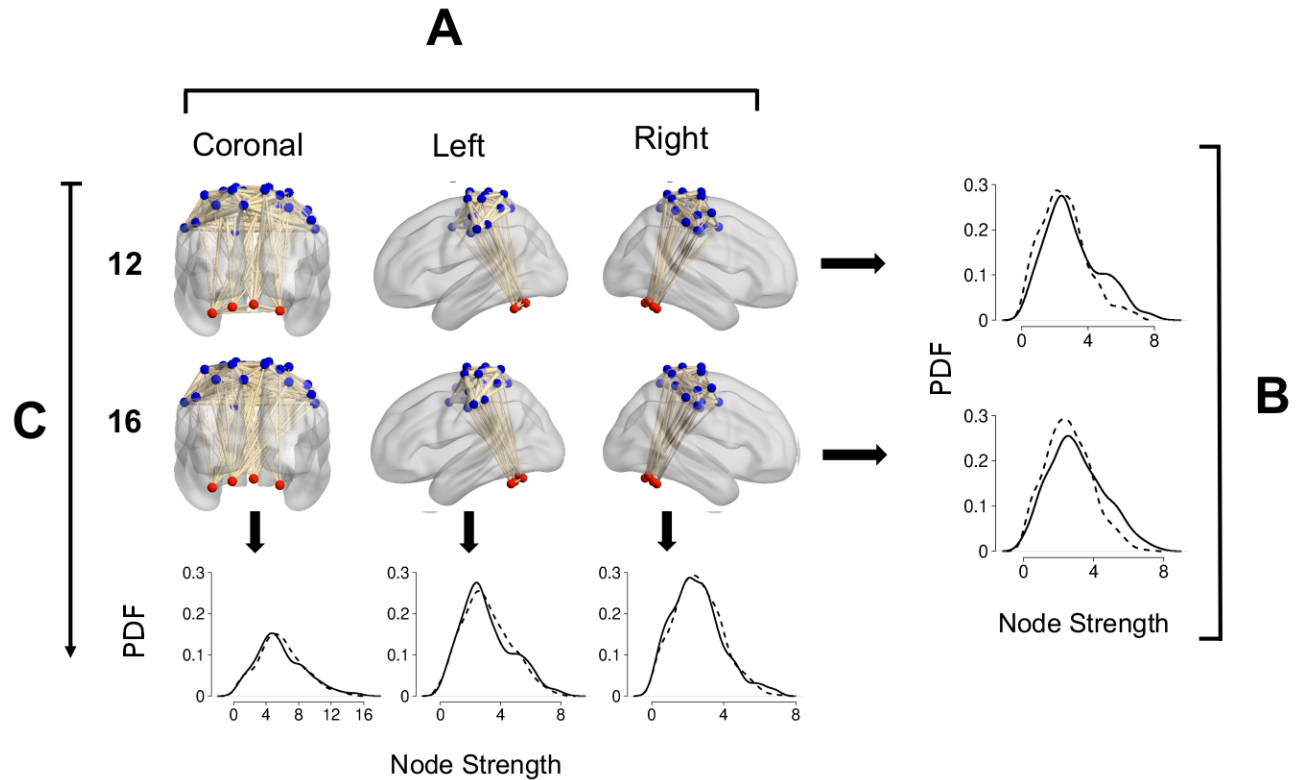


Figura 3-7: **Asimetría en la fuerza de los nodos de la red cerebello-mano en mujeres.** **A** Vistas coronal y sagital izquierda y derecha de la red cerebello-boca. **B.** Las curvas señaladas por las flecha horizontales indican la comparación entre la fuerza de las regiones en el hemisferio izquierdo (línea sólida) y derecho (línea punteada). A los 12 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.115$, *valor p* = 0.0028). A los 16 años hay una diferencia entre la conectividad de cada hemisferio ($D = 0.152$, *valor p* < 0.0001). **C.** Las curvas que siguen las flechas verticales indican la comparación entre la fuerza de las regiones a los 12 (línea sólida) y 16 años (línea punteada) en la red bilateral, la red del hemisferio izquierdo y la del hemisferio derecho. Hubo diferencias en la fuerza nodal entre los 12 y los 16 años la red del hemisferio izquierdo ($D = 0.090$, *valor p* = 0.0267) y red del hemisferio derecho ($D = 0.098$, *valor p* = 0.0379), pero no en la red bilateral ($D = 0.074$, *valor p* = 0.0745).

En la red bilateral, no hay diferencias significativas entre los 12 y los 16 años ($D = 0.074$, $valor\ p = 0.0745$). La red del hemisferio izquierdo a los 12 años toma valores de la fuerza alrededor del valor 2 con un segundo pico alrededor del valor 6, que se mantiene corrido a la derecha respecto a la curva de los 16 años ($D = 0.090$, $valor\ p = 0.0267$). La red del hemisferio derecho a los 12 años tiene un pico alrededor del valor 2, pero está ligeramente corrido hacia la izquierda respecto a la curva de los 16 años ($D = 0.098$, $valor\ p = 0.0379$).

RESUMEN: *Mujere, red cerebello-mano*

Comparación por hemisferios:

12 años lateralización izquierda.

16 años lateralización izquierda.

Cambio de los 12 a los 16 años:

- **Aumento** de los valores de la fuerza en la red del hemisferio **derecha**.
- **Disminución** de los valores de la fuerza en la red del hemisferio **izquierda**.
- **Sin cambios** la red **bilateral**

3.8. Comparación por sexo y edad en la centralidad por influencia en la red motora

La Figura 3-8 muestra las regiones con valores positivos de la suma de la centralidad por influencia y sus valores. La Figura 3-8A muestra las regiones, el tamaño es proporcional al valor de la influencia, el color corresponde a la subred a la que pertenece la región (azul - mano, rojo - cerebello). Los hombres de 12 y 16 años tienen 17 y 15 regiones, respectivamente; las mujeres de 12 y 16 años tienen 15 y 19 regiones, respectivamente.

Las regiones en común para todos los grupos fueron: Cerebellum_6.L1, Vermis_6.1, Precuneus.L1, Cingulum_Post.L1, Supp_Motor_Area.R1, Paracentral_Lobule.L2, Precentral.L1, Postcentral.R2, Postcentral.R4, Precentral.R4 y Supp_Motor_Area.R3. Resalta que el grupo de hombres de 12 años tuvieron como regiones influenciadoras a las cuatro regiones cerebelares, aunque con valores pequeños en comparación con los demás grupos. Las mujeres de 16 años

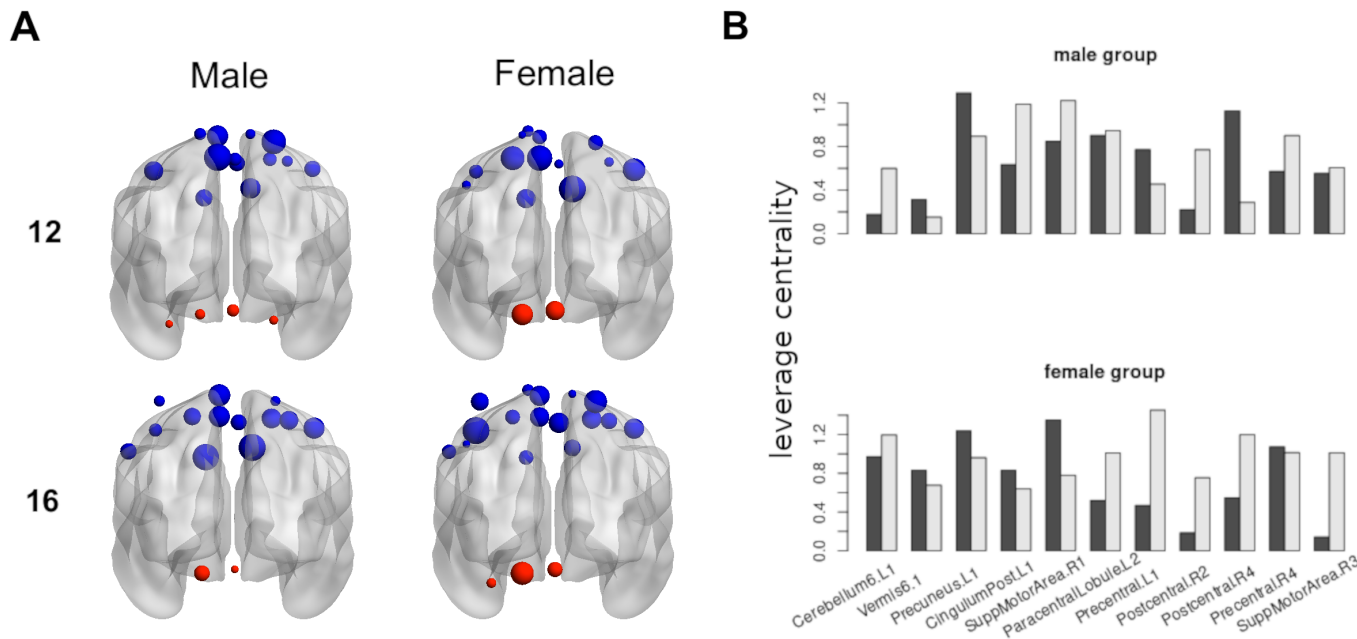


Figura 3-8: **Valores positivos de la centralidad por influencia en hombres y mujeres por edad.** **A** Regiones con una suma positiva de valores de influencia a los 12 (primer renglón) y a los 16 años (segundo renglón) en hombres (primer fila) y mujeres (segunda fila). **B.** Se muestran los valores de la suma de la influencia de las regiones que fueron comunes a los cuatro grupos. Arriba hombres de 12 (barras oscuras) y de 16 años (barras claras). Abajo mujeres de 12 (barras oscuras) y de 16 años (barras claras). Regiones cerebelares en rojo y regiones de la mano en azul.

tuvieron tres de las cuatro regiones cerebelares y el Vermis_6.1 y el Cerebellum_6.L1 tuvieron valores grandes en comparación con los hombres.

La Figura 3-8B muestra los valores de hombres (arriba) y mujeres (abajo) de las regiones influenciadoras (valores positivos de influencia). La región Precuneus.L1 tiene uno de los valores más altos en todas las poblaciones, acompañado de Cingulum_Post.L1 y Supp_Motor_Area.R1.

3.9. Comparación por sexo y edad en los concentradores (*hubs*) en la red motora

La Figura 3-9 muestra las regiones concentradoras en el 45% de cada población, el color corresponde a la subred a la que pertenece la región (azul - mano, rojo - cerebelo). La Figura 3-9A muestra las regiones de las mujeres y la Figura 3-9 las de los hombres. A la edad de 12 años, tanto hombres como mujeres tienen una lateralización hacia la derecha de los concentradores; mientras que esta lateralización se pierde en ambos sexos a los 16.

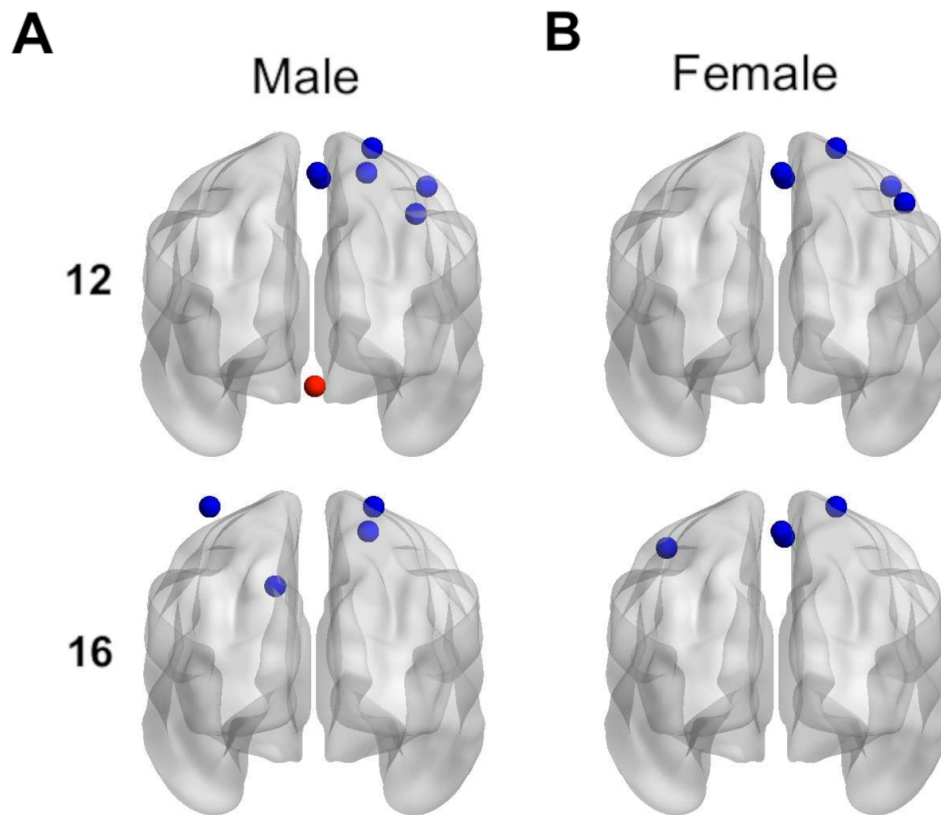


Figura 3-9: **Regiones concentradoras en cada grupo** A Regiones que fueron concentradores para el 45 % de los sujetos en cada grupo. Regiones cerebelares en rojo y regiones de la mano en azul.

Resultados sobre adicción a inhalables y red motora

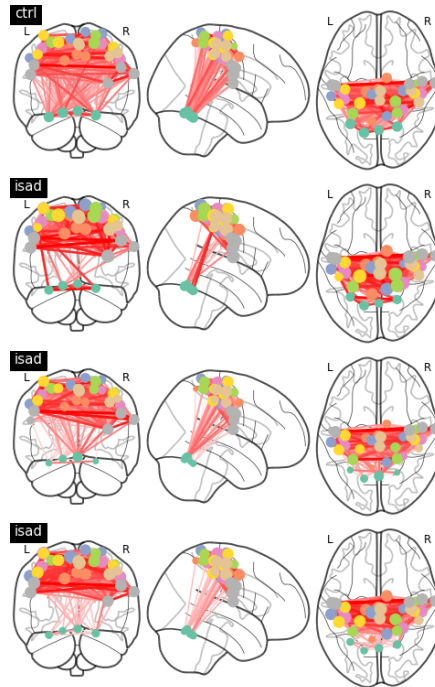
Utilizando la parcelación de Power de 264 regiones [Power et al. \[2011\]](#) se tomaron las regiones marcadas como pertenecientes a las redes ‘Sensory/Somatomotor Hand’ y ‘Cerebellar’. Se empezó por hacer un análisis de esta red motora y posteriormente se restringió a las cuatro regiones cerebelares.

3.10. Regiones motoras

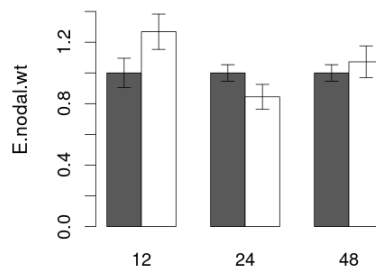
Se obtuvo la eficiencia global de 28 regiones motoras (corticales y cerebelares) de grupos de consumidores adictos a inhalables con diferentes meses de abuso (12, 24 y 48 meses) y sus respectivos grupos controles. La figura [3-10](#) representa la comparación de estos resultados. En la figura [3-10a](#) se muestran las redes de los consumidores adictos contra sus controles a diferentes en cada tiempo de abuso. El tamaño del nodo representa el valor de su eficiencia nodal. La figura [3-10b](#) muestra que la eficiencia global aumenta para los consumidores adictos contra su control.

3.11. Regiones cerebelares

Se observaron cuatro de las 28 regiones motoras pertenecientes al cerebelo. Al hacer la comparación entre el grupo control y el de consumidores adictos, considerando el total de las 28 regiones y corregir por comparaciones múltiples con FDR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se debe considerar hacer el análisis por individuo



(a) Redes representativas de un sujeto representativo de cada grupo. El tamaño de nodo es proporcional a su eficiencia nodal pesada, el grosor de la arista es proporcional a la fortaleza de la conexión.



(b) Comparaciones de los promedios de la eficiencia global de controles (negro) contra consumidores adictos (blanco).

Figura 3-10: Eficiencia global promediada sobre los 28 nodos para grupos de tiempo de abuso de inhalables de 12, 24 y 48 meses.

contra su control para observar el efecto de la adicción a inhalables expresada como la eficiencia global en función de el tiempo de consumo, edad y sexo en las regiones cerebelares.

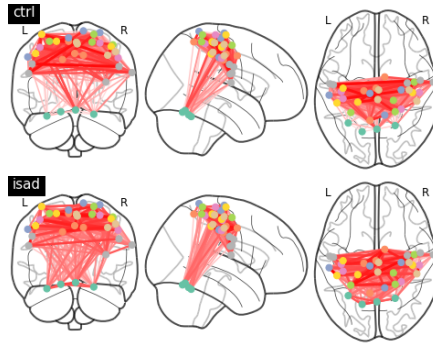
3.11.1. Abuso de inhalables durante 12 y 60 meses en niños de 13 años

La primer comparación se presenta en la figura 3-11, la eficiencia global de dos niños de 13 años, el primero con 12 meses de abuso y el segundo con 60 meses se contrastan contra sus controles pareados. La figura 3-11a muestra las redes de un consumidor adicto de 12 meses contra su control y las de un consumidor adicto de 60 meses contra su control. La figura 3-11b muestra la eficiencia global del niño con 12 meses de abuso contra su control, se observa un aumento del 39 % del consumidor adicto contra su control; mientras que la eficiencia global del niño de 13 años consumidor adicto de 60 meses tiene un aumento del 63 % contra su control.

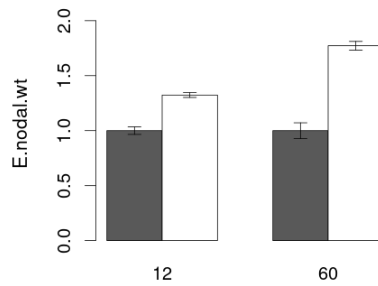
3.11.2. Abuso de inhalables durante 12, 24 y 48 meses en jóvenes de 16 años

La segunda comparación se presenta en la figura 3-12, la eficiencia global de dos jóvenes de 16 años, el primero con 12 meses de abuso, el segundo con 24 meses y el tercero de 48 meses se contrastan contra sus respectivos controles pareados. La figura 3-12a muestra la red de un control representativo de 16 años y las redes de cada consumidor adicto de 12, 24 y 48 meses. La figura 3-12b muestra la eficiencia global de los jóvenes de 16 años controles contra la de los consumidores adictos. El primero, con 12 meses de abuso tiene un incremento en la eficiencia global cerebelar respecto a su control, se observa un aumento del 35 % del consumidor adicto contra su control, de manera similar al incremento observado en en niño de 13 años con 12 meses de abuso; mientras que la eficiencia global de los consumidores adictos de 24 y 48 meses contra sus respectivos controles disminuye un 45 % y 44 %, respectivamente.

A los 12 meses de abuso de inhalables la eficiencia global cerebelar incrementa en los hombres consumidores adictos tanto de 13 como de 16 años. El mayor incremento en la eficiencia nodal se observó en la región Cerebellar_6.L2, esto indica que tiene una mayor conectividad en comparación con su control. A los 24 o más meses de abuso de inhalables, la eficiencia global cerebelar disminuye tanto en los niños de 13 como en los jóvenes de 16 años. La región Cerebellar_6.L2, que a los 12 meses tiene mayor eficiencia nodal, a los 24 o más meses de abuso es la que tiene mayor disminución en su eficiencia nodal, esto es, es la que más se desconecta.

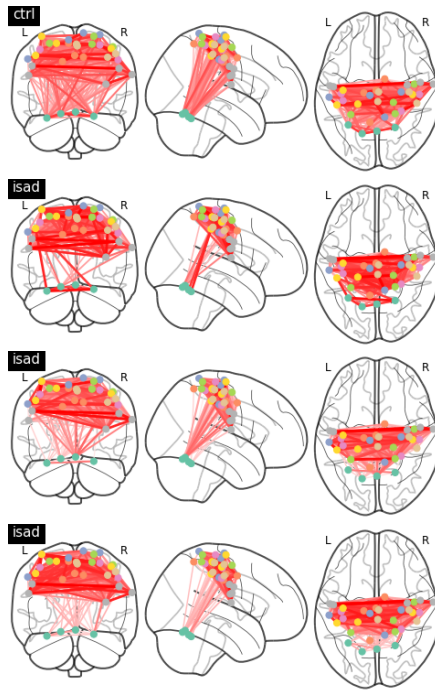


(a) Red de un control y de un niño consumidor de 13 años con 60 meses de abuso de inhalables. El grosor de la arista es proporcional a la fortaleza de la conexión.

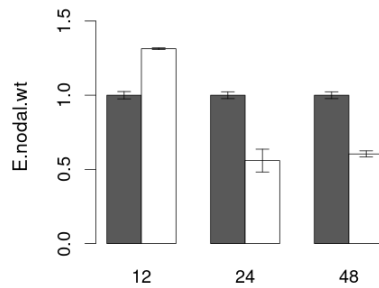


(b) Comparaciones de los promedios de la eficiencia global de controles (gris) contra consumidores adictos (blanco).

Figura 3-11: Eficiencia global de regiones **cerebelares** de niños de 13 años con tiempos de consumo de 12 y 60 meses.



(a) Redes de un control representativo y de los sujetos con consumo de 12, 24 y 48 meses.



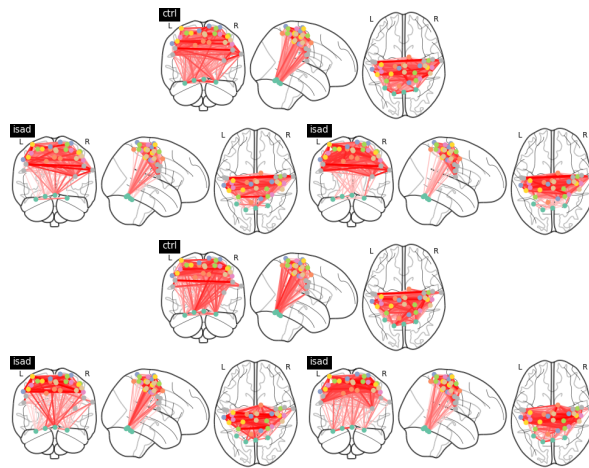
(b) Comparaciones de los promedios de la eficiencia global de controles (negro) contra consumidores adictos (blanco).

Figura 3-12: Eficiencia global de regiones **cerebelares** de jóvenes de 16 años con tiempos de consumo de 12, 24 y 48 meses.

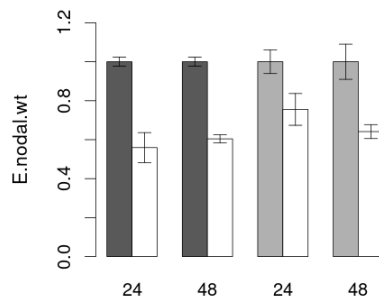
3.11.3. Comparación por sexo de abuso de inhalables durante 24 y 48 meses en jóvenes de 16 años

La última comparación se presenta en la figura 3-13, se comparan las eficiencias globales de hombres y mujeres de 16 años, primero con 24 meses de abuso, y luego 48 meses contrastados contra sus respectivos controles. La figura 3-13a muestra la red de un control representativo de 16 años y las redes de cada consumidor adicto de 24 y 48 meses, en el primer renglón están los hombres y en el segundo las mujeres. La figura 3-13b muestra la eficiencia global de los jóvenes de 16 años controles contra la de los consumidores adictos. A la izquierda la comparación entre hombres muestra que a los 24 meses de abuso hay una disminución en la eficiencia global cerebelar respecto a su control, el valor es un 45 % menor; mientras que la eficiencia global del consumidor adicto de 48 meses contra su respectivo control es de 41 %. En cambio con las mujeres, la eficiencia cerebelar global a los 24 meses de abuso disminuye un 22 %, mientras que a los 48 meses disminuye un 33 %.

Esto es, a los 24 meses, los hombres tienen una mayor afectación que las mujeres, de más del doble, sin embargo parece compensarse y llegar a una meseta, mientras que a los 48 meses de abuso de inhalables de la mujer, hay una tendencia aún decreciente.



(a) Redes representativas de un control representativo de cada grupo, arriba hombres, abajo mujeres.



(b) Comparaciones de los promedios de la eficiencia global de controles (negro) contra consumidores adictos (blanco).

Figura 3-13: Eficiencia global de regiones cerebelares de hombres y mujeres de 16 años con tiempos de consumo de 24 y 48 meses.

Capítulo 4

Discusión

Discusión red motora

La pubertad es una etapa crucial en el desarrollo sexual, pues las hormonas sexuales alcanzan sus valores más altos. La influencia de las hormonas sexuales sobre el metabolismo celular se extiende por diversos tejidos incluyendo al cerebro. Los principales resultados a discutir son:

- 4.1 Cambios en la conectividad de la red motora durante la pubertad.
- 4.2 Cambios en la conectividad motora por sexo.
- 4.3 Asimetrías en las redes cerebelo-mano y cerebelo-boca.
- 4.4 Cambios en las medidas de centralidad.

4.1. Cambios en la conectividad de la red motora durante la pubertad.

La pubertad está caracterizada por dos fases principales: adrenarquía y gonadarquía. Ambas fases tienen diferentes edades de inicio dependientes del sexo, ocurriendo a menor edad en las mujeres; por lo tanto, las concentraciones y la influencia de las hormonas liberadas en el cerebro son específicas del sexo entre los 12 y 16 años. La adrenarquía en los hombres empieza alrededor de los 7 años de edad y en las mujeres a los 6 años. La gonadarquía inicia entre los 10 y 15 años en hombres [Rosenfield *et al.*, 2021] mientras que en mujeres entre los 9 y los 14 [Biro *et al.*, 2014]. Al comparar grupos del mismo sexo a diferentes edades, encontramos que el grupo de los hombres aumentó los valores de la fuerza mientras que las mujeres no tuvieron un cambio significativo.

La adrenarquía y la gonadarquía están asociadas con la secreción de andrógenos adrenales, indexado por un aumento en sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y secreción de testos-

terona. Las diferencias observadas en los resultados de este trabajo en la conectividad de la red motora, están asociados con altos niveles de DHEAS y testosterona, pues ha sido reportado que los niveles de estas hormonas son menores en hombres de 6-13 años que en hombres de 13-16 años [Rosenfield *et al.*, 2021]. El DHEAS en el cerebro participa en varios procesos de neurodesarrollo como la modulación de la transmisión sináptica de neurotransmisores, actividad de receptores postsinápticos, crecimiento de dendritas, movilidad neuronal y formación de uniones comunicantes [Dong y Zheng, 2012]. La testosterona ha sido relacionada con el aumento del volumen de regiones relacionadas con movimiento de la corteza motora, el núcleo caudado, el putamen y el pallidum [Wierenga *et al.*, 2018].

En el caso de las mujeres, no hubo cambios significativos entre los 12 y 16 años. Se sabe que las mujeres tienen cambios físicos y aumento en las hormonas con la edad en ambas fases de la pubertad, de manera que el DHEAS y el estradiol son mayores a los 16 años que a los 12 y los ciclos de estrógenos y progesterona son regulares.

Los cambios encontrados en este estudio son consistentes con la maduración del cerebelo en las mujeres [Tiemeier *et al.*, 2010; Wierenga *et al.*, 2018], en el cuál las trayectorias hacia el lóbulo anterior (principalmente relacionado con función motora), los lóbulos posterior e inferior posterior alcanzan su mayor volumen a los 11.8 años de edad [Tiemeier *et al.*, 2010]. Durante este pico, los cambios volumétricos están asociados con cambios en tamaño neuronal, arborización dendrítica o axonal, cambios en la glía y angiogénesis [Chechik *et al.*, 1999]. Después de este punto, el volumen cerebelar decrece, lo cual puede estar relacionado con la disminución en la conectividad cerebelar reportada en las mujeres en estas edades. La desconexión de las regiones cerebelares y el aumento en la conectividad debido a cambios hormonales explica la falta de cambios en la fuerza de la conectividad de las regiones motoras entre 12 y 16 años.

4.2. Cambios en la conectividad motora por sexo.

El aumento en la conectividad en el grupo de hombres en comparación con las mujeres de la misma era un resultado esperado debido a las diferentes edades de inicio de la pubertad entre hombres y mujeres [Laube *et al.*, 2020].

La mayor conectividad en hombres de 12 años que en mujeres de la misma edad está asociado

con la secreción de DHEAS y testosterona que, está reportado, es mayor en hombres entre 6-13 años en comparación con las mujeres [Rosenfield *et al.*, 2021]. Como se mencionó en la sección 4.1, el DHEAS participa en diferentes procesos de neurodesarrollo; la testosterona ha sido asociada con índices neurales y de comportamiento de rendimiento y dinámica cortical motora compleja [Fung *et al.*, 2022; Killanin *et al.*, 2023]. Adicionalmente, el aumento de testosterona durante la pubertad ha sido asociado con aumento del volumen de estructuras corticales y subcorticales en el cerebelo de los hombres [Wierenga *et al.*, 2018]. Por lo anterior, el aumento de la fuerza de los nodos a los 12 años respecto a las mujeres, puede estar asociado a la diferentes trayectorias de maduración cerebral regional producida por cambios hormonales en la corteza somatosensorial y el cerebelo.

Entre las edades de 15 y 16 años, los niveles de DHEAS son equivalentes en hombres y mujeres [Rosenfield *et al.*, 2021], por lo cual las diferencias entre hombres y mujeres podrían estar atribuidas a los niveles de testosterona y estradiol en cada sexo. Como se mencionó antes los niveles de testosterona son mayores en hombres, y está relacionada con el aumento del volumen cerebelar durante la pubertad. Mientras que en las mujeres los niveles de estradiol son mayores, éste es sintetizado en el cerebro y es relevante en el desarrollo del cerebelo, debido a su capacidad de inducir un aumento en la densidad de espinas dendríticas y modular la conectividad sináptica, sinaptogénesis y neurogénesis [Dieni *et al.*, 2020].

4.3. Asimetrías en las redes cerebelo-mano y cerebelo-boca.

La red cerebelo-boca está lateralizada hacia la derecha en ambos sexos. Esta lateralización está asociada con la cantidad de nodos que hay en la red del hemisferio derecho (3 regiones) y los que hay en el hemisferio izquierdo (2 regiones). La región adicional en el hemisferio derecho está en la ínsula posterior. La ínsula participa en la integración somatosensorial, vestibular y motora [Namkung *et al.*, 2017]. En particular está involucrada en la deglución [Lowell *et al.*, 2008], por lo tanto es una región con alta funcionalidad en la red cerebelo-boca, aun en reposo. Además, las regiones cerebelares seleccionadas en el atlas de este estudio se activan durante el movimiento de los labios y el movimiento de la lengua [Grodd *et al.*, 2001], de ahí que existe una relación funcional entre la ínsula y el cerebelo que aumentan la conectividad en el hemisferio

derecho.

La red cerebelo-mano tuvo valores de la fuerza mayores en el hemisferio izquierdo en ambas edades y sexos. Esta lateralización izquierda está relacionada con las conexiones de la red de la mano. Los nodos cerebelares (HVI y VI) en este estudio no están relacionados con movimiento de las manos ni dedos [Grodd *et al.*, 2001], a excepción del Vermis_6.1, el cual está asociado con la actividad motora contralateral en individuos diestros. Por lo tanto, la actividad de la corteza premotora dorsolateral contralateral y de la corteza motora primaria apoyan la observación de una mayor fuerza de los nodos en redes en estado de reposo en el hemisferio izquierdo en personas diestras [Pool *et al.*, 2015].

4.4. Cambios en las medidas de centralidad.

4.4.1. Centralidad por influencia

Las áreas influenciadoras más relevantes en la red motora fueron el Cerebellum_6.L1, el Vermis_6.1, el Precuneus.L1, el Cingulum_Post.L1 y Supp_Motor_Area.R1.

Precúneo. El precúneo tuvo los valores de influencia mayores de manera consistente en los cuatro grupos. Estudios en macacos mostraron que esta región tiene muchas conexiones en ambos hemisferios con la corteza premotora dorsal [Goldman-Rakic, 2007], el área motora suplementaria y la corteza anterior cingulada [Leichnetz, 2001]. El precúneo tiene conexiones subcorticales que incluyen principalmente proyecciones corticoestriatales al núcleo dorsolateral caudado y el putamen (ganglios basales), así como proyecciones eferentes a estructuras en el tallo cerebral con conexiones a los núcleos pontinos. Dado que la proyecciones de los núcleos pontinos llegan a un conjunto específico de regiones cerebelares, el precúneo tiene acceso a múltiples circuitos cerebelares. Las conexiones aferentes de los núcleos pontinos al cerebelo fluyen a través del pedúnculo cerebelar medio, la mielinización de estas conexiones termina durante la pubertad [Buyanova y Arsalidou, 2021].

Investigaciones previas sobre la función del pecúneo mostraron que éste estuvo mayor activación durante la imaginación del movimiento que la ejecución del movimiento [Malouin *et al.*, 2003]. Otro estudio, utilizó imagenología por resonancia magnética para comparar la neuroana-

tomía funcional de la ejecución motora e imaginación del movimiento, se le pidió a participantes de un estudio realizar pulsos con el dedo de manera imaginada o de manera ejecutada como respuesta a estímulos visuales. Se encontró que zonas frontales del surco precentral y de la corteza parietal posterior superior, que se extienden bilateralmente al precúneo, estuvieron más activas durante la imaginación del movimiento [Hanakawa *et al.*, 2003].

Se ha observado que el precúneo no comparte el patrón de conectividad talámico de las regiones parietales somatosensoriales corticales. Esto podría implicar que los participantes adolescentes a quienes se les adquiere una resonancia magnética están involucrados en la ejecución de movimientos virtuales que no tienen entradas sensoriales. Por lo tanto, se espera que el precúneo tenga un alto valor de influencia.

Cíngulo y área motora suplementaria. Las regiones Cingulum_Post.L1 y Supp_Motor_Area.R1 mostraron valores altos de influencia con dinámicas semejantes al compararlos por edad y sexo. La corteza cingulada dorsal anterior se hipotetiza que tiene un pape en la regulación del comportamiento sirviendo como interfaz principal entre procesamientos sensoriales y cognitivos [Carter y Van Veen, 2007]. El control motor es un tipo importante y diferente de control que asiste una variedad de actividades complejas, particularmente la integración de respuestas motoras con evaluación cognitiva. La corteza cingulada anterior dorsal, se sabe, es dinámica durante el neurodesarrollo [Eshel *et al.*, 2007] y desempeña un papel en la modulación del control motor fundamental [Paus *et al.*, 1993].

Por lo tanto, el cíngulo puede contribuir al control motor mejorando la ejecución de respuestas adecuadas y/o previniendo la ejecución de respuestas inapropiadas. Tal impacto en la modulación sería especialmente útil para cambiar el comportamiento en contextos demandantes tales como estado de reposo voluntario. El resultado de este trabajo sugiere que los hombres a los 12 años tienen menor control que las mujeres de la misma edad, mientras que los hombres de 16 años tienen mayor control motor que las mujeres de la misma edad en reposo.

Existe evidencia que apunta a que las conexiones anatómicas del cíngulo está involucradas en ejercer fuerza con los dedos [Dettmers *et al.*, 1995]. Además, existen conexiones entre el cíngulo y el área motora suplementaria, en donde neuronas involucradas en actividades de movimiento eran más comunes en el cíngulo, mientras que neuronas tanto con actividad de movimiento como

fija eran más comunes en el área motora suplementaria [Russo *et al.*, 2002]. Adicionalmente, se ha demostrado que la actividad de movimiento comienza en el área motora suplementaria y tiene menor duración que la actividad de movimiento en el cíngulo [Russo *et al.*, 2002]. La activación inicial del cíngulo y su corta duración sugieren que esta área desempeña un papel importante en la iniciación del movimiento; mientras que la activación tardía del área motora suplementaria y su duración más larga sugiere que esta área tiene mayor influencia en la ejecución del movimiento.

El área motora suplementaria, se piensa, tiene un papel importante en la organización de mayor jerarquía y en la preparación de movimientos voluntarios [Shibasaki y Hallett, 2006], la corteza motora cingulada, se aprecia importante para aspectos cognitivos del control motor intencional y en la preparación de procesos para acciones adaptativas contextuales [Shima y Tanji, 1998]. El control motor voluntario y la inhibición voluntaria del movimiento son dos aspectos del control que asisten un amplio rango de actividades complejas en el cerebro, en particular la integración de respuestas motoras con decisiones cognitivas que dan forma al comportamiento.

Cerebelo. Los nodos cerebelares tanto los grupos de mujeres de este estudio mostraron valores de la influencia mayores que los hombres. Se sabe que el estradiol mejora la conexión cerebelar con las cortezas motora y premotora, así como la función cerebelar relevante durante la pubertad [Dieni *et al.*, 2020]. Es interesante notar que se ha reportado que los nodos cerebelares utilizados en este trabajo tienen activación bilateral durante el movimiento de labios y lengua [Grodd *et al.*, 2001; Mottolese *et al.*, 2013].

Considerando que en este estudio la tarea es permanecer en reposo con los ojos cerrados, llama la atención que las regiones con los valores más negativos de influencia (regiones influenciadas) son las de la boca, lo cual sugiere que en las mujeres estas regiones están recibiendo aún más influencia de las regiones cerebelares que en los hombres. El cerebelo responde a hormonas esteroides, sexuales y adrenocorticales por medio de la producción de estradiol y progesterona durante el desarrollo. Los estrógenos regulan tanto el equilibrio excitatorio como el inhibitorio durante el desarrollo del cerebelo y afectan tanto la coordinación motora como la memoria y la regulación del estado de ánimo [Hedges *et al.*, 2012].

A excepción de mayor volumen cerebelar en hombres debidas a la testosterona, hay pocas diferencias sexuales descritas en el cerebelo. El volumen cerebelar no estuvo asociado con va-

lores más altos de influencia en este estudio; una razón podría ser que se necesitaría mayor volumen cerebelar para notar un cambio en la influencia, debido a la relación entre conectividad estructural y funcional [Hagmann *et al.*, 2008].

Aunque el cerebelo, tradicionalmente, está asociado con equilibrio, control motor y la habilidad de aprender secuencias motoras complejas, cada vez hay más literatura que apunta que el cerebelo también tiene un papel importante en funciones cognitivas altas. En este trabajo, resalta que las mujeres tuvieron valores de influencia más altos que los hombres, lo cuál indica que las regiones cerebelares de las mujeres ejercen mayor influencia en la red motora que las de los hombres en estado de reposo, lo cual podría estar asociado con funciones cognitivas y emocionales, y no con habilidades motoras.

