

Tesis Doctoral

Estudio de las redes neuronales asociadas a procesos cerebrales espontáneos, atencionales y de planeamiento motor en sujetos sanos y en pacientes neurológicos mediante técnicas de RMN funcional

Expósito, Verónica

2015-04-16

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Expósito, Verónica. (2015-04-16). Estudio de las redes neuronales asociadas a procesos cerebrales espontáneos, atencionales y de planeamiento motor en sujetos sanos y en pacientes neurológicos mediante técnicas de RMN funcional. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Cita tipo Chicago:

Expósito, Verónica. "Estudio de las redes neuronales asociadas a procesos cerebrales espontáneos, atencionales y de planeamiento motor en sujetos sanos y en pacientes neurológicos mediante técnicas de RMN funcional". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2015-04-16.

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Estudio de las redes neuronales asociadas a procesos cerebrales espontáneos, atencionales y de planeamiento motor en sujetos sanos y en pacientes neurológicos mediante técnicas de RMN funcional

Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área
Ciencias Biológicas

Verónica Expósito

Director de tesis: Ramón Leiguarda

Director Asistente: Mirta Villarreal

Consejero de estudios: Arturo Romano

Lugar de trabajo: Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea

Buenos Aires, 2015

Estudio de las redes neuronales asociadas a procesos cerebrales espontáneos, atencionales y de planeamiento motor en sujetos sanos y en pacientes neurológicos mediante técnicas de RMN funcional

Resumen

La resonancia magnética funcional (RMf) es una técnica indirecta de medición de la actividad neuronal. La investigación por RMf de la función cerebral tanto de forma modular como integrada en redes tiene repercusión en el estudio de la actividad cognitiva normal así como de los desórdenes neurológicos. En el presente trabajo utilizamos la técnica de RMf para dilucidar aspectos de la función cognitiva en personas sanas y dos poblaciones de pacientes con síndromes de desconexión. En el primer estudio evaluamos la representación cerebral del planeamiento de gestos de uso de herramientas con distintos componentes motores: involucrando principalmente articulaciones del brazo y codo -gestos proximales- o de mano y dedos -gestos distales-. Hallamos una representación topográfica distinta para cada tipo de gesto, lo cual es importante para entender el patrón de errores en la pantomima e imitación de gestos que se observa en pacientes con apraxia. En el segundo estudio investigamos la actividad de las redes cerebrales involucradas en atención interna y externa y la conectividad dentro y entre esas redes, en pacientes con desórdenes de conciencia. Encontramos una estructura colectiva de regiones que aumenta su respuesta con el nivel de conciencia y una indiferenciación en la estructura de redes antagónicas como la red de modo por defecto y la red atencional, cuya especialización mejora en forma no lineal conforme el paciente progresa.

Palabras clave:

resonancia magnética funcional; conectividad funcional; planeamiento motor; apraxia; gestos distales; gestos proximales; autorreferencia; atención; desórdenes de conciencia; red de modo por defecto; red atencional.

Study of neuronal networks related to spontaneous brain processes, attention and motor planning in healthy subjects and neurological patients using functional magnetic resonance imaging.

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique that allows for indirect measurement of neuronal activity. The research of brain function with fMRI both as modular and as integrated into networks has impact in the study of normal cognitive activity as well as of neurological disorders. In the present work we used fMRI to elucidate aspects of cognitive function in healthy people and in two populations of patients with disconnection syndromes. In the first study we evaluated the brain representation of planning tool-use gestures with different motor components: involving mainly arm and elbow joints (proximal gestures) or hand and finger joints (distal gestures). We found a different topographic representation for each gesture, which is important to understand the error pattern in pantomime and imitation of gestures observed in patients with apraxia. In the second study we investigated the activity in the brain networks involved in internal and external attention, and the connectivity within and between that networks, in patients with disorders of consciousness. We found a collective structure of regions that increase their responsiveness with the level of consciousness and a de-differentiation in the structure of antagonistic networks such as default-mode network and attentional network, whose specialization recovers non-linearly as the patients progresses.

Keywords:

functional magnetic resonance imaging; functional connectivity; motor planning; apraxia; distal gestures; proximal gestures; self-reflection; attention; disorders of consciousness; default mode network; attention network.

Menciones

A continuación agradezco a aquellas personas que han hecho posible la realización de esta tesis:

A mis directores, el Dr. Ramón Leiguarda y la Dra. Mirta Villarreal, quienes me han brindado su erudición, su experiencia profesional y su entusiasmo científico, iniciándome en el vasto dominio de la resonancia magnética funcional para investigación, supervisándome en la delicada práctica de investigación en pacientes, y dirigiendo las distintas etapas de la tesis.

A FLENI, por recibirme como doctorando y brindarme las posibilidades de hacer ciencia en un ámbito clínico de excelencia, tanto profesional como de infraestructura.

A mi familia a ambos lados del océano, por su apoyo constante, su interés y sus oraciones, y en especial a mis dos hermanos por su participación voluntaria en mis experimentos.

A Kaisa Hartikainen y el grupo de la Unidad de Investigación de Neurología Comportamental del Hospital Universitario de Tampere, por recibirme cálidamente en su grupo y permitirme aportar mis modestos conocimientos, brindándome la oportunidad de aprender cuantiosamente acerca de la técnica de electroencefalografía así como de expandir mi experiencia en la investigación en contexto y proyección internacionales. Porque en ellos no sólo hallé excelentes colegas sino amigos queridos.

A Gabriela De Pino, Fernando Ventrice y Jorge Calvar del laboratorio de Neuroimágenes de FLENI, por haber compartido las distintas etapas del doctorado, por su amistad, por los buenos momentos sociales y por haberme instruído desinteresadamente en las técnicas de análisis de imágenes. Al Dr. Ventrice agradezco en particular su invaluable ayuda e instrucción en el mundo de LINUX.

Al Dr. Salvador Guinjoan y al Dr. Daniel Vigo, por los enriquecedores seminarios y sus aportes a mi proyecto de doctorado.

Al Dr. Lisandro Olmos, por su contribución profesional en el proyecto con pacientes con desórdenes de conciencia.

A la Dra. Mariana Nair Castro, por su valiosa colaboración en la parte experimental de la tesis, y por su amistad y ayuda durante la realización del doctorado.

A Dante Chialvo, por la transmisión de su vasta experiencia profesional y guía, por introducirme en el estudio del cerebro como sistema complejo, y por plantear interrogantes y desafíos que enriquecieron mi labor científica.

A Jesús Cortés e Ibai Diez, por la fructífera colaboración internacional realizada.

A Fede Díaz, por las buenas charlas científicas, por su interés en mis investigaciones y su compañía en mis primeros tiempos en la sede de Escobar.

A mis amigos doctorandos o ya doctores, con quienes hemos compartido el amor por la Neurociencia.

cia, los altibajos de la consecución del Doctorado, y muchos buenos momentos.

Al personal del octavo piso, por el lugar cedido y los buenos momentos forjados.

A mis amigos de Unión Cristiana, por su apoyo y su intercesión.

A Tuomo, por enriquecer incalculablemente mi doctorado con su conocimiento matemático y neurocomputacional, y mi vida con su inteligencia, bondad y dulzura. Por su paciencia, sostén, aliento y ejemplo.

A Dios, por el gran regalo de todas las personas aquí mencionadas y el camino recorrido. Porque podemos explorar su creación, amarla y continuarla.

Abreviaturas

AAI: Automated Anatomical Labeling

AC: absceso cerebral

ACV: accidente cerebro-vascular

AIM: apraxia ideomotora

AT: red atencional

BA: área de Brodmann

BOLD: blood oxygen level dependent (dependiente del nivel de oxígeno en sangre)

C: consciente

CA-CP: comisura anterior-comisura posterior

CE: conectividad efectiva

CF: conectividad funcional

CI: componente independiente

CM: comparaciones múltiples

CP: correlaciones parciales

CRS-R: coma recovery scale revised (escala revisada de recuperación de coma)

DC: desórdenes de conciencia

D-D: intra-hemisférica derecha

DEA: desorden del espectro autista

DHD: daño hemisférico derecho

DHI: daño hemisférico izquierdo

DI: inter-hemisférica derecha a izquierda

DMN: red de modo por defecto

DTI: tractografía por tensor de difusión

EC: estado de coma

EEMC: estado de emergencia de mínima conciencia

EMC: estado de mínima conciencia

EPI: imagen echo-planar

ET: echo time

EV: estado vegetativo

FOV: field of view: campo de visión

FPN: red fronto-parietal

FWE: family wise error
GC: gesto control
GT: gesto transitivo
HDI: inter-hemisférica entre áreas homólogas derecha a izquierda
HID: inter-hemisférica entre áreas homólogas izquierda a derecha
ICA: análisis por componentes independientes
I-I: intra-hemisférica izquierda
ID: inter-hemisférica izquierda a derecha
IDec: índice de decorrelación
IHH: inter-hemisféricas homólogas
IL: índice de lateralización
LFP: potencial de campo local
MLG: modelo lineal general
PET: tomografía por emisión de positrones
RF: pulso de radiofrecuencia
RHD: respuesta hemodinámica
RMf: resonancia magnética funcional
RMN: resonancia magnética nuclear
ROI: región de interés
SARA: Sistema de Activación Reticular Ascendente
TE: transferencia de entropía
TEC: traumatismo cráneo-encefálico
TR: tiempo de repetición

Áreas cerebrales

ASM: área suplementaria motora
CPFdl: corteza pre-frotal dorso-lateral
CPFvl: corteza pre-frotal ventro-lateral
FR: formación reticular
GFI: giro frontal inferior
GFM: giro frontal medio
GFMed: giro frontal medial
GFS: giro frontal superior

GSM: giro supramarginal

GTI: giro temporal inferior

dGTM: giro temporal medio derecho

iGTM: giro temporal medio izquierdo

GTS: giro temporal superior

HP: hipotálamo

LPI: lóbulo parietal inferior

LPS: lóbulo parietal superior

NSP: núcleo supra-quiasmático

PM: área premotora

iSPI: surco precentral inferior izquierdo

Introducción general

Las diversas patologías que causan daño cerebral, por ejemplo accidente cerebro-vascular (ACV) o traumatismo, producen disfunción en la zona lesionada pero también en zonas remotas. Estos efectos no locales del daño cerebral dan origen al concepto de “**síndromes de desconexión**” [1]. Estos síndromes son considerados el resultado de una desconexión anatómica o funcional causadas por lesiones en la sustancia blanca o en cortezas de asociación, o por disfunción fisiológica. Así, para comprender y tratar los síndromes de desconexión no es suficiente con definir el sitio de la lesión sino que es necesario contemplarla en el marco de redes neurales distribuidas. Asimismo, en el estudio del desempeño normal de las funciones cognitivas superiores, como aquellas involucradas en el lenguaje, en la producción gestual, en la atención y en la conciencia, los estudios científicos de imágenes cerebrales (imágenes por resonancia magnética funcional -RMf- o por emisión de positrones -PET-) han conducido a un cambio desde la mera localización cerebral relacionada a una función, hacia un análisis de la operatoria de redes. Por lo tanto, el estudio de la actividad cerebral tanto normal como patológica se ha desplazado más allá de una visión segregada de la función cerebral hacia una perspectiva de redes integradas y reorganizadas funcionalmente en un cerebro dañado.

En la presente tesis se utilizó la técnica de **RMf** para estudiar funciones cognitivas superiores en el contexto de determinados síndromes de desconexión. En la primera parte estudiamos el **planeamiento motor de gestos** en el contexto de la apraxia. **Apraxia** es un síndrome de desconexión involucrando los circuitos de transformación sensoriomotora de producción de gestos ante comandos visuales, auditivos o táctiles [2, 3, 4]. Los pacientes con apraxia presentan errores en algunos gestos y/o modalidades pero no otros. Una explicación a este fenómeno es que distintas modalidades (imitación, ejecución ante orden verbal, etc.) y distintos elementos que componen el aparato gestual estarían representados diferencialmente en el cerebro. El objetivo general de esta primera parte fue estudiar en sujetos sanos la representación cerebral y la conectividad funcional durante el planeamiento de gestos con componentes mayormente distales o proximales con el fin de ampliar el conocimiento de las bases neurales de los errores cometidos por pacientes con apraxia. Las hipótesis de trabajo fueron que los gestos proximales están representados bilateralmente mientras que los distales presentan lateralización a izquierda, y que esta representación está reflejada en el patrón de conectividad funcional de cada gesto. En la segunda parte de la tesis estudiamos los procesos de **atención interna y externa** en el contexto de **desórdenes de conciencia** (DC). Estos desórdenes pueden ser vistos como síndromes de desconexión funcional en circuitos cerebrales córtico-corticales y tálamo-corticales de largo alcance [5, 6]. El objetivo general de esta segunda parte fue evaluar la integridad y funcionalidad de las redes

interactuantes en los procesos de atención externa e interna en pacientes con distinto grado de DC. Las hipótesis fueron que la presencia de modulación cerebral voluntaria en respuesta a estos procesos cognitivos es más marcada en pacientes con mayor nivel de conciencia y que esto está relacionado con una especialización funcional de estas redes a nivel de la conectividad. Estos resultados son ampliados estudiando la estructura de conectividad y transmisión de información a nivel de todo el cerebro en pacientes con DC, bajo la hipótesis de que está alterada en desórdenes de conciencia. Para alcanzar los objetivos se utilizaron métodos de análisis de imágenes que permiten estudiar la actividad cerebral relacionada con procesos cognitivos, la conectividad funcional neural durante la realización de tareas y la conectividad funcional en reposo.

La tesis está organizada de la siguiente manera: en el primer capítulo se introduce la técnica de RMf y los métodos de análisis de actividad relacionada con tareas cognitivas. En el capítulo 2 se describen los métodos de estudio de la conectividad funcional cerebral. En el capítulo 3 se introduce el control motor de gestos y la apraxia, y en los capítulos 4 a 6 se detallan los estudios realizados durante el presente proyecto. En el capítulo 7 se introducen los mecanismos de atención interna y externa en el marco de la capacidad de conciencia superior en el ser humano y se relacionan con los desórdenes de conciencia. En los capítulos 8 a 10 se detallan los estudios realizados. Finalmente, en el capítulo 11 se presenta una discusión de los resultados.

Índice general

Resumen	2
Abstract	3
Menciones	4
Abreviaturas	6
Introducción general	9
1. Resonancia Magnética Funcional	16
1.1. Principios físicos	17
1.2. Señal BOLD	21
1.3. Correlatos neurales	22
1.4. Adquisición	23
1.5. Diseño de un paradigma de RMf	25
1.6. Análisis estadístico	25
2. Conectividad Funcional en Reposo	27
2.1. Correlatos Neurales	30
2.2. La Red de Modo por Defecto (DMN)	31
2.3. Antagonismo entre la DMN y la red atencional	32
3. Preparación motora de gestos. Apraxia	33
3.1. Control motor de gestos	34
3.1.1. Participación del hemisferio derecho en el control motor de gestos	35
3.2. Apraxia	36
4. Estudio de lateralidad cerebral en sujetos sanos durante la preparación motora de gestos proximales y distales	39
4.1. Introducción	39
4.2. Métodos	40
4.2.1. Sujetos	40
4.2.2. Procedimiento de RMf	40
4.2.3. Tarea	40

4.2.4.	Análisis de imágenes	41
4.2.5.	Lateralidad	43
4.3.	Resultados	44
4.3.1.	Actividad cerebral	44
4.3.2.	Disociación anatómica de gestos proximales y distales	47
4.3.3.	Efecto mano en el planeamiento de gestos	49
4.3.4.	Análisis de conjunción	49
4.3.5.	Índice de lateralidad	49
4.3.6.	Variabilidad intra-sujeto	51
5.	Estudio de correlación entre series beta relacionadas al planeamiento motor	53
5.1.	Introducción	53
5.2.	Métodos	53
5.2.1.	Sujetos y análisis de RMf	53
5.2.2.	Análisis de correlación entre series beta	54
5.3.	Resultados	55
6.	Estudio de planeamiento motor en pacientes con apraxia ideomotora	57
6.1.	Introducción	57
6.2.	Métodos	57
6.2.1.	Sujetos y adquisición por RMf	57
6.2.2.	Tarea	58
6.2.3.	Análisis de imágenes	58
6.3.	Resultados	59
6.3.1.	Paciente 1 (GG)	60
6.3.2.	Paciente 2 (SC)	61
6.3.3.	Paciente 3 (CT)	62
7.	Conciencia y atención externa e interna. Desórdenes de conciencia.	64
7.1.	Definición y atributos de la Conciencia	64
7.2.	Bases neurales de la conciencia	66
7.2.1.	Formación reticular	66
7.2.2.	Diencefalo	66
7.2.3.	Corteza	67

7.3. Desórdenes de conciencia	67
7.3.1. Neuroimágenes aplicadas a DC	69
7.4. Autorreferencia	71
8. Estudio de procesos atencionales y conectividad en sujetos sanos y pacientes con DC	73
8.1. Introducción	73
8.2. Métodos	75
8.2.1. Sujetos y análisis de imágenes	75
8.2.2. Tarea	76
8.2.3. Procedimiento de RMf	76
8.2.4. Análisis de imágenes	77
8.2.5. Modulación de la señal BOLD por la tarea	78
8.2.6. Conectividad funcional entre áreas de interés	81
8.3. Resultados	82
8.3.1. Actividad cerebral relacionada a la tarea auditiva	82
8.3.2. Actividad cerebral durante la realización de tareas de introspección con respecto a tareas de atención externa	82
8.3.3. Modulación de la señal BOLD por la tarea	82
8.3.4. Conectividad funcional entre redes	84
8.3.5. Relación entre modulación y conectividad funcional	88
9. Estudio de conectividad funcional de la DMN en sujetos sanos y pacientes con DC	92
9.1. Introducción	92
9.2. Métodos	93
9.2.1. Sujetos y análisis de imágenes por RMf	93
9.2.2. Conectividad Funcional por Análisis de Componentes Independientes	93
9.2.3. Conectividad Funcional con semilla en el Precúneo	94
9.3. Resultados	94
9.3.1. Detección de la DMN por componentes independientes	94
9.3.2. Integridad de la DMN por análisis a nivel voxel con semilla en el precúneo	95
10. Estudio de la conectividad cerebral en sujetos sanos y pacientes con DC a nivel de todo el cerebro	97

10.1. Introducción	97
10.2. Métodos	97
10.2.1. Correlaciones parciales (CP)	98
10.2.2. Transferencia de entropía	99
10.2.3. Análisis estadístico	100
10.3. Resultados	101
10.3.1. Correlaciones parciales	101
10.3.2. Transferencia de entropía	101
10.3.3. Correlación con el puntaje CRS-R	103
11. Discusión	104
11.1. Discusión del estudio de preparación de gestos	104
11.1.1. Distintos componentes de los gestos transitivos tienen representaciones topográficas distintas	105
11.1.2. Existe variabilidad en la asimetría hemisférica de la función práxica	106
11.1.3. La apraxia es un déficit en los procesos de transformación sensorio-motora que ocurren durante el planeamiento de gestos	107
11.1.4. El planeamiento de gestos proximales involucra la conectividad entre las áreas de planeamiento y el área suplementaria motora	108
11.1.5. Los pacientes con apraxia mostraron diversos patrones de actividad durante el planeamiento motor	108
11.2. Discusión del estudio de conciencia y atención interna y externa	109
11.2.1. La modulación de la DMN y la red AT por estimulación externa está reducida en DC	110
11.2.2. La conectividad funcional dentro de la DMN y entre la DMN y la red atencional está alterada en DC	111
11.2.3. La modulación cerebral estimulada y la CF en las redes están vinculadas con un balance eficiente en el procesamiento de información interna y externa	112
11.2.4. Hay una disrupción de la integridad de la CF en la DMN en DC	113
11.2.5. La transferencia de información y conectividad directa están alteradas en DC en determinadas regiones cerebrales	113
11.3. Conclusiones	115
.1. Apéndice 1	134

.2. Apéndice 2 136

.3. Apéndice 3 137

Capítulo 1

Resonancia Magnética Funcional

Las neuronas son las unidades básicas del cerebro que realizan los cálculos necesarios para generar un amplio rango de procesos mentales que pueden ser observados en humanos y otros animales. Las neuronas se comunican entre sí a través de procesos electroquímicos. Cada neurona recibe información de otras células principalmente a través de la llegada de neurotransmisores a sus receptores ionotrópicos específicos, abriendo canales iónicos que modifican el potencial de membrana para transmitir la señal proveniente de la terminal dendrítica al cuerpo neuronal. Eventualmente la señal se propaga al extremo axonal, donde la liberación de neurotransmisores pasará la información a otras neuronas. Un aumento en la actividad neural en una región cerebral determinada, en particular debido a la despolarización post-sináptica y a procesos de señalización de neurotransmisores, está asociado con un incremento del flujo o volumen sanguíneo en esa región [7]. Esta premisa es la base de los experimentos de **imágenes por resonancia magnética funcional** (RMf, [8]).

La RMf ha revolucionado la neurociencia cognitiva, superando las limitaciones de la neuropatología como único medio de hipotetizar acerca de la funcionalidad de las distintas regiones cerebrales. Estudios de RMf en sujetos sanos y pacientes con déficits o lesiones cerebrales proveen información complementaria acerca de la relación cerebro-comportamiento.

La naturaleza de las imágenes por RMf permite respaldar inferencias acerca de la asociación de un sistema cerebral particular con un proceso cognitivo. Sin embargo, las interpretaciones deben hacerse con cuidado ya que nunca es posible tener total control sobre los procesos cognitivos en que un sujeto experimental está implicado. Asimismo, en el estudio de lesiones en humanos debe tenerse en cuenta que la ausencia de actividad en un área puede ser causada no sólo por daño neuronal sino de fibras nerviosas que interrumpen el soporte funcional de dicha área. Sin embargo, conclusiones robustas pueden provenir de estudios en sujetos sanos junto con estudios de pacientes con daño cerebral focal. Si un daño en una dada área impide ciertos procesos cognitivos, y si tal proceso cognitivo en sujetos sanos evoca actividad en esa área, entonces puede decirse que esa área es computacionalmente necesaria en determinado proceso cognitivo.

La técnica de RMf tiene la ventaja de ser un método no invasivo. Como se explicará en más

detalle en la sección de Señal BOLD (ver sección 1.2 en este capítulo), las imágenes por RMf no miden actividad neuronal de manera directa sino a través del cambio en el flujo sanguíneo asociado. Consecuentemente, la dinámica temporal es mucho más lenta que la de la actividad eléctrica neuronal. Aun así, RMf puede detectar cambios de muy corta duración en la actividad neural, lo que, junto con la alta resolución espacial, hacen de esta técnica una herramienta poderosa para la investigación en neurociencias.

El concepto de **especialización funcional** está basado en la premisa de que en el cerebro existen módulos anatómicos funcionales donde una cierta área y no otras están asociadas a una/s determinada/s función/es y no otra/s. Ésta fue la visión preponderante en los inicios de la investigación en RMf. Los estudios estaban enfocados en involucrar a los sujetos experimentales en tareas cognitivas específicas y, substrayendo a su actividad cerebral la de un estado control, se obtenía/n la/s área/s que subyacía/n esos procesos cognitivos. Esta concepción fue evolucionando al concepto de interacción entre áreas o existencia de redes neurales. Así, se forjó el concepto de **conectividad funcional asociada a una tarea**, en que se hacía hincapié en la covarianza en los niveles de activación entre regiones. Una extensión de la conectividad funcional es la **conectividad efectiva**, en que no sólo se estudia la interacción entre dos áreas sino la direccionalidad en esa interacción, es decir, la existencia de causalidad en la dinámica temporal de dos regiones. Esta aproximación originaría una concepción de la funcionalidad cerebral no ya en módulos sino en redes. La acumulación de estudios de imágenes por RMf durante años permitió obtener un acervo de datos que, analizados en distintos meta-análisis, confirmaría la existencia de redes de coactivación en respuesta a procesos cognitivos específicos [9]. Paralelamente los conceptos de conectividad funcional y efectiva se trasladarían al estudio de la actividad neural en reposo, es decir, en ausencia de cualquier estímulo o instrucción externa. Esto será descrito en detalle más adelante en el capítulo 2: Conectividad Funcional en Reposo.

En los diferentes estudios llevados a cabo en el presente trabajo se realizaron experimentos involucrando poblaciones de adultos sanos así como pacientes. Además, utilizamos métodos de análisis univariado estudiando la relación funcional entre ciertas áreas y tareas cognitivas específicas, de conectividad funcional asociada a una tarea, es decir, la conectividad funcional entre áreas en relación a una actividad, y de conectividad funcional y efectiva en reposo.

1.1. Principios físicos

El método de **imágenes por resonancia magnética funcional** está basado en la **resonancia magnética nuclear** (RMN; [10]; [11]). Ésta involucra el comportamiento de los átomos en presencia de

un campo magnético. Los núcleos atómicos, además de masa y carga, poseen un momento angular. Esta propiedad mecánico-cuántica puede ser entendida como una rotación física de los núcleos alrededor de su eje. Los núcleos con un número impar de protones y/o neutrones tienen un momento angular distinto de cero. Además, un núcleo posee un momento magnético resultante del movimiento de rotación de la carga. Los átomos con momentos magnético y angular no nulos poseen propiedades de RMN. Estos dos momentos, que constituyen el **espín** del núcleo, están relacionados entre sí a través de una constante multiplicativa específica del núcleo, la proporción giromagnética γ . El espín es un vector que tiene una magnitud y una dirección espacial. En ausencia de un campo magnético externo, no hay una orientación preferencial del momento magnético por lo que el espín de diferentes átomos apuntará a diferentes direcciones al azar. En este caso, el vector suma de un conjunto de átomos, por ejemplo constituyentes de un objeto, será cero y el objeto no presentará un momento magnético macroscópico neto. Cuando el objeto es colocado en un campo magnético fuerte B_0 , los espines asumirán uno de unos pocos estados de energía posibles. En el caso del núcleo de hidrógeno con espín $\frac{1}{2}$, los espines estarán en un estado de baja energía paralelo al campo o de alta energía anti-paralelo, con mayor cantidad de núcleos en el estado paralelo de baja energía. Esta desproporción otorga al conjunto de átomos estudiados un momento magnético neto, que subyace a la generación de una señal de RMf.

Suministrando la cantidad de energía adecuada, los espines en el estado de baja energía pueden saltar al de alta energía. La cantidad de energía requerida para la transición es igual a la diferencia de energía entre los niveles y puede ser enviada por un campo electromagnético que oscila con una frecuencia que es apropiada para el valor de energía requerido (la energía de una onda electromagnética es proporcional a su frecuencia). Esta frecuencia de resonancia o frecuencia de Larmor, es igual al producto de γ y el campo magnético B_0 . Si este campo magnético o **pulso de radiofrecuencia (RF)** perpendicular a B_0 se mantiene durante suficiente tiempo, suficientes espines saltarán al nivel de alta energía para resultar en un campo magnético neto igual a cero. Cuando el pulso de RF es retirado, los espines vuelven al estado inicial de equilibrio, por lo que la magnetización original a lo largo del eje de B_0 es recuperada (Figura 1.1). Este proceso en que la energía adquirida a través de un pulso de radiofrecuencia es liberada, y eventualmente capturada por una bobina, es la **relajación longitudinal o recuperación**, y está gobernada por una constante temporal T_1 que depende del medio en que están los protones. Diferencias en los valores T_1 de sustancia gris, sustancia blanca y fluido cerebro-espinal proveen las bases para la identificación de estos tejidos por imágenes de RMN T_1 -w.

Los espines individuales no están completamente alineados en la dirección del campo magnético externo sino que hacen precesión alrededor del eje a la frecuencia de Larmor. Así, además del com-

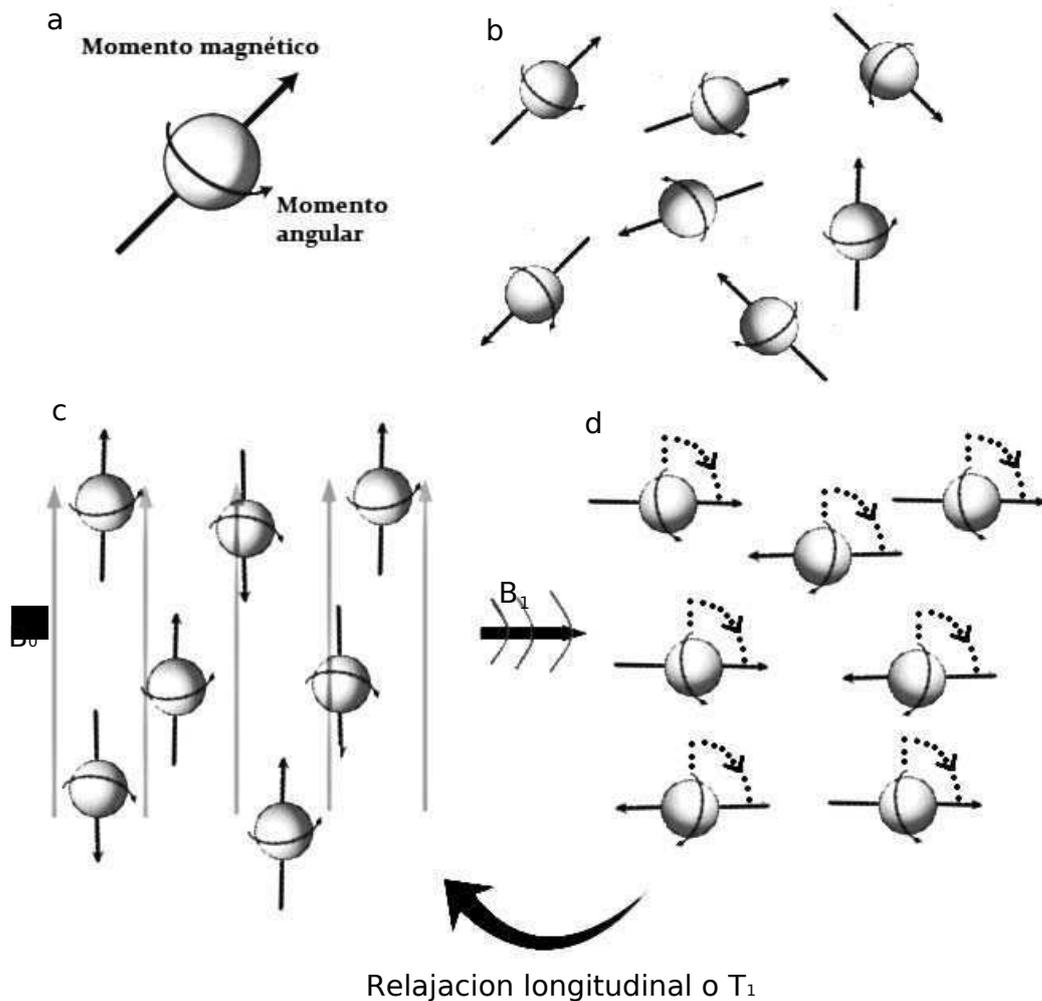


Figura 1.1: Esquema de relajación T_1 . *a)* Esquema de un núcleo de hidrógeno y los momentos que conforman el espín. *b)* En ausencia de un campo magnético externo, los espines de los núcleos de hidrógeno no poseen dirección preferencial. *c)* Los espines de los núcleos de hidrógeno se alinean con el campo magnético externo B_0 , la mayoría en forma paralela. *d)* Un pulso electromagnético B_1 perpendicular a B_0 provoca que los espines se ladeen. Al apagarse el pulso, los espines vuelven gradualmente a su posición paralela a B_0 . A esta recuperación del equilibrio se la denomina tiempo de relajación longitudinal o T_1 . (B_0 está presente durante el pulso de RF (d), aunque aquí no se haya graficado.) Basado en [12]

ponente longitudinal paralelo al campo magnético externo, cada espín posee un componente rotatorio transversal. La dirección de este componente es diferente para distintos núcleos (fuera de fase), por lo que el momento magnético neto en el plano transversal es cero. Sin embargo, el pulso de RF que ladea los espines también causa que entren en precesión en fase, creando un momento magnético neto en el plano perpendicular al campo magnético estático. Cuando se apaga el pulso de RF, los espines pierden su coherencia debido a su interacción y gradualmente se desfazan, con lo que el momento magnético transversal neto desaparece (Figura 1.2). La **relajación transversal o decaimiento** también depende del medio circundante y tiene una constante temporal T_2 . Las imágenes de RMN basadas en la

relajación transversal (T_2 -w) también proveen información de la estructura cerebral. Adicionalmente las inhomogeneidades magnéticas locales también causan que espines en diferentes lugares hagan precesión a diferentes frecuencias (diferentes frecuencias de Larmor); el efecto combinado de interacción espín-espín e inhomogeneidades magnéticas transversales locales se caracterizan por una constante temporal T_2^* , en que se basan las imágenes de RMN T_2^* -w.

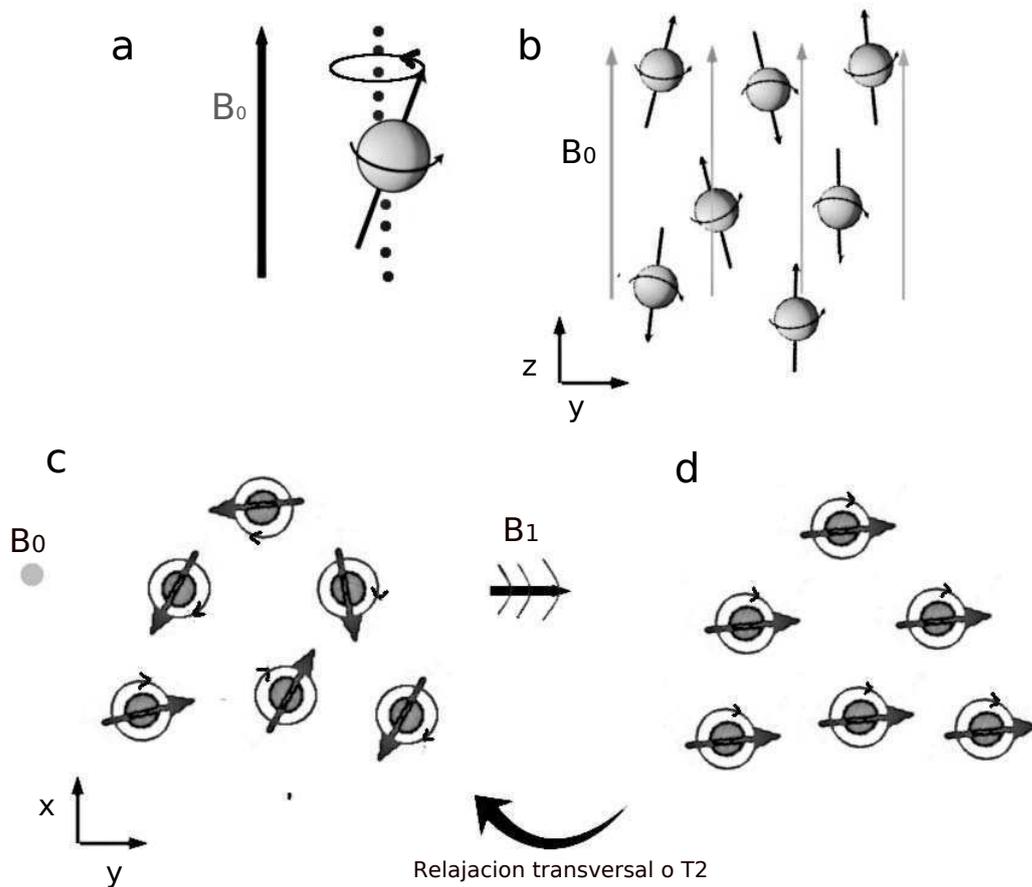


Figura 1.2: Esquema de relajación T_2 . *a)* En presencia de un campo magnético externo B_0 , los espines de los núcleos de hidrógeno presentan precesión en el eje perpendicular a la dirección del campo. *b)* Sin embargo, los núcleos están desfasados entre sí en este plano. *c)* Vista en un plano perpendicular al mostrado en *b)*, la flecha indica el componente del espín transversal al campo magnético B_0 . *d)* Los espines de los núcleos de hidrógeno entran en fase por el pulso electromagnético externo B_1 . Al apagarse el pulso, los espines vuelven gradualmente a desfasarse por las interacciones entre núcleos vecinos. Este proceso se denomina tiempo de relajación transversal o T_2 . (B_0 está presente durante el pulso (*d*), aunque aquí no se haya graficado.) Basado en [12]

De acuerdo a la secuencia de pulso utilizada (T_1 , T_2 o T_2^*), se obtienen imágenes que permiten diferenciar por contraste distintos tipos de tejido o distintas densidades de materia. En el caso de mapear la función cerebral, se contrastan áreas cerebrales activas y no-activas. Este contraste funcional está basado en los cambios en la cantidad total de hemoglobina desoxigenada en sangre (ver sección

1.2 en este capítulo).

