



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS

ASIMETRÍAS HEMISFÉRICAS DE LA RED DE MODO  
BASAL: UN ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA  
FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

VÍCTOR MANUEL SAENGER AMOORE



DIRECTOR DE TESIS:  
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO

2012



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.

## **Hoja de datos del Jurado**

### 1. Datos del alumno

Saenger

Amoore

Víctor Manuel

56557231

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Biología

303521257

### 2. Datos del tutor

Dr

Sarael

Alcauter

Solórzano

### 3. Datos del sinodal 1

Dr

Fernando Alejandro

Barrios

Álvarez

### 4. Datos del sinodal 2

Dr

Erick Humberto

Pasaye

Alcaraz

### 5. Datos del sinodal 3

Dr

José Antonio

Neme

Castillo

### 6. Datos del sinodal 4

M en C

Julio Alejandro

Prieto

Sagredo

### 7. Datos del trabajo escrito

Asimetrías hemisféricas de la red de modo basal

un estudio de resonancia magnética funcional en estado de reposo

52 p

2012

**Resumen:** Las redes de estado en reposo, definidas como regiones cerebrales que presentan alto grado de correlación en sus patrones de oscilación intrínsecos han sido ampliamente reportadas. La más estudiada es la Red de Modo Basal o *Default Mode Network*. Aunque se ha generado mucha información de relevancia funcional incluyendo su relación con enfermedades neurodegenerativas y estados alterados de conciencia, muy poco se sabe sobre la lateralidad o asimetrías hemisféricas de esta red. En este estudio se utilizó resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) para investigar estas asimetrías en tres grupos de sujetos sanos. El primer grupo (RH-INPRF) incluyó 24 sujetos diestros (12 mujeres), el segundo (RH-FCP) 171 sujetos diestros (105 mujeres) y el tercero (LH-FCP) 27 sujetos zurdos (18 mujeres). Se utilizó un Análisis de Componentes Independientes y el algoritmo de regresión dual para identificar las asimetrías en la red. En todos los grupos se observó mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en el giro cingulado posterior. Aunado a esto, el primer y segundo grupo mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en el giro frontal medial, angular y lateral parietal, mientras que asimetrías hacia la izquierda en conectividad funcional también fueron observadas en el tálamo en el segundo y tercer grupo. En el segundo grupo se observó mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho en el giro frontal medial y el temporal medio/superior. Los resultados generados en el presente trabajo sugieren que la conectividad funcional de la Red de Modo Basal no se encuentra distribuida de manera equitativa en los hemisferios cerebrales. Las asimetrías funcionales del cíngulo posterior y precuneus fueron observadas tanto en grupos de sujetos diestros como zurdos. Estos resultados sugieren una segregación funcional hemisférica de la Red de Modo Basal.

## Índice:

### 1. Introducción.

- 1.1 Principios de resonancia magnética funcional.
  - 1.1.1 Principios físicos y fisiológicos.
  - 1.1.2 Relación de la señal BOLD con la actividad neuronal.
  - 1.1.3 Imagen funcional y análisis.
- 1.2 Resonancia magnética funcional en estado de reposo y actividad intrínseca.
  - 1.2.1 Oscilaciones intrínsecas medidas a través de rs-fMRI.
  - 1.2.2 Análisis de Componentes Independientes.
  - 1.2.3 Propósito funcional de las redes de estado en reposo.
  - 1.2.4 Propiedades emergentes de las redes de estado en reposo
- 1.3 El descubrimiento de la Red de Modo Basal (Default Mode Network)
  - 1.3.1 El significado funcional de la DMN.
  - 1.3.2 Estudio de la DMN.
  - 1.3.3 Estudios sobre asimetrías hemisféricas.
- 1.4 Objetivos
- 1.5 Hipótesis

### 2. Metodología.

- 2.1 Sujetos.
- 2.2 Adquisición de imágenes.
- 2.3 Análisis de datos.
  - 2.3.1 Preprocesamiento de los datos y generación de la DMN en cada grupo.
  - 2.3.2 Generación de la DMN específica de cada sujeto y comparación hemisférica.

### 3. Resultados.

- 3.1 Generación de redes de estado en reposo a través del Análisis de Componentes Independientes.
- 3.2 Identificación de la DMN.
- 3.3 Asimetrías hemisféricas hacia la derecha de la DMN.
- 3.4 Asimetrías hemisféricas hacia la izquierda de la DMN.
- 3.5 Asimetrías comunes en todos los grupos.

### 4. Discusión.

- 4.1 Asimetrías hacia la derecha.
- 4.2 Asimetrías hacia la izquierda.
- 4.3 Asimetrías consistentes hacia la izquierda del GCP y el precuneus.
- 4.4 Relación entre asimetrías estructurales y funcionales.
  - 4.4.1 Asimetrías estructurales como indicadores de asimetrías funcionales.
  - 4.4.2 Conectividad anatómica y funcional entre las regiones de la DMN.
- 4.5 Independencia hemisférica de la DMN.
- 4.6 Posibles aplicaciones clínicas de las asimetrías funcionales de la DMN

### 5. Conclusión.

### 6. Referencias.

## **Introducción:**

La mayoría de los estudios realizados hoy en día sobre actividad cerebral, basan sus paradigmas en protocolos en los cuales, se compara la actividad basal con aquella provocada por algún estímulo. Desde estudios electrofisiológicos en los cuales se aplica una tarea con estímulo vivrotáctil para registrar la actividad neuronal de dicho estímulo en la corteza cerebral de *Macaca mulatta* (Romo et al., 1999), hasta estudios de neuroimagen para registrar actividad cerebral implicada en evocación de sentimientos a través de música (Menon y Levitin, 2005), la premisa es similar: La actividad cerebral registrada resulta de comparar el estado basal, con la actividad provocada por el estímulo.

Según Raichle (Raichle, 2010), desde inicios del siglo XX existen dos puntos de vista sobre la función cerebral. El primero postula que la actividad cerebral es provocada únicamente por estímulos externos y supone que el estado basal cerebral no implica ni refleja ningún tipo de actividad relevante. El segundo por su parte, supone que la actividad es mayoritariamente intrínseca y que ésta simplemente retiene la información del exterior, generando patrones que le ayudan a predecir e interpretar las demandas del ambiente (Yuste et al., 2005). Actualmente, la idea que la actividad cerebral es provocada únicamente por estímulos externos ya no es aceptada. Raichle (Raichle, 2009) menciona que posiblemente la razón por la cual dicha idea fue aceptada por tanto tiempo, es por la gran flexibilidad que el experimentador tiene sobre un sistema que responde a un ambiente controlado. Por otro lado, la actividad basal que se manifiesta de manera “espontánea” no parece posible extraerle información que nos permita hacer inferencias sobre su función. Sin embargo, se han generado conclusiones sorprendentes sobre la importancia y el posible significado de la misma.

Para poder entender la importancia de esta actividad, se requiere comprender no sólo sus implicaciones cognitivas, sino también los requerimientos energéticos basales del cerebro, ya que éstos reflejan directamente la importancia de dicha actividad.

El cerebro representa solamente el 2% del peso corporal, pero utiliza el 20% de toda la energía adquirida, destinada en su mayoría, a actividad neuronal (Ames 2000, Attwell y Laughlin 2001). Se puede tener la idea errónea de que esta energía es requerida únicamente durante tareas cognitivas (de aquí el mito que sólo usamos una pequeña parte de nuestro cerebro). Sin embargo, el incremento del metabolismo neuronal provocado por una tarea es apenas del 5% (Raichle y Mintun, 2006). Eso quiere decir que la mayoría de la energía destinada al metabolismo neuronal, es utilizada en actividad no asociada a estímulos externos, sino a la actividad intrínseca. Este consumo de energía en estado basal se lleva a cabo mientras el sujeto se encuentre ya sea con los ojos cerrados o abiertos sin pensar en nada en particular y ha sido asociado en su mayoría (60% -80%) al ciclaje del glutamato, representando entonces directamente su relación con actividad neuronal intrínseca (Shulman et al. 2001).

Hoy en día contamos con herramientas de imagen funcional que nos permiten aproximarnos al problema de una manera no invasiva, la resonancia magnética funcional (fMRI) es una de ellas.

## *1.1 Principios de la resonancia magnética funcional*

### *1.1.1 Principios físicos y fisiológicos*

La resonancia magnética funcional o fMRI (por sus siglas en inglés), revolucionó el estudio no invasivo de la actividad cognitiva. Se basa en la relación que existe entre la actividad neuronal y la hemodinámica del cerebro (Gore, 2003) dando como resultado, una señal cuantificable llamada BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) con la que se generan, en última instancia, mapas de activación cerebral. El fundamento de la señal en resonancia funcional proviene de los núcleos atómicos de hidrógeno, los cuales se presentan de manera abundante en el cerebro. En la presencia de un campo magnético, los núcleos absorben energía únicamente aplicada a una cierta frecuencia, aproximadamente 42.7Mhz por Tesla (para un

texto detallado sobre resonancia nuclear revisar Jezzard P., et al. 2001). Después de aplicar esta excitación, los átomos de hidrógeno emiten energía a la misma frecuencia hasta que finalmente, regresan al estado de equilibrio. El escáner de resonancia magnética mide la suma de toda la energía emitida. Dado que el campo magnético de cada uno de los núcleos de hidrógeno se encuentra en un medio no homogéneo, la energía decae de manera más rápida. Así, la velocidad con la que la señal decae, depende de la homogeneidad del medio.

El aumento de actividad neuronal en el cerebro aumenta el flujo sanguíneo, que es el resultado del aumento de la demanda de consumo de oxígeno (acarreado por hemoglobina) y glutamato entre otros componentes (Gore, 2003). El cambio de este flujo da como resultado una sobrecompensación de la disponibilidad de oxígeno y otros nutrientes. Es esta sobrecompensación la que genera el contraste BOLD.

Puesto que la hemoglobina puede o no acarrear oxígeno, es llamada deoxihemoglobina cuando no presenta unión con oxígeno y oxihemoglobina cuando presenta unión con oxígeno. La deoxihemoglobina es paramagnética y causa que la señal decaiga más rápido. Por el contrario la oxihemoglobina es diamagnética y genera mayor homogeneidad y un campo magnético más uniforme (Gore 2003; Heeger y Ress 2002). Esto quiere decir que las propiedades magnéticas de la oxihemoglobina asemejan a aquéllas de tejidos y fluidos que la rodean (Pauling y Coryell 1936) ya que contribuye menos al decaimiento de la señal. Cuando se genera la activación de una región cerebral, el aumento de la concentración sobrecompensada de oxihemoglobina y la disminución de concentración de deoxihemoglobina, genera que la señal decaiga más lento y por lo tanto sea registrada con mayor intensidad (Figura 1). Este pequeño aumento de señal es precisamente la señal BOLD usada en la resonancia magnética funcional. Una señal, que depende de los niveles de oxígeno en la sangre (Ogawa et al., 1990).



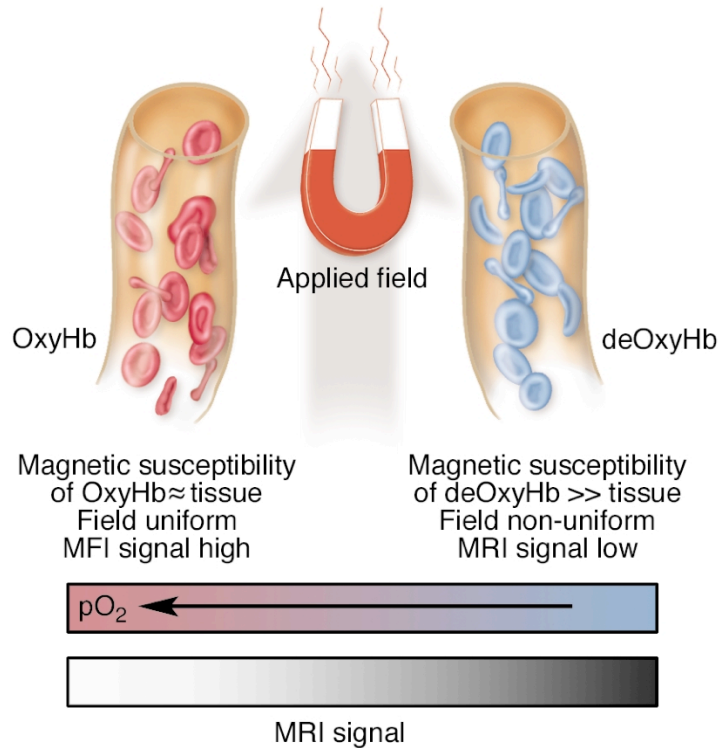


Figura 1: Ilustración de los orígenes de la señal BOLD. La sangre acarreadora de deoxihemoglobina es paramagnética y causa que el campo magnético del tejido sea menos homogéneo (derecha) y la señal decae con mayor rapidez. Cuando una región de la corteza cerebral es activada la señal decae más lento dado que la oxihemoglobina genera un campo más uniforme (izquierda). El contraste generado se lo conoce como contraste BOLD. Tomado de Gore, 2003.

### 1.1.2 Relación de la señal BOLD con actividad neuronal.

Los primeros resultados descritos por Ogawa et al. (Ogawa et al., 1990) generaron controversia sobre el significado real de la señal ya que la señal BOLD registrada proviene fundamentalmente de cambios metabólicos y no de actividad neuronal directa. Sin embargo, se ha generado gran cantidad de información sobre la correlación entre la señal BOLD y actividad neuronal y es ampliamente aceptado que la señal BOLD refleja actividad neuronal. A pesar de que la señal BOLD se encuentra retrasada por uno cuantos segundos (aproximadamente cuatro) de la actividad neuronal (Logothetis et al., 2001), dicha señal presenta una correlación alta con potenciales de campo locales (LFP) que reflejan a su vez, actividad de

entrada y procesamiento neuronal local (Logothetis 2003). Se ha registrado una correlación entre la señal BOLD de resonancia magnética funcional y señal neuronal registrada con magnetoencefalograma (Dale et al., 2000) así como con la señal adquirida con electroencefalograma (Debener et al., 2006). Cabe resaltar que ambas técnicas están basadas en las propiedades magnéticas y eléctricas cerebrales.