4.4.2. Centralidad por concentrador (*hubness*)

En el caso de los concentradores, es interesante notar que a los 12 años, todos los nodos concentradores estaban localizados en el hemisferio derecho en ambos sexos. Esto no se esperaba dado que se tiene una población de personas diestras y la preferencia de utilizar un lado del cuerpo corresponde al hemisferio contralateral. La dominación del hemisferio izquierdo durante control motor planeado y desarrollo de fuerza en personas diestras está bien documentado. Utilizando datos de resonancia magnética en estado de reposo, Hwang *et al.* [2013] clasificaron a los concentradores por alto volumen de tráfico y por alta conectividad; reportaron que los nodos con alta conectividad y alto tráfico, así como solo alto tráfico se encontraban predominantemente en el hemisferio derecho, mientras que los nodos con solo alto tráfico se encontraban predominantemente en la izquierda. Estas observaciones concuerdan con los resultados reportados en este estudio.

Discusión Adicción a inhalables y red motora

El efecto del abuso de inhalables durante la adolescencia ha sido estudiado principalmente desde una perspectiva psicológica de las adicciones para entender sus efectos en la conectividad neural. En este trabajo las observaciones se centran en el efecto de la conectividad en las áreas motoras del cerebro y el cerebelo. Se encontró lo siguiente:

La eficiencia global en las 28 regiones motoras en los consumidores adictos con 12, 24 y 48 meses de abuso de inhalables aumenta.

La eficiencia global cerebelar aumenta a los 12 meses de abuso de inhalables, y continua aumentando a los 60 meses de abuso en niños de 13 años.

La eficiencia global cerebelar también incrementó en un hombre de 16 años con 12 meses de abuso de inhalables, y disminuyó en hombres de 16 años con 24 y 48 meses de abuso.

Las mujeres estuvieron más afectadas que los hombres, a los 48 meses de abuso de inhalables continúa una tendencia decreciente.

4.5. Eficiencia Global en regiones motoras en consumidores adictos con 12, 24 y 48 meses de abuso de inhalables

En modelos con ratas adolescentes ha sido demostrado que a bajas dosis de tolueno, existe un aumento significativo en la actividad locomotora en comparación con controles, mientras que en dosis altas de tolueno en ratas, se observa el efecto opuesto [Batis *et al.*, 2010]. La hipótesis de un aumento en la sensibilización de adolescentes implica que el efecto del tolueno a bajas dosis

podría ser directamente en la neuroquímica del sistema motor, en vez de un efecto específico en toda la materia blanca.

Evidencias recientes muestran que en células humanas de neuroblastoma IMR-32, el tolueno inhibe las corrientes iónicas mediando a los receptores nACh y GABA-A [Meulenberg y Vijverberg, 2003], dos de los receptores abundantes en las áreas motoras y relacionadas con actividad motora en el cerebro. La activación dopaminérgica (D2) también ha sido observada en ratas expuestas a tolueno, resultando en actividad hiperlocomotora que es inhibida con Remoxipride¹, un inhibidor del receptor D2 [Riegel *et al.*, 2007]. En un caso reportado de una paciente con Parkinsonismo inducido por abuso de inhalables, ella respondió positivamente a levodopa. Estudios de tomografía de emisión de positrones muestran una absorción normal de flúorodopa, pero una fijación reducida de raclopride, un inhibidor selectivo de receptores D2, indicando una perturbación inusual de la función dopaminérgica estriatal [Uitti *et al.*, 1994], además de los efectos que los inhalables tienen en la red dopaminérgica en el sistema mesolímbico, afectando el estado emocional y el comportamiento.

Debido a que en este trabajo se observó un incremento en la conectividad de las áreas motoras en general, expresado como la eficiencia global después de un abuso en el consumo de inhalables, se propone que ese aumento puede ser resultado de una red saturada que no necesariamente corresponde con un funcionamiento óptimo, sugiriendo que la neuroquímica involucrada experimenta activación conflictiva: señales de activación/inhibición.

4.6. Eficiencia global cerebelar en niños de 13 años con 12 y 60 meses de abuso de inhalables

El hecho de que existe un aumento en el valor de la eficiencia global cerebelar en un niño de 13 años con 12 meses de abuso de inhalables, es congruente con la evidencia presentada antes acerca de los efectos del tolueno a diferentes dosis en actividad motora de ratas adolescentes [Batis *et al.*, 2010]. El uso durante un tiempo prolongado por los consumidores adictos incrementa la concentración de tolueno en la sangre y en consecuencia en el cerebro [Meulenberg y Vijverberg,

¹Remoxipride es un agente antipsicótico atípico específico para receptores de dopamina D2. Fue aprobado en Reino Unido en 1989 pero retirado en 1993, después de ser relacionado con un aumento en la incidencia de anemia aplásica [King y Wager, 1998; Nadal, 2001].

2003].

En el niño consumidor adicto de 13 años, se considera que para un tiempo de abuso de inhalables de 12 meses tiene una concentración de tolueno baja en el tejido, esta condición aumenta la conectividad neuronal y está relacionada con un aumento global en la eficiencia global cerebelar. La formación de caminos neurales alternativos puede no resultar en un alcance de una funcionalidad normal, sino en una dispersión de la información. Concentraciones más altas de tolueno en el tejido, tienen un efecto inhibitorio pronunciado que altera el equilibrio entre los caminos de señalización GABAérgicos y GLUamatérgicos [Bjornaes y Naalsund, 1988].

En el niño consumidor adicto de 13 años con 60 meses de abuso de inhalables sigue aumentando la eficiencia cerebelar, este tipo de desarrollo es opuesto a lo que se espera para niños de esta edad. Dosenbach *et al.* [2010] explica que la maduración funcional ocurre por medio de una segregación de áreas funcionales cercanas por medio de conexiones funcionales de corto alcance débiles y la integración de regiones distantes en las redes funcionales por medio de conexiones funcionales de largo alcance fortalecidas. Una eficiencia nodal mayor en las regiones cerebelares implica un aumento en el número de conexiones de corto alcance.

4.7. Eficiencia global cerebelar en hombres de 16 años con 12, 24 y 48 meses de abuso de inhalables

El cerebro y posteriormente el cerebelo alcanzan su máximo desarrollo después de la adolescencia, los jóvenes de 13 y 16 años están en diferentes niveles de maduración anatómica-funcional. Considerando que el cerebelo está asociado tanto con control motor fino, equilibrio y coordinación de secuencias motoras complejas como con cognición [Schmahmann y Sherman, 1998] y emociones [Riegel *et al.*, 2007; Riegel y French, 2002] debido a la extensa conectividad de su corteza, ambos hombres expuestos a un abuso de inhalables por un periodo de 12 meses respondieron de manera similar, con un incremento de la eficiencia global cerebelar más probablemente debido a la activación de neuroquímica, como se ha discutido arriba.

La disminución en la eficiencia cerebelar está asociada no solo con activación anormal de los neurotransmisores (como señalan Latora y Marchiori [2001] el aumento aleatorio de enlaces en una red alcanza un máximo de eficiencia y luego empieza a disminuir) sino con daño estructural

de la materia blanca producido por el solvente orgánico [Aydin *et al.*, 2002]. La pérdida de conectividad cerebelar inducida por adicción a inhalables durante la adolescencia puede no ser reversible, pues se ha encontrado daño cerebelar en trastornos como autismo [Courchesne *et al.*, 1994], trastorno por hiperactividad [Seidman *et al.*, 2005], por lo que los consumidores adictos más jóvenes de este estudio están expuestos a daño irreversible.

En todos los casos discutidos en este trabajo, el nodo cerebelar con eficiencia cerebelar más conservada está en el vermix, estructura que alcanza primero su desarrollo completo, esto ocurre entre los 9 y 10 años de vida [Tiemeier *et al.*, 2010]. En concordancia con esto, en este estudio se observó que el nodo del vermix es la estructura que mejor conserva su conectividad en todos los casos, sugiriendo que las estructuras del cerebro que aún están en desarrollo son altamente susceptibles a daño irreversible.

4.8. Las mujeres están más afectadas en comparación con los hombres a 48 meses de abuso de inhalables

Los hombres tienen un mayor volumen cerebelar que las mujeres [Tiemeier *et al.*, 2010], este hecho puede estar relacionado con una conectividad aumentada. El desafío al que el cerebelo está expuesto por el abuso de inhalables durante la adolescencia resulta en un sistema con conexiones frágiles. Los valores bajos de eficiencia cerebelar obtenidos al comparar por sexo en 24 y 48 meses de adicción a inhalables son congruentes con los esperados debido al tiempo de consumo. Sin embargo, las mujeres con abuso de inhalables de 48 meses, están más afectadas que los hombres pues continúan con una fuerte tendencia a la baja, mientras que la mayor disminución de los hombres se da dentro de los primeros meses de consumo y luego continúa bajando pero lentamente. Las diferencias en la disminución de la eficiencia global cerebelar observada en ellas podría estar asociado con las variaciones anatómicas en ciertas estructuras cerebelares que se sabe que existen entre sexos en estas edades.

4.9. Consideraciones

Es importante tomar en cuenta que bajo las condiciones socioeconómicas frágiles de estos adolescentes, lo complicado que es seguir un tratamiento y otras variables involucradas como

dosificación, nutrición, actividad física, etc., tener efectos reproducibles caen fuera de cualquier control.

En este trabajo podemos dividir a la población en los que tienen 12 meses de abuso de inhalables (e incrementa su eficiencia nodal) y los que tienen más de 24 meses (y disminuye la eficiencia nodal). Se tienen 10 de 24 participantes con 12 meses de abuso de inhalables y 6/24 participantes con 24 meses de abuso, que es en donde se ve una mayor disminución de la eficiencia global. Esto indica que a pesar de que se tienen pocos sujetos para contrarrestar el efecto creciente global, la disminución en la eficiencia nodal en cada región cerebelar es suficientemente grande para ser notado, pero no para tener comparaciones estadísticamente significativas.

Capítulo 5

Conclusión

5.1. Conclusión Red Motora

Este estudio investigó las características de la conectividad motora en estado de reposo con ojos cerrados en adolescentes. Se observaron diferencias entre participantes diestros de 12 y 16 años.

- **Tanto hombres como mujeres siguen los mismos patrones de lateralización:** la red completa y la red cerebelo-boca tienen lateralización derecha, mientras que la red cerebelo-mano tiene lateralización izquierda.
- **Disminución de la lateralización con la edad.** La fuerza de conexiones en el hemisferio derecho disminuyó y aumentó la del hemisferio izquierdo, en la red motora y red cerebelo-boca, y en la red mano-boca la fuerza en el hemisferio izquierdo aumentó y en el derecho disminuyó.
- **En las mujeres, no hubo cambios significativos en comparaciones por edad.**
- **Hombres y mujeres compartieron once regiones que ejercen influencia sobre la red, entre ellas:** dos regiones cerebelares, el cíngulo, el área suplementaria motora y el precúneo. Estas regiones, se sabe, pertenecen a redes de imaginación y planeación del movimiento.

El procedimiento de adquisición de una resonancia magnética representa una condición estresante en la que se solicita inhibición voluntaria del movimiento y encontramos actividad de la red motora. Esta red es, posiblemente, la red del cerebro más conectada, pues recibe información propioceptiva constantemente y está conectada con áreas que involucran toma de decisión y control motor.

En este trabajo se resalta que la red motora no solo abarca las regiones del encéfalo, sino que consiste de una inmensa cantidad de entradas provenientes del músculo, que representa alrededor del 50% del cuerpo. Los sensores de entrada, localizados en el músculo y la piel, así como la glía están influenciados por la producción hormonal durante la pubertad. Las diferencias en la conectividad, tan sutiles como hayan sido, fueron estadísticamente significativas, aún en una tarea de reposo, en las que el movimiento está siendo activamente inhibido durante la resonancia. La variabilidad de los resultados puede deberse a una gran diversidad de factores, desde genéticos hasta psicosociales, que no fueron contemplados en este estudio.

Los resultados de este estudio podrían dar una herramienta clínica para trastornos que ocurren frecuentemente durante la adolescencia. Por ejemplo, depresión en el caso de las mujeres; o autismo, déficit de atención e hiperactividad, adicción y esquizofrenia en hombres. Aún así, las rutas que subyacen los cambios conductuales en hombres y mujeres pueden expresarse por control motor y son parcialmente distintas en condiciones sanas y deben considerarse. Se mostró que hay variaciones en la conectividad entre hombres y mujeres, así como diferencias con la edad durante la pubertad, por lo tanto, los tratamientos para adolescentes con trastornos, un problema de salud pública en aumento, deben considerar este hecho.

5.2. Conclusión Adicción a inhalables y red motora

Se encontró que los sujetos con trastorno por consumo de inhalables tuvieron

- **Aumento en la eficiencia global de las regiones motoras durante los primeros 12 meses de consumo moderado.** Se propone que este aumento es consecuencia de una elevada concentración en el tejido, lo cual altera los caminos de señalización GABAérgicos y GLUamatérgicos.
- **Disminución de la eficiencia global, con mayor efecto en las regiones cerebelares con un consumo prolongado.** Esto puede ser consecuencia del la continuación del aumento de conexiones por medio de alteraciones en la señalización o por daño estructural de la materia blanca producido por el solvente.

Capítulo 6


Manuscritos y publicaciones

A continuación se muestran los manuscritos que se produjeron durante este trabajo doctoral y están en proceso de publicación. Se puede acceder a los comentarios de la publicación *Sex-Related Variations in the Brain Motor-Network Connectivity at Rest during Puberty* en la siguiente liga:

https://www.mdpi.com/2076-3417/13/18/10006/review_report

Article

Sex-Related Variations in the Brain Motor-Network Connectivity at Rest during Puberty

Lucero Pacheco-Blas * , Gabriela González-González and Alicia Ortega-Aguilar *

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Coyoacán 04510, Mexico; eskaskostroba@comunidad.unam.mx

* Correspondence: lupbla@ciencias.unam.mx (L.P.-B.); aortega@unam.mx (A.O.-A.)

Abstract: The development of functional neuroimaging technologies has resulted in a flood of mathematical models that investigate functional brain connections in health and disease. Motor network activity in the resting state and its response to puberty remains to be investigated. Variations between sexes in puberty may appear not just in brain regions involved in sexual and emotional activities, but also in cognitive and motor abilities that are active even when the individual is resting. The aim of this study was to investigate the interactions of the motor subnetwork in the resting state of healthy males and females aged 12 and 16. This study used the OpenNeuro Dataset ds004169:1.0.7, Queensland Twin IMaging. The MRI signals were preprocessed to get adjacency matrices from the sensory/somatomotor and cerebellar networks in the Power atlas. Network topology was analyzed using the centrality measures of strength, hubness, and leverage. The strength of the nodes increases with age in both sex groups. Both sexes had right hemisphere dominance in the cerebellar-mouth subnetwork and left dominance in the cerebellar-hand subnetwork. Eleven leverage centrality regions were common to all groups, the most relevant were the Precuneus, the cingulum postcentral and the supplementary motor area. In both sexes, hubs at age 12 were detected only in the right hemisphere. This dominance was reduced at age 16. Understanding connectivity changes in the brain during rest may enable the identification of neurophysiological mechanisms of cognitive and behavioral development that may contribute to long-term psychological well-being in adolescents.

Keywords: motor cortex; puberty; connectivity; sex-variations; graph theory



Citation: Pacheco-Blas, L.; González-González, G.; Ortega-Aguilar, A. Sex-Related Variations in the Brain Motor-Network Connectivity at Rest during Puberty. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 10006. <https://doi.org/10.3390/app131810006>

Academic Editor: Mark King

Received: 22 July 2023

Revised: 28 August 2023

Accepted: 31 August 2023

Published: 5 September 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Puberty and adolescence mark a child's transition into adulthood. Biologists have typically viewed puberty from an endocrine standpoint since the characteristic signs of reproductive maturation are driven by hormonal changes that occur throughout this stage of development. Although puberty and adolescence are commonly used interchangeably, the term puberty is related to the stimulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, whereas adolescence refers to the period between childhood and adulthood when there is a significant physical, psychological, cognitive, and social transformation [1].

Hormonal fluctuations lead to essential variations in every tissue and organ, including the human brain. Sex hormone receptors are present in several areas of the brain. Sex-specific reproductive behaviors become more determinant at the beginning of puberty, for example, small hormonal fluctuations during the menstrual cycle predispose females to mood disorders related to brain changes [2]. The brain transition from childhood to puberty is marked by an increase in the main neural fiber tracts prompting new brain area connectivity, caused by an increase in fiber density, myelination, synaptic remodeling, competitive elimination, and apoptosis [3]. Although basic cognitive skills develop during childhood, more complicated self-regulatory abilities such as control of voluntary movement develops after puberty [4]. Development of selective motor response inhibition has been demonstrated to peak at around age 12 [5], whereas retaining an already triggered

motor response, known to be a more challenging task, has been observed to peak at around age 16 [6]. Furthermore, it has been demonstrated that the ability to self-regulate proactive or reactive inhibition connected to movement is highly established during puberty [7]. After all, motor control is a very complex mechanism of neural circuitry and integrity of skeletal muscle's mechanical and sensorial functions, tissue that comprises almost 50% of the body weight.

Myelin production in the central nervous system regulates conduction velocity, which is a critical component of rapid and efficient information processing and functional connectivity in the brain [8,9]. White matter is the main substance in the sensory/somatomotor cortex composed of long myelinated axons, which transfer information between various cortical and subcortical gray matter regions and with distant connections to the cerebellum and spinal cord. Myelination begins during early fetal life and brain size increases rapidly during the first three years [10]. White matter mass increases more than gray matter mass during childhood peaking around puberty [11], which is related to increased gonadal and Glia cell synthesis of sex hormones [12]. Testosterone increases oligodendrocyte proliferation favoring myelination as well as cerebellar cell volume increases in males [13], while estradiol delays the exit of oligodendrocyte progenitor cells from the cell cycle [14], allowing oligodendrocytes to undergo additional rounds of cell division and increase proliferation but reducing the rate of myelination in females.

The brain is connected to the cerebellum via afferent and efferent pathways, whose myelination is completed early in childhood, through the Superior and Inferior Cerebellar Peduncles. On the other hand, the Middle Cerebellar Peduncle ends development in puberty and only allows afferent information from the pontine nuclei (PN) to reach the cerebellum [15]. The cerebellum contains more than 100 billion neurons, accounting for more than 80% of total brain neurons [16]. The cerebellum and motor cortex network actively participate in the inhibition of voluntary movement, emotional behavior, and cognition. Together, the cerebellum and motor cortex network constitute the motor-subnetwork, a major portion of the resting brain. The resting state brain consumes 20% of the glucose available for all metabolism, therefore, motor-subnetwork connectivity at rest must be highly active. It can particularly be observed when comparing 12-year-old to 16-year-old individuals. Different expressions and responses to sex hormones related to the motor network in the resting brain will be analyzed.

The present work aims to study connectivity on the motor network while awake with eyes closed, providing evidence on the default activity of this network. This network is notable for its extensive connectivity to the rest of the brain involved in decision-making and motor control in a body subjected to continuous sex hormonal changes, particularly during puberty. The motor network is also receiving constant proprioceptive information, the sense that lets us perceive the location, movement, and action of parts of the body. This fMRI analysis would provide a potential standard to compare fMRI data obtained to analyzed behavioral disorders that often occur during puberty and adolescence.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

A subset of the OpenNeuro Dataset ds004169:1.0.7 [17], Queensland Twin IMaging (QTIM) was used. The QTIM study was approved by the Human Research Ethics Committees of the QIMR Berghofer Medical Research Institute, University of Queensland, and Uniting Health Care, Wesley Hospital. Written informed consent was obtained for each participant. The selected participants for this study were those ages 12 or 16. The final sample consisted of 107 subjects, 50 12-year-olds (22 males/28 females), and 57 16-year-olds (20 males/27 females).

2.2. Image Acquisition

As reported by Sinclair, et al. [18] a 4 Tesla Bruker Medspec whole-body scanner was used to acquire a T1-weighted (T1w) 3D structural image (MPRAGE, repetition time

TR = 1500 ms; echo time TE = 3.35 ms; inversion time TI = 700 ms; flip angle = 8° ; field of view FOV = 230 mm^3 , pixel size $0.9 \times 0.9 \times 0.9 \text{ mm}$). Additionally, the BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) signal was obtained through a T2*-weighted gradient echo and an echo planar imaging (GE-EPI) sequence (TR = 2100 ms; TE = 30 ms; flip angle = 90° ; FOV = $230 \times 230 \text{ mm}$, pixel size $3.6 \times 3.6 \text{ mm}$ 36 coronal 3.0 mm slices with 0.6 mm gap, 150 volumes, and a total scan time of 315 s) were acquired under the instructions to remain at rest with their eyes closed, not to fall asleep and not to think of anything in particular. Participants were excluded if they reported any history of psychiatric disease, brain injury, substance abuse, or MR incompatibility.

2.3. Anatomical Data Preprocessing

Data preprocessing was carried out using fMRIPrep software v23.0.2 [19]. The T1w image was corrected for intensity non-uniformity, then skull-stripped and used as a reference throughout the workflow. Brain tissue segmentation of cerebrospinal fluid (CSF), white-matter (WM), and gray-matter (GM) was performed using FAST (FSL 5.0.9) [20]. Volume-based spatial normalization to the standard template ICBM 152 Asymmetrical template version 2009c (MNI152NLin2009cAsym).

2.4. Functional Data Preprocessing

A skull-stripped reference volume was generated, this reference was co-registered (with nine degrees of freedom) to the T1w reference using flirt [21]. Head-motion parameters with respect to the BOLD reference volume were estimated using FSL's MCFLIRT (Motion Correction FSL Linear Image Registration Tool) [22]. These preprocessed BOLD time-series were resampled into the standard space (MNI152NLin2009cAsym). Confounding time-series, such as framewise displacement and standardized derivative of root mean squared variance over voxels (DVARS), were calculated from the generated reference volume using the implementations in Neuroimaging in Python: Pipelines and Interfaces (Nipype) [23]. Additionally, a set of regressors was extracted to allow for component-based noise correction (CompCor) [24] within the CSF, the WM, and the whole-brain masks as well as for a set of physiological regressors.

2.5. Atlas Selection

The functional Power Atlas was selected for this study [25]. A Nilearn python [26] code was used to select 5 mm spheres with centers according to the 264 regions. The Nilearn function `input_data.NiftiSpheresMasker` was used to create 5 mm sphere masks with a FWHM smoothing filter of 6 mm and a band pass filter between 0.009–0.08 Hz, and $tr = 0.930 \text{ s}$. The time series were extracted using the function `parcellation.fit_transform` with confounds strategy using “high_pass”, “motion”, “wm_csf” and “global_signal”.

Figure 1 shows a schematic representation of the workflow, alongside anatomical and functional data preprocessing and brain network construction.

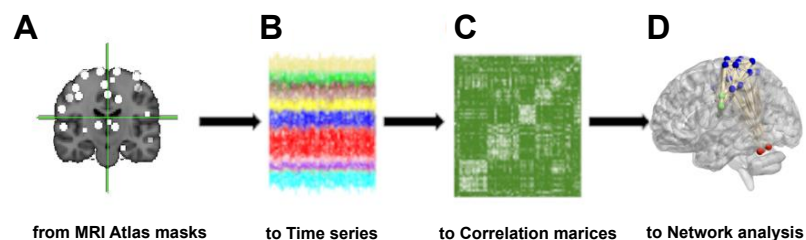


Figure 1. Workflow of graph construction. (A) Atlas selection. (B) Extraction of the time series of each region of the selected networks. (C) Adjacency matrix construction from Pearson correlation. (D) Graph construction and analysis.

2.6. Network Construction

Time series from the Power Atlas were used to calculate an adjacency matrix for each subject using Pearson correlation. In order to use the highest possible density of only positive values, the correlation matrices were thresholded in order to keep a connectivity density of 0.46. The analysis was then limited to the motor subnetwork that comprises regions from the Cerebellar (4 regions), Sensory/Somatomotor Hand (30 regions), and Sensory/Somatomotor Mouth (5 regions) networks. Table 1 shows the selected regions' coordinates.

Table 1. Region names, coordinates, and anatomical location from the Cerebellar, Sensory/Somatomotor Hand and Sensory/Somatomotor Mouth networks from the Power atlas as reported in brainGraph R package [27].

Network	Name	Anatomical Location	x	y	z
Cerebellar	Cerebellum_6.L1	Cerebellum Exterior	−16	−65	−20
	Cerebellum_6.L2	Cerebellum Exterior	−32	−55	−25
	Cerebellum_6.R1	Cerebellum Exterior	22	−58	−23
	Vermis_6.1	Cerebellar Vermal Lobules I-V	1	−62	−18
Sensory/Somatomotor Hand	Precuneus.L1	Cerebral White Matter	−7	−52	61
	Cingulum_Post.L1	Supplementary Motor Cortex	−14	−18	40
	Supp_Motor_Area.L1	NA	0	−15	47
	Supp_Motor_Area.R1	Supplementary Motor Cortex	10	−2	45
	Paracentral_Lobule.L1	Precentral Gyrus Medial Segment	−7	−21	65
	Paracentral_Lobule.L2	Precentral Gyrus	−7	−33	72
	Postcentral.R1	Postcentral Gyrus	13	−33	75
	Parietal_Inf.L1	Postcentral Gyrus	−54	−23	43
	Precentral.R1	Precentral Gyrus	29	−17	71
	Precuneus.R1	Precuneus	10	−46	73
	Postcentral.L1	Postcentral Gyrus	−23	−30	72
	Precentral.L1	Precentral Gyrus	−40	−19	54
	Postcentral.R2	Superior Parietal Lobule	29	−39	59
	Postcentral.R3	Postcentral Gyrus	50	−20	42
	Postcentral.L2	Postcentral Gyrus	−38	−27	69
	Precentral.R2	Postcentral Gyrus	20	−29	60
	Precentral.R3	Precentral Gyrus	44	−8	57
	Postcentral.L3	Superior Parietal Lobule	−29	−43	61
	Supp_Motor_Area.R2	Precentral Gyrus	10	−17	74
	Postcentral.R4	Postcentral Gyrus	22	−42	69
	Postcentral.L4	NA	−45	−32	47
	Postcentral.L5	Postcentral Gyrus	−21	−31	61
	Paracentral_Lobule.L3	Precentral Gyrus	−13	−17	75
	Precentral.R4	Precentral Gyrus	42	−20	55
	Precentral.L2	Precentral Gyrus	−38	−15	69
	Parietal_Sup.L1	Postcentral Gyrus	−16	−46	73
	Paracentral_Lobule.R1	NA	2	−28	60
	Supp_Motor_Area.R3	Precentral Gyrus Medial Segment	3	−17	58
	Precentral.R5	Postcentral Gyrus	38	−17	45
	Postcentral.R5	NA	47	−30	49
Sensory/Somatomotor Mouth	Postcentral.L6	Precentral Gyrus	−49	−11	35
	Insula.R1	Posterior Insula	36	−9	14
	Postcentral.R6	Precentral Gyrus	51	−6	32
	Postcentral.L7	Postcentral Gyrus	−53	−10	24
	Postcentral.R7	Postcentral Gyrus	66	−8	25

Coordinates are in MNI space.

2.7. Network Analysis

Each network was obtained from the selected regions' matrix. The network measure of node strength was then calculated. Node strength is the weighted variant of the degree of

the node, which denotes the number of edges connected to a node [28]. Weighted measures account for the heterogeneity of the correlations within network topology.

$$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (1)$$

A subsequent analysis was done recalculating the node strength for the subnetwork for each independent hemisphere. An analogous analysis was done for the cerebellar-mouth and the cerebellar-hand regions, with their respective hemisphere subnetworks.

Centrality measures of hubness and leverage were calculated for the entire network for each study group. Hubness centrality as defined previously [29], accounts for the highest node strength and betweenness centrality and low characteristic path length and clustering coefficient. In this study, a region was considered to be a hub if the hubness score was equal, or greater than 2 and at least 45% of the subjects in the group had this region as a hub. The leverage centrality (l_i) [30], accounts for the relationship between the degree of a given node (k_i) and the degree of its neighbors (k_j) averaged over all neighbors (N_i):

$$l_i = \frac{1}{k_i} \sum_{N_i} \frac{k_i - k_j}{k_i + k_j} \quad (2)$$

where l_i can result in values between -1 and 1 . Negative values correspond to nodes that are influenced by their neighbors, while positive leverage values correspond to nodes that influence their neighbors. In order to obtain a single measure for each region, the leverage centrality score of each region was added over all subjects, only regions with positive values were reported.

2.8. Statistical Analysis

The node strength values were used to calculate the kernel density estimate for each population (12-year-old males $n = 22$, 16-year-old males $n = 20$, 12-year-old females $n = 28$, and 16-year-old females $n = 37$). The kernel density estimate, which will be referred to as the probability density function (PDF) estimates the likelihood that a continuous random variable (in this case the node strength) will be in a particular set of values and provides information about the skewness and multimodality in the data. The PDF was calculated using R function density with a Gaussian kernel and a bandwidth of $h = 0.9 \min\left(\sigma, \frac{R}{1.34}\right) n^{-\frac{1}{5}}$ [31], where σ corresponds to the standard deviation and R to the interquartile range.

The difference between the corresponding PDF of male groups (12- and 16-year-olds) and the PDF of female groups (12- and 16-year-olds) was determined. PDF differences were evaluated using a Kolmogorov-Smirnov test, and D statistic and p -values were reported. The D statistic reports the maximum difference between the cumulative distributions of the compared data; p -values were corrected for multiple comparisons with a false discovery rate. Same sex, age, and interhemispheric analysis was done for the entire motor-subnetwork (MsN). The cerebellar-mouth and cerebellar-hand MsN were also analyzed as described above in Section 2.7.

Principal Component Analysis (PCA) was carried out as a complement to visualize the diversity of the population. PCA is a method to reduce the number of variables in a dataset by using a linear transformation into a coordinate system that explains the variation of the data. It was performed with R function PCA, using the values of the strength and leverage, that is, feature one corresponds to the strength value of region 1 for each subject, feature 39, corresponds to the strength value of region 39, and so on, feature 78 corresponds to the leverage value of region 39.

3. Results

3.1. Differences of the Motor-Subnetwork in 12- and 16- Year-Old Male and Female Groups

Figure 2 shows the comparison between male and female groups at age 12. Figure 2A is a representative coronal view of the MsN of a male and a female at age 12. The nodes in the motor regions were taken from the Power 264 region atlas. These network visualizations display the difference in the edge weight, which is related to the strength of the connections of a node. Figure 2B shows the PDF of the entire MsN, the arrows point to the corresponding comparison, in this case between the male and female group. Node strength values in the male group (solid line) span between 0 and 12, with strength values centered around 6. The female group showed more strength values between 10 and 12 than males, with most connections having a strength value around 5. The difference between the PDF of each sex at age 12 was greater in males than females ($D = 0.141$, p -value = 0.0001). At age 16, both groups had PDFs with values around 6, and the female group had male and female groups had no statistically significant difference ($D = 0.078$, p -value = 0.0779).

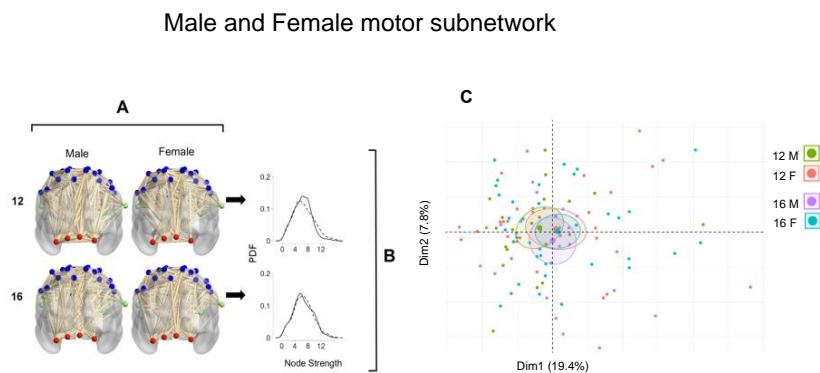


Figure 2. Sex and age differences in MsN of adolescents. (A) MsN coronal view of a representative male and female at ages 12 and 16. (B) The curves are the probability density function of the node strength for the MsN for males at age 12 (solid line) $n = 22$ and females at age 12 (dashed line) $n = 28$ ($D = 0.141$, p -value = 0). For males at age 16 (solid line) $n = 20$ and females at age 16 (dashed lines) $n = 37$ ($D = 0.078$, p -value = 0.044). Hand regions (30 blue spheres), mouth regions (5 green spheres) and cerebellar regions (4 red spheres). (C) Principal Component Analysis (PCA) using the strength and leverage values from the 39 regions. The colors as shown correspond to the 12- and 16-year-old female (F) and male (M) groups. The ellipses represent the confidence around the geometrical mean.

Figure 2C shows the points of the individuals of the sample in the first and second components from the PCA analysis was carried out using the strength and leverage values; age and sex were considered categorical variables. The first component explains 19.4% of the variance, and the second is 7.8%. The male and female groups at age 12, which were found to have differences in the probability density comparison, correspond to the green and red dots, respectively. The female groups (red and blue) have the closest means. Visually, the male groups show distant means in this space. At age 12, the geometrical mean in the male group has higher negative values in the first component and almost zero in the second component, while at 16 the inverse is true, the mean has negative values in the second component and is zero in the first component. Females are both in the first quadrant at both ages.

Top ten regions in the first component:

Precentral.R2_Strength, Parietal_Inf.L1_Strength, Paracentral_Lobule.L1_Strength, Precentral.R3_Strength, Supp_Motor_Area.R2_Strength, Cingulum_Post.L1_Strength, Precuneus.R1_Strength, Supp_Motor_Area.R1_Strength, Postcentral.L4_Strength, Precuneus.L1_Strength

Top ten regions in the second component:

Insula.R1_Strength, Postcentral.R7_Strength, Precentral.R4_Strength, Postcentral.L7_Strength
 Paracentral_Lobule.R1_Strength, Postcentral.L6_Strength, Precentral.R5_Strength
 Precentral.L2_Strength, Paracentral_Lobule.R1_Leverage, Postcentral.R6_Strength

In conclusion, when the entire MsN was evaluated, there was a statistically significant difference in the node strength at age 12: the male group's node strength values are greater than those in the female group, while differences at age 16 are not significant. In the PCA analysis, 12-year-old females and males have visually different geometrical mean in the first and second component space. Female groups have a very similar geometrical mean, and 16-year-old males have almost orthogonal geometrical means, which suggests these populations undergo significant connectivity pattern changes.

3.2. Hemisphere Differences of the MsN in 12- and 16-Years-Old Male Groups

Figure 3A shows a representative coronal, left, and right view of MsN in a male at age 12 and a male at age 16. The first row corresponds to the male group at age 12 ($n = 22$) and the second to the male group at age 16 ($n = 20$). Figure 3B is a comparison between the left (solid line) and right (dashed line) hemisphere node strength PDFs of the male groups age 12 and age 16 of the entire MsN. At age 12, the right hemisphere had greater node strength than the left hemisphere, with node strength values around 3 ($D = 0.193$, p -value of 0). At age 16, both hemispheres had more connections than at age 12, with node strength values above 4. The PDF shows that the left hemisphere had an evenly distributed thicker right tail, while the right hemisphere had a PDF with three peaks: one centered around 0, 3, and 5. The PDFs of right hemisphere node strength were statistically greater when compared to the left ($D = 0.143$, p -value of 0.0001).

Male brain assymetry of the motor subnetwork

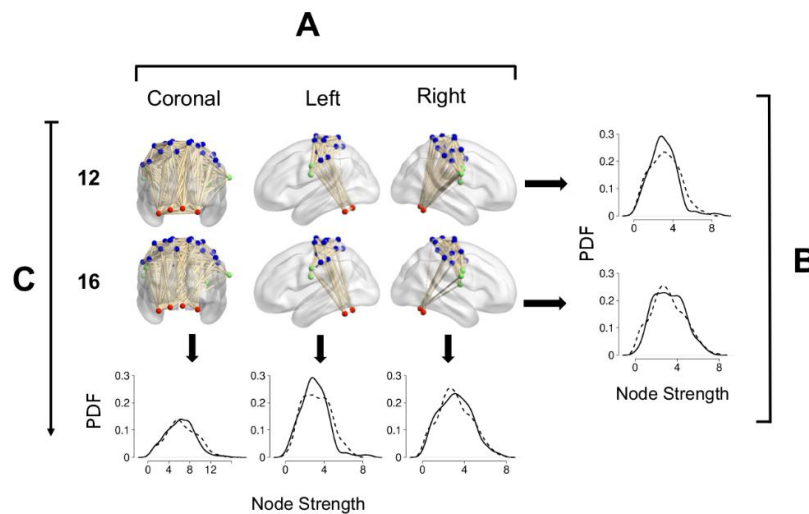


Figure 3. Node strength brain asymmetry of the MsN in male adolescents. (A) Coronal, left and right views of the MsN from 12 and 16-year-old males, respectively. (B) The curves following the horizontal arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in the 12 year-old male group ($n = 22$, left hemisphere greater node strength $D = 0.193$, p -value = 0.0) and comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in the 16 year-old male group ($n = 20$, right greater node strength, $D = 0.143$, p -value = 0.0001). (C) The curves following the vertical arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network ($D = 0.133$, p -value = 0.0003). Comparison of the entire MsN (coronal view)

between 12 (solid line) and 16-year-old (dashed line) males. Comparison of the left hemisphere nodes between 12 (solid line) and 16-year-old (dashed line) male groups ($D = 0.188$, p -value = 0.0); comparison of the networks of the right hemisphere nodes between 12 (solid line) and 16-year-old (dashed line) male groups ($D = 0.100$, p -value = 0.0078). Hand regions (30 blue spheres), mouth regions (5 green spheres) and cerebellar regions (4 red spheres).

Figure 3C shows the comparison of the male subnetwork for age 12 and 16 groups. With age, the entire MsN ($D = 0.133$, p -value = 0.0003), left hemisphere ($D = 0.188$, p -value of 0), and right hemisphere ($D = 0.100$, p -value = 0.0124) had different distributions. The plot following the vertical arrow in the first column corresponds to the PDFs of the entire MsN (below the coronal view) for each age group; at age 16, there were more connections than at age 12, with node strength values above 8. The second column corresponds to the comparison of the left hemisphere node strength PDFs for each age group. At age 16, there were more node strength values above 5. The third column corresponds to the comparison of the right hemisphere node strength PDFs for each age group. The main differences occur around a node strength of 4, for which there were more connections with this value at age 12, while the values in the tail are very similar.

In conclusion, at both ages, the right hemisphere had higher node strength values. The right hemisphere decreased node strength from 12 to 16 years of age, while the left hemisphere and the entire MsN increased node strength values from 12 to 16.