Los **resonadores magnéticos** generan un campo magnético estático uniforme muy potente por medio de un electroimán. A su vez poseen **bobinas electromagnéticas**, una transmisora y otra receptora, que generan y reciben los campos electromagnéticos a la frecuencia de resonancia de los núcleos atómicos dentro del campo magnético. Esta frecuencia está típicamente en el rango de las radiofrecuencias para los núcleos de interés en RMf, por lo que se denominan **bobinas de radiofrecuencia**. Éstas se encienden y apagan durante períodos de la adquisición de imágenes y están típicamente ubicadas alrededor de la cabeza. Para recuperar la información espacial de la señal emitida dentro del resonador, los resonadores poseen **bobinas de gradiente**, las cuales provocan que la señal de RM sea espacialmente dependiente en una manera controlada, de tal manera que diferentes localizaciones espaciales contribuyan diferentemente a la señal medida en el tiempo. Esta bobina también interviene en períodos cortos de tiempo durante la adquisición de imágenes por RMf.

1.2. Señal BOLD

La sangre posee propiedades magnéticas que difieren de acuerdo a su grado de oxigenación. Mientras la sangre oxigenada es **diamagnética** (repulsión magnética leve pero medible), la sangre desoxigenada es **paramagnética** (es atraída por campos magnéticos). Así, las propiedades magnéticas de la sangre difieren si las moléculas de oxígeno están adheridas o no a la hemoglobina. La señal T_2^* del hidrógeno depende del contexto magnético, por lo que los datos captados por RMf diferirán entre regiones cerebrales más o menos oxigenadas. A esto se lo llama **señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre** (**señal BOLD**, por sus siglas en inglés). Por otro lado, mayor actividad neuronal en un área determinada está asociada a un aumento de flujo de sangre oxigenada. Esto se debería a efectos locales de los neurotransmisores glutamato y GABA, y en menor medida a mayores requerimientos energéticos por parte de las terminales post-sinápticas y por el proceso de recaptación del neurotransmisor glutamato y conversión en glutamina en los astrocitos [7]. Así, comparando los cambios en las imágenes T_2^* -w de RMf de una condición de actividad vs reposo del cerebro se verán cambios en la señal en el área o red neuronal relacionada con esa actividad.

La **función de respuesta hemodinámica (RHD)** es el cambio en función del tiempo de la señal BOLD disparado por un evento neural breve (Figura 1.3, izquierda). La actividad neural causa un aumento en el flujo de sangre oxigenada y consecuentemente un aumento en la señal BOLD, que luego decae cuando cesa la actividad neural. Este proceso es lento, la curva comienza a ser evidente a los 2-3 segundos después del evento, el pico se produce alrededor de los 4-5 segundos y el regreso al

nivel basal o primero a un nivel menor al basal y luego al basal, unos 6-15 segundos posterior al evento. La forma de la curva de la RHD depende de varios factores (tipo de evento neural, región cerebral, y factores individuales). Si la actividad neuronal se extiende a lo largo de un bloque de tiempo, la RHD alcanza un *plateau*. La lentitud de la señal BOLD hace que la resolución temporal de la técnica de imágenes por RMf sea del orden de segundos, lo que está muy alejado del tiempo de procesamiento neuronal del orden de los milisegundos.

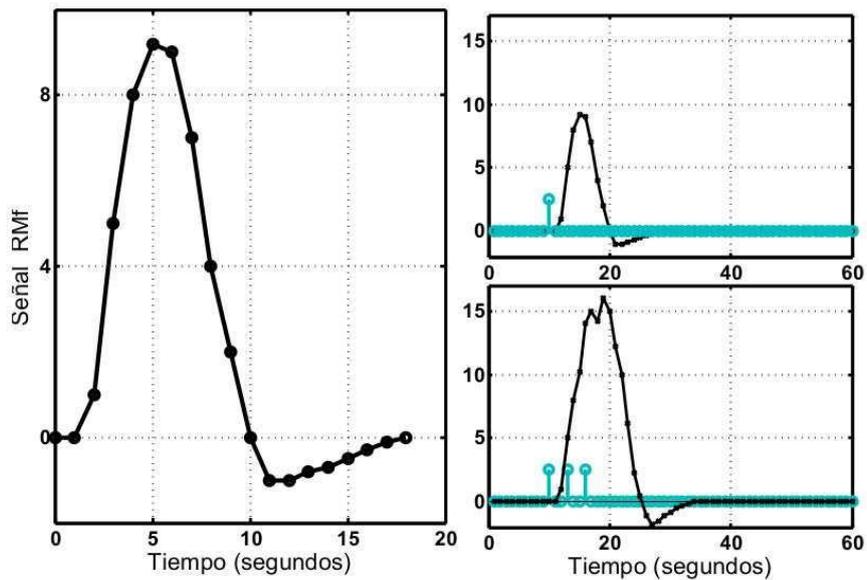


Figura 1.3: Función de respuesta hemodinámica (RHD) medida por imágenes de RMf. Izquierda: ejemplo de la curva de función de respuesta hemodinámica típica. El estímulo se produce a tiempo 0 y desencadena la respuesta en la señal BOLD en el área involucrada. Derecha: en los estudios de imágenes por RMf se asume que la función RHD ante los estímulos posee propiedad aditiva, de tal manera que la respuesta desencadenada por cada estímulo individualmente (arriba: llegada del estímulo indicada en color a tiempo = 10) se suma ante la repetición sucesiva del estímulo (abajo). Eventualmente si la repetición del estímulo se mantiene durante un tiempo prolongado o bloque, la curva alcanza un *plateau*.

1.3. Correlatos neurales

Para interpretar correctamente los resultados de RMf y compararlos con los de otras técnicas de estudio es necesario conocer los correlatos neuronales de la señal medida. Un aumento en la señal de RMf en una zona del cerebro debido a actividad neural indica procesos de señalización por neurotransmisores. Diversos estudios sugieren que la señal BOLD estaría relacionada con el **potencial de campo local**¹ (LFP por sus siglas en inglés), indicando actividad neuronal aferente y procesamiento

¹El LFP es la suma de las corrientes sinápticas que fluyen a lo largo de la resistencia del espacio extracelular local y es dominado por la corriente eléctrica que fluye de todas las actividades de sinapsis dendríticas dentro del volumen de

local más que actividad eferente [13].

Por otro lado, una disminución de señal BOLD estaría relacionada con una reducción en la actividad neural y una consecuente reducción en el flujo sanguíneo [14].

1.4. Adquisición

En un experimento de imágenes por RMf se adquiere rápidamente una serie de imágenes del cerebro mientras el sujeto realiza una tarea que modifica la actividad cerebral entre varios estados definidos. Varios cientos de volúmenes (reconstrucciones 3D del cerebro) sucesivos son recolectados en cada sesión. Luego se estudian los cambios en la señal temporal de pequeñas unidades de volumen en relación a la función cerebral implicada en la tarea (Figura 1.4).

Las imágenes sucesivas que se adquieren durante una sesión de RMf son en dos dimensiones. El espesor de las imágenes es un parámetro de la adquisición. Cada imagen, a su vez, se divide en una grilla de pixels que junto con el **campo de visión** (FOV, por sus siglas en inglés; región adquirida) determinan la resolución. La reconstrucción final de la imagen 3D está compuesta por pixeles tridimensionales o **voxels**, que constituyen el elemento de resolución de la imagen.

La secuencia más común de adquisición de imágenes por RMf con un protocolo de actividad es el **método rápido eco planar (EPI)**, que permite recolectar en imágenes todo el cerebro en unos pocos segundos. El método afecta la resolución (en EPI es relativamente baja) y la intensidad en distintos puntos de la imagen (en EPI es más reducida en áreas frontales y temporales).

Parámetros importantes para la adquisición son:

- **Tiempo de repetición (TR)**: tiempo entre pulsos excitatorios correspondientes a un mismo plano en volúmenes sucesivos
- **Echo time (ET)**: el tiempo entre el pulso excitatorio y el tiempo de medición
- **Flip angle**: ángulo al cual se modifica el eje de precesión del spin con el pulso excitatorio

El método de RMf está extendidamente utilizado en investigación, particularmente en Neurociencia Cognitiva, y para uso clínico, ya que permite la medición de actividad cerebral *in vivo* y es no invasivo, proveyendo además de alta resolución espacial. No siendo una técnica riesgosa en sí, implica la toma de ciertas precauciones y la manipulación de sujetos y equipo por personal calificado. En el curso del presente estudio:

tejido captado por el electrodo de registro

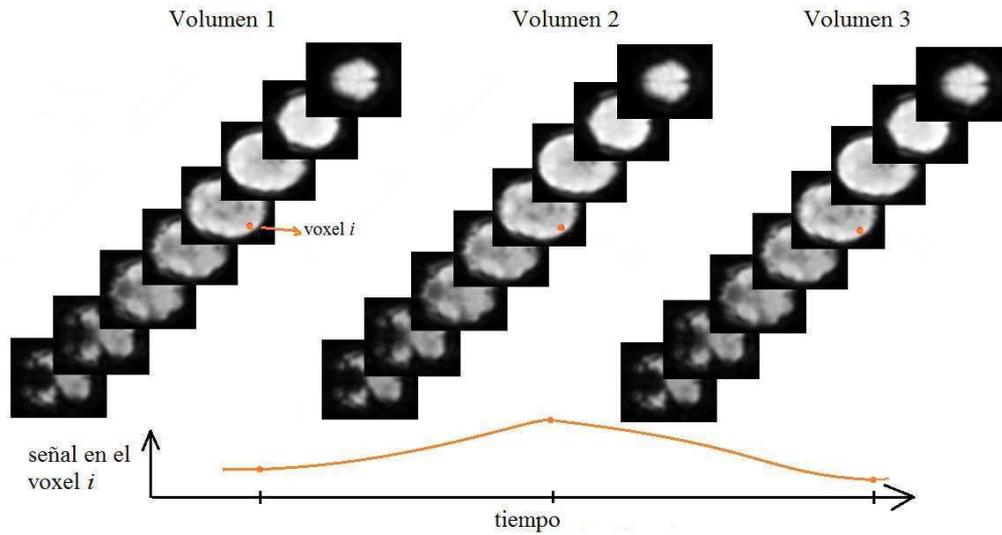


Figura 1.4: Representación esquemática de la adquisición de imágenes cerebrales por RMf. A lo largo del tiempo se toman imágenes 2D consecutivas de distintos planos del cerebro. Para cada voxel, por ejemplo para el voxel i indicado, se obtiene una señal temporal de intensidad.

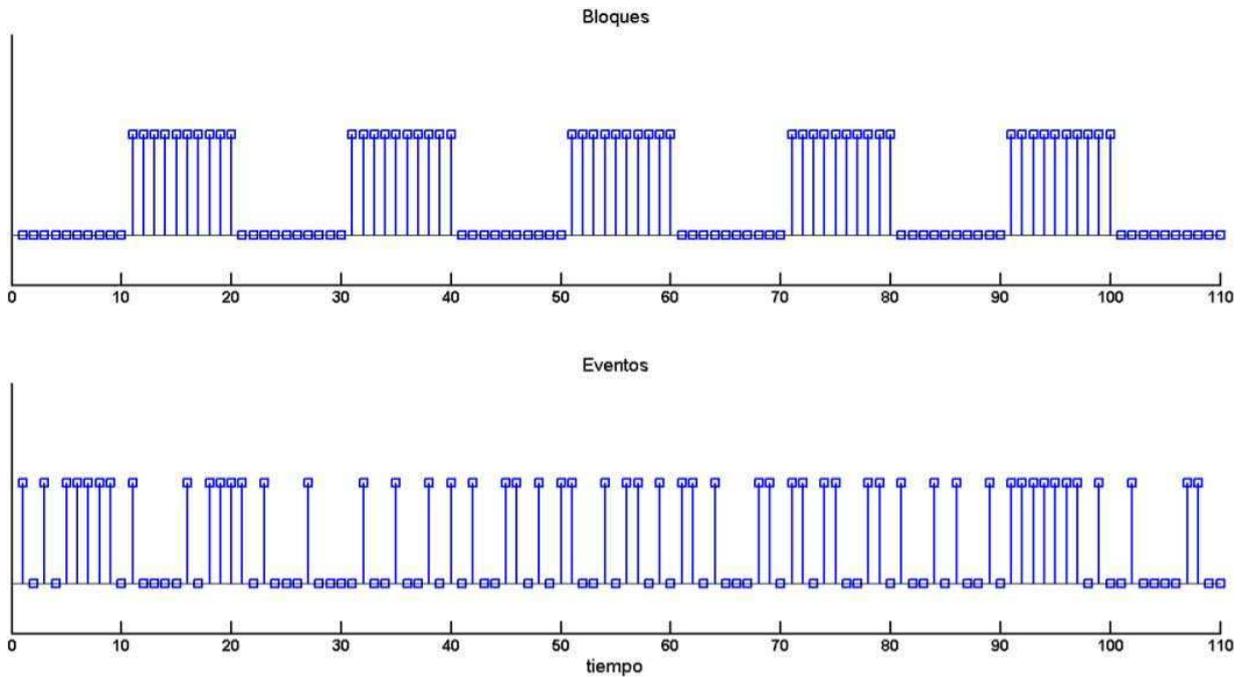


Figura 1.5: Tipo de diseños más comunes en un paradigma de RMf. Arriba: diseño en bloques. Las líneas verticales indican ensayos. Los bloques pueden ser de una misma o distintas condiciones. Entre bloques hay un momento de descanso. Abajo: diseño de eventos. Las líneas verticales indican ensayos que pueden pertenecer a distintas condiciones.

- se corroboró que los sujetos experimentales no poseyeran elementos con propiedades magnéticas en el cuerpo, tanto extraíbles como permanentes

- se confirmó que los sujetos no sufrieran claustrofobia
- se controló que ningún objeto metálico fuera introducido en el resonador
- se proveyó a los sujetos de protectores auditivos

1.5. Diseño de un paradigma de RMf

Un **paradigma** es la secuencia que determina la duración y relación temporal entre los sucesos involucrados en la tarea experimental. En RMf se utilizan clásicamente dos tipos de paradigmas para el estudio de actividad cerebral asociada a la/s condición/es o estímulos en estudio. Uno de ellos es el paradigma con **diseño de bloques**, en que una condición de interés es sostenida en el tiempo durante un período extendido. Cada bloque corresponde a diferentes ensayos de una única condición. Los bloques de tarea se intercalan con bloques de reposo o bloques de tarea control, los cuales servirán de línea de base para calcular la actividad relacionada a la tarea. El beneficio de este diseño es la obtención de mayor señal de RMf en el o las áreas involucradas (ver Figura 1.3, cuadros de la derecha: la presentación de un mayor número de estímulos (abajo) genera una mayor señal BOLD que la presentación de un único estímulo (arriba)). En la Figura 1.5 se ofrece una ilustración de un paradigma de bloques. Sin embargo, muchos procesos neuronales no pueden estudiarse de esta manera debido a su naturaleza transitoria. En ese caso se utiliza un paradigma con **diseño de eventos**. En este diseño se estudia la señal evocada en los ensayos individuales. Cada ensayo puede componerse de un solo evento (por ejemplo, presentación de una palabra) o varios (por ejemplo, presentación de una clave, tiempo de espera, y respuesta motora). Ensayos sucesivos pueden corresponder a una misma condición o diferentes, y el orden en general es aleatorizado. En cada evento ocurrirá en el área involucrada una RHD (ver Figura 1.3, derecha arriba). En este paradigma deben incluirse muchos eventos con el fin de obtener poder estadístico, ya que el cambio de señal BOLD en cada evento es muy pequeño. En la Figura 1.5 se ofrece una ilustración de un paradigma de eventos.

En distintas instancias del presente trabajo se utilizaron diseños de bloques y de eventos de acuerdo al proceso cognitivo en estudio.

1.6. Análisis estadístico

El objetivo básico en el análisis de experimentos por RMf es identificar los voxels que muestran cambios en la señal relacionados con cambios en los estados cerebrales de interés, a lo largo de las imágenes adquiridas en serie [8]. Debido a que estos cambios son en realidad muy pequeños, los

experimentos se deben diseñar de manera que se obtenga un número grande de datos y de sujetos que permita evidenciarlos. La activación debido a un estímulo o condición experimental varía ensayo a ensayo, debido a fluctuaciones del ruido y a la relativamente baja relación señal-ruido del método.

Para el análisis estadístico típicamente se aplica un **modelo lineal general (MLG)** donde se construyen las series temporales de cada voxel y sobre cada una se evalúa la respuesta asociada a una dada condición o evento cognitivo asumiendo una forma de respuesta del tipo de la función RHD (Figura 1.3). Así, se estima un parámetro (valor **beta**) asociado a cada tipo de evento para cada voxel en cada sujeto. La ecuación estándar del MLG es:

$$Y = B * X + E$$

donde Y es la señal temporal de intensidades de un voxel; X es la matriz de diseño, en la cual se describen los tiempos de comienzo y duración de las condiciones modeladas convolucionadas con la función RHD; E es el error, y B es el vector de valores beta o parámetros. B contiene un parámetro por cada condición experimental que informa cuan importante es el efecto de una condición para explicar los valores de ese voxel. Los valores beta se obtienen por cuadrados mínimos, minimizando el término de error.

Posteriormente se realiza un análisis para comparar condiciones de interés. Este análisis consiste en realizar un test de T para cada voxel comparando los valores beta de los ensayos correspondientes a las distintas condiciones. Esta comparación se denomina **contraste**. A los voxels que alcanzan el umbral de significancia estadística se les asigna un color de acuerdo a una escala representando el grado de significancia. El resultado es un **mapa estadístico paramétrico** que puede superponerse con una imagen estructural del cerebro para facilitar la visualización y la localización anatómica. Dado que el análisis estadístico se realiza para cada voxel, este análisis se denomina **univariado**.

Capítulo 2

Conectividad Funcional en Reposo

Tradicionalmente la aproximación al estudio de la actividad cerebral, tanto en humanos como en animales, consistía en proporcionar estímulos o generar comportamientos y estudiar la actividad evocada en el cerebro, ya sea con electroencefalografía o imágenes. La variabilidad obtenida en distintos ensayos de una tarea era considerada ruido, y se eliminaba por medio del promediado de los datos obtenidos en un número considerable de ensayos. Así, en RMf el análisis estadístico clásico consistía en la generación de mapas estadísticos paramétricos mediante el análisis univariado. Sin embargo, luego se comenzó a estudiar la estructura de la actividad no-dirigida o espontánea en el cerebro y se descubrió que tiene ciertas propiedades que potencialmente aportan mucha información acerca del funcionamiento del cerebro. Esto está estrechamente relacionado con el hecho de que el cerebro presenta un alto metabolismo en estado de reposo, mientras que los cambios en el metabolismo debido a estímulos o tareas son mínimos. Así, surgió una nueva rama de estudios que se basan en la premisa de que para saber cómo el cerebro opera se debe tener en cuenta el componente que consume más energía: la actividad espontánea [15]. Estudios ulteriores demuestran que la actividad espontánea está altamente organizada y que proporciona un substrato sobre al que se agrega la actividad evocada.

En un estudio univariado de RMf se obtiene un set de áreas con actividad supraumbral para la tarea o estímulo en cuestión cuyo arreglo espacial de cambio relativo en la señal BOLD es referido como una red responsable de una dada operación cognitiva. Así, se asume en cierta forma que esas áreas están estructural o al menos funcionalmente conectadas. Sin embargo, puede ocurrir que tales áreas presenten actividad en respuesta a determinada tarea cognitiva pero no estén estructuralmente vinculadas entre sí. Existen métodos para examinar la integración funcional entre áreas, llamados métodos de **conectividad funcional**. La conectividad funcional (CF) es definida como dependencias temporales entre eventos neurofisiológicos remotos (es decir, no ocurren por cercanía espacial). Esto puede estudiarse en relación a una tarea cognitiva, pero numerosos estudios aplicaron la investigación de la CF a la actividad del cerebro en estado de reposo. En estos estudios se obtiene la señal temporal de distintas regiones cerebrales y se estudia su grado de variación conjunta (Figura 2.1). En este contexto, la CF en reposo consiste en la identificación de patrones espaciales de variación conjunta de

la señal BOLD. Se considera que dos áreas están funcionalmente conectadas si su patrón de actividad temporal espontánea presenta una alta correlación [16]. La conectividad efectiva (CE) refiere a la influencia que un sistema neural ejerce sobre otro; en RMf es entendida como la relación causal entre dos series temporales asociadas a regiones cerebrales distantes. A pesar de que estos términos se originan en estudios de electrofisiología donde se analizaba la relación entre la actividad eléctrica de neuronas, la interpretación en RMf es diferente, ya que la señal que se mide es de distinta naturaleza. Sin embargo, los patrones de actividad correlacionada reflejarían los patrones de interacción entre poblaciones neuronales.

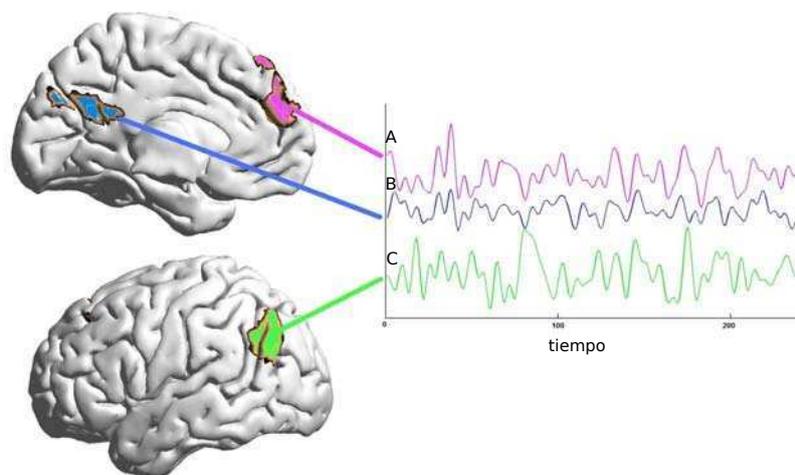


Figura 2.1: Ejemplo de CF entre la señal temporal en bajas frecuencias de tres unidades anatómicas (en este caso, áreas cerebrales). Las señales de A y B están altamente correlacionadas ($r = 0.8$) y por lo tanto, funcionalmente conectadas, mientras que las señales de B y C presentan una correlación cercana a cero ($r = -0.04$), y por ende no están funcionalmente conectadas. r = coeficiente de correlación.

Los patrones de correlación espacial específica de la CF en reposo se evidencian en las bajas frecuencias de la señal BOLD (debajo de 0.1 Hz), estando las frecuencias más altas relacionadas con actividad cardíaca y respiratoria. Un experimento de CF en RMf tiene una duración mínima de alrededor de 6 minutos para obtener suficientes datos para capturar correlaciones consistentes en esas frecuencias.

Un grupo de áreas conectadas funcionalmente constituye una **red funcional**. La CF en reposo (y la CE) refleja en gran medida la conectividad estructural, aunque la conectividad estructural no es suficiente para explicar la CF (o la CE) [17].

El estudio de la CF en reposo es de gran interés ya que se han hallado patrones de CF alterados en diversas condiciones patológicas. Incluso se propuso su valor como endofenotipo de algunos síndromes neuropsiquiátricos (por ejemplo, mal de Alzheimer, esclerosis múltiple, depresión, esquizofrenia,

desorden de déficit de atención e hiperactividad, autismo, epilepsia, y negligencia espacial) [18]. Por otro lado, también es observada en diferentes estados tales como sueño, sedación y anestesia.

Hay tres formas, al menos, de evaluar la CF [15]:

- **basado en una semilla:** partiendo de un voxel o de un área de interés definida *a priori* (llamados **voxel semilla** o **región semilla**, resp.), se extrae su señal temporal y se evalúa la correlación entre todos los otros voxels del cerebro y esa señal, obteniéndose un **mapa de correlaciones**.
- **pareada a nivel región:** se obtiene la señal media de un conjunto de voxels en las regiones de interés definidas *a priori*. Se calcula la correlación entre estas regiones, obteniéndose una **matriz de correlaciones**.
- **por componentes independientes:** se extraen los **componentes independientes** subyacentes a las señales temporales de todos los voxels del cerebro. Cada componente es un mapa espacial de voxels funcionalmente conectados [19].

Por medio de estas y otras técnicas se hallaron redes consistentes de actividad coherente. Notablemente, las áreas que muestran coherencia en reposo comparten también una funcionalidad [9]. Estas redes son: sensoriomotora; visual; auditiva; de modo por defecto; hipocampal; de control ejecutivo; atencional dorsal y atencional ventral [20] (Figura 2.2). Redes que conducen funciones aparentemente opuestas presentan además un patrón de anti-correlación en reposo. En particular es el caso de la red de modo por defecto y la atencional dorsal (ver más adelante la sección 2.2 en este capítulo). Varios trabajos de imágenes por RMf muestran que los patrones de conectividad funcional espontánea reflejan propiedades de la actividad cerebral reveladas por paradigmas de resolución o ejecución de una tarea. Por ejemplo, el grado de lateralización a izquierda de la red de CF sensoriomotora predice el patrón de actividad en una tarea de *finger tapping* (tipeo de dedos). [21]. Esto tiene importancia ya que los patrones de actividad espontánea podrían actuar como localizadores funcionales, proporcionando una hipótesis *a priori* de cómo responderá el cerebro o alguna medida comportamental a lo largo de una variedad de tareas o condiciones.

La actividad espontánea cerebral continúa durante la ejecución de tareas por lo que la distribución de redes neuro-anatómicas es similar que durante el reposo; no obstante, los patrones de conectividad funcional pueden variar en forma sutil pero consistente por la realización de una tarea [22]. La actividad relacionada a una tarea se monta sobre la actividad espontánea, estando consecuentemente determinada por ella. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la configuración cerebral de redes no es en realidad estática sino que presenta desensamblado y reensamblado de redes.

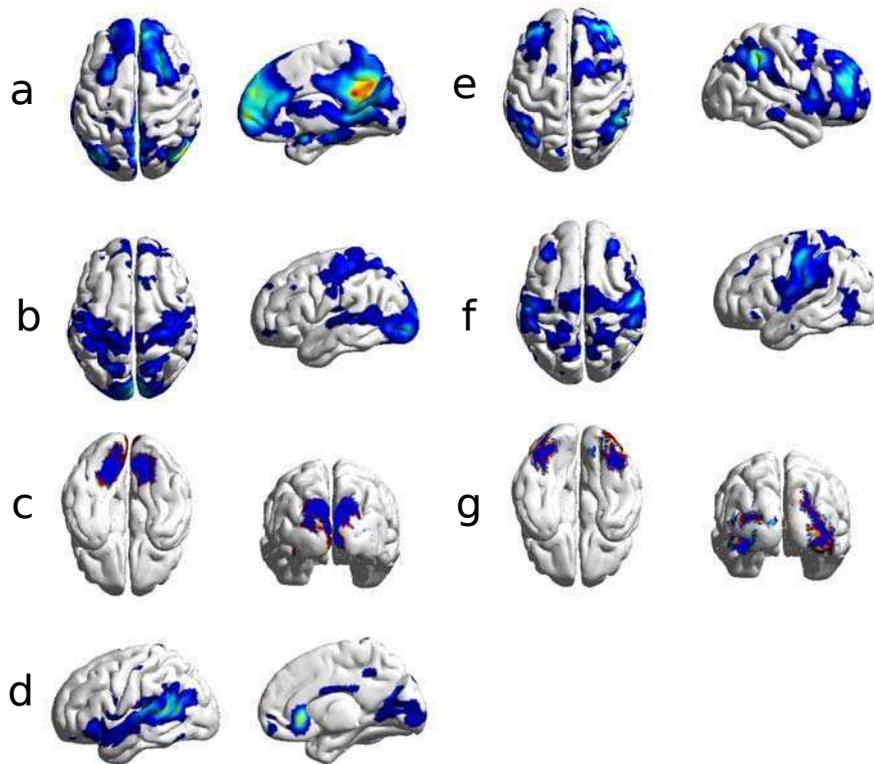


Figura 2.2: Mapas de algunas de las redes encontradas por análisis de componentes independientes. *a)* Red de modo por defecto; *b)* atencional dorsal; *c)* visual primaria; *d)* auditiva; *e)* de control ejecutivo; *f)* sensorio-motora; *g)* visual lateral.

2.1. Correlatos Neurales

La base electrofisiológica de las fluctuaciones espontáneas en la señal BOLD es la fluctuación en el espectro de potencias de la actividad eléctrica de alta frecuencia. Es decir, la actividad eléctrica o potencial de campo local (LFP) en la banda gama de alta frecuencia fluctúa alrededor de los 60-100 Hz, pero la amplitud de la banda gama fluctúa a mucha menor frecuencia. La CF reflejaría una coherencia esparcida en las fluctuaciones del LFP de alta frecuencia. Las fluctuaciones pueden tener un origen en un input común subcortical, en la corteza misma, o por una modulación común de los sistemas neuroactivos y vasoactivos. [23, 24].

Las neuronas tienen una alta tasa de disparos espontáneos en la ausencia de estímulo o tareas, transportando continuamente información a otras neuronas. En este contexto, ha sido propuesto que la CF ayudaría a mantener el sistema en un estado activo, ayudando a aumentar la performance cuando una mayor conectividad funcional es requerida para la realización de una tarea [25].

2.2. La Red de Modo por Defecto (DMN)

La red de Modo por Defecto o DMN fue primero descubierta en estudios que comparaban la actividad cerebral en reposo en relación con la actividad relacionada a una tarea [26, 27]. La DMN aumenta su actividad durante los intervalos de ausencia de tarea y disminuye durante la realización de la tarea. Esta red se encontró sistemáticamente en estudios de distinta índole, y se la llamó de Modo por Defecto por ser el estado cerebral vinculado a una aparente ausencia de tarea y por su independencia al tipo de tarea cognitiva con la que su actividad estaba siendo contrastada. La DMN es una de las muchas redes que presentan actividad coherente durante el reposo, como se mencionó previamente; sin embargo, es única en su respuesta a tareas cognitivas.

Varios estudios sugieren que esta red está relacionada a la divagación mental que resulta del comportamiento irrestricto en el escáner. Mientras un sujeto no está involucrado en una tarea, está realizando tareas de auto-reflexión, asociación libre, flujo de la conciencia, etc. [28, 29]. Esto resultaría en una modulación de la señal BOLD que se sumaría a las fluctuaciones espontáneas coherentes de dicha señal. Por su relación con procesos cognitivos que tienen que ver con la conciencia, se ha puesto mucho énfasis en describir la actividad de esta red.

Las áreas que conforman la red DMN son: el cíngulo posterior, precúneo, y corteza retrosplenial, cortezas mediales frontales ventral y dorsal, y cortezas posteriores inferiores. También se incluyen las áreas temporales laterales inferiores y el giro parahipocampal. Si bien estas áreas participan conjuntamente en procesos autorreferenciales y la actividad espontánea covaría entre ellas, presentarían una diferenciación en sus funciones y participación en la red [30, 31, 32]. Por ejemplo, el precúneo parece ser el componente central: es el área de la red que presenta mayor disminución de actividad durante la realización de una tarea atencional; además genera el mapa de correlaciones más consistente con el de la DMN con respecto a los mapas de las otras áreas; asimismo es el área metabólicamente más activa durante el reposo, la que más decrece su actividad durante sedación, y aquella que presenta una disrupción en la conectividad con áreas mediales en estado vegetativo [33, 34]. La corteza ventromedial frontal tiene conexiones con áreas límbicas y paralímbicas e integraría información del estado emocional y autonómico. Junto con el precúneo intervendría en el monitoreo del estado interno y externo. Áreas dorsomediales frontales integrarían información cognitiva para el procesamiento autorreferente [35].

Las áreas de la DMN han sido relacionadas en diversos estudios con funciones cognitivas relacionadas con el procesamiento del “sí mismo”. De hecho, es posible evocar actividad en la DMN con un paradigma donde esté implicada, es decir, donde se disparen procesos relacionados con la memo-

ria episódica [36], la memoria autobiográfica [37], la introspección [38, 26] y la proyección del futuro personal [37]. Dado que la DMN está implicada en funciones intrínsecas, desacopladas del ambiente circundante, como introspección, memoria autobiográfica y planeamiento a futuro, se la ha relacionado con la conciencia, e incluso propuesto como el “substrato neural de la conciencia” [33].