Recientemente Lee et al. (Lee et al., 2010), utilizando estimulación optogenética, lograron demostrar que existe una correlación significativa entre la estimulación, la actividad neuronal y la señal BOLD registrada en la corteza motora primaria M1 de la rata, así como entre la señal BOLD y la actividad neuronal del Tálamo resultante de la estimulación optogenética en M1 (Figura 2). Estos resultados dejan en claro la estrecha correlación entre la actividad neuronal y la señal BOLD usada en resonancia magnética funcional.

La técnica de resonancia magnética funcional, a pesar de su relación directa con actividad neuronal, no provee la información suficiente para hacer suposiciones de actividad a nivel de circuitos neuronales. Logothetis (2008) menciona que 1) dado que la unidad espacial del fMRI son los voxeles (pixeles cúbicos) y éstos miden por lo general de uno a tres milímetros cúbicos aprox., sólo podemos conocer la actividad promedio de dicho volumen. La actividad neta de las neuronas dentro del voxel queda sobreestimada. 2) El cambio de señal BOLD, puede ser el resultado de la actividad balanceada de circuitos de inhibición-excitación dentro de un voxel, ya que esta interacción requiere aumento de nutrientes aunque no refleje excitación o inhibición neta.

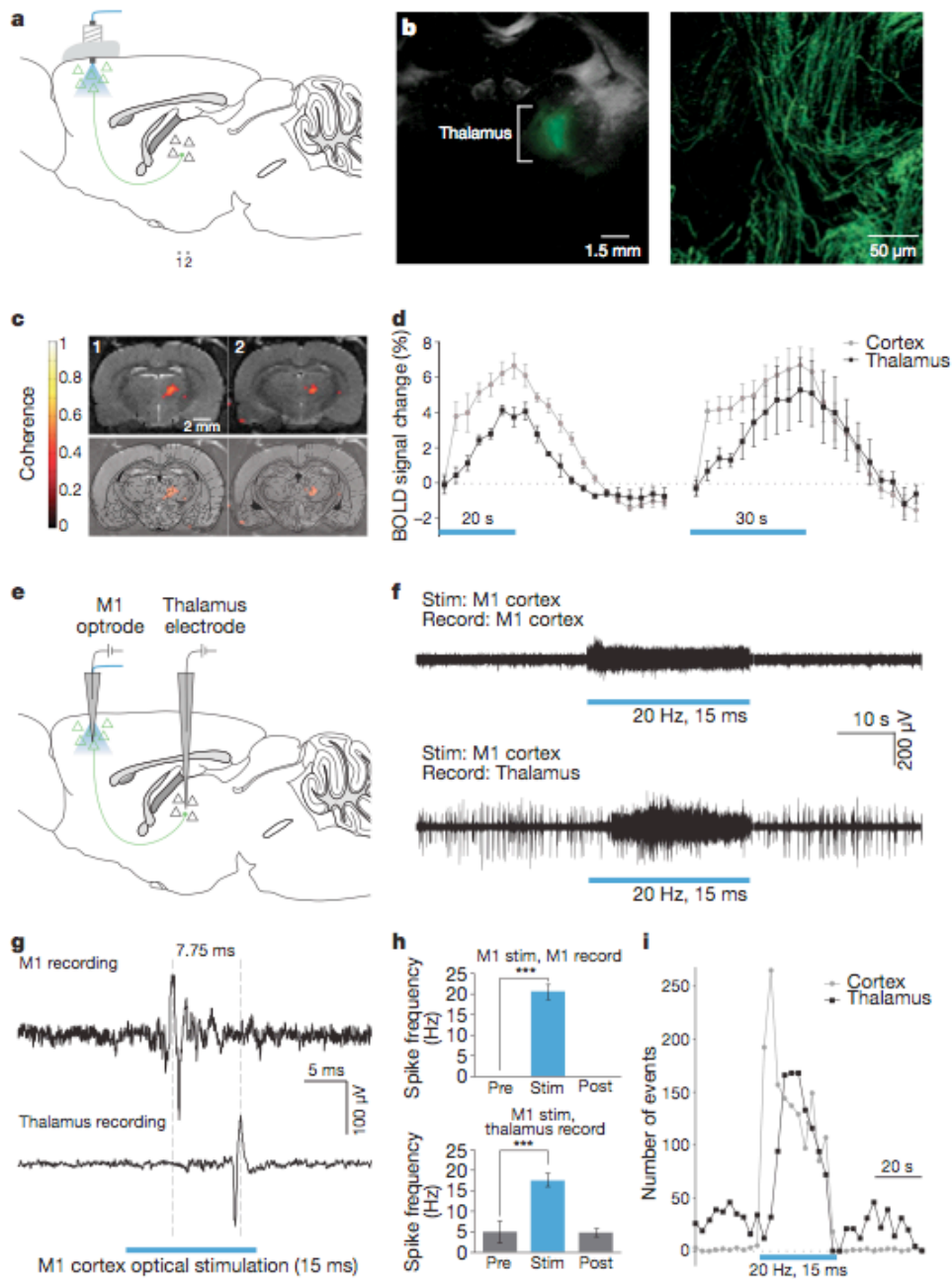


Figura 2: Respuesta neuronal y BOLD a estimulación optogenética. A) Inyección del vector viral y estimulación en la corteza motora. B) Microscopía de fluorescencia mostrando la expresión de genes optogenéticos en tractos corticotalámicos. C) Mapa de señal BOLD en el tálamo causado por estimulación en M1 y D) el cambio de señal BOLD tanto en M1 como en el tálamo. E) Diagrama de la posición del optrodo de estimulación y el electrodo de registro. F) y G) muestran la respuesta eléctrica del tálamo después de la estimulación en M1. H) Frecuencia de disparo neuronal antes

(Pre), durante (Stim) y después (Post) de la estimulación con el optrodo. I) Número de eventos registraos en la corteza M1 y en el Tálamo. Tomado de Lee et al., 2010.

### 1.1.3 *Imagen funcional y análisis*

El equipo de resonancia magnética es capaz de adquirir imágenes en tres dimensiones en una sola sesión. A cada una de estos “muestreos 3D” se les conoce como volúmenes y se representan digitalmente como imágenes 3D. Puesto que es un muestreo en tres direcciones, la unidad básica son los voxeles (píxeles cúbicos). En resonancia magnética funcional un voxel mide regularmente de 1 a 5 mm<sup>3</sup>. Al adquirir varios volúmenes en una sola sesión, (uno tras de otro) se adquiere un volumen de cuatro dimensiones. En el volumen 4D, la cuarta dimensión es el tiempo y así, la señal de cada uno de los voxeles dentro del volumen, puede ser representada como una serie temporal (Figura 3).

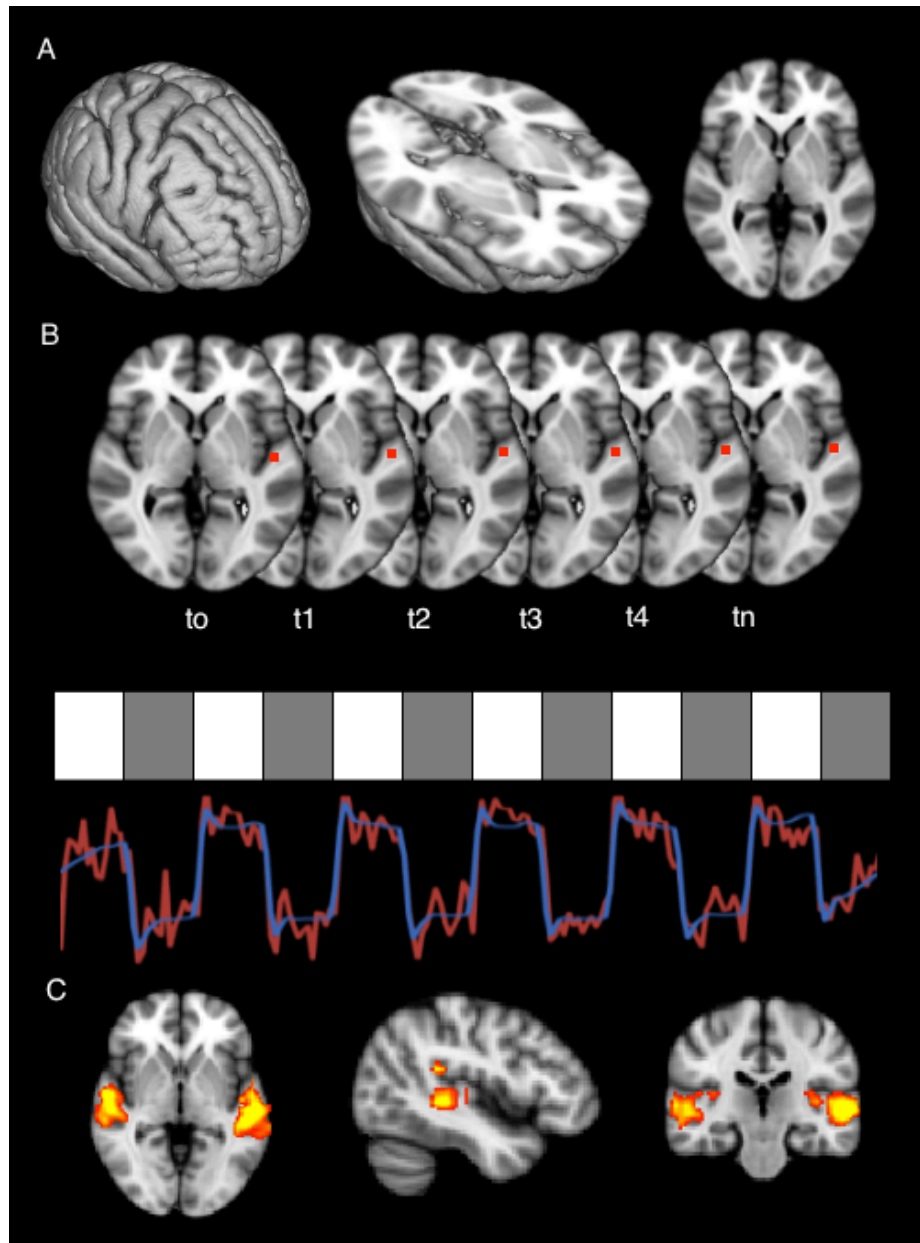


Figura 3: Correlación entre modelo/tarea y activación. A) El cerebro de un sujeto control es presentado en corte axial a la altura de la corteza auditiva. B) Considerando que es posible muestrear volúmenes a lo largo del tiempo (de  $t_0$  hasta  $t_n$ ), el voxel rojo representa un valor en cada momento de tiempo. Después de una tarea auditiva en bloques donde los bloques blancos representan tarea y los grises reposo, el modelo propuesto (azul) se ajusta a la señal real de dicho voxel (rojo). C) Todas los voxeles que presenten una correlación de 0.6 a 0.9 con el modelo son representados en escala de color rojo-amarillo, donde el color corresponde al valor de correlación. El mapa resultante comprende regiones de la corteza auditiva. Imágenes procesadas con el software especializado FSL (4.1.6) (Smith et al., 2004).

La manera más sencilla de visualizar una imagen funcional procesada es crear un mapa de correlación entre la señal BOLD y un modelo determinado, es decir, entre una tarea y su respuesta cerebral. Si se conoce el modelo (tarea-reposo), se puede modelar la función de respuesta hemodinámica asociada a ella. La representación espacial de los voxels cuya señal correlacionó, son mapas de activación funcional en donde por lo general, escalas de colores representan niveles de correlación (o alguna otra medida resultante de una prueba estadística) entre la señal de cada voxel y un modelo conductual (Figura 3).

En resumen, el aumento de los niveles de oxigenación en la sangre y el flujo sanguíneo en los capilares del cerebro son los causantes del contraste BOLD. A mayor oxigenación, mayor la intensidad de señal y viceversa. El aumento sobrecompensado de los niveles de oxígeno en la sangre es el resultado del aumento de actividad neuronal. Este cambio de señal dependiente de los niveles de actividad neuronal y es el utilizado en el análisis de imágenes funcionales en donde después del análisis, es posible mapear las regiones en las cuales se presentó un cambio de señal acorde al modelo de la tarea realizada.

### *1.2 Resonancia magnética funcional en estado de reposo y actividad intrínseca*

No en todos los casos es posible correlacionar la respuesta cerebral con un modelo, especialmente cuando la señal analizada no es respuesta de ningún estímulo sino totalmente intrínseca. En párrafos anteriores se aclaró la importancia de la demanda energética del cerebro en estados basales, pero no queda claro de qué manera es posible extraer información de patrones de oscilación intrínsecos que aparentan no tener ningún patrón. Para esto, el estudio de la actividad basal cerebral a través de fMRI en estado de reposo (rs-fMRI) es una de las técnicas hoy en día ampliamente usadas para comprender la organización funcional cerebral.

### 1.2.1 *Oscilaciones intrínsecas medidas a través de rs-fMRI*

Las oscilaciones intrínsecas cerebrales, derivadas de un estado en reposo, por lo general son estocásticas e impredecibles (Logothetis et al., 2009). Así, la serie temporal BOLD de la actividad cerebral, aunque presenta cambios de señal parecidos a los provocados por una tarea, son aleatorios (Figura 4). Extraer información de esta serie temporal a través de un modelo lineal como en la Figura 2 sería imposible. ¿Cómo se puede extraer información de esto? y ¿De qué sirve?