3.3. Hemisphere Differences of the MsN in 12- and 16-Year-Old Female Groups

Figure 4A shows a representative coronal, left, and right view of a female MsN at age 12 and a female at age 16. The first row corresponds to the female group at age 12 ($n = 28$) and the second to the female group at age 16 ($n = 37$). Figure 4B is a comparison between the left (solid line) and right (dashed line) hemisphere node strength PDFs of the female groups aged 12 and 16 of the entire MsN. Female groups at age 12 and 16 had higher node strength values in the right hemisphere ($D = 0.109$, p -value = 0.0109; $D = 0.100$, p -value = 0.0155, respectively).

Female brain asymmetry of the motor subnetwork

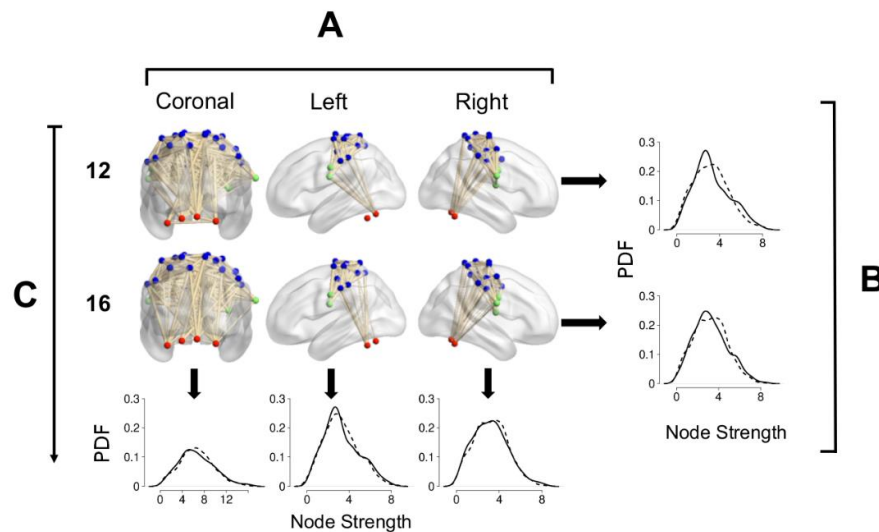


Figure 4. Node strength brain asymmetry of the MsN in female adolescents. (A) Corresponds to a coronal, left and right views of the MsN from 12- and 16-year-old females, respectively. (B) The curves following the horizontal arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line)

hemispheres in the 12-year-old female group ($n = 28$, right hemisphere greater node strength values $D = 0.109$, p -value = 0.0109); comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in 16-year-old male group ($n = 37$, right hemisphere had greater node strength values $D = 0.100$, p -value = 0.0155). (C) The curves following the vertical arrows represent the probability density function of the node strength for the entire MsN. Comparison of the entire network (coronal view) between 12-year-old (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (no significant differences p -value = 0.0862) groups. Comparison of the left hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (no significant differences p -value = 0.0732). Comparison of the networks of the right hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (no significant differences p -value = 0.0732). Hand regions (30 blue spheres), mouth regions (5 green spheres) and cerebellar regions (4 red spheres).

Figure 4C shows the comparison of the female MsN for age 12 and 16 groups. The plot following the vertical arrow in the first column corresponds to the PDFs of the entire MsN (below the coronal view) for each age group, the second and third columns correspond to the hemispheric comparisons where no statistically significant differences were found (p -values 0.0862, 0.0732, 0.0732, respectively).

In conclusion, in both age groups the right hemisphere had higher node strength values. Age comparisons showed no significant differences.

3.4. Hemisphere Differences of the Cerebellar-Mouth MsN in Male Groups at Ages 12 and 16

Figure 5A shows a representative coronal, left and right view of the cerebellar-mouth MsN of a male at age 12 and a male at age 16. Figure 5B is a comparison between the left (solid line) and right (dashed line) hemisphere node strength PDFs of the male groups age 12 and 16 of the subnetwork. In both age groups, the right hemisphere had greater node strength values ($D = 0.422$, p -value = 0; $D = 0.344$, p -value = 0, respectively).

Male Cerebellar-mouth motor subnetwork

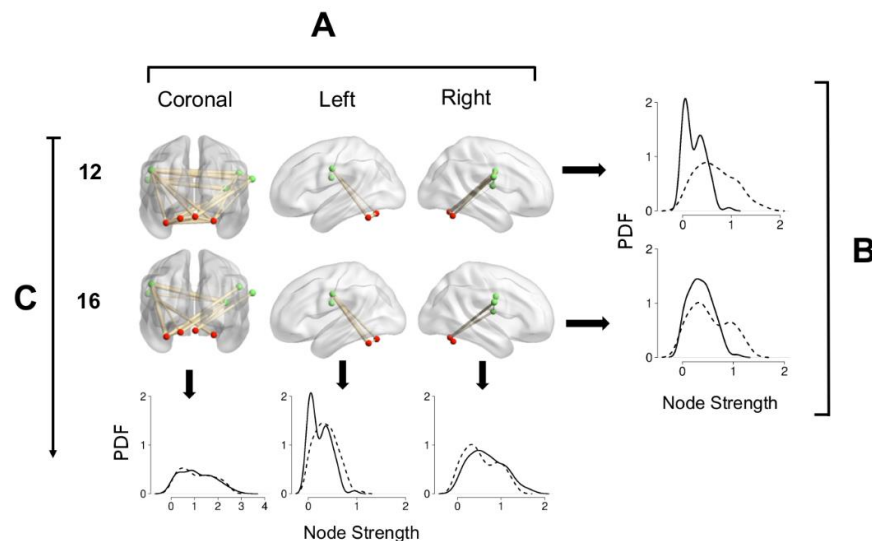


Figure 5. Cerebellar-mouth MsN node strength asymmetry in male adolescents. (A) Corresponds to a coronal, left and right views of the MsN from 12- and 16-year-old males, respectively. (B) The curves following the horizontal arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in the 12-year-old male group ($n = 22$, right hemisphere greater node strength values

$D = 0.422$, p -value = 0.0); comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in 16 year-old male group ($n = 20$, $D = 0.344$, p -value = 0.0). (C) The curves following the vertical arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the entire subnetwork (coronal view) between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) (16 year-olds greater node strength values $D = 0.117$, p -value = 0.0022) groups. Comparison of the left hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) male groups (12-year-olds greater node strength values $D = 0.131$, p -value = 0.0003) and comparison of the networks of the right hemisphere nodes between 12-year-old (solid line) and 16-year-old (dashed line) male groups (12-year-olds greater node strength values $D = 0.145$, p -value = 0.0001). Mouth regions (5 green spheres) and cerebellar regions (4 red spheres).

Figure 5C shows the comparison of the male cerebellar-mouth MsN for age 12 and 16 groups. The plot following the vertical arrow in the first column corresponds to the PDFs of the entire cerebellar-mouth subnetwork (below the coronal view) for each age group, node strength values were higher at age 12 ($D = 0.117$, p -value = 0.0022). The second column corresponds to the comparison of the left hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 16, there were significantly greater node strength values ($D = 0.131$, p -value of 0.0003). The third column corresponds to the comparison of the right hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 12, there were significantly greater node strength values ($D = 0.145$, p -value = 0.0001).

In conclusion, at both ages, the right hemisphere had greater node strength values. When comparing changes with age per hemisphere, the entire cerebellar-mouth MsN and the right hemisphere, node strength values were greater at age 12, while at 16 the left hemisphere had greater node strength values.

3.5. Hemisphere Differences of the Cerebellar-Mouth MsN in Female Groups at Ages 12 and 16

Figure 6A shows a representative cerebellar-mouth MsN in coronal, lateral left, and right views of a female at age 12 and a female at age 16. Figure 6B is a comparison between the left (solid line) and right (dashed lines) hemisphere node strength PDFs of the female groups aged 12 and 16 of the subnetwork. In both age groups, the right hemisphere had greater node strength values ($D = 0.326$, p -value = 0; $D = 0.391$, p -value = 0, respectively).

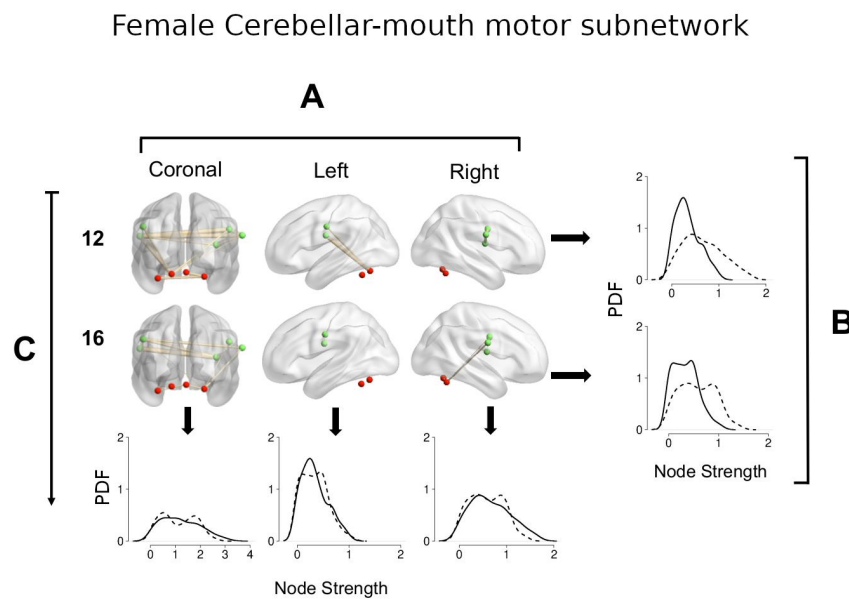


Figure 6. Cerebellar-mouth MsN node strength asymmetry in female adolescents. (A) Corresponds to a coronal, left and right representation of the motor network from 12- and 16-year-old female groups, respectively. (B) The curves following the horizontal arrows represent the probability density

function of the node strength for the entire network. Comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in the 12-year-old female group ($n = 28$, right hemisphere had greater node strength values, $D = 0.326$, p -value = 0.0) and comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in 16-year-old male group ($n = 37$, right hemisphere had greater node strength values $D = 0.391$ p -value = 0.0). (C) The curves following the vertical arrows represent the probability density function of the node strength for the entire subnetwork. Comparison of the entire subnetwork (coronal view) between 12 (solid line) and 16-year-old (dashed line) (12-year-olds greater node strength values $D = 0.217$, p -value = 0.0) groups. Comparison of the left hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (16-year-olds greater node strength values $D = 0.170$, p -value = 0.0) and comparison of the networks of the right hemisphere nodes between 12 (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (12-year-olds greater node strength values $D = 0.254$, p -value = 0.0). Mouth regions (5 green spheres) and cerebellar regions (4 red spheres).

Figure 6C shows the comparison of the female cerebellar-mouth MsN for age 12 and 16 groups. The plot following the vertical arrow in the first column corresponds to the PDFs of the entire cerebellar-mouth MsN (below the coronal view) for each age group, node strength values were higher at age 12 ($D = 0.217$, p -value = 0.0022). The second column corresponds to the comparison of the left hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 16, there were greater node strength values ($D = 0.170$, p -value of 0). The third column corresponds to the comparison of the right hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 12, there were greater node strength values ($D = 0.254$, p -value = 0).

In conclusion, at both ages the right hemisphere had greater node strength values.

3.6. Hemisphere Differences of the Cerebellar-Hand MsN in Male Groups at Ages 12 and 16

Figure 7A shows a representative cerebellar-hand MsN in coronal, lateral left, and right views of a male at age 12 and a male at age 16. Figure 7B is a comparison between the left (solid line) and right (dashed lines) hemisphere node strength PDFs of the male groups aged 12 and 16 of the subnetwork. In both age groups, the left hemisphere had greater node strength values ($D = 0.211$, p -value = 0; $D = 0.152$, p -value = 0, respectively).

Figure 7C shows the comparison of the male cerebellar-hand MsN for age 12 and 16 groups. The plot following the vertical arrow in the first column corresponds to the PDFs of the entire cerebellar-hand MsN (below the coronal view) for each age group, node strength values were higher at age 12 ($D = 0.250$, p -value = 0). The second column corresponds to the comparison of the left hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 12, there were greater node strength values ($D = 0.221$, p -value of 0). The third column corresponds to the comparison of the right hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 16, there were greater node strength values with a statistically significant difference ($D = 0.127$, p -value = 0.0004).

In conclusion, at both ages, the left hemisphere had greater node strength values. In the entire cerebellar-hand MsN and in the right hemisphere node strength values are greater at age 12, while at age 16, the left hemisphere has greater node strength values.

Male Cerebellar-hand motor subnetwork

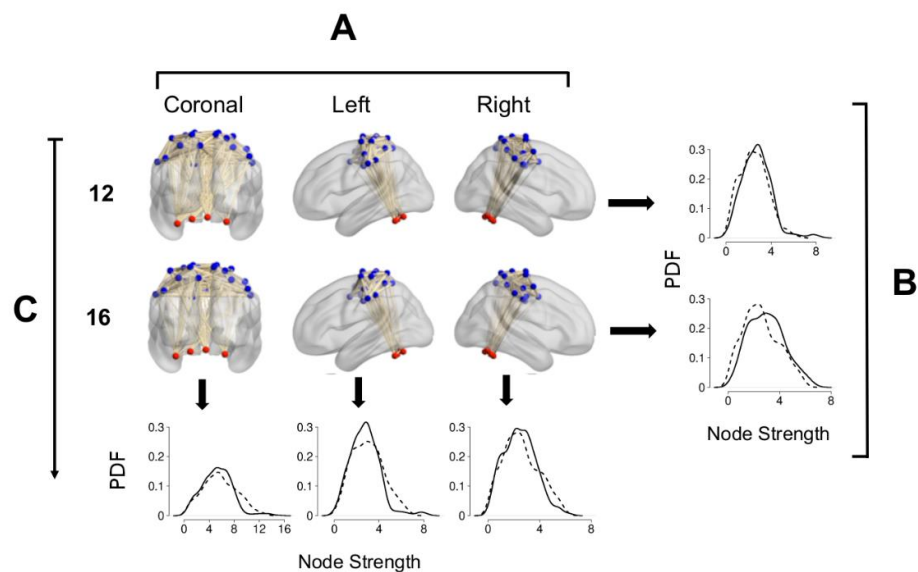


Figure 7. Cerebellar-hand MsN node strength asymmetry in male adolescents. (A) Corresponds to a coronal, left and right representation of the cerebellar-hand subnetwork from 12- and 16-year-old males, respectively. (B) The curves following the horizontal arrows represent the probability density function of the node strength for the entire subnetwork. Comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in the 12-year-old male group ($n = 22$, left hemisphere had greater node strength values $D = 0.211$, p -value = 0); comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in 16-year-old male group ($n = 20$, left hemisphere had greater node strength values $D = 0.152$, p -value = 0). (C) The curves following the vertical arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the entire network (coronal view) between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) (12-year-old greater node strength values $D = 0.250$ p -value = 0.0) groups. Comparison of the left hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) male groups (12-year-olds greater node strength values $D = 0.221$, p -value = 0.0) and comparison of the networks of the right hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) male groups (12-year-olds greater node strength values $D = 0.127$, p -value = 0.0004). Hand regions (30 blue spheres) and cerebellar regions (4 red spheres).

3.7. Hemisphere Differences of the Cerebellar-Hand MsN in Female Groups at Ages 12 and 16

Figure 8A shows a representative cerebellar-hand MsN in coronal, lateral left, and right views of a female at age 12 and a female at 16. Figure 8B is a comparison between the left (solid line) and right (dashed lines) hemisphere node strength PDFs of the female groups aged 12 and 16 of the subnetwork. In both age groups, the left hemisphere had greater node strength values ($D = 0.115$, p -value = 0; $D = 0.152$, p -value = 0, respectively).

Figure 8C shows the comparison of the female cerebellar-hand MsN for age 12 and 16 groups. The plot following the vertical arrow in the first column corresponds to the PDFs of the entire cerebellar-hand MsN (below the coronal view) for each age group, node strength values were higher at age 12 ($D = 0.074$, p -value = 0.0745). The second column corresponds to the comparison of the left hemisphere node strength PDFs for each age group; at age 12, there were greater node strength values ($D = 0.090$, p -value of 0.0267). The third column corresponds to the comparison of the right hemisphere node strength PDFs for each age group; there was no statistically significant difference between age groups (p -value = 0.1724).

Female cerebellar-hand motor subnetwork

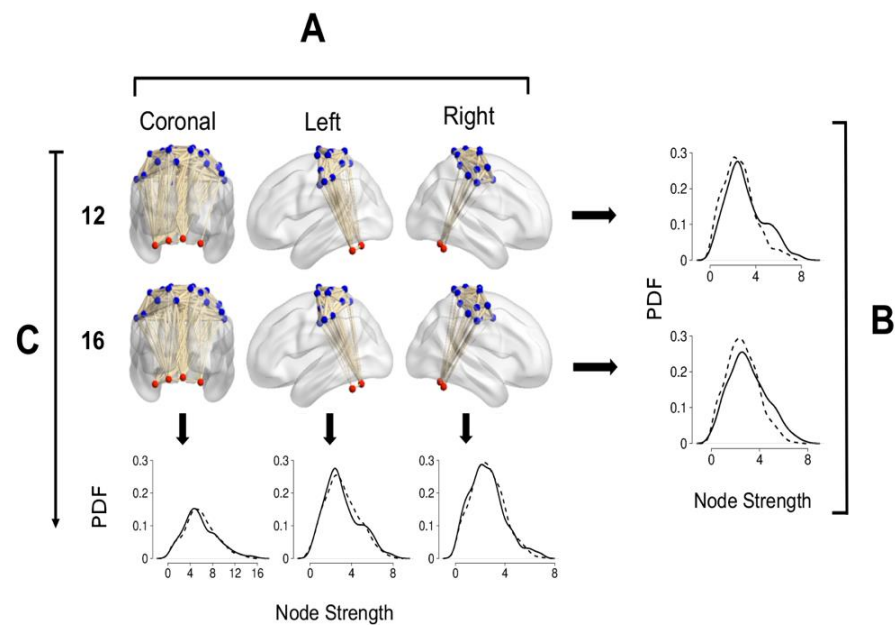


Figure 8. Cerebellar-hand MsN node strength asymmetry in female adolescents. **(A)** Corresponds to a coronal, left and right representation of the cerebellar-hand subnetwork from 12- and 16-year-old females, respectively. **(B)** The curves following the horizontal arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in 12-year-old female group ($n = 28$, left hemisphere had greater node strength values $D = 0.115$, p -value = 0.0028); comparison of the networks of the left (solid line) and right (dashed line) hemispheres in 16-year-old male group ($n = 37$, left hemisphere had greater node strength values $D = 0.152$, p -value = 0.0). **(C)** The curves following the vertical arrows represent the probability density function of the node strength for the entire network. Comparison of the entire network (coronal view) between 12-year-old (solid line) and 16-year-old (dashed line) groups (no significant difference was found p -value = 0.0745) groups. Comparison of the left hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (12-year-olds greater node strength values $D = 0.090$, p -value = 0.0267) and comparison of the networks of the right hemisphere nodes between 12- (solid line) and 16-year-old (dashed line) female groups (16-year-olds greater node strength values $D = 0.098$, p -value = 0.0379). Hand regions (30 blue spheres) and cerebellar regions (4 red spheres).

In conclusion, at both ages, the left hemisphere has greater node strength values. In the entire cerebellar-hand MsN node strength values were greater at age 12, the left hemisphere had greater node strength values at age 16, and there was no significant difference in the right hemisphere node strengths.

3.8. Sex and Age Differences in Leverage Centrality in the MsN

Figure 9 shows the brain regions with positive leverage values. Figure 9A (left) corresponds to the male groups at ages 12 and 16, which had 17 and 15 positive leverage-valued regions, respectively. At age 12, the three largest valued regions were the Precuneus.L1, Postcentral.R4, Paracentral_Lobule.L2, and at age 16, the two largest valued regions were the Supp_Motor_Area.R1, Cingulum_Post.L1. In the cerebellum, four regions are present, the Vermis_6.1 being the largest at age 12. At age 16, only two regions were present, the Cerebellum_6.L1 being the largest.

Male and Female positive leverage nodes

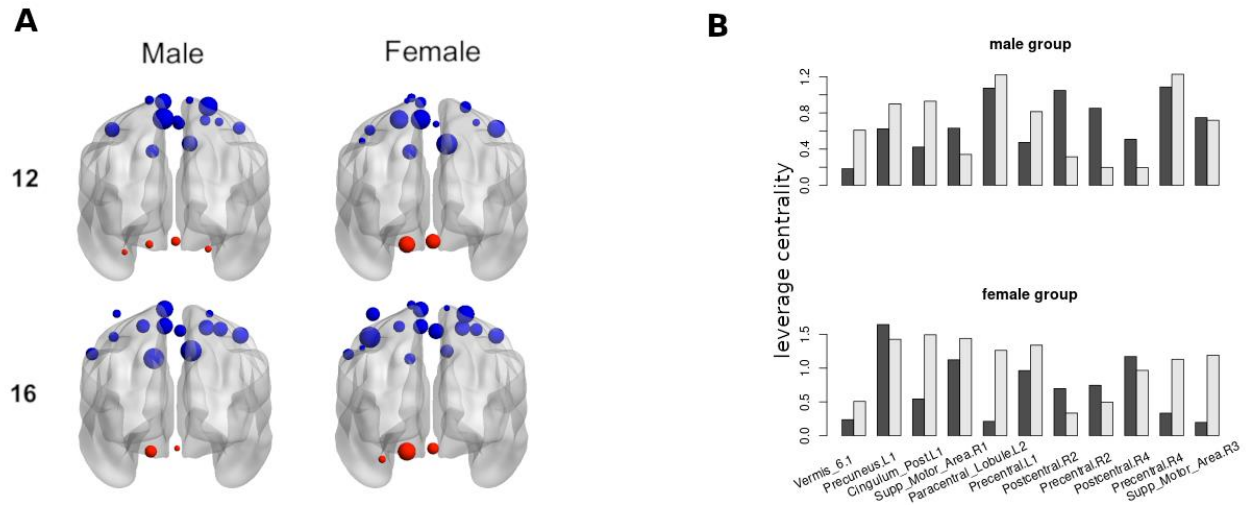


Figure 9. Male and female positive leverage nodes at each age group. (A) Coronal view of the nodes with leverage positive group sum values. Hand regions (blue spheres) and cerebellar regions (red spheres). (B) Leverage values of each sex group, the dark bars correspond to the 12-year-olds and the light bars to the 16-year-olds.

Figure 9A (right) corresponds to the female groups at ages 12 and 16, which had 15 and 19 positive leverage-valued regions, respectively. At age 12, the three largest regions were the Supp_Motor_Area.R1, Precuneus.L1, Precentral_R4, and at age 16, the three largest regions were the Precentral.L1, Postcentral.R4, Precentral_R4. In the cerebellum, only two regions were present, with the Cerebellum_6.L1 being the largest at age 12. At age 16, three regions were present, with the Cerebellum_6.L1 being the largest. When comparing the strength of the cerebellar region between ages, Cerebellum_6.L1 at age 16 is larger than Cerebellum_6.L1 at age 12. Figure 9B shows the common eleven positive leverage-valued regions in female and male groups for both age groups.

3.9. Sex and Age Differences in Hub Centrality in the MsN

Figure 10 shows the regions with a hubness score greater or equal to 2 in at least 45% of individuals in each group. Figure 10A corresponds to the male groups of age 12 and 16, which had 7 and 4 hub regions, respectively. At age 12, the 7 hubs were in the right hemisphere and only one in the cerebellum at Vermis_6.1. At age 16, there were two hubs in the right and two in the left hemisphere, none present in the cerebellum. Figure 10B corresponds to the female groups of age 12 and 16 which had 5 and 4 hub regions, respectively. At age 12, the 5 hubs were in the right hemisphere and at age 16, there were three hubs in the right hemisphere and one in the left at Precentral.L1. There were no hubs present in the cerebellum for the female groups.

Male and Female Hub nodes

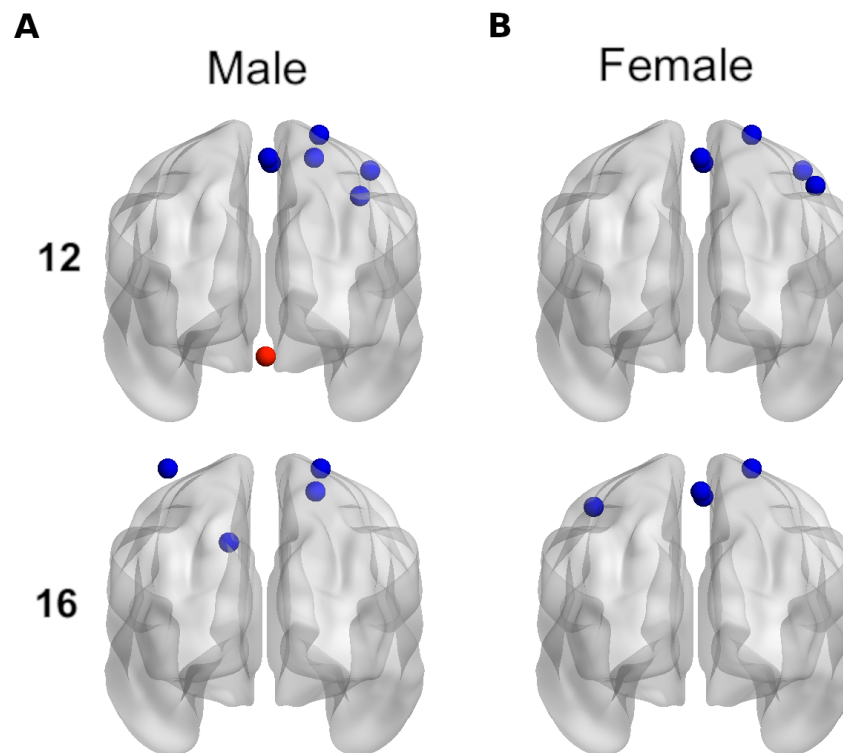


Figure 10. Male and female hub nodes at each age group. Coronal view of the nodes that were a hub in at least 45% of the population in each group. Hand regions (blue spheres) and cerebellar regions (red spheres). (A) male groups, (B) female groups.

4. Discussion

Puberty is an essential stage in sexual development as sexual hormones reach their highest levels. Sexual hormones influence metabolism in a variety of tissues, including the brain. Four major findings from this study will be discussed: (1) Comparative changes in motor network connectivity between males and females during puberty, (2) sex-related changes in MsN connectivity at rest, (3) asymmetry of the cerebellar-mouth and cerebellar-hand MsN, and (4) the centrality variation of MsN regions in by age and sex.

(1) Comparative changes in MsN connectivity in males and females during puberty.

When comparing same sex groups by age we found that there were changes in node strength values in the male group and no significant change in the female group between ages 12 and 16. A close examination of the PDFs between ages 12 and 16 shows there was an increase in node strength. Puberty is characterized by two main phases: adrenarche and gonadarche. Both phases have different onset ages depending on sex, normally occurring earlier in females. As a result, the concentration and influence of released hormones in the brain are sex-specific between ages 12 and 16. In males, adrenarche begins around 7 years old and in females around 6 years old, while gonadarche can begin between 10–15 years of age and in females between 9–14 years of age [32,33]. Adrenarche and gonadarche are associated with the secretion of adrenal androgen, which is indexed by a rise in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and testosterone secretion.

The differences observed in our results between the MsN connectivity of males at age 12 and 16 may be associated with the levels of DHEAS and testosterone, since it has been reported to be lower in males between 6 and 13 years old compared to males between ages

13 and 16 [33,34]. Brain DHEAS concentration participates in several neurodevelopmental processes, such as modulation of neurotransmitter synaptic transmission, postsynaptic receptor activity, dendrite outgrowth, neuronal motility, and formation of gap junctions [35]. Also, testosterone increases the volume of motor-related regions such as the cerebellar cortex, caudate, putamen, and pallidum [34].

In females, no significant change occurred between the ages of 12 and 16. This result must be carefully interpreted, since DHEAS and estradiol levels are higher at age 16 and estrogen and progesterone cycles are regular when compared to age 12 in females. The connectivity of the MsN observed in this study is consistent with changes during the maturation of the cerebellum in the pubertal female [34,36], where cerebellar trajectories to the anterior lobe (primarily concerned with motor function), superior posterior, and inferior posterior lobes reach their highest volume at 11.8 years of age [36]. During this peak, volumetric changes are caused by increased neuropil, neuronal size, dendritic or axonal arborization, glia, and angiogenesis [37]. After this point, cerebellar volume decreases, which can be related to our observed decrease in cerebellar connectivity in females between these ages. Cerebellar structural change along with concentrations of hormones resulted in no significant differences in MsN connectivity when compared to females at age 12 and 16.

(2) Sex-related changes in MsN connectivity at rest.

At the age of 12, there were higher node strength values in the male group than female group. Differential connectivity was expected due to onset of puberty phases in males and females [38].

The higher connectivity of age 12 males than females of the same age can be associated with the higher secretion levels of DHEAS and testosterone in males between 6 and 13 years old than in females [33]. The increased node strength in the male group over the female group of the same age could be attributed to these hormones as well, since testosterone has been related to neural and behavioral indices of complex motor cortical dynamics and performance [39,40].

Additionally, testosterone has been associated with increased volume of cortical and subcortical structures in the brain and cerebellum of males during adolescence [34]. Thus, node strength increases in males at age 12 can be related to distinct trajectories of regional brain maturation produced by hormonal effects on the sensory and motor cortices and cerebellum.

Between ages 15 and 16 DHEAS levels are equivalent in males and females [33], although testosterone is lower in females, they have higher estradiol levels, which is relevant in cerebellum development due to its capability of increasing dendritic spine density and of modulating synaptic connectivity, synaptogenesis, and neurogenesis [41].

(3) Asymmetry of the cerebellar-mouth and cerebellar-hand MsN

The cerebellar-mouth MsN showed higher node strength values in the right hemisphere at both ages and sexes. The right lateralization in the cerebellar-mouth MsN was attributed to right and left node asymmetry; with two postcentral regions in each hemisphere and an additional posterior insula region in the right. The insula is involved in somatosensory, vestibular, and motor integration [42] and is activated during swallowing [43], therefore, it is a region with high functionality in cerebellar-mouth MsN even when the subject is registered at rest. Additionally, the cerebellar regions that were selected in the atlas of this study activate during lip and tongue movement [44], hence, they have a functional relationship with the insula, strengthening right subnetwork connectivity.

The cerebellar-hand MSN showed higher node strength values in the left hemisphere at both ages and sexes. The left lateralization was related to the greater number of node connections of the hand subnetwork. The cerebellar nodes (HVI and VI areas) used in this study are not related to hand and finger movement, except for the vermis, which is associated with contralateral motor activity in right-handed individuals. Therefore, the contralateral dorsolateral premotor cortex and primary motor cortex activity support

our findings of greater connectivity of right-handers in the resting state, as expected and previously seen [45].

(4) The centrality variation of the regions in the MsN by age and sex.

The most relevant MsN brain areas for leverage centrality were the Cerebellum_6.L1, Vermis_6.1, Precuneus.L1, Cingulum_Post.L1, and Supp_Motor_Area.R1.

The Precuneus consistently exhibits high leverage values in the 4 groups studied. According to studies done in macaque, this region has substantial connections in both hemispheres with the dorsal premotor area [46], the supplementary motor area (SMA), and the anterior cingulate cortex [47]. The precuneus's major subcortical connections include corticostriatal projections to the dorsolateral caudate nucleus and putamen (basal ganglia), as well as efferent projections to brainstem structures with connections to the pontine nuclei (PN). Because PN projections reach a specific set of cerebellar regions, the precuneus gains access to multiple cerebellar circuits. Myelination of afferent connections from the PN to the cerebellum is one of the last to develop and is completed during puberty and flows through the Middle Cerebellar Peduncle, establishing somatomotor network connectivity [15]. Precuneus function has been found to be more responsive during motor imagery than during real-world movement execution [48]. More recently, using fMRI to compare the functional neuroanatomy of motor execution and motor imagery, subjects were required to perform sequential finger-tapping as either a movement execution or an imagery mode in response to visually presented stimuli. The frontal precentral sulcus zone and the posterior superior parietal cortex, which extended bilaterally to the precuneus, were imagery-dominant areas [49]. It has been observed that the precuneus has no connections with the sensory thalamic nuclei, implying that the precuneus does not share thalamic connectivity pattern of the parietal somatosensory cortical regions. This implies adolescent subjects exposed to fMRI in a resting state are actively engaged in virtual movement execution without sensory input. Therefore, it is expected that this region will function as an influencer node in all groups.

The Cingulum_Post.L1 and Supp_Motor_Area.R1 showed high leverage values and similar dynamics when compared by sex and age. The dorsal anterior cingulate cortex is hypothesized to play a role in behavior regulation by serving as a primary interface between sensory and cognitive processing [50]. Motor control is an important and distinct type of control that supports a variety of complex activities, particularly the integration of motor responses with cognitive assessment. The dorsal anterior cingulate cortex is known to be neurodevelopmentally dynamic throughout adolescence [51] and to play a role in modulating fundamental motor control [52]. Therefore, the cingulum may contribute to motor control by enhancing the execution of suitable responses and/or preventing the execution of unsuitable ones. Such a modulatory impact would be especially useful for changing behavior in demanding contexts such as a voluntary resting state. Our findings suggest that males at age 12 may have lesser motor control than females at age 12 and that males at age 16 have stronger motor control than females at age 16 at rest.

Evidence points to a functional link between the cingulum motor regions with the motor system and the origin of limb movements and finger force exertion [53]. Additionally, there are neurophysiological connections between the cingulum and the supplementary motor area (SMA); where neurons with movement activity were more common in the cingulum and neurons with both fixed and movement activity were more common in SMA [54]. In addition, it has been demonstrated that movement activity begins in the SMA and lasts less than movement activity in the cingulum [54]. The earlier average onset and shorter length of movement activity in SMA suggest that this area plays a major role in initiating movement, whereas the later onset and longer duration of movement activity in the Cingulum suggests that this area plays a more influential role in movement execution. Whereas the SMA is thought to be involved in higher-order organization and preparation of voluntary movements [55], the Cingulum motor cortex is thought to be important in cognitive aspects of intentional motor control and preparation for contextually adaptive actions [56]. Voluntary motor control and voluntary movement inhibition are two types of

control that support a wide range of complex brain activities, particularly the integration of motor responses with cognitive decisions that shape behavior.

Cerebellar nodes in both female groups show greater positive values in both age groups when compared to males. Estradiol improves cerebellum connection with the motor and premotor cortices, as well as neuronal cerebellar processes relevant to females' puberty [41]. It is interesting to note that the cerebellar nodes selected in this work have been reported to exhibit bilateral activation during movement of the lips and tongue [44,57]. Considering that in this study, the task is to remain at rest with eyes closed, it comes to attention that the regions with the highest negative values are the mouth regions, which suggests that in females these regions are more influenced than in males. The cerebellum responds to steroid, sexual, and adrenocortical hormones and produces both estradiol and progesterone during development. Estrogens regulate both excitatory and inhibitory balance in the developing cerebellum and affect not just motor coordination but also memory and mood regulation [58]. With respect to male cerebellum sex difference, there is a noticeable increased cerebellum volume due to testosterone. However, our study shows cerebellar volume is not necessarily associated with greater leverage values in the MsN of adolescents from the QTIM dataset. It is still possible that leverage nodes in males can be associated with cerebellar mass given that there is correspondence between structural and resting state functional connectivity but these were not contemplated in this analysis [59]. Although the cerebellum has traditionally been associated with balance, motor control, and the ability to learn complex motor sequences, a growing body of literature indicates that the cerebellum also plays a prominent role in higher cognitive functions. In accordance with this, our findings indicate that cerebellar areas in females had greater leverage values than males, which could be associated with cognitive and emotional functions rather than motor skills since the highest leverage values were found in the precuneus.

Concerning hubness, it was interesting to note that at the age of 12, all nodes were lateralized to the right side in both sexes, which was not expected given that all participants were right-handed and side preference corresponds to the contralateral hemisphere. Left hemispheric dominance in planned motor control and force development in right-handed individuals is well documented during motor execution. However, specifically in the default motor activity at rest, there is no available information. Using resting state data, another study classified hubs by connectivity or by high information traffic in the entire brain network in participants between 10- and 20-years-old, their results show that high connectivity and traffic hubs were predominantly in the right hemisphere, while hubs with only high traffic were predominantly in the left [60]. This supports what was observed in the right hemisphere for both sexes in our study. Although we found a statistically significant variation in the strength of the nodes of the total motor network between the sexes, it is minor. All other factors analyzed reveal no substantial difference between the sexes, which is interesting to investigate from the biological point of view. The brain, like other tissues in the human body, has distinct receptors for sex hormones that express differently between sexes. The current variability in our results could be due to a variety of factors, ranging from genetic to psychosocial, that we did not intentionally account for in our study.

5. Conclusions

Our study aimed to investigate the characteristics of motor network connectivity in an eyes-closed resting state in adolescents at the onset of puberty when registered by fMRI. The resting state brain connectivity in motor areas showed differences between 12- and 16-year-olds. At age 12, a statistically detectable variation in the node strength of the total motor network between the sexes was found, this difference was not observed at age 16. Males had increased node strength in the entire and left networks and decreased node strength in the right hemisphere network with age, in contrast with females who showed no significant change. When considering cerebellar-mouth and cerebellar-hand subnetworks, males and females showed right and left lateralization, respectively, at both ages. Males

and females have a similar distribution in connectivity centrality at ages that changes with age in both sexes.

During resting state MRI acquisition, which is a stressful condition that results in voluntary inhibition of movement, we recognized the activity of the motor network, which is perhaps the most extensively connected network in the brain for it receives constant proprioceptive information and is connected to areas involved in decision-making and motor control. This work highlights the fact that the motor network does not comprise brain regions alone, but also consists of the input received from a large body source, the muscle, accounting for at least 50% of the body. Input sensors, located in muscle and skin cells, as well as glia, are influenced by hormonal production during puberty. The connectivity differences, slight as they might be, were found to be significant, even during a resting state task, where movement is actively inhibited during an MRI scan. The current variability in our results could be due to a variety of factors, ranging from genetic to psychosocial, that we did not intentionally account for in our study.

The results of this fMRI research could provide a clinical tool for often occurring behavioral disorders during adolescence, some of which are more common in females, such as depression, or in males, such as autism, attention deficit hyperactivity disorder, addiction, or schizophrenia. Nevertheless, male and female brain routes underlying behavioral changes expressed by motor control are partially distinct in healthy conditions and should be considered. It is shown that there are variations in brain connectivity between males and females as well as age differences in puberty, therefore, the treatment approach to adolescent behavioral disorders, a growing public health concern, should consider this fact.

Author Contributions: L.P.-B.: Conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing original draft. G.G.-G.: Formal analysis, data curation, writing-review, results discussion. A.O.-A.: Conceptualization, formal analysis, writing original draft, review and editing, supervision and project administration. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was partially supported by grants DGAPA (Dirección General del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)) IN215123 (A.O.A.).