2.3. Antagonismo entre la DMN y la red atencional

Así como en el estado de reposo se reconoce la red DMN cuya funcionalidad está relacionada con un estado mental sin restricciones atencionales exteriores, existe también una red de áreas correlacionadas en las bajas frecuencias asociada a patrones de actividad relacionados a tareas de alerta creciente, preparación y selección de respuesta [39, 40]. La actividad temporal de esta **red atencional (AT)** anticorrelaciona con la de la DMN [41]. La red AT está conformada por el surco precentral, la corteza parietal dorsal y el área suplementaria motora. Esta red reflejaría orientación atencional extrospectiva durante el reposo, asociada a la preparación ante estímulos inesperados o eventos ambientales novedosos [39, 42, 40]. El alto grado de antagonismo entre estas redes llevó a Sonuga-Barke y Castellanos [43] a proponer que responde a una funcionalidad psicológica. Ellos introdujeron la Hipótesis de Interferencia que propone una atenuación de la DMN durante tareas de atención dirigida a objetivos. Esta atenuación es independiente del contenido de la tarea con la excepción de modulaciones en la carga atencional de la tarea, de requerimientos de atención sostenida o enfocada, y durante tareas que requieren funciones asistidas por la DMN [44]. Sin embargo, lapsos o fluctuaciones en la atención durante la realización de una tarea causan una intrusión de pensamiento introspectivo relacionado con un aumento en la actividad de la DMN [28], que produce variabilidad en la performance del sujeto en la tarea [15]. Para un funcionamiento normal es importante una capacidad eficaz y apropiada de transición del reposo a la tarea. Una capacidad alterada (por ejemplo, aumento en la intromisión de la DMN durante tareas atencionales) es manifestada como un desorden mental.

Una tercera red de conectividad funcional está involucrada en procesos cognitivos: la **red de control ejecutivo**. Esta red, también denominada Red Fronto-parietal (FPN), está compuesta por la corteza prefrontal rostro-lateral, el giro frontal medio, la ínsula anterior/giro frontal opercular, el cíngulo anterior dorsal, el núcleo caudado, la corteza prefrontal dorsolateral y el lóbulo parietal inferior anterior. Esta red dirige los recursos atencionales limitados hacia los procesos mentales que los requieren en un determinado momento e inhibe otros procesos que puedan interferir. La red FPN actúa en conjunto tanto con la DMN como con la atencional, reforzando e inhibiendo selectivamente los procesos internos o externos, según el estado mental del momento [45, 37].

Capítulo 3

Preparación motora de gestos. Apraxia

Una de las características del ser humano por sobre los primates y otros animales es la evolución acumulativa cultural, en la que herramientas y artefactos manipulables han sido inventados y refinados a lo largo de generaciones hasta sus formas modernas. La evolución de la tecnología de herramientas ha sido acompañada por una evolución en las habilidades motoras, particularmente manuales, relacionadas con el uso e implementación de los objetos. El sistema nervioso selecciona y organiza elementos motores que, combinados, resultan en la realización de un objetivo distante en el tiempo. Este nivel de complejidad comportamental a lo largo de un amplio rango de contingencias diferencia al ser humano del resto de los animales [46]. La acción relacionada con el uso rutinario de herramientas consta de procedimientos motores que involucran una serie compleja de acciones y movimientos. Además, ha surgido la capacidad de conceptualizar las herramientas, asociando el conocimiento de la acción al conocimiento relacionado con la herramienta. Posiblemente esto involucró modificaciones en circuitos cerebrales sensorio-motores de control manual de la prensión con respecto al cerebro del primate, evidenciándose ciertas diferencias regionales entre los cerebros humanos y de monos [47, 48]. Sin embargo, la forma en que se interacciona con las herramientas de una manera hábil es altamente contexto-dependiente ¹, y los aspectos de este contexto no están especificados por las propiedades físicas de la tarea o del cuerpo del actor. Por ejemplo, una tijera será manipulada de manera diferente si se toma para cortar, para enrular una cinta o para extenderla a otra persona. Por lo tanto, aunque necesarios, los procesos sensorio-motores por sí solos son insuficientes para dar cuenta de esta flexibilidad. Esta habilidad está también influenciada por el conocimiento conceptual del objeto y sus funciones, las intenciones del actor y la interpretación de las demandas actuales. Así, la información sensorio-motora y cognitiva se integran para formar las representaciones internas que guían la praxia manual [49, 50].

¹“Contexto” se refiere a los requerimientos actuales para la manipulación de un objeto de acuerdo a, por ejemplo, las características espaciales del objeto, las propiedades de la extremidad del cuerpo, y los objetivos reales de la tarea.

3.1. Control motor de gestos

Las pantomimas de uso hábil de objetos (a las que en el presente trabajo se denominan “gestos”) son los movimientos de la mano que aparentan aquellos movimientos realizados durante el uso de los objetos. Los gestos manuales del uso común de herramientas familiares u otro tipo de objetos manipulables se denominan **gestos transitivos**. La realización de gestos transitivos ante imitación o comando verbal involucran acceder primero a la representación de los gestos en circunstancias que proporcionan un mínimo soporte contextual. Dicho acceso a la representación mental de gestos y el **planeamiento** de las pantomimas de gestos transitivos están consistentemente asociados con el incremento en la actividad cerebral de una red distribuida de áreas en el **hemisferio izquierdo** que incluye áreas en las cortezas parietal, premotora, prefrontal y posterior temporal [51, 52, 53, 54, 55, 56]. La **asimetría hemisférica** se observa independientemente de que el movimiento a realizar sea con la extremidad derecha o la izquierda. Ruthworth y col. propusieron que el hemisferio izquierdo es dominante para la selección de movimientos orientados a objetos así como para la intención motora, lo que significa el proceso de dirigir la atención mientras se prepara un movimiento [57, 58]. Cuando las acciones transitivas son ejecutadas, ambos hemisferios muestran un incremento en las áreas parietal, temporal posterior y premotora, además de un pronunciado compromiso de la corteza primaria contralateral al miembro implicado [55].

Las áreas involucradas en la representación de gestos transitivos son: surco intraparietal inferior izquierdo, incluyendo giro parietal superior en la parte más ventral extendiéndose en el lóbulo parietal inferior; corteza media frontal izquierda y premotora [59], y giro frontal inferior [60] (Figura 3.1). La **corteza parietal** juega un rol en la selección de acciones manuales a través de la integración de múltiples fuentes de información recibida de otras regiones distribuidas en la corteza cerebral. Así, además de la información sensorial de los atributos espaciales de los objetos (forma, tamaño, orientación) y las propiedades de la mano y del brazo, la corteza parietal recibe información acerca de la identidad del objeto de la corteza inferior temporal. La **corteza parietal superior** juega un rol en la codificación de las extremidades en relación a otras partes del cuerpo durante la ejecución de gestos. La **corteza parietal inferior** está involucrada en varios aspectos del planeamiento motor, posiblemente los esquemas de acciones relacionados con los objetos. El cómputo flexible y dinámico de integración de la corteza parietal izquierda es altamente contexto-dependiente [49]. La **corteza prefrontal** provee información de las demandas de la tarea actual que, junto con la información sensorial y de las propiedades de la mano y el brazo, generan un bias en la corteza parietal que determina qué prototipos motores son activados en la corteza premotora ventral y pasados a la corteza

primaria para la ejecución. La representación de la información conceptual de la manipulación de objetos y sus funciones estaría relacionada con la actividad de la **corteza temporal posterior** [61, 62]. La **corteza dorsal prefrontal** está involucrada en la manipulación de información acerca del gesto y el almacenamiento en memoria de corto plazo durante la preparación motora [63, 64]. El **giro medio frontal** contribuiría con información acerca de los objetivos prospectivos del actor [65].

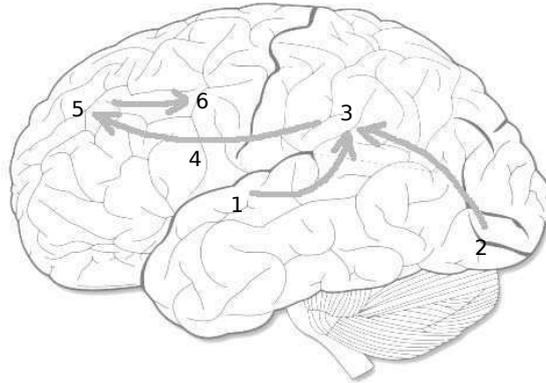


Figura 3.1: Modelo de las vías cerebrales involucradas en la producción de gestos. 1,2: representación auditiva y visual de los gestos; 3: asociación multimodal (corteza parietal); 4: conexiones de materia blanca (periventricular); 5: representación motora prefrontal; 6: corteza motora primaria. Basado en McClain y Foundas, 2004 [66]

Estas regiones están involucradas no sólo en el planeamiento de gestos sino también en su imitación, imaginación y uso *de facto* [67, 68].

3.1.1. Participación del hemisferio derecho en el control motor de gestos

A pesar de la dominancia izquierda en el planeamiento de gestos, cierta participación del **hemisferio derecho** ha sido evidenciada por otros investigadores.

Estudios de imágenes funcionales en sujetos normales diestros han demostrado que los movimientos simples con la mano no dominante producen una activación más bilateral que la obtenida moviendo la mano dominante [69, 70, 71]. Además, la actividad en la corteza sensoriomotora es más bilateral mientras se mueve la extremidad superior dominante en tareas proximales, tales como movimiento de hombro, que en tareas distales, tales como golpeteo de dedos, donde la corteza sensoriomotora ipsilateral presenta menor activación [72].

Diversos estudios han descrito activación de la región parietal izquierda y bilateral en la corteza premotora durante el planeamiento y ejecución de movimientos práxicos enfocados en pantomimas de uso de herramientas [55, 56, 73]. La distribución hemisférica de la actividad depende además de la dominancia manual [74] y de la complejidad de la tarea [69, 75, 76, 70, 77]. Más aún, estudios recientes han demostrado una lateralización más pronunciada en la corteza premotora durante planeamiento

[78] y reconocimiento [79] de **gestos intransitivos** (aquellos que no tienen que ver con herramientas y tienen cierto contenido comunicacional, por ejemplo, saludar con la mano) con respecto a gestos transitivos. Así, es bastante plausible que las diferencias inter-hemisféricas en el control de las habilidades prácticas dependan también de los requerimientos cognitivos de la tarea [3].

3.2. Apraxia

Apraxia es el desorden neurológico que involucra movimientos hábiles aprendidos [2]. La apraxia comprende un espectro amplio de desórdenes cognitivo-motores, afectando la realización de gestos que requieren cierta habilidad (por ejemplo, precisión o ritmo adecuados), con o sin preservación de la habilidad de realizar esos mismos movimientos fuera del ámbito clínico en la situación o ambiente apropiado. Este impedimento no puede ser atribuido a déficits de lenguaje, motores o sensoriales elementales [80, 81, 3]. En la **apraxia ideomotora (AIM)**, el paciente introducido a una herramienta sabe qué hacer con ella pero no cómo. Cuando realiza el gesto presenta errores espaciales (por ejemplo, de configuración, movimiento, amplitud) y/o temporales (por ejemplo, de secuencia o ritmo). La apraxia puede afectar distintas partes del cuerpo selectivamente, por ejemplo la **apraxia de extremidades**. En este caso el impedimento se observa más allá del brazo utilizado indicando que la representaciones internas afectadas son a un nivel de abstracción independiente del miembro utilizado en la producción de movimiento.

La apraxia de extremidades no presenta un cuadro único sino que en distintos pacientes puede afectar distintos tipos de gestos (transitivos, intransitivos, sin significado), distintos elementos del gesto (ritmo, posición espacial de los dedos, posición con respecto al cuerpo, etc.), distintas modalidades (comando verbal escrito o auditivo, imitación), y diferentes efectores motores (brazos, piernas). Lesiones parietales, frontales o subcorticales, particularmente del hemisferio izquierdo, han sido relacionadas con distintos síndromes apráxicos. Incluso lesiones en diferentes áreas generan déficits similares [59].

Estudios realizados en pacientes con apraxia de las extremidades respaldan la dominancia del hemisferio izquierdo [82, 83] sin importar la dominancia manual [55]. Así, se ha propuesto que el hemisferio izquierdo es dominante para la realización de pantomimas debido a que es esta acción la que se realiza fuera del contexto natural, así como para el aprendizaje e imitación de gestos novedosos [84]. Sin embargo, la apraxia de las extremidades ha sido hallada en la mitad de los pacientes con daño hemisférico izquierdo (DHI) y en una minoría de pacientes con daño hemisférico derecho (DHD), lo cual, según es sugerido por De Renzi y Faglioni [85], indica que en ciertos pacientes las funciones prácticas tienen una representación bilateral o alternativamente que ambos hemisferios contienen con-

ceptos para la adquisición de habilidades manuales y el uso de objetos [86]. Liepmann había propuesto que el hemisferio derecho también posee habilidades práxicas, especialmente para la mitad izquierda del cuerpo [2]. Desde entonces la posibilidad de que el hemisferio derecho contenga alguna capacidad de controlar movimientos que requieren habilidad en diestros ha sido postulada por varios autores. Esto sería una posible explicación para la presencia de ciertos defectos práxicos en la mano izquierda en pacientes con DHD o con lesiones naturales o quirúrgicas del cuerpo calloso [87, 88, 89, 90, 91, 55]. La mayoría de los errores espaciales y temporales exhibidos por los pacientes con apraxia ideomotora pueden ser también vistos en pacientes con DHD.

Paralelamente a lo reportado sobre la asimetría hemisférica, es una observación clínica común que pacientes apráxicos realizan algunos pero no todos los movimientos en alguna manera particularmente anormal y/o que las diferencias individuales aparecen en algunos pero no todos los componentes de un dado movimiento, sugiriendo que la representación de la acción varía también como una función de la complejidad y características de los movimientos.

Todas estas observaciones indican que el cuadro general de la asimetría cerebral para el control de gestos es compleja. Además, esta asimetría varía de individuo a individuo [55]. Esto hace necesario un escrutinio más fino del planeamiento de los distintos tipos de gestos.

Reportes clínicos previos demostraron que la AIM afecta movimientos simples **distales** de mano y dedos más que movimientos **proximales** [92, 93]. En el Manual de Terapia de la Afasia se afirma: “Apraxia, en tanto un desorden de movimientos representacionales aprendidos, puede afectar a los movimientos distales (de origen filogenético más reciente) en mayor medida que los movimientos proximales más antiguos”(T/A) [94]. En el mismo libro se cita el trabajo de Helm-Estabrooks, Ramsberger, Browner y Albert (1985) quienes encontraron que era relativamente más sencillo entrenar pacientes apráxicos para representar gestualmente movimientos que involucraban el uso del sistema motor proximal que el distal. Además, pacientes diestros con síndrome de desconexión debido a daño calloso frecuentemente realizaron incorrectamente gestos ante comando verbal con el miembro superior izquierdo principalmente con la mano [87, 95, 96]. Sirigu y col. reportaron que un paciente con lesiones parietales posteriores presentaba impedimento en prensión manual involucrando el uso actual de objetos [97]. Buxbaum y col. investigaron pacientes con AIM debido a daño parietal inferior izquierdo y encontraron un impedimento específico en la interacción mano-objeto [98, 99]. La imitación de gestos también parece ser específica de la parte del cuerpo. Pacientes con DHI poseen más dificultad en imitar posturas de la mano que de dedos, mientras que pacientes con DHD cometen más errores en postura de dedos [100, 101].

En base a estos resultados y a estudios de imágenes funcionales de movimientos simples de ar-

ticulaciones, la explicación más plausible sería que **los gestos distales y proximales están diferencialmente representados inter e intra-hemisféricamente** [76, 102, 72, 77] y por lo tanto la conectividad funcional subyacente y su relación con el patrón de actividad neural difiera también. De hecho, la modulación de la conectividad funcional dependiendo de la condición o tarea ha sido observada en otras redes neurales, como la red motora, del lenguaje, de procesamiento visual y de memoria de trabajo [103, 104, 105]. El estudio de la conectividad funcional ofrece una herramienta importante para comprender y ampliar los estudios de activación cerebral dentro de la red involucrada en el planeamiento de gestos.

Capítulo 4

Estudio de lateralidad cerebral en sujetos sanos durante la preparación motora de gestos proximales y distales

4.1. Introducción

Según se expuso en el capítulo anterior, el control de las habilidades prácticas a nivel inter-hemisférico depende en cierta medida de los requerimientos cognitivos de la tarea. El **objetivo general** de este estudio fue realizar un análisis más detallado de la especialización funcional en las redes cerebrales subyacentes al planeamiento motor de gestos con diferentes componentes motores. El **objetivo particular** fue determinar, por medio de resonancia magnética funcional, la representación de diferentes habilidades prácticas en sujetos sanos mientras realizaban pantomimas distales (involucrando principalmente dedos y mano), y proximales (involucrando predominantemente movimiento de hombro y brazo) de gestos transitivos. Se incluyeron gestos realizados con la extremidad superior dominante así como la no-dominante.

Se estudiaron las siguientes hipótesis:

- la actividad cerebral durante el planeamiento de gestos proximales tiene una representación más bilateral que durante el planeamiento de gestos distales, y la representación hemisférica es más bilateral en general en el planeamiento de gestos proximales con la mano no dominante que con la dominante [69, 75, 76, 77, 72].
- existe una lateralización general a izquierda de la representación de gestos con alguna variabilidad en una minoría de sujetos que potencialmente podrían desarrollar apraxia en caso de DHD [106, 107, 108, 109, 110].

4.2. Métodos

4.2.1. Sujetos

Veinte adultos sanos (edad 30 ± 10 años) participaron en el estudio. Se evaluó la diestralidad mediante el Inventario de lateralidad manual de Edinburgh [111]. Este test consiste en la lectura de diez acciones manuales que los sujetos deben puntuar de acuerdo a con qué mano son capaces de realizarlas. El puntaje total permite determinar si son zurdos, diestros o ambidiestros. Todos los sujetos eran diestros. El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de FLENI.

4.2.2. Procedimiento de RMf

Se realizaron las adquisiciones en el resonador de FLENI 3T Signa HDxt GE usando una bobina de cabeza de 8 canales. Se utilizó la secuencia EPI. Treinta planos contiguos en el plano CA-CP (comisura anterior-comisura posterior) fueron obtenidos con los parámetros: TR = 2 segundos, TE = 35 ms, *flip angle* = 90° , FOV: 24 cm, matriz de 64x64 pixels y dimensión de voxel 3.75 x 3.74 x 4.0 mm. Cada experimento consistió en 4 sesiones de escaneo consecutivos con 220 volúmenes de cerebro completo cada uno. Cada sesión duró 7 minutos. Los primeros 8 volúmenes de cada una fueron desechados.

4.2.3. Tarea

El experimento consistió en un paradigma de eventos. En un paradigma de eventos se presentan repetidos ensayos de corta duración (típicamente 2-4 segundos) y luego se promedia el cambio ocurrido en la señal BOLD tras la ocurrencia de cada ensayo de una misma condición (ver Capítulo 1). En el presente trabajo se estudió la actividad cerebral relacionada con la preparación y ejecución diferida de pantomimas de gestos transitivos tras comando verbal escrito. La ejecución diferida permitió disociar la actividad cerebral relacionada con el planeamiento motor de la actividad relacionada con el movimiento en sí. Las pantomimas eran de dos tipos:

- movimientos transitivos requiriendo principalmente control de la parte proximal de la extremidad superior (hombro y brazo). Por ejemplo, usar un martillo o cortar con serrucho.
- movimientos transitivos requiriendo principalmente control de la parte distal de la extremidad superior (dedos y mano). Por ejemplo, usar tijeras o escribir.

Se seleccionaron distintos tipos de gestos simples de herramientas de uso cotidiano o conocido que tenían componentes distales o proximales más distintivos durante la ejecución del gesto. Algunos gestos proximales poseen un componente distal en cuanto refiere a la presión del objeto o herramienta, pero

una vez que el objeto es agarrado la ejecución involucra principalmente el movimiento de articulaciones proximales (como se explica en [97]). Diez gestos diferentes proximales y diez distales fueron utilizados (Tabla 4.1).

Cada sesión consistió en 20 ensayos con la siguiente secuencia: presentación de la instrucción por 2 segundos, tiempo de espera de duración variable con la presentación de un círculo negro (duración media: 10 segundos, rango: 8-12 segundos), y la presentación de la clave de ejecución (círculo verde) por 3 segundos (Figura 4.1). Entre ensayos hubo un tiempo de 7 segundos de descanso con la presentación de una cruz de fijación. Los sujetos recibieron la instrucción de leer el comando de acción y, ante la presentación de la clave de ejecución, realizar la acción. La mano de ejecución fue la derecha en dos sesiones y la izquierda en las otras dos. El paradigma fue programado en el software Presentation[®]. Cada acción fue presentada una vez durante cada sesión. El orden de los gestos proximales y distales fue pseudo-aleatorio.

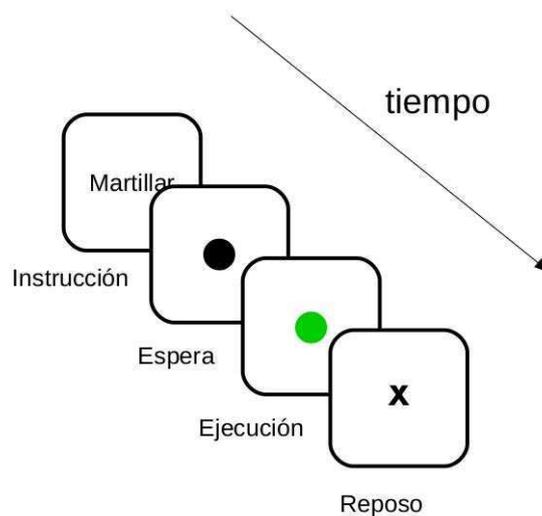


Figura 4.1: Esquema de las etapas de un ensayo del paradigma.

4.2.4. Análisis de imágenes

Los datos fueron analizados con SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) implementado en MATLAB 7 (Math Works Inc., Natick, MA). Por cada sujeto se aplicó una corrección temporal en cada volumen para compensar el hecho de que los distintos cortes eran adquiridos en distinto tiempo. Los volúmenes fueron alineados espacialmente a un volumen medio usando interpolación 3Dsinc. Los volúmenes realineados fueron normalizados para ajustar al templado del cerebro de referencia del Montreal Neurological Institute (MNI; [112]) basado en el sistema estereotáxico de coordenadas de Talairach y Tournoux. Los volúmenes normalizados consistían en voxels de 2 x 2

Lista de movimientos
Proximal
Martillar
Pintar una pared
Planchar
Limpiar un pizarrón
Limpiar la mesa
Serruchar
Batir crema
Lanzar un dardo
Rebanar pan
Echar agua en un vaso
Distal
Cortar con tijeras
Revolver café
Coser
Escribir
Girar una llave
Disparar un arma
Cortar con alicata
Lanzar una moneda
Usar un encendedor
Escribir un mensaje de texto

Tabla 4.1: Gestos proximales y distales empleados en el paradigma

$\times 2 \text{ mm}^3$ y fueron suavizados con un kernel Gaussiano isotrópico FWHM de 8 mm.

Primero se realizó un análisis estadístico individual para cada sujeto usando un modelo lineal general para un diseño de eventos. Se modelaron los cambios de la señal dentro de cada voxel, correspondientes al momento de leer la instrucción, al momento entre la instrucción y la ejecución, y al momento de la ejecución para los dos tipos de tareas (proximal y distal) por medio de una convolución con la función delta de Dirac y la RHD para crear regresores de interés. Estos regresores son informativos del ajuste de la señal al modelo. Los voxels de aquellas áreas relacionadas con un tipo de tarea presentarán un mayor ajuste al modelo de RHD durante la ocurrencia de esa tarea, con lo cual los regresores serán positivos.

El presente estudio se enfocó en la fase de preparación o planeamiento del gesto, correspondiente al momento de presentación de la instrucción. Se realizaron contrastes individuales para los ensayos correspondientes a una misma mano: [planeamiento proximal>línea de base] y [planeamiento distal>línea de base]. Se incluyeron los regresores de movimientos de cabeza como covariables para corregir el efecto del movimiento.

Para evaluar los efectos principales de gestos transitivos proximales y distales, así como sus diferencias, se llevó a cabo un análisis grupal de segundo nivel, tratando a los sujetos como variables

al azar. Primero, se realizó un T-test de una vía sobre la diferencia en las magnitudes de respuesta relacionada a cada evento. Se utilizó un nivel de significancia umbral de $p = 0.00001$ y un tamaño mínimo de cluster de activación de 10 voxels. Un cluster de activación es un conjunto de voxels contiguos con valor de significancia estadística por sobre el umbral. Segundo, para estudiar al efecto del tipo de gesto independientemente de la mano que realiza la pantomima, y el efecto de interacción mano-gesto, se realizó un ANOVA con factores principales MANO y TIPO DE GESTO. Usando un análisis de conjunciones [113] se obtuvieron las áreas en común entre manos en los distintos tipos de gesto, es decir, las áreas que estaban activas en cada tipo de gesto tanto en la condición de mano derecha como izquierda. Esto requiere que todas las comparaciones en la conjunción sean significativas de forma individual. En las regiones en las que se tenía una hipótesis previa, se realizó corrección por comparaciones múltiples (CM) en un volumen de interés [114]. Reportamos regiones superando esta corrección con un umbral $p = 0.05$ (corregido por CM). Los volúmenes de interés fueron definidos con el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL, [115]) y corresponden a las regiones: giro frontal inferior, medio y superior derecho, precentral derecho, y lóbulo parietal inferior y superior derecho.

La localización cerebral es reportada en el sistema MNI de coordenadas cerebrales y es asociado al sistema de Brodmann.

4.2.5. Lateralidad

Se calculó un **índice de lateralidad hemisférica para la praxis (IL)** en cada sujeto durante el período de planeamiento, siguiendo el criterio de lateralización hemisférica de RMf para el lenguaje [116, 117]. En estos trabajos se utiliza un índice de lateralización proporcional a la cantidad de voxels con actividad significativa supraumbral en una determinada área en el hemisferio izquierdo y en el hemisferio derecho, y la lateralización se calcula por la relación entre estos valores. En el presente trabajo se realizó una modificación a este método pesando por el valor de intensidad media de la activación de dichos voxels. Esta medida es una representación más precisa de la actividad ya que permite compensar por diferencias provenientes de la comparación de clusters grandes en un hemisferio (gran número de voxels) pero bajos valores de intensidad, con pequeños clusters en el otro hemisferio (menor número de voxels) con valores mucho mayores de intensidad.

El número de voxels activos supraumbral ($p = 0.001$, sin corregir por CM) y su intensidad media normalizada en cada hemisferio fue calculada dentro de las regiones de interés (ROIs). Estas regiones son: corteza pre-motora, giro frontal inferior, lóbulo parietal inferior y superior, todas ellas en ambos hemisferios. Las regiones fueron definidas en base al atlas AAL. Las regiones seleccionadas son áreas vinculadas al planeamiento de gestos de acuerdo a reportes bibliográficos [55, 78, 67].

El índice de lateralidad fue calculado de acuerdo a la ecuación:

$$(4.1) \quad IL = \frac{VD * ID - VI * II}{VD * ID + VI * II}$$

donde VI y VD son la cantidad de voxels en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente, e ID e II son la intensidad media de los voxels supraumbral en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente. Así, un valor positivo de IL se refiere a dominancia del hemisferio derecho y un valor negativo se refiere a dominancia del hemisferio izquierdo. IL = 1 indica actividad exclusivamente derecha e IL = -1 indica actividad exclusivamente izquierda. Valores intermedios de IL fueron testeados como lateralización estadísticamente significativa con un T-test de una vía. El índice de lateralización permite una comparación estadística independiente del valor absoluto de número e intensidad de voxels supra-umbral en cada individuo, consecuentemente superando la variabilidad individual.

La comparación estadística de los IL de las condiciones proximal y distal para cada región fue realizada por medio de tests de T pareados con umbral $p = 0.05$ (corrigiendo por CM).

Previamente a los análisis estadísticos se comprobó que las variables siguieran una distribución normal (Apéndice 3). Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 17.

4.3. Resultados

4.3.1. Actividad cerebral

La preparación motora de pantomimas de gestos a ser realizados con la **mano derecha** activaron una red cerebral fronto-parietal para ambos tipos de gestos: proximales y distales. Las áreas corticales del hemisferio izquierdo (**contralateral** a la extremidad ejecutante) que mostraron actividad preparatoria durante la condición **proximal** fueron: giro frontal inferior y medio (GFI y GFM, respectivamente; área de Brodmann (BA) 9 y 46), corteza pre-motora (PM, BA 6), área post-central y lóbulos parietales inferior (LPI) y superior (LPS) (BA 40 y 7 respectivamente) (Figura 4.2 a; Tabla 4.2 a). En el hemisferio derecho (**ipsilateral** a la extremidad ejecutante) hubo actividad en el área suplementaria motora (ASM), corteza cingulada anterior (BA 24), ínsula y precúneo, además de un menor grado de activación en las mismas áreas frontales que en el izquierdo y en el LPS.

Durante la actividad preparatoria **distal** para la mano derecha se observó una actividad similar que durante los gestos proximales, aunque la actividad se encontraba mayormente en el hemisferio **contralateral** (Figura 4.2 b; Tabla 4.2 b). Sólo GFI dorsal y LPS presentaron activación supraumbral

en el hemisferio **ipsilateral**.

El planeamiento de pantomimas **proximales** para ser ejecutadas con la **mano izquierda** activó en el hemisferio izquierdo (**ipsilateral**): ASM, PM (BA 6), ínsula, LPS y LPI (BA 7 y 40, respectivamente). El hemisferio derecho (**contralateral**) presentó activación principalmente en GFI, LPS y precúneo, con una menor actividad general con respecto a la observada en la mano derecha (Figura 4.2 c; Tabla 4.2 c). El planeamiento de pantomimas **distales** activó el área PM ipsilateral (BA 6), el precúneo y el LPI, mientras que se obtuvo actividad contralateral en el GFI, precúneo y LPS (Figura 4.2 d; Tabla 4.2 d).

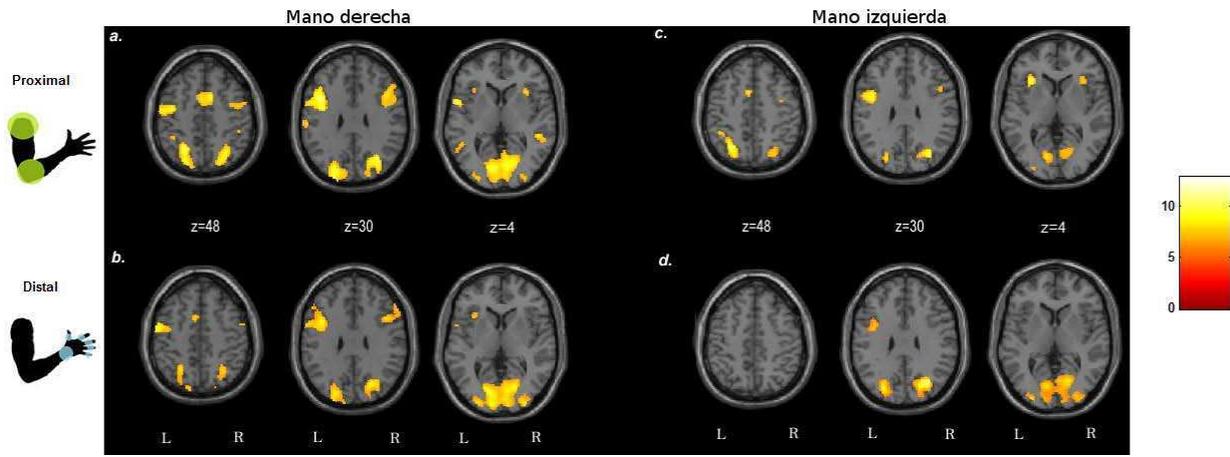


Figura 4.2: Activación durante el planeamiento de gestos en las distintas condiciones. $p < 0.05$ (corrección por CM). La barra de colores indica el valor T en los mapas estadísticos.

Región		Hemisferio izquierdo						Hemisferio derecho					
		p	voxels	x	y	z	T	p	voxels	x	y	z	T
A. Actividad relacionada con el planeamiento de gestos proximales -Mano derecha													
PM/GFI	BA 6	<0.001	2088	-56	6	8	10.86	<0.001	832	52	6	34	7.42
GFI	BA 9			-42	10	30	9.65			44	20	26	7.32
GFM	BA 9/46			-48	34	22	8.09						
Giro post-central	BA 3			-52	-10	46	7.96						
Ínsula	BA 13							0.01	122	34	20	6	7.02
ASM	BA 6	0.009	123	-20	-4	70	6.87	<0.001	1007	0	0	56	8.13
Giro Cingulado	BA 24									10	10	44	7.99
LPS	BA 7	<0.001	22438	-26	-60	42	10.07	<0.001	22438	28	-60	40	9.03
LPI	BA 40			-38	-44	42	9.26						
Precúneo	BA 31									32	-76	24	9.56
GTS	BA 41							<0.001	276	50	-38	6	7.29
B. Actividad relacionada con el planeamiento de gestos distales -Mano derecha													
PM	BA 6	<0.001	1475	-54	6	10	9.62						
GFI	BA 44			-50	6	18	9.4						
Giro Post-central	BA 3			-54	-6	46	8.38						
GFM	BA 9/46			-48	36	14	7.1						
Giro Frontal Superior	BA 9			-46	42	26	6.05						
ASM	BA 6	0.05	80	-6	8	50	6.9						
GFI	BA 9							<0.001	335	56	30	28	7.2
LPS	BA 7	<0.001	14201	-26	-64	42	7.91	<0.001	14201	30	-62	50	5.62
Precúneo	BA 31									22	-72	28	8.12
LPI	BA 40	**	9	-36	-46	40	5.88						
C. Actividad relacionada con el planeamiento de gestos proximales -Mano izquierda													
PM	BA 6	<0.001	617	-42	4	28	9.11						
Giro Frontal Medial	BA 6	0.002	135	-4	6	52	7.73						
ASM	BA 6	0.006	102	-20	-4	74	7.29						
GFI	BA 9							0.021	68	44	14	26	6.75
Ínsula	BA 13	<0.001	204	-32	24	4	9.31	0.006	101	34	24	0	7.16
LPS	BA 7	<0.001	1119	-28	-62	44	10.82	<0.001	797	30	-72	48	6.32
LPI	BA 40			-42	-44	46	6.96						
Precúneo	BA 19									30	-70	36	10.53
D. Actividad relacionada con el planeamiento de gestos distales -Mano izquierda													
GFI	BA 9							<0.012*	182*	46	14	30	5.87
PM	BA 6	<0.001	374	-42	0	24	8.17						
Precúneo	BA 31	<0.001	10167	-26	-78	32	8.85	<0.001	10167	30	-70	34	12.25
LPI	BA 40	*		-28	-59	40	5.30						
Giro Temporal Inferior	BA 37									48	-72	-2	6.78
LPS	BA 7							**	19	34	-64	62	6.86

Tabla 4.2: Áreas relevantes de actividad supraumbral luego de un análisis estadístico grupal. x, y, z: coordenadas del pico de activación. El valor p es el nivel de significancia a nivel cluster; el valor T corresponde al pico de activación. Umbral de significancia: $p = 0.05$ corregido por CM. * $p < 0.0001$ sin correc. CM.; ** significativo a nivel voxel

Hemisferio	Región		voxels	x	y	z	T
A. Diferencia entre mano derecha e izquierda en la condición proximal							
I	GFI	BA 6/44	43	-52	6	8	3.92
I	Giro Cingulado	BA 24	103	0	-2	38	3.61
I	Caudado- cuerpo		816		-8	2	6
4.33							
D	Giro Frontal Medial	BA 9	109	6	52	12	3.67
D	Giro Frontal Superior	BA 8	24	28	48	40	3.45
D	GFI	BA 47	154	22	10	-22	5.03
D	área Precentral	BA 4	287	58	-8	42	4.15
D	ínsula	BA 13	84	42	-16	26	3.99
D	Precúneo	BA 7	55	10	-50	46	3.6
B. Diferencia entre mano derecha e izquierda en la condición distal							
I	GFM	BA 9	90	-48	28	30	3.88
I	Giro Fronal Superior	BA 6	16	-10	8	76	3.73
I	GFI	BA 6/44	172	-54	6	10	4.4
I	ínsula	BA 13		-40	10	18	3.51
I	Caudado Caudado- cabeza		1140	-12	12	0	4.09
I	Giro Cingulado	BA 23	24	-6	-8	28	3.54
I	Giro Post-central	BA 3	121	-28	-26	50	3.69
D	Giro Frontal Medial	BA 9	65	12	52	26	3.62
D	GFI	BA 9	278	60	18	28	4.36
D	Giro Cingulado	BA 24	15	10	-2	24	3.44
C. Diferencia entre las condiciones proximal y distal -Mano derecha							
I	Giro Temporal Superior	BA 38	62	-36	8	24	3.34
D	GFI	BA 47	22	22	10	-22	3.97
D	GFI	BA 45	10	44	20	6	3.27
D	Giro Frontal Superior	BA 8	50	30	48	42	3.7
D. Diferencia entre las condiciones proximal y distal -Mano izquierda							
I	Giro Temporal Superior	BA 38	10	-38	4	-18	3.38
D	GFI	BA 9	10	46	14	24	3.25
D	GFI	BA 47	16	42	28	-4	2.37*

Tabla 4.3: Áreas relevantes de actividad supraumbral luego de un análisis estadístico grupal. p corregido, nivel cluster. * $p < 0.0001$ sin correc CM.; ** significativo a nivel voxel. GTS: giro temporal superior. I: izquierdo; D: derecho.