Imaginemos dos regiones cerebrales, por ejemplo una región en la corteza motora izquierda y otra en la derecha. Sí no existe un modelo (ni tarea) con qué correlacionar la señal, una de las posibilidades que tenemos es correlacionar ambas regiones entre sí. En la Figura 4 se muestra el resultado de llevar a cabo una simple correlación entre la señal intrínseca de una región en la corteza motora izquierda y su equivalente en la corteza derecha. Biswal et al (Biswal et al., 1995), fueron de los primeros grupos en describir, observar y analizar las oscilaciones intrínsecas correlacionando señales estocásticas de regiones cerebrales interconectadas, en específico, de la corteza somato-sensorial. Podría parecer de baja importancia, pero en realidad lo que se logró con esta simple técnica fue dejar en claro que si dos regiones cerebrales están anatómicamente conectadas, probablemente también lo estén de manera funcional; es decir, existe una conectividad funcional (Biswal et al., 1995).

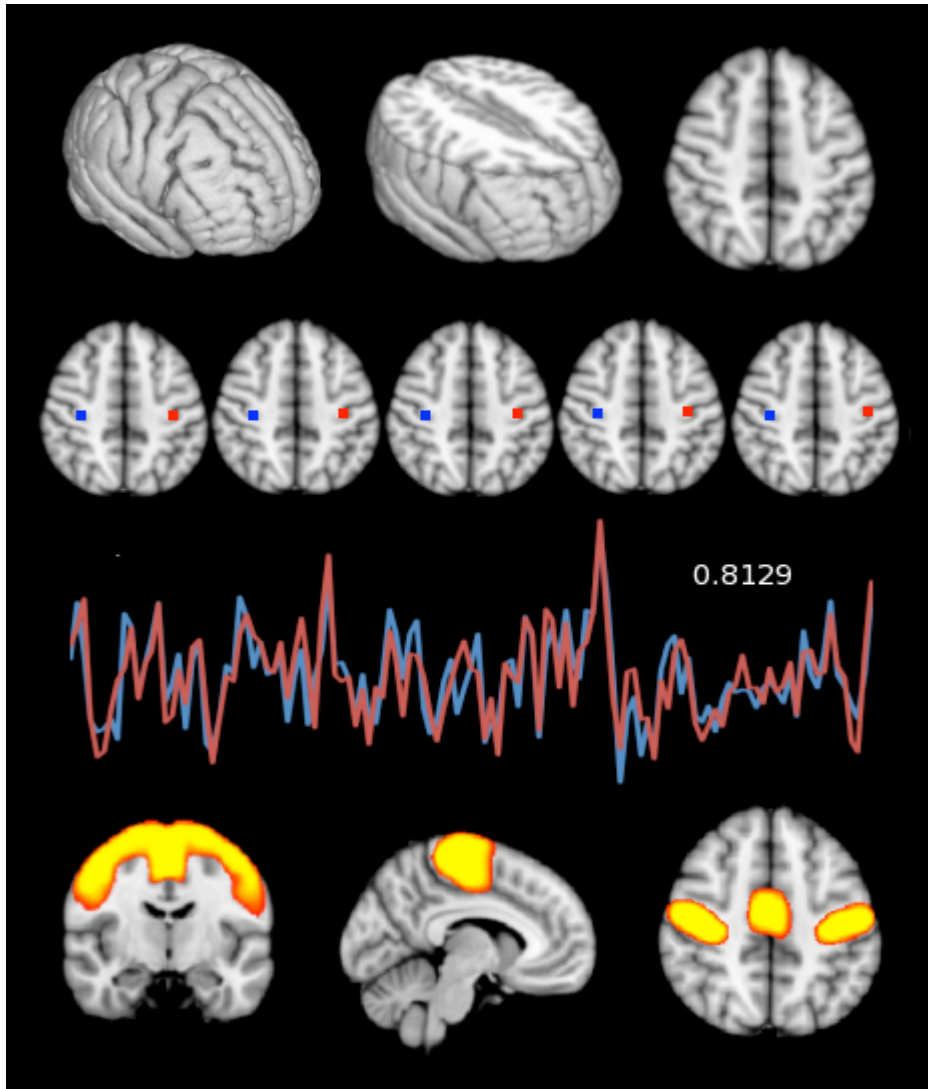


Figura 4: Correlación de la actividad intrínseca en estado de reposo de la corteza motora izquierda con la derecha. En la parte de arriba se muestra el cerebro y el corte axial a la altura de la corteza motora. Se muestra en azul, la actividad intrínseca muestreada a lo largo del tiempo en una región de la corteza motora del lado derecho y en rojo, la actividad intrínseca muestreada a lo largo del tiempo en una región de la corteza del lado izquierdo. En rojo y en azul se muestran las series temporales de cada región presentando un valor de correlación de 0.81. En la parte inferior, el mapa resultante de correlacionar la región de la corteza motora izquierda con todos los demás voxels del volumen. Este mapa, comprende la corteza somato-sensorial. Imágenes procesadas con el software especializado FSL (4.1.6) (Smith et al., 2004).



El otro resultado de suma importancia que se logró con estas y subsecuentes técnicas es la generación de redes cerebrales (Figura 5). Si se toma por ejemplo, la señal intrínseca de una región en la corteza motora izquierda, se lleva a cabo una correlación de esta con todos los voxeles del volumen 4D y se establece un nivel corte de correlación, se genera una red funcional. Esta red funcional representa todos los voxeles que presentan una correlación igual o mayor al nivel de corte establecido. Por ejemplo, en la Figura 4 se muestra la red que se genera de correlacionar una zona de la corteza motora izquierda con todos los demás voxeles del volumen 4D con una correlación igual o mayor a 0.5. Es interesante notar que el mapa de correlación comprende justamente la corteza motora.

Esta manera de analizar las señales intrínsecas revolucionó la manera de estudiar la actividad cerebral. Hoy en día, a estas redes de fluctuaciones intrínsecas se les conoce como redes de estado en reposo (*RSN, resting state networks*) y son ampliamente estudiadas (Figura 5).

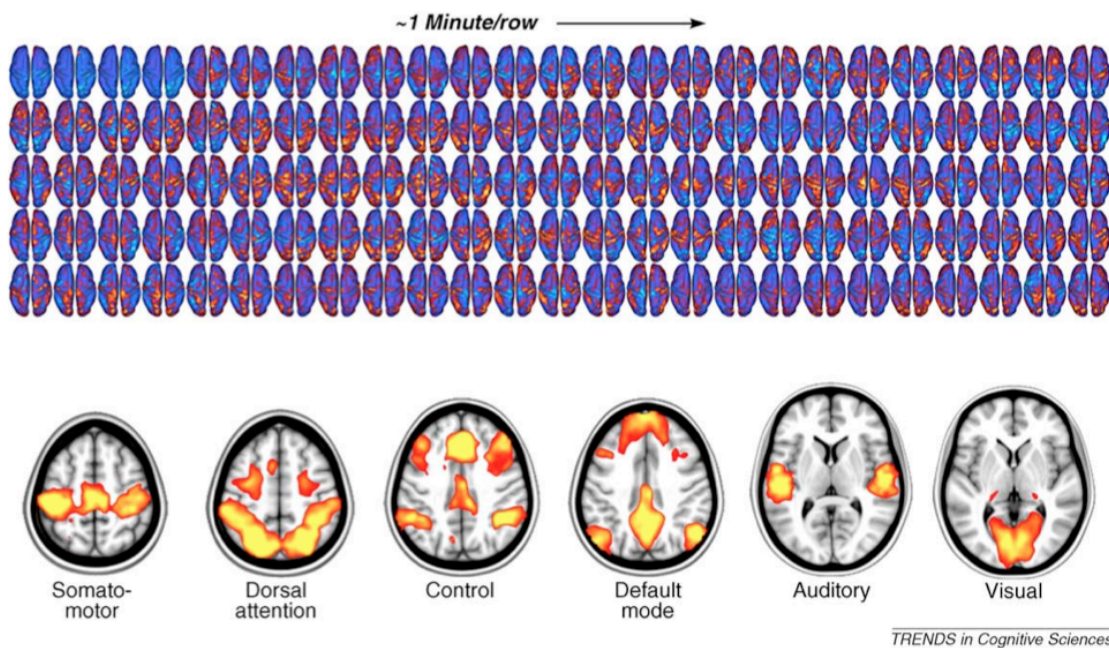


Figura 5: Seis de las RSN más conocidas y estudiadas. Después de muestrear la actividad basal cerebral durante un minuto, se extraen diferentes redes de estado en reposo. Cada red se generó al definir una región *a priori* y correlacionarla con todos los voxeles del volumen. Por ejemplo, la red

auditiva se generó al definir una región en la corteza auditiva y correlacionar la señal intrínseca de dicha región con todos los voxels del volumen. Tomado de Raichle 2010.

### 1.2.2 *Análisis de Componentes Independientes*

Para poder extraer diferentes redes usando un simple método de correlación, es necesario describir *a priori* una región de interés que funciona como una región semilla. La señal de esta región es comparada con la señal de todos los voxels del volumen y se genera una mapa de correlación (Figuras 4 y 5.). La descripción *a priori* representa una gran limitante porque sólo se puede extraer información de la región definida, mientras que los demás patrones intrínsecos quedan subestimados.

Un método alternativo ampliamente utilizado en el estudio de redes cerebrales, es el Análisis de Componentes Independientes o ICA (Calhoun et al., 2009) por sus siglas en inglés (*Independent Component Analysis*). En una visión muy resumida, ICA encuentra los componentes independientes de una señal compuesta maximizando la independencia estadística de los componentes estimados (Filippini et al., 2009). Al aplicar ICA a los datos de rs-fMRI, se encuentran todos los componentes independientes que contribuyen a la señal en reposo (Cole et al., 2010). En este caso en particular, los componentes son redes cerebrales y componentes que representan ruido. El ruido que contamine la señal puede ser desechado y las redes de interés seleccionadas (para una revisión mas detallada de ICA aplicado a rs-fMRI véase Beckmann et al., 2005). Aplicando esta técnica entonces, se puede extraer información sin la necesidad de definir regiones. Los resultados directamente detectan patrones de activación independientes y son representados como redes de estado en reposo (Damoiseaux et al., 2006).

### 1.2.3 *Propósito funcional de redes de estado en reposo (RSN):*

Las oscilaciones intrínsecas cerebrales que forman las RSN, no parecen tener una relación directa con algún tipo de tarea. Aunque queda claro existe un traslape

espacial de la actividad intrínseca y aquella evocada por tarea (Christoff et al., 2009) no que da claro qué función podrían ejercer las oscilaciones intrínsecas en el rendimiento cognitivo.

A través de una revisión de explicaciones causales de las RSN y formulación de modelos matemáticos de oscilaciones intrínsecas cerebrales, Deco et al. (Deco et al., 2011) proponen que es más apropiado correlacionar la actividad intrínseca cerebral con un estado del sistema de exploración, en donde el cerebro produce constantemente predicciones sobre las configuraciones de redes cerebrales óptimas para todos los estímulos. Ellos explican de manera metafórica, que el estado de reposo es como un jugador de tenis que espera la respuesta de su oponente. Este jugador no está estático, sino que continúa moviéndose de un lado a otro para tener una mejor reacción a la respuesta de su oponente. En el caso de las RSN, proponen que estos patrones se generan gracias a las restricciones que existen en la arquitectura estructural cerebral (conexiones), el retraso en la transmisión de señal causado por las diferentes distancias entre las regiones cerebrales y la actividad que emerge de las interacciones locales entre células de una región.

#### 1.2.4 *Propiedades emergentes de las redes de estado en reposo.*

El cerebro humano presenta una organización estructural particular. Las redes formadas por conexiones estructurales y funcionales están conformadas en redes de mundo pequeño o *small-world networks* (Achard et al., 2006). Desde la descripción teórica de estas redes por Waltz y Strogatz (Watts y Strogatz, 1998), la cantidad de trabajos publicados en dicho tema supera los 10,000 artículos, sólo en el área de neurociencias. El gran impacto que tuvo este tema se debe a las características emergentes de estas redes.

Las redes cerebrales se encuentran organizadas en redes de mundo pequeño, en donde existe mayor conectividad en nodos vecinos (alto coeficiente de agrupamiento) y la cantidad de pasos que se necesita para llegar de un nodo a

cualquier otro (longitud), es menor que en otro tipo de redes (Figura 6), incluyendo aquéllas en donde las conexiones entre nodos se determinan de manera azarosa (Sporns, 2010).



Figura 6: Comparación gráfica entre tres redes de 12 nodos. En la izquierda, se muestra una red en donde todos los nodos poseen el mismo número y tipo de conexiones (regular). En medio, una red de mundo pequeño y hasta la derecha una red creada de manera estocástica. La red de mundo pequeño posee menor longitud entre un nodo y otro (Bajo L) y un alto coeficiente de agrupamiento (alto C).

Otra de las propiedades emergentes en las redes de mundo pequeño es la existencia de nodos conectores o *hubs*. Estos, poseen mucho más conexiones que el resto de los demás nodos y juegan un papel fundamental en un sistema, ya que son los centros de integración y segregación de la información (Sporns, 2010).

### 1.3 El descubrimiento de la Red de Modo Basal (*Default Mode Network*):

El estudio y el entendimiento de las RSN ha aumentado de manera drástica en los últimos años. Probablemente una de las redes más estudiadas es la red de modo basal, red neuronal por defecto o *Default Mode Network* (DMN). En el 2001, Raichle et al. (Raichle et al., 2001) describieron y dieron el nombre de *Default Mode Network*

al descubrir que en sujetos controles en reposo, el cerebro continúa activándose inclusive en la ausencia total de estímulos. Es la única red que se desactiva cuando se lleva a cabo una tarea (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2004; Damoiseaux et al., 2006) y en estado basal o de reposo, la red presenta mayor actividad (Miller et al., 2009).

Lo que generó el descubrimiento de la DMN es una revolución o “cambio de paradigma” en el campo de las neurociencias (Raichle, 2009). Un nuevo campo surgió el cual, no busca comprender la respuesta del cerebro al ambiente ni mapear el cerebro identificando y delimitando zonas a partir de una tarea, sino comprender de qué manera el cerebro se organiza funcionalmente, cómo integra información y cómo se puede aplicar este conocimiento a campos como la psiquiatría, la genética y las adicciones.