Institutional Review Board Statement: Data analysis was authorized by the Research and Ethical Committee of the Research Division, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico under number 018/2023.

Informed Consent Statement: Written, informed consent was obtained from all participants, including a parent or guardian for those aged under 18 years, and the study was approved by the Human Research Ethics Committee at the QIMR Berghofer Medical Research Institute (Ref#P701).

Data Availability Statement: Data was downloaded from OpenNeuro database. Code is available upon request to Lucero Pacheco-Blas.

Acknowledgments: María del Lucero Pacheco Blas is a doctoral student, from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and received fellowship CVU619496 from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). We thank Strike, Lachlan T. and Blokland, Gabriella A.M. and Hansell, Narelle K. and Martin, Nicholas G. and Toga, Arthur W. and Thompson, Paul M. and de Zubicaray, Greig I. and McMahon, Katie L. and Wright, Margaret J. (2023). Queensland Twin IMaging (QTIM). OpenNeuro. [Dataset] doi:doi:10.18112/openneuro.ds004169.v1.0.7. We thank; Claudia González-González for statistical analysis discussion and Ibrahim A. Ramirez-Soto from the Department of Kinesiology, University of Waterloo, Canada, for proofreading the manuscript (i3ramire@uwaterloo.ca).

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

References

- Blakemore, S.-J. The social brain in adolescence. *Nat. Rev. Neurosci.* **2008**, *9*, 267–277. [CrossRef]
- Rehbein, E.; Hornung, J.; Sundström Poromaa, I.; Derntl, B. Shaping of the Female Human Brain by Sex Hormones: A Review. *Neuroendocrinology* **2020**, *111*, 183–206. [CrossRef] [PubMed]
- Corrigan, N.M.; Yarnykh, V.L.; Hippe, D.S.; Owen, J.P.; Huber, E.; Zhao, T.C.; Kuhl, P.K. Myelin development in cerebral gray and white matter during adolescence and late childhood. *NeuroImage* **2021**, *227*, 117678. [CrossRef] [PubMed]
- Cope, L.M.; Hardee, J.E.; Martz, M.E.; Zucker, R.A.; Nichols, T.E.; Heitzeg, M.M. Developmental maturation of inhibitory control circuitry in a high-risk sample: A longitudinal fMRI study. *Dev. Cogn. Neurosci.* **2020**, *43*, 100781. [CrossRef]
- Levin, H.S.; Culhane, K.A.; Hartmann, J.; Evankovich, K.; Mattson, A.J.; Harward, H.; Ringholz, G.; Ewing-Cobbs, L.; Fletcher, J.M. Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Dev. Neuropsychol.* **1991**, *7*, 377–395. [CrossRef]
- Williams, A.M.; Grant, A. Training perceptual skill in sport. *Int. J. Sport Psychol.* **1999**, *30*, 194–220.
- Pas, P.; Hulshoff Pol, H.E.; Raemaekers, M.; Vink, M. Self-regulation in the pre-adolescent brain. *Dev. Cogn. Neurosci.* **2021**, *51*, 101012. [CrossRef]
- Fields, R.D. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci.* **2008**, *31*, 361–370. [CrossRef]
- Nave, K.-A. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature* **2010**, *468*, 244–252. [CrossRef]
- Dekaban, A.S.; Sadowsky, D. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann. Neurol.* **1978**, *4*, 345–356. [CrossRef]
- Groeschel, S.; Vollmer, B.; King, M.D.; Connelly, A. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *Int. J. Dev. Neurosci.* **2010**, *28*, 481–489. [CrossRef] [PubMed]
- Garcia-Segura, L.M.; Melcangi, R.C. Steroids and glial cell function. *Glia* **2006**, *54*, 485–498. [CrossRef] [PubMed]
- Cerghet, M.; Skoff, R.P.; Bessert, D.; Zhang, Z.; Mullins, C.; Ghandour, M.S. Proliferation and Death of Oligodendrocytes and Myelin Proteins Are Differentially Regulated in Male and Female Rodents. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 1439–1447. [CrossRef]
- Marin-Husstege, M.; Muggironi, M.; Raban, D.; Skoff, R.P.; Casaccia-Bonnel, P. Oligodendrocyte Progenitor Proliferation and Maturation Is Differentially Regulated by Male and Female Sex Steroid Hormones. *Dev. Neurosci.* **2005**, *26*, 245–254. [CrossRef]
- Buyanova, I.S.; Arsalidou, M. Cerebral White Matter Myelination and Relations to Age, Gender, and Cognition: A Selective Review. *Front. Hum. Neurosci.* **2021**, *15*, 662031. [CrossRef]
- Andersen, B.B.; Korbo, L.; Pakkenberg, B. A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. *J. Comp. Neurol.* **1992**, *326*, 549–560. [CrossRef]
- Strike, L.T.; Hansell, N.K.; Chuang, K.-H.; Müller, J.L.; de Zubicaray, G.I.; Thompson, P.M.; McMahon, K.L. The Queensland Twin Adolescent Brain Project, a longitudinal study of adolescent brain development. *Sci. Data* **2023**, *10*, 195. [CrossRef] [PubMed]
- Sinclair, B.; Hansell, N.K.; Blokland, G.A.; Martin, N.G.; Thompson, P.M.; Breakspear, M.; de Zubicaray, G.I.; Wright, M.J.; McMahon, K.L. Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity. *Neuroimage* **2015**, *121*, 243–252. [CrossRef]
- Esteban, O.; Markiewicz, C.J.; Blair, R.W.; Moodie, C.A.; Isik, A.I.; Erramuzpe, A.; Kent, J.D.; Goncalves, M.; DuPre, E.; Snyder, M.; et al. fMRIPrep: A robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat. Methods* **2019**, *16*, 111–116. [CrossRef]
- Zhang, Y.; Brady, M.; Smith, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2001**, *20*, 45–57. [CrossRef] [PubMed]
- Jenkinson, M.; Smith, S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* **2001**, *5*, 143–156. [CrossRef] [PubMed]
- Jenkinson, M.; Bannister, P.; Brady, M.; Smith, S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* **2002**, *17*, 825–841. [CrossRef] [PubMed]
- Gorgolewski, K.J.; Gorgolewski, K.J.; Esteban, O.; Ellis, D.G.; Notter, M.P.; Ziegler, E.; Johnson, H.; Hamalainen, C.; Yvernault, B.; Burns, C.; et al. Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python. *Front. Neuroinformatics* **2017**, *5*, 13. [CrossRef] [PubMed]
- Behzadi, Y.; Restom, K.; Liau, J.; Liu, T.T. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* **2007**, *37*, 90–101. [CrossRef]
- Power, J.D.; Cohen, A.L.; Nelson, S.M.; Wig, G.S.; Barnes, K.A.; Church, J.A.; Vogel, A.C.; Laumann, T.O.; Miezin, F.M.; Schlaggar, B.L.; et al. Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron* **2011**, *72*, 665–678. [CrossRef]
- Finc, K. Nilearn/Nistats Pipelines for Task-Based Functional Connectivity Analysis. 2022. Available online: <https://github.com/kfinc/nilearn-task-networks> (accessed on 16 March 2023).
- Watson, C.G.; Stopp, C.; Newburger, J.W.; Rivkin, M.J. Graph theory analysis of cortical thickness networks in adolescents with d-transposition of the great arteries. *Brain Behav.* **2018**, *8*, e00834. [CrossRef]
- Barrat, A.; Barthélemy, M.; Pastor-Satorras, R.; Vespignani, A. The architecture of complex weighted networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 3747–3752. [CrossRef]
- van den Heuvel, M.P.; Mandl, R.C.W.; Stam, C.J.; Kahn, R.S.; Pol, H.E.H. Aberrant Frontal and Temporal Complex Network Structure in Schizophrenia: A Graph Theoretical Analysis. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 15915–15926. [CrossRef]
- Joyce, K.E.; Laurienti, P.J.; Burdette, J.H.; Hayasaka, S. A New Measure of Centrality for Brain Networks. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e12200. [CrossRef]

31. Silverman, B.W. *Density Estimation for Statistics and Data Analysis*; CRC Springer: Berlin, Germany, 1986. [[CrossRef](#)]
32. Biro, F.M.; Pinney, S.M.; Huang, B.; Baker, E.R.; Walt Chandler, D.; Dorn, L.D. Hormone Changes in Peripubertal Girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 3829–3835. [[CrossRef](#)]
33. Rosenfield, R.L.; Cooke, D.W.; Radovick, S. 16—Puberty in the Female and Its Disorders. In *Sperling Pediatric Endocrinology*, 5th ed.; Sperling, M.A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2021; pp. 528–626. [[CrossRef](#)]
34. Wierenga, L.M.; Bos, M.G.; Schreuders, E.; vd Kamp, F.; Peper, J.S.; Tamnes, C.K.; Crone, E.A. Unraveling age, puberty and testosterone effects on subcortical brain development across adolescence. *Psychoneuroendocrinology* **2018**, *91*, 105–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Dong, Y.; Zheng, P. Dehydroepiandrosterone Sulphate: Action and Mechanism in the Brain. *J. Neuroendocrinol.* **2011**, *24*, 215–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Tiemeier, H.; Lenroot, R.K.; Greenstein, D.K.; Tran, L.; Pierson, R.; Giedd, J.N. Cerebellum development during childhood and adolescence: A longitudinal morphometric MRI study. *NeuroImage* **2010**, *49*, 63–70. [[CrossRef](#)]
37. Chechik, G.; Meilijson, I.; Ruppini, E. Neuronal Regulation: A Mechanism for Synaptic Pruning During Brain Maturation. *Neural Comput.* **1999**, *11*, 2061–2080. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Laube, C.; van den Bos, W.; Fandakova, Y. The relationship between pubertal hormones and brain plasticity: Implications for cognitive training in adolescence. *Dev. Cogn. Neurosci.* **2020**, *42*, 100753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Fung, M.H.; Heinrichs-Graham, E.; Taylor, B.K.; Frenzel, M.R.; Eastman, J.A.; Wang, Y.P.; Calhoun, V.D.; Stephen, J.M.; Wilson, T.W. The development of sensorimotor cortical oscillations is mediated by pubertal testosterone. *NeuroImage* **2022**, *264*, 119745. [[CrossRef](#)]
40. Killanin, A.D.; Taylor, B.K.; Embury, C.M.; Picci, G.; Wang, Y.-P.; Calhoun, V.D.; Stephen, J.M.; Heinrichs-Graha, E.; Wilson, T.W. Testosterone levels mediate the dynamics of motor oscillatory coding and behavior in developing youth. *Dev. Cogn. Neurosci.* **2023**, *61*, 101257. [[CrossRef](#)]
41. Dieni, C.V.; Contemori, S.; Biscarini, A.; Panichi, R. De Novo Synthesized Estradiol: A Role in Modulating the Cerebellar Function. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3316. [[CrossRef](#)]
42. Namkung, H.; Kim, S.-H.; Sawa, A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends Neurosci.* **2017**, *40*, 200–207. [[CrossRef](#)]
43. Lowell, S.Y.; Poletto, C.J.; Knorr-Chung, B.R.; Reynolds, R.C.; Simonyan, K.; Ludlow, C.L. Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system. *NeuroImage* **2008**, *42*, 285–295. [[CrossRef](#)]
44. Grodd, W.; Hülsmann, E.; Lotze, M.; Wildgruber, D.; Erb, M. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum. Brain Mapp.* **2001**, *13*, 55–73. [[CrossRef](#)]
45. Pool, E.-M.; Rehme, A.K.; Eickhoff, S.B.; Fink, G.R.; Grefkes, C. Functional resting-state connectivity of the human motor network: Differences between right- and left-handers. *NeuroImage* **2015**, *109*, 298–306. [[CrossRef](#)]
46. Goldman-Rakic, P.S. Motor Control Function of the Prefrontal Cortex. In *Ciba Foundation Symposium 132—Motor Areas of the Cerebral Cortex*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2007; pp. 187–200. [[CrossRef](#)]
47. Leichnetz, G.R. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7 m) in the monkey. *Anat. Rec.* **2001**, *263*, 215–236. [[CrossRef](#)]
48. Malouin, F.; Richards, C.L.; Jackson, P.L.; Dumas, F.; Doyon, J. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: A PET study. *Hum. Brain Mapp.* **2003**, *19*, 47–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Hanakawa, T.; Immisch, I.; Toma, K.; Dimyan, M.A.; Van Gelderen, P.; Hallett, M. Functional Properties of Brain Areas Associated with Motor Execution and Imagery. *J. Neurophysiol.* **2003**, *89*, 989–1002. [[CrossRef](#)]
50. Carter, C.S.; van Veen, V. Anterior cingulate cortex and conflict detection: An update of theory and data. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **2007**, *7*, 367–379. [[CrossRef](#)]
51. Eshel, N.; Nelson, E.E.; Blair, R.J.; Pine, D.S.; Ernst, M. Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: Development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. *Neuropsychologia* **2007**, *45*, 1270–1279. [[CrossRef](#)]
52. Paus, T.; Petrides, M.; Evans, A.C.; Meyer, E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: A positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* **1993**, *70*, 453–469. [[CrossRef](#)]
53. Dettmers, C.; Fink, G.R.; Lemon, R.N.; Stephan, K.M.; Passingham, R.E.; Silbersweig, D.; Holmes, A.; Ridding, M.C.; Brooks, D.J.; Frackowiak, R.S. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J. Neurophysiol.* **1995**, *74*, 802–815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Russo, G.S.; Backus, D.A.; Ye, S.; Crutcher, M.D. Neural Activity in Monkey Dorsal and Ventral Cingulate Motor Areas: Comparison with the Supplementary Motor Area. *J. Neurophysiol.* **2002**, *88*, 2612–2629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Shibasaki, H.; Hallett, M. What is the Bereitschaftspotential? *Clin. Neurophysiol.* **2006**, *117*, 2341–2356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Shima, K.; Tanji, J. Role for Cingulate Motor Area Cells in Voluntary Movement Selection Based on Reward. *Science* **1998**, *282*, 1335–1338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Mottolese, C.; Richard, N.; Harquel, S.; Szathmari, A.; Sirigu, A.; Desmurget, M. Mapping motor representations in the human cerebellum. *Brain* **2013**, *136*, 330–342. [[CrossRef](#)]
58. Hedges, V.L.; Ebner, T.J.; Meisel, R.L.; Mermelstein, P.G. The cerebellum as a target for estrogen action. *Front. Neuroendocrinol.* **2012**, *33*, 403–411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

59. Hagmann, P.; Cammoun, L.; Gigandet, X.; Meuli, R.; Honey, C.J.; Wedeen, V.J.; Sporns, O. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biol.* **2008**, *6*, e159. [[CrossRef](#)]
60. Hwang, K.; Hallquist, M.N.; Luna, B. The Development of Hub Architecture in the Human Functional Brain Network. *Cereb. Cortex* **2013**, *23*, 2380–2393. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Toluene-addicted adolescent brain connectivity of motor areas described by graph theory
analysis of rsfMRI

Lucero Pacheco¹, Gabriela González-González¹ and Alicia Ortega ¹□

¹Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Mexico City, Mexico.

Corresponding address:

Alicia Ortega. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
Ciudad Universitaria, Av. Universidad 3000, CDMX-04510
aortega@unam.mx

Abstract

Methylbenzene (toluene), a lipid-soluble organic solvent present in many products of human use, is also consumed by inhalation to reach intoxication affecting consciousness, mostly in lower socio-economic backgrounds addicted adolescents. Chronic intoxication causes mainly leukoencephalopathy, with major cognitive and muscle function impairment. This study compares the effect of chronic toluene abuse on brain motor areas of adolescent consumer addicts and age-matched control group (13- to 17-years old), by rsfMRI and graph theory. We found: 1) The global efficiency in 28 motor regions increases in addicts at 12, 24 and 48 months of inhalant abuse. 2) The global efficiency in the cerebellar nodes increases with 12 months of abuse, decreasing after 60 months in 13-year-old boys. 3) The global efficiency increases in a 16-year-old addicted man with 12 months of abuse and decreases in 16-year-old addicted men with 24 and 48 months of abuse. 4) Women are more affected when compared to men with 48 months of abuse. This study shows alterations in the connectivity of motor regions and damage of cerebellar connectivity by

inhalants after the first exposure period, which may influence the excess connectivity in the motor cortex of the brain to prevent a debacle on muscle function.

Key words

Addiction, inhalant abuse, brain rsfMRI, brain motor areas, global efficiency

1. Introduction

Methylbenzene (toluene), a colorless, sweet, and peculiar-smelling liquid, is an organic industrial solvent present in many products of regular human use worldwide in enormous amounts. However, toluene may also be used in several forms of inhalation to reach instantaneous intoxication by affecting consciousness. Since toluene-containing products such as adhesives or thinner-based paints are legally accessible and readily available, toluene abuse is most prevalent in adolescents of lower socio-economic backgrounds. Morphogenesis of dendritic spines and myelin sheath layering strengthen neural connections, which continues during adolescence. This life period undergoes brain remodelling that often starts just before the teen years continuing well into the mid-twenties. The chronic abuse of toluene can cause irreversible organ toxicity, however, toluene damage on the central nervous system (CNS) is greater than peripheral toxicity, especially in the youth where the potential for long-term deleterious effects is greater than at later times in life. It is well established that consumption of high doses of toluene-containing organic solvents causes toxic leukoencephalopathy, clinically characterized by cognitive impairment, cerebellar dysfunction, parkinsonism, corticospinal tract dysfunction, tremors, and nystagmus, functions directly associated to the motor control regions of the brain.

Although chronic high doses of toluene are known to cause effects in myelin [1,2], chronic lower concentration (10^{-4} to 10^{-2} M toluene) associated with a voluntary inhalation have a direct effect on ion channels and receptors; which are highly concentrated in the motor and sensorimotor cortex [3] of the brain. GABAergic and serotonergic receptors are activated, while sodium channels (Na_v 1.5 and 1.4), glutamate and norepinephrine receptors are inhibited at low, but addictive doses of toluene [4]. It is now well documented that toluene shares common cellular mechanisms and similar effects with those produced of other substance abuse drugs, affecting the mesolimbic dopaminergic system and related motor control structures [5]. The physiological and cognitive symptoms of toluene abuse are related to the anatomical and functional areas affected by consumption are revealed by rsfMRI [2,6], however, one of the initial effects on CNS is in the motor and sensorimotor areas [4]. Neuropathological findings from autopsied subjects addicted to toluene revealed important demyelination in the deep white matter of cerebral hemispheres and cerebellum [7].

The purpose of this study is to locate the motor areas that are mainly affected after the addictive consumption of inhalants in adolescents, which have an immediate visible effect on motor skeletal muscle function, and has been historically less examined in these subjects. The use of rsfMRI associated with an image atlas will provide the time series in selected motor areas that reflect brain activity, from which the correlation between pairs of regions is statistically calculated to reveal through the global efficiency analysis their functional connectivity.

2. Results

2.1 Motor areas

The global efficiency of the 28 motor regions (cortical and cerebellar) was obtained for CA groups according to the months of inhalant abuse. Figure 2 shows the difference in global

efficiency between groups separated by months of inhalant abuse at 12, 24 and 48 months and compared with CL groups. Figure 2A is representative graphs of each group (CL, CA 12, CA 24 and CA 48 months of abuse) the size of the nodes represents the nodal efficiency. Figure 2B shows the standard deviation of the mean of global efficiency in each group: CA 12, 24 and 48 months which increases in CA when compared to CL.

2.2 Cerebellar regions

Four of the 28 motor related to cerebellar regions were observed and have no statistical differences between CL and CA when analyzed by group. However, individual considerations must be made to observe the effect of inhalant addiction expressed as the global efficiency as a function of months of abuse, age and sex on the cerebellar regions detected. Figure 3 shows the global cerebellar efficiency comparison of two 13-year-old CA boys with different inhalant-abuse time and compared to age-matched CL boys. Figure 3A shows graphs that connected the nodes of a CL and the corresponding CA with 12 and 60 months of inhalant abuse. Figure 3B shows the global cerebellar efficiency of the 13-year-old CA boy with 12 months of abuse, where an increase of 33% regarding CL is observed; and the global cerebellar efficiency of the 13-year-old CA boy with 60 months of abuse, showing a decrease in the global cerebellar efficiency of 37% regarding CL.

Figure 4 shows the global cerebellar efficiency comparison of three 16-year-old CA men with different inhalant-abuse time in relation to age-matched CL men. Figure 4A shows the graphs that connected the nodes of a CL and the corresponding CA with 12, 24 and 48 months of inhalant abuse. Figure 4B shows at 12 months an increment in the global cerebellar efficiency of 28% when compared to CL, similar to the observed in the 13-year-old CA boy. The global cerebellar efficiency at 24 months and at 48 months shows decrements of 47% and 13% respectively, regarding CL.

With 12 months of inhalant abuse increments of the global cerebellar efficiency were observed in both 13- and 16-years old CA men. The major increment in the nodal efficiency was observed in the C6L2 node, indicating more connectivity in this region when compared to CL. With 24 or more months of inhalant abuse decrements of the global cerebellar efficiency were observed in both 13- and 16-years old CA men. According to the nodal efficiency, the node which receive less connectivity at 24 months of abuse is the C6L2 and, after this period, is the C6L1.

Figure 5 shows a sex-related differences of two CA men and two CA women of 16-year-old. Figure 5A shows the graphs that connected the nodes of CL and the corresponding men and women CA with 24 and 48 months of inhalant abuse. Figure 5B shows that the global cerebellar efficiency at 24 months decreases 47% in the CA man regarding CL, and at 48 months it decreases 13% in the CA man regarding CL. The global cerebellar efficiency in the CA women at 24 months had a decrement of 27% and at 48 months a decrement of 37% regarding CL.

At 24 months of inhalant abuse, men were more affected than women, while at 48 months of inhalant abuse women were more affected than man.

3. Discussion

The effect of inhalant abuse during adolescence has been studied mainly from the psychological point of view of addictions to understand its effects on the neural connectivity. We center our observation on the effect of connectivity in the brain motor areas and cerebellum. In this study, we found through rsfMRI analysis: 1) The global

efficiency in 28 motor regions increases in CA with 12, 24 and 48 months of inhalant abuse. 2) The global cerebellar efficiency increases with 12 months of inhalant abuse, but it decreases after 60 months of abuse in 13-year-old CA boys. 3) The global cerebellar efficiency also increased in a 16-year-old CA man with 12 months of inhalant abuse, and it decreased in 16-year-old CA men with 24 and 48 months of abuse. 4) Women are more affected when compared to men at 48 months of inhalant abuse.

3.1 Global efficiency in motor regions in CA at 12, 24 and 48 months of inhalant abuse.

It has been demonstrated in adolescent rat models that lower doses of toluene significantly increase the locomotor activity when compared to control while with high doses of toluene rat models present the opposite effect [8]. The hypothesis of an increase in sensitization of adolescent subjects implies that the effect of toluene at low doses may have a direct effect on neurochemistry of the motor system, rather than an unspecific effect on the white matter. Recent evidences show in human IMR-32 neuroblastoma cells that toluene inhibits ion current mediating nACh receptor, and GABA-A receptor [9], two of the receptors abundant in the motor and motor-related brain areas. Dopaminergic activation (D2) has also been observed in rats exposed to toluene resulting in hyperlocomotion activity that is inhibited by Remoxipride, a D2-receptor inhibitor [10]. In a case report of patient with Parkinsonism induced by inhalant abuse, responded positively to levodopa. Positron emission tomography studies show normal fluorodopa uptake but reduced binding of raclopride, a selective inhibitor of D2-receptors, indicating an unusual disturbance of striatal dopaminergic function [11], in addition of the effects inhalants have on the dopaminergic network in the mesolimbic system affecting emotional state and behavior. Since we have observed an increment in connectivity in the overall motor areas expressed as global efficiency during the use of inhalants, the resulted increase in connectivity may be a result of an overcrowded network that does not necessarily correspond to an optimal function, suggesting that the neurochemistry involved is experiencing conflicting activation/inhibition signals.

3.2 Global cerebellar efficiency in 13-year-old CA boys at 12 and 60 months of inhalant abuse.

The fact that there is an increase in the value of global cerebellar efficiency of the 13-year-old CA boy with 12 months of inhalant abuse, is supported by the evidence discussed above on the effects of toluene doses on motor activity in adolescent rats [8]. The prolonged consumption time in addicts increases the blood concentration of toluene and consequently its concentration in the brain. In the 13-year-old CA boy with 12 months of abuse is considered to have a lower tissue concentration of toluene, condition that increases neuronal connectivity and is related to the increase in global cerebellar efficiency. The formation of alternative neural pathways may not necessarily reach normal functionality rather results in more information dispersion. Higher concentrations of toluene produce a pronounced inhibitory effect that alters the balance between the GABAergic and GLUTamatergic signaling pathways [12]; In the 13-year-old CA boy with 60 months of abuse, the decrement in global cerebellar efficiency is associated not only to a abnormal neurotransmitter activation but also to the structural damage of white matter produced by the organic solvent [13].

3.3 Global cerebellar efficiency in 16-year-old CA men at 12, 24 and 48 months of inhalant abuse.

The cerebrum and later the cerebellum reach their peak of development after adolescence, the 13- and 16-year-old CA men are in different levels of brain anatomic-functional maturation. Considering that the cerebellum is associated with fine motor control, balance and coordination of complex motor sequences together with its association of cognition [14] and emotions [15] due to its extensive cerebral cortex connectivity, both CA men exposed during 12 months of inhalant abuse responded similarly with an increment of global cerebellar efficiency most probably due to the activation of the neurochemistry as we have discussed above. Although both the 16-year-old CA man with 48 months of inhalant abuse and the 13-year-old CA boy with 60 months of abuse have a decrement in the global cerebellar efficiency, the effect observed in the older participant is less dramatic. The loss of cerebellar connectivity induced by inhalant addiction in adolescence may not be reversible, since cerebellar damage has been found in neurodevelopmental disorders such as autism [16] and hyperactivity Disorder [17] the younger CA in this study are exposed to irreversible damage. In all cases discussed in this study, the cerebellar node most conserved is in the vermis, structure that is the first to reach full development in early life [15]. In accordance with this, we observe that the vermis node is the structure that conserves the best connectivity in all cases, suggesting that brain structures undergoing development, are susceptible to irreversible damage.

3.4 Women are more affected when compared to men at 48 months of inhalant abuse.

Men have a greater cerebellar volume than women [18], this fact may be related with increased connectivity. The challenge the cerebellum is exposed to with inhalant consumption during these ages resulted in a more fragile connection system. The low global cerebellar efficiency values obtained when comparing by sex at 24 and 48 months of inhalant abuse agree with those expected by the time of consumption. However, CA women with 48 months of abuse are more affected than CA men. The differences in the decrease in the global cerebellar efficiency values observed in CA women at 48 months of inhalant abuse may be associated with those anatomical variations in certain cerebellar structures already known to exist between the sexes at these ages. It is essential to consider that under these CA adolescents' fragile social and economic conditions, the variables involved to have a reproducible effect are outside any control. However, the differences observed in the global efficiency of the network associated with the time of inhalant consumption, age and sex were consistent.

4. Subjects and Methods

4.1 Healthy volunteers

A total of 24 control volunteers (CL) between 13- and 17-years old (11 men and 9 women) without any history of neurological, psychiatric, or physical illness participated in this study, which was conducted at the Children Hospital of México "Federico Gómez". The Research and Ethics Committee approved the study protocol. Informed consent was obtained from parents or guardians.

4.2 Patients

A total of 19 consumer addicts (CA) volunteers from Juvenile Integration Centers in Mexico City, between 13- and 17-years old (18 men and 6 women) with a comprehensive neuropsychological evaluation had a diagnosis of mild or moderate substance use disorder (SUD) according to the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM)-V [19]. All the CA had been systematic inhalant users (more than three times a week) for at least one year. Most of them were polydrug consumers, with a preferential use of inhalants, mainly paint thinners, acetone, gasoline, paint, deodorant, and glue as we reported in a previous study [19]. The CA were in the first week of remission under pharmacological treatment to minimize the effect on cognitive performance and neurovascular coupling in the brain. None of them had a history of premature birth, birth weight lower than 2.5 kg, or had suffered a neurologic disease, according to a neurodevelopment interview conducted with the parents. Additional exclusion criteria included; sensorial and motor disabilities, I.Q. < 70, the borderline to be considered on intellectual disability, without family abandonment or homelessness and any condition that prevented the use of a magnetic resonator, such as metallic implants, pregnancy or claustrophobia. Written informed consent was obtained from all volunteers and patient's parents or legal guardians before participation in the study.

4.3 Resting state functional magnetic resonance (rsfMRI) protocols

rsfMRI data were collected using a Siemens Trio 3.0 Tesla (Erlangen, Germany) whole-body MRI scanner with echo-planar capability and a 64 channel-head transmit-receiver coil. A cushion was used to immobilize the head during recording. Subjects were instructed to stay awake with open eyes and staring at a cross. The rsfMRI procedure was performed using a 6 min echo-planar imaging sequence (echo time, 29 ms; repetition time, 720 ms; flip angle, 44°; slice thickness, 48 mm; 500 volumes; acceleration factor 8; 82 × 82 matrixes; 268 mm field of view (FOV); a 3 × 3 × 3 mm³ voxel size) in the resting state. The rsfMRI session comprised three dummy scans which were excluded due to high in-scan motion (framewise displacement) between 0.3 to 1.3 mm as we previously reported [20]. An anatomical reference image was acquired with contrast T1 and a 3DMPRAGE sequence with TR/TE = 2200 ms/ 2.45 ms and a voxel size of 1 × 1 × 1 mm³.

4.4 Anatomical data preprocessing

We initially applied a field correction to a T1-weighted (T1w) reference volume, then brain extraction was applied to this reference. Cerebral, cerebrospinal fluid (CSF), white (WM) and gray matter (GM) were segmented using FSL 5.0.9 FAST [9]. Volume-based spatial normalization from the T1w reference volume to an MNI152NLin2009cAsym [21] standard space was carried out through ANTs 2.2.0 [22]. The ICBM 152 nonlinear asymmetrical template version 2009c was used for spatial normalization using the T1w reference and brain-extracted volume.

4.5 Functional data preprocessing

For the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) run per subject, a reference volume and its skull-stripped version were generated with fMRIPrep [23]. The BOLD reference was then co-registered to the T1w reference using FSL5.0.9-FLIRT [24] with the boundary-based registration cost function configured with nine degrees of freedom to

account for distortions remaining in the BOLD reference. Head-motion transformation matrices, and six corresponding rotation and translation parameters with respect to the BOLD reference were estimated before spatiotemporal filtering using FSL 5.0.9-MCFLIRT [25]. The BOLD time-series were resampled onto their original, native space generating a preprocessed BOLD run in MNI152NLin2009cAsym as follows: First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using fMRIPrep. Several confounding time-series were calculated based on the preprocessed BOLD framewise displacement, the derivative of RMS variance over voxels (DVARs) and three region-wise global signals using Nipype [26]. The three global signals are extracted within the CSF, the WM, and the whole-brain masks.

Component-based noise correction was carried out with CompCor noise pattern recognition method [27], in which principal components are estimated after high-pass filtering the preprocessed BOLD time-series (with a discrete cosine filter of a 128s cut-off) for the two CompCor variants: temporal (tCompCor) and anatomical (aCompCor). tCompCor components were then calculated from the top 5% variable voxels within a mask covering the subcortical regions. aCompCor, components were calculated within the intersection of the subcortical mask and the union of CSF and WM masks calculated in T1w space, after their projection to the native space. Components are also calculated separately within the WM and CSF masks. For each CompCor decomposition, only the k components with the largest singular values were retained, such that the retained components' time series are sufficient to explain 50 percent of variance across the nuisance mask (CSF, WM, combined, or temporal).

4.6 Atlas selection

The standard functional connectivity xcpEngine processing stream was used to estimate functional connectivity. The mean value within each parcel of the 264-node Power Atlas was calculated [28]. The functional connectivity between each pair of regions in the atlas was computed using Pearson correlation to produce an adjacency matrix for the functional connectome. A schematic diagram of the process is shown in Figure 1.

4.7 Network analysis

Nodes from the ‘Sensory/Somatomotor Hand’ and ‘Cerebellar’ networks in the Power 264 atlas [28] were selected. Six regions from the ‘Sensory/Somatomotor Hand’ network, were missing from several subjects and were therefore removed from the analysis, leaving a 28x28 matrix. All subject adjacency matrices were truncated at a 0.38 sparsity to study a single component matrix. Lower thresholds values lead progressively to disconnected components first for CA and then for CL. A network per subject was obtained from these adjacency matrices. Network measures of weighted characteristic path length and weighted nodal efficiency were calculated [29, 30].

4.8 Statistics

An exploratory comparison of 24 network measures between addicts and controls was by simple linear regression models were carried out for each of the 28 selected regions using the brainGraph 3.0.0 software [31]. Multiple comparison correction was carried out using the false discovery rate (FDR [32]) approach with a 0.05 p-value cut-off in every case. Six significant regions were obtained from the weighted characteristic path length measure (cingulum post L1, sup motor area L1, postcentral L2, postcentral L3, postcentral L5 and precentral R1), which were greater for controls than for addicts; and three, (cingulum post

L1, postcentral L3 and precentral R5), from the weighted nodal efficiency, in which addicts had higher values; along with other regions in other measures, that were not considered further in this study.

By counting the number of times a region had a significant difference between both populations before the FDR correction revealed that the Cerebellum_6.R1 (name of the region in the brainGraph software) appeared the most. This region was also among the characteristic path length significant regions before FDR correction. Further examination showed that the regions with significant difference in the nodal efficiency measure were the same as those from the characteristic path length, so focus was driven towards the study of weighted nodal efficiency.

A case-by-case study with a sex- and age-matched CL for some CA was performed. For the comparison, the global efficiency values were scaled considering CL values as 1. The carried-out comparisons were as follows: 13-year-old CA boys with 12 and 60 months of inhalant abuse; 16-year-old CA men with 12, 24 and 48 months of inhalant abuse; and a 13-year-old CA man and CA woman pair with 12 and 24 months of inhalant abuse *vs* a 16-year-old CA man and 15-year-old CA woman pair with 48 months of inhalant abuse. Since the compared measures were the average of the nodal efficiency we refer to this as the global efficiency in what follows [33].

REFERENCES

- [1] Rosenberg NL, Spitz MC, Filley CM, Davis KA, Schaumburg HH. Central nervous system effects of chronic toluene abuse—Clinical, brainstem evoked response and magnetic resonance imaging studies. *Neurotoxicology and Teratology* 1988;10:489–95. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(88\)90014-1](https://doi.org/10.1016/0892-0362(88)90014-1).
- [2] Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK. The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:1–12. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.1.1>.
- [3] Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Geschwind DH, Rakic P. Distribution of major neurotransmitter receptors in the motor and somatosensory cortex of the rhesus monkey. *Neuroscience* 1989;32:609–27. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90283-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90283-2).
- [4] Eisenberg DP. Neurotoxicity and Mechanism of Toluene Abuse n.d. *J. Biol. Med.* (2003) 19:150-159
- [5] Beckley JT, Evins CE, Fedarovich H, Gilstrap MJ, Woodward JJ. Medial Prefrontal Cortex Inversely Regulates Toluene-Induced Changes in Markers of Synaptic Plasticity of Mesolimbic Dopamine Neurons. *J Neurosci.* 2013;33:804–13. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3729-12.2013>.
- [6] Woodward JJ, Braunscheidel KM. The Effects of the Inhalant Toluene on Cognitive Function and Behavioral Flexibility: A Review of Recent Findings. *Addiction Neuroscience* 2023;5:100059. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100059>.
- [7] Escobar A, Aruffo C. Chronic thinner intoxication: clinico-pathologic report of a human case. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1980;43:986–94. <https://doi.org/10.1136/jnnp.43.11.986>.
- [8] Batis JC, Hannigan JH, Bowen SE. Differential effects of inhaled toluene on locomotor

- activity in adolescent and adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2010;96:438–48. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.07.003>.
- [9] Meulenberg CJW, Vijverberg HPM. Selective inhibition of gamma-aminobutyric acid type A receptors in human IMR-32 cells by low concentrations of toluene. *Toxicology* 2003;190:243–8. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00190-2](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00190-2).
- [10] Riegel AC, Zapata A, Shippenberg TS, French ED. The Abused Inhalant Toluene Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens by Directly Stimulating Ventral Tegmental Area Neurons. *Neuropsychopharmacol* 2007;32:1558–69. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301273>.
- [11] Uitti RJ, Snow BJ, Shinotoh H, Vingerhoets FJG, Hayward M, Hashimoto S, et al. Parkinsonism induced by solvent abuse. *Annals of Neurology* 1994;35:616–9. <https://doi.org/10.1002/ana.410350516>.
- [12] Bjornaes S, Naalsund LU. Biochemical changes in different brain areas after toluene inhalation. *Toxicology* 1988;49:367–74. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(88\)90020-0](https://doi.org/10.1016/0300-483X(88)90020-0).
- [13] Aydin K, Sencer S, Demir T, Ogel K, Tunaci A, Minareci O. Cranial MR Findings in Chronic Toluene Abuse by Inhalation. *American Journal of Neuroradiology* 2002; 23:1173–9.
- [14] Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121 (Pt 4):561–79. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>.
- [15] Riegel AC, French ED. Abused Inhalants and Central Reward Pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;965:281–91. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04170.x>.
- [16] Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *American Journal of Roentgenology* 1994;162:123–30. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.1.8273650>.
- [17] Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57:1263–72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.019>.
- [18] Tiemeier H, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN. Cerebellum development during childhood and adolescence: A longitudinal morphometric MRI study. *NeuroImage* 2010;49:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.016>.
- [19] Hernández-Álvarez DM, Pacheco L, Velasco-Segura R, Pérez de la Mora M, Tejeda-Romero C, González-García N. Default Mode Network Efficiency Is Correlated With Deficits in Inhibition in Adolescents With Inhalant Use Disorder. *Frontiers in Psychiatry* 2020;11.
- [20] Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2001;20:45–57. <https://doi.org/10.1109/42.906424>.
- [21] Fonov VS, Evans AC, McKinstry RC, Almlí CR, Collins DL. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage* 2009;Supplement 1:S102. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5).
- [22] Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2010;29:1310–20. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>.
- [23] Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, Moodie CA, Isik AI, Erramuzpe A, et al.

- fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods* 2019;16:111–6.
- [24] Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis* 2001;5:143–56. [https://doi.org/10.1016/S1361-8415\(01\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S1361-8415(01)00036-6).
- [25] Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* 2002;17:825–41. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>.
- [26] Gorgolewski K, Burns CD, Madison C, Clark D, Halchenko YO, Waskom ML, et al. Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python. *Front Neuroinform* 2011;5. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00013>.
- [27] Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage* 2014;84:320–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.048>.
- [28] Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, et al. Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron* 2011;72:665–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>.
- [29] Latora V, Marchiori M. Efficient Behavior of Small-World Networks. *Phys Rev Lett* 2001;87:198701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>.
- [30] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52:1059–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>.
- [31] Watson CG, Stopp C, Newburger JW, Rivkin MJ. Graph theory analysis of cortical thickness networks in adolescents with d-transposition of the great arteries. *Brain and Behavior* 2018;8:e00834. <https://doi.org/10.1002/brb3.834>.
- [32] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995;57:289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>.
- [33] Hilger K, Ekman M, Fiebach CJ, Basten U. Efficient hubs in the intelligent brain: Nodal efficiency of hub regions in the salience network is associated with general intelligence. *Intelligence* 2017;60:10–25. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2016.11.001>.

List of Abbreviations

T1w	a pulse sequence in MRI
TR	repetition time
TE	echo time
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CSF	cerebrospinal fluid
WM	white matter
GM	gray matter
MNI	Abbreviation for images similar to the Talairach brain that were based on the average of many normal magnetic resonance imaging done by the Montreal Neurological Institute
3DMPRAGE	Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging
FSL FMRIB	Software Library
FLIRT FMRIB's	Linear Image Registration Tool
FAST FMRIB's	Automated Segmentation Tool
FOV	field of view
Nipype	Neuroimaging in Python: Pipelines and Interfaces
RMS	root mean squared
FD	framewise displacement
FDR	false discovery rate

Acknowledgments: We thank Dr. Nadia González-García from the Laboratory of Neurosciences, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico, who provided the rsfMRI data obtained at the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico (INNN). Dr. Rafael Barrio from The Institute of Physics, UNAM for discussion. We give special acknowledgment to all adolescent's participants in this study.

Funding. María del Lucero Pacheco Blas is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and received fellowship CVU619496 from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Author Contributions: Lucero Pacheco Blass. Conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing original draft. Gabriela González-González: formal analysis, data curation, writing-review, results discussion. Alicia Ortega: Conceptualization, formal analysis, writing original draft, review and editing, supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Data Availability Statement. Availability of rsfMRI data and mathematical analysis details are available upon request to Pablo Padilla.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Institutional Review Board Statement. rsfMRI was recorded for the purposes of the study of inhalant-abuse adolescents through the research protocol registered at the Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico HIM Protocol 2016-016 SSA-1251.

Compliance with ethical guidelines. This study is based on previously conducted studies and does not involve any new studies of human or animal subjects. It is a partial contribution through a mathematical analysis.

Informed Consent Statement. Informed consent has been authorized by the participants' parents or legal guardians.

FIGURES 1

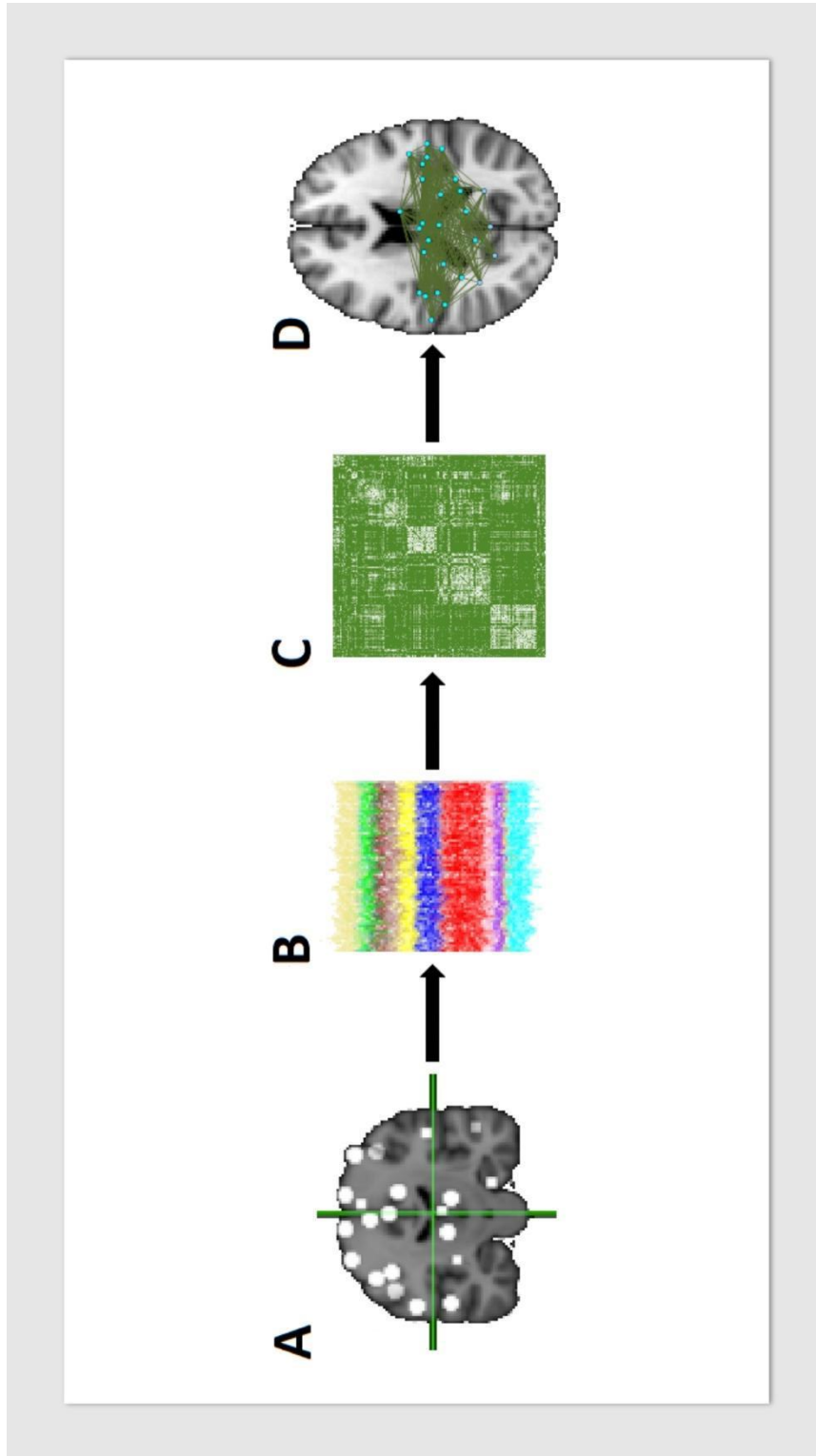


FIGURE 2

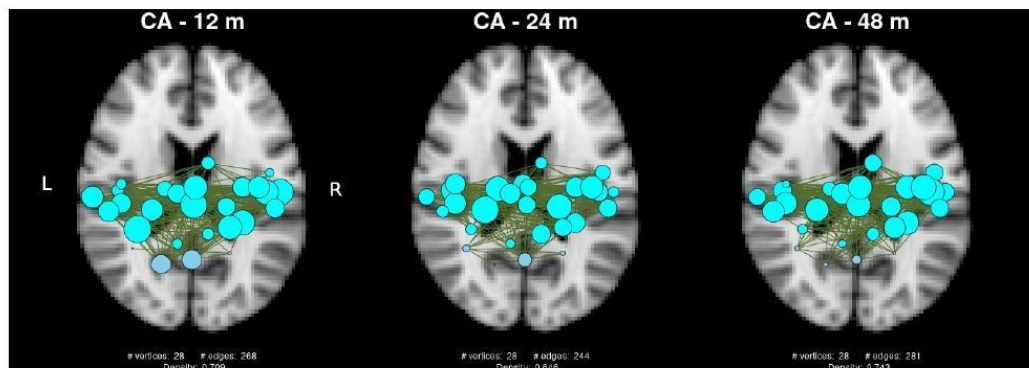
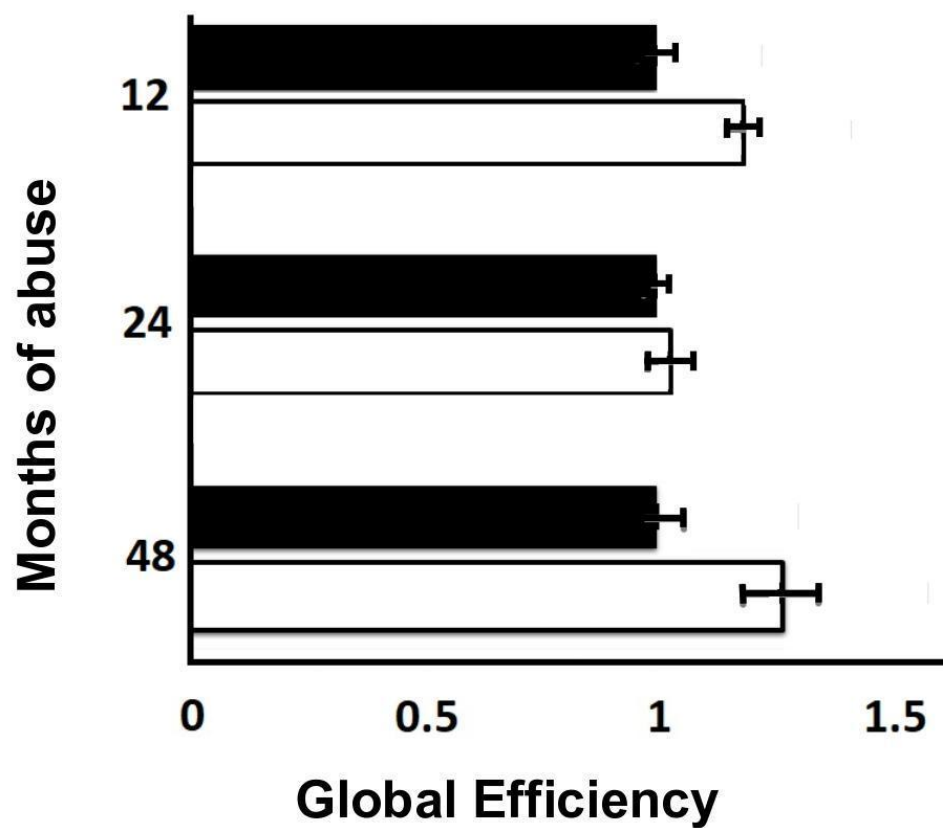
A**B**

FIGURE 3

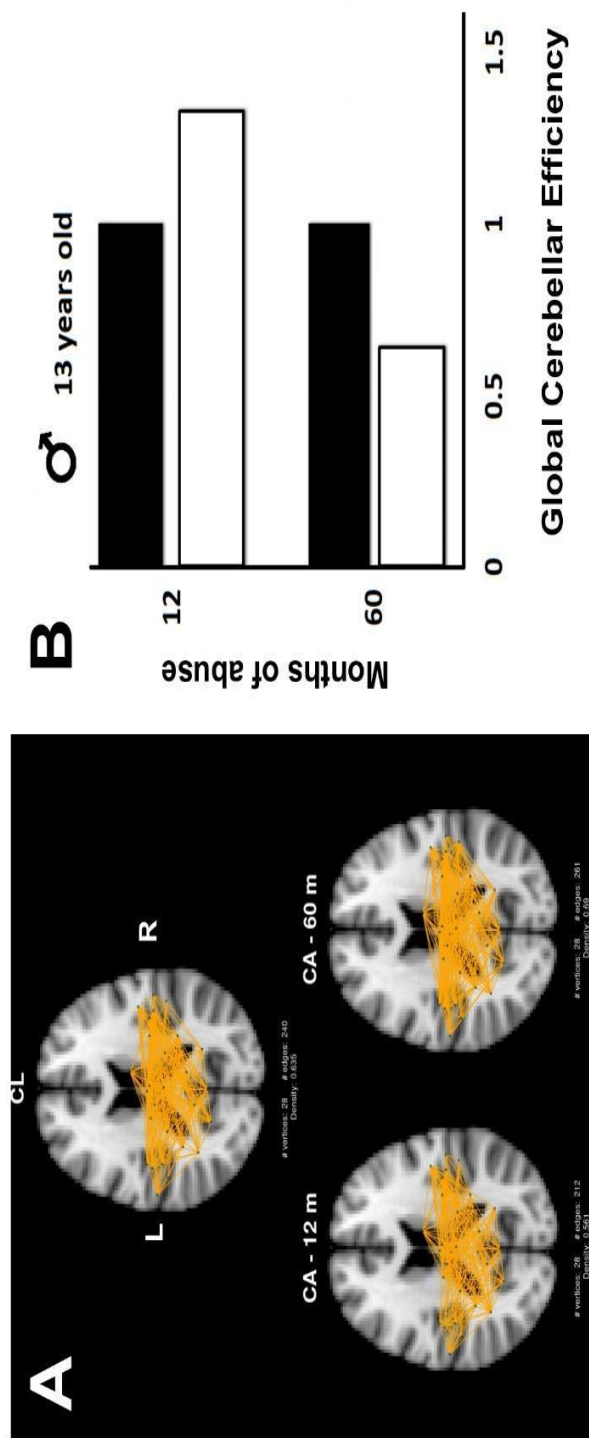


FIGURE 4

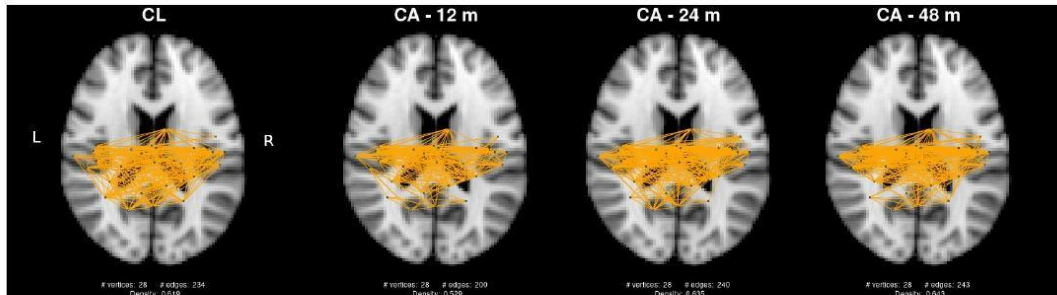
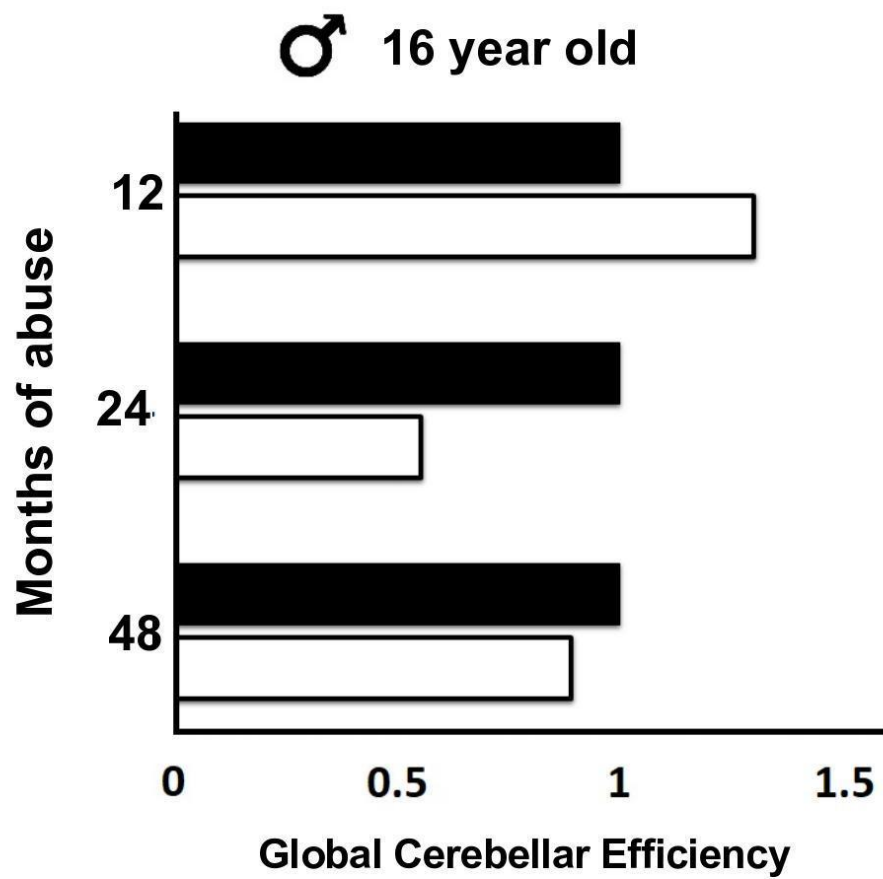
A**B**

FIGURE 5

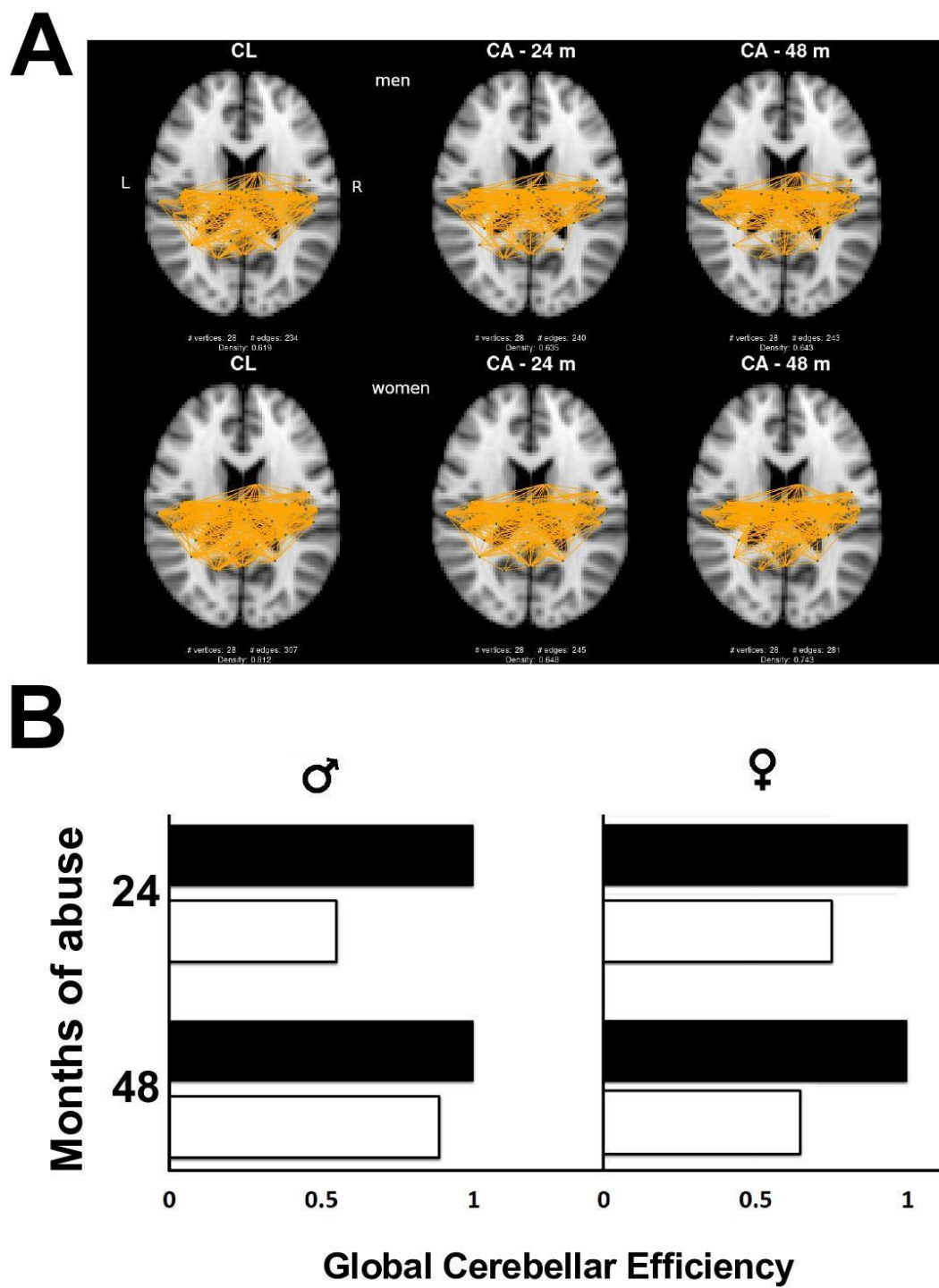


Figure legends

Figure 1. Schematic representation of the rsfMRI data processing. A) xcpEngine software was executed for the 264 Power Atlas, B) the output was the denoised time series, C) a correlation matrix was constructed by Pearson correlation D) the matrices were thresholded and used to make network which was analyzed with graph theoretical measures.

Figure 2. Global efficiency of the motor areas in the groups at 12, 24 and 48 months of inhalant abuse. A) a representative network of each group, where the size of the node represents the nodal efficiency. B) Comparative analysis of the average global efficiency of CL (close bars) with each group 12, 24 and 28 months of inhalant abuse groups (open bars).

Figure 3. Global efficiency of the cerebellar regions from two 13-year-old consumer addicts. A) A network image of a CL and CA at 12 and 60 months of inhalant abuse. B) Global efficiency of the cerebellar regions from CL (close bars) and CA (open bars) with 12 and 60 months of inhalant abuse. All CA are compared with a matched CL.

Figure 4. Global efficiency of the cerebellar regions from three 16-year-old consumer addicts. A) A network image of a CL and CA at 12, 24 and 48 months of inhalant abuse. B) Global efficiency of the cerebellar regions from CL (close bars) a CA (open bars) with 12, 24 and 48 months of inhalant abuse. All CA are compared with a matched CL.

Figure 5. Sex-related differences of global cerebellar efficiency between 16-year old consumer addict. A) A network image of a CL and CA (open bars) at 24 and 48 months of inhalant abuse. B) Global efficiency of the cerebellar regions from CL (close bars) and CA (open bars) with 24 and 48 months of inhalant abuse. All CA are compared with a matched CL.



Default Mode Network Efficiency Is Correlated With Deficits in Inhibition in Adolescents With Inhalant Use Disorder

*Daillett M. Hernández-Álvarez*¹, *Lucero Pacheco*¹, *Roberto Velasco-Segura*², *Miguel Pérez de la Mora*¹, *Claudia Tejeda-Romero*³ and *Nadia González-García*^{4*}

¹ Department of Cognitive Neuroscience, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico, ² Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico, ³ Centros de Integración Juvenil, A.C., Mexico City, Mexico, ⁴ Laboratory of Neurosciences, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico

OPEN ACCESS

Edited by:

Maria Asuncion Aguilar,
University of Valencia, Spain

Reviewed by:

Afra Wohlschlaeger,
Technical University of Munich,
Germany

Xiaosong He,
University of Pennsylvania,
United States

*Correspondence:

Nadia González-García
nagonzalez@himfg.edu.mx

Specialty section:

This article was submitted to
Addictive Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 11 October 2019

Accepted: 03 March 2020

Published: 26 March 2020

Citation:

Hernández-Álvarez DM, Pacheco L, Velasco-Segura R, Pérez de la Mora M, Tejeda-Romero C and González-García N (2020) Default Mode Network Efficiency Is Correlated With Deficits in Inhibition in Adolescents With Inhalant Use Disorder. Front. Psychiatry 11:209. doi: 10.3389/fpsy.2020.00209

It is well established that alterations in cognitive function and damage to brain structures are often found in adolescents who have substance use disorder (SUD). However, deficits in executive cognitive functioning in adolescents related to the vulnerability and consumption of such substances are not well known. In this study, we use graph theoretic analysis to compare the network efficiency in the resting state for three networks—default mode network (DMN), salience network (SN) and fronto-parietal network (FPN)—between inhalant-consuming adolescents and a control group (12 to 17 years old). We analyzed whether the efficiency of these functional networks was related to working memory, mental flexibility, inhibition of response, and sequential planning. We found that, when compared to the control group, inhalant-consuming adolescents presented with important deficits in communication among brain regions that comprise the DMN, SN, and FPN networks. DMN is the most affected network by inhalant abuse during adolescence. The mediation analyses suggested that the relationship between inhalant abuse and inhibitory control and sequential planning was partly mediated by DMN efficiency.

Keywords: executive-function, resting-state functional magnetic resonance imaging, substance use disorder, functional connectivity, adolescents

INTRODUCTION

The consumption of illicit drugs by young people has increased in recent years, becoming a public health issue in several countries (1). Numerous clinical and epidemiologic studies [e.g., (2–4)] have indicated that cognitive and emotional effects are more severe and persistent if their use begins during childhood or adolescence rather than if it happens in adulthood. Thus, research on addiction in the context of a developing brain is currently of utmost importance. Prevention and early intervention programs are needed to face the growing indexes of addictive behavior among the young population.

A recent study showed that many individuals with addiction present neuropsychological deficits across a range of functions: inhibition, compulsivity, action selection, expectancy, and reward learning and valuation. These functions could be linked with vulnerability to and the treatment and diagnosis of substance use disorders (SUDs) (5).

Several clinical investigations in adults, including those in subjects with chronic job-related industrial solvent exposure, have shown that chronic use of inhalants is associated with significant brain abnormalities. Among the most commonly reported effects are leukoencephalopathy (6, 7) and atrophy of both the cerebellum and corpus callosum (8). It is worth mentioning that inhalants are commonly one of the earliest drugs used by adolescents, and a few authors have pointed out that such encephalopathies can be observed in young consumers (9, 10).

Neuropsychological research has contributed to relating the brain damage associated with inhalant consumption with alterations in the cognitive function of adolescents. Thus, it is interesting to note that Takagi and collaborators [see (11, 12)] have reported that inhalant users show, when compared with consumers of other drugs and controls, the worst performance in tasks that measure attention, memory, cognitive control, and processing speed. In line with this, (13, 14) have also described more significant deficits in working memory, processing speed, concept formation, and mental flexibility in adolescents that have used several drugs, including inhalants, compared to adolescents with no inhalants in their consumption history.

Complex cognitive processes, as previously mentioned, involve the integration of information through functional communication between anatomically distributed brain regions (15). Recently, a number of neurocognitive disorders have been studied using functional magnetic resonance imaging (fMRI) from the perspective of complex disorders of functional connectivity. Those disorders include autism (16, 17), attention-deficit disorder (18, 19), and dementia (20, 21). In addition, functional connectivity alterations have also been revealed in regard to some aspects of addictive behavior (22–25). We know that inhalants affect anatomical connectivity. It is yet unknown, however, what functional connectivity networks are affected, although we know that functional connectivity is constrained by anatomical structural connections (26). Structural connections are affected in inhalant users (10), particularly during adolescence, when a large-scale refinement of the functional networks takes place (27).

In this case-control study, we explored the performance of complex cognitive functions in inhalant-consuming adolescents and whether intranetwork communication efficiency is acting as a mediator of the effects of consumption on executive cognitive functions. We decided to examine executive functions to identify deficits with SUD as in previous studies. Based on the results of previous inhalant abuse studies, in which damage to structural connections and cognitive deficits were linked to inhalant use, we hypothesized that inhalant abuse during adolescence which is a maturational period of executive function (EF) and the brain, affects functional brain networks' topologies that would lead to cognitive deficits. We focused on three functional networks that

have received special attention in the investigation of the neural correlates of executive function development. Recently, studies have shown that modular segregation of the fronto-parietal network (FPN) and global efficiency mediated improvements in executive functions with age in structural networks and further that reciprocal activation of the FPN and deactivation of the default mode network (DMN) as well as the flexible transition between these networks are correlated to executive function across adolescence (28–30). Recent evidence suggests the switch between the DMN and FPN is modulated by the anterior insula which is an important region in the salience network (SN) (31). Graph theoretic analysis was applied to the analysis of functional connectivity. This method is based on the conception of the brain as a complex and efficient “small world” network, which can be qualitatively described through a variety of measurements (32–34).

METHODS

Participants

A total of sixty subjects participated in this study: 30 inhalant-consuming adolescents (IC) and 30 healthy controls (HC), with ages ranging from 12 to 17 years. Three HC were excluded from the study after the fMRI due to image processing difficulties related to excessive movement of the subject during image acquisition. Age (IC: 15.1 ± 1.3 years, HC: 15.0 ± 1.4 years (= 0.71, Student's t-test) and sex (IC: 24 men/6 women, HC: 16 men/11 women; $p = 0.15$, chi-square test) showed no significant differences between the two groups.

Inhalant use was characterized by structured interviews. The adolescent consumers had a diagnosis of mild or moderate SUD according to the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM)-V. All of the IC had been systematic inhalant users (more than three times a week) for at least a year. Most of them were polydrug consumers, with a preferential use of inhalants (see **Table 1**). Eighty percent of the consumers reported the use of solvents (paint thinners, acetone, and

TABLE 1 | Basic demographic and substance use histories for the inhalant and control groups.

		Inhalant group (IC) n = 30	Control group (HC) n = 27
Age	Mean (SD)	15.1 (1.3)	15.0 (1.4)
Years of education	Mean (SD)	8.1 (1.1)	9.9 (1.4)
Sex	% male	80	59
Age of first self-reported inhalant use (in years)	Mean (SD)	13.03 (1.6)	N/A
Duration of regular inhalant use (in months)	Mean (minimum–maximum)	24 (12–60)	N/A
Duration of regular use (months):	Mean		N/A
Tobacco	(minimum–maximum)	20 (1–72)	
Alcohol		18 (4–60)	
Cannabis		16 (6–48)	
Cocaine		4 (1–36)	

gasoline), and 20% also used aerosols and adhesives (paints, deodorants, and glues). The subjects were in the first week of remission under pharmacological treatment to minimize the effect of these compounds on cognitive performance and neurovascular coupling in the brain.

None of the subjects had a history of premature birth, birth weight lower than 2.5 kg, or had suffered a neurologic disease, according to a neurodevelopment interview conducted with the parents. Additional exclusion criteria were the following: a) I.Q. lower than 70 (intellectual disability); b) lack of a family environment to avoid family abandonment and homeless situations; c) sensorial and motor disabilities; and d) any condition that prevented the use of a magnetic resonator, such as metallic implants, pregnancy or claustrophobia.

Procedure

The adolescents comprising the IC were engaged in the study through the Centers for Youth Integration, while the HC came from high and senior high schools, which were all in Mexico City. All IC were recruited by professionals with experience on addictive disorders through a complete assessment based on the DSM-V, taking into account the study's objectives and eligibility criteria. All subjects underwent a consent process in the presence of a family member, where they received detailed information regarding confidentiality, risks and benefits, psychometric tests, length of the study, *etc.* For the IC, relevant information regarding the use of addictive substances was also acquired in the same session by a structured interview. On this first encounter, either the Wechsler Intelligence Scale for Children (35) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (36) was applied depending on the age of the subject. Family members were also interviewed in the same session to gain insight regarding their neurodevelopmental characteristics.

Both neuropsychological tests and resting-state fMRI acquisition were applied during a second session to all volunteers who fulfilled the eligibility criteria. All the procedures of the protocol were approved by both the Scientific Research Committee of the Centers for Youth Integration and the Ethics Committee of the Children's Hospital of Mexico "Federico Gomez".

Cognitive Functioning Assessment

Four complex cognitive functions, known as executive functions due to their role in the generation, regulation, execution, and readjustment of behaviors, were studied to obtain information on the subject's short-, medium- and long-term goals (37, 38), as these measures can be potentially affected in inhalant users (13, 39). We used the Neuropsychological Battery of Executive Functions and Frontal Lobes (BANFE), which consists of a number of worldwide-validated cognitive tests. The Mexican standardization sample was 500 children and adolescents who were divided by age into five groups; internal consistency reliability had a mean of .85 for test (40), and since age and education have been shown to have an important influence on executive performance, individual scores were transformed to standardized scores following norms for the Mexican population that take both characteristics into account.

- **Verbal working memory:** This function, which involves the ability to maintain and manipulate verbal information, was assessed by using the Working Memory Index from the Wechsler intelligence scales.
- **Mental flexibility:** This function was assessed with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), which allows an assessment of the mental flexibility of an individual through his/her capacity to change a classification criterion when it is inadequate. In the test, the subject must take one card from a deck—the card may contain figures with different colors, geometrical shapes and numbers—and to choose were to place it according to a changing classification criterion. For this study, the total number of correct answers was used (41).
- **Cognitive control:** The capacity to inhibit an automatic response was assessed by the application of the Stroop test. The test measures the inhibition abilities and the resistance to interference related to external stimuli through the capacity of the individual to inhibit the highly automated habit of reading every time a word is presented to him/her (42). Volunteers are presented with printed words, ordered in columns and are instructed to describe the color of the word and not read the word when they were underlined. The number of errors according to the given instructions was registered and used as the performance of the subject in this test.
- **Action planning and sequencing:** This cognitive function was assessed with the Tower of Hanoi test (TOH), which requires sequential planning of upcoming intermediate steps to achieve a final goal. The test consists of moving discs from an initial state to a finished state in the smallest number of steps as possible while following a specific set of rules: a) only one disc can be moved at the time; b) the discs can only be moved to a different plug and c) a disc cannot be placed on top of another disc that is smaller than itself (43). There are two levels of complexity, with three discs at the first level and four discs at the second level. The total number of movements in the task with the maximum level of complexity was considered the performance measure.

Resting-State fMRI Data Acquisition and Preprocessing

The fMRI data were acquired while the subjects remained silent and stared at a cross mark on a Siemens Trio 3.0 Tesla MRI scanner at the National Institute of Neurology and Neurobiology "Manuel Velasco Suárez" by a physician specialized in radiology and brain imaging. All the subjects underwent a 6-minute echo-planar sequence in the resting state, using a multiband sequence with repetition time (TR)/echo time (TE)/precession angle = 720 ms/29 ms/44°; 48 slices; 500 volumes; acceleration factor 8; 82 × 82 matrixes; 268 mm field of view (FOV); and a 3 × 3 × 3 mm³ voxel size. In addition, an anatomical reference image was acquired with contrast T1 and a 3DMPRAGE sequence with TR/TE = 2200 ms/2.45 ms and a voxel size of 1 × 1 × 1. Three scans were excluded due to high in-scanner motion (defined as mean framewise displacement (FD) > 0.3 mm or maximum FD > 1.3 mm).

The anatomical data preprocessing of the T1-weighted (T1w) images was corrected for intensity nonuniformity (INU) with

'N4BiasFieldCorrection' distributed with ANTs 2.2.0. The T1w reference was then skull-stripped with a "Nipype" implementation of the 'antsBrainExtraction.sh' workflow (from ANTs) using OASIS30ANTs as the target template. Brain tissue segmentation into cerebrospinal fluid (CSF), white matter (WM), and gray matter (GM) was performed on the brain-extracted T1w image using 'fast' [FSL 5.0.9]. Volume-based spatial normalization to one standard space (MNI152NLin2009cAsym) was performed through nonlinear registration with 'antsRegistration' (ANTs 2.2.0) using brain versions of both the T1w reference and the T1w template. The following template was selected for spatial normalization: "ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical template version 2009c" [MNI152NLin2009cAsym]. The blood oxygen level-dependent (BOLD) reference was then coregistered to the T1w reference using 'flirt' [FSL 5.0.9] with the boundary-based registration [@bbr] cost-function. Coregistration was configured with nine degrees of freedom to account for distortions remaining in the BOLD reference. Head-motion parameters with respect to the BOLD reference (transformation matrixes and six corresponding rotation and translation parameters) were estimated before any spatiotemporal filtering using 'mcflirt' [FSL 5.0.9]. The BOLD time series (including slice-timing correction when applied) were resampled onto their original, native space by applying the transforms to correct for head motion. These resampled BOLD time series are referred to as "preprocessed BOLD in original space" or just "preprocessed BOLD". The BOLD time series were resampled into standard space, generating a "preprocessed BOLD run in ['MNI152NLin2009cAsym'] space". First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using the custom methodology "fMRIPrep". Several confounding time series were calculated based on the "preprocessed BOLD": framewise displacement (FD), spatial deviation of successive difference images (DVARS) and three region-wise global signals. FD and DVARS were calculated for each functional run, both using their implementations in "Nipype". The three global signals were extracted within the CSF, the WM, and the whole-brain masks. Additionally, a set of physiological regressors were extracted to allow for component-based noise correction ["CompCor"]. Principal components were estimated after high-pass filtering the "preprocessed BOLD" time series (using a discrete cosine filter with 128 s cut-off) for the two "CompCor" variants: temporal (tCompCor) and anatomical (aCompCor). tCompCor components were then calculated from the top 5% variable voxels within a mask covering the subcortical regions. This subcortical mask was obtained by heavily eroding the brain mask, which ensures that it did not include cortical GM regions. For aCompCor, the components were calculated within the intersection of the aforementioned mask and the union of the CSF and WM masks calculated in T1w space, after their projection to the native space (using the inverse BOLD-to-T1w transformation). The components were also separately calculated within the WM and CSF masks. For each CompCor decomposition, the "k" components with the largest singular values were retained, such that the retained components' time series were sufficient to

explain 50% of the variance across the nuisance mask (CSF, WM, combined, or temporal). The remaining components were dropped from consideration. Despiking was performed with AFNI's 3DDESPIKE utility and the 36 parameters from the global confound regression.

Atlas Selection

Each subject's cortex was parcellated using the Power Functional Atlas and comprised 264 functional regions. Regional BOLD time series were estimated by averaging time series over all voxels in each parcel Power (2011).

Time Series Extraction and Graph Calculation

Time series of the fMRI data were decomposed on six levels using the maximum overlap discrete wavelet transform (MODWT), which allows signal decomposition at different resolution levels using the Daubechies least asymmetric wavelet filter (8). The decomposition was carried out with the R package *brainwaver* 1.6. Since the wavelet decomposition depends on the repetition time (720 ms), the maximum frequency obtained was 0.69 Hz. The relevant information was on decomposition level 4, corresponding to a 0.043–0.087 Hz frequency range (44).

From the signals obtained at decomposition level 4, the correlations (Pearson) between the time series of pairs of ROIs were calculated, and a correlation matrix per subject was built. The passing from a correlation matrix to an adjacent or binary matrix—to study connectivity patterns using the network theory—was achieved by choosing a threshold that allows establishing whether a particular connection was significant or not. The connection density used for this purpose in the present study was 5% (45). The procedure employed a connectivity conservation criterion by fixating the number of edges and chose a threshold that kept that number and varied for every matrix. Individual network measures were determined using the R *igraph* 1.0.1 package (46). Global efficiency was calculated to assess the functional organization of the networks. This measure quantifies the efficiency of information transmission between any of the nodes by multiple and parallel paths (47, 48). Global efficiency is the average of the efficiencies over all pairs of vertices and is denoted as follows:

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1} \quad (1)$$

(49, 50) the distance d_{ij} between any two vertices i and j in a graph is the number of edges in shortest path between i and j . An analog measure of global efficiency was used for the networks of interest (default mode network, salience network, and fronto-parietal network) where instead of N a subset of nodes N_s was used, where these nodes belong only to the network of interest, and n was replaced by n_s , which is the number of nodes in the network of interest. Making these substitutions in equation (1), we define the resulting E , which we call E_s , to be the network efficiency, which only refers to information exchange between these subnetworks and not between these subnetworks and the whole brain.