4.3.2. Disociación anatómica de gestos proximales y distales

A primera vista, los gestos proximales y distales mostraron patrones similares de activación cuando los movimientos debían ser ejecutados con la **mano derecha**. La diferencia más notable durante la preparación distal es una menor activación en áreas ipsilaterales frontales (Figura 4.3 a). Un análisis de ANOVA reveló mayor activación en el giro frontal superior e inferior derecho en el contraste [Proximal > Distal] ($p < 0.05$ corregido por CM en un volumen de interés) (Tabla 4.3 c). Un patrón similar se observó durante el planeamiento de gestos a ser ejecutados con la **mano izquierda**, donde el contraste [Proximal > Distal] mostró mayor actividad en el giro frontal inferior derecho (Figura 4.3 b; Tabla 4.3 d). El contraste [Distal > Proximal] no mostró activación significativa para ninguna de las manos. En resumen, el planeamiento de gestos proximales involucró mayor actividad en el giro frontal inferior derecho, independientemente de la mano ejecutante.

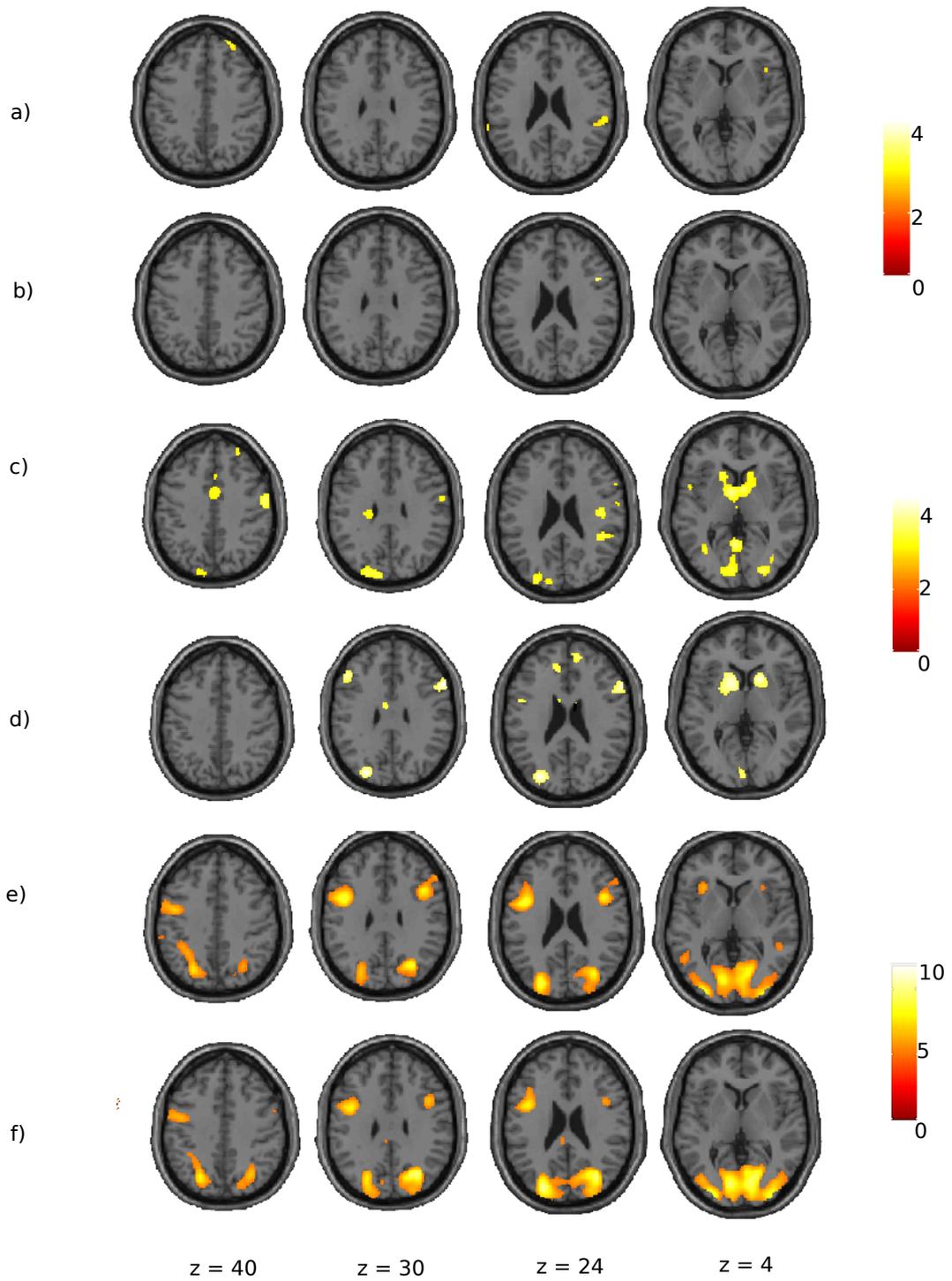


Figura 4.3: *a)* Diferencias entre las condiciones proximal y distal para los gestos realizados con la mano derecha; *b)* diferencias entre las condiciones proximal y distal para los gestos realizados con la mano izquierda; *c)* mano derecha > mano izquierda, condición proximal; *d)* mano derecha > mano izquierda, condición distal; *e)* análisis de conjunción, condición proximal; *f)* análisis de conjunción, condición distal. $p < 0.001$ (sin corregir). Las barras de colores indican el valor T en los mapas estadísticos.

Hemisferio	Región		p	voxels	x	y	z	T
A. Actividad relacionada al planeamiento de gestos proximales								
I	PM	BA 6	<0.001	177	-42	6	28	9.38
I	LPI	BA 40	*		-38	-44	42	5.97
D	GFI	BA 9	0.013	44	44	12	28	8.22
D	LPS	BA 7	*		30	-60	54	5.76
D	Precúneo	BA 31	0.002	76	30	-72	28	8.45
B. Actividad relacionada al planeamiento de gestos distales								
I	PM	BA 6	0.031	31	-42	6	28	8.07
I	LPI	BA 40	*		-32	-50	38	5.32
D	GFI	BA 9	0.018*	114*	42	12	30	6.33
D	LPS	BA 7	*		30	-66	46	5.32
D	Precúneo	BA 31	<0.001	1622	30	-72	28	9.5

Tabla 4.4: Análisis de actividad supraumbral luego del análisis de efecto MANO: análisis de conjunción. * a nivel individual de $p < 0.001$ sin corrección por CM. I: izquierdo; D: derecho.

4.3.3. Efecto mano en el planeamiento de gestos

La comparación entre la actividad relacionada con la mano ejecutante (derecha dominante vs. izquierda no dominante) para cada tipo de pantomima mostró que el planeamiento proximal con la mano derecha por sobre la izquierda (**Proximal: derecha > izquierda**) presentó clusters significativos en el GFI (BA 6/44) y cíngulo (BA 24) en el hemisferio izquierdo, y en el lóbulo frontal (BA 8, 9 y 47) e ínsula en el hemisferio derecho (Figura 4.3 c; Tabla 4.3 a). Para el planeamiento distal (**Distal: derecha > izquierda**) las diferencias estaban localizadas principalmente en: GFI izquierdo (BA 6/44), GFM izquierdo y derecho, ASM izquierda y cíngulo bilateral (Figura 4.3 d; Tabla 4.3 b). La comparación inversa (izquierda > derecha) no arrojó resultados significativos.

En resumen, el planeamiento de pantomimas con la mano derecha reclutó una mayor actividad en áreas de preparación motora.

4.3.4. Análisis de conjunción

Se realizó un análisis de conjunción para estudiar las áreas en común durante el planeamiento de gestos con las manos derecha e izquierda, tanto para gestos proximales como distales (Tabla 4.4, Figura 4.3 e y f). Los gestos proximales produjeron un patrón de activación más bilateral que los distales independientemente de la mano utilizada. Las conjunción PROXIMAL y la conjunción DISTAL revelaron activación en las áreas PM y LPI en el hemisferio izquierdo, y del GFI y LPS en el derecho.

4.3.5. Índice de lateralidad

La preparación de gestos realizados con el **brazo derecho** resultó en una fuerte lateralización izquierda, con índices de lateralidad (IL) significativamente diferentes de cero en el área PM y en las áreas parietales LPI y LPS, tanto en la condición proximal como en distal (Tabla 4.5, Figura 4.4).

Por el contrario, el área GFI mostró una activación más bilateral durante la condición proximal, siendo lateralizada a izquierda en la condición distal. Sin embargo, tests de T pareados para los IL mostraron que la lateralización en la condición proximal no era significativamente distinta de la distal. Cuando los gestos fueron planeados para ser realizados con el **brazo izquierdo** hubo una lateralización a izquierda significativa en PM y LPI en ambas condiciones consideradas, mientras que la lateralización en el GFI fue significativa sólo para movimientos distales. Test de T pareados no mostraron diferencias significativas en los IL de cada ROI para las condiciones proximal vs distal.

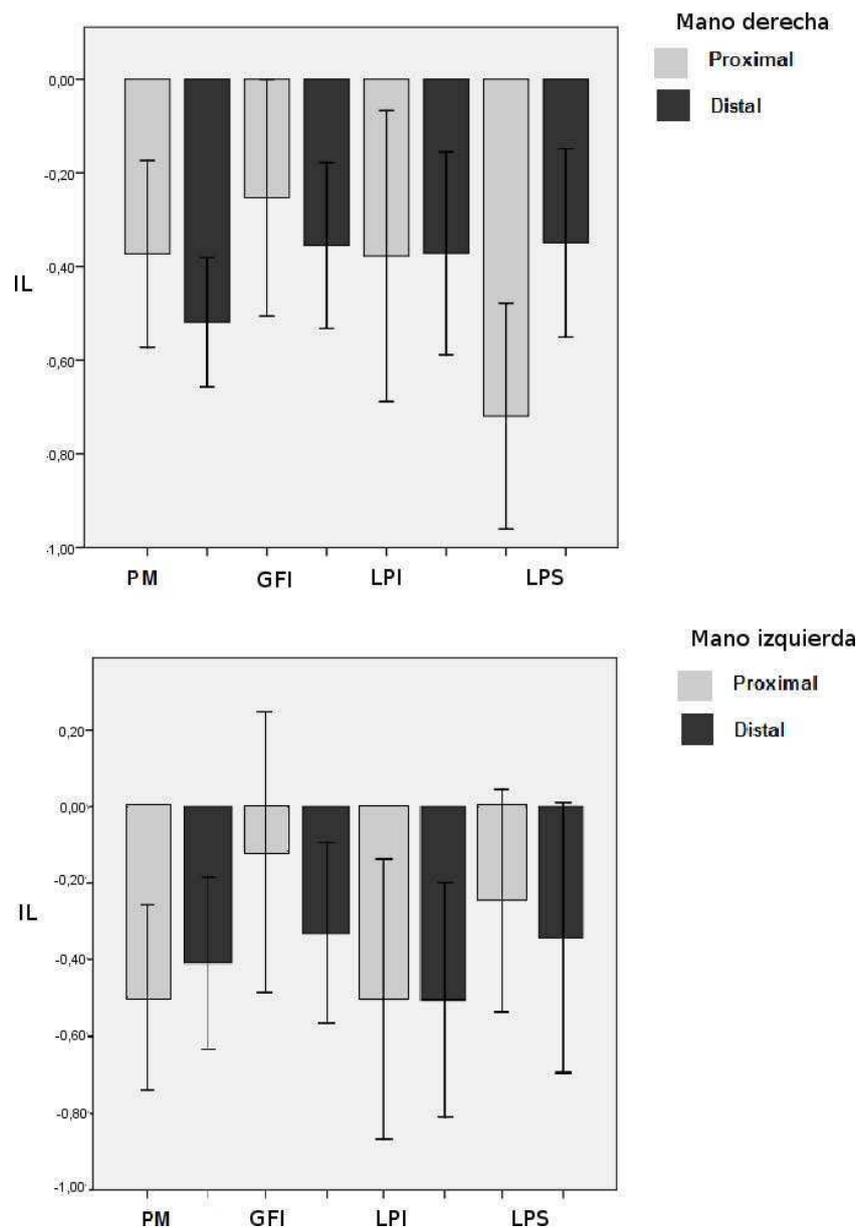


Figura 4.4: IL medio para cada tipo de gesto en las ROIs seleccionadas. Arriba: mano derecha; abajo, mano izquierda. Las barras de error indican desvío estándar.

ROI	Mano derecha				Mano izquierda			
	Proximal	p	Distal	p	Proximal	p	Distal	p
PM	-0.37 ± 0.42	0.002	-0.51 ± 0.29	<0.001	-0.43 ± 0.56	0.004	-0.32 ± 0.52	0.021
GFI	-0.25 ± 0.53	NS	-0.35 ± 0.37	0.001	-0.11 ± 0.70	NS	-0.40 ± 0.46	0.002
LPI	-0.37 ± 0.65	0.026	-0.37 ± 0.45	0.003	-0.50 ± 0.66	0.005*	-0.40 ± 0.46	0.014
LPS	-0.71 ± 0.51	<0.001	-0.34 ± 0.42	0.003	-0.21 ± 0.61	NS*	-0.31 ± 0.62	NS

Tabla 4.5: Valor medio y desvío estándar de cada condición durante la preparación de gestos. Los valores p indican diferencia estadística significativa de LI=0. *: test de Wilcoxon de una vía.

4.3.6. Variabilidad intra-sujeto

A pesar de que la diferencia de lateralización entre tipos de pantomimas no fue significativa, los IL para la condición de preparación distal mostraron valores más negativos que los IL para la condición proximal en áreas frontales, especialmente cuando los gestos serían ejecutados con el brazo derecho, indicando una tendencia a lateralización izquierda para ese tipo de gestos. El punto destacable son los altos valores de desvío estándar, que pueden originarse tanto por una distribución ancha de grados de lateralización como por la presencia de una población menor con la lateralización opuesta a la de la mayoría de la muestra. Para examinar estas posibilidades graficamos la distribución de IL para cada tipo de pantomima, mano y región de interés (Figura 4.5 y Figura 4.6). Para la condición distal encontramos una distribución más estrecha en un intervalo dentro del rango de valores negativos en PM (100 % de los sujetos) y en GFI (88.89 %), con la excepción en ésta última región de 2 sujetos que presentaron una lateralización a derecha o una representación bilateral. Para el lóbulo parietal los IL en la condición distal presentaron una distribución más amplia en el rango de -1 a 0.5, indicando la existencia de una variabilidad general. Los IL en la condición proximal manifestaron una distribución muy distinta, oscilando entre valores de -1 a 1 aunque con una mayoría de sujetos (81.11 %) en el intervalo negativo. El caso del LPS es notorio, con 12 sujetos con IL = -1 y 94.44 % con IL < 0, y sólo un sujeto con índice de alrededor de 1 mostrando exactamente el patrón opuesto.

La distribución para el planeamiento de ejecución con la mano izquierda fue en general más amplia para ambos tipos de gestos, aunque el LPI mostró principalmente actividad izquierda con el 83.33 % de los sujetos con IL = -1 y 16.6 % en el rango positivo de la distribución.

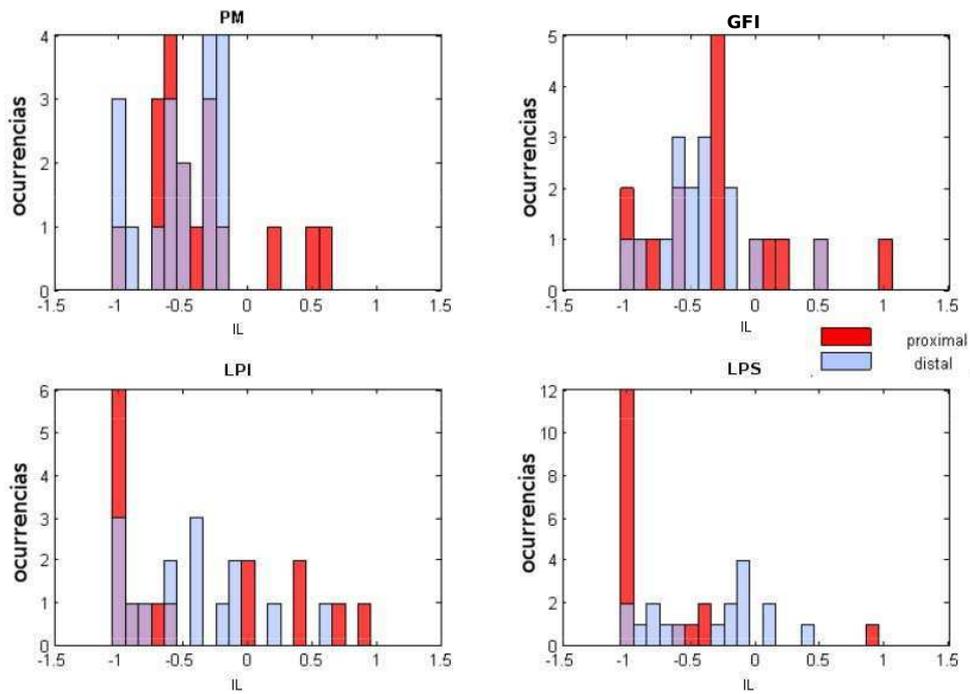


Figura 4.5: Distribución de valores de IL para la mano derecha. Barras rojas: proximal; barras azules, distal. Zonas color lila: superposición.

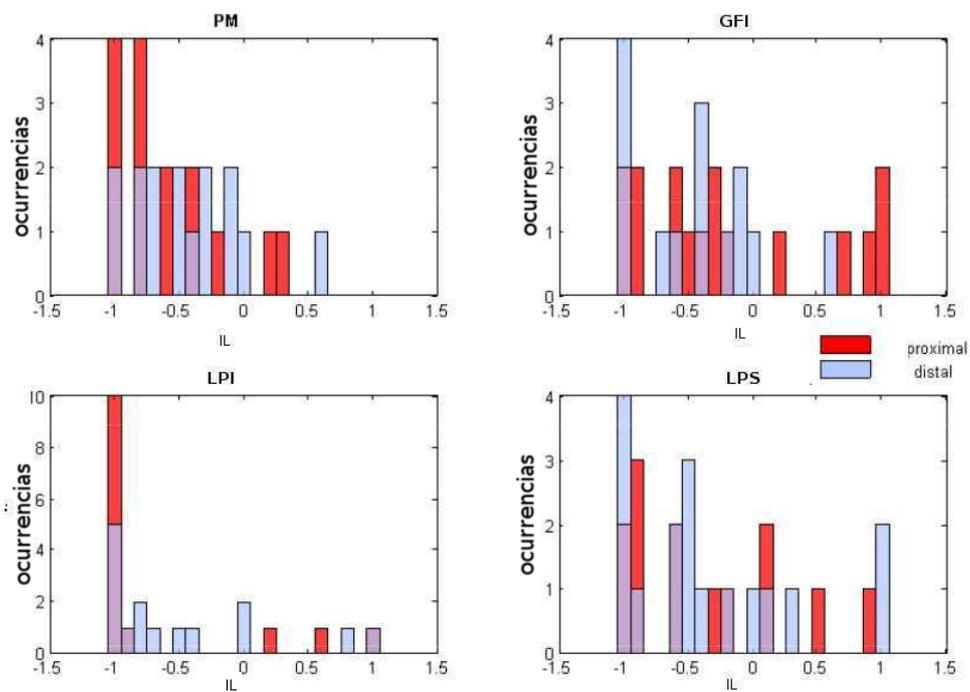


Figura 4.6: Distribución de valores de IL para la mano izquierda. Barras rojas: proximal; barras azules, distal. Zonas color lila: superposición.

Capítulo 5

Estudio de correlación entre series beta relacionadas al planeamiento motor

5.1. Introducción

La red implicada en el planeamiento de gestos está lateralizada a izquierda, según se expuso en la introducción sobre planeamiento de gestos (Capítulo 3); sin embargo, como sugieren varios estudios y aquí demostramos en el capítulo anterior, existe una participación de áreas de planeamiento en el hemisferio derecho, en forma dependiente de la tarea cognitiva (tipo de gesto). A continuación se realizó un estudio de conectividad funcional entre las áreas implicadas para ampliar los resultados obtenidos en el análisis de actividad cerebral durante el planeamiento de gestos proximales y distales. Con el objetivo de estudiar si existe una modulación de la conectividad entre las mismas áreas en distintos hemisferios (es decir, áreas homólogas) reflejando los diversos tipos de gestos, analizamos la co-variación en su actividad a lo largo de los diferentes ensayos en las distintas condiciones (proximal y distal; mano derecha y mano izquierda). Se hipotetizó que la modulación en la actividad cerebral debida a los distintos tipos de gestos, como surge del estudio anterior, se vería reflejada en un patrón de conectividad diferencial entre esas áreas, particularmente en el giro frontal inferior.

5.2. Métodos

5.2.1. Sujetos y análisis de RMf

Para este estudio se utilizaron los mismos sujetos e imágenes adquiridas según está descrito en el capítulo 4 (Métodos: Sujetos, Procedimiento de RMf, Tarea, y pre-procesamiento de imágenes en Análisis de Imágenes).

5.2.2. Análisis de correlación entre series beta

La conectividad funcional describe la correlación temporal entre eventos neurales espacialmente remotos. La aproximación clásica asume un patrón de correlaciones relativamente estático entre voxels que pertenecen a redes neurales relacionadas a funciones cerebrales específicas. Sin embargo, muchos estudios sugieren que los procesos cognitivos pueden parcialmente involucrar y des-involucrar las áreas que conforman esas redes en una manera dinámica. En este estudio tomamos ventaja del diseño de eventos que permite estudiar los subcomponentes del proceso cognitivo de producción de gestos, para enfocarnos en la conectividad durante la fase de planeamiento.

Para evaluar la CF usamos un método de correlación entre series beta (es decir, la serie de los coeficientes del ajuste de la señal temporal de cada voxel que se obtienen al aplicar el MLG a los distintos eventos, ver Capítulo 1) según está descrito en Rissman, Gazzaley y D'Esposito [103]. Este método tiene en cuenta la variabilidad inter-ensayos y la usa para caracterizar la interacción dinámica inter-regional. Se asume que el nivel en que dos voxels cerebrales interactúan durante una dada tarea se refleja en el grado en que correlacionan sus series beta respectivas a dicha condición.

Se aplicó un modelo MLG de manera similar a la descrita para el análisis de planeamiento de gestos (Capítulo 4, Métodos: Análisis de Imágenes) pero esta vez cada evento (planeamiento/ ejecución) de cada ensayo fue modelado como una condición distinta, estimando la actividad de cada voxel momento- y ensayo-específica. Los valores beta calculados fueron categorizados de acuerdo al tipo de gestos y fase de la tarea. Se obtuvieron 20 imágenes beta para la serie de PLANEAMIENTO PROXIMAL y 20 para la serie beta de PLANEAMIENTO DISTAL para cada mano en cada sujeto. Se seleccionaron cuatro coordenadas semilla de las imágenes grupales de las condiciones de planeamiento (ver Capítulo 4, Métodos: Análisis de Imágenes): giro frontal inferior ($x=-56, y=6, z=6$), corteza pre-motora ($x=-44, y=10, z=30$), lóbulo parietal inferior ($x=-36, y=-46, z=44$) y lóbulo parietal superior ($x=-29, y=-60, z=44$). Las semillas fueron elegidas en el hemisferio izquierdo por su conocida implicancia en el planeamiento de gestos y porque estábamos interesados en su relación con las áreas homólogas en el hemisferio derecho para extender los resultados de lateralización obtenidos en el análisis anterior. Se definieron esferas con un radio de 10 mm alrededor de las coordenadas semilla. Así, se calculó la correlación entre la serie beta promedio de la región semilla y la serie beta de todos los otros voxels del cerebro, y se obtuvieron mapas de correlación específicos para las distintas condiciones y para cada sujeto. Se normalizaron los mapas aplicando una transformación de tangente arco-hiperbólica y se dividió por el desvío estándar para obtener mapas Z. Luego se realizaron análisis grupales para obtener mapas T estadísticos. A las imágenes se les aplicó un umbral estadístico en $p \leq 0.001$ (corrección family wise error: FWE) por CM. Para la comparación estadística de los valores de correlación entre

la semilla y el área homóloga en el hemisferio opuesto a lo largo de las distintas condiciones, se calculó la correlación media en los mapas de correlación grupales y los valores fueron introducidos en un ANOVA con factores MANO y TIPO DE GESTO. El análisis estadístico fue realizado en SPSS 17.

5.3. Resultados

Las semillas en las distintas áreas del hemisferio izquierdo presentaron un patrón similar de actividad evocada (serie beta) que el del área correspondiente homóloga en el hemisferio derecho, y en algunos casos, que otras áreas de la red froto-parietal dorsal involucrada en el planeamiento de gestos (Figura 5.1). Esto se observó cuando los gestos fueron ejecutados tanto con la mano derecha como con la izquierda (en la Figura 5.1 se ejemplifican los mapas de correlación con la mano derecha). Un test de ANOVA mostró que por cada una de las diferentes semillas los gestos proximales y distales evocaron un mismo patrón de correlación entre áreas homólogas, excepto el LPS donde hubo un efecto significativo de tipo de gesto (Proximal > Distal; $p = 0.008$). Por otro lado, hubo un efecto mano en el LPI (Derecha > Izquierda; $p = 0.037$).

Una observación interesante es que durante el planeamiento de gestos proximales las semillas en regiones de interés izquierdas mostraron correlación significativa con el ASM; sin embargo, durante el planeamiento de gestos distales la correlación con el ASM desaparece. Esto puede ser observado para todas las regiones semilla y en la ejecución de ambas manos. Un análisis ANOVA mostró un efecto significativo del tipo de gesto para todos los valores de correlación entre las ROIs y el ASM, donde los gestos proximales exhibieron mayor correlación que los distales (GFI: $p=0.027$; PM: $p=0.014$; LPI: $p=0.029$; LPS: $p=0.003$).

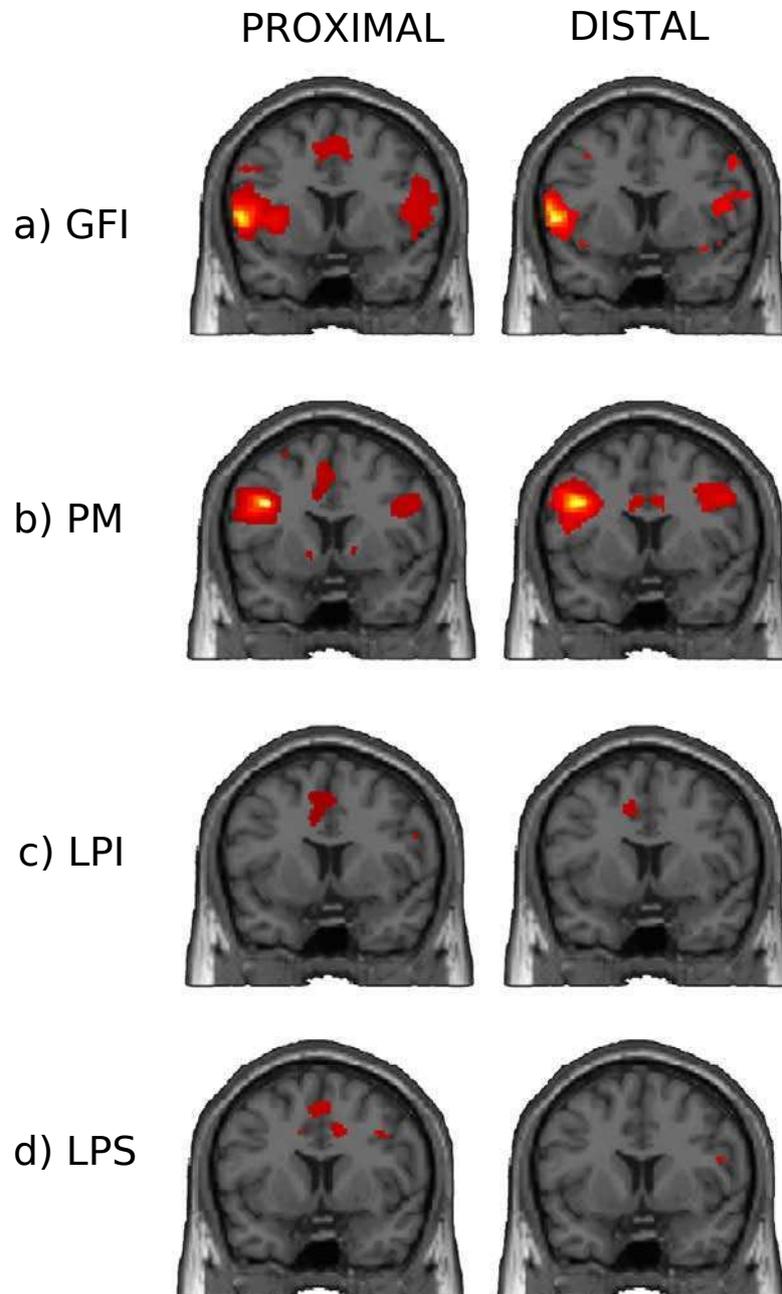


Figura 5.1: Mapas de correlación entre series beta obtenidos a partir de regiones semilla en: *a)* GFI izquierdo, *b)* PM izquierda; *c)* LPI izquierdo y *d)* LPS izquierdo, durante el planeamiento de gestos para ser ejecutados con la mano derecha. Plano coronal: $y=-8$.

Capítulo 6

Estudio de planeamiento motor en pacientes con apraxia ideomotora

6.1. Introducción

Se analizaron por RMf tres pacientes con apraxia producida por un accidente cerebrovascular (fase aguda) durante un paradigma de planeamiento y ejecución de gestos transitivos y gestos controles (sin significado). Esta fase del proyecto tenía como objetivo evaluar a los pacientes en una segunda sesión de RMf a los seis meses de la primera, para estudiar cambios plásticos que se produjeran en las áreas implicadas en la preparación motora. Sin embargo, no fue posible reclutar a los pacientes para la segunda evaluación, debido a que expresaban un cuadro depresivo causado por su repentina enfermedad y por ende escasa colaboración para participar en proyectos de investigación. Por tal motivo el estudio tuvo que ser suspendido. A continuación se presentan los resultados parciales.

6.2. Métodos

6.2.1. Sujetos y adquisición por RMf

Tres adultos con apraxia ideomotora consecuencia de un accidente cerebro-vascular (ACV) participaron en el estudio (3 hombres). El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de FLENI. Los pacientes fueron evaluados con la batería corta de evaluación de apraxia (BCEA), que cuantifica la cantidad de errores cometidos en la imitación y la pantomima ante comando verbal de gestos transitivos e intransitivos. El puntaje total (11) indica errores en todos los items evaluados, y un menor puntaje, una menor cantidad de errores.

Se realizaron las adquisiciones en el resonador de FLENI 3T Signa HDxt GE usando una bobina de cabeza de 8 canales. Se utilizó la secuencia EPI. Se obtuvieron treinta planos contiguos en el plano CA-CP (comisura anterior-comisura posterior) con los parámetros: TR = 2.37 segundos, flip angle = 90°, 24 cm FOV, matriz de 64x64 pixels y dimensión de voxel 3.75 x 3.75 x 4.0 mm.

Cada experimento consistió en 4 sesiones consecutivas con 160 volúmenes de cerebro completo cada uno. Cada sesión duró 6.5 minutos. Los primeros 3 volúmenes de cada una fueron desechados.

6.2.2. Tarea

El experimento consistió en un paradigma de eventos. En él se estudió la actividad cerebral relacionada con la preparación y realización diferida de pantomimas de gestos transitivos o gestos controles tras comando escrito. Los gestos transitivos eran: pelar papa, desatornillar, martillar y usar tijeras. Estos gestos son comúnmente utilizados en los test de evaluación de apraxia. Los dos gestos controles (denominados A y B) consistían en posiciones de los dedos previamente aprendidos por el paciente. Se grabaron las adquisiciones para luego detectar posibles errores en la tarea (por ejemplo, ejecutar un movimiento en el momento de la instrucción).

Cada sesión contenía 22 ensayos con la siguiente secuencia: presentación de la instrucción por 4 segundos, tiempo de espera de duración variable con presentación de un círculo negro (duración media: 4 segundos, rango: 3-6 segundos), y presentación de la clave de ejecución (círculo verde) por 3 segundos. El esquema es similar al presentado en la Figura 4.1. Entre sesiones había un tiempo de 6 segundos de descanso con presentación de una cruz de fijación. Los sujetos recibían la instrucción de leer el comando de acción y, ante la presentación de la clave de ejecución, realizar la acción. La mano de ejecución era la izquierda, ya que los pacientes tenían la derecha impedida a causa del ACV. El paradigma fue programado en el software Presentation[®]. Cada gesto transitivo era presentado tres veces durante cada sesión, y cada gesto control, cinco veces. El orden de los gestos era pseudo-aleatorio.