### 1.3.1 *El significado funcional de la DMN*

Dado que todas las regiones de la DMN, además de desactivarse congruentemente cuando el sujeto lleva a cabo una tarea, se traslapan con regiones que se activan al llevar a cabo tareas de memoria autobiográfica (Fair et al., 2008; Christoff et al., 2009), se ha propuesto que la DMN tiene una relación directa con este tipo de procesos. En específico, regiones como el cíngulo posterior y el giro frontal han sido relacionadas con procesos de narrativa interna y autorreferencia (Gusnard et al., 2001), pensamiento independiente de estímulo (Mason et al., 2007), de auto proyección (Buckner y Carroll, 2007) y de teoría de la mente (Spreng y Grady, 2010). Esta conclusión ha sido fuertemente cuestionada ya que se debe tener en claro que el hecho de que exista un traslape en patrones de activación, no quiere decir que el proceso sea el mismo. De igual manera, si una tarea activa una región, no quiere decir que se está llevando a cabo la tarea si la región está activada. A esto se le conoce como el “problema de inferencia reversa” (Poldrack, 2006) y es evidente en la activación de la corteza motora (M1). La corteza motora se activa siempre que el sujeto mueve la mano, pero también se activa cuando el sujeto

permanece inmóvil. Aún mas, la DMN también está presente en la corteza de primates no humanos, concientes, anestesiados (Vincent et al., 2007) y en las primeras etapas de sueño (Fukunaga et al., 2006). Estos estudios parecen indicar que es poco probable que la DMN esté relacionada con procesos autobiográficos y de autorreferencia.

El propósito biológico de esta red parece relacionarse más con la capacidad que tiene el cerebro en estado de reposo, de reorganizar la conectividad funcional bajo las restricciones estructurales existentes (Deco et al., 2011), explicando posiblemente la existencia de asimetrías hemisféricas funcionales de una región, en ausencia de asimetrías estructurales hacia el mismo lado. En dicho estado, el cerebro predice las configuraciones funcionales óptimas ante cualquier estímulo, facilitando el procesamiento de información obtenida del exterior (Deco et al., 2011). Esto es más evidente tomando en cuenta los resultados obtenidos por Vincent et al. (2007), ya que la DMN se encuentra activa aún en primates anestesiados.

### 1.3.2 *Estudio de la DMN*

Generalmente la DMN incluye las regiones del giro prefrontal (GPF), giro cingulado anterior (GCA) y posterior (GCP), el giro parietal lateral (GPL), giro temporal inferior/medio (GTM), así como regiones del precuneus (Fransson y Marrelec, 2008), áreas cerebelares, núcleos talámicos y regiones que se expanden hacia el lóbulo temporal medial (Beckmann et al. 2005; Boly et al. 2008). Si todas estas regiones están descritas como una red, esto quiere decir que todas presentan un grado de congruencia (o correlación) en sus patrones de actividad intrínsecos.

La gran mayoría de la información generada describe la relación de la DMN con desordenes neurológicos (Zhang y Raichle, 2010) como Alzheimer (Greicius et al., 2004; Sorg et al., 2007), Parkinson (van Eimeren et al., 2009), esquizofrenia (Swanson et al., 2011) y autismo (Assaf et al., 2010). Otras aproximaciones incluyen

y estudian la heredabilidad (Glahn et al., 2010), arquitectura funcional común a través de metanálisis (Biswal et al., 2010) y las propiedades de maduración de la red (Fair et al., 2008). Sin embargo, aunque se sabe que el cerebro es asimétrico tanto en forma como en función (Toga y Thompson, 2003) y que muchos estudios reportan dominancia hemisférica de habilidades cognitivas como lenguaje (Tzourio-Mazoyer et al., 2010), percepción musical (Yasui et al., 2009) y funciones somatosensoriales (Jung et al., 2003), muy poco se sabe sobre lateralidad o asimetrías hemisféricas dentro de la DMN.

### 1.3.3 Estudios sobre asimetrías hemisféricas

Tian y colegas (Tian et al., 2011) mostraron a través de rs-fMRI que las propiedades de redes de mundo pequeño tales como el grado y la eficiencia regional de regiones cerebrales de la DMN no son simétricas. En específico, describieron asimetrías hacia el hemisferio izquierdo de estas propiedades en el cíngulo anterior y el giro frontal superior, regiones continuamente reportadas como parte de la DMN (Greicius et al. 2003; Fox y Raichle 2007). Otro estudio (Yan et al., 2009) examinó las diferencias hemisféricas de redes en estado en reposo asociadas con la corteza anterior del cíngulo, reportando dominancias hemisféricas tanto izquierdas como derechas en patrones de conectividad funcional con varias regiones cerebrales. Usando una técnica similar, Liu et al. (Liu et al., 2009) compararon la conectividad funcional entre pares de regiones semillas contra e ipsilaterales describiendo asimetrías hacia la izquierda a lo largo de la línea media cerebral. Aunque estos estudios reportan asimetrías hemisféricas de regiones de la DMN, no parece haber ningún estudio que lo haga de manera directa, comparando la actividad dentro de la DMN en el hemisferio izquierdo contra la del lado derecho.

Dos enfoques robustos que pueden ser utilizados para investigar diferencias en actividad de reposo entre dos grupos son ICA y el algoritmo de regresión dual (Cole et al., 2010). Como fue descrito, ICA estima componentes con máxima independencia estadística identificando regiones cerebrales que muestran fuerte

coherencia temporal en sus fluctuaciones de señal (Filippini et al., 2009). El algoritmo de regresión dual, genera series temporales individuales y mapas espaciales de cada componente para cada sujeto (Beckmann et al., 2005; Cole et al., 2010), permitiendo hacer comparaciones entre grupos o en este caso, entre hemisferios.



#### 1.4 *Objetivos*

Extraer redes de estado en reposo utilizando ICA en tres grupos de sujetos, dos de sujetos diestros y uno de sujetos zurdos.

Identificar la DMN en los tres grupos.

Comparar las propiedades de conectividad funcional entre ambos hemisferios en cada uno de los tres grupos utilizando el algoritmo de regresión dual.

#### 1.5. Hipótesis:

Será posible extraer redes de estado en reposo equivalentes en cada uno de los tres grupos

La DMN será identificada en cada uno de los grupos de acuerdo a su extensión espacial.

Se encontrarán diferencias hemisféricas de las propiedades de conectividad funcional dentro de la DMN. De acuerdo a las propiedades de gráficas encontradas por Tien et al. (Tian et al., 2010), se espera encontrar mayor conectividad en el hemisferio izquierdo.

## 2. Metodología:

### 2.1 Sujetos

En este estudio, fueron utilizados tres grupos de imágenes funcionales en estado de reposo obtenidas de sujetos controles. La preferencia en el uso de las manos de los sujetos fue determinada usando el Inventario de Edimburgo. El grupo 1 (RH-INPRF) consistió de 24 sujetos diestros, el grupo 2 (RH-FCP) de 171 sujetos diestros y el grupo 3 (LH-FCP) de 27 sujetos zurdos. Las características de cada grupo se encuentran descritas en la Tabla 1.

<b>Grupo</b>	<b>No. de Sujetos</b>	<b>Uso de las manos</b>	<b>mujeres/hombres</b>	<b>Promedio edad</b>	<b>Rango de edad</b>
1 (RH-INPRF)	24	Diestros	12 / 12	35.12	19 - 75
2 (RH-FCP)	171	Diestros	105 / 66	21.8	18 - 30
3 (LH-FCP)	27	Zurdos	18 / 27	21.01	18 - 25

Tabla 1: Características demográficas de los grupos utilizados.

Las imágenes del grupo RH-INPRF fueron adquiridas en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF). Las imágenes de los grupos RH-FCP y LH-FCP fueron obtenidas del proyecto *1000 Functional Connectomes Project* ([http://www.nitrc.org/projects/fcon\\_1000/](http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/)) (Biswal et al., 2010) de acceso público. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki de 1964.

### 2.2 Adquisición de imágenes

Las imágenes funcionales del grupo RH-INPRF fueron obtenidas en un escáner de 3 Teslas Philips Achieva (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) usando una secuencia de imagen Eco-Planar single shot con un tiempo de repetición (TR) de

2000 ms y un tiempo de eco (TE) de 35 ms. Se obtuvieron 120 volúmenes de cerebro completo con 34 cortes continuos de 4 mm de espesor y 3 X 3 mm<sup>2</sup> en resolución en plano.

Las imágenes de los grupos RH-FCP y LH-FCP, fueron obtenidas usando una secuencia de imagen Eco-Planar single shot con un TR = 3000 ms y 119 volúmenes de cerebro completo con 47 cortes. En todos los grupos, a los sujetos se les indicó mantener sus ojos cerrados, no pensar en nada en particular y no dormir durante el estudio.

### *2.3 Análisis de datos*

#### *2.3.1 Preprocesamiento de los datos y generación de la DMN en cada grupo*

Los datos de cada grupo fueron analizados de forma independiente usando el software especializado de análisis de imágenes FSL 4.1.6 (Smith et al., 2004). El análisis de los datos de fMRI en estado de reposo (rs-fMRI) fue llevado a cabo usando algoritmos especializados de Análisis de Componentes Independientes llamados MELODIC por sus siglas en inglés (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) (Beckmann et al., 2005). El preprocesamiento incluyó corrección de movimiento, extracción del cerebro utilizando BET (Brain Extraction Tool), suavizado espacial usando un kernel gaussiano de 5 mm y filtrado temporal de paso alto. Dado que las imágenes adquiridas se encuentran en el espacio de cada sujeto, todas fueron registradas y transformadas al espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (*Montreal Neurological Institute*, MNI) usando un algoritmo de registro no lineal de imagen o FNIRT por sus siglas en inglés (FSL's Nonlinear Image Registration Tool).

Los datos preprocesados de cada grupo fueron concatenados temporalmente generando un volumen de datos 4D. Posteriormente, utilizando los algoritmos de MELODIC, los datos fueron segregados en patrones de actividad de reposo representados por componentes independientes de conectividad funcional. Cada componente, representa redes cerebrales de actividad basal. Se identificaron veinte

componentes en el grupo RH-INPRF, 21 en RH-FCP y 25 en LH-FCP. El componente que representa la DMN fue identificado en cada grupo usando como referencia la DMN reportada en otros estudios (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006).

### 2.3.2 Generación de la DMN específica de cada sujeto y comparación hemisférica

Se aplicó un algoritmo de regresión dual para generar patrones temporales de oscilación específicos y mapas de la DMN específicos a cada sujeto (Filippini et al., 2009; Veer et al.). Los mapas sujeto-específico generados fueron volteados sobre el eje de las  $x$  generando componentes espejo (Figura 7).

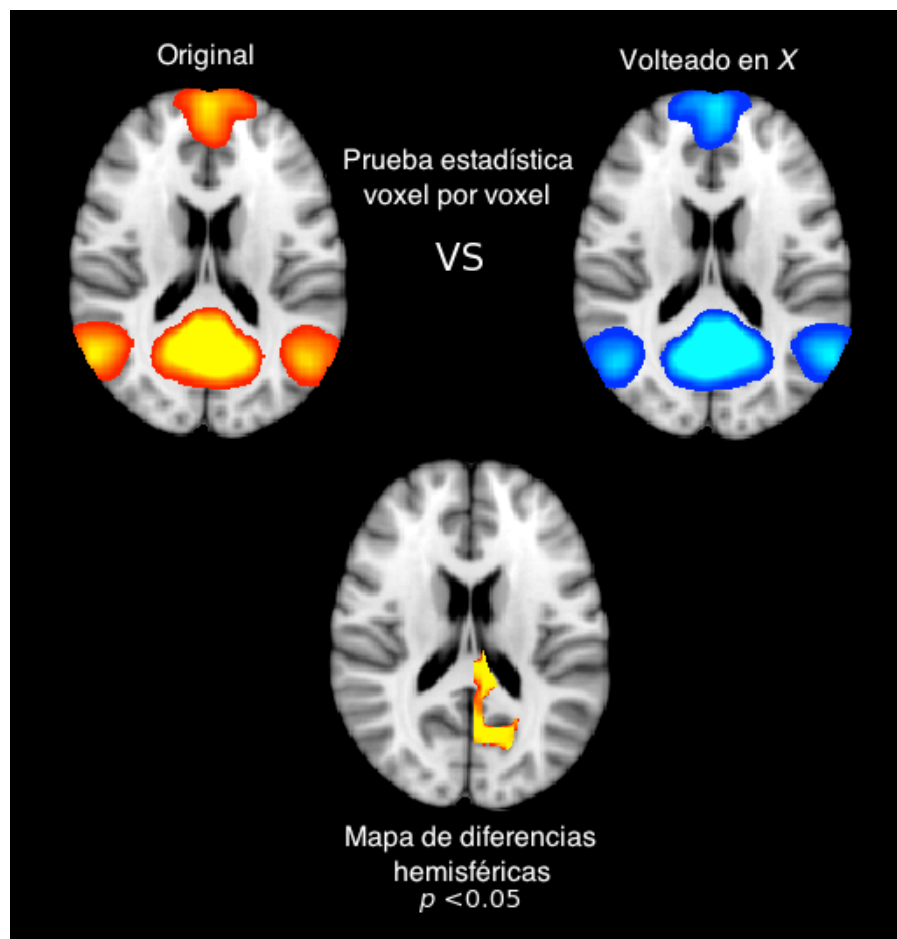


Figura 7: Esquema que resume la metodología empleada en cada grupo para comparar la conectividad funcional de cada hemisferio dentro de la DMN. Los estimados específicos de cada sujeto (Original) son volteados sobre el eje de las  $x$  (Volteado). Después de una prueba estadística voxel por voxel entre los originales y los volteados, se genera un mapa de

diferencias hemisféricas (abajo), que representa las diferencias en conectividad funcional de cada hemisferio de la DMN (en rojo-amarillo). Si se localiza en el hemisferio izquierdo, la conectividad funcional es mayor en el izquierdo que en el derecho y viceversa.