Data were processed with the *IBM SPSS 24.0* package for Windows. Descriptive statistics were used for demographically characterizing the sample and for describing the characteristics of the use of addictive substances. Normality and homoscedasticity were verified. The parametric Student's *t*-test for independent samples was used for comparing the groups regarding the functional connectivity efficiency. The comparative analysis of cognitive functioning was achieved through the nonparametric Kruskal–Wallis test for independent test groups, owing to the noncompliance the assumption of normality for these variables and False Discovery Rate (FDR) correction for multiple comparisons to obtain adjusted *p*-values less than 0.05.

Once the descriptive analysis was performed and the intergroup differences on cognitive measures and on the connectivity of the three networks were determined, the second step was a mediation analysis to estimate the direct effects of the use of inhalants on the cognitive functions, as well as the mediation effects of the three functional networks between use and cognition. We regressed out the effects of nuisance covariates (sex, age, and other substance use) on dependent (Y) and mediating (M) variables. The residuals were then used in our mediation analysis. The significance of the indirect effect was evaluated using bootstrapped confidence intervals within the R package *lavaan*.

RESULTS

Comparison Between Inhalant-Consuming and Nonconsuming Adolescents on Cognitive Performance

Analysis of the difference in means was performed using the Kruskal–Wallis test for independent samples since the condition of normality was not fulfilled. **Table 2** presents the means and standard deviation values for both groups. The cognitive performance of the IC group with respect to the HC group was assessed using these data while considering that due to the normalization of the scores, higher scores mean better executive performance.

The performance of inhalant consumers was significantly lower than that of the controls in all cognitive tests. The IC presented a lower level of success on the WCST; that is, they generated fewer classification criteria. On the Stroop test, the consumers made more mistakes when they were asked to state

the color of the word instead of reading it. They also needed more steps in the TOH test to solve the exercise, thus evidencing less efficiency in action planning and sequencing. Finally, the IC showed a lower index of verbal working memory, denoting a lower capacity to mentally maintain and manipulate verbal information.

Comparison of the Global Efficiency and Network Efficiency: Default Mode Network, Salience Network, and Fronto-Parietal Network

The network efficiency index showed significant levels of difference in means $p < 0.05_{FDR}$ for all three networks between the inhalant and nonconsumer adolescents. The DMN, however, showed the greatest difference between the two groups. The network efficiency scores, as shown in **Figure 1**, were significantly lower in inhalant-consuming adolescents than nonconsuming individuals. The global efficiency in the HC group was significantly greater than for the IC group (HC: 0.44 ± 0.21 ; IC: 0.26 ± 0.03 $p = 0.0001$).

Mediation of the Relationship Between Inhalant Use and Cognitive Functioning by Network Efficiency

A path analysis was applied to explore whether the lower cognitive efficiency observed in IC subjects compared to noninhalant consumers may be related to differences in their functional brain communication. For that purpose, *lavaan* package was used. The variables of the model and their relationship were initially set in accordance with the working hypothesis (see **Figure 2**). The feasibility of using such a model was confirmed by the degrees of freedom ($Df > 0$) = 10) involved in the comparisons, and the parameters were determined using the method of maximum likelihood. The model was adjusted on the basis of the modification indexes by eliminating the connections with nonsignificant coefficients ($p > 0.05$), and an adequate adjustment was achieved ($X^2 = 26.7$, $p = 0.11$; CFI = 0.96; RMSEA = 0.05). The final adjusted model (**Figure 3**) differed from the initial one with the elimination of the assumption of a relationship between inhalant usage and the Stroop and TOH tests, as well as the elimination of the direct connections between the efficiency of the FPN and SN and the cognitive functions.

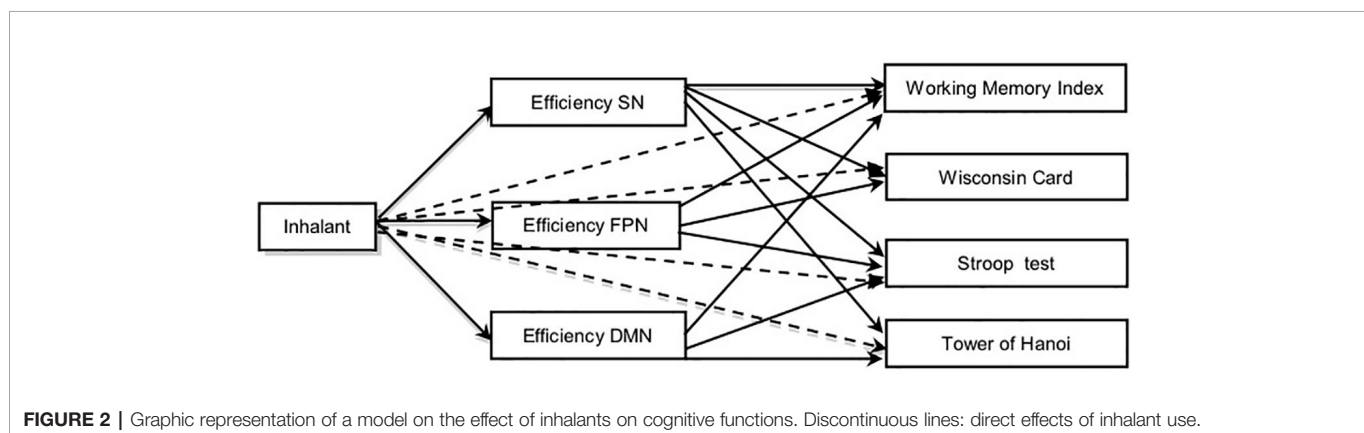
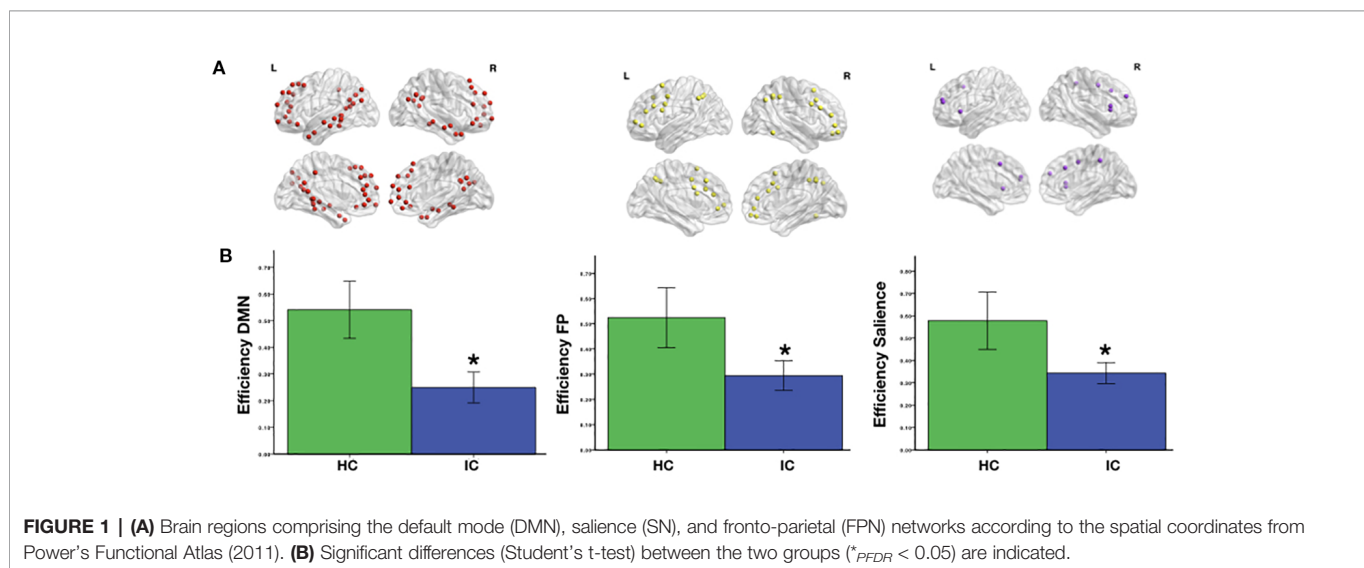
By considering the sign and magnitude of the estimated standardized parameters, the results showed that the use of inhalants had a negative effect on the efficiency of the functional connectivity in all three networks. Thus, the presence of inhalant use allowed for the prediction of a lower efficiency in communication between the brain regions that comprise these three networks. The strongest negative effect was observed towards the DMN, where the use of inhalants explained 30% of the variance.

Inhalant usage also has a direct negative effect on the working memory index and on the performance in the card sorting test, with coefficients of -0.53 and -0.58 , respectively. The use of inhalants allowed the prediction of a lower capacity in the verbal

TABLE 2 | Executive Functioning. Descriptive statistics and differences between groups (Kruskal–Wallis test for independent samples).

Test	HC Mean (SD)	IC Mean (SD)
Working Memory Index	102.4 (13.2)	82.40 (8.2)*
Wisconsin Card	12.2 (2.9)	7.1 (3.1)*
Stroop	8.4 (4.9)	6.9 (4.3)*
Tower of Hanoi	9.8 (4.1)	7.2 (4.4)*

Significant differences between groups ($p < 0.01$) are indicated with *.



working memory task and a lower performance in the card sorting test, which was used to assess the capacity of mental flexibility of an individual. No direct effects were observed between inhalant abuse and the Stroop and TOH tests.

When analyzing the role of connectivity efficiency as a mediator in the effects of inhalant use on cognitive performance, in opposition to the initial hypothesis, the analyzed data showed that the differences in cognitive performance were not mediated by how well connected the SN and FPN were. In contrast, the efficiency of the DMN did show a significant mediating effect, as this indirect path was the only explanation of the differences in performance in the Stroop and TOH tests between inhalant consumers and nonconsumers.

DISCUSSION

The present study compared complex cognitive functions in inhalant-consuming and nonconsuming adolescents. Both groups of individuals were also compared regarding the

capacity of information exchange between nodes or regions of three functional networks DMN, SN, and FPN using the network efficiency and global efficiency obtained from the graph theoretical analysis. Finally, we explored whether network communication efficiency acted as a mediator of the effect of inhalant use on cognitive performance. The main findings were (1) a lower degree of working memory, mental flexibility, inhibitory control, and sequential planning in the IC group, (2) a lower functional connectivity efficiency for all three networks in the IC group, and (3) the occurrence of a mediator effect of the DMN between consumption and performance on the neuropsychological tests that explored inhibitory control and sequential planning functions.

For three networks, The IC group showed a lower network efficiency index when compared to the control group, thus evidencing a different functional organization characterized by a diminished capacity of information propagation and integration across these networks. The executive function regulatory processes that monitor goal-directed cognitive operations are crucial for development to adulthood. The neural mechanisms underlying the normative maturation of

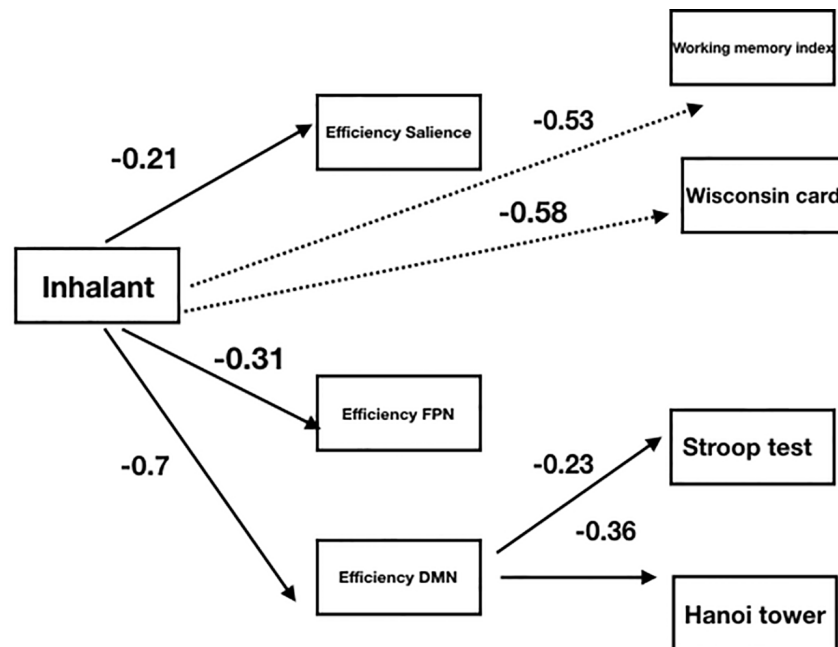


FIGURE 3 | Graphic representation of an adjusted model using standardized coefficients ($p < 0.05$) and explained variance (R^2) on the effect of inhalants on cognitive functions. Discontinuous lines: direct effects of inhalant use.

executive functioning are related with segregation of networks modules and increase within-module connectivity mainly on DMN and FPN and further reciprocal activation FPN and DMN deactivation as well the flexible transition between this networks (28–30). Our study focused on four executive functions: verbal working memory, mental flexibility, inhibitory control and sequential planning. We found a significantly lower performance on tasks that measure each of these functions in inhalant-consuming adolescents than the controls. The cross-sectional design of the research is a limitation for analyzing whether the differences in cognitive functioning in the IC predated the use of drugs.

Recent longitudinal investigations (51, 52) have identified that weak working memory and poor impulse control can act as predictors of the progressive use of drugs in adolescents. Lower working memory capacity has been correlated with increased delay discounting and therefore has an effect on reward evaluation (53–55). Future longitudinal studies, which incorporate the assessment of different executive functions, might identify other cognitive predictors of addiction-related behaviors. Our data confirm the presence of alterations in cognitive functions that are fundamental for choosing and maintaining actions in everyday life (56, 57) in adolescents with inhalant use disorder and the need to include rehabilitation or cognitive stimulation among early intervention strategies.

Our results show that the DMN is the most affected network by inhalant abuse during adolescence. The mediation analyses suggested that the relationship between inhalant abuse and inhibitory control and sequential planning was partly mediated

by DMN efficiency. Although this network has been mainly related to self-referential functions, numerous studies (58–60) have identified its indirect yet important contribution in the response to external cognitive demands. The high demands of executive functions require the availability of resources, which is achieved by diminishing the activation of the DMN. A deficit in the efficiency of the DMN in adolescents with inhalant use disorder might affect the induced deactivation of this network and hence compromise their executive functions (28). In favor of this hypothesis, there are recent data regarding the contribution of the DMN to the executive function deficit identified in patients with Alzheimer's disease (59) and attention-deficit/hyperactivity disorder (61).

We must point out that the neuropsychological exploration performed here was focused on only four measures of executive functioning based on previous reports of these measures being affected in inhalant users (14, 39). It is possible that the detected decreased efficiency in the DMN, FPN, and SN may be responsible for other cognitive alterations and mental health problems also described among inhalant-abusing adolescents (62), which were not assessed in our research subjects.

According to the specific cognitive domains that have been linked to each network—the default network in self-referential functions, including autobiographical memory, the SN in identifying the most subjectively relevant stimuli, and the FPN in higher-order cognitive and attention control (63)—we expected to find a mediating effect of the FPN between inhalant abuse and poor performance in inhibitory control and sequential planning tasks. The absence of this effect may be related to the partitioning of the FPN into branches and the

specific contribution of each sub-network in cognitive domains. (64) identified two main branches within the FPN: a dorsal spatial/motor network, which connects regions of the superior parietal lobe and the superior frontal lobe and a ventral non-spatial/motor network, which connects the inferior parietal lobe with the inferior and middle frontal gyri. When the FPN is analyzed based on its different components, we think that the behavior in these tests might be mediated by organizational characteristics of each branch instead of parameters of the overall FPN connectivity.

On the other hand, some authors have described the FPN as a flexible cognitive control center, with the ability to adapt its composition by recruiting diverse regions or networks, depending on the demands of the present task (65). We should also consider that each of the applied tests involves, in addition to the regions associated with the executive functions, other areas underlying different cognitive domains: the Hanoi Tower test involves regions associated with motor and visual/spatial abilities, while the Stroop tests involves regions that are associated with perception and verbal abilities. The nature of the executive demand determines the inclusion of the nodes in the FPN; therefore, the topological measurements may vary as a function of the accommodation of this functional structure. Furthermore, deficits associated with the inherent flexibility of the functional network for adapting its constitution as a response to the particular demands of each of the cognitive tests may be responsible for the differences in the executive behavior observed in the inhalant-consuming adolescents.

Finally, the IC group showed a lower global efficiency, similar results have been recently reported for alcohol-dependent patients. Sjoerds et al. (66) reported that resting brain functions were less efficient with longer alcohol dependence duration, while Wang et al. (67) found that brain networks of adult patients with alcohol use disorder showed decreased global efficiency compared to those of controls. Our results are consistent with previous research and suggest a diminishing in the efficiency of functional connectivity in individuals with SUDs. According to our research, this reduced global network efficiency might be present from an early age. Further recently study show that global efficiency mediated the improvement of executive functions with age in structural networks (29), however we do not have a global score of executive functions.

CONCLUSIONS

This study explored novel neurocognitive aspects of addictive substance abuse, specifically inhalant use, during adolescence. Our findings show alterations in the topological organization of three functional brain networks of great importance for cognition: the DMN, the SN, and the FPN. Overall, we detected important variations in information transmission and integration between the brain regions that comprise these networks.

Important alterations in a number of executive functions were detected among the inhalant-consuming group, as well as the association between these alterations and the connectivity of the

DMN. Taken together, our results demonstrate the usefulness of the analysis of functional brain networks in the resting state for improving the understanding of the changes in neural functioning underlying inhalant use disorder and suggest the need for its wider application in the field of SUDs. If these findings are validated in much larger samples, they could lead to the development of intervention strategies that consider the functional and structural brain plasticity present in adolescence, thus enabling the restoration of the functional architecture of the affected brain networks.

LIMITATIONS

Limitations of this research include the following:

1. Throughout the paper we focus in the default, fronto-parietal, and salience networks. However, it is known that brain topology of other systems relating to cognitive control and attention, such as the Cingulo-Opercular, Dorsal Attention, and Ventral Attention networks are directly involved in executive functions. It would be desirable to explore these correlations in a future study.
2. Its transversal design prevents establishing causality between inhalant use and the efficiency of functional connectivity, as well as between inhalant use and the state of executive brain functions.
3. The modest size of the sample limits the analysis of the results and the reach of its interpretation.
4. Some variables, such as the socioeconomic status of the subjects, the quality of their educational institutions, the presence of family stress and other variables related to their family history having a potential impact on the brain and cognitive development, were not considered.
5. Substance use history was established from an interview, where the subjects may have minimized their use of inhalants or other drugs.
6. Most of the subjects were on initial remission under pharmacological treatment, and both conditions may have affected cognitive performance.
7. Many inhalant users also consumed other substances, although to a lesser extent. The results must accordingly be interpreted while taking into account the occurrence of polydrug use, which is characteristic of this population.

Finally, our results should be considered within the limits of the adolescence period, which is an important stage for brain development. The study of the difference in the topological organization of brain networks and its impact on cognitive functioning in adult inhalant users may lead to different results and constitute a future line of research.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets analyzed in this article are not publicly available as the participants did not give their informed consent for the

public availability of their data. Requests to access the datasets should be directed to NG-G, nagonzalez@himfg.edu.mx.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of the Children's Hospital of Mexico "Federico Gomez". Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NG-G, DH-A, and CT-R conceived the study and participated in the data collection. NG-G, DH-A, LP, and RV-S analyzed the data and carried out the statistical analysis. DH-A, NG-G, and

MP wrote the manuscript. All authors have approved the final manuscript.

FUNDING

This study was carried out thanks to the support and financing of the following:

- National Council of Science and Technology CONACYT. No. support 412003.
- National Council of Science and Technology CONACYT-FOSSIS 2012-01-182160.
- Children's Hospital of Mexico "Federico Gómez". HIM Protocol 2016-016 SSA-1251.
- Institute of Cellular Physiology of the UNAM. Projects (DGAPA) PAPIIT IN 205217.
- UNAM-PAPIIT TA100620.

REFERENCES

1. Merz F. United nations office on drugs and crime: World drug report 2017. *SIRIUS-Zeitschrift für Strategische Analysen* (2018) 2(1):85–6. doi: 10.1515/sirius-2018-0016
2. Behrendt S, Wittchen H-U, Höfler M, Lieb R, Beesdo K. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend* (2009) 99(1-3):68–78. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.06.014
3. Jorsan CJ, Andersen SL. Sensitive periods of substance abuse: Early risk for the transition to dependence. *Dev Cogn Neurosci* (2017) 25:29–44. doi: 10.1016/j.dcn.2016.10.004
4. Weissman DG, Schreiber RA, Fassbender C, Atherton O, Krafft C, Robins RW, et al. Earlier adolescent substance use onset predicts stronger connectivity between reward and cognitive control brain networks. *Dev Cogn Neurosci* (2015) 16:121–9. doi: 10.1016/j.dcn.2015.07.002
5. Yücel M, Oldenhof E, Ahmed SH, Belin D, Billieux J, Bowden-Jones H, et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction* (2019) 114(6):1095–109. doi: 10.1111/add.14424
6. Filley CM. Toluene Abuse and White Matter. *Psychiatr Clinics North America* (2013) 36(2):293–302. doi: 10.1016/j.psc.2013.02.008
7. Wang Y-J, Yang H, Zeng F, Zhou H-D. Toluene-induced leukoencephalopathy with characteristic magnetic resonance imaging findings. *Neuroimmunol Neuroinflammation* (2014) 1(2):92. doi: 10.4103/2347-8659.139721
8. Ramcharan K, Ramesar A, Ramdath M, Teelucksingh J, Gosein M. Encephalopathy and neuropathy due to glue, paint thinner, and gasoline sniffing in trinidad and Tobago-MRI findings. *Case Rep Neurol Med* (2014) 2014:1–4. doi: 10.1155/2014/850109
9. Takagi M, Lubman DI, Walterfang M, Barton S, Reutens D, Wood A, et al. Corpus callosum size and shape alterations in adolescent inhalant users. *Addict Biol* (2013) 18(5):851–4. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00364.x
10. Yücel M, Zalesky A, Takagi MJ, Bora E, Fornito A, Ditchfield M, et al. White-matter abnormalities in adolescents with long-term inhalant and cannabis use: a diffusion magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* (2010) 35(6):409–12. doi: 10.1503/jpn.090177
11. Takagi M, Lubman DI, Cotton S, Fornito A, Baliz Y, Tucker A, et al. Executive control among adolescent inhalant and cannabis users. *Drug Alcohol Rev* (2011) 30(6):629–37. doi: 10.1111/j.1465-3362.2010.00256.x
12. Takagi MJ, Lubman DI, Cotton SM, Verdejo-García A, Vilar-López R, Yücel M. A signal detection analysis of executive control performance among adolescent inhalant and cannabis users. *Subst Use Misuse* (2014) 49(14):1920–7. doi: 10.3109/10826084.2014.935793
13. Scott KD, Scott AA. Adolescent inhalant use and executive cognitive functioning. *Child: Care Health Dev* (2014) 40(1):20–8. doi: 10.1111/cch.12052
14. Scott KD, Scott AA. An examination of information-processing skills among inhalant-using adolescents. *Child: Care Health Dev* (2012) 38(3):412–9. doi: 10.1111/j.1365-2214.2011.01277.x
15. Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmati L, Castellanos FX. Spanish Resting State Network. Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks. *Rev Neurol* (2011) 52 Suppl 1(0 1):S3–10. doi: 10.33588/rn.52S01.2010792
16. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage* (2010) 53(1):247–56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.067
17. Lucina Q, Uddin, Kaustubh Supekar, and Vinod Menon. Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci* (2013) 7:458. doi: 10.3389/fnhum.2013.00458
18. Tegelbeckers J, Bunzeck N, Duzel E, Bonath B, Flechtner H-H, Krauel K. Altered salience processing in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* (2015) 36(6):2049–60. doi: 10.1002/hbm.22755
19. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Costa Dias TG, Mills KL, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2010) 68(12):1084–91. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.003
20. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci* (2004) 101(13):4637–42. doi: 10.1073/pnas.0308627101
21. Vergara FE, Behrens MI. Default mode network and Alzheimer's disease. *Rev Med Chile* (2013) 141(3):375–80. doi: 10.4067/S0034-98872013000300014
22. Ma N, Liu Y, Fu X-M, Li N, Wang C-X, Zhang H, et al. Abnormal brain default-mode network functional connectivity in drug addicts. *PLoS One* (2011) 6(1):e16560. doi: 10.1371/journal.pone.0016560
23. Sutherland MT, McHugh MJ, Pariyadath V, Stein EA. Resting state functional connectivity in addiction: lessons learned and a road ahead. *Neuroimage* (2012) 62(4):2281–95. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.117
24. Wang L, Shen H, Lei Y, Zeng L-L, Cao F, Su L, et al. Altered default mode, fronto-parietal and salience networks in adolescents with Internet addiction. *Addictive Behav* (2017) 70:1–6. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.01.021
25. Zilverstand A, Huang AS, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: A systematic review. *Neuron* (2018) 98(5):886–903. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.048
26. Johnston JM, Vaishnavi SN, Smyth MD, Zhang D, He BJ, Zempel JM, et al. Loss of resting interhemispheric functional connectivity after complete section of the corpus callosum. *J Neurosci* (2008) 28(25):6453–8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0573-08.2008

27. Roalf DR, Quarmley M, Elliott MA, Satterthwaite TD, Vandekar SN, Ruparel K, et al. The impact of quality assurance assessment on diffusion tensor imaging outcomes in a large-scale population-based cohort. *NeuroImage* (2016) 125:903–19. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.068
28. Satterthwaite TD, Wolf DH, Erus G, Ruparel K, Elliott MA, Gennatas ED, et al. Functional maturation of the executive system during adolescence. *J Neurosci* (2013) 33(41):16249–61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2345-13.2013
29. Baum GL, Ciric R, Roalf DR, Betzel RF, Moore TM, Shinohara RT, et al. Modular segregation of structural brain networks supports the development of executive function in youth. *Curr Biol* (2017) 27(11):1561–72. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.051
30. Gu S, Satterthwaite TD, Medaglia JD, Yang M, Gur RE, Gur RC, et al. Emergence of system roles in normative neurodevelopment. *Proc Natl Acad Sci* (2015) 112(44):13681–6. doi: 10.1073/pnas.1502829112
31. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* (2010) 214(5-6):655–67. doi: 10.1007/s00429-010-0262-0
32. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* (2009) 10(3):186–98. doi: 10.1038/nrn2575
33. Cao M, Wang J-H, Dai Z-J, Cao X-Y, Jiang L-L, Fan F-M, et al. Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Dev Cogn Neurosci* (2014) 7:76–93. doi: 10.1016/j.dcn.2013.11.004
34. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* (2010) 20(8):519–34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
35. Wechsler D. *WISC-Wechsler Intelligence Scale for Children*. Mexico: El Manual Moderno (2007).
36. Wechsler D. *WAIS-IV Wechsler scale of intelligence for adults*. Mexico: El Manual Moderno (2013).
37. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* (2013) 64:135–68. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
38. Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema* (2010) 22(2):227–35.
39. Marín-Navarrete R, Toledo-Fernández A, Villalobos-Gallegos L, Pérez-López A, Medina-Mora ME. Neuropsychiatric characterization of individuals with inhalant use disorder and polysubstance use according to latent profiles of executive functioning. *Drug Alcohol Depend* (2018) 190:104–11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.06.005
40. Lázaro JCF, Ostrosky-Solis F, Gutiérrez AL. *BANFE: Bateria neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales*. México, DF: Manual Moderno (2012).
41. Barceló F. Does the Wisconsin Card Sorting Test measure prefrontal function? *Spanish J Psychol* (2001) 4(1):79–100. doi: 10.1017/S1138741600005680
42. Barreto LCR, Roa CAP, Pulido NDC. Propiedades psicométricas del Stroop, test de colores y palabras en población colombiana no patológica. *Univ Psychol* (2016) 15(2):255. doi: 10.11144/Javeriana.upsy15-2.ppst
43. Welsh MC, Huijzinga M. Tower of hanoi disk-transfer task: Influences of strategy knowledge and learning on performance. *Learn Individ Dif* (2005) 15(4):283–98. doi: 10.1016/j.lindif.2005.05.002
44. Termenon M, Achard S, Jaillard A, Delon-Martin C. The Hub Disruption Index a reliable index sensitive to the brain networks reorganization. A study of the contralesional hemisphere in stroke. *Front Comput Neurosci* (2016) 10:84. doi: 10.3389/fncom.2016.00084
45. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron* (2011) 72(4):665–78. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.006
46. Csardi G, Nepusz T. The igraph software package for complex network research. *Inter J Complex Syst* (2006) 1695(5):1–9.
47. Bassett DS, Bullmore ED. Small-world brain networks. *neuroscientist* (2006) 12(6):512–23. doi: 10.1177/1073858406293182
48. Parente F, Alfredo C. Associating brain topological networks to cognitive performance. *Biophys Bioeng Lett* (2014) 7(1):1–25.
49. Ek B, VerSchneider C, Narayan DA. Global efficiency of graphs. *AKCE Int J Graphs Comb* (2015) 12(1):1–13. doi: 10.1016/j.akcej.2015.06.001
50. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* (2010) 52(3):1059–69. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
51. Khurana A, Romer D, Betancourt LM, Brodsky NL, Giannetta JM, Hurt H. Working memory ability predicts trajectories of early alcohol use in adolescents: the mediational role of impulsivity. *Addiction* (2013) 108(3):506–15. doi: 10.1111/add.12001
52. Khurana A, Romer D, Betancourt LM, Hurt H. Working memory ability and early drug use progression as predictors of adolescent substance use disorders. *Addiction* (2017) 112(7):1220–8. doi: 10.1111/add.13792
53. Hinson JM, Jameson TL, Whitney P. Impulsive decision making and working memory. *J Exp Psychol Learn Memory Cogn* (2003) 29(2):298–306. doi: 10.1037/0278-7393.29.2.298
54. Shamosh NA, DeYoung CG, Green AE, Reis DL, Johnson MR, Conway ARA, et al. Individual differences in delay discounting. *psychol Sci* (2008) 19(9):904–11. doi: 10.1111/j.1467-9280.2008.02175.x
55. Bobova L, Finn PR, Rickert ME, Lucas J. Disinhibitory psychopathology and delay discounting in alcohol dependence: Personality and cognitive correlates. *Exp Clin Psychopharmacol* (2009) 17(1):51–61. doi: 10.1037/a0014503
56. Burton CL, Strauss E, Hultsch DF, Hunter MA. Cognitive functioning and everyday problem solving in older adults. *Clin Neuropsychologist* (2006) 20(3):432–52. doi: 10.1080/13854040590967063
57. Farias ST, Cahn-Weiner DA, Harvey DJ, Reed BR, Mungas D, Kramer JH, et al. Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *Clin Neuropsychologist* (2009) 23(3):446–61. doi: 10.1080/13854040802360558
58. Chen AC, Oathes DJ, Chang C, Bradley T, Zhou Z-W, Williams LM, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci United States America* (2013) 110(49):19944–9. doi: 10.1073/pnas.1311772110
59. Brown C. The default mode network and executive function: Influence of age, white matter connectivity, and Alzheimer's pathology. In: *Theses and Dissertations—Neuroscience* (2017) 18:1–185. doi: 10.13023/ETD.2017.367.
60. Crockett RA, Hsu CL, Best JR, Liu-Ambrose T. Resting state default mode network connectivity, dual task performance, gait speed, and postural sway in older adults with mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* (2017) 9:423. doi: 10.3389/fnagi.2017.00423
61. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, Groom MJ, Totman JJ, Liotti M, et al. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry* (2011) 52(7):761–71. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x
62. Lubman DI, Yücel M, Lawrence AJ. Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *Br J Pharmacol* (2008) 154(2):316–26. doi: 10.1038/bjp.2008.76
63. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: Emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci* (2010) 14(6):277–90. doi: 10.1016/j.tics.2010.04.004
64. Parlantini V, Radua J, Dell'Acqua F, Leslie A, Simmons A, Murphy DG, et al. Functional segregation and integration within fronto-parietal networks. *NeuroImage* (2017) 146:367–75. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.031
65. Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The frontoparietal control system. *Neuroscientist* (2014) 20(6):652–64. doi: 10.1177/1073858414525995
66. Sjoerds Z, Stufflebeam SM, Veltman DJ, Van den Brink W, Penninx BWJH, Douw L. Loss of brain graph network efficiency in alcohol dependence. *Addict Biol* (2017) 22(2):523–34. doi: 10.1111/adb.12346
67. Wang Y, Zhao Y, Nie H, Liu C, Chen J. Disrupted brain network efficiency and decreased functional connectivity in multi-sensory modality regions in male patients with alcohol use disorder. *Front Hum Neurosci* (2018) 12:513. doi: 10.3389/fnhum.2018.00513

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

Copyright © 2020 Hernández-Álvarez, Pacheco, Velasco-Segura, Pérez de la Mora, Tejada-Romero and González-García. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

1 Persistent entropy detects topological structure in
2 functional brain networks

3

4

Abstract

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

Analyzing functional brain activity through functional magnetic resonance imaging (fMRI) is commonly done using tools from graph theory for the analysis of the correlation matrices. A drawback of these methods is that the networks must be restricted to values of the weights of the edges within certain thresholds and there is no consensus about the best choice of such thresholds. Topological data analysis (TDA) is a recently-developed tool in algebraic topology which allows us to analyze networks through combinatorial spaces obtained from them, with the advantage that all the possible thresholds can be considered at once. In this paper we first implement a method to apply TDA, in particular persistent homology, to the study of correlation matrices obtained from fMRI, and then apply statistical analysis to the results in order to detect significant differences in the corresponding topological structures. Remarkably, by applying this pipeline to compare functional brain activity from subjects with inhaled substance abuse disorder (ISAD) and healthy controls, we find that indeed there is a structural difference in their brain functional activities that can be spotted by our method.

22 **Significance Statement**

23 Detecting differences in the functional activity of a healthy and a damaged
24 brain is extremely important, especially in order to understand the reasons
25 why the brain works as it does. In this work we develop a method that can
26 extrapolate the topological structure of functional brain activities and we show
27 that an appropriate statistical analysis of this structure can help to identify
28 arrangements that are different in the brain of a healthy subject from that of a
29 subject with inhaled substance abuse disorder.

30 **1 Introduction**

31 Neuroimaging is a commonly-used tool to study different aspects of brain struc-
32 ture (Sporns, 2013) and function (Mišić and Sporns, 2016). resting-state mag-
33 netic resonance imaging (rs-MRI) has been used to study the co-activation of
34 brain regions. The time series of the blood oxygen level dependent (BOLD)
35 signal is used to calculate a correlation matrix between selected regions, which
36 serves as an adjacency matrix. These networks are then usually analyzed with
37 techniques from graph theory (Rubinov and Sporns, 2010). In order to study
38 global topological properties of the networks that capture high-dimensional re-
39 lations between the nodes, simplicial complexes have been constructed from
40 these graphs (Jonsson, 2007). An issue with weighted networks is that they
41 must be binarized for applying these constructions, and there is no consensus
42 about how to choose an optimal threshold for this step (Jalili, 2016). Here is
43 where Topological Data Analysis (TDA) is extremely useful: on the one hand
44 it allows to analyze the network considering different scales at once, and on the
45 other hand it focuses on the global properties of the network. In particular,
46 persistent homology, the most common tool in TDA, has been applied to the

47 study of functional brain networks. For instance, Petri, et al. (Petri et al., 2014)
48 analyzed networks coming from fMRI of healthy controls and people under the
49 influence of psilocybin; in Gracia-Tabuenca et al. (2020) these networks are
50 studied in order to identify differences between the brain topology of typically-
51 developing children and that of children with attention-deficit/hyperactivity
52 disorder; in Giusti et al. (2015) the activity of pyramidal neurons in rat hip-
53 pocampus was analyzed; in (Sizemore et al., 2018) the focus has been on brain
54 networks obtained from diffusion spectrum imaging, with the aim of identifying
55 topological cavities which represent relevant architectural features of the human
56 connectome; finally, in (Santos et al., 2019) the authors reported the discovery
57 of topological phase transitions in functional brain networks.

58 The results of persistent homology are commonly given in the form of bar-
59 codes, a sort of fingerprint of the network. Interpreting the barcodes is not an
60 easy task and there are different techniques for achieving this, for instance per-
61 sistence landscapes Bubenik (2015), Betti curves Rieck et al. (2020), persistent
62 entropy Rucco et al. (2016), or simply the analysis of the statistics of the lengths
63 of the bars Chung et al. (2021). In this paper we focus on two aspects: first,
64 we propose a pipeline to apply persistent homology to networks obtained from
65 rs-fMRI, and then we show by a statistical analysis that the persistent entropy is
66 a good indicator of the differences in the thus-obtained topological information.
67 The first (topological) part of the work is done in a similar way to Giusti et al.
68 (2015), with the main difference being that we have a slightly different definition
69 of the filtration, which allows us to apply the method to networks having edges
70 with the same weight. In the second (statistical) part of the work we apply
71 statistical analysis to the results of the first part in order to spot structural
72 differences in the topological data. Interestingly, we find that the persistent
73 entropy is a good statistical indicator of the topological differences in the func-

74 tional brain networks obtained from a population of participants with inhaled
75 substance abuse disorder (ISAD) and healthy controls. To our knowledge, this
76 is the first clear indication of structural differences between the functional brain
77 networks of an ISAD and a control subject.

78 **2 Materials and Methods**

79 **Datasets**

80 The datasets used consist of resting-state correlation matrices from a population
81 of 43 teenagers (24 with Inhaled Substance Abuse Disorder, 18 males, and 19
82 controls, 10 males), age range: 13-17 years. ISAD participants were recruited at
83 a location which will be identified if the article is published. [Author institution]
84 approved the study protocol. Informed consent was obtained from parents or
85 guardians. The correlation matrices are available at [URL redacted for double-
86 blind review] and as Extended Data 1.

87 **Data acquisition**

88 The resting-state functional magnetic resonance images (eyes open, fixated on a
89 cross) were acquired in a Siemens Magnetom Skyra 3T scanner 64-channel head
90 coil. Multiband rs-fMRI (TR/TE/Flip Angle=720ms/29s/44°, 48 slices, multi-
91 band accelerate factor=8, matrix=82 × 82, FOV=268mm, voxel size=3 × 3 ×
92 3mm³, scan duration 6min i.e. 500 vol) was performed. Additionally, a high res-
93 olution T1-weighted anatomical image 3DMPRAGE (TR/TE=2200ms/2.45ms,
94 voxel size=1mm³, iPAT=2) was acquired.