6.2.3. Análisis de imágenes

Los datos fueron analizados con SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) implementado en MATLAB 7 (Math Works Inc., Natick, MA). Por cada sujeto se aplicó corrección temporal en cada volumen. Los volúmenes fueron alineados espacialmente a un volumen medio usando interpolación 3D sinc. Los volúmenes realineados fueron normalizados para ajustar al templado del cerebro de referencia del MNI. Los volúmenes normalizados consistían en voxels de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ y fueron suavizados con un kernel Gaussiano isotrópico FWHM de 8 mm.

Primero se realizó un análisis estadístico individual para cada sujeto usando un MLG para un diseño de eventos (Modelo 1). Los cambios de la señal dentro de cada voxel temporalmente alineados al momento de leer la instrucción (planeamiento o preparación motora), al momento entre la instrucción y la ejecución (tiempo de espera), y al momento de la ejecución para los dos tipos de gestos: control (GC) y transitivo (GT), fueron modelados por medio de una convolución entre la función delta de

Dirac y la RHD para crear regresores de interés. Se realizaron contrastes individuales para los ensayos correspondientes a una misma mano: [instrucción GT > GC], [instrucción GC > GT], [ejecución GT > GC] y [ejecución GC > GT].

Segundo, se realizó otro MLG para estudiar los cambios de la señal asociados al planeamiento de gestos proximales (martillar, pelar papa) y distales (desatorillar, usar tijeras) (Modelo 2). Se modelaron los eventos de Instrucción PROXIMAL, Instrucción DISTAL, Espera PROXIMAL, Espera DISTAL, Ejecución PROXIMAL y Ejecución DISTAL con la función delta de Dirac y la RHD para obtener regresores de interés.

En ambos estudios se incluyeron los regresores de movimientos de cabeza como covariables para corregir el efecto del movimiento.

6.3. Resultados

En la Figura 6.1 se observa la activación durante la instrucción (planeamiento motor) obtenida en el ANOVA del grupo de sujetos sanos del estudio anterior cuando la ejecución era realizada con la mano izquierda (ver Capítulo 4). Este mapa de activación se ofrece para mejor comparación con los resultados de los pacientes. A continuación se describirá la activación obtenida en los pacientes con apraxia.

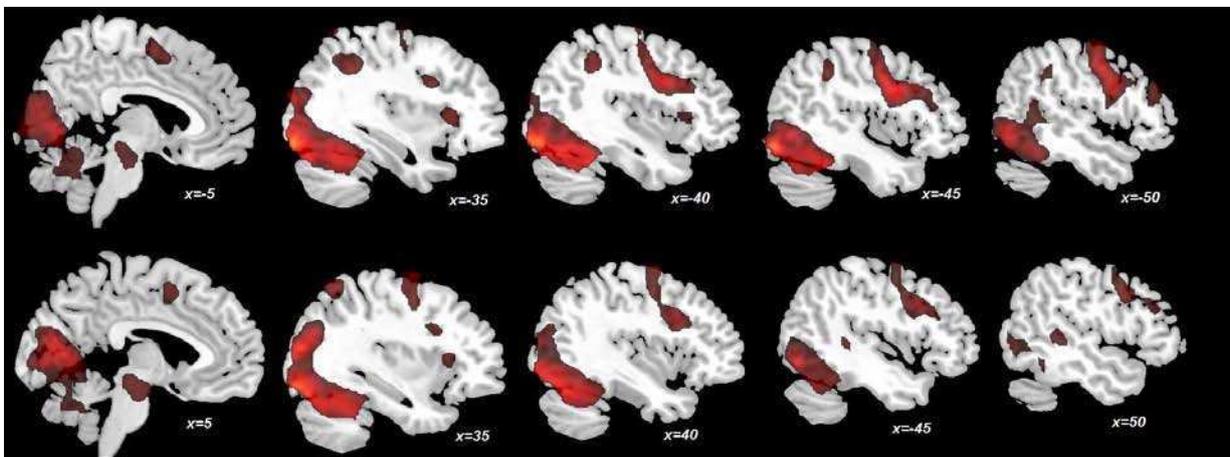


Figura 6.1: Conjunción de la actividad relacionada al planeamiento motor con la mano izquierda (gestos distales y proximales) en sujetos normales del experimento descrito en el Capítulo 4. La red de activación incluye áreas occipitales inferiores, lóbulo parietal inferior y superior izquierdos, área premotora, giros frontal medio e inferior y área suplementaria motora. Fila de arriba: hemisferio izquierdo; fila de abajo: hemisferio derecho.

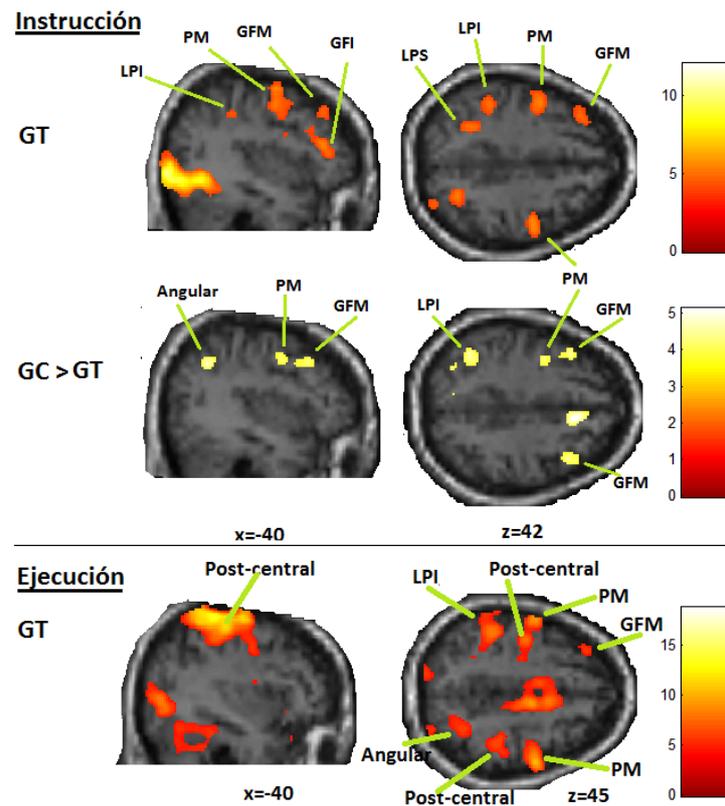


Figura 6.2: Activación del paciente GG. Arriba: instrucción GT ($p < 0.0001$ sin corrección CM); medio: instrucción GC > GT ($p < 0.0001$ sin corrección CM); abajo: ejecución GT ($p < 0.05$ corregido CM). Las barras de colores indican el valor T en el mapa estadístico.

6.3.1. Paciente 1 (GG)

P1 sufrió un ACV en la región tálamo capsular izquierda. P1 puntuó 4/11 en BCEA. En el estudio de imágenes por RMf (Modelo 1) P1 presentó activación en las áreas de la red bilateral de preparación de gestos, lateralizada a izquierda en el giro frontal inferior, durante la preparación de gestos transitivos y gestos control sin significado, aunque se observó mayor actividad en GC (Figura 6.2). Durante la etapa de espera también se observó mayor actividad en GC, particularmente frontal y parietal izquierda. Durante la etapa de ejecución P1 mostró activación de la red premotora bilateral y del área primaria motora derecha (Figura 6.2). Se observó mayor activación durante GC con respecto a GT.

En el análisis de gestos proximales y distales (Modelo 2) se observó activación en áreas frontales, precentral bilateral y parietales de la red preparatoria motora (Tabla 6.1). No hubo diferencias entre condiciones.

Hemisferio	Región		p	voxels	x	y	z	T
A. Planeamiento de gestos proximales								
I	área precentral	BA 6	<0.001	2377	-4	0	56	6.71
D	área precentral	BA 6			48	-9	43	4.92
I	GFI		0.003	820	-48	2	26	5.54
I	GFM	BA 46	0.049*	208	-22	-4	54	4.62
I	Precúneo	BA 7	0.032	454	-24	-70	60	5.92
I	LPS	BA 7			-14	-64	68	4.82
I	Occipital Inferior	BA 18	<0.001	6475	-36	-90	-4	9.86
D	Precúneo	BA 7	0.039	428	24	-64	48	4.35
B. Planeamiento de gestos distales								
I	GF Medial/ área precentral	BA 6	<0.001	2381	-2	0	58	6.38
D	área precentral	BA 6			26	-8	70	4.57
I	GFI/ GFM	BA 6	<0.001	1627	-48	2	24	5.45
I	GFM	BA 46	0.034	443	-46	32	18	4.84
I	Precúneo	BA 7	0.005	724	-26	-68	60	4.92
I	LPS	BA 7			-12	-64	68	4.6
I	Occipital Inferior	BA 18	<0.001	3729	-16	-92	-8	9.87
D	Occipital Inferior	BA 17	<0.001	1761	22	-96	12	5.46
D	Precúneo	BA 7	0.04	422	26	-66	48	4.9

Tabla 6.1: Regiones de activación durante el planeamiento motor en el paciente GG. p corregido a nivel cluster. * umbral $p < 0.001$ sin corrección por CM. I: izquierdo; D: derecho.

Hemisferio	Región		voxels	x	y	z	T
A. Planeamiento de gestos proximales							
I	Cerebro medio	Tallo cerebral	1515	2	-24	-16	3.09
	Cerebelo			0	-56	-34	3.07
D	ínsula		10	42	-20	24	2.47
B. Planeamiento de gestos distales							
D	Postcentral		11	40	-28	74	2.65

Tabla 6.2: Regiones de activación durante el planeamiento motor en el paciente SC. I: izquierdo; D: derecho.

6.3.2. Paciente 2 (SC)

P2 sufrió un ACV isquémico temporal izquierdo. P2 obtuvo 9/11 en BCEA. P2 mostró escasa activación cerebral general durante el planeamiento motor, habiendo escasas diferencias entre GT y GC (Modelo 1, Figura 6.3). So observó actividad en el lóbulo frontal inferior derecho (GFI/GFM) y en el lóbulo parietal posterior derecho, aunque esto se ve a un umbral poco restrictivo ($p = 0.005$). Además se observó actividad subcortical (cerebelo, putamen, tálamo, hipocampo y globo pálido). Durante el tiempo de ejecución se observó un cluster en el lóbulo frontal derecho en $GT > GC$. En este paciente no se observa un reclutamiento general de las áreas de la red motora, sino escasa actividad localizada en algunos clusters de la red que se observa en sujetos sanos.

En el análisis de gestos proximales y distales (Modelo 2) no se observó actividad preparatoria motora (Tabla 6.2).

6.3.3. Paciente 3 (CT)

P3 sufrió lesiones isquémicas en el hemisferio izquierdo (arteria carótida y ramificaciones de las arterias cerebrales anterior y media) y secundarias a trombofilia. P3 obtuvo un puntaje de 7/11 en BCEA. En el análisis de imágenes por RMf (Modelo 1) P3 presentó actividad en una red bilateral de preparación motora durante la etapa de planeamiento con mayor actividad frontal inferior izquierda. También se observó desactivación en otras áreas preparatorias (Figura 6.4). No se observó actividad en la red preparatoria motora durante la instrucción de GC. Durante la ejecución se observó actividad en el área motora primaria derecha y en el giro frontal inferior izquierdo, y fuerte desactivación del área motora ipsilateral a la mano ejecutante. No se observaron diferencias significativas entre GC y GT.

En el análisis de preparación de gestos proximales se observó actividad en áreas frontales media y superior bilaterales y precentral derecho, y en el LPS derecho (Tabla 6.3). Durante la preparación de gestos distales hubo activación en áreas frontales superior e inferior bilaterales. Durante la condición distal se observó desactivación en el área suplementaria motora y área PM izquierda (BA 6).

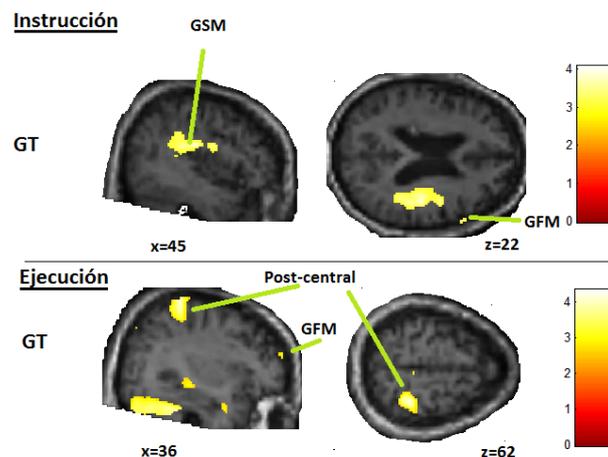


Figura 6.3: Activación del paciente SC. Arriba: instrucción en GT ($p < 0.001$ sin corrección CM); abajo: ejecución GT ($p < 0.001$ sin corrección CM). Las barras de colores indican el valor T en el mapa estadístico.

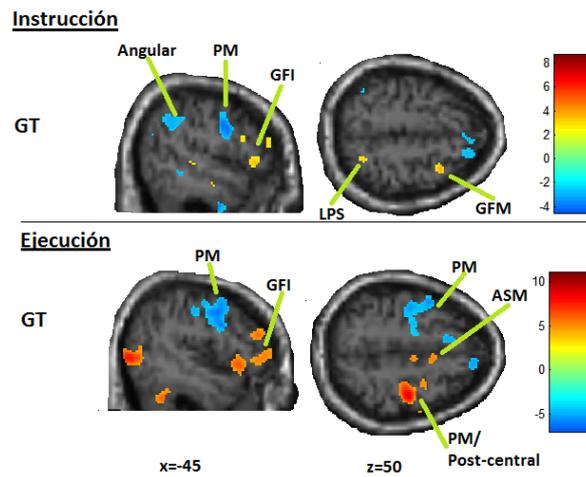


Figura 6.4: Activación del paciente CT. Arriba: instrucción GT ($p < 0.005$ sin corrección CM); abajo: ejecución GT ($p < 0.005$ sin corrección CM). Las barras de colores indican el valor T en el mapa estadístico.

Hemisferio	Región		voxels	x	y	z	T
A. Planeamiento de gestos proximales							
I	Giro Frontal Superior	BA 9	14	-32	52	26	3.32
I	Giro Frontal Medio	BA 9	21	-46	38	24	3.25
D	Giro Frontal Medio	BA 6	137	40	10	64	5.62
D	Giro Frontal Inferior	BA 9	9	48	10	20	3.32
D	Precentral	BA 6	7	46	6	40	3.18
I	Occipital Inferior	BA 17	4757	-14	-98	-6	6.71
D	Occipital Inferior	BA 17		12	-76	0	6.42
D	LPS	BA 7	103	24	-64	52	3.9
B. Planeamiento de gestos distales							
I	Giro Frontal Superior	BA 9	219	-34	54	28	4.16
I	Giro Frontal Inferior	BA 47	209	-46	24	-6	4.01
D	Giro Frontal Superior	BA 6	314	32	6	70	4.41
D	GTS	BA 38	157	52	20	-22	4.25
D	Giro Frontal Medio	BA 6	27	50	6	38	3.41
I	Occipital Inferior	BA 17	2481	-28	-98	18	6.06

Tabla 6.3: Regiones de activación durante el planeamiento motor en el paciente CT. I: izquierdo; D: derecho.

Capítulo 7

Conciencia y atención externa e interna. Desórdenes de conciencia.

7.1. Definición y atributos de la Conciencia

El término “conciencia” es difícil de definir con precisión, así como resulta intrincado definirlo de una manera que permita su medición experimental. Sucintamente, la conciencia es la experiencia subjetiva y reportable de sí mismo y del medio circundante [118]. Clásicamente se asocia el concepto de conciencia al cerebro humano. Sin embargo, para abarcar ciertos comportamientos observados en los primates y en otros mamíferos, se han propuesto dos niveles de conciencia. La **conciencia primaria** implica un proceso multimodal reportable que involucra eventos perceptuales y motores, y estaría presente en animales mamíferos que poseen un sistema tálamo-cortical desarrollado. La **conciencia de alto nivel** involucra referencias a los contenidos de la conciencia primaria para interpretación semántica, incluyendo el sentido de sí mismo y la habilidad de construir explícitamente escenarios pasados y futuros [119, 120]. El estado consciente está relacionado con un estado del cerebro y no con la cantidad o cualidad del contenido de información de los procesos conscientes [121].

La conciencia tiene dos elementos: el **contenido**, que depende de un **sistema tálamo-cortical** intacto y refiere al contenido específico fenomenológico, y el **nivel**, que depende del **sistema ascendente de activación reticular** y está relacionado al nivel de vigilancia (por ejemplo, dormido, despierto, atento, somnoliento) [122, 123].

A continuación se describen ciertos atributos de la conciencia, los cuales están desarrollados en el ser humano dando su característica única de animales con conciencia de alto nivel [119, 124]:

- La conciencia presenta un rango inimaginable de contenidos (percepción, imaginación, rememoración, sentimientos emocionales, conceptos, diálogo interno, ideas relacionadas a acciones). Este contenido surge de la **integración** o interacción de regiones cerebrales que al mismo tiempo están **diferenciadas** funcionalmente [125, 126, 127]. Un concepto integral de conciencia debe

involucrar las regiones cerebrales así como la interacción entre ellas y su capacidad de reclutar áreas subcorticales como el cerebelo o el hipocampo.

- La experiencia consciente siempre es atribuída a “**uno mismo**”. Las funciones autorreferentes (memoria autobiográfica, introspección, proyección futura de sí mismo) están relacionadas con la actividad de las áreas cerebrales que constituyen la red de modo por defecto. Mientras existe un sí mismo sensorio-motor -el sitio de observación y agencia o intérprete de input consciente (que podría ser relacionado a una conciencia primaria)-, existe además un “sí mismo” social, relacionado a una conciencia de alto nivel: la capacidad de ser consciente de estar consciente [128]. Ésta es una característica propia del ser humano y probablemente involucra capacidad semántica y de lenguaje (auto-narración). Edelman ha propuesto que un paso importante en la evolución de este rasgo en los homínidos ocurrió con el desarrollo de bucles reentrantes conectando sistemas neurales del lenguaje con áreas neurales pre-existentes subyacentes a la generación de conceptos [128, 129]. Esto permitió la referencia explícita a estados internos y la comunicación de este estado a otros individuos. Con este mecanismo situado neuroanatómicamente, la conciencia de alto nivel podría entonces relacionar contenido sensorial actual o imaginado a un concepto de sí mismo enriquecido por el pasado y el futuro. Los humanos hoy en día pueden experimentar conciencia primaria durante estados absortos en los cuales la atención se enfoca en una única fuente sensorial de información, como estar altamente concentrado en manejar o ver una película, aunque en general todo ocurre en presencia de interpretaciones de alto nivel.
- La conciencia está relacionada con su capacidad de ser explicitada o **reportada**. En estudios de conciencia, éste es el índice clásico de conciencia: el reporte preciso de los eventos que fueron percibidos y accedieron a la conciencia. Este índice es útil y sensible en personas con el cerebro intacto, e incluso en aquellas con daño cerebral. El reporte puede ser verbal o comportamental, como el que se utiliza para evaluar conciencia en pacientes con desórdenes de conciencia. El reporte explícito puede haber sido facilitado en términos evolutivos por la capacidad lingüística implicada en la emergencia del “sí mismo” social.
- La conciencia es un fenómeno global que depende de una **actividad cerebral distribuida** o extendida en la corteza cerebral, no localizada [130, 131, 126]. Los elementos percibidos y procesados de manera inconsciente generan una actividad acotada a áreas primarias, mientras que aquellos que pasan a ser contenido de la conciencia despiertan una actividad que se esparce por la corteza y son procesados en diversas áreas atencionales y de control cognitivo (reseñado en [118]).

El conocimiento consciente tiene un rol fundamental en la adaptación al medio circundante por medio de un comportamiento intencional. Los atributos de la conciencia de ser altamente informativa, consistente, adaptable, reportable, referida a “sí mismo”, estable, representada aloécnicamente y facilitadora del aprendizaje, la hacen particularmente adecuada para tratar con un medio circundante novedoso y realizar una toma de decisiones efectiva.

Trabajos recientes en diferentes campos de la neurociencia cognitiva sostienen la idea de que la traslación de la actividad cerebral a construcciones fenomenológicas/psicológicas debe enfocarse en las operaciones dinámicas de redes corticales de gran escala [132, 133, 134, 135]. Esto cobra especial relevancia en el estudio de los desórdenes de conciencia, y muchos estudios recientes en desórdenes de conciencia se enfocan en investigar la funcionalidad de las redes talámo-corticales y córtico-corticales.

7.2. Bases neurales de la conciencia

7.2.1. Formación reticular

El tallo cerebral se compone del cerebro medio, la protuberancia y la médula oblongata, sin el cerebelo (Figura 7.1). En su parte dorsal está la formación reticular (FR), formada por un grupo de neuronas de axones cortos con gran interacción entre neuronas adyacentes, de allí su forma reticular. Una parte de la FR se denomina **Sistema de Activación Reticular Ascendente (SARA)**. Esta estructura juega un rol mayor en los ciclos vigilia-sueño en animales y humanos. Un estado activo del SARA en sus conexiones a los hemisferios cerebrales se relaciona con un estado de vigilia. El SARA conecta con los hemisferios cerebrales a través de conexiones directas, vía tálamo o vía hipotálamo, quien a su vez tiene conexiones con el núcleo supraquiasmático (NSP, relacionado con los ritmos circadianos) [136].

7.2.2. Diencefalo

El diencefalo está compuesto por el tálamo y el hipotálamo. El hipotálamo (HP) está involucrado en funciones automáticas y en el proceso de sueño, posee múltiples funciones neuroendócrinas, y participa en la regulación del estado de alerta. Una población de neuronas del HP está involucrada en el inicio del sueño y conecta con el NSP, el cual organiza el sueño en ciclos dentro de un marco circadiano.

El tálamo jugaría un rol importante en la vinculación de la conciencia. Los núcleos talámicos poseen proyecciones recíprocas con la corteza con una organización topográfica [137]. El tálamo es un sitio de relevo que modula la información periférica sensorial (excepto el olfato) y motora que accede a la corteza cerebral desde el cerebelo y los ganglios basales, y posee proyecciones distribuídas a la

capa I del neocortex, manteniendo la actividad somatosensorial, motora y mental en armonía. Como se mencionó anteriormente, el complejo tálamo-cortical intacto es un requisito para un estado de plena conciencia.

7.2.3. Corteza

La corteza de los hemisferios cerebrales, la superficie convolucionada de materia gris, está compuesta por billones de neuronas y sus conexiones organizadas en capas. Allí se procesa la información sensorial interna y externa, y se generan los procesos motores voluntarios y los procesos cognitivos. La corteza interacciona entre sí por medio de circuitos córtico-corticales, y con los sistemas mencionados anteriormente por medio de los circuitos subcortico-corticales. Ciertas estructuras corticales se relacionan en particular con ciertas funciones, aunque la funcionalidad cerebral de alto nivel recaería en su funcionamiento como red, es decir, en su interconectividad, con lo que daños en sus tractos nerviosos, por ejemplo daño axonal difuso, puede provocar desórdenes de conciencia.

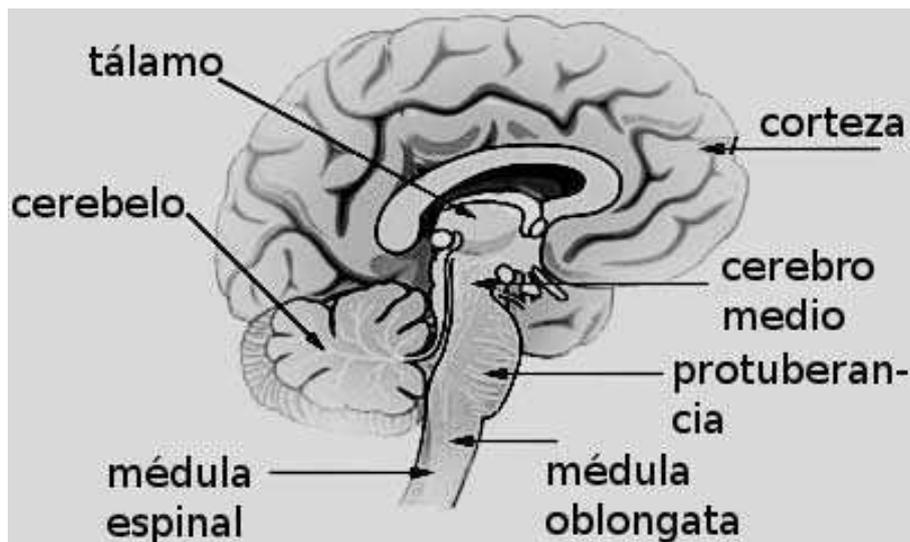


Figura 7.1: Regiones cerebrales involucradas en la vigilia y la conciencia.

7.3. Desórdenes de conciencia

Un daño cerebral severo producido por una lesión traumática local o difusa, por daño hipóxico-isquémico o infección, puede provocar pérdida o alteración de la conciencia. Los desórdenes de conciencia (DC) comprenden un amplio espectro de trastornos neurológicos que afectan el nivel y/o el contenido de la conciencia [138, 139, 140, 141]:

- **estado de coma (EC):** los pacientes tienen un ciclo de sueño-vigilia alterado y no se despiertan.

Son incapaces de seguir instrucciones, no hablan ni muestran otras formas de comunicación, y no presentan movimientos con propósito [141]. Puede surgir, entre otros, por un daño en el SARA.

- **estado vegetativo (EV):** hay un ciclo sueño-vigilia preservado con períodos de apertura y de cierre de ojos, pero los pacientes no son conscientes de sí mismos y del medio circundante. Los pacientes pueden gemir o emitir sonidos, llorar o sonreír sin causa aparente, mover sus ojos fugazmente hacia objetos o personas, o reaccionar a ruidos fuertes con sobresalto, pero son incapaces de seguir instrucciones, no hablan ni muestran otras formas de comunicación, y no presentan movimiento con propósito [142].
- **estado de mínima conciencia (EMC):** los pacientes no pueden comunicarse de forma consistente pero presentan comportamientos repetibles aunque fluctuantes de comunicación e interacción con el medio. Los pacientes pueden presentar los siguientes comportamientos inconsistentemente: seguir instrucciones simples, comunicar sí o no por habla o gestos, emitir palabras o frases inentendibles, responder a personas u objetos sonriendo, llorando, riendo, realizando gestos, alcanzando con la mano, tratando de sostener o manipular un objeto, o mantener sus ojos fijos en una persona u objeto durante un período sostenido de tiempo [143].
- **estado de emergencia de mínima conciencia (EEMC):** los pacientes pueden manipular objetos como un peine o un lápiz, comunicarse o seguir instrucciones de manera consistente.
- **estado confusional:** este estado puede seguir al EMC o EEMC y se caracteriza por la presencia de conducta rudimentaria, desorientación, inquietud, alucinaciones, disturbios de sueño, pensamiento incoherente, perplejidad, memoria y atención volátiles.

Lesiones al sistema reticular ascendente provocan coma, en el que el paciente no presenta ni vigilia ni conciencia. Lesiones críticas al tálamo, a la corteza y a sus tractos nerviosos que no afectan el sistema reticular producen estado vegetativo o de mínima conciencia, en el que el paciente presenta ciclos de vigilia pero una conciencia alterada [144].

El diagnóstico clínico para determinar el estado de un paciente con DC surge de **evidencia negativa**: la ausencia de comportamientos que indican presencia de conciencia, es decir, se enfocan en la característica de la conciencia de reportabilidad [145]. Sin embargo, esto es problemático, ya que la causa de ausencia de comportamiento puede estar dada por déficits de input o sensoriales, o de output o motores, no sólo de procesamiento central. Esto puede conducir a un diagnóstico erróneo. En el caso de déficits en el input, los pacientes pueden presentar alteración en los circuitos sensoriales primarios o tener afasia. El caso más extremo de déficits en el output es el síndrome de enclaus-

tramiento (*locked-in*), que tradicionalmente fue considerado un desorden de conciencia pero que en realidad se caracteriza por capacidades cognitivas preservadas pero incapacidad de iniciar respuestas motoras voluntarias por lesión en el pedúnculo pontino. Si bien déficits en el input o output pueden ser testeados por diferentes medios (potenciales evocados, estimulación magnética transcraneal, etc.), lo más difícil de medir es el desorden a nivel de procesamiento central, es decir, si el paciente presenta una conciencia de alto nivel.

Para la prognosis de estos pacientes, la práctica clínica puntúa la graduación en la respuesta de los pacientes con DC por medio de diferentes tests, tales como la Escala de Coma de Glasgow o la escala de Recuperación de Coma Revisada (CRS-R por sus siglas en inglés; [146]). La escala CRS-R contiene campos que evalúan distintos aspectos comportamentales (visual, auditivo, motor, oromotor, de alerta, de comunicación) y el puntaje final está constituido por la suma del puntaje de los campos. El estado de DC del paciente se codifica en un número entre el 0 (grado de coma profundo) y el 23 (recuperación de la conciencia).

A pesar de la existencia de estas escalas, hay una necesidad de métodos más confiables que puedan proveer una mejor caracterización de las alteraciones a gran escala de la función cerebral en DC. En última instancia, estos métodos ayudarían a entender y predecir una eventual recuperación del estado de DC.

7.3.1. Neuroimágenes aplicadas a DC

Muchos trabajos de imágenes evaluaron diferentes aspectos neurales que guardan una relación potencial con la emergencia desde coma a estado consciente:

- el **metabolismo cerebral** estaría alterado en el cerebro con DC, según estudios realizados con PET [147, 148, 149].
- estudios de PET, espectroscopía y farmacología mostraron que el **balance entre neurotransmisores** excitatorios (glutamato) e inhibitorios (GABA) seguiría una dinámica post-lesión que conduciría a una supresión de la actividad cerebral, lo cual implicaría también la falta de otros sistemas de neurotransmisores implicados en procesos cognitivos y funciones motoras (monoaminas) [150].
- la **distribución de difusividad media** en materia blanca subcortical, del tálamo y del tallo cerebral medida por la técnica de imágenes por tensor de difusión (DTI) está aumentada en EV en comparación con EMC y en éstos en comparación a personas sanas [151].

La resonancia magnética funcional es una técnica conveniente para estudiar pacientes con DC, accediendo directamente a su actividad neural durante estimulación pasiva o en respuesta a comandos [152].

En el caso de estudios de RMf con **estimulación pasiva**, se ha demostrado la relativa preservación en DC de áreas sensoriales primarias visuales, auditivas o somatosensoriales, estando sin embargo desconectadas de redes de asociación de “alto nivel” [153]. De hecho, en algunos pacientes en EMC se encontró una capacidad residual de activación de estas redes de integración. Además, la actividad evocada por estimulación en EMC fue hallada más esparcida en la corteza que la actividad más localizada observada en EV, especialmente cuando la estimulación tenía significado emocional (llanto, nombre del paciente, etc. [153, 154, 38]). Por otra parte, la actividad de áreas de asociación de alto nivel en respuesta a estimulación en pacientes en EV resultó predictiva de una evolución favorable en algunos casos reportados [155].

Varios estudios han investigado la actividad de RMf en pacientes con DC **en respuesta a una tarea**. Estos estudios se basan en la premisa de que un paradigma con diferentes condiciones modula la actividad cerebral y por lo tanto muestra cambios consistentes a lo largo de los sujetos en las áreas cerebrales positiva o negativamente relacionadas con la tarea. En ellos se hipotetiza que los pacientes en EV que presenten actividad en el área esperada, aun en ausencia de cualquier otro signo, presentarían algún nivel de contenido de conciencia que no puede ser evaluado por ningún otro medio. El caso más famoso es el estudiado por Owen [156], en que se pedía a una paciente en EV realizar una de dos tareas mentales (imaginación motora o espacial) para responder a preguntas por sí o por no, respectivamente. Owen y col. demostraron la posibilidad de comunicarse con la paciente por ese medio, evidenciando la presencia de cierto contenido de conciencia. Otro estudio similar es el de Monti y col. donde analizaron la capacidad de 54 pacientes de modular voluntariamente la actividad cerebral por medio de la realización de esas tareas de imaginación [157]. Asimismo, otros estudios demostraron la capacidad de preparación motora en pacientes con DC [158, 159].

Estas técnicas tienen, sin embargo, ciertas limitaciones. Por un lado, la técnica de imágenes por RMf tiene varias restricciones inherentes para el estudio de pacientes con DC. Por otro lado, es susceptible a artefactos relacionados con el movimiento u otros eventos fisiológicos (cardíacos, respiratorios). Además, la dinámica temporal de la señal BOLD es lenta, cuando algunos procesos de la conciencia tienden a suceder en cortos plazos [160]. Adicionalmente, el resonador no es un ambiente amigable, particularmente para pacientes, por el ruido, el espacio estrecho y la posición forzada durante el período de adquisición. También los pacientes con implantes metálicos o que deben ser mantenidos en la unidad de terapia intensiva para cuidado intensivo no pueden ser trasladados al resonador. Por otro

lado, el método de comunicación por imaginación tiene los impedimentos mencionados anteriormente: muchos pacientes pueden presentar una capacidad de procesamiento de input sensorial defectuoso, o algún sistema mental puede estar afectado (por ejemplo, la imaginación espacial) pero no otros que sin embargo están relacionados con el contenido de la conciencia. Además, depende de la capacidad y voluntad del paciente de responder [161].

El estudio de **conectividad funcional en reposo** por RMf surge como una alternativa promisoriosa a la de estudios de actividad cerebral, ya que no demanda la resolución de una tarea, lo cual depende de la integridad de los circuitos de input y output cerebrales, así como del estado de vigilancia del paciente y de su voluntad de participar en el experimento. En estudios con pacientes con DC los siguientes hallazgos fueron demostrados:

- la **conectividad funcional** [162, 163, 164, 165] y actividad [166, 167] entre áreas de la línea medial de la **red de modo por defecto** están alteradas (disminuidas) en función de la severidad del DC.
- la conectividad funcional en **áreas subcorticales** está aumentada en pacientes en EV [168].
- la **conectividad efectiva** está impedida a nivel de la actividad electroencefalográfica, resultando en una actividad más localizada y desdiferenciada a mayor nivel de desorden de conciencia [169, 170].

Éstos y otros estudios en pacientes pueden aportar información acerca del rol de la actividad cerebral en reposo en la conciencia.

7.4. Autorreferencia

Una de las características de la conciencia de alto nivel son las **funciones autorreferentes**. Éstas se relacionan con una continuidad que subyace a la multiplicidad de experiencias de la vida consciente. La concepción de uno mismo está expresada en la construcción “narrativa auto-referencial” de sí mismo, donde la memoria autobiográfica, la introspección o atención interna, la proyección futura de sí mismo sostienen la experiencia subjetiva a lo largo del tiempo. La corteza pre-frontal medial, el cíngulo posterior y las cortezas temporales medias/ inferior parietal tienen un rol importante en funciones autorreferenciales: memoria autobiográfica [171, 37, 172, 173], pensamiento centrado en uno mismo [174, 28, 175], conocimiento de sí mismo [176, 35, 177, 178, 26, 179], perspectiva en primera persona, y aspiraciones para el futuro [37]. Así, la línea cortical media sostiene la narrativa autoreferencial que mantiene la continuidad de la identidad en el tiempo [180]. Estas áreas coinciden anatómicamente

con la red cerebral DMN identificada por conectividad funcional (ver capítulo 2). En particular, el proceso auto-narrativo que se expresa totalmente en los momentos de “**deriva mental**” o pensamiento independiente de estímulos, en que “la mente divaga” también puede considerarse una función mental que involucra áreas de la DMN [26, 181, 182]. Otra función de esta red es su intervención en el monitoreo general del ambiente y atención no localizada [120]. Como se mencionó en la sección anterior, la DMN estaría desarticulada en desórdenes de conciencia. En particular, la actividad en el área medial prefrontal en una tarea que involucra procesamiento autorreferente correlaciona positivamente con el nivel de conciencia en pacientes con DC [167].