Se realizó una prueba estadística voxel por voxel entre los componentes volteados y los originales y sólo los voxeles que presentaron valores  $p < 0.05$  corregida para múltiples comparaciones fueron considerados como significativos. Esta prueba dio como resultado mapas espaciales caracterizados por diferencias hemisféricas en conectividad funcional para cada uno de los tres grupos. Las diferencias fueron enmascaradas de acuerdo con la DMN de cada grupo y se construyó una DMN común a todos los grupos que representa la intersección de las DMN de cada grupo. Finalmente, se generó un mapa común de diferencias, que representa la intersección de las diferencias de cada uno de los tres grupos. Todas las imágenes están en proyección radiológica (el hemisferio izquierdo está a la derecha de la imagen) y fueron corregistradas al cerebro estándar del MNI.

### 3. Resultados

#### 3.1 *Generación de redes de estado en reposo a través del Análisis de Componentes Independientes*

A través del Análisis de Componentes Independientes, se identificaron diferentes RSN en cada uno de los tres grupos. En la figura 8 se muestran algunas de las redes encontradas en el grupo RH-INPRF. La figura 9, muestra algunas del grupo RH-FCP y en la figura 10, redes del grupo LH-FCP. A partir de la extensión espacial de RSN previamente reportadas (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006), se identificó la red somatosensorial, la visual, sistema dorsal izquierdo y derecho, la red de control ejecutivo, la cerebelar, la de atención y la DMN.

#### 3.2 *Identificación de la DMN*

Se identificó el componente que representa la DMN para cada uno de los grupos. En el grupo RH-INPRF, el giro frontal medial (GFmed), el GCP, el giro cingulado (GC), el giro angular (GA) así como el precuneus, GPL, y el GTM fueron identificados como parte de la DMN. Además de estas regiones, la DMN de los grupos RH-FCP y LH-FCP también se extiende hasta los núcleos talámicos (Figuras 10 y 12).

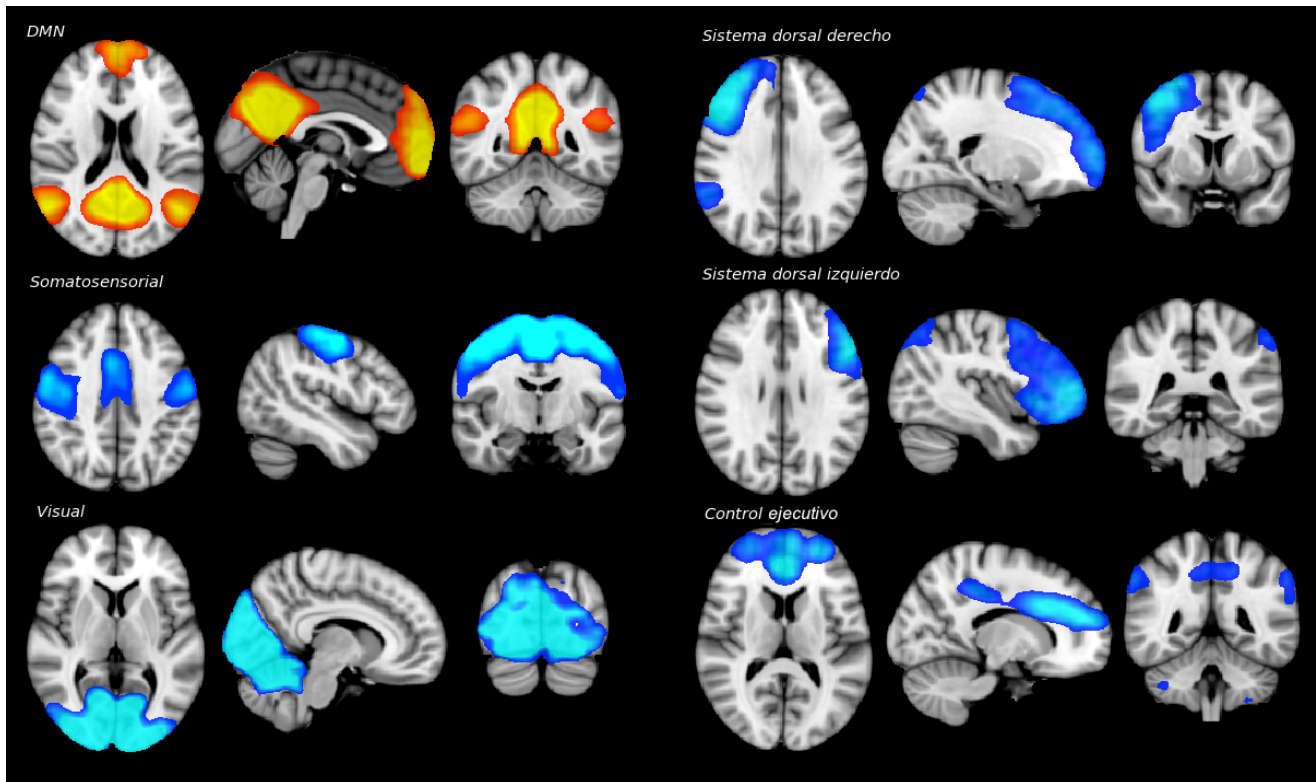


Figura 8: Redes de estado en reposo del grupo RH-INPRF. En azul se muestran 5 de las RSN generadas con MELODIC: La somatosensorial, visual, dorsal derecha, dorsal izquierda y el sistema de control ejecutivo. En rojo, se muestra la DMN. Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.

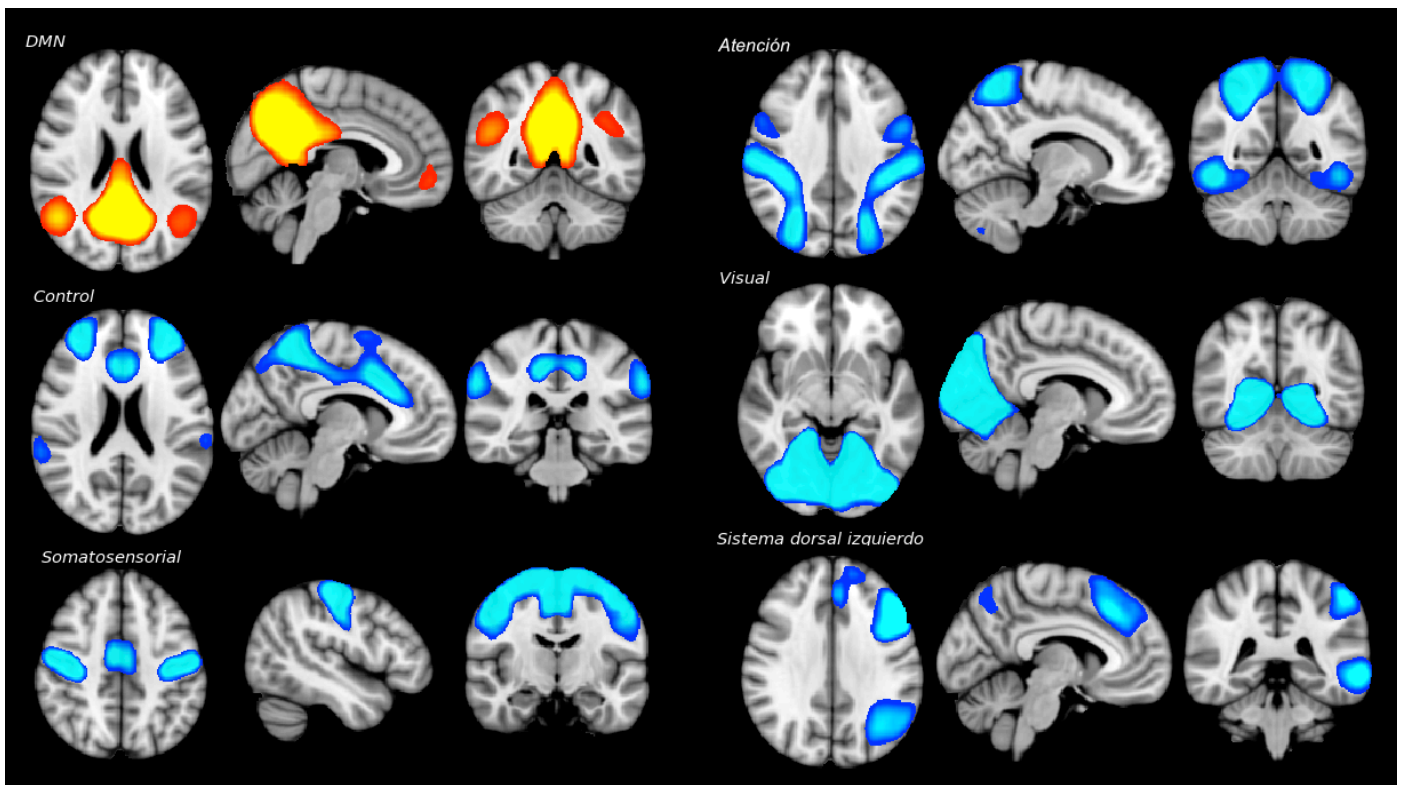


Figura 9: Redes de estado en reposo del grupo RH-FCP. En azul se muestran 5 de las RSN generadas con MELODIC: Sistema de control ejecutivo, somatosensorial, atención, visual y sistema dorsal izquierdo. En rojo, se muestra la DMN. Las imágenes se encuentran en proyección radiológica del espacio estándar MNI.



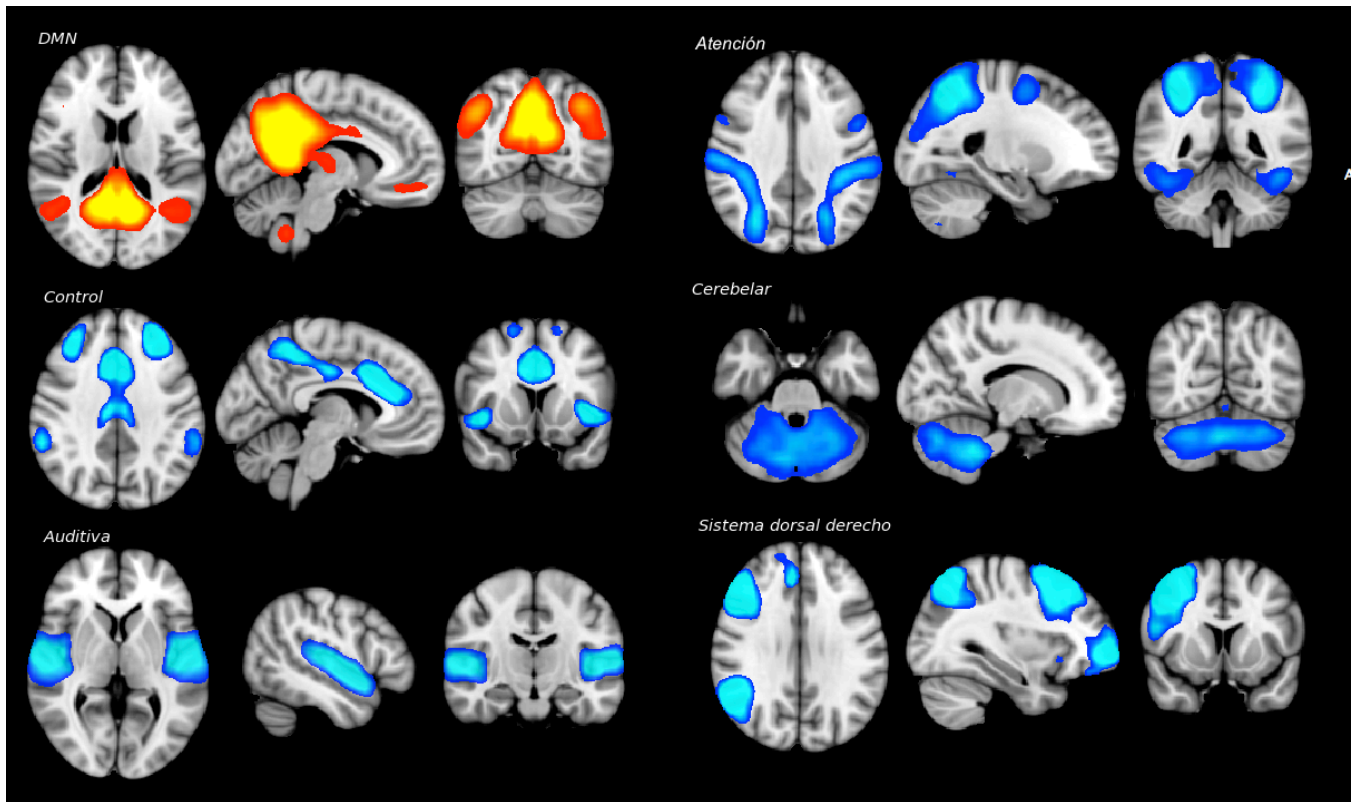


Figura 10: Redes de estado en Reposo del grupo LH-FCP. En azul se muestran 5 de las RSN generadas con MELODIC: Sistema de control ejecutivo, auditiva, atención, cerebelar y sistema dorsal derecho. En rojo, se muestra la DMN. Las imágenes se encuentran en proyección radiológica en el espacio estándar MNI.

### *3.3 Asimetrías hemisféricas hacia la derecha de la DMN*

Las regiones de la DMN que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho fueron observadas solamente en los grupos con sujetos diestros (Figura 11, Tabla 2). El grupo RH-INPRF presentó asimetrías hemisféricas hacia el lado derecho solamente en el giro temporal inferior (GTI), mientras que el grupo RH-FCP presentó asimetrías hemisféricas del lado derecho en el GTM, GFmed, giro frontal superior (GFS), giro frontal medio (GFmedio), GCP, el giro fusiforme y el precuneus (Figura 11).