95 **Preprocessing**

96 Results included in this manuscript come from preprocessing performed using
97 *fMRIPrep* 1.5.2 (Esteban et al. (2018b); Esteban et al. (2018a); RRID:SCR_016216),
98 which is based on *Nipype* 1.3.1 (Gorgolewski et al. (2011); Gorgolewski et al.
99 (2018); RRID:SCR_002502).

100 **Anatomical data preprocessing**

101 The T1-weighted (T1w) image was corrected for intensity non-uniformity (INU)
102 with `N4BiasFieldCorrection` Tustison et al. (2010), distributed with ANTs
103 2.2.0 (Avants et al., 2008, RRID:SCR_004757), and used as T1w-reference through-
104 out the workflow. The T1w-reference was then skull-stripped with a *Nipype*
105 implementation of the `antsBrainExtraction.sh` workflow (from ANTs), using
106 OASIS30ANTs as target template. Brain tissue segmentation of cerebrospinal
107 fluid (CSF), white-matter (WM) and gray-matter (GM) was performed on the
108 brain-extracted T1w using `fast` (FSL 5.0.9, RRID:SCR_002823, Zhang et al.,
109 2001). Volume-based spatial normalization to one standard space (MNI152NLin2009cAsym)
110 was performed through nonlinear registration with `antsRegistration` (ANTs
111 2.2.0), using brain-extracted versions of both T1w reference and the T1w tem-
112 plate. The following template was selected for spatial normalization: *ICBM 152*
113 *Nonlinear Asymmetrical template version 2009c* [Fonov et al. (2009), RRID:SCR_008796;
114 TemplateFlow ID: MNI152NLin2009cAsym].

115 **Functional data preprocessing**

116 For each of the 1 BOLD runs found per subject (across all tasks and sessions),
117 the following preprocessing was performed. First, a reference volume and its
118 skull-stripped version were generated using a custom methodology of *fMRIPrep*.
119 The BOLD reference was then co-registered to the T1w reference using `flirt`

120 (FSL 5.0.9, Jenkinson and Smith, 2001) with the boundary-based registration
121 Greve and Fischl (2009) cost-function. Co-registration was configured with nine
122 degrees of freedom to account for distortions remaining in the BOLD reference.
123 Head-motion parameters with respect to the BOLD reference (transformation
124 matrices, and six corresponding rotation and translation parameters) are esti-
125 mated before any spatiotemporal filtering using `mcflirt` (FSL 5.0.9, Jenkinson
126 et al., 2002). The BOLD time-series (including slice-timing correction when
127 applied) were resampled onto their original, native space by applying the trans-
128 forms to correct for head-motion. These resampled BOLD time-series will be
129 referred to as *preprocessed BOLD in original space*, or just *preprocessed BOLD*.
130 The BOLD time-series were resampled into standard space, generating a *pre-*
131 *processed BOLD run in ['MNI152NLin2009cAsym'] space*. First, a reference
132 volume and its skull-stripped version were generated using a custom methodol-
133 ogy of *fMRIPrep*. Several confounding time-series were calculated based on the
134 *preprocessed BOLD*: framewise displacement (FD), DVARS and three region-
135 wise global signals. FD and DVARS are calculated for each functional run, both
136 using their implementations in *Nipype* (following the definitions by Power et al.,
137 2014). The three global signals are extracted within the CSF, the WM, and the
138 whole-brain masks. Additionally, a set of physiological regressors were extracted
139 to allow for component-based noise correction (*CompCor*, Behzadi et al., 2007).
140 Principal components are estimated after high-pass filtering the *preprocessed*
141 *BOLD* time-series (using a discrete cosine filter with 128s cut-off) for the two
142 *CompCor* variants: temporal (tCompCor) and anatomical (aCompCor). tCom-
143 pCor components are then calculated from the top 5% variable voxels within
144 a mask covering the subcortical regions. This subcortical mask is obtained by
145 heavily eroding the brain mask, which ensures it does not include cortical GM
146 regions. For aCompCor, components are calculated within the intersection of

147 the aforementioned mask and the union of CSF and WM masks calculated in
148 T1w space, after their projection to the native space of each functional run (us-
149 ing the inverse BOLD-to-T1w transformation). Components are also calculated
150 separately within the WM and CSF masks. For each CompCor decomposition,
151 the k components with the largest singular values are retained, such that the
152 retained components' time series are sufficient to explain 50 percent of variance
153 across the nuisance mask (CSF, WM, combined, or temporal). The remaining
154 components are dropped from consideration. The head-motion estimates calcu-
155 lated in the correction step were also placed within the corresponding confounds
156 file. The confound time series derived from head motion estimates and global
157 signals were expanded with the inclusion of temporal derivatives and quadratic
158 terms for each (Satterthwaite et al., 2013). Frames that exceeded a threshold
159 of 0.5 mm FD or 1.5 standardised DVARS were annotated as motion outliers.
160 All resamplings can be performed with *a single interpolation step* by composing
161 all the pertinent transformations (i.e. head-motion transform matrices, suscep-
162 tibility distortion correction when available, and co-registrations to anatomical
163 and output spaces). Gridded (volumetric) resamplings were performed using
164 `antsApplyTransforms` (ANTs), configured with Lanczos interpolation to
165 minimize the smoothing effects of other kernels Lanczos (1964). Non-gridded
166 (surface) resamplings were performed using `mri_vol2surf` (FreeSurfer). The
167 remaining components were dropped from consideration. Despiking was per-
168 formed with AFNI's 3DDESPIKE utility and the 36 parameters from the global
169 confound regression.

170 Many internal operations of *fMRIPrep* use *Nilearn* 0.5.2 (Abraham et al.,
171 2014, RRID:SCR.001362), mostly within the functional processing workflow.
172 For more details of the pipeline, see the section corresponding to workflows in
173 *fMRIPrep*'s documentation.

174 **Code Accessibility**

175 We used Matlab for the statistical computations and Python for the construction
176 of the filtration. All the calculations were performed on an AMD FX-8320E
177 CPU 3.2 @ $\times 8$ with Ubuntu 20.04 LTS 64 bits and 8GB of RAM. As finding
178 the maximal clique is a computationally-expensive task, the filtration was only
179 constructed up to dimension 2, which is sufficient for computations in 0 and
180 1-dimensional homology. For persistent homology the software Dionysus 2 was
181 used in its Python version. The code used in the paper is freely available online
182 at [URL redacted for double-blind review]. The code is available as Extended
183 Data 2.

184 **TDA**

185 Given a weighted network, a sequence of nested simplicial complexes, called
186 a *filtration*, can be obtained in order to extract topological features by means
187 of persistent homology. This can be done as in Petri et al. (2013), where the
188 index of the filtration is given by the weights of the network, or as in Giusti
189 et al. (2015), where the index is given by the graph density. With the aim to
190 obtain comparable results from different networks, we take the second approach,
191 described as follows. Given a weighted graph G , let δ_{\max} and δ_{\min} correspond
192 to the maximum and the minimum weights of the edges of G , respectively, and
193 let us consider the ordered sequence of weights

$$\delta_{\max} = \delta_0 > \delta_1 > \dots > \delta_{n-1} > \delta_n = \delta_{\min}.$$

194 Using these weights, we construct a sequence of nested subgraphs

$$G_{\rho_0} \subset G_{\rho_1} \subset \dots \subset G_{\rho_{n-1}} \subset G_{\rho_n} = G,$$

195 where each G_{ρ_i} consists of all the vertices of G , together with all the edges with
 196 weights greater than or equal to δ_i . The parameter $\rho_i \in [0, 1]$ is therefore the
 197 *density of the graph G_{ρ_i}* , defined as the number of edges in G_{ρ_i} divided by the
 198 number of edges in the complete graph G . In other words, the sequence begins
 199 with $G_{\rho_0} = G_0$, which contains all the vertices of G but has no edges, then it
 200 continues with subgraphs obtained by gradually adding the heaviest edges, and
 201 it ends with $G_{\rho_n} = G_1 = G$, which contains all the edges of G . To these graphs
 202 we associate simplicial complexes with the information of the complete sub-
 203 graphs, which are called *clique complexes*. Then we apply persistent homology
 204 to obtain barcodes, namely, multisets of intervals that represent the points along
 205 the filtration where certain topological feature lives. More precisely, given a fil-
 206 tration F of simplicial complexes, for any $p \in \mathbb{N}$, its corresponding *p-persistent*
 207 *barcode* is the multiset

$$Bc_p(F) = \{[x_i, y_i) | 1 \leq i \leq r, r \in \mathbb{N}\},$$

208 where each interval corresponds to a bar starting at x_i and ending at y_i . For
 209 instance, each bar in a 0-dimensional barcode represents a connected component
 210 and its length is the ‘time’, as measured by the parameter ρ , that it takes
 211 before it is linked to another component. Therefore, short bars are associated
 212 to components which merge (‘die’) quickly with other components along the
 213 filtration. On the other hand, bars in a 1-dimensional barcode represent cycles
 214 (1-dimensional holes) and their length means their lifespan along the filtration,
 215 that is, the ‘time’ that it takes before they get filled. As an example of a barcode,
 216 see Figs. 1 and 2.

217 Persistent entropy

218 Persistent entropy is a commonly-used technique to map barcodes to real num-
219 bers. Given a p -persistent barcode $Bc_p(F)$, we first set $l_i = y_i - x_i$ if y_i is finite
220 or $l_i = m + 1 - x_i$ if y_i is infinite, with $m = \max\{y_i | y_i \text{ is finite}\}$. Intuitively, l_i
221 is the duration (‘life’) of the i -th bar along the filtration. Then we define the
222 distribution of bar lengths $p_i = \frac{l_i}{L}$, for $i = 1, \dots, r$, with r the total number of
223 bars. Finally, the p -persistent entropy is defined as the (Shannon) entropy of
224 the distribution of bar lengths, namely

$$e_p(F) := - \sum_{i=1}^r p_i \log(p_i). \quad (1)$$

225 Intuitively, the persistent entropy accounts for the variability of the lengths
226 of the bars. Higher values of $e_p(F)$ signify that the lengths of the bars are
227 more uniform. As proved in (Atienza et al., 2020), the persistent entropy is
228 stable in the sense that a small change in the barcode (with respect to the
229 bottleneck distance) induces a small change in the persistent entropy. This is
230 a very important property when dealing with data, as it implies that in case
231 there is noise in the data, this will not affect the final results obtained from the
232 persistent entropy analysis.

233 Results

234 We analyzed 43 correlation matrices obtained from rs-fMRI data (see Materials
235 and methods). The first 19 matrices correspond to healthy controls and the re-
236 maining 24 to a sample of inhaled substance abuse disorder (ISAD) participants.
237 We consider these matrices as the adjacency matrices of weighted networks. So
238 we can apply to these networks the ideas given in the ‘TDA’ and ‘Persistent
239 entropy’ sections.

240 TDA of control and ISAD subjects

241 Figure 1 shows the 0-dimensional barcodes from a representative control subject
242 and an ISAD subject, respectively. The horizontal axis represents the filtration
243 parameter, which in our case is the density ρ of the corresponding subgraph G_ρ ,
244 while the vertical axis shows a number which labels the bars (connected com-
245 ponents) in G_ρ . The filtration begins at $\rho = 0$, which means that there are no
246 edges, only 259 disconnected vertices. As ρ increases, corresponding to adding
247 edges to the subgraph, some connected components merge. When two connected
248 components merge, one of them disappears from the plot and its bar ends ('it
249 dies'). The longer a bar lives, the longer it takes for the corresponding connected
250 component to merge with another. At the end of the filtration, for $\rho = 1$, we
251 have only one connected component (because the graph G is connected). There-
252 fore we expect that for large values of ρ only one component survives. Actually
253 we observe in Figure 1a that, for a control subject, at $\rho = 0.1$ all the connected
254 components but one have already died. This means that by considering approxi-
255 mately 10% of the heaviest edges, the corresponding subgraph is already formed
256 by a single connected component, while at densities of about $\rho = 0.08$ there are
257 still a few unmerged components. On the contrary, in Figure 1b we see that for
258 a representative ISAD subject the last component is merged at approximately
259 $\rho = 0.08$, and that most of the components are already merged at about 6% of
260 the density.

261 Figure 2 shows the 1-dimensional barcodes from a representative control and
262 ISAD subject. The horizontal axis is still the filtration parameter (density) ρ ,
263 which in these plots ranges from 0 to 25%, and the vertical axis still shows a
264 number which labels the bars in G_ρ . However, in this case the bars represent
265 1-dimensional holes in the graph, that is, n -vertex cycles, with $n \geq 4$. Clearly
266 there are no 1-dimensional holes at $\rho = 0$ (only isolated vertices). This is why the

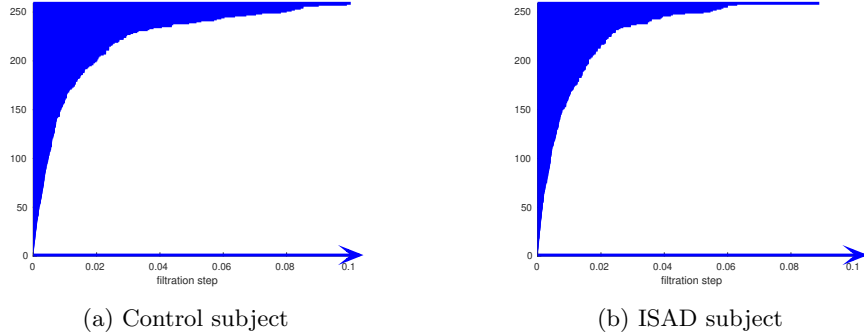


Figure 1: 0-dimensional barcodes associated to two subjects of different groups.

267 bars in the plot begin to appear ('are born') at higher densities, corresponding
 268 to when n -vertex cycles form. On the contrary, whenever an edge is added
 269 inside a 4-vertex cycle, this becomes filled with triangles and the bar ends ('it
 270 dies'). Figure 2a shows that for a control subject at densities greater than 20%
 271 there are no 1-dimensional holes. On the other hand, for an ISAD subject we
 can have 1-dimensional holes up to densities of 25%, as shown in Figure 2b.

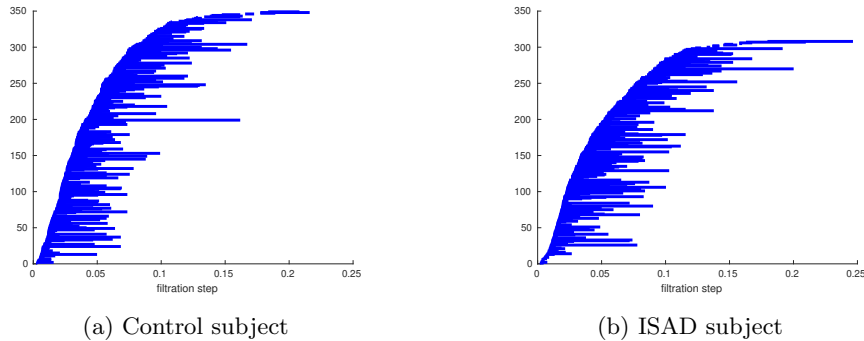


Figure 2: 1-dimensional barcodes associated to two subjects of different groups.

272

273 Persistent entropy of control and ISAD subjects

274 Figure 3 shows the distributions of bar lengths for the 0- and 1-dimensional
 275 persistence diagrams of each population (see the section 'Persistent entropy' for

276 the definition of the distribution of bar lengths). A Kolmogorov-Smirnov (KS)
 277 test confirmed that in both cases (0- and 1-dimensional) the samples from the
 278 two groups belong to different distributions (for the 0-persistence, Figure 3a,
 279 we obtained the KS statistic $D = 0.0531$ and $p\text{-value} = 3.764 \times 10^{-7}$, while for
 280 1-persistence, Figure 3b, we obtained the KS statistic $D = 0.0327$ and $p\text{-value}$
 $= 0.0018$).

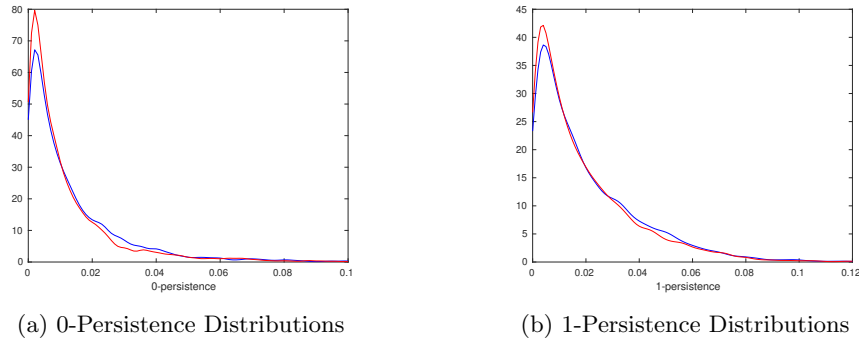


Figure 3: Distribution of the bar lengths in dimension 0 (a) and 1 (b) for each group. In blue the controls and in red the ISAD subjects.

281

282 In order to quantify the differences between the corresponding diagrams, we
 283 have further computed different statistical descriptors of the distribution of the
 284 lengths of the bars, such as the mean and the standard deviation. Interestingly,
 285 we found that the persistent entropy is statistically different between the two
 286 groups, as detailed in the following.

287 Figure 4 shows the 0- and 1-persistent entropy values of each subject. The
 288 blue dots correspond to the control group and the red ones to the ISAD group.
 289 We also show the mean of the persistent entropy within each group, with the
 290 corresponding standard error intervals. For the 0-persistent entropy we ob-
 291 tained: 4.346 ± 0.020 (controls) and 4.233 ± 0.021 (ISAD) (Figure 4a); and for
 292 1-persistent entropy of 5.357 ± 0.050 (controls) and 5.184 ± 0.039 (ISAD) (Fig-
 293 ure 4b). We conclude that, both in dimension 0 and 1, ISAD subjects have

294 lower entropy. We further corroborated that the two distributions of persistent
 295 entropy for each group are different (in each dimension), by applying a two-
 296 sample t -test. For the 0-persistent entropy we obtained a t -statistic of 3.835
 297 and a p -value of 4.284×10^{-4} , while for the 1-persistent entropy we obtained a
 t -statistic of 2.701 and a p -value of 0.0104.

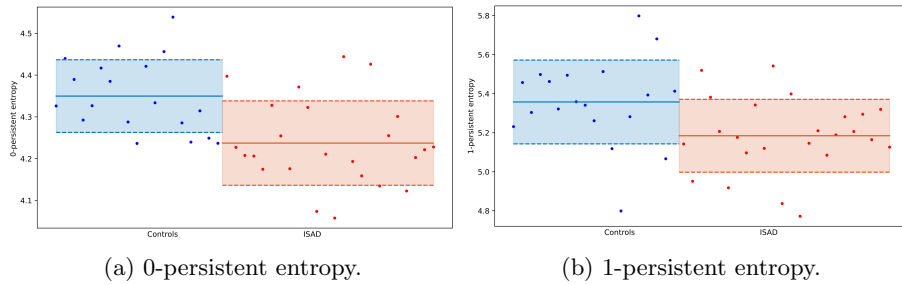


Figure 4: 0- and 1-dimensional persistent entropy for the populations of control (blue) and ISAD subjects (red). **(a)** shows that the mean of the 0-persistent entropy of the ISAD population is lower than that of the controls. **(b)** shows that the same happens when considering the mean of the 1-persistent entropy.

298

299 The difference in the persistent entropy can be ascribed in general to two
 300 factors: on the one hand it could be that a distribution has a larger entropy
 301 because it has access to a larger number of states; on the other hand, if the
 302 number of possible states is the same, then the distribution with a larger entropy
 303 is the most uniform one. The 0-dimensional barcodes have always the same
 304 total number of bars (259), and therefore in this case the fact that the persistent
 305 entropy of the controls is larger than that of the ISAD subjects has to be ascribed
 306 to the fact that they have a more uniform distribution of the lengths of the bars.
 307 In the 1-dimensional case this interpretation is more complicated, because the
 308 1-dimensional barcodes of the control group also have more possible states (see
 309 Figure 5).

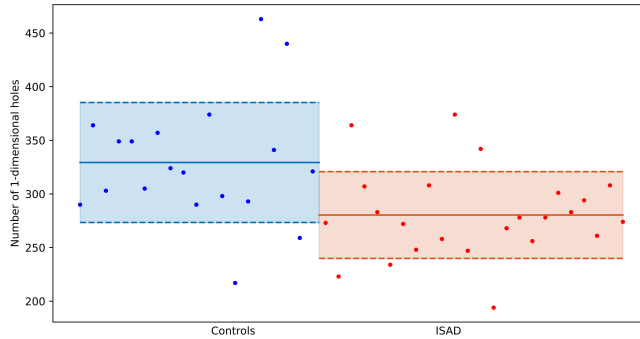


Figure 5: Total number of bars in the 1-dimensional barcodes of each subject.

310 Discussion

311 In this work we have shown that the persistent entropy, a tool from topological
 312 data analysis, can be helpful in spotting topological differences in the func-
 313 tional brain networks obtained from a population composed by participants
 314 with inhaled substance abuse disorder (ISAD) and healthy controls. Indeed,
 315 the average 0- and 1-persistent entropy of the control subjects is always larger
 316 than that of the ISAD subjects and moreover a statistical analysis reveals that
 317 the two distributions corresponding to the two groups are significantly different
 318 in both dimensions.

319 The case of the 0-persistent entropy is most interesting because it directly
 320 implies that the bar length distribution of the controls is more uniform than
 321 that of the ISAD subjects, as can also be seen in Figure 3a, where we notice
 322 that the peak of the ISAD distribution is sharper and it happens at shorter
 323 lengths. This means that, although most of the connected components of both
 324 populations are short-lived, the difference between the two populations is that
 325 ISAD's bars tend to be shorter than the ones of the controls. This suggests that
 326 the controls tend to build a more robust network, in the sense that the new edges
 327 are more likely to be added first to previously-connected components, providing

328 multiple paths between any pair of given nodes. A similar result is obtained
329 by the analysis of the 1-persistent entropy. For instance, in Figure 3b we see
330 that, although a large number of short cycles is formed at low densities for both
331 populations, the ISAD subjects tend to have a larger number of such cycles,
332 while the controls typically continue to form more cycles at higher densities
333 than the ISAD subjects.

334 For all the above reasons we argue that the lower value of the persistent
335 entropy of the ISAD population shall be associated with the construction of less
336 paths between any two given points, which implies a more vulnerable (func-
337 tional) network. The fact that the control subjects typically have higher values
338 of the persistent entropy could be further associated with their ability to access
339 a larger repertoire of functional states (Sporns and Kötter, 2004). This will be
340 an interesting direction for further research.

341 References

- 342 Abraham, A., Pedregosa, F., Eickenberg, M., Gervais, P., Mueller, A., Kossaifi,
343 J., Gramfort, A., Thirion, B., and Varoquaux, G. (2014). Machine learning
344 for neuroimaging with scikit-learn. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8.
- 345 Atienza, N., Gonzalez-Díaz, R., and Soriano-Trigueros, M. (2020). On the sta-
346 bility of persistent entropy and new summary functions for topological data
347 analysis. *Pattern Recognition*, 107:107509.
- 348 Avants, B., Epstein, C., Grossman, M., and Gee, J. (2008). Symmetric dif-
349 feomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated
350 labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*,
351 12(1):26–41.
- 352 Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., and Liu, T. T. (2007). A component based

353 noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fmri.
354 *NeuroImage*, 37(1):90–101.

355 Bubenik, P. (2015). Statistical topological data analysis using persistence land-
356 scapes. *Journal of Machine Learning Research*, 16(3):77–102.

357 Chung, Y.-M., Hu, C.-S., Lo, Y.-L., and Wu, H.-T. (2021). A persistent ho-
358 mology approach to heart rate variability analysis with an application to
359 sleep-wake classification. *Frontiers in Physiology*, 12.

360 Esteban, O., Blair, R., Markiewicz, C. J., Berleant, S. L., Moodie, C., Ma, F.,
361 Isik, A. I., Erramuzpe, A., Kent, James D. andGoncalves, M., DuPre, E.,
362 Sitek, K. R., Gomez, D. E. P., Lurie, D. J., Ye, Z., Poldrack, R. A., and
363 Gorgolewski, K. J. (2018a). fmriprep: a robust preprocessing pipeline for
364 functional MRI. *Software*.

365 Esteban, O., Markiewicz, C., Blair, R. W., Moodie, C., Isik, A. I., Erra-
366 muzpe Aliaga, A., Kent, J., Goncalves, M., DuPre, E., Snyder, M., Oya,
367 H., Ghosh, S., Wright, J., Durnez, J., Poldrack, R., and Gorgolewski, K. J.
368 (2018b). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat-*
369 *ure Methods*.

370 Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almli, C., and Collins, D. (2009). Unbiased
371 nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood.
372 *NeuroImage*, 47, Supplement 1:S102.

373 Giusti, C., Pastalkova, E., Curto, C., and Itskov, V. (2015). Clique topology
374 reveals intrinsic geometric structure in neural correlations. *Proceedings of the*
375 *National Academy of Sciences*, 112(44):13455–13460.

376 Gorgolewski, K., Burns, C. D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y. O.,
377 Waskom, M. L., and Ghosh, S. (2011). Nipype: a flexible, lightweight and

378 extensible neuroimaging data processing framework in python. *Frontiers in*
379 *Neuroinformatics*, 5:13.

380 Gorgolewski, K. J. et al. (2018). Nipype. *Software*.

381 Gracia-Tabuenca, Z., Díaz-Patiño, J. C., Arelio, I., and Alcauter, S. (2020).
382 Topological data analysis reveals robust alterations in the whole-brain and
383 frontal lobe functional connectomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *eNeuro*, 7(3).

385 Greve, D. N. and Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment
386 using boundary-based registration. *NeuroImage*, 48(1):63–72.

387 Jalili, M. (2016). Functional brain networks: does the choice of dependency
388 estimator and binarization method matter? *Scientific reports*, 6(1):1–12.

389 Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., and Smith, S. (2002). Improved opti-
390 mization for the robust and accurate linear registration and motion correction
391 of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825–841.

392 Jenkinson, M. and Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust
393 affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143–156.

394 Jonsson, J. (2007). *Simplicial Complexes of Graphs*. Lecture Notes in Mathe-
395 matics. Springer Berlin Heidelberg.

396 Lanczos, C. (1964). Evaluation of noisy data. *Journal of the Society for Indus-*
397 *trial and Applied Mathematics Series B Numerical Analysis*, 1(1):76–85.

398 Mišić, B. and Sporns, O. (2016). From regions to connections and networks:
399 new bridges between brain and behavior. *Current opinion in neurobiology*,
400 40:1–7.

- 401 Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer,
402 P. J., and Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional
403 networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(101):10127–10134.
- 404 Petri, G., Scolamiero, M., Donato, I., and Vaccarino, F. (2013). Topological
405 strata of weighted complex networks. *PloS one*, 8:e66506.
- 406 Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and
407 Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion
408 artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, 84(Supplement C):320–341.
- 409 Rieck, B., Sadlo, F., and Leitte, H. (2020). Topological machine learning with
410 persistence indicator functions. In Carr, H., Fujishiro, I., Sadlo, F., and Taka-
411 hashi, S., editors, *Topological Methods in Data Analysis and Visualization V*,
412 pages 87–101, Cham. Springer International Publishing.
- 413 Rubinov, M. and Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain con-
414 nectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3):1059–1069.
- 415 Rucco, M., Castiglione, F., Merelli, E., and Pettini, M. (2016). Characterisation
416 of the idiotypic immune network through persistent entropy. In *Proceedings*
417 *of ECCS 2014*, pages 117–128. Springer.
- 418 Santos, F. A. N., Raposo, E. P., Coutinho-Filho, M. D., Copelli, M., Stam,
419 C. J., and Douw, L. (2019). Topological phase transitions in functional brain
420 networks. *Phys. Rev. E*, 100:032414.
- 421 Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughhead,
422 J., Calkins, M. E., Eickhoff, S. B., Hakonarson, H., Gur, R. C., Gur, R. E.,
423 and Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and
424 filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state
425 functional connectivity data. *NeuroImage*, 64(1):240–256.

- 426 Sizemore, A. E., Giusti, C., Kahn, A., Vettel, J. M., Betzel, R. F., and Bassett,
427 D. S. (2018). Cliques and cavities in the human connectome. *Journal of*
428 *computational neuroscience*, 44:115–145.
- 429 Sporns, O. (2013). Network attributes for segregation and integration in the
430 human brain. *Current opinion in neurobiology*, 23(2):162–171.
- 431 Sporns, O. and Kötter, R. (2004). Motifs in brain networks. *PLoS biology*,
432 2(11):e369.
- 433 Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich,
434 P. A., and Gee, J. C. (2010). N4itk: Improved N3 bias correction. *IEEE*
435 *Transactions on Medical Imaging*, 29(6):1310–1320.
- 436 Zhang, Y., Brady, M., and Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR
437 images through a hidden markov random field model and the expectation-
438 maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1):45–
439 57.

Bibliografía

Bibliografía

- ABRAHAM, A., PEDREGOSA, F., EICKENBERG, M., GERVAIS, P., MUELLER, A., KOSSAIFI, J., GRAMFORT, A., THIRION, B., Y VAROQUAUX, G. Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Frontiers in Neuroinformatics* **8** (2014) [2.3](#), [2.8.1](#)
- ALEXANDER-BLOCH, A.F., VÉRTES, P.E., STIDD, R., LALONDE, F., CLASEN, L., RAPOPORT, J., GIEDD, J., BULLMORE, E.T., Y GOGTAY, N. The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia. *Cerebral cortex* **23**(1):127–138 (2013) [1.27.1](#)
- ALONSO-MATÍAS, L., REYES-ZAMORANO, E., Y GONZÁLEZ-OLVERA, J.J. Cognitive and clinic profile of volatile substance users. *Salud Mental* **43**(4):167–174 (2020) [1.18.3](#)
- AVANTS, B., EPSTEIN, C., GROSSMAN, M., Y GEE, J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis* **12**(1):26–41 (2008) [2.8.1](#)
- AYDIN, K., SENCER, S., DEMIR, T., OGEL, K., TUNACI, A., Y MINARECI, O. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *American Journal of Neuroradiology* **23**(7):1173–1179 (2002) [1.18.1](#), [4.7](#)
- AYDIN, K., SENCER, S., OGEL, K., GENCHELLAC, H., DEMIR, T., Y MINARECI, O. Single-voxel proton MR spectroscopy in toluene abuse. *Magnetic resonance imaging* **21**(7):777–785 (2003) [1.18.3](#)

- BALER, R.D. Y VOLKOW, N.D. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine* **12**(12):559–566 (2006) [1.18.3](#)
- BALLABH, P., BRAUN, A., Y NEDERGAARD, M. The blood–brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of disease* **16**(1):1–13 (2004) [1.1.1](#)
- BANICH, M.T. Y BELGER, A. Interhemispheric interaction: how do the hemispheres divide and conquer a task? *Cortex* **26**(1):77–94 (1990) [1.16.1](#)
- BASTIAN, H.C. The “muscular sense”; its nature and cortical localisation. *Brain* **10**(1):1–89 (1887) [1.6](#)
- BATIS, J.C., HANNIGAN, J.H., Y BOWEN, S.E. Differential effects of inhaled toluene on locomotor activity in adolescent and adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **96**(4):438–448 (2010) [4.5](#), [4.6](#)
- BAYER, U., KESSLER, N., GÜNTÜRKÜN, O., Y HAUSMANN, M. Interhemispheric interaction during the menstrual cycle. *Neuropsychologia* **46**(9):2415–2422 (2008) [1.16.1](#)
- BEHZADI, Y., RESTOM, K., LIAU, J., Y LIU, T.T. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* **37**(1):90–101 (2007) [2.2.2](#), [2.8.1](#)
- BENJAMINI, Y. Y HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* **57**(1):289–300 (1995) [2.4](#), [2.8.4](#)
- BIRO, F.M., PINNEY, S.M., HUANG, B., BAKER, E.R., WALT CHANDLER, D., Y DORN, L.D. Hormone changes in peripubertal girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **99**(10):3829–3835 (2014) [4.1](#)
- BJORNAES, S. Y NAALSUND, L.U. Biochemical changes in different brain areas after toluene inhalation. *Toxicology* **49**(2):367–374 (1988) [4.6](#)
- BLOCH, J.I., CHOU, E.T., Y CARRINO, J.A. Magnetic Resonance Imaging. *Pain Management* págs. 106–117 (2007) [1.19](#)

- BRADL, M. Y LASSMANN, H. Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica* **119**:37–53 (2010) [1.1.1](#)
- BROWN, M.A., SEMELKA, R.C., Y DALE, B.M. *MRI: basic principles and applications*. John Wiley & Sons (2003) [8](#), [1-18](#)
- BUXTON, R.B. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on Progress in Physics* **76**(9):096601 (2013) [1.22.1](#)
- BUYANOVA, I.S. Y ARSALIDOU, M. Cerebral White Matter Myelination and Relations to Age, Gender, and Cognition: A Selective Review. *Frontiers in Human Neuroscience* **15** (2021) [1.13](#), [4.4.1](#)
- CARTER, C.S. Y VAN VEEN, V. Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* **7**:367–379 (2007) [4.4.1](#)
- CERGHET, M., SKOFF, R.P., BESSERT, D., ZHANG, Z., MULLINS, C., Y GHANDOUR, M.S. Proliferation and Death of Oligodendrocytes and Myelin Proteins Are Differentially Regulated in Male and Female Rodents. *Journal of Neuroscience* **26**(5):1439–1447 (2006) [1.13](#)
- CHADWICK, O., ANDERSON, R., BLAND, M., Y RAMSEY, J. Neuropsychological consequences of volatile substance abuse: a population based study of secondary school pupils. *BMJ* **298**(6689):1679–1684 (1989) [1.16.1](#)
- CHAMPNEY, T.H. *Essential clinical neuroanatomy*. John Wiley & Sons (2015) [1-8b](#)
- CHECHIK, G., MEILIJSON, I., Y RUPPIN, E. Neuronal regulation: A mechanism for synaptic pruning during brain maturation. *Neural computation* **11**(8):2061–2080 (1999) [4.1](#)
- COPE, L.M., HARDEE, J.E., MARTZ, M.E., ZUCKER, R.A., NICHOLS, T.E., Y HEITZEG, M.M. Developmental maturation of inhibitory control circuitry in a high-risk sample: A longitudinal fMRI study. *Developmental Cognitive Neuroscience* **43** (2020) [1.14](#)
- CORRIGAN, N.M., YARNYKH, V.L., HIPPE, D.S., OWEN, J.P., HUBER, E., ZHAO, T.C., Y KUHL, P.K. Myelin development in cerebral gray and white matter during adolescence and late childhood. *NeuroImage* **227** (2021) [1.14](#)

- COURCHESNE, E., SAITOH, O., YEUNG-COURCHESNE, R., PRESS, G.A., LINCOLN, A.J., HAAS, R.H., Y SCHREIBMAN, L. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *American Journal of Roentgenology* **162**(1):123–130 (1994) [1.8](#), [4.7](#)
- CRUZ, S.L. Y DOMÍNGUEZ, M. Misusing volatile substances for their hallucinatory effects: A qualitative pilot study with Mexican teenagers and a pharmacological discussion of their hallucinations. *Substance use & misuse* **46**(sup1):84–94 (2011) [1.16.1](#)
- CRUZ, S.L., MIRSHAHI, T., THOMAS, B., BALSTER, R.L., Y WOODWARD, J.J. Effects of the Abused Solvent Toluene on Recombinant N-Methyl-d-Aspartate and non-N-Methyl-d-Aspartate Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **286**(1):334–340 (1998) [1.18.3](#)
- CRUZ, S.L., RIVERA-GARCÍA, M.T., Y WOODWARD, J.J. Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of drug and alcohol research* **3** (2014) [1.18.2](#)
- DEKABAN, A.S. Y SADOWSKY, D. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology* **4**(4):345–356 (1978) [1.13](#)
- DETTMERS, C., FINK, G.R., LEMON, R.N., STEPHAN, K.M., PASSINGHAM, R.E., SILBERSWEIG, D., HOLMES, A., RIDDING, M.C., BROOKS, D.J., Y FRACKOWIAK, R. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *Journal of neurophysiology* **74**(2):802–815 (1995) [4.4.1](#)
- DIENI, C.V., CONTEMORI, S., BISCARINI, A., Y PANICHI, R. De novo synthesized estradiol: A role in modulating the cerebellar function. *International Journal of Molecular Sciences* **21**(9):3316 (2020) [4.2](#), [4.4.1](#)
- DONG, Y. Y ZHENG, P. Dehydroepiandrosterone sulphate: action and mechanism in the brain. *Journal of neuroendocrinology* **24**(1):215–224 (2012) [4.1](#)

- DOSENBACH, N.U., FAIR, D.A., MIEZIN, F.M., COHEN, A.L., WENGER, K.K., DOSENBACH, R.A., FOX, M.D., SNYDER, A.Z., VINCENT, J.L., RAICHLER, M.E. *et al.* Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**(26):11073–11078 (2007) [1.24.6](#)
- DOSENBACH, N.U., NARDOS, B., COHEN, A.L., FAIR, D.A., POWER, J.D., CHURCH, J.A., NELSON, S.M., WIG, G.S., VOGEL, A.C., LESSOV-SCHLAGGAR, C.N. *et al.* Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science* **329**(5997):1358–1361 (2010) [4.6](#)
- ESHEL, N., NELSON, E.E., BLAIR, R.J., PINE, D.S., Y ERNST, M. Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. *Neuropsychologia* **45**(6):1270–1279 (2007) [4.4.1](#)
- ESTEBAN, O., BLAIR, R., MARKIEWICZ, C.J., BERLEANT, S.L., MOODIE, C., MA, F., ISIK, A.I., ERRAMUZPE, A., KENT, JAMES D. AND GONCALVES, M., DUPRE, E., SITEK, K.R., GOMEZ, D.E.P., LURIE, D.J., YE, Z., POLDRACK, R.A., Y GORGOLEWSKI, K.J. fMRIPrep <version>. *Software* (2018a) [2.8.1](#)
- ESTEBAN, O., MARKIEWICZ, C., BLAIR, R.W., MOODIE, C., ISIK, A.I., ERRAMUZPE ALIAGA, A., KENT, J., GONCALVES, M., DUPRE, E., SNYDER, M., OYA, H., GHOSH, S., WRIGHT, J., DURNEZ, J., POLDRACK, R., Y GORGOLEWSKI, K.J. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods* (2018b) [2.8.1](#)
- ESTEBAN, O., MARKIEWICZ, C.J., BLAIR, R.W., MOODIE, C.A., ISIK, A.I., ERRAMUZPE, A., KENT, J.D., GONCALVES, M., DUPRE, E., Y SNYDER, M. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature methods* **16**(1):111–116 (2019). Publisher: Nature Publishing Group US New York [2.2](#)
- FAIR, D.A., DOSENBACH, N.U., CHURCH, J.A., COHEN, A.L., BRAHMBHATT, S., MIEZIN, F.M., BARCH, D.M., RAICHLER, M.E., PETERSEN, S.E., Y SCHLAGGAR, B.L. Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**(33):13507–13512 (2007) [1.26](#)
- FELTEN, D.L., MAIDA, M.S., NETTER, F.H. *et al.* *Netter's neuroscience coloring book*. Elsevier (2019) [1-2](#)