Las áreas de la DMN presentan no sólo coactivación en tareas autorreferentes sino también alta conectividad funcional entre ellas. Paralelamente, presentan anti-correlación con áreas de la **red atencional (AT)**, que está involucrada en procesos cognitivos opuestos a los de la DMN, a saber: atención dirigida y focalizada orientada a un determinado objetivo; resolución de tareas semánticas, lingüísticas, visuo-espaciales, motoras [183]. Esta anticorrelación sería funcional, impidiendo que estímulos externos interfieran en el tren de pensamientos internos. La actividad de la DMN y la red atencional estaría coordinada por la red de Control Ejecutivo que dirige los recursos atencionales limitados a uno u otro proceso mental [184].

Así, a un nivel funcional, la dualidad segregación-integración necesaria para la conciencia y la cognición compleja se expresa en patrones dinámicos de interacción regional en el cerebro y de acoplamiento entre redes neurales, particularmente entre la red de modo por defecto, la red atencional y la red de control ejecutivo [184, 185, 186]. Por lo tanto, para evaluar la presencia de cognición compleja en pacientes con DC es altamente relevante examinar la actividad de la red atencional y su interjuego con la DMN [166, 187].

Capítulo 8

Estudio de procesos atencionales y conectividad en sujetos sanos y pacientes con DC

8.1. Introducción

Los procesos autorreferentes son muy importantes para determinar el estado de conciencia en pacientes con lesiones severas por daño traumático; dos evaluaciones comportamentales para determinar dicho estado incluyen examinar la presencia de seguimiento visual de un espejo, y la respuesta (giro de cabeza) ante la pronunciación del nombre propio [188]. El pensamiento centrado en uno mismo (atención interna o autorreferencia) está sustentado en las mismas bases neurales que la red de modo por defecto definida por CF en estado de reposo, según se expuso en el capítulo 7. Asimismo, la DMN presenta una disrupción en pacientes con grados severos de desórdenes de conciencia. El estudio de la DMN en sujetos con DC está fundado en que, dado que el diagnóstico clínico muestra que estos pacientes no poseen una experiencia subjetiva, la ausencia de identidad subjetiva se reflejaría en la funcionalidad cerebral. Por lo tanto, una manera directa de manifestar la presencia de conciencia es estimular la actividad de las áreas de la DMN y examinar la existencia de modulación en respuesta al estímulo.

Los estudios univariados de RMf en pacientes con desórdenes de conciencia hechos hasta el momento, se han centrado principalmente en la evaluación de la integridad de un sistema neural particular asociado a una tarea con respecto a controles, por ejemplo, sistema de comprensión de lenguaje [189], sensorio-motor [190, 158], o auto-referente [167]. Nosotros consideramos que un entendimiento más profundo surge de un estudio integral de la función cerebral observando el interjuego entre redes vinculadas a diferentes procesos cognitivos. Las funciones cognitivas dependen de la operatoria integral de redes cerebrales de gran escala [191], y la interacción entre regiones cerebrales dentro de una red

y entre redes son importantes para una función cognitiva eficiente [184, 185, 186]. Por lo tanto, los **objetivos generales** de este estudio fueron:

- analizar la generación de un estado de pensamiento centrado en uno mismo (atención interna o autorreferente) en contraste con un estado de pensamiento con contenido semántico (atención externa) en los pacientes con DC.
- evaluar la relación entre la actividad por RMf y la conectividad entre las áreas relacionadas a procesos autorreferentes (DMN) y las áreas que sustentan un estado opuesto de atención externa (red AT).

Los **objetivos particulares** fueron:

- estudiar la modulación de la actividad cerebral en áreas de la DMN y la red AT causada por un paradigma activo de atención externa e interna, en función del grado de conciencia.
- analizar la conectividad funcional entre las áreas de las redes DMN y AT en función del grado de conciencia.
- evaluar la relación entre la modulación de la actividad cerebral y la conectividad funcional.

Para generar una modulación de la actividad cerebral se utilizó un paradigma auditivo en el que los sujetos debían contestar preguntas acerca de sí mismos o acerca de conocimientos generales en bloques separados. Un bloque de preguntas sucesivas acerca de sí mismos inducirían un estado autorreferencial en que la atención se centra en la propia persona (atención interna), mientras que un bloque de preguntas sucesivas de conocimiento general implicarían un estado opuesto en que la atención está dirigida a conceptos semánticos (atención externa).

Las hipótesis propuestas fueron:

- hay una modulación integral en la actividad de las áreas de las redes de modo por defecto y atencional en respuesta al paradigma de estimulación, que será más pronunciada en pacientes que tienen mayor nivel de conciencia.
- existe una relación positiva entre la modulación en las redes de interés y la conectividad dentro y entre ellas, y un mayor nivel de conciencia.

8.2. Métodos

8.2.1. Sujetos y análisis de imágenes

Diecinueve sujetos sanos de 25 ± 5 años de edad promedio (10 hombres, 9 mujeres), sin historial de problemas neurológicos o psiquiátricos, participaron en el estudio como grupo control. Se evaluó la preferencia manual mediante el Inventario de lateralidad manual de Edinburg [111]; 15 sujetos eran diestros y 4 zurdos. Once pacientes con DC debido a daño traumático participaron en el experimento (rango de edad: 17-44 años; 7 hombres, 4 mujeres). Los datos de dos pacientes fueron excluidos posteriormente por exceso de movimiento de cabeza y cuerpo durante la adquisición en el resonador. Los datos de las sesiones de tarea del primer experimento de tres pacientes tuvieron que ser descartados por presencia de artefactos. La severidad del DC fue evaluada clínicamente para cada paciente usando la escala de CRS-R [146]). Esta escala consiste en un formulario con ítems a puntuar por el médico que administra el test. Dichos campos refieren a comportamientos observados en el paciente en cuanto a: función auditiva, función visual, función motora, función oromotora/ verbal, comunicación y alerta. El puntaje total oscila entre 0 (estado de coma profundo) y 23 puntos (recuperación de la conciencia). Los pacientes fueron estudiados una primera vez entre 2 y 6 meses luego del accidente traumático, es decir, en una etapa aguda, y una segunda vez entre 3 y 6 meses posteriores al primer escaneo, donde el paciente evolucionó a una recuperación favorable o se mantuvo en un estado de DC crónico (Tabla 8.1).

Paciente	Edad / sexo	Etiología del daño	Tiempo entre accidente y primer escán (meses)	Evaluación clínica en el primer escán	Puntaje CRS-R en el primer escán	Tiempo entre primer y segundo escán (meses)	Evaluación clínica en el segundo escán	Puntaje CRS-R en el segundo escán
P1	34 /H	TEC	2	EV	4	5	EV	5
P2	18 /H	TEC	4	EMC	11	4	C	22
P3	44 /M	TEC	2	EMC	18	3	C	23
P4	17 /H	AC	6	EV	10	6	EMC	12
P5	26 /M	TEC	4	EV	13	3	EMC	17
P6	26 /M	TEC	4	EMC	17	4	C	23
P7	29 /H	TEC	4	EMC	14	3	EMC	17
P8	41 /H	TEC	2	EV	10	6	EV	11
P9	34 /H	TEC	5	EV	12	5	C	23

Tabla 8.1: Información demográfica de los pacientes con DC. H: hombre; M: mujer; TEC: traumatismo craneoencefálico; AC: absceso cerebral; EV: estado vegetativo; EMC: estado de mínima conciencia; C: consciente.

Se evaluaron los potenciales evocados auditivos de los pacientes previo a la sesión de RMf para controlar funciones auditivas primarias preservadas. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de ética de FLENI. Se obtuvo el consentimiento de participación de parte de los sujetos sanos

y de los parientes cercanos de cada paciente.

8.2.2. Tarea

Cada experimento de RMf consistió en tres sesiones: las primeras dos correspondientes a una tarea auditiva y la tercera a un paradigma de reposo (REPOSO). Durante las sesiones de realización de una tarea los sujetos escuchaban a través de auriculares una serie de preguntas de dos tipos: algunas de ellas eran concernientes a conocimiento y reflexión de habilidades propias, características personales y actitudes (condición AUTO), y otras acerca de conocimiento general y factual (NEUTRO) [179]. Los sujetos tenían la instrucción de responder mentalmente a las preguntas por Sí o por No. A los pacientes se les repitió la instrucción dos veces. Las preguntas fueron grabadas en español y con voz masculina por parte de un miembro del laboratorio. La mitad de las preguntas NEUTRO eran verdaderas y la mitad falsas, y eran presentadas de una manera pseudo-aleatoria para mantener el estado de alerta de los sujetos. Ejemplos de las preguntas se listan en el Apéndice 1.

El diseño utilizado para el estudio consistió en dos sesiones, cada una con dos bloques AUTO intercalados con dos bloques NEUTRO, y luego una tercera sesión de REPOSO. Las preguntas fueron presentadas cada 4 segundos en bloques de treinta preguntas por condición. Las oraciones eran de un promedio de 2 segundos de duración, dejando 2 segundos para la respuesta mental. Cada sesión de tarea duró 8 minutos. El escaneo de REPOSO duraba 7 minutos en que los sujetos reposaban en el resonador sin ningún tipo de estimulación adicional.

Este estudio se enfocó en la modulación de la actividad temporal de áreas involucradas en autorreferencia o atención externa en función de las distintas condiciones experimentales. Se decidió utilizar un diseño de bloques, ya que en él los estímulos de cada tipo o condición son presentados durante un tiempo extendido o bloque con el fin de generar una actividad neural sostenida en el tiempo. Sustrayendo la actividad cerebral entre los bloques de ambas condiciones se obtiene la actividad exclusivamente asociada al minuendo.

8.2.3. Procedimiento de RMf

La medición por RMf fue realizada en el resonador 3T Signa HDxt GE de FLENI usando una bobina de cabeza de 8 canales. Los cambios en la señal T_2^* dependiente del nivel de oxigenación de la sangre fueron medidos usando una secuencia EPI intercalada. Treinta cortes continuos fueron obtenidos en el plano CA-CP con los siguientes parámetros: TR = 2, flip angle: 90° , TE = 30 ms, FOV = 24 cm, matriz de píxeles de dimensión de voxel $3.75 \times 3.75 \times 4.0 \text{ mm}^3$. 240 volúmenes de cerebro fueron obtenidos por cada sesión de realización de la tarea y 210 para la sesión REPOSO. Se

descartaron las primeras 4 imágenes de cada escaneo. También se obtuvieron imágenes estructurales de alta resolución T_1 -w SPGR-IR para cada sujeto.

8.2.4. Análisis de imágenes

Los datos fueron analizados con SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, UK) implementado en MATLAB 7 (MathWorks Inc., Natick, MA). Las imágenes fueron alineadas temporalmente y la serie temporal de volúmenes fue corregida por movimiento usando un algoritmo automático de seis parámetros. Los volúmenes realineados espacialmente fueron normalizados para ajustar al cerebro de referencia del templado de Montreal Neurological Institute basado en el sistema estereotáxico de coordenadas de Talairach and Tournoux. Los volúmenes normalizados espacialmente con voxels de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ fueron suavizados con un kernel gaussiano isotrópico de 8-mm FWHM.

El esquema de la Figura 8.1 representa el procedimiento general del análisis.

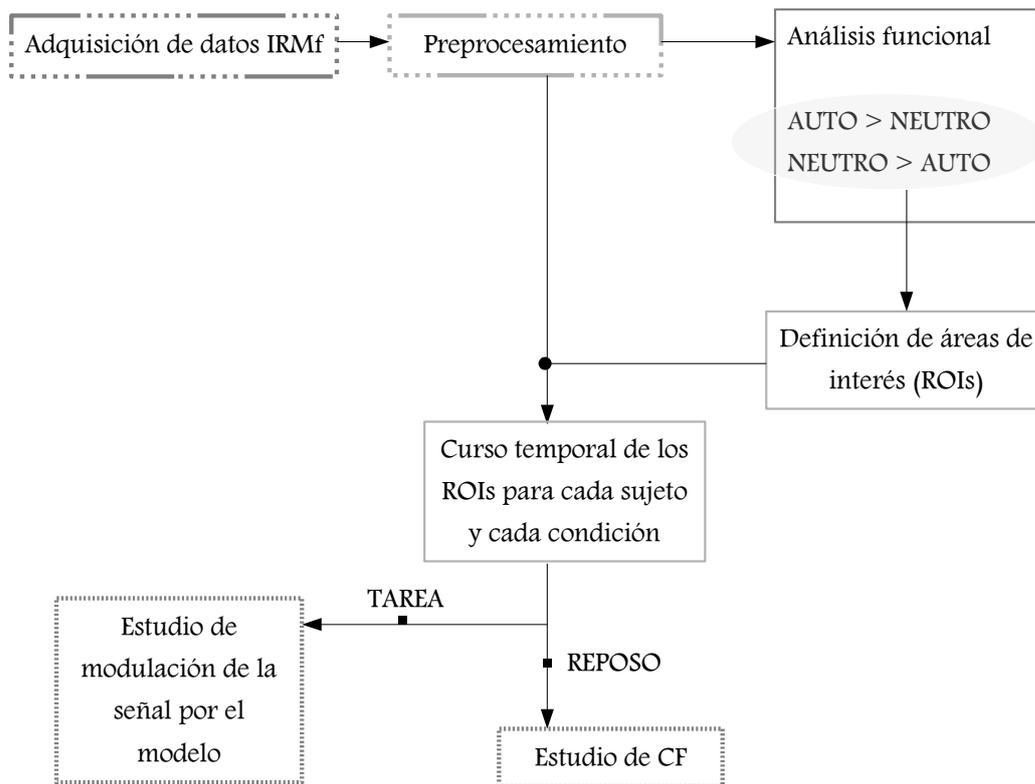


Figura 8.1: Procedimiento de análisis de imágenes de RMf.

Se realizó un análisis estadístico sobre las imágenes para cada sujeto usando un MLG para diseño de bloques. Los cambios en la señal BOLD asociados a las preguntas de tipo AUTO y a las de

tipo NEUTRO fueron modelados por convolución de la función boxcar (de bloques) con la función de respuesta hemodinámica para crear regresores de interés. Los siguientes contrastes lineales fueron aplicados: [AUTO > NEUTRO] y [NEUTRO > AUTO]. Los contrastes [AUTO > REPOSO] y [NEUTRO > REPOSO] fueron realizados para comprobar presencia de actividad auditiva. La matriz de diseño incluyó además regresores para corrección de movimiento. Para evaluar el efecto principal de las condiciones en sujetos sanos se realizó un análisis grupal de segundo nivel, tratando a los sujetos como variables aleatorias. Se aplicó test de T de una vía sobre la magnitud de la respuesta relacionada con las condiciones [AUTO > NEUTRO] y [NEUTRO > AUTO].

8.2.5. Modulación de la señal BOLD por la tarea

En tanto que los pacientes presentaban distinto tipo de daño traumático y fueron escaneados con diferentes niveles de conciencia, no fueron tratados como variables aleatorias en un análisis de segundo nivel. En el presente trabajo implementamos un análisis diferente consistente en examinar la modulación ejercida por los segmentos temporales de la tarea sobre la actividad de áreas relacionadas con procesos AUTO y NEUTRO en cada paciente, y la comparamos con la modulación media en el grupo control. Este análisis fue realizado bajo la hipótesis de que si un área cerebral está involucrada en la tarea AUTO entonces mostrará un patrón de actividad modulado por el diseño experimental, y por lo tanto presentará alta correlación con él.

Para este análisis se extrajo de las imágenes de los pacientes, la actividad media en las zonas de clusters activos derivados del análisis de segundo nivel del grupo control correspondiente a los contrastes [AUTO > NEUTRO] y [NEUTRO > AUTO]. Estos clusters coinciden con las redes por defecto y atencional, respectivamente, reportadas en estudios previos de reposo y estudios de tareas similares a este [179, 192, 193, 194, 32]. Las zonas o ROIs definidas para la condición AUTO son: giro frontal medial (GFMed), precúneo y cíngulo posterior, y giros temporales medios/giros angulares derecho e izquierdo (a un umbral de $p = 10^{-5}$, sin corrección por CM). La selección de estas áreas se debe a que las regiones frontal medial y parietal, así como temporales medias posteriores, fueron indicadas como las áreas primarias de la DMN [15]. Las ROIs de la condición NEUTRO son: surco precentral inferior izquierdo (iSPI), giro frontal inferior izquierdo (iGFI), y área temporal posterior inferior izquierda (a un umbral de $p = 10^{-3}$, sin corrección por CM). Estas áreas de la red AT [184] han sido involucradas en tareas atencionales involucrando procesamiento semántico [192, 195, 196]. La disposición de las ROIs puede verse en la Figura 8.2.

Se extrajo la actividad temporal media dentro de cada ROI por sesión promediando las series temporales BOLD correspondientes a todos los voxels dentro de la ROI. Luego se calculó el coeficiente

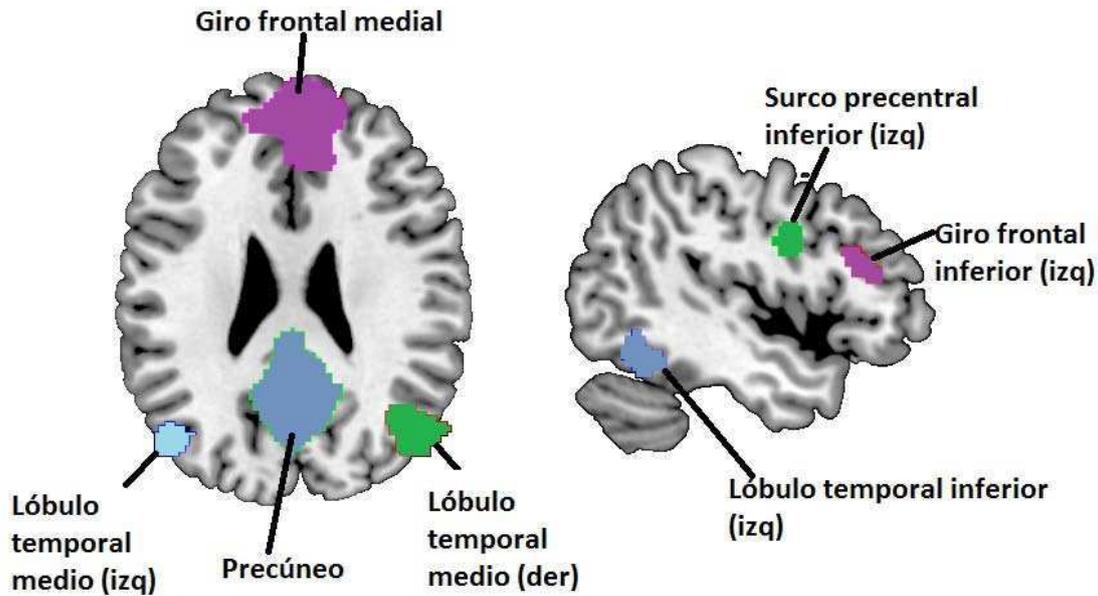


Figura 8.2: ROIs de la DMN (izquierda) y de la red atencional (derecha) utilizados en los estudios de modulación y de conectividad funcional

de correlación lineal (ρ_{modelo} , como en [197]) entre la señal y la curva del modelo de la tarea (es decir, la curva boxcar correspondiente a la condición AUTO convolucionada con la función de RHD; ver Figura 8.3). Se implementó la función de correlaciones parciales incorporada en MATLAB (función `partialcorr`) corrigiendo por los regresores de movimiento. La correlación parcial es una extensión de la correlación de Pearson en que se obtiene la correlación entre dos variables controlando por el posible efecto de una o más variables ajenas, es decir, eliminando el efecto atribuible a terceras variables. La ecuación de correlaciones parciales es la siguiente:

$$(8.1) \quad r_{YX.W} = \frac{r_{XY} - r_{XW}r_{YW}}{\sqrt{(1 - r_{XW}^2)(1 - r_{YW}^2)}}$$

Donde $r_{YX.W}$ es la correlación parcial entre las variables X e Y corrigiendo por la variable W, r_{YX} , r_{XW} y r_{YW} son las correlaciones lineales entre X e Y, X y W, e Y y W, respectivamente.

Así, para cada ROI, cada sesión y cada sujeto se obtuvo un parámetro de correlación que oscilaba entre -1 (correlación inversa) y 1 (correlación directa). Este valor da cuenta del grado en el que la actividad de una ROI está acoplada con la tarea. Para el análisis estadístico se promediaron los valores de ambas sesiones de la tarea por cada sujeto.

De esta manera, los diferentes grados de correlación de cada ROI con el modelo permitieron establecer un patrón de respuesta a la tarea externa. Entonces, calculando este patrón en pacientes y comparándolo con el grupo control obtuvimos información más integrada de la respuesta neural al

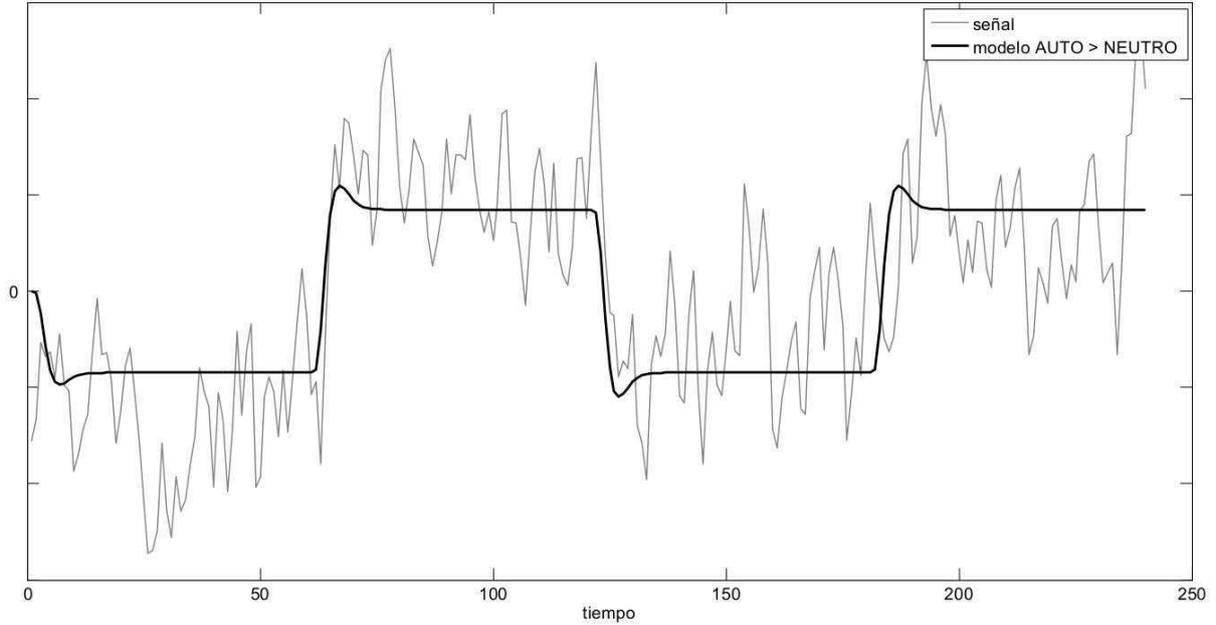


Figura 8.3: Ejemplo de señal temporal de una ROI en un sujeto control (línea fina) y la función boxcar del modelo AUTO > NEUTRO convolucionada con la función RDH (línea gruesa). Esta región presenta una alta modulación por la tarea experimental, y su actividad está asociada a la condición AUTO.

paradigma que mirando la actividad en las distintas áreas separadamente. Así, para comparar a los pacientes con los sujetos sanos calculamos la ρ_{modelo} media por ROI entre los controles (ρ_{modelo}^C) y evaluamos cuán distante estaba el coeficiente de cada paciente de ρ_{modelo}^C . El cálculo para la distancia total para cada paciente fue:

$$(8.2) \quad \sum_{i=1:A} |\rho^{Ci} - \rho^{Pi}|$$

donde ρ^C es el coeficiente de correlación ρ_{modelo} promedio del grupo control, ρ^P es ρ_{modelo} del paciente P y A es el número de ROIs considerados. Luego se calculó la regresión lineal entre las distancias y el puntaje CRS-R. Para todos los análisis de regresión lineal se informa el R^2 ajustado.

Para controlar que los resultados de este análisis fueran debido a los estímulos externos de la tarea y no a fluctuación espontánea, se realizó el mismo análisis de correlación entre las ROIs y la curva del modelo [AUTO > NEUTRO] pero esta vez la señal temporal de RMf fue extraída de la adquisición durante el REPOSO.

8.2.6. Conectividad funcional entre áreas de interés

Para el análisis de conectividad funcional se realizó una serie de pasos sobre las imágenes pre-procesadas (alineadas espacial y temporalmente, normalizadas y suavizadas) adquiridas durante los escaneos. Primero se corrigió la deriva de la señal y luego se filtró con un filtro pasa-banda entre 0.01 y 0.08 Hz. El primer paso tiene como objetivo corregir la deriva que presenta la señal a lo largo de un escaneo (por ejemplo, va disminuyendo), lo cual es un artefacto independiente de los procesos cerebrales. El filtrado se realiza para dejar únicamente las frecuencias que cuentan con la información de la relación funcional entre las áreas, las cuales están dentro del espectro de menor frecuencia con respecto a otros eventos neurales.

Se utilizó una aproximación de semilla para calcular la conectividad entre todos los pares de ROIs. Para cada condición (AUTO, NEUTRO y REPOSO) se obtuvo la correlación parcial entre las series temporales de cada par de áreas ($\rho_{conectividad}$), corrigiendo por las series temporales de las otras áreas y por los regresores de movimiento. Entonces, se obtuvieron valores de conectividad entre ROIs de la red DMN, entre ROIs de la Red Atencional, y entre los ROIs cruzados de ambas redes. Se obtuvo una matriz de correlación para cada sujeto y cada condición.

Nuevamente, se calculó una medida de distancia tomando el módulo de las restas entre el valor de $\rho_{conectividad}$ de cada par de áreas en cada paciente con la correspondiente media del grupo control y sumando sobre todos los términos, según la Ecuación 8.2. Esto se realizó para cada paciente. Luego se calculó la regresión lineal entre las distancias y el puntaje CRS-R. La medida de distancia relaciona el valor de cada paciente a la media de los controles y es independiente del signo de la diferencia. Por lo tanto, nos permite capturar valores extremos positivos o extremos negativos como un signo de alteración.

En este estudio estábamos interesados en la inter-relación entre las redes DMN y AT, sus cambios en las diferentes tareas y la diferencia entre sujetos sanos y pacientes con DC. Para evaluar esto estadísticamente realizamos un ANOVA de medidas repetidas. Los factores principales intra-sujetos eran Condición (niveles: REPOSO, AUTO y NEUTRO) y Conectividad (niveles: intra DMN, intra AT e inter DMN-AT), y el factor entre-sujetos era Grupo (niveles: Control y DC). Para la conectividad entre redes usamos $\rho_{conectividad}^{GFMed-Precuneo}$, $\rho_{conectividad}^{GFMed-iSPI}$ y $\rho_{conectividad}^{iSPI-GFI}$ como los coeficientes de correlación más representativos de la conectividad intra DMN, intra AT e inter DMN-AT, respectivamente. La razón para seleccionar el GFMed y precúneo es que fueron reportadas como las áreas más importantes en el procesamiento autorreferente [179], el GFMed es unívocamente importante en la recuperación de memorias relacionadas con sí mismo [193], y su actividad muestra una correlación positiva con la recuperación de DC [167]. Las áreas de la red atencional que se reportan son aquellas que dieron

resultados significativos. Realizamos tests de T post-hoc con un nivel de significancia de $p = 0.05$ corregido por CM. Se comprobó que las variables siguieran distribución normal (Apéndice 3). Todos los análisis estadísticos fueron realizados en MATLAB 12.

8.3. Resultados

8.3.1. Actividad cerebral relacionada a la tarea auditiva

En el Apéndice 2 se ilustran los resultados individuales de las redes auditivas de los pacientes con DC obtenidas en los contrastes de tarea con respecto al reposo. Se encontró actividad en el lóbulo temporal superior (corteza auditiva primaria), generalmente bilateral, en todos los pacientes. Estudios previos han demostrado que los pacientes con DC pueden presentar procesamiento de sonidos y de habla humana, aunque ello no está relacionado con el grado de conciencia [198].

8.3.2. Actividad cerebral durante la realización de tareas de introspección con respecto a tareas de atención externa

En sujetos sanos la condición AUTO comparada con la NEUTRO (contraste [AUTO > NEUTRO]) mostró mayor actividad en la corteza cingulada anterior/ giro frontal medial y giro frontal superior, en el cíngulo posterior/ precúneo, en el giro temporal medio bilateral extendiéndose al giro angular en el lóbulo parietal inferior (LPI), en el giro orbital inferior bilateral y en el caudado (Figura 8.4). Estas áreas coinciden con las que constituyen la red de modo por defecto. Por el contrario, el contraste [NEUTRO > AUTO] mostró mayor actividad en una red lateralizada a izquierda involucrando el giro frontal inferior, el surco precentral inferior (iSPI), el lóbulo parietal inferior y el giro temporal inferior. Esta red se asemeja a la red atencional de conectividad funcional. En los pacientes estos patrones de activación eran menos consistentes, con algunos pacientes mostrando redes AUTO o NEUTRO incompletas o inexistentes en los contrastes [AUTO > NEUTRO] o [NEUTRO > AUTO].

8.3.3. Modulación de la señal BOLD por la tarea

A continuación inspeccionamos la modulación ejercida por el paradigma en la actividad de RMf de las áreas de interés en sujetos sanos y en pacientes con DC. Como era esperado, en el grupo control las áreas de la DMN estaban positivamente correlacionadas con el paradigma, mientras que las áreas de la red AT estaban negativamente correlacionadas. En la Figura 8.5 (arriba) las barras de los valores de ρ_{modelo} medios establece un patrón de correlaciones que fue determinado como el patrón control. Puede notarse una pequeña desviación de la muestra alrededor de los valores medios. Los pacientes,

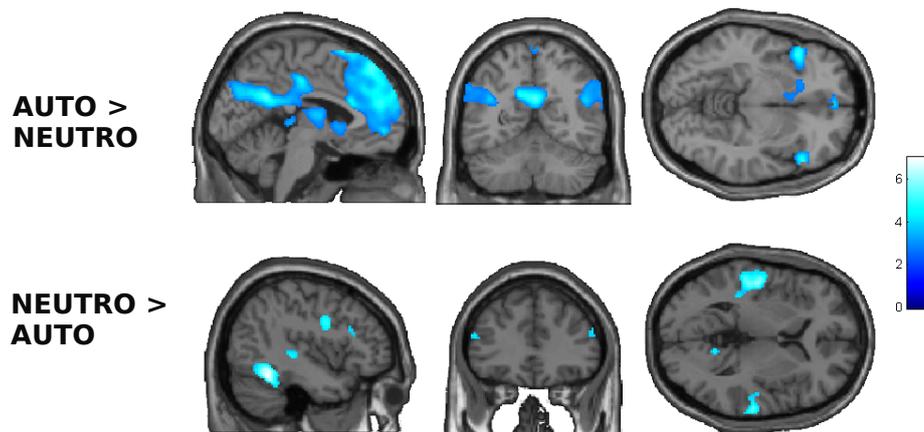


Figura 8.4: Análisis grupal en sujetos sanos de las diferencias de magnitud de la respuesta relacionada a las distintas condiciones. Arriba: AUTO > NEUTRO ($x=0$, $y=-61$, $z=-6$); abajo: NEUTRO > AUTO ($x=-46$, $y=33$, $z=4$). $p = 0.001$ sin corrección. Las barras de colores indican el valor T en el mapa estadístico.

por el contrario, mostraron un patrón más variable, con una media más cercana a cero. En la Figura 8.5 (abajo) se muestran las ρ_{modelo} de los distintos pacientes.

El análisis de regresión entre las diferencias en los patrones de los pacientes individuales y el patrón medio control (distancias $\rho_{modelo}^{controles} - \rho_{modelo}^{pacientes}$; ver Métodos: Conectividad funcional entre áreas de interés) con el puntaje CRS-R mostró una relación inversa significativa ($R^2 = 0.3236$, $F = 7.21$, $p = 0.0198$; Figura 8.6). Este resultado denota un efecto de modulación del paradigma y una respuesta integral neural en los pacientes con mayor grado de recuperación. Es decir, los pacientes con mayor puntaje CRS-R o que se recuperaron al segundo momento de adquisición presentaron mayor similitud con los controles. La tendencia de la distancia a los controles con respecto a la recuperación es más fuerte en el área frontal medial, con una correlación negativa significativa con el puntaje CRS-R ($R^2 = 0.3519$, $F = 8.59$, $p = 0.011$). Además, la modulación en GFMed correlaciona positivamente con el puntaje CRS-R ($R^2 = 0.55$, $F = 16.26$, $p = 0.001$), hallazgo que coincide con trabajos previos [167].

Para reforzar estos resultados, a modo de control realizamos el mismo análisis sobre la sesión de REPOSO. Si la modulación encontrada en las sesiones de tarea fue dada en realidad por fluctuaciones espontáneas y no por estímulo externo, entonces encontraríamos un resultado similar durante la sesión de REPOSO (Figura 8.7). Los resultados del patrón de ρ_{modelo} del grupo control y de los pacientes, así como la correlación de la distancia con el puntaje CRS-R, mostraron que no hay ninguna relación temporal en los datos, lo que refuerza la existencia de una modulación integrada de la actividad cerebral durante la tarea atencional debida a la estimulación externa. Además, esta modulación es similar a los sujetos sanos en pacientes con mayor nivel de conciencia.