### *3.4 Asimetrías hemisféricas hacia la izquierda de la DMN*

Las asimetrías hacia la izquierda, fueron más consistentes que las asimetrías hacia la derecha. A comparación del hemisferio derecho, se observó mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en todos los grupos. Las coordenadas de máximos locales de éstos mapas de diferencias se muestran en la Tabla 2, mientras que los mapas espaciales correspondientes en la Figura 11. El grupo RH-INPRF mostró mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en GFmed, GC, giro occipital superior (GOS), GA, giro temporal superior (GTS), lóbulo parietal inferior (LPinf) y en el precuneus (Figura 11). El grupo RH-FCP presentó asimetrías hacia el lado izquierdo en culmen, GFmed, GCP, GOS, lóbulo parietal inferior/superior, en el tálamo y en el precuneus (Figura 11). Por su parte, en el grupo LH-FCP se observaron asimetrías hacia el hemisferio izquierdo en el GCP, el tálamo, y precuneus (Figura 12).

### *3.5 Asimetrías comunes en todos los grupos*

Las regiones de la DMN común incluyen el GCP, GTM, GFmed, y GCA. La comparación hemisférica de esta red generó diferencias que representan diferencias consistentes y comunes en los tres grupos. De éstas, se observaron asimetrías hacia el hemisferio

izquierdo y se encuentran presentes en el GCP, el GC y el precuneus (Figura 13, Tabla 2).

Asimetría Hemisférica	Lóbulo	Región/Giro	Área de Brodmann	x (mm)	y (mm)	z (mm)	1-p
<b>RH-INPRF</b>							
Izq > Der	Frontal	Giro Frontal medial	11	-7	54	-14	0.996
		Giro Frontal medial	9	-2	50	27	0.980
	Límbico	Giro Cingulado	31	-2	-38	28	0.996
	Occipital	Giro Occipital Superior	19	-46	-80	34	0.998
	Parietal	Giro Angular	39	-58	-62	39	0.994
		Giro Precuneus	7	-5	-61	53	0.989
		Lóbulo Parietal Inferior	40	-50	-65	49	0.961
	Temporal	Giro Temporal Superior	39	-62	-61	22	0.978
		Giro Temporal Superior	39	-61	-62	25	0.965
	Der > Izq	Temporal	Giro Temporal Inferior	20	50	-6	-28
<b>RH-FCP</b>							
Izq > Der	Anterior	Culmen	*	-27	-38	-15	0.992
	Frontal	Giro Frontal medial	10	-6	47	-5	0.992
		Lóbulo Paracentral	31	-1	-30	47	0.992
	Límbico	Giro Cingulado Posterior	31	-2	-57	25	0.995
	Occipital	Giro Occipital Superior	19	-38	-85	33	0.995
	Parietal	Precuneus	19	-30	-81	37	0.995
		Precuneus	7	-26	-81	49	0.995
	Lóbulo Parietal Inferior	Lóbulo Parietal Inferior	7	-45	-69	50	0.99
		Lóbulo Parietal Superior	7	-13	-73	60	0.99
	Sublobular	Tálamo	*	-10	-21	12	0.993
Der > Izq	Anterior	Culmen	*	6	-46	4	0.993
	Frontal	Giro Frontal medial	10	10	47	16	0.995
		Giro Frontal medio	8	30	15	43	0.995
	Límbico	Giro Cingulado Posterior	29	6	-49	5	0.994
	Occipital	Cuneus	18	2	-81	29	0.995
	Parietal	Precuneus	7	2	-45	48	0.995
	Temporal	Giro Temporal Medio	21	57	-2	-25	0.991
		Giro Fusiforme	20	57	-9	-24	0.995
		Giro Temporal Medio	39	50	-65	20	0.995
	<b>LH-FCP</b>						
Izq > Der	Parietal	Precuneus	7	-10	-53	37	0.999
	Sublobular	Tálamo	*	-13	-17	8	0.997
		Tálamo	*	-14	-17	5	0.997
		Tálamo	*	-10	-26	13	0.995
<b>Común</b>							
Izq > Der	Límbico	Giro Cingulado Posterior	30	-11	-63	9	0.995
		Giro Cingulado	31	-2	-30	40	0.995
		Giro Cingulado Posterior	23	-5	-45	24	0.994
		Giro Cingulado Posterior	31	-10	-66	16	0.987
	Parietal	Precuneus	7	-10	-53	36	0.995

Tabla 2: Coordenadas de máximos locales ( $1 - p$  corregida) de las regiones de la DMN que presentan asimetrías hemisféricas en conectividad funcional para los grupos RH-INRF, RH-FCP y LH-FCP. El grupo extra (Común) representa las regiones en donde se encontraron asimetrías hemisféricas comunes. Izq > Der: Mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo. Der > izq: Mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el sistema de coordenadas MNI.

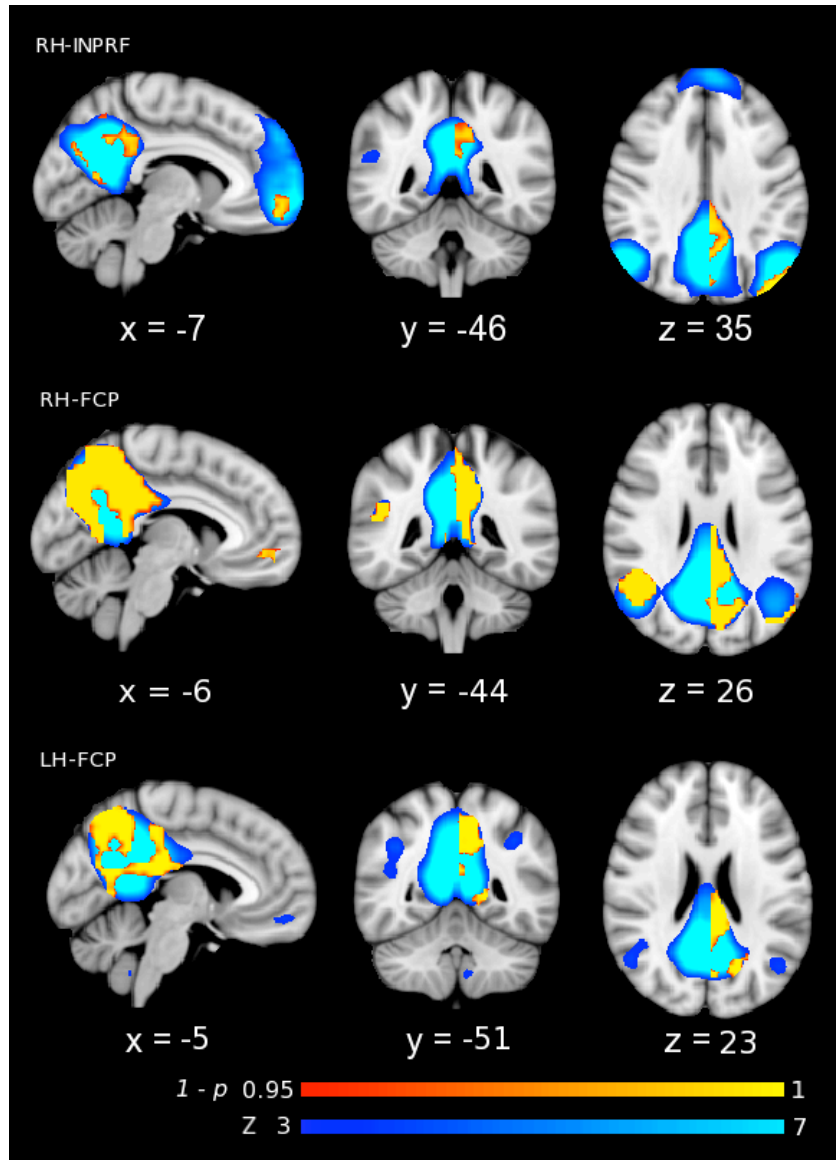


Figura 11: La DMN de cada grupo se muestra en azul. En rojo-amarillo, las asimetrías hemisféricas en conectividad funcional ( $p < 0.05$ , corregida). Mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo se encuentra representada por cúmulos de voxels en el hemisferio izquierdo. Mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho representada por cúmulos de voxels en el hemisferio derecho. Las coordenadas están en milímetros en el espacio estándar MNI y la imagen se encuentra en proyección radiológica.

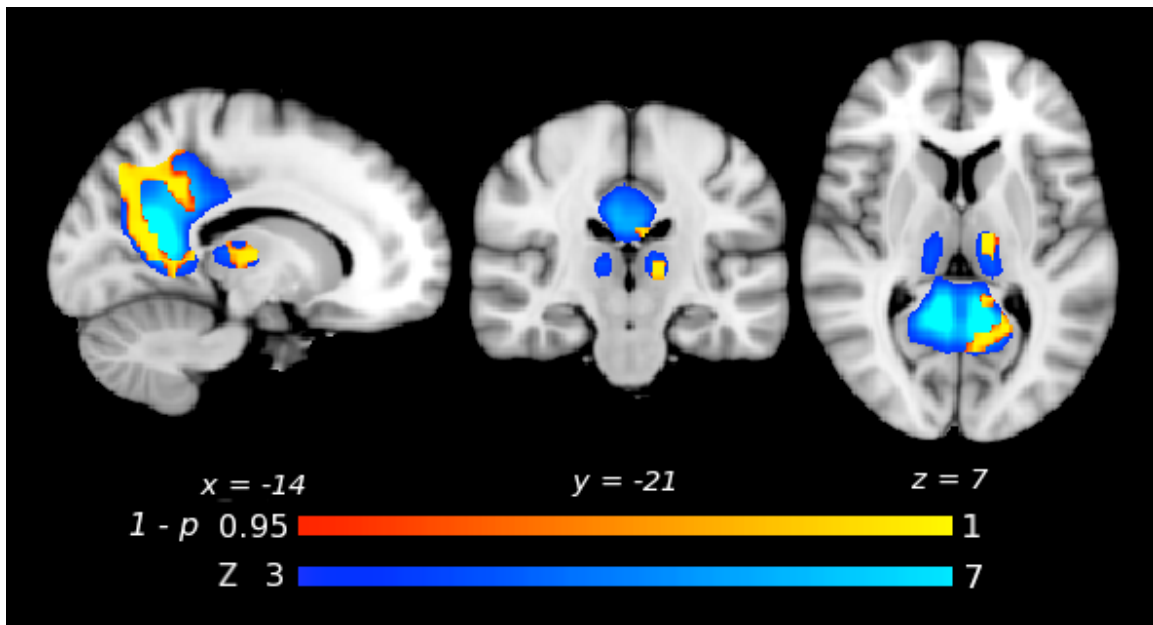


Figura 12: Asimetrías hemisféricas de conectividad funcional en la DMN del grupo LH-FCP en el GPC y el tálamo. La DMN en azul. Las diferencias se muestran en rojo-amarillo ( $p < 0.05$ , corregida). Mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo representada por racimos de voxeles en el hemisferio izquierdo. Proyección radiológica en espacio estándar. Las coordenadas se encuentran en milímetros del sistema MNI.

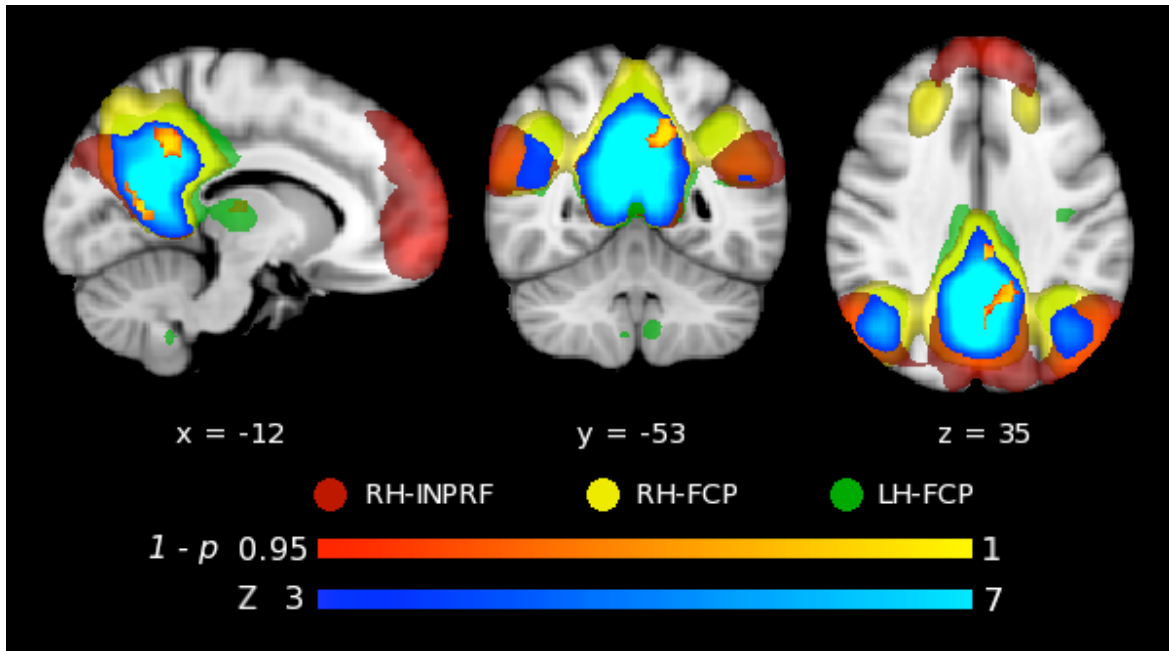


Figura 13: La DMN de cada grupo. El grupo RH-INPRF se muestra en rojo, grupo RH-FCP en amarillo y el grupo LH-FCP en verde. Los voxeles de la DMN común (intersección de la DMN de todos los grupos) se muestran en azul. En rojo-amarillo se encuentran las asimetrías comunes en conectividad funcional (intersección de las diferencias significativas de todos los grupos). Mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo representado por voxeles en el hemisferio izquierdo. Las coordenadas están en milímetros del sistema de coordenadas MNI, en espacio estándar MNI.

#### 4. **Discusión:**

Los resultados generados en este trabajo apoyan la idea que la conectividad funcional de la Red de Modo Basal o *Default Mode Network* no se encuentra distribuida de manera equitativa en los hemisferios cerebrales. Usando un Análisis de Componentes Independientes y el algoritmo de regresión dual, fue posible identificar asimetrías hemisféricas de conectividad funcional dentro de la DMN en sujetos zurdos y diestros. Las asimetrías en el GFmed, GFmedio y giros temporales fueron observadas únicamente en grupos con sujetos diestros. Se observó mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en los núcleos talámicos en los grupos RH-FCP y LH-FCP. El GCP y el precuneus mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo al combinar los resultados de los tres grupos.