- FIELDS, R.D. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends in Neurosciences* **31**(7):361–370 (2008) [1.13](#)
- FILLEY, C.M., HALLIDAY, W., Y KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. The effects of toluene on the central nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **63**(1):1–12 (2004) [1.18](#)
- FONOV, V., EVANS, A., MCKINSTRY, R., ALMLI, C., Y COLLINS, D. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage* **47**, **Supplement 1**:S102 (2009) [2.2.1](#), [2.8.1](#)
- FORNITO, A., HARRISON, B.J., ZALESKY, A., Y SIMONS, J.S. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**(31):12788–12793 (2012) [1.24.6](#)
- FUNG, M.H., HEINRICHS-GRAHAM, E., TAYLOR, B.K., FRENZEL, M.R., EASTMAN, J.A., WANG, Y.P., CALHOUN, V.D., STEPHEN, J.M., Y WILSON, T.W. The development of sensorimotor cortical oscillations is mediated by pubertal testosterone. *NeuroImage* **264**:119745 (2022) [4.2](#)
- GARCIA-SEGURA, L.M. Y MELCANGI, R.C. Steroids and glial cell function. *Glia* **54**(6):485–498 (2006) [1.1.1](#), [1.1.1](#), [1.13](#)
- GOLDMAN-RAKIC, P. Motor control function of the prefrontal cortex. En *Ciba Foundation Symposium 132-Motor Areas of the Cerebral Cortex: Motor Areas of The Cerebral Cortex: Ciba Foundation Symposium 132*, págs. 187–200. Wiley Online Library (2007) [4.4.1](#)
- GORGOLEWSKI, K., BURNS, C.D., MADISON, C., CLARK, D., HALCHENKO, Y.O., WASKOM, M.L., Y GHOSH, S. Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in Python. *Frontiers in Neuroinformatics* **5**:13 (2011) [2.2.2](#), [2.8.1](#)
- GORGOLEWSKI, K.J., ESTEBAN, O., MARKIEWICZ, C.J., ZIEGLER, E., ELLIS, D.G., NOTTER, M.P., JARECKA, D., JOHNSON, H., BURNS, C., MANHÃES-SAVIO, A., HAMALAINEN, C., YVERNAULT, B., SALO, T., JORDAN, K., GONCALVES, M., WASKOM, M., CLARK, D.,

WONG, J., LONEY, F., MODAT, M., DEWEY, B.E., MADISON, C., VISCONTI DI OLEGIO CASTELLO, M., CLARK, M.G., DAYAN, M., CLARK, D., KESHAVAN, A., PINSARD, B., GRAMFORT, A., BERLEANT, S., NIELSON, D.M., BOUGACHA, S., VAROQUAUX, G., CIPOLLINI, B., MARKELLO, R., ROKEM, A., MOLONEY, B., HALCHENKO, Y.O., WASERMANN, D., HANKE, M., HOREA, C., KACZMARZYK, J., DE HOLLANDER, G., DUPRE, E., GILLMAN, A., MORDOM, D., BUCHANAN, C., TUNGARAZA, R., PAULI, W.M., IQBAL, S., SIKKA, S., MANCINI, M., SCHWARTZ, Y., MALONE, I.B., DUBOIS, M., FROHLICH, C., WELCH, D., FORBES, J., KENT, J., WATANABE, A., CUMBA, C., HUNTENBURG, J.M., KASTMAN, E., NICHOLS, B.N., ESHAGHI, A., GINSBURG, D., SCHAEFER, A., ACLAND, B., GIAVASIS, S., KLEESIEK, J., ERICKSON, D., KÜTTNER, R., HASELGROVE, C., CORREA, C., GHAYOOR, A., LIEM, F., MILLMAN, J., HAEHN, D., LAI, J., ZHOU, D., BLAIR, R., GLATARD, T., RENFRO, M., LIU, S., KAHN, A.E., PÉREZ-GARCÍA, F., TRIPLETT, W., LAMPE, L., STADLER, J., KONG, X.Z., HALLQUIST, M., CHETVERIKOV, A., SALVATORE, J., PARK, A., POLDRACK, R., CRADDOCK, R.C., INATI, S., HINDS, O., COOPER, G., PERKINS, L.N., MARINA, A., MATTFELD, A., NOEL, M., SNOEK, L., MATSUBARA, K., CHEUNG, B., ROTHMEI, S., URCHS, S., DURNEZ, J., MERTZ, F., GEISLER, D., FLOREN, A., GERHARD, S., SHARP, P., MOLINA-ROMERO, M., WEINSTEIN, A., BRODERICK, W., SAASE, V., ANDBERG, S.K., HARMS, R., SCHLAMP, K., ARIAS, J., PAPADOPOULOS ORFANOS, D., TARBERT, C., TAMBINI, A., DE LA VEGA, A., NICKSON, T., BRETT, M., FALKIEWICZ, M., PODRANSKI, K., LINKERSDÖRFER, J., FLANDIN, G., ORT, E., SHACHNEV, D., MCNAMEE, D., DAVISON, A., VARADA, J., SCHWABACHER, I., PELLMAN, J., PEREZ-GUEVARA, M., KHANUJA, R., PANNETIER, N., MCDERMOTTROE, C., Y GHOSH, S. Nipype. *Software* (2018) [2.8.1](#)

GREICIUS, M.D., KRASNOW, B., REISS, A.L., Y MENON, V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**(1):253–258 (2003) [1.24.6](#)

GREVE, D.N. Y FISCHL, B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage* **48**(1):63–72 (2009) [2.8.1](#)

GRODD, W., HÜLSMANN, E., LOTZE, M., WILDGRUBER, D., Y ERB, M. Sensorimotor map-

- ping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Human brain mapping* **13**(2):55–73 (2001) [4.3](#), [4.4.1](#)
- GROESCHEL, S., VOLLMER, B., KING, M.D., Y CONNELLY, A. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *International Journal of Developmental Neuroscience* **28**(6):481–489 (2010) [1.13](#)
- GRUBER, S.A., DAHLGREN, M.K., SAGAR, K.A., GÖNENÇ, A., Y LUKAS, S.E. Worth the wait: effects of age of onset of marijuana use on white matter and impulsivity. *Psychopharmacology* **231**(8):1455–1465 (2014) [1.19](#)
- GUILLAMÓN-VIVANCOS, T., GÓMEZ-PINEDO, U., Y MATÍAS-GUIU, J. Astrocitos en las enfermedades neurodegenerativas (I): función y caracterización molecular. *Neurología* **30**(2):119–129 (2015) [1.1.1](#)
- HAGMANN, P., CAMMOUN, L., GIGANDET, X., MEULI, R., HONEY, C.J., WEDEEN, V.J., Y SPORNS, O. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology* **6**(7):e159 (2008) [4.4.1](#)
- HALL, J.E. Y GUYTON, A. *Fisiología médica*. Elsevier Health Sciences (2011) [1-1](#), [1.6](#), [1.7](#), [1-8](#), [1-9b](#), [1-9](#)
- HALL, J.E. Y GUYTON, A. *Fisiología médica*. 13^a edición. Elsevier Health Sciences (2016) [1.9](#)
- HANAKAWA, T., IMMISCH, I., TOMA, K., DIMYAN, M.A., VAN GELDEREN, P., Y HALLETT, M. Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *Journal of neurophysiology* **89**(2):989–1002 (2003) [4.4.1](#)
- HASSELMO, M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current opinion in neurobiology* **16**(6):710–715 (2006) [1.3.1](#)
- HAUSMANN, M. Y BAYER, U. Sex hormonal effects on hemispheric asymmetry and interhemispheric interaction. *The two halves of the brain: Information processing in the cerebral hemispheres* págs. 253–285 (2010) [1.16.1](#)

- HAUSMANN, M. Y GÜNTÜRKÜN, O. Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. *Neuropsychologia* **38**(10):1362–1374 (2000) [1.16.1](#)
- HEDGES, V.L., EBNER, T.J., MEISEL, R.L., Y MERMELSTEIN, P.G. The cerebellum as a target for estrogen action. *Frontiers in neuroendocrinology* **33**(4):403–411 (2012) [4.4.1](#)
- HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in human neuroscience* pág. 31 (2009) [1](#), [1.8](#)
- HWANG, K., HALLQUIST, M.N., Y LUNA, B. The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cerebral Cortex* **23**(10):2380–2393 (2013) [4.4.2](#)
- IKEDA, Y. Y NAGAI, A. Differential expression of the estrogen receptors alpha and beta during postnatal development of the rat cerebellum. *Brain research* **1083**(1):39–49 (2006) [1.15](#)
- ITURRIA-MEDINA, Y., PÉREZ FERNÁNDEZ, A., MORRIS, D.M., CANALES-RODRÍGUEZ, E.J., HAROON, H.A., GARCÍA PENTÓN, L., AUGATH, M., GALÁN GARCÍA, L., LOGOTHETIS, N., PARKER, G.J. *et al.* Brain hemispheric structural efficiency and interconnectivity rightward asymmetry in human and nonhuman primates. *Cerebral cortex* **21**(1):56–67 (2011) [1.16](#)
- JANOWSKY, D.S., EL-YOUSEF, K.M., Y DAVIS, J.M. Acetylcholine and depression. *Psychosomatic medicine* **36**(3):248–257 (1974) [1.3.1](#)
- JENKINSON, M. Y SMITH, S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis* **5**(2):143–156 (2001) [2.2.2](#), [2.8.1](#)
- JENKINSON, M., BANNISTER, P., BRADY, M., Y SMITH, S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* **17**(2):825–841 (2002) [2.2.2](#), [2.8.1](#)
- JOYCE, K.E., LAURIENTI, P.J., BURDETTE, J.H., Y HAYASAKA, S. A new measure of centrality for brain networks. *PloS one* **5**(8):e12200 (2010) [1.24.4](#), [2.3](#)
- KALANTARINIA, K. Novel imaging techniques in acute kidney injury. *Current drug targets* **10**(12):1184–1189 (2009) [1.22.1](#)

- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSELL, T.M., SIEGELBAUM, S., HUDSPETH, A.J., MACK, S. *et al.* *Principles of neural science*. 5^a edición. McGraw-hill New York (2013) [1.1](#), [1.1.1](#), [1.2](#), [1.5](#), [1.6](#), [1.7](#), [1-7](#)
- KARINTHY, F. Chain-links. https://djjr-courses.wdfiles.com/local--files/soc180:karinthy-chain-links/Karinthy-Chain-Links_1929.pdf (1929). [En línea; consultado en Julio de 2018]
- KILLANIN, A.D., TAYLOR, B.K., EMBURY, C.M., PICCI, G., WANG, Y.P., CALHOUN, V.D., STEPHEN, J.M., HEINRICHS-GRAHAM, E., Y WILSON, T.W. Testosterone levels mediate the dynamics of motor oscillatory coding and behavior in developing youth. *Developmental Cognitive Neuroscience* **61**:101257 (2023) [4.2](#)
- KING, D.J. Y WAGER, E. Haematological safety of antipsychotic drugs. *Journal of Psychopharmacology* **12**(3):283–288 (1998) [1](#)
- KLINKENBERG, I., SAMBETH, A., Y BLOKLAND, A. Acetylcholine and attention. *Behavioural brain research* **221**(2):430–442 (2011) [1.3.1](#)
- KNUDSEN, E.I. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *Journal of cognitive neuroscience* **16**(8):1412–1425 (2004) [1.12](#), [1.12.3](#), [6](#)
- KUO, Y.L., DUBUC, T., BOUFADEL, D.F., Y FISHER, B.E. Measuring ipsilateral silent period: Effects of muscle contraction levels and quantification methods. *Brain research* **1674**:77–83 (2017) [5](#)
- LANCZOS, C. Evaluation of Noisy Data. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics Series B Numerical Analysis* **1**(1):76–85 (1964) [2.8.1](#)
- LATORA, V. Y MARCHIORI, M. Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters* **87**(19):198701 (2001) [4.7](#)
- LAUBE, C., VAN DEN BOS, W., Y FANDAKOVA, Y. The relationship between pubertal hormones and brain plasticity: Implications for cognitive training in adolescence. *Developmental cognitive neuroscience* **42**:100753 (2020) [1.1.1](#), [1.12](#), [4.2](#)

- LEICHNETZ, G.R. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists* **263**(2):215–236 (2001) [4.4.1](#)
- LESNIK, P.G., CIESIELSKI, K.T., HART, B.L., BENZEL, E.C., Y SANDERS, J.A. Evidence for cerebellar-frontal subsystem changes in children treated with intrathecal chemotherapy for leukemia: enhanced data analysis using an effect size model. *Archives of Neurology* **55**(12):1561–1568 (1998) [1.8](#)
- LEVIN, H.S., CULHANE, K.A., HARTMANN, J., EVANKOVICH, K., MATTSON, A.J., HARWARD, H., RINGHOLZ, G., EWING-COBBS, L., Y FLETCHER, J.M. Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental neuropsychology* **7**(3):377–395 (1991) [1.14](#)
- LOUISSAINT, A., RAO, S., LEVENTHAL, C., Y GOLDMAN, S.A. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron* **34**(6):945–960 (2002) [1.1.1](#)
- LOWELL, S.Y., POLETTI, C.J., KNORR-CHUNG, B.R., REYNOLDS, R.C., SIMONYAN, K., Y LUDLOW, C.L. Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system. *Neuroimage* **42**(1):285–295 (2008) [4.3](#)
- LUBMAN, D.I., YÜCEL, M., Y HALL, W.D. Substance use and the adolescent brain: a toxic combination? *Journal of psychopharmacology* **21**(8):792–794 (2007) [1.16.1](#), [1.19](#)
- LUBMAN, D., YÜCEL, M., Y LAWRENCE, A. Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *British journal of pharmacology* **154**(2):316–326 (2008) [1.17](#)
- LYNALL, M.E., BASSETT, D.S., KERWIN, R., MCKENNA, P.J., KITZBICHLER, M., MULLER, U., Y BULLMORE, E. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *Journal of Neuroscience* **30**(28):9477–9487 (2010) [1.27.1](#)
- MALOUIN, F., RICHARDS, C.L., JACKSON, P.L., DUMAS, F., Y DOYON, J. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: A PET study. *Human brain mapping* **19**(1):47–62 (2003) [4.4.1](#)

- MANZA, P., TOMASI, D., Y VOLKOW, N.D. Subcortical local functional hyperconnectivity in cannabis dependence. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* **3**(3):285–293 (2018) [1.27.2](#)
- MARAGOS, W.F., PENNEY, J.B., Y YOUNG, A.B. Anatomic correlation of NMDA and 3H-TCP-labeled receptors in rat brain. *Journal of Neuroscience* **8**(2):493–501 (1988) [1.4.1](#)
- MARIN-HUSSTEGE, M., MUGGIRONI, M., RABAN, D., SKOFF, R.P., Y CASACCIA-BONNEFIL, P. Oligodendrocyte Progenitor Proliferation and Maturation Is Differentially Regulated by Male and Female Sex Steroid Hormones. *Developmental Neuroscience* **26**(2-4):245–254 (2005) [1.13](#)
- MARÍN-NAVARRETE, R., TOLEDO-FERNÁNDEZ, A., VILLALOBOS-GALLEGOS, L., PÉREZ-LÓPEZ, A., Y MEDINA-MORA, M.E. Neuropsychiatric characterization of individuals with inhalant use disorder and polysubstance use according to latent profiles of executive functioning. *Drug and alcohol dependence* **190**:104–111 (2018) [1.18.3](#)
- MARSHALL, W.A. Y TANNER, J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* **44**(235):291 (1969) [1.11.1](#)
- MARSHALL, W.A. Y TANNER, J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood* **45**(239):13–23 (1970) [1.11.1](#)
- MEULENBERG, C.J.W. Y VIJVERBERG, H.P.M. Selective inhibition of gamma-aminobutyric acid type A receptors in human IMR-32 cells by low concentrations of toluene. *Toxicology* **190**(3):243–248 (2003) [4.5](#), [4.6](#)
- MIŠIĆ, B. Y SPORNS, O. From regions to connections and networks: new bridges between brain and behavior. *Current opinion in neurobiology* **40**:1–7 (2016) [1.24.6](#)
- MIŠIĆ, B., BETZEL, R.F., GRIFFA, A., DE REUS, M.A., HE, Y., ZUO, X.N., VAN DEN HEUVEL, M.P., HAGMANN, P., SPORNS, O., Y ZATORRE, R.J. Network-based asymmetry of the human auditory system. *Cerebral Cortex* **28**(7):2655–2664 (2018) [1.16](#)
- MOTTOLESE, C., RICHARD, N., HARQUEL, S., SZATHMARI, A., SIRIGU, A., Y DESMURGET,

- M. Mapping motor representations in the human cerebellum. *Brain* **136**(1):330–342 (2013) [4.4.1](#)
- MOUNTCASTLE, V.B. The columnar organization of the neocortex. *Brain: a journal of neurology* **120**(4):701–722 (1997) [1.5](#)
- NADAL, R. Pharmacology of the atypical antipsychotic remoxipride, a dopamine D2 receptor antagonist. *CNS Drug Reviews* **7**(3):265–282 (2001) [1](#)
- NAMKUNG, H., KIM, S.H., Y SAWA, A. The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends in neurosciences* **40**(4):200–207 (2017) [4.3](#)
- NAVE, K.A. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature* **468**(7321):244–252 (2010) [1.13](#)
- NELSON, R., SUR, M., FELLEMAN, D., Y KAAS, J. Representations of the body surface in post-central parietal cortex of Macaca fascicularis. *Journal of Comparative Neurology* **192**(4):611–643 (1980) [1-7](#)
- NESSAIVER, M. *All you really need to know about MRI physics*. Simply Physics Baltimore (1997) [8](#), [1-16](#)
- NEWMAN, M. *Networks*. Oxford university press (2018) [1.24.2](#)
- NEWMAN, M.E. Assortative mixing in networks. *Physical review letters* **89**(20):208701 (2002) [1.24.5](#), [6](#)
- NIDA. Abuso de inhalantes. <https://www.drugabuse.gov/es/abuso-de-inhalantes> (2011). Accedido 21 Aug. 2019 [1.17](#), [1.18](#), [1-2](#)
- ORTEGA AGUILAR, A. *El movimiento, un elemento clave de la creatividad artística*, tomo 6. Grupo Editorial Siglo Veintiuno (2016) [1-5](#), [1-6](#)
- ORTEGA AGUILAR, A. La dopamina y sus impostores (mezcalina, cocaína, anfetaminas, metilfenidato, fluoxetina). En *Narcodependencia: escenarios heterogéneos de narración y reflexión*. El Colegio Nacional (2018) [1-3](#), [1-4](#)

- OSHA. Occupational Exposure Limits. https://www.osha.gov/SLTC/toluene/exposure_limits.html (2012). Accedido 21 Aug. 2019 [1.16.1](#)
- PALMER, T.D., WILLHOITE, A.R., Y GAGE, F.H. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Comparative Neurology* **425**(4):479–494 (2000) [1.1.1](#)
- PAS, P., HULSHOFF POL, H.E., RAEMAEKERS, M., Y VINK, M. Self-regulation in the pre-adolescent brain. *Developmental Cognitive Neuroscience* **51** (2021) [1.14](#)
- PAULING, L. Y CORYELL, C.D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **22**(4):210–216 (1936) [1.22.1](#)
- PAUS, T., PETRIDES, M., EVANS, A.C., Y MEYER, E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of neurophysiology* **70**(2):453–469 (1993) [4.4.1](#)
- PÉREZ, S.E., CHEN, E.Y., Y MUFSON, E.J. Distribution of estrogen receptor alpha and beta immunoreactive profiles in the postnatal rat brain. *Developmental brain research* **145**(1):117–139 (2003) [1.15](#)
- PETERSEN, A.C., CROCKETT, L., RICHARDS, M., Y BOXER, A. A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of youth and adolescence* **17**(2):117–133 (1988) [1.11.1](#)
- PONS, T., GARRAGHTY, P., CUSICK, C., Y KAAS, J. The somatotopic organization of area 2 in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* **241**(4):445–466 (1985) [1-7](#)
- POOL, E.M., REHME, A.K., EICKHOFF, S.B., FINK, G.R., Y GREFKES, C. Functional resting-state connectivity of the human motor network: differences between right-and left-handers. *NeuroImage* **109**:298–306 (2015) [4.3](#)
- POSNER, M.I. Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1129**(1):193–199 (2008) [1.24.6](#)

- POWER, J.D., COHEN, A.L., NELSON, S.M., WIG, G.S., BARNES, K.A., CHURCH, J.A., VOGEL, A.C., LAUMANN, T.O., MIEZIN, F.M., SCHLAGGAR, B.L. *et al.* Functional network organization of the human brain. *Neuron* **72**(4):665–678 (2011) [1.10](#), [2.3](#), [2.8.2](#), [3.9](#)
- POWER, J.D., MITRA, A., LAUMANN, T.O., SNYDER, A.Z., SCHLAGGAR, B.L., Y PETERSEN, S.E. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage* **84**(Supplement C):320–341 (2014) [2.8.1](#)
- REHBEIN, E., HORNING, J., SUNDSTRÖM POROMAA, I., Y DERNTL, B. Shaping of the Female Human Brain by Sex Hormones: A Review. *Neuroendocrinology* **111**(3):183–206 (2020) [1.11](#)
- RIEGEL, A.C. Y FRENCH, E.D. Abused Inhalants and Central Reward Pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences* **965**(1):281–291 (2002) [4.7](#)
- RIEGEL, A.C., ZAPATA, A., SHIPPENBERG, T.S., Y FRENCH, E.D. The Abused Inhalant Toluene Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens by Directly Stimulating Ventral Tegmental Area Neurons. *Neuropsychopharmacology* **32**(7):1558–1569 (2007) [4.5](#), [4.7](#)
- ROSENFELD, R.L., COOKE, D.W., Y RADOVICK, S. Puberty in the female and its disorders. En *Sperling Pediatric Endocrinology*, págs. 528–626. Elsevier (2021) [4.1](#), [4.2](#)
- RUBINOV, M. Y SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* **52**(3):1059–1069 (2010) [1.24](#), [1.25](#)
- RUSSO, G.S., BACKUS, D.A., YE, S., Y CRUTCHER, M.D. Neural activity in monkey dorsal and ventral cingulate motor areas: comparison with the supplementary motor area. *Journal of neurophysiology* **88**(5):2612–2629 (2002) [4.4.1](#)
- SADAGHIANI, S. Y D’ESPOSITO, M. Functional characterization of the cingulo-opercular network in the maintenance of tonic alertness. *Cerebral Cortex* **25**(9):2763–2773 (2015) [1.24.6](#)
- SAM, C. Y BORDONI, B. Physiology, Acetylcholine.[Updated 2023 Apr 10]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* (2023) [1.3.1](#)
- SATTERTHWAITE, T.D., ELLIOTT, M.A., GERRATY, R.T., RUPAREL, K., LOUGHEAD, J., CALKINS, M.E., EICKHOFF, S.B., HAKONARSON, H., GUR, R.C., GUR, R.E., Y WOLF,

- D.H. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage* **64**(1):240–256 (2013) [2.8.1](#)
- SCHMAHMANN, J.D. Y SHERMAN, J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: A Journal of Neurology* **121** (Pt 4):561–579 (1998) [4.7](#)
- SCHUMMERS, J., YU, H., Y SUR, M. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science* **320**(5883):1638–1643 (2008) [1.1.1](#)
- SCOTT, K. Y SCOTT, A. Adolescent inhalant use and executive cognitive functioning. *Child: Care, Health and Development* **40**(1):20–28 (2014) [1.18.3](#)
- SEELEY, W.W., MENON, V., SCHATZBERG, A.F., KELLER, J., GLOVER, G.H., KENNA, H., REISS, A.L., Y GREICIUS, M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience* **27**(9):2349–2356 (2007) [1.24.6](#)
- SEIDMAN, L.J., VALERA, E.M., Y MAKRIS, N. Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* **57**(11):1263–1272 (2005) [1.8](#), [4.7](#)
- SEMMES, J. Hemispheric specialization: A possible clue to mechanism. *Neuropsychologia* **6**(1):11–26 (1968) [1.16](#)
- SHIBASAKI, H. Y HALLETT, M. What is the Bereitschaftspotential? *Clinical neurophysiology* **117**(11):2341–2356 (2006) [4.4.1](#)
- SHIMA, K. Y TANJI, J. Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* **282**(5392):1335–1338 (1998) [4.4.1](#)
- SHONKOFF, J.P. Building a new biodevelopmental framework to guide the future of early childhood policy. *Child development* **81**(1):357–367 (2010) [1.12](#)
- SILVERMAN, B.W. *Density estimation for statistics and data analysis*, tomo 26. CRC press (1986) [2.4](#)
- SIMARD, M. Y NEDERGAARD, M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience* **129**(4):877–896 (2004) [1.1.1](#)

- SINCLAIR, B., HANSELL, N.K., BLOKLAND, G.A., MARTIN, N.G., THOMPSON, P.M., BREAKSPEAR, M., DE ZUBICARAY, G.I., WRIGHT, M.J., Y MCMAHON, K.L. Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity. *Neuroimage* **121**:243–252 (2015) [2.1](#)
- SOFRONIEW, M.V. Y VINTERS, H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica* **119**:7–35 (2010) [1.1.1](#)
- SOULET, D. Y RIVEST, S. Microglia. *Current Biology* **18**(12):R506–R508 (2008) [1.1.1](#)
- SPORNS, O. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current opinion in neurobiology* **23**(2):162–171 (2013) [1.24.6](#)
- SPORNS, O., TONONI, G., Y KÖTTER, R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS computational biology* **1**(4) (2005) [6](#)
- SPORNS, O., HONEY, C.J., Y KÖTTER, R. Identification and classification of hubs in brain networks. *PloS one* **2**(10) (2007) [1.24.4](#), [1.25](#)
- SQUEGLIA, L.M., JACOBUS, J., Y TAPERT, S.F. The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and neuroscience* **40**(1):31–38 (2009) [1.19](#)
- STEHLING, M.K., TURNER, R., Y MANSFIELD, P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* **254**(5028):43–50 (1991) [1-17](#)
- STRIKE, L.T., HANSELL, N.K., COUVY-DUCHESNE, B., THOMPSON, P.M., DE ZUBICARAY, G.I., MCMAHON, K.L., Y WRIGHT, M.J. Genetic complexity of cortical structure: differences in genetic and environmental factors influencing cortical surface area and thickness. *Cerebral cortex* **29**(3):952–962 (2019) [2.1](#)
- STRIKE, L.T., BLOKLAND, G.A., HANSELL, N.K., MARTIN, N.G., TOGA, A.W., THOMPSON, P.M., DE ZUBICARAY, G.I., MCMAHON, K.L., Y WRIGHT, M.J. "Queensland Twin IMaging (QTIM)"(2023) ([document](#)), [2](#), [3](#)
- TAMRAZ, J. Y COMAIR, Y. *Atlas of Regional Anatomy of the Brain Using MRI*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2006) [1](#)

- TAYLOR, J.L. Proprioception (2009) [1.6](#)
- TIEMEIER, H., LENROOT, R.K., GREENSTEIN, D.K., TRAN, L., PIERSON, R., Y GIEDD, J.N. Cerebellum development during childhood and adolescence: A longitudinal morphometric MRI study. *NeuroImage* **49**(1):63–70 (2010) [1.15](#), [1-11](#), [4.1](#), [4.7](#), [4.8](#)
- TSUTSUI, K. Biosynthesis and organizing action of neurosteroids in the developing Purkinje cell. *The Cerebellum* **5**:89–96 (2006) [1.15](#)
- TUSTISON, N.J., AVANTS, B.B., COOK, P.A., ZHENG, Y., EGAN, A., YUSHKEVICH, P.A., Y GEE, J.C. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **29**(6):1310–1320 (2010) [2.8.1](#)
- UITTI, R.J., SNOW, B.J., SHINOTOH, H., VINGERHOETS, F.J.G., HAYWARD, M., HASHIMOTO, S., RICHMOND, J., MARKEY, S.P., MARKEY, C.J., Y CALNE, D.B. Parkinsonism induced by solvent abuse. *Annals of Neurology* **35**(5):616–619 (1994) [4.5](#)
- VAN DEN HEUVEL, M.P., MANDL, R.C., STAM, C.J., KAHN, R.S., Y POL, H.E.H. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *Journal of Neuroscience* **30**(47):15915–15926 (2010) [1.24.4](#), [2.3](#)
- VILLALOBOS VILLAGRA, H.M. Los trece cielos nahuas representados en el cuerpo humano. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* **50**(4):169–173 (2007)
- VILLATORO, J.A., CRUZ, S.L., ORTIZ, A., Y MEDINA-MORA, M.E. Volatile substance misuse in Mexico: correlates and trends. *Substance use & misuse* **46**(sup1):40–45 (2011) [1.16.1](#), [1-12](#)
- VILLATORO-VELÁZQUEZ, J., RESENDIZ-ESCOBAR, E., MUJICA-SALAZAR, A., BRETÓN-CIRETT, M., CAÑAS MARTÍNEZ, V., SOTO-HERNÁNDEZ, I., Y MENDOZA-ALVARADO, L. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Alcohol. *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. Ciudad de México, México: INPRFM* (2017) [1.16.1](#)
- WATSON, C.G., STOPP, C., NEWBURGER, J.W., Y RIVKIN, M.J. Graph theory analysis of

- cortical thickness networks in adolescents with d-transposition of the great arteries. *Brain and Behavior* **8**(2):e00834 (2018) [2.8.4](#)
- WATTS, D.J. Y STROGATZ, S.H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature* **393**(6684):440–442 (1998) [1.24.2](#), [1.24.6](#)
- WEIS, S., HAUSMANN, M., STOFFERS, B., VOHN, R., KELLERMANN, T., Y STURM, W. Estradiol modulates functional brain organization during the menstrual cycle: an analysis of interhemispheric inhibition. *Journal of Neuroscience* **28**(50):13401–13410 (2008) [1.16.1](#)
- WHITE, E.J., HUTKA, S.A., WILLIAMS, L.J., Y MORENO, S. Learning, neural plasticity and sensitive periods: implications for language acquisition, music training and transfer across the lifespan. *Frontiers in systems neuroscience* **7**:90 (2013) [1.12.3](#)
- WIERENGA, L.M., BOS, M.G., SCHREUDERS, E., VD KAMP, F., PEPER, J.S., TAMNES, C.K., Y CRONE, E.A. Unraveling age, puberty and testosterone effects on subcortical brain development across adolescence. *Psychoneuroendocrinology* **91**:105–114 (2018) [4.1](#), [4.2](#)
- WILLIAMS, A.M. Y GRANT, A. Training perceptual skill in sport. *International Journal of Sport Psychology* (1999) [1.14](#)
- WIN-SHWE, T.T. Y FUJIMAKI, H. Neurotoxicity of toluene. *Toxicology letters* **198**(2):93–99 (2010) [1.18.3](#), [1.18.3](#), [1-3](#)
- WITCHEL, S.F. Y TOPALOGLU, A.K. Chapter 17 - Puberty: Gonadarche and Adrenarche. En J.F. Strauss y R.L. Barbieri (editores), *Yen and Jaffe’s Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)*, págs. 394–446.e16. Elsevier (2019) [1.11](#)
- YAMANOUCHI, N., OKADA, S., KODAMA, K., SAKAMOTO, T., SEKINE, H., HIRAI, S., MURAKAMI, A., KOMATSU, N., Y SATO, T. Effects of MRI abnormalities on WAIS-R performance in solvent abusers. *Acta neurologica scandinavica* **96**(1):34–39 (1997) [1.18](#)
- YÜCEL, M., TAKAGI, M., WALTERFANG, M., Y LUBMAN, D.I. Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **32**(5):910–926 (2008) [1.18.1](#), [1.18.3](#), [1.18.3](#)

YUNCU, Z., ZORLU, N., SAATCIOGLU, H., BASAY, B., BASAY, O., ZORLU, P.K., KITIS, O., Y GELAL, F. Abnormal white matter integrity and impairment of cognitive abilities in adolescent inhalant abusers. *Neurotoxicology and teratology* **47**:89–95 (2015) [1.18.3](#), [1.18.3](#), [1.19](#)

ZHANG, Y., BRADY, M., Y SMITH, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **20**(1):45–57 (2001) [2.2.1](#), [2.8.1](#)

Glosario

cercanía es la distancia media entre un nodo y todos los demás nodos de la red. 67

coeficiente de agrupamiento es una medida de segregación equivalente a la fracción de nodos vecinos que también son vecinos entre sí. $C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$. 63

coeficiente de asortatividad coeficiente de asortatividad cuantifica la tendencia a asociarse con otros a quienes se percibe como semejantes a sí mismos de alguna manera. [Newman \[2002\]](#) una correlación entre los grados de los nodos en lados opuestos de un enlace. Esta medida de asortatividad muestra si los grados de alto grado se conectan con otros nodos de alto grado y los de bajo grado con otros de bajo grado. 70

concentrador identifica los nodos que tengan al menos dos de las propiedades de un nodo central como mayor grado e intermediación o menor longitud de camino promedio y coeficiente de agrupamiento.. 68

conectoma la red de elementos y conexiones que forma el cerebro humano [Sporns et al. \[2005\]](#). 73

distribución del grado La distribución del grado es el conjunto de cantidades p_k , donde p_k es la fracción de nodos que tienen grado k . $P(k) = \sum_{k' \geq k} p(k')$. 69

eficiencia global es el promedio de la eficiencia con la que se comunica el nodo i al resto de nodos de la red E_i ; es inversamente proporcional a la longitud del camino más corto entre

el nodo i cualquier otro nodo.

$$E_{global} = \frac{\sum_{i \neq j \in G} \epsilon_{ij}}{n(n-1)} \quad (6-1)$$

$$= \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{d_{ij}} \quad (6-2)$$

. 66

experiencia atípica experiencia que favorece un patrón de conductividad energéticamente menos favorable que el inicial. 25

experiencia típica conduce al patrón de conectividad de los circuitos hacia uno similar al establecido por influencias innatas. 24

fuerza suma de los pesos de todos los enlaces conectados a un nodo dado. $k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij}$. 62

grado número de enlaces conectados a un nodo dado. $k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$. 61

hipercapnia elevación anormal en la concentración de dióxido de carbono (CO_2) en la sangre arterial. 41

hipocalemia Es una afección en el cual la cantidad de potasio en la sangre está por debajo de 3.5 mEq/l. El potasio es un electrólito importante para el funcionamiento adecuado del corazón y el sistema nervioso. Este se obtiene a través de los alimentos es eliminado principalmente por los riñones. **Síntomas:** arritmias cardíacas, cansancio, debilidad muscular, mialgias (dolor muscular), calambres estreñimiento, retención urinaria.

A niveles inferiores a 2.5 mmol/L: hipoventilación e incluso parálisis muscular que puede afectar a los músculos respiratorios y producir un paro respiratorio. 38

influencia considera el alcance de la conectividad de un nodo en relación con la conectividad de sus vecinos; está determinada en medida que sus vecinos inmediatos dependen de ese nodo para obtener información. 67

inhalables son compuestos orgánicos volátiles que al ser inhalados pueden inducir efectos psicoactivos. 34

integración funcional se refiere a la habilidad de combinar rápidamente información especializada de regiones del cerebro distribuidas. 74

intermediación identifica los nodos localizados en los caminos más transitados. 67

longitud del camino característico es el promedio de las longitudes de las geodésicas entre todos los pares de nodos de la red. 65

longitud del camino más corto *distancia* es la longitud del camino más corto que conecta al nodo i con el j . $d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}}$. 62, 65

número de triángulos Un triángulo son tres nodos, cada uno unido a los otros dos. El número de triángulos cuenta cuántos triángulos se forman en la red, y es una medida básica a partir de la cual se construyen otras medidas de segregación. $t_i = \sum_{j,h \in N} a_{ij}a_{ih}a_{jh}$. 62, 63

periodo crítico es un tipo de periodo sensible para el cual una experiencia brinda información esencial para el desarrollo normal y altera el desempeño de manera permanente e irreversible [Knudsen, 2004]. 25

periodo sensible se refiere un periodo de tiempo limitado durante el desarrollo durante el cuál el efecto de una experiencia es particularmente fuerte, y se verá reflejado a largo plazo en el desarrollo del comportamiento social y emocional. Knudsen [2004] propone que la experiencia, durante un periodo sensible, modifica la arquitectura de un circuito de manera fundamental, provocando que ciertos patrones de conectividad se vuelvan altamente estables y, por lo tanto, con preferencia energética. 24

segregación funcional se refiere a la ocurrencia de procesamiento especializado dentro de grupos de regiones del cerebro densamente conectados. 74

transitividad mide la probabilidad de que los vértices adyacentes a un vértice estén conectados. También se conoce como coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*) $T = \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$. 63

Índice alfabético

- conectividad estructural, [74](#)
- conectividad funcional, [74](#)
- conectoma, [73](#)

- experiencia, [24](#)
 - atípica, [25](#)
 - típica, [24](#)

- FID, [47](#)

- inhalables, [34](#)
 - clasificación, [35](#)
 - hipocalemia, [38](#)

- Medidas Topológicas de las redes, *véase*
 - topología de la red
 - longitud del camino más corto, [62](#)
 - geodésica, [65](#)
 - longitud del camino más corto, [65](#)
 - asortatividad, [70](#)
 - camino, [62](#)
 - cercanía, [67](#)
 - coeficiente de agrupamiento, [63](#)
 - coeficiente de participación, [67](#)
 - concentradores, [68](#)
 - distribución del grado, [69](#)
 - eficiencia global, [66](#)
 - fuerza, [62](#)
 - geodésica, [62](#)
 - grado, [61](#)
 - influencia, [67](#)
 - integración funcional, [65](#)
 - intermediación, [67](#)
 - Medidas de segregación funcional, [63](#)
 - mundo pequeño, [73](#)
 - número de triángulos, [62](#), [63](#)
 - resiliencia, [69](#)
 - medidas directas, [69](#)
 - medidas indirectas, [69](#)
 - transitividad, [63](#)

- Medidas topológicas de las redes, [60](#)

- periodo sensible, [24](#)
 - abuso de sustancias, [42](#)

- proceso
 - bottom-up*, [25](#)
 - top-down*, [25](#)

- redes

integración, [74](#)
segregación, [74](#)

topología de la red, [76](#)

Dedicatoria

Dedico los méritos obtenidos en la realización de esta tesis por el bienestar de las personas que me ayudaron a concretarla. En particular por la salud de los jóvenes con adicción a inhalables.