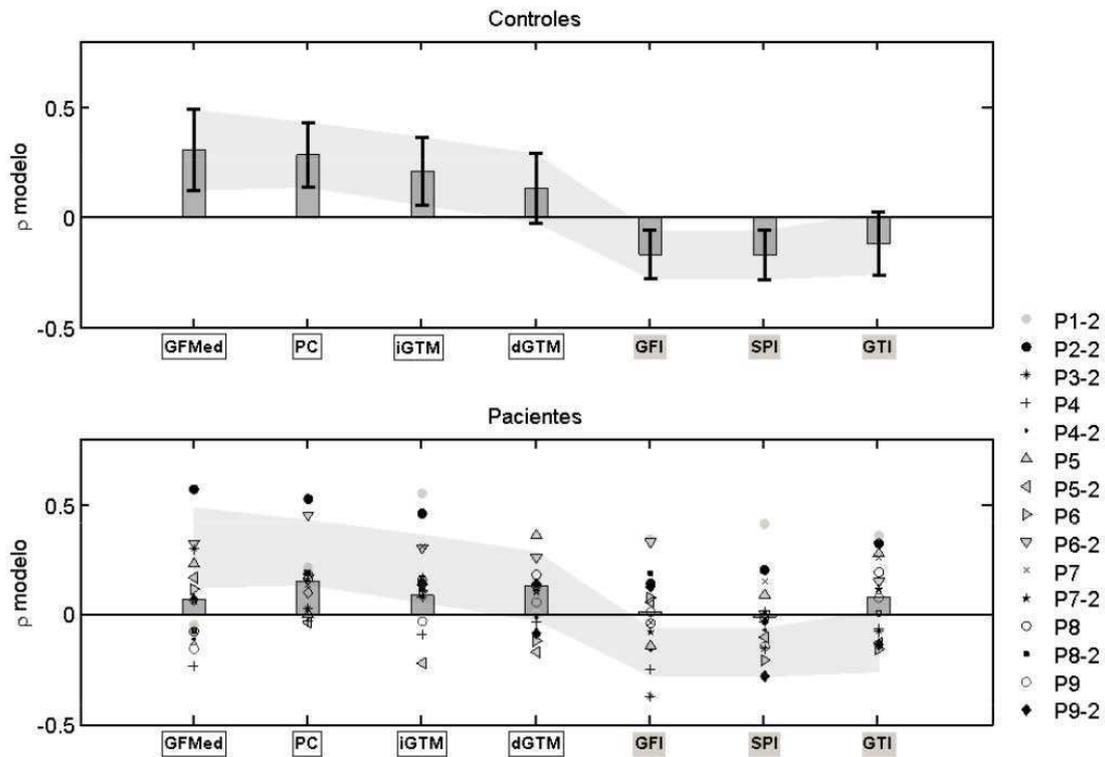


Figura 8.5: Valores de correlación entre los cursos temporales de las áreas de las redes DMN y AT y el modelo AUTO > NEUTRO. Arriba: controles (la barra de error indica desvío estándar); abajo: pacientes (cada punto de un mismo tipo corresponde a un individuo diferente, en la leyenda se indica el ID del paciente según la Tabla 8.1 y el número 2 indica segunda instancia experimental). En ambos gráficos las barras representan la media del grupo graficado; el área gris está determinada por la media \pm desvío estándar de los controles. Las etiquetas del eje x corresponden a las áreas de la DMN (recuadro blanco) y de la red atencional (recuadro gris). GFMed: Giro Frontal Medial; dGTM: Giro Temporal Medio derecho; iGTM: Giro Temporal Medio izquierdo; SPI: Surco Precentral inferior; GFI: Giro Frontal Inferior; GTI: Giro Temporal Inferior.

8.3.4. Conectividad funcional entre redes

El análisis de CF aplicado al grupo control durante el reposo mostró un patrón particular de correlaciones dentro y entre las redes DMN y AT (Figura 8.8, arriba). Como era esperado, los valores de conectividad interna de las redes fueron mayores que los de la conectividad inter-redes con una media intra-DMN = 0.34 ± 0.19 , inter DMN-AT = 0.05 ± 0.13 , e intra AT = 0.35 ± 0.20 .

La distribución en los pacientes de los valores de correlación ($\rho_{conectividad}$) está presentada en la Figura 8.8, abajo. Al igual que en el estudio de la modulación, los pacientes mostraron una distribución más amplia. La media general de los pacientes yace en la parte inferior de la distribución de los controles para las conectividades intra-redes, mientras que por el contrario está en la parte superior para la CF inter DMN-AT (intra DMN: 0.23 ± 0.24 , inter DMN-AT: 0.10 ± 0.22 , e intra AT: 0.21 ± 0.21).

Las distancias totales paciente-Grupo Control para las correlaciones entre áreas no mostraron

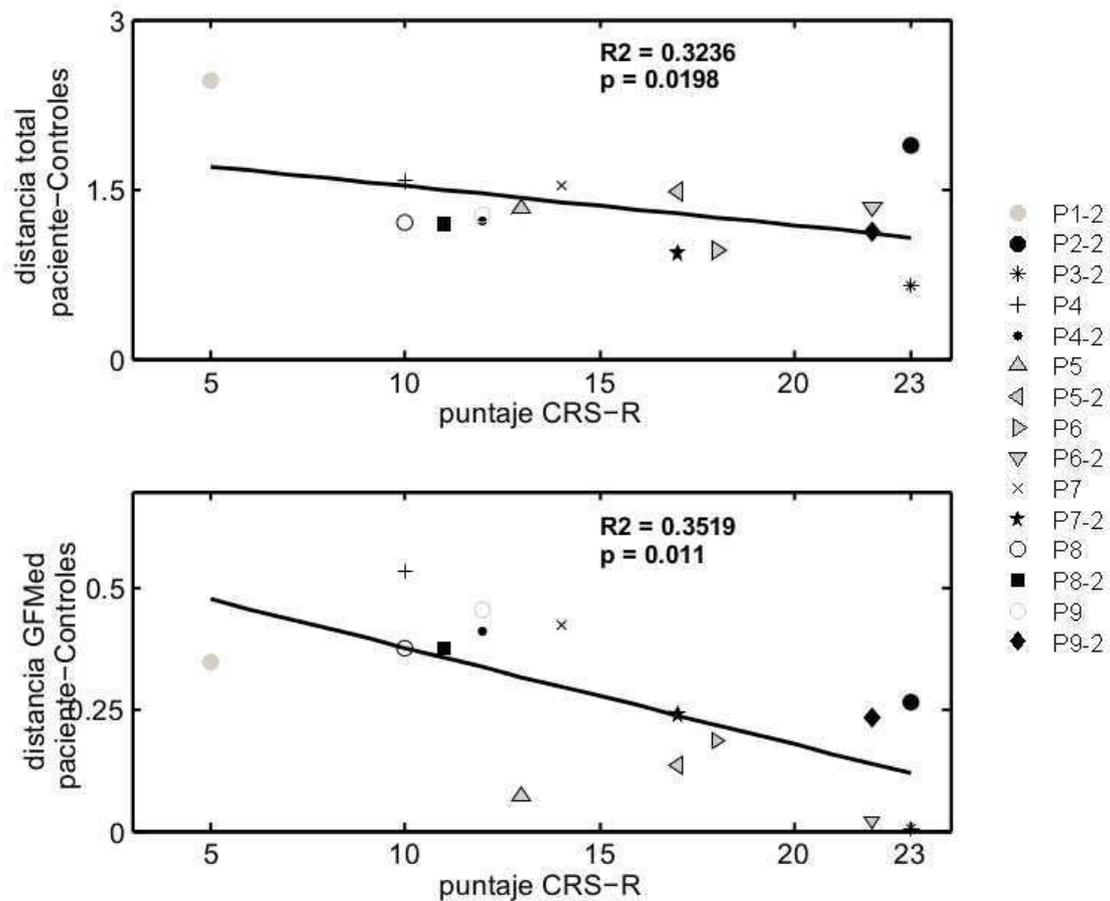


Figura 8.6: Regresión lineal entre la distancia del ρ_{modelo} y el puntaje CRS-R de los pacientes. Arriba: cada punto representa la distancia total entre el patrón general de ρ_{modelo} de un paciente y la media del grupo control en función del puntaje CRS-R. Abajo: cada punto representa la distancia entre el ρ_{modelo} de la ROI medial frontal de un paciente y el del grupo control. La línea continua es el ajuste a una tendencia lineal. La leyenda, según se indica en la Figura 8.5

una tendencia lineal en función del puntaje CRS-R. Como era de nuestro interés mirar la CF dentro y entre las redes, evaluamos el comportamiento de las distancias para los pares GFMed-Precúneo, GFMed-iSPI e iSPI-GFI como más representativos de la CF intra DMN, inter DMN-AT e intra AT, respectivamente. Encontramos que la distancia para $\rho_{conectividad}$ de los pares GFMed-Precúneo y GFMed-iSPI mostraron un decremento lineal significativo con el puntaje CRS-R (GFMed-Precúneo: $R^2 = 0.22$, $F = 5.64$, $p = 0.031$; GFMed-iSPI: $R^2 = 0.21$, $F = 5.56$, $p = 0.031$; Figura 8.9). En contraste, la distancia para iSPI-GFI no mostró ninguna tendencia lineal significativa.

Cuando se inspeccionaron los valores de $\rho_{conectividad}$ independientemente de la normalización a la media de los controles, se observó un incremento en la conectividad entre GFMed y precúneo a medida que el puntaje CRS-R de los pacientes era mayor ($R^2 = 0.6$, $F = 28.8$, $p < 0.001$). Contrariamente, la CF GFMed-iSPI mostró la tendencia opuesta, con una correlación decreciente a mayor conciencia.

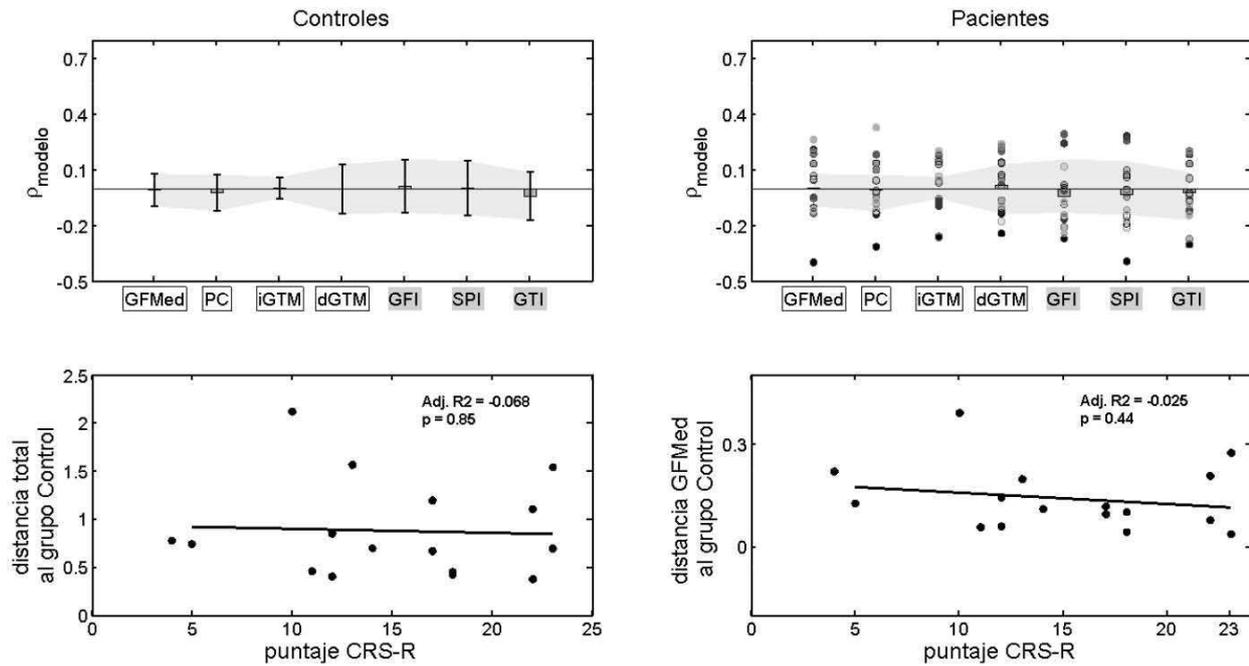


Figura 8.7: Arriba: Valores de correlación entre los cursos temporales de las áreas de las redes DMN y AT durante el escán de reposo y el modelo AUTO > NEUTRO; izquierda: grupo control; derecha: pacientes. Las barras indican la media del grupo graficado. Las barras de error indican desvío estándar. Los pacientes se graficaron individualmente. El área gris está determinada por la media \pm desvío estándar del grupo control. Abajo: correlación de la distancia de los pacientes a controles para el ρ_{modelo} calculado en REPOSO en función del puntaje CRS-R; izquierda: distancia total; derecha: distancia GFMed. La línea continua representa la curva de ajuste lineal.

En este caso, el logaritmo de la CF GFMed-iSPI mostró un ajuste lineal con el CRS-R ($R^2 = 0.41$, $F = 13.11$, $p = 0.002$). Dos puntos interesantes pueden remarcarse: primero, que las curvas de los diferentes pares de áreas no son similares, de hecho, mientras que la curva GFMed-Precúneo es lineal, la curva GFMed-SPI alcanza el cero a valores medios en la escala de CRS-R. Segundo, mientras que la correlación dentro de la DMN (GFMed-Precúneo) aumenta con la recuperación, la correlación entre la DMN y la red AT (GFMed-SPI) decrece, indicando una especialización en estas redes.

El mismo análisis de CF realizado sobre las series temporales correspondientes a AUTO y NEUTRO de las sesiones de tarea mostró resultados similares.

Para estudiar el efecto aparente que la recuperación tiene en la conectividad intra- e inter-redes realizamos un análisis de ANOVA. Los resultados mostraron que hubo un efecto significativo de Conectividad ($p < 0.001$) y Grupo ($p = 0.002$). Los valores de conectividad intra DMN e intra AT no difirieron entre sí, mientras que la CF inter-redes era significativamente menor que los valores intra-redes ($p < 0.001$). Por otro lado, la conectividad total era significativamente mayor en controles que

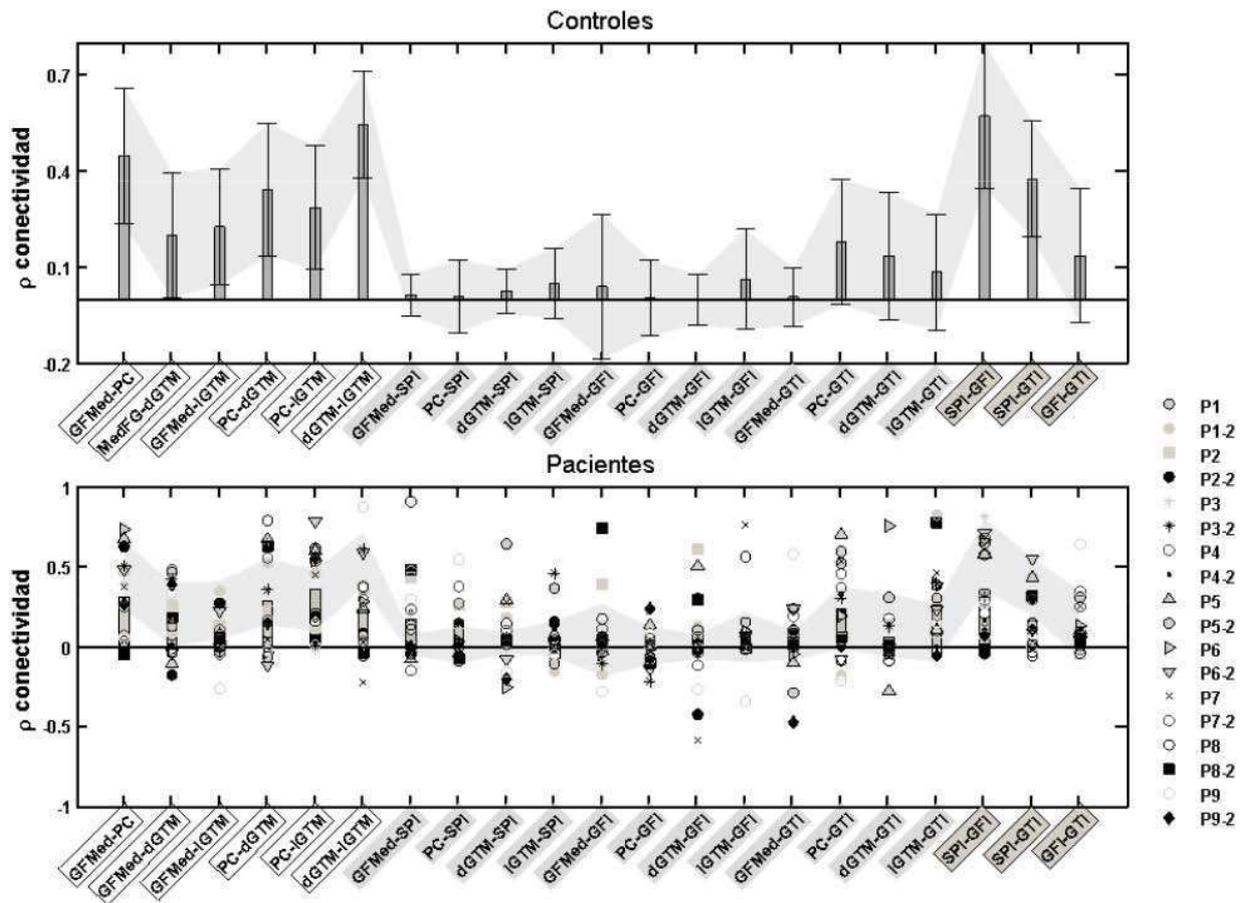


Figura 8.8: Conectividad funcional entre las áreas de la DMN y la red AT. Arriba: grupo control (las barras de error indican desvío estándar); abajo: pacientes (cada punto de un mismo tipo corresponde a un individuo diferente; leyenda igual que en Figura 8.5). En ambos gráficos las barras representan la media del grupo graficado; el área gris está determinada por la media \pm desvío estándar de los controles. En el eje x las áreas corresponden a la conectividad intra DMN (cuadros blancos), inter DMN-AT (cuadros grises) e intra AT (cuadros grises con borde negro). GFMed: Giro Frontal Medial; dGTM: Giro Temporal Medio derecho; iGTM: Giro Temporal Medio izquierdo; SPI: Surco Precentral inferior; GFI: Giro Frontal Inferior; GTI: Giro Temporal Inferior.

en pacientes con DC ($p = 0.002$). A su vez, hubo una interacción significativa entre Conectividad y Grupo ($p = 0.008$). Un test de T post-hoc mostró que la menor conectividad inter-redes con respecto a la intra-redes está presente en controles pero no en pacientes. De hecho, la conectividad intra DMN e intra AT era significativamente mayor en controles que en pacientes ($p = 0.008$ y $p = 0.005$, respectivamente; Figura 8.10).

En el análisis de la CF del par GFMed-Precúneo vs. CRS-R algunos de los pacientes que tenían valores intermedios de puntaje CRS-R presentaron una CF que se apartaba de la tendencia lineal (ver P4, P5 y P6 en la Figura 8.9, abajo izquierda). Llamativamente, aquellos pacientes mostraron una recuperación hacia la conciencia. Aunque no todos los pacientes que se recuperaron a un nivel de conciencia presentaron ese fenómeno al momento del primer experimento, los pacientes que no se

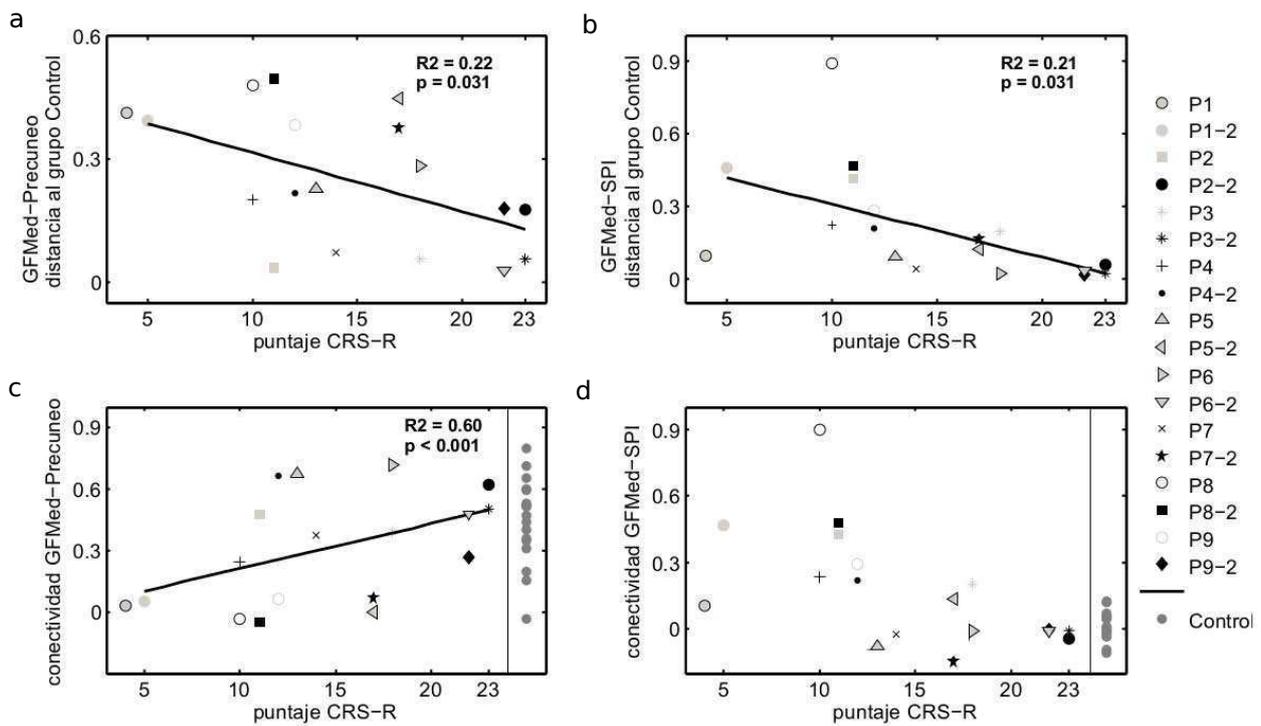


Figura 8.9: Análisis de regresión en función del puntaje CRS-R de: a) la distancia pacientes-contróles en la correlación GFMed-Precúneo; b) la distancia pacientes-contróles en la correlación GFMed-SPI; c) la correlación GFMed-Precúneo; d) la correlación GFMed-SPI. Cada punto representa a un individuo diferente; leyenda igual que en Figura 8.5. Las líneas continuas corresponden a las líneas de ajuste a una tendencia lineal. En los gráficos de abajo se grafican los controles a la derecha.

recuperaron no mostraron tal comportamiento.

8.3.5. Relación entre modulación y conectividad funcional

Para estudiar una posible relación entre los fenómenos de CF y modulación cerebral, estudiamos la presencia de correlación entre los valores de ρ_{modelo} y $\rho_{conectividad}$ en pacientes. Para evaluar si una conectividad alterada en las redes DMN y AT está relacionada con una correlación anormal con la tarea, o, por el contrario, una conectividad normal puede existir a pesar de una correlación anormal con la tarea, inspeccionamos la relación entre estas dos medidas para cada red. No se encontró una tendencia significativa en DC para ninguna red (Figura 8.11), sugiriendo que en algunos pacientes la conectividad era alta mientras que la correlación con el modelo era baja. Notablemente, la CF entre el GFMed y el SPI presentó una relación significativa en función de ρ_{modelo} del GFMed (ajuste lineal: $R^2 = 0.21$, $F = 4.83$, $p = 0.046$; Figura 8.12, abajo). Se puede observar que los pacientes recuperados se ubican en el extremo cerca de los controles, y que los pacientes en EMC presentan una conectividad GFMed-SPI cercana a los controles, a pesar de que la correlación con el modelo del GFMed es aún

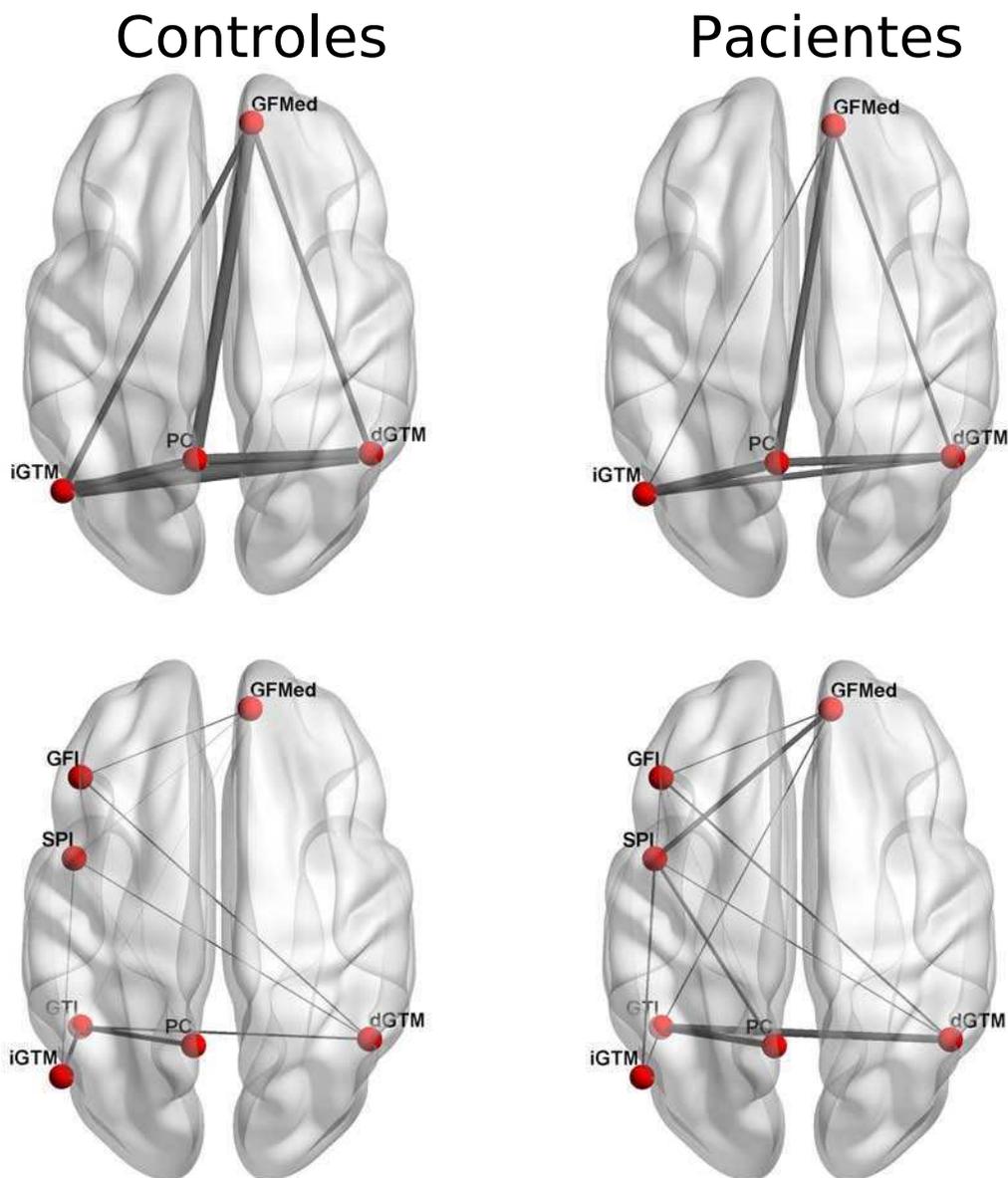


Figura 8.10: Mapas de conectividad media. Fila de arriba: dentro de la DMN; fila de abajo: entre la DMN y la red AT. Columna izquierda: grupo control; columna derecha: pacientes con DC. El color de las líneas de unión es proporcional a la correlación entre las áreas. Las esferas se ubican en los picos de activación de cada área.

bajo. Esto indica una tendencia no lineal en la actividad con respecto a la conectividad entre estas dos áreas (ajuste a decaimiento exponencial: $R^2 = 0.26$, $F = 6.04$, $p = 0.028$). Por otro lado, la CF entre el GFMed y el precúneo presentó una correlación positiva con ρ_{modelo} del GFMed aunque no significativa a un umbral de $p = 0.05$ ($R^2 = 0.17$, $F = 3.98$, $p = 0.067$; Figura 8.12, arriba). En la figura se puede observar que los pacientes recuperados se ubican en un extremo cerca de los controles, aunque se observa amplia variabilidad en pacientes y en controles.

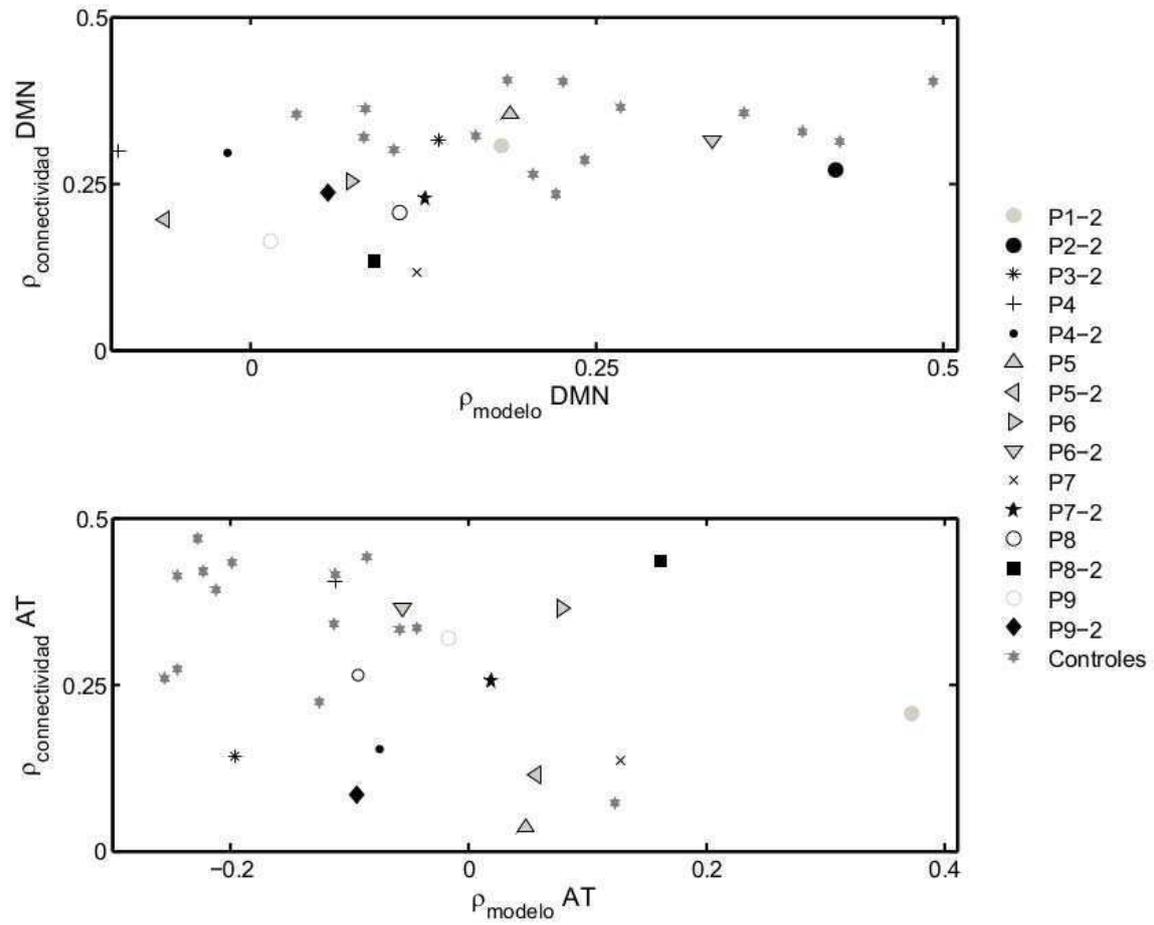


Figura 8.11: Arriba: Distribución de valores de CF media en la DMN (eje y) en función de ρ_{modelo} medio de la DMN (eje x). Abajo: Distribución de valores de CF media en la AT (eje y) en función de ρ_{modelo} medio de la AT (eje x).

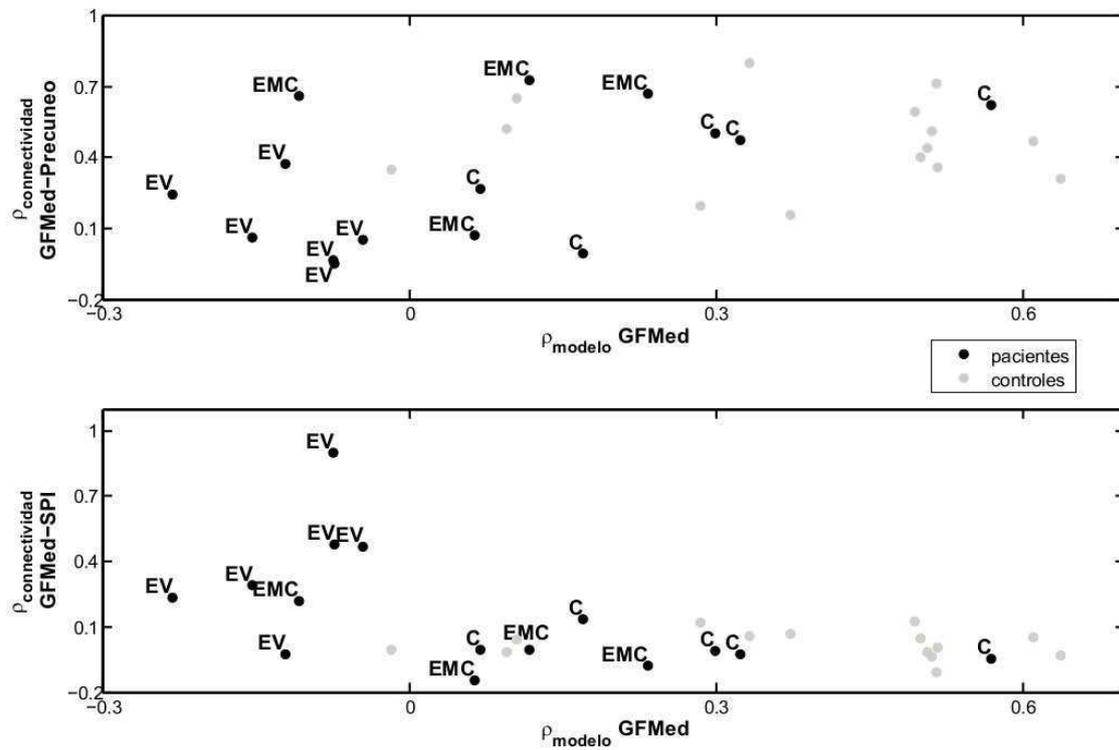


Figura 8.12: Arriba: Distribución de valores de CF entre el GFMed y Precúneo (eje y) en función de ρ_{modelo} del GFMed (eje x). Abajo: Distribución de la CF entre el GFMed y el SPI (eje y) en función de ρ_{modelo} del GFMed (eje x). Las siglas indican el estado de conciencia del paciente: EV: estado vegetativo; EMC: estado de mínima conciencia; C: consciente.

Capítulo 9

Estudio de conectividad funcional de la DMN en sujetos sanos y pacientes con DC

9.1. Introducción

Como se introdujo en el capítulo 2, el estudio de la conectividad funcional por RMf en ausencia de la ejecución de una tarea permite identificar redes de funciones cognitivas de nivel superior relacionadas con el control del comportamiento [199, 200, 9]. Además, la CF puede ofrecer importantes respuestas acerca del impacto que diversas lesiones o patologías poseen en el funcionamiento cerebral [201, 202, 203]. En el caso de pacientes con desórdenes de conciencia, el estudio de la red implicada en el procesamiento consciente del “sí mismo” por medio de CF (red DMN) es de gran interés. Estudios previos sugieren que cambios en la CF espontánea de la DMN en pacientes reflejaría una conciencia de sí mismo alterada. Dado que la actividad en estado de reposo de las áreas mediales de la DMN da cuenta de pensamientos auto-referenciales [28, 35, 121], puede inferirse que un decremento en la CF entre estas regiones refleje habilidades restringidas de procesamiento auto-referencial en DC. De gran importancia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con DC es saber si el estado de la DMN en la fase aguda de la patología puede predecir eventualmente una evolución favorable del paciente.

Con el propósito de explorar el estado de conectividad funcional de la DMN en sujetos sanos y pacientes con DC en la fase inicial aguda y posterior crónica o recuperada, se estudió:

- la presencia e integridad de la red DMN en sujetos sanos y pacientes con desórdenes de conciencia en las distintas condiciones experimentales
- el poder de predicción prospectiva del estado de integridad de la red DMN en la fase aguda del DC, sobre la recuperación del paciente.

9.2. Métodos

9.2.1. Sujetos y análisis de imágenes por RMf

Se analizaron los datos de los sujetos descritos en Métodos: Sujetos del capítulo 8. Se utilizaron las imágenes pre-procesadas con corrección temporal, realineado, normalizado y suavizado (ver descripción en Métodos: Procedimiento de RMf y Análisis de Imágenes del capítulo 8). Las imágenes preprocesadas fueron corregidas por deriva de la señal de base y filtradas entre 0.01 y 0.08 Hz, de igual manera que en Capítulo 8, Métodos: Conectividad funcional entre áreas de interés.

9.2.2. Conectividad Funcional por Análisis de Componentes Independientes

Una manera de analizar la conectividad funcional en el cerebro sin hipótesis previa es el **análisis de componentes independientes** (ICA). Este análisis consiste en obtener, a partir de las series temporales de baja frecuencia de los voxels del cerebro a lo largo del tiempo, la estructura espacio-temporal de esos datos. Es decir, se calculan los componentes espaciales estadísticamente independientes que subyacen esos datos [204]. Partiendo de la matriz X de datos (voxels x tiempo), en ICA se obtienen A y S de manera que

$$X=A \times S$$

donde S es la matriz que contiene la contribución de cada componente por cada voxel y A la matriz con los valores de actividad de cada componente en cada punto de tiempo. Así, luego de este análisis se obtienen los mapas espaciales de los componentes independientes (CIs) y sus cursos temporales. ICA es una técnica útil para fines exploratorios.

En el presente trabajo se analizaron separadamente las imágenes obtenidas durante el REPOSO, durante la condición AUTO y durante la condición NEUTRO por medio de ICA y se obtuvieron las CIs correspondientes. Se utilizó el programa GIFT [205] implementado en MATLAB para obtener 20 CIs. Entre ellas se identificó cuál componente se correspondía espacialmente con el mapa de la DMN por medio de una técnica de bondad de ajuste (B). Primero se obtuvo el templado de la DMN a partir de la imagen grupal del contraste [AUTO > NEUTRO] del análisis funcional. Esta imagen se binarizó utilizando un umbral de $p = 0.001$. Para calcular el valor de B se realizó el siguiente procedimiento sobre las componentes independientes de cada individuo y cada condición:

1. A cada CI se le adjudicó un umbral estadístico de $p=0.005$ ($Z = 2.59$).
2. Se calculó la cantidad de voxels de la imagen umbralizada que caían dentro del templado (ndentro) y la cantidad de voxels que caían fuera (nfuera).

3. Se obtuvo

$$B = (ndentro - nfuera)/(ndentro + nfuera)$$

Se realizó una imagen estadística grupal de los componentes con mayor bondad de ajuste a cada templado y en cada condición (REPOSO, AUTO y NEUTRO) de los sujetos sanos.

9.2.3. Conectividad Funcional con semilla en el Precúneo

Se estudió la conectividad funcional dentro de la DMN en la condición de REPOSO con un análisis basado en una semilla a nivel voxel. Para ello se calculó la CF entre una región semilla centrada en el precúneo y el resto de los voxels del cerebro. Como región semilla se tomó la zona demarcada por el área del precúneo en la imagen del análisis grupal de las componentes ICA con mayor B a la DMN, del grupo control (tamaño de la ROI: 1686 voxels). Este análisis permitió obtener un mapa estadístico de la correlación lineal entre el curso temporal de cada voxel y el curso temporal del precúneo. Esta área fue seleccionada debido a su rol fundamental en la DMN [33, 34]. Se esperaba así examinar de una manera supervisada (es decir, con hipótesis previa, a diferencia del análisis de ICA) la presencia e integridad de la DMN en sujetos sanos y pacientes.

Se realizó un análisis grupal de las imágenes en el grupo Control. El análisis de semilla se realizó con la herramienta REST (REST, por Song Xiaowei, <http://resting-fmri.sourceforge.net>) implementada en MATLAB.

9.3. Resultados

9.3.1. Detección de la DMN por componentes independientes

Se identificó la DMN entre los componentes principales obtenidos por ICA en controles y pacientes. Se obtuvo en todos los controles la red compuesta por el cíngulo anterior/GFMed, precúneo y LPI bilaterales con un índice alto de bondad de ajuste (Figura 9.1 A). A nivel individual en general se pudo reproducir la red completa en todas las condiciones.

En el caso de los pacientes los componentes identificados correspondían a la DMN incompleta, generalmente sólo la zona frontal o únicamente todos o algunos de los componentes parietales (Figura 9.2). En algunos casos se vio una red más íntegra (es decir, comprendiendo una mayor cantidad de áreas DMN) en una de las condiciones que en las otras. Las redes de los pacientes presentaron menor bondad de ajuste que los controles (Figura 9.3).

Los pacientes con mayor nivel de conciencia (es decir, mayor CRS-R) o recuperados en la segunda

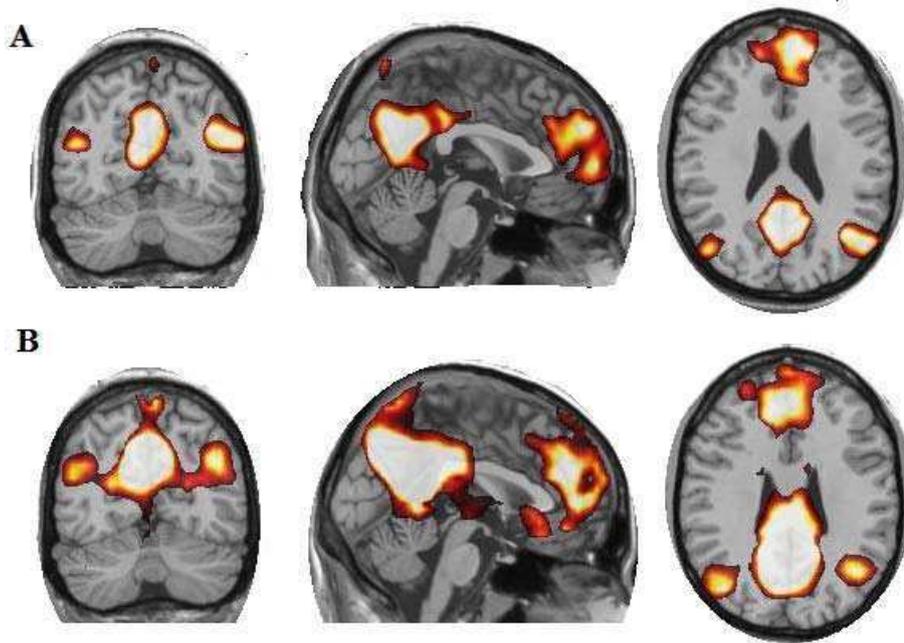


Figura 9.1: *a)* Imagen grupal de la componente ICA identificada como DMN en sujetos sanos. *b)* Imagen grupal de la DMN obtenida a partir de un análisis de CF a nivel voxel con semilla en el precúneo en sujetos sanos. $x=0, y=-65, z= 25$.

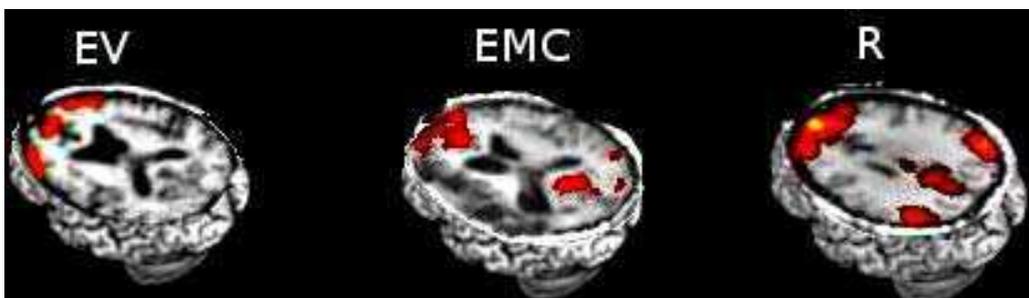


Figura 9.2: Ejemplo de la red ICA con mayor ajuste a la DMN en un paciente en EV donde sólo se observan áreas frontales (izquierda), un paciente en EMC donde se muestran otras áreas de la línea medial de la DMN (centro) y un paciente recuperado donde se observa la red completa (R).

instancia experimental mostraron una red más completa, aunque el estado de la DMN en la primer instancia experimental no permite predecir la recuperación desde el estado de DC. Por otra parte, sólo en uno de los pacientes en algún estado de DC (P7, tiempo de adquisición 1) se observó la red completa en una de las tres condiciones analizadas (AUTO) pero no en las otras.

9.3.2. Integridad de la DMN por análisis a nivel voxel con semilla en el precúneo

El análisis grupal de los mapas de CF a nivel voxel mostró una alta correlación del precúneo (región semilla) con el cíngulo anterior/ GFMed y LPI bilaterales (Figura 9.1 B). Los pacientes con

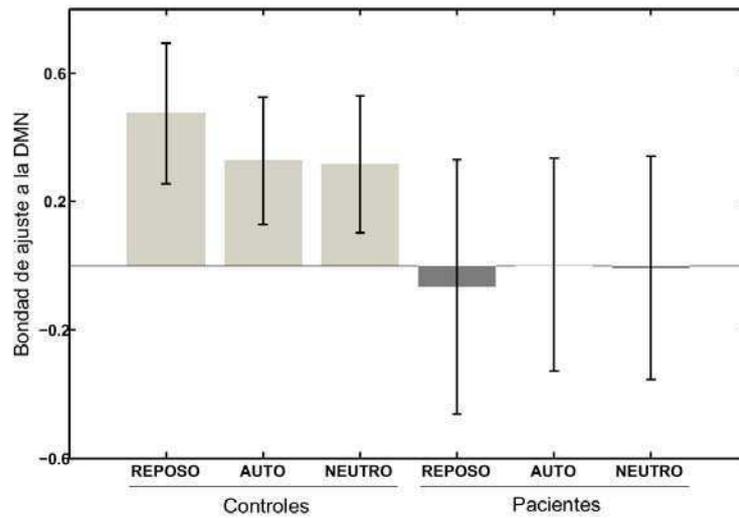


Figura 9.3: Valores medios de bondad de ajuste en los controles y pacientes en las distintas condiciones. Las barras de error representan desvío estándar.

DC mostraron en general una desconexión fronto-parietal, donde el precúneo correlacionaba con ambos o alguno de los lóbulos parietales inferiores. En los pacientes recuperados se observó la red completa (Figura 9.4).

En ningún paciente se observó una red completa por el análisis ICA pero no por el análisis con semilla en el precúneo, y viceversa.

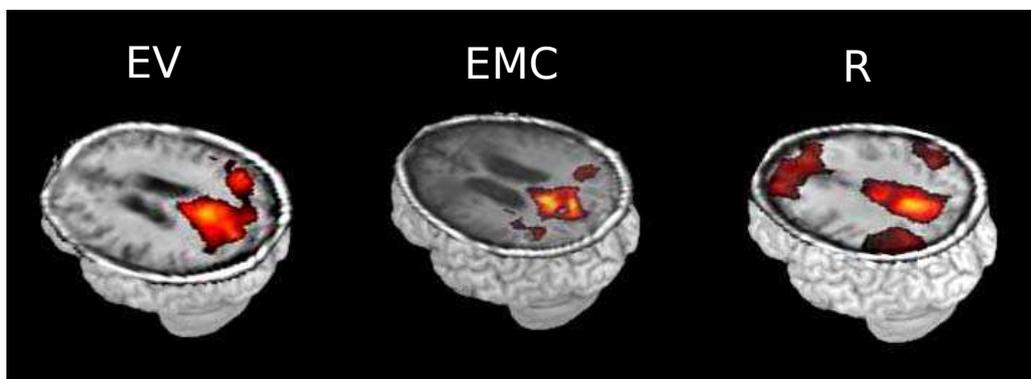


Figura 9.4: Ejemplo de la red a nivel voxel con semilla en el precúneo en un paciente en EV, un paciente en EMC y un paciente recuperado (R).

Capítulo 10

Estudio de la conectividad cerebral en sujetos sanos y pacientes con DC a nivel de todo el cerebro

10.1. Introducción

En esta parte del trabajo se estudió la conectividad funcional y el flujo de información (conectividad efectiva) entre áreas anatómicamente definidas cubriendo todo el cerebro (incluyendo áreas corticales y subcorticales) durante el reposo en pacientes con DC. Para estudiar la CF se utilizaron medidas de correlaciones parciales. Para cuantificar la CE se utilizó la medida de transferencia de entropía. Las hipótesis propuestas fueron:

- hay una alteración en la CF y el flujo de información entre áreas cerebrales homólogas (misma área en distintos hemisferios), entre áreas dentro de un mismo hemisferio y entre áreas de hemisferios opuestos, como consecuencia de un DC. Esta alteración estaría relacionada con una incapacidad del cerebro de integrar información para lograr una conciencia de alto nivel.
- las correlaciones parciales y la transferencia de entropía muestran un comportamiento diferente en los pacientes con distintos grados de recuperación, debido a que reflejan diferentes mecanismos de procesamiento de la información en el cerebro.

10.2. Métodos

Los datos de las sesiones de la condición REPOSO de los sujetos que participaron en el estudio de procesos autorreferentes fueron utilizados para investigar la conectividad cerebral funcional y efectiva. Se utilizaron las imágenes de controles y pacientes según se describe en el capítulo 8 (Sujetos, Procedimiento de RMf, Análisis de imágenes). Para este análisis, el grupo de pacientes fue subdividido

en dos grupos: aquellos pacientes que se encontraron en un estado consciente al tiempo de la segunda sesión experimental de RMf (es decir, tenían un puntaje de CRS-R de 22 o 23) y aquellos que permanecieron en algún estado de DC. En este capítulo se utiliza la siguiente nomenclatura: grupo control: G1, pacientes no recuperados: G2a, y pacientes recuperados: G2b. Los datos de la primera sesión de RMf de los pacientes recuperados fueron incluidos en el grupo G2a, mientras que los datos adquiridos en la segunda sesión fueron incluidos en el grupo G2b. En la Tabla 8.1 (Capítulo 8), los pacientes del grupo G2b son P2, P3, P6 y P9.

Los datos de la sesión de REPOSO preprocesados se corrigieron por deriva de la señal y filtraron con un filtro pasa-banda entre 0.01 y 0.08 Hz.

Se definieron 90 regiones de interés a partir del atlas AAL (Figura 10.1). Cada área está representada tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho, constituyendo un par de áreas homólogas. Así, se pueden identificar 45 pares de áreas homólogas. El atlas incluye tanto áreas corticales como subcorticales. Para cada ROI se extrajo la señal temporal media promediando la señal de todos los voxels constituyentes del área.

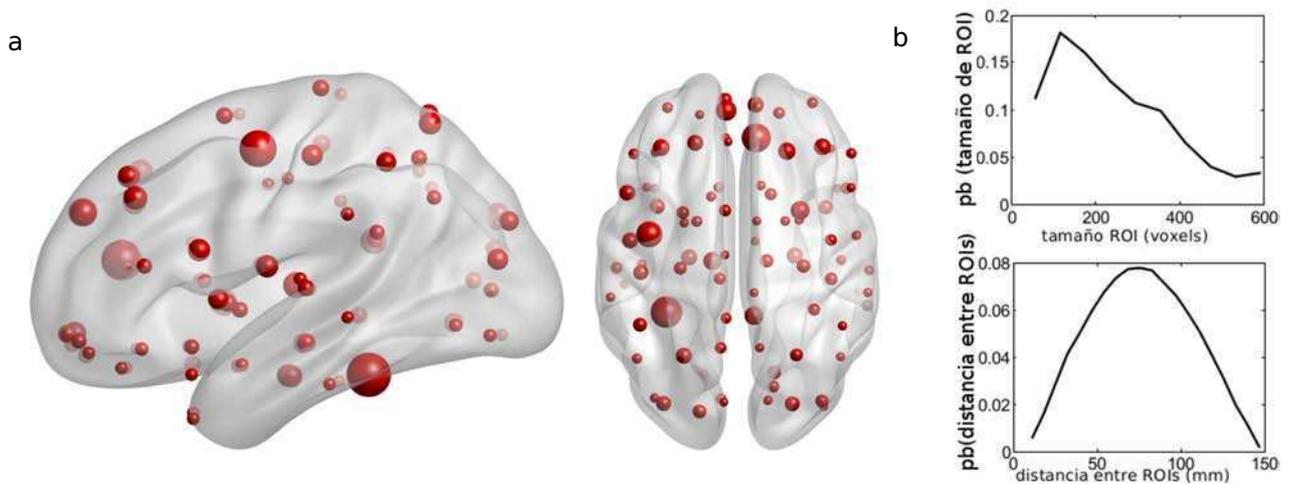


Figura 10.1: *a)* Regiones de interés utilizadas para extraer la señal temporal BOLD media. Las esferas representan los centros de las regiones de interés. *b)* histograma del tamaño de las regiones (arriba) y de la distancia entre dos regiones diferentes (abajo).

10.2.1. Correlaciones parciales (CP)

Para estudiar la CF se calcularon las matrices de correlación parcial ρ (Ecuación 8.1) entre todas las áreas por cada sujeto, obteniéndose las matrices de conectividad. Las matrices tienen dimensión 90×90 , y cada elemento está dado por la correlación parcial entre las ROIs correspondientes a fila y columna. Estas matrices son simétricas, ya que $\rho_{XY} = \rho_{YX}$. En este estudio se adjudicó un umbral estadístico a las matrices de correlación de $p = 0.1$.

Las entradas de la matriz de correlaciones parciales M_{CP} fueron agrupadas según regiones; así, se compararon los grupos experimentales en cuanto a CF intra-hemisféricas (hemisferio derecho, hemisferio izquierdo), inter-hemisféricas (hemisferio derecho \rightarrow hemisferio izquierdo y viceversa), inter-hemisférica entre áreas homólogas y total.

10.2.2. Transferencia de entropía

Para estudiar la CE se utilizó la medida de Transferencia de Entropía (TE). Esta medida proveniente del campo de la Teoría de la Información es una extensión de la entropía de Shannon, que cuantifica la interacción entre variables por medio de la cuantificación de la información que es compartida entre ellas [206, 207]. La TE permite cuantificar la interacción dirigida entre las series temporales de dos variables X e Y [208]. La TE de X a Y (TE (X \rightarrow Y), donde X es la fuente e Y el target) da cuenta de la reducción en la incertidumbre que se tiene en el presente de la variable Y por conocer el pasado de la variable X, con respecto a la reducción en la incertidumbre por conocer el pasado de la misma variable Y. Si dos series temporales X e Y están altamente correlacionadas, su TE es cercana a cero en ambas direcciones (X \rightarrow Y e Y \rightarrow X); si no están correlacionadas pero una influye el comportamiento de la otra, la TE es alta en esa dirección y muy baja en el sentido contrario. Para calcular la TE se utilizó la siguiente ecuación [209]:

$$(10.1) \quad TE(X \rightarrow Y) = \sum_{y_{t+u}, \mathbf{y}_t, \mathbf{x}_t} p(y_{t+u}, \mathbf{y}_t, \mathbf{x}_t) \log \frac{p(y_{t+u} | \mathbf{y}_t, \mathbf{x}_t)}{p(y_{t+u} | \mathbf{y}_t)}$$

donde t es un punto de tiempo, u es el intervalo de tiempo de predicción y p es la función probabilidad.

Aplicada a imágenes por RMf, donde las variables son las series temporales de áreas cerebrales, la TE permite calcular la conectividad funcional direccional entre áreas aun en presencia de interacciones no lineales. La TE es una medida no simétrica: TE (X \rightarrow Y) \neq TE (Y \rightarrow X), por lo que las matrices de TE entre las ROIs son asimétricas.

Para el cálculo de la Ecuación 10.1 se redondearon los valores correspondientes a cada punto temporal a su entero más cercano ν y se calcularon las probabilidades

$$(10.2) \quad p = \frac{\sum_{i=1:N} \nu_i}{N}$$

, donde N es la longitud de la señal temporal. La entropía condicional $p(x_1|x_2)$ se calculó por medio de la función `condentropy` desarrollada por Hanchuan Peng en C++ y agregada a MATLAB via `mex`.

Para las series temporales de las ROI fuente se usaron las series originales y para las de las ROI target se construyeron las series con la función `circshift` de MATLAB agregando un adelanto de 10 puntos temporales. Este valor se mantuvo fijo y se eligió porque maximiza los valores de TE.

La significancia estadística de los valores estimados de TE se obtuvo reordenando la serie temporal de la ROI objetivo, mientras que la de la ROI fuente se mantenía intacta. Este procedimiento remueve la información temporal. Esto se repitió varias veces, obteniéndose una distribución de TE que se comparó estadísticamente con una distribución de media igual a cero. Así, se umbralizaron las matrices de TE por sus valores de significancia con un umbral de $p = 0.1$.

Las entradas de la matriz de TE de cada sujeto se categorizaron según las regiones de las áreas fuente y target: intra-hemisféricas (hemisferio derecho), intra-hemisféricas (hemisferio izquierdo), inter-hemisféricas (hemisferio izquierdo→hemisferio derecho), inter-hemisféricas (hemisferio derecho→hemisferio izquierdo), inter-hemisféricas homólogas (hemisferio izquierdo→hemisferio derecho), inter-hemisféricas homólogas (hemisferio derecho→hemisferio izquierdo) y total.

10.2.3. Análisis estadístico

Las matrices de CP y TE fueron umbralizadas a un valor de significancia de cada entrada de $p = 0.1$. Se repitieron los análisis a umbral $p = 0.05$ y los resultados no difirieron cualitativamente.

Se comprobó que los valores de CP y TE dentro de cada grupo siguieran una distribución gaussiana por medio del test de Kolmogorov-Smirnov (Apéndice 3). Los valores medios de CP y TE entre grupos y regiones cerebrales y su interacción se compararon por medio de un ANOVA de medidas repetidas con Región cerebral como factor intra-sujeto, y Grupo como factor inter-sujeto. Se realizó un ANOVA distinto para cada par de grupos (G1 vs G2, G1 vs G2a, G1 vs G2b y G2a vs G2b). Se realizaron tests de T post-hoc para estudiar los efectos significativos. Las variables con distribución no normal fueron testeadas aparte con tests no paramétricos: para evaluar el efecto principal Región se utilizó el test de Friedman; para comparación de medias en dos muestras pareadas se utilizó el test de Wilcoxon; para comparación de medias en dos muestras independientes se utilizó el test de U. Para corregir por movimiento se incluyeron los regresores de movimiento para el cálculo de correlaciones parciales de cada sujeto.

10.3. Resultados

10.3.1. Correlaciones parciales

Primero examinamos los patrones de correlaciones parciales medias en las distintas regiones cerebrales (Tabla 10.1). Un análisis de ANOVA entre el grupo control (G1) y los pacientes con DC (G2) incluyendo áreas homólogas de distintos hemisferios (IHH), intra-hemisféricas derecha (D-D) e izquierda (I-I), mostró un efecto significativo de región cerebral ($F = 954$; $p < 0.001$). Las CP IHH eran significativamente mayores que D-D e I-I (IHH vs I-I: $T = 11,42$, $p < 0.001$; IHH vs D-D: $T = 11,35$, $p < 0.001$). Los controles tuvieron valores significativamente mayores de CP que los pacientes (efecto Grupo: $F = 67$; $p < 0.001$). Además, hubo una interacción significativa entre regiones y grupos ($F = 211$; $p < 0.001$). Tests de T post-hoc mostraron que IHH eran significativamente mayores en G1 que G2 ($p < 0.001$), mientras que I-I y D-D eran mayores en G2 que en G1 (IHH: $T = 13.13$, $p < 0.001$; I-I: $T = 3.35$, $p = 0.002$; D-D: $T = 3.03$, $p = 0.005$).

Por otra parte, las CP IHH eran mayores que las inter-hemisféricas totales (IH) (test de Wilcoxon: $p < 0.001$). Las correlaciones D-D e I-I también eran significativamente mayores que las IH (test de Wilcoxon: $p < 0.001$). No hubo diferencias en IH entre grupos. El análisis entre G1 y G2a mostró resultados similares que G1 vs G2.

La comparación entre G1 y G2b mostró efecto Grupo significativo ($F = 93.13$, $p < 0.001$), donde las CP eran menores en G2b con respecto a controles. Además hubo un efecto Región ($F = 458.18$, $p < 0.001$) y una interacción grupo x región ($F = 91.14$, $p = 0.001$) significativos. Análisis post-hoc mostraron que las CP IHH eran significativamente mayores que I-I y D-D ($p < 0.001$), pero que eran menores en G2b con respecto a G1 ($T = 8.29$, $p = 0.002$). No se observaron diferencias entre grupos en I-I y D-D. Las correlaciones inter-hemisféricas IH eran significativamente menores que IHH, I-I y D-D (G2b: test de T: $p < 0.05$, corregido por CM; G1: test de Wilcoxon: $p < 0.001$). Además, eran mayores en G2b que en G1 (test de U: $p = 0.013$).

En resumen, las correlaciones parciales permitieron exponer una conectividad funcional diferencial entre el cerebro consciente, en estado de desorden de conciencia y en recuperación. Principalmente, una reducción en la CF inter-hemisférica entre áreas homólogas y un aumento en la CF intra-hemisférica es evidente en pacientes con desórdenes de conciencia.

10.3.2. Transferencia de entropía

Luego examinamos la reducción de la incertidumbre (información) transferida entre pares de ROIs computando la transferencia de entropía (Tabla 10.2). Un análisis ANOVA para la TE intra-hemisférica

CP	G1	G2	G2a	G2b
IH	0.11±0.01	0.12±0.01	0.11±0.01	0.12±0.01*
IHH	0.40±0.03	0.24±0.03*	0.24±0.04*	0.26±0.04*
I-I	0.13±0.01	0.15±0.01*	0.14±0.09*	0.15±0.01
D-D	0.13±0.01	0.15±0.01*	0.14±0.09*	0.15±0.01

Tabla 10.1: Valores medio de CP \pm desvío estándar. *: diferencia significativa con G1 ($p < 0.05$). IH: inter-hemisféricas; IHH: inter-hemisférica entre áreas homólogas; I-I: intra-hemisférica izquierda; D-D: intra-hemisférica derecha.

izquierda (I-I), intra-hemisférica derecha (D-D) e inter-hemisféricas del hemisferio derecho al izquierdo (DI) y viceversa (ID) de G1 y G2 mostró un efecto significativo de grupo ($F = 4.26$, $p = 0.047$). El grupo control mostró mayor TE que el grupo de pacientes. En el análisis incluyendo también las regiones homólogas, se observó un efecto Región significativo (test no paramétrico de Friedman: $p < 0.001$) y una interacción grupo por región ($F = 6.45$; $p = 0.001$). Particularmente había una diferencia significativa entre la TE del hemisferio izquierdo al derecho entre áreas homólogas (HID), con respecto a los valores de las otras regiones, en ambos grupos. Las TE HID era menor que I-I, D-D, DI e ID (test de Wilcoxon: todos los contrastes $p < 0.05$, corregido por CM). La TE HDI (entre áreas homólogas del hemisferio derecho al izquierdo) también era menor que I-I, D-D, DI e ID pero sólo en controles (test de Wilcoxon: todos los contrastes $p < 0.05$, corregido por CM). Además, la TE I-I e ID era significativamente menor en pacientes (I-I: $T = 3.44$, $p = 0.002$; ID: $T = 2.90$, $p = 0.007$). Resultados similares de efecto principal Grupo, Región e interacción Grupo por Región, se obtuvieron para la comparación G1 vs G2a. Análisis post-hoc mostraron que la TE entre áreas homólogas (HID y HDI) eran significativamente menores que I-I, D-D, ID y DI, en controles pero no en pacientes, y que la TE total en pacientes era significativamente menor que en controles.

La comparación entre G1 y G2b mostró un efecto Región significativo ($F = 7.03$, $p = 0.009$). Tras realizar los contrastes estadísticos entre regiones se observó que I-I era significativamente menor que DI. No hubo diferencias entre grupos. En el análisis incluyendo también las regiones homólogas, se observó un efecto Región significativo (test no paramétrico de Friedman: $p < 0.001$) y una interacción Grupo por Región ($F = 7.04$; $p < 0.001$). Los controles presentaron TE entre áreas homólogas significativamente menor que entre otras regiones pero no los pacientes, aunque mostraron una tendencia a una HID menor que D-D, ID y DI ($p < 0.05$ sin corregir por CM).

Según los resultados, la TE era significativamente menor entre áreas homólogas con respecto a los otros valores de TE, lo que es consistente con el hecho de que están altamente correlacionadas. La disminución de TE encontradas en pacientes dentro de los hemisferios paraleliza el aumento en correlaciones intra-hemisféricas en G2 y G2a. En el grupo G2b, en cambio, los promedios están influenciados por un sujeto que muestra valores extremadamente altos de TE. En resumen, el análisis

TE	G1	G2	G2a	G2b
HID	0.009 ± 0.027	0.006 ± 0.015	0.004 ± 0.011	0.017 ± 0.030
HDI	0.011 ± 0.020	0.020 ± 0.049	0.020 ± 0.053	0.019 ± 0.032
I-I	0.040 ± 0.0271	0.017 ± 0.016*	0.013 ± 0.013*	0.040 ± 0.003
D-D	0.039 ± 0.020	0.027 ± 0.039	0.019 ± 0.033*	0.065 ± 0.050
ID	0.043 ± 0.024	0.021 ± 0.021*	0.016 ± 0.017*	0.047 ± 0.017
DI	0.043 ± 0.021	0.031 ± 0.045	0.024 ± 0.042*	0.066 ± 0.049

Tabla 10.2: Valores medios de TE ± desvío estándar. *: diferencias significativas con respecto a G1 ($p < 0.05$). HID: inter-hemisférica entre áreas homólogas (izquierdo a derecho); HDI: inter-hemisférica entre áreas homólogas (derecho a izquierdo); I-I: intra-hemisférica hemisferio izquierdo; D-D: intra-hemisférica hemisferio derecho; ID: inter-hemisféricas (izquierdo a derecho); DI: inter-hemisféricas (derecho a izquierdo).

de TE expone una alteración en la conectividad efectiva en los pacientes. En particular, la TE dentro de los hemisferios y entre hemisferios es menor en pacientes con DC.

Los resultados muestran que hay tres parámetros que permiten discriminar entre grupos: CP inter-hemisféricas homólogas, TE intra-hemisférica izquierda y TE inter-hemisférica ID. Respecto a la TE, no sólo el valor medio de TE I-I era distinto entre grupos sino además el número total de pares de áreas mostrando TE. Este número era más de 9 veces mayor en G1 comparado con G2 (cantidad de conexiones: $G1 = 47$; $G2 = 5$). En el caso de G2b, sin embargo, el valor de conexiones doblaba el de G1 (99), indicando posiblemente un estado neural transitorio de flujo de información en G2b con respecto al control.

10.3.3. Correlación con el puntaje CRS-R

A continuación se inspeccionó si las medidas de CP y TE presentaban correlación con el puntaje CRS-R en los distintos niveles. Notoriamente, la TE intra-hemisférica I-I presentó mayor correlación con las funciones oromotora/verbal y de comunicación, y la inter-hemisférica con la función de comunicación. Paralelamente, las CP IHH presentaron mayor correlación con la función oromotora-verbal. Estos resultados podrían estar indicando una implicancia de los circuitos de lenguaje predominantemente izquierdos durante la recuperación de conciencia.

Capítulo 11

Discusión

11.1. Discusión del estudio de preparación de gestos

En el presente trabajo se estudiaron sujetos sanos durante la preparación de gestos transitivos involucrando predominantemente las articulaciones de brazo/hombro y de mano/dedos. Se encontró una organización topográfica de la representación de gestos en el hemisferio izquierdo pero también en el derecho. Los principales hallazgos fueron:

1. la preparación de gestos proximales y distales activó principalmente las cortezas premotoras y parietales en el hemisferio izquierdo, independientemente del brazo que se preparaba para mover
2. el planeamiento de gestos con la mano dominante mostró lateralización a izquierda en todas las ROIs (GFI, PM, LPI y LPS) y en ambos tipos de gestos excepto el GFI que estuvo representado bilateralmente en gestos proximales
3. el planeamiento de gestos con la mano no dominante presentó un patrón similar con la excepción de que el LPS no mostró lateralización para ningún tipo de gesto
4. la distribución de IL evidencia un grupo minoritario de sujetos con un patrón de lateralización opuesta, especialmente durante el planeamiento de gestos proximales

Estos resultados expanden los conocimientos previos acerca del planeamiento de gestos y ayudan a explicar ciertas observaciones clínicas comunes en pacientes con AIM. Por ejemplo, que los pacientes realizan algunos pero no todos los gestos de una manera anormal, que las diferencias individuales aparecen en algunos pero no todos los componentes de un movimiento, y que el tipo de error práctico depende de la localización de la lesión. A continuación se discuten estos resultados.

11.1.1. Distintos componentes de los gestos transitivos tienen representaciones topográficas distintas

Muchos estudios previos con RMf analizando aspectos complejos en la praxia del miembro superior vinculan principalmente una red parietal y premotora izquierda en el planeamiento/ preparación de pantomimas de uso de herramientas [51, 52, 54, 53, 55, 56, 73, 78]. Sin embargo, algunos de ellos no utilizan un paradigma de eventos, con lo que es difícil disociar la actividad puramente preparatoria de la relacionada con la ejecución. Por otra parte, algunos de ellos se limitan a estudiar el miembro superior derecho, mientras que en pacientes apráxicos este miembro está generalmente paralizado como causa de la lesión y la evaluación motora se realiza sobre el