##### 4.1 *Asimetrías hacia la derecha*

Sólo en grupos con sujetos diestros (RH-INPRF y RH-FCP) se presentó mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho. Esta asimetría fue observada en el GTM, GTI y regiones parietales, que son las regiones presentando asimetría hacia la derecha más extensa (Figura 10). Esta asimetría fue más prominente en el grupo RH-FCP con 171 sujetos, en donde el rango de edad es más pequeño y está conformado por adultos jóvenes (Tabla 1). Tian et al. (Tian et al., 2011) reportan asimetrías hacia la derecha en el GTI y el GTS en propiedades de redes de mundo pequeño. Otros estudios (Watkins et al., 2001; Luders et al., 2006) también reportan asimetrías hacia la derecha en propiedades estructurales como volumen de materia gris y grosor cortical para las regiones reportadas en el presente estudio. Sin embargo, contrastando las asimetrías hacia la derecha en conectividad funcional encontradas aquí en el giro frontal medio y medial, Luders y colegas (Luders et al., 2006) encontraron asimetrías hacia la izquierda del grosor cortical en el giro frontal medio y medial, poniendo en evidencia que no necesariamente asimetrías estructurales implican asimetrías funcionales. Todas las demás regiones de la DMN que mostraron mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho fueron



observadas solamente en el grupo RH-FCP (Tabla 2), aunque estas asimetrías son apenas visibles comparadas con aquéllas observadas en regiones del giro temporal (Figura 10).

El tamaño de la muestra en el grupo RH-FCP es mucho más grande y el intervalo de edad más uniforme que el del grupo RH-INPRF (Tabla 1), lo cual podría explicar por qué se presentaron más asimetrías hacia la derecha en el grupo RH-FCP. Es importante recalcar que aunque se presentaron asimetrías hacia la derecha en el GCP, cuneus y precuneus, todas ellas están restringidas a voxels cercanos a la cisura interhemisférica, lo cual podría causar contaminación de señal entre hemisferios (Yan et al., 2009).

#### *4.2 Asimetrías hacia la izquierda*

En todos los grupos se observaron asimetrías hemisféricas hacia la izquierda. Se encontró mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en el GFmedio, GC, GOS, LPinf y precuneus en los dos grupos de sujetos diestros (RH-INPRF y RH-FCP). De estas regiones, se han reportado asimetrías hacia la izquierda del grosor cortical en el GFmedio, GC, GFmed y el LPinf (Luders et al., 2006). También se han reportado asimetrías funcionales hacia la izquierda de propiedades de redes de mundo pequeño en el GFmedio y el GC (Tian et al., 2011). Usando rs-fMRI Liu et al (Liu et al., 2009) reportan que las regiones con mayor grado de lateralización funcional hacia la izquierda se encuentran “a lo largo de la cisura interhemisférica”, que son precisamente las regiones que presentaron asimetrías hacia la izquierda en este estudio (Tabla 2).

Además de esto, se observó mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo en los núcleos talámicos en el grupo RH-FCP (Tabla 2) y más claramente en el grupo LH-FCP (Figura 11, Tabla 2). Hasta ahora, parece no haber estudios que reporten y describan asimetrías funcionales en el tálamo usando técnicas de neuroimagen. No se apreciaron asimetrías de ningún tipo en regiones frontales ni temporales en el

grupo con sujetos zurdos (LH-FCP), a pesar de que la DMN de este grupo se extiende a estas regiones (Figura 10). Szaflarski et al (Szaflarski et al., 2002) mostraron que la lateralización del lenguaje en sujetos control zurdos y ambidiestros es diferente que en sujetos control diestros, indicando diferencias en asimetrías hemisféricas entre sujetos zurdos y sujetos diestros también reportadas por Pujol et al (Pujol et al., 1999).

#### *4.3 Asimetrías consistentes hacia la izquierda del GCP y el precuneus*

Las únicas regiones que presentaron consistentemente asimetrías en conectividad funcional en todos los grupos fueron el giro cingulado posterior y el precuneus, mostrando mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo (Figura 12, Tabla 2). Estos resultados podrían indicar que el cíngulo/precuneus posterior izquierdo posee una dominancia hemisférica izquierda universal que se presenta en amplios rangos de edad y la preferencia en el uso de las manos no representa un sesgo. Es interesante notar que Tomasi y Volkow (Tomasi y Volkow, 2010), llevando a cabo meta-análisis de datos del *1000 Functional Connectome Project*, encontraron entre un grupo grande de regiones cerebrales, que el cíngulo/precuneus posterior es la región que exhibe mayor densidad local de conectividad funcional (*local functional connectivity density lFCD*) y que en términos de redes es el “nodo conector más prominente” del cerebro humano. Además, todas las regiones de la DMN, incluyendo el cíngulo/precuneus posterior, son nodos conectores (Hagmann et al., 2008).

#### *4.4 Relación entre conectividad funcional y estructural*

##### *4.4.1 Asimetrías estructurales como indicadores de asimetrías funcionales*

Existe fuerte evidencia que soporta la idea que la conectividad funcional refleja conectividad estructural (Greicius et al., 2009; Deco et al., 2011) y como señalado

anteriormente, muchas de las regiones que presentaron asimetrías en este estudio han presentado asimetrías estructurales en estudios previos (Watkins et al., 2001; Luders et al., 2006). Por ejemplo, en el presente trabajo, al igual que por Tian et al. (Tian et al., 2011), se reportaron asimetrías funcionales hacia la izquierda en el GCP. De igual manera, ha sido reportado que el volumen de materia gris y la organización estructural cerebral general es mayor en el GCP izquierdo que en el derecho (Paus et al., 1996; Iturria-Medina et al., 2011).

Por otro lado, los resultados reportados en el presente trabajo parecen indicar que la existencia de asimetrías estructurales no necesariamente implican asimetrías funcionales. Por ejemplo, Luders y colegas (Luders et al., 2006) encontraron asimetrías hacia la izquierda del grosor cortical de estas mismas regiones, aunque un estudio reciente reporta la existencia de asimetrías hacia la izquierda del giro frontal medio tanto en sujetos control, como en pacientes con esquizofrenia (Swanson et al., 2011). Así, la conectividad funcional podría generarse bajo restricciones estructurales, aunque esta no depende únicamente del grosor cortical ya que si este fuera el caso, el grosor cortical sería un buen indicador de la existencia de conectividad funcional en una región.

#### *4.4.2 Conectividad anatómica y funcional entre las regiones de la DMN*

La DMN y otras RSN exhiben patrones de oscilación estocásticos pero congruentes entre los nodos de cada red. El hecho de que las oscilaciones estocásticas presenten una fuerte grado de correlación, sugiere que existen conexiones anatómicas entre dichos nodos. Así, si existen conexiones estructurales directas entre dos regiones, también existe conectividad funcional entre las mismas regiones (Deco et al., 2011). Aunque esto no es cierto para el caso inverso, ya que se ha observado conectividad funcional en ausencia de conectividad estructural directa (Koch et al., 2002). En específico en la DMN, tractos axonales conectan el cíngulo posterior y el precuneus con la corteza prefrontal medial y los lóbulos temporales mediales. Sin embargo, no existen tractos que conecten la corteza prefrontal medial con los lóbulos temporales

mediales (Greicius et al., 2009). La existencia de asimetrías hemisféricas funcionales descritas aquí y en otros estudios (Yan et al., 2009; Tian et al., 2011; Swanson et al., 2011), la existencia de conectividad funcional en ausencia de conectividad anatómica directa y la baja confiabilidad en *test-retest* que presenta la conectividad funcional (Honey et al., 2009), sugiere que la actividad de redes funcionales como la DMN, se encuentra configurada bajo el esqueleto estructural, pero no depende únicamente de este.

#### 4.5 Independencia hemisférica de la DMN

Algunos estudios parecen indicar que los mecanismos por los cuales se generan oscilaciones intrínsecas en cada lado de la DMN son independientes. Estos, utilizan un método llamado correlación parcial para simular una lesión cerebral al remover la contribución de señal de una región de interés específica (Zhang et al., 2008; Fransson y Marrelec, 2008). Al simular matemáticamente una lesión de la corteza parietal lateral derecha, removiendo la contribución de esta región, Zhang y Raichle (Zhang y Raichle, 2010) reconstruyeron parcialmente la DMN a través de una región semilla en la corteza parietal lateral izquierda ya que solo los componentes del lado izquierdo fueron observados, indicando que la eliminación de la señal de un lado de la DMN no es suficiente para remover la señal de toda la red y existe una independencia funcional de cada hemisferio (Fig. 14, A). De manera similar, al llevar a cabo una callosotomía (corte del cuerpo caloso), muchas RSN incluyendo la DMN pierden la capacidad de sincronizar la actividad intrínseca entre hemisferios (Johnson et al., 2008) (Fig. 14, B).

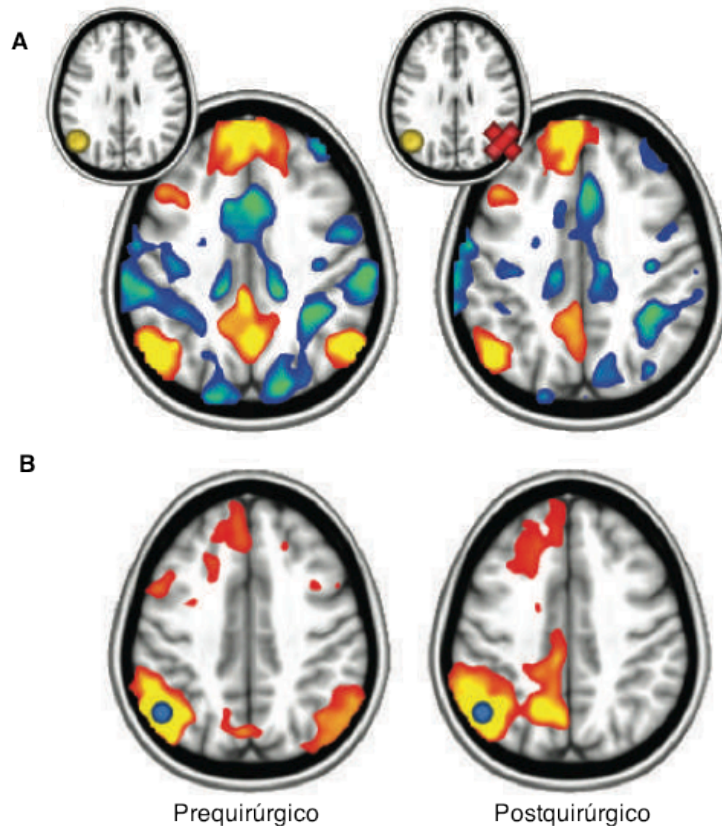


Figura 14: Generación parcial de la DMN. A: Después generar la DMN a través de una región semilla en la corteza lateral parietal izquierda (círculo amarillo), se elimina la contribución de la señal de la corteza lateral parietal derecha (cruz roja) y se reconstruye la DMN de manera parcial. B: De igual manera se muestra el resultado de general la DMN antes y después de la collosotomía en donde la DMN es nuevamente parcialmente reconstruida (Imagen modificada de Zhang y Raichle, 2010).

Además, existen menos conexiones anatómicas directas entre regiones contralaterales que ipsilaterales dentro de regiones de la DMN (Yan et al., 2009) . Estos estudios dejan en claro que existe independencía funcional y estructural entre ambos lados de la DMN. Sin embargo, la sincronización de la señal se debe de llevar a cabo por algún otro mecanismo, ya que todas las regiones, incluyendo interhemisféricas, presentan alto grado de correlación.

#### 4.6 Posibles aplicaciones clínicas de las asimetrías funcionales de la DMN

Una gran ventaja que tiene el estudio de la DMN, es que no se necesita llevar a cabo ninguna tarea para llevar a cabo comparaciones entre grupos. Desde un punto de vista clínico, la DMN se ha convertido en una manera confiable de caracterizar y localizar diferencias en conectividad funcional y utilizarlas como biomarcadores de anomalías de conectividad funcional en un gran número de trastornos psiquiátricos (Fransson y Marrelec, 2008). Por ejemplo se ha demostrado que las oscilaciones intrínsecas del precuneus/cíngulo posterior son alteradas en pacientes con esquizofrenia (Bluhm et al., 2007), mientras que la conectividad funcional de esta misma región con otras de la DMN es alterada en pacientes con autismo (Kennedy y Courchesne, 2008).

De manera similar Swanson y colaboradores (2011), demostraron que las asimetrías funcionales de la DMN son diferentes en pacientes con esquizofrenia que en sujetos control. Describieron asimetrías hacia la izquierda del GFS en ambos grupos y asimetrías hacia la izquierda en el cuneus y el GTM en pacientes controles. En pacientes con esquizofrenia, observaron asimetrías hacia la derecha en el cíngulo posterior y el giro cingulado. Estos resultados parecen indicar que la DMN en pacientes con esquizofrenia, presenta diferente grado de lateralización que en sujetos controles. Esto es evidente en el cíngulo posterior y el giro cingulado, ya que ellos reportan asimetrías hacia la derecha de estas regiones en pacientes con esquizofrenia, mientras que en el presente y otros trabajos (Tian et al. 2010), se observaron asimetrías hacia la izquierda. Más aún, las diferencias entre los sujetos control y pacientes con esquizofrenia (y otros trastornos psiquiátricos), podrían servir como biomarcadores en reposo de trastornos psiquiátricos. Así, se podrían hacer diagnósticos *a priori* del estado del paciente, observando las diferencias de lateralidad en la DMN contrastadas con las diferencias de lateralidad en sujetos control.

## 5. Conclusión:

En resumen, el presente estudio brinda evidencia que la conectividad funcional dentro de la red de modo basal o *Default Mode Network*, no está distribuida de manera equivalente en los hemisferios cerebrales. Para ello, se extrajeron diferentes redes de estado en reposo utilizando el Análisis de Componentes Independientes. Se identificó la *Default Mode Network* y se compararon las propiedades de conectividad funcional de la DMN entre ambos hemisferios utilizando el algoritmo de regresión dual.

Aunque muchas regiones no presentaron asimetrías consistentes en todos los grupos, el cíngulo/precuneus posterior presentó asimetrías hacia la izquierda en todos los grupos, indicando la existencia de una dominancia hemisférica de conectividad funcional en esta región incluso entre sujetos zurdos y diestros. Dichas asimetrías se presentan incluso en la ausencia de asimetrías hemisféricas estructurales y son alteradas en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el autismo, por lo cual podrían utilizarse como posibles biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos. Los descubrimientos de este y otros estudios, dejan en claro la existencia de una asimetría funcional de la DMN.

## 6. Referencias:

Achard, S., R. Salvador, B. Whitcher, J. Suckling, y E. Bullmore. 2006. A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. *J. Neurosci.* 26:63-72.

Ames, A. 2000. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 34:42-68.

Assaf, M., K. Jagannathan, V.D. Calhoun, L. Miller, M.C. Stevens, R. Sahl, J.G. O'Boyle, R.T. Schultz, y G.D. Pearlson. 2010. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage.* 53:247-256.

Attwell, D., y S.B. Laughlin. 2001. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21:1133-1145.

Beckmann, C.F., M. DeLuca, J.T. Devlin, y S.M. Smith. 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 360:1001-1013.

Biswal, B., F.Z. Yetkin, V.M. Haughton, y J.S. Hyde. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 34:537-541.

Biswal, B.B., M. Mennes, X. Zuo, S. Gohel, C. Kelly, S.M. Smith, C.F. Beckmann, J.S. Adelstein, R.L. Buckner, S. Colcombe, A. Dogonowski, M. Ernst, D. Fair, M. Hampson, M.J. Hoptman, J.S. Hyde, V.J. Kiviniemi, R. Kötter, S. Li, C. Lin, M.J. Lowe, C. Mackay, D.J. Madden, K.H. Madsen, D.S. Margulies, H.S. Mayberg, K. McMahon, C.S. Monk, S.H. Mostofsky, B.J. Nagel, J.J. Pekar, S.J. Peltier, S.E. Petersen, V. Riedl, S.A.R.B. Rombouts, B. Rypma, B.L. Schlaggar, S. Schmidt, R.D. Seidler, G.J. Siegle, C. Sorg, G. Teng, J. Veijola, A. Villringer, M. Walter, L. Wang, X. Weng, S. Whitfield-Gabrieli, P. Williamson, C. Windischberger, Y. Zang, H. Zhang, F.X. Castellanos, y M.P. Milham. 2010. Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:4734-4739.

Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RWJ, Théberge J, Schaefer B y Williamson P. 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 33:1004-1012.

Boly, M., C. Phillips, L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse, M. Schabus, T.T. Dang-Vu, G. Moonen, R. Hustinx, P. Maquet, y S. Laureys. 2008. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann. N. Y.*



*Acad. Sci.* 1129:119-129.

Buckner RL y DC Carroll. 2007. Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci.* 11:49-57.

Calhoun, V.D., J. Liu, y T. Adali. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage.* 45:S163-172.

Christoff, K., A.M. Gordon, J. Smallwood, R. Smith, y J.W. Schooler. 2009. Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 106:8719 -8724.

Cole, D.M., S.M. Smith, y C.F. Beckmann. 2010. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci.* 4:8.

Dale, A.M., A.K. Liu, B.R. Fischl, R.L. Buckner, J.W. Belliveau, J.D. Lewine, y E. Halgren. 2000. Dynamic Statistical Parametric Mapping: Combining fMRI and MEG for High-Resolution Imaging of Cortical Activity. *Neuron.* 26:55-67.

Damoiseaux, J.S., S.A.R.B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C.J. Stam, S.M. Smith, y C.F. Beckmann. 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 103:13848 -13853.

Debener, S., M. Ullsperger, M. Siegel, y A.K. Engel. 2006. Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences.* 10:558-563.

Deco, G., V.K. Jirsa, y A.R. McIntosh. 2011. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 12:43-56.

van Eimeren, T., O. Monchi, B. Ballanger, y A.P. Strafella. 2009. Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* 66:877-883.

Fair, D.A., A.L. Cohen, N.U.F. Dosenbach, J.A. Church, F.M. Miezin, D.M. Barch, M.E. Raichle, S.E. Petersen, y B.L. Schlaggar. 2008. The maturing architecture of the brain's default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 105:4028 -4032.

Filippini, N., B.J. MacIntosh, M.G. Hough, G.M. Goodwin, G.B. Frisoni, S.M. Smith, P.M. Matthews, C.F. Beckmann, y C.E. Mackay. 2009. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- $\epsilon$ 4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 106:7209 -7214.

Fox, M.D., y M.E. Raichle. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 8:700-711.

Fransson, P., y G. Marrelec. 2008. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a

pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*. 42:1178-1184.

Fukunaga, M., S. Horovitz, P. Vangelder, J. Dezwart, J. Jansma, V. Ikonomidou, R. Chu, R. Deckers, D. Leopold, y J. Duyn. 2006. Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magnetic Resonance Imaging*. 24:979-992.

Glahn, D.C., A.M. Winkler, P. Kochunov, L. Almasry, R. Duggirala, M.A. Carless, J.C. Curran, R.L. Olvera, A.R. Laird, S.M. Smith, C.F. Beckmann, P.T. Fox, y J. Blangero. 2010. Genetic control over the resting brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107:1223 -1228.

Gore, J.C. 2003. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J. Clin. Invest*. 112:4-9.

Greicius, M.D., B. Krasnow, A.L. Reiss, y V. Menon. 2003. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100:253 -258.

Greicius, M.D., G. Srivastava, A.L. Reiss, y V. Menon. 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 101:4637 -4642.

Greicius, M.D., K. Supekar, V. Menon, y R.F. Dougherty. 2009. Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cerebral Cortex*. 19:72 -78.

Gusnard, D.A, E. Akbudak, G.L. Shulman y M.E. Raichle. 2001. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 98:4259-4264.

Hagmann, P., L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C.J. Honey, V.J. Wedeen, y O. Sporns. 2008. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*. 6:e159.

Heeger, D.J., y D. Ress. 2002. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*. 3:142-151.

Honey, C.J., O. Sporns, L. Cammoun, X. Gigandet, J.P. Thiran, R. Meuli, y P. Hagmann. 2009. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 106:2035-2040.

Iturria-Medina, Y., A. Pérez Fernández, D.M. Morris, E.J. Canales-Rodríguez, H.A. Haroon, L. García Pentón, M. Augath, L. Galán García, N. Logothetis, G.J.M. Parker, y L. Melie-García. 2011. Brain hemispheric structural efficiency and interconnectivity

- rightward asymmetry in human and nonhuman primates. *Cereb. Cortex.* 21:56-67.
- Johnston, J.M, SN. Vaishnavi, MD. Smyth, D. Zhang, BJ. He, JM. Zempel, JS Shimony, AZ Snyder, ME Raichle. 2008. Loss of resting interhemispheric functional connectivity after complete section of the corpus callosum. *J. Neurosci.* 28:6453–6458 .
- Jung, P., U. Baumgärtner, T. Bauermann, W. Magerl, J. Gawehn, P. Stoeter, y R. Treede. 2003. Asymmetry in the human primary somatosensory cortex and handedness. *Neuroimage.* 19:913-923.
- Kennedy, D.P y Courchesne E. 2008. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage* 39:1877-1885.
- Koch, M.A., D.G. Norris, y M. Hund-Georgiadis. 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 16:241-250.
- Lee, J.H., R. Durand, V. Gradinaru, F. Zhang, I. Goshen, D. Kim, L.E. Fenno, C. Ramakrishnan, y K. Deisseroth. 2010. Global and local fMRI signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. *Nature.* 465:788-792.
- Liu, H., S.M. Stufflebeam, J. Sepulcre, T. Hedden, y R.L. Buckner. 2009. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 106:20499 -20503.
- Logothetis, N.K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, y A. Oeltermann. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 412:150-157.
- Logothetis, N.K. 2003. The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal. *J. Neurosci.* 23:3963-3971.
- Logothetis, N.K. 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature.* 453:869-878.
- Logothetis, N.K., Y. Murayama, M. Augath, T. Steffen, J. Werner, y A. Oeltermann. 2009. How not to study spontaneous activity. *NeuroImage.* 45:1080-1089.
- Luders, E., K.L. Narr, P.M. Thompson, D.E. Rex, L. Jancke, y A.W. Toga. 2006. Hemispheric asymmetries in cortical thickness. *Cereb. Cortex.* 16:1232-1238.
- Mason, M.F., M.I Norton, J.D Van Horn, D.M Wegner, S.T Grafton y C.N Macrae. 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315:393-395.
- Menon, V., y D. Levitin. 2005. The rewards of music listening: Response and

physiological connectivity of the mesolimbic system. *NeuroImage*. 28:175-184.

Miller, K.J., K.E. Weaver, y J.G. Ojemann. 2009. Direct electrophysiological measurement of human default network areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 106:12174 -12177.

Ogawa, S., T.M. Lee, A.R. Kay, y D.W. Tank. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:9868-9872.

Pauling, L., y C.D. Coryell. 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 22:210-216.

Paus, T., N. Otaky, Z. Caramanos, D. MacDonald, A. Zijdenbos, D. D'Avirro, D. Gutmans, C. Holmes, F. Tomaiuolo, y A.C. Evans. 1996. In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J. Comp. Neurol.* 376:664-673.

Pujol, J., J. Deus, J.M. Losilla, y A. Capdevila. 1999. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*. 52:1038.

Raichle, M.E., A.M. MacLeod, A.Z. Snyder, W.J. Powers, D.A. Gusnard, y G.L. Shulman. 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98:676-682.

Raichle, M.E., y M.A. Mintun. 2006. Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 29:449-476.

Raichle, M.E. 2009. A Paradigm Shift in Functional Brain Imaging. *J. Neurosci.* 29:12729-12734.

Raichle, M.E. 2010. Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences*. 14:180-190.

Romo, R., C.D. Brody, A. Hernandez, y L. Lemus. 1999. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature*. 399:470-473.

Shulman, R.G., F. Hyder, y D.L. Rothman. 2001. Cerebral energetics and the glycogen shunt: Neurochemical basis of functional imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 98:6417 -6422.

Smith, S.M., M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R.K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, y P.M. Matthews. 2004. Advances in

functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 23:S208-S219.

Sorg, C., V. Riedl, M. Mühlau, V.D. Calhoun, T. Eichele, L. Läer, A. Drzezga, H. Förstl, A. Kurz, C. Zimmer, y A.M. Wohlschläger. 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 104:18760 -18765.

Sporns, O. 2010. *Networks of the Brain*. 1st ed. The MIT Press.

Spreng, R.N y C.L Grady. 2010. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci* 22:1112-1123.

Swanson, N., T. Eichele, G. Pearlson, K. Kiehl, Q. Yu, y V.D. Calhoun. 2011. Lateral differences in the default mode network in healthy controls and patients with schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 32:654-664.

Szaflarski, J.P., J.R. Binder, E.T. Possing, K.A. McKiernan, B.D. Ward, y T.A. Hammeke. 2002. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology*. 59:238-244.

Tian, L., J. Wang, C. Yan, y Y. He. 2011. Hemisphere- and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. *Neuroimage*. 54:191-202.

Toga, A.W., y P.M. Thompson. 2003. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*. 4:37-48.

Tomasi, D., y N.D. Volkow. 2010. Functional connectivity density mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:9885-9890.

Tzourio-Mazoyer, N., L. Petit, A. Razafimandimby, F. Crivello, L. Zago, G. Jobard, M. Joliot, E. Mellet, y B. Mazoyer. 2010. Left hemisphere lateralization for language in right-handers is controlled in part by familial sinistrality, manual preference strength, and head size. *J. Neurosci*. 30:13314-13318.

Veer, I.M., C.F. Beckmann, M. van Tol, L. Ferrarini, J. Milles, D.J. Veltman, A. Aleman, M.A. van Buchem, N.J. van der Wee, y S.A. Rombouts. Whole Brain Resting-State Analysis Reveals Decreased Functional Connectivity in Major Depression. *Front Syst Neurosci*. 4.

Vincent, J.L., G.H. Patel, M.D. Fox, A.Z. Snyder, J.T. Baker, D.C. Van Essen, J.M. Zempel, L.H. Snyder, M. Corbetta, y M.E. Raichle. 2007. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*. 447:83-86.

Watkins, K.E., T. Paus, J.P. Lerch, A. Zijdenbos, D.L. Collins, P. Neelin, J. Taylor, K.J. Worsley, y A.C. Evans. 2001. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cereb. Cortex*. 11:868-877.

Watts, D.J., y S.H. Strogatz. 1998. Collective dynamics of /`small-world/' networks. *Nature*. 393:440-442.

Yan, H., X. Zuo, D. Wang, J. Wang, C. Zhu, M.P. Milham, D. Zhang, y Y. Zang. 2009. Hemispheric asymmetry in cognitive division of anterior cingulate cortex: a resting-state functional connectivity study. *Neuroimage*. 47:1579-1589.

Yasui, T., K. Kaga, y K.L. Sakai. 2009. Language and music: differential hemispheric dominance in detecting unexpected errors in the lyrics and melody of memorized songs. *Hum Brain Mapp*. 30:588-601.

Yuste, R., J.N. MacLean, J. Smith, y A. Lansner. 2005. The cortex as a central pattern generator. *Nat Rev Neurosci*. 6:477-483.

Zhang, D., y M.E. Raichle. 2010. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol*. 6:15-28.

Zhang, D., A.Z. Snyder, M.D. Fox, M.W. Sansbury, J.S. Shimony, y M.E. Raichle. 2008. Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J. Neurophysiol*. 100:1740-1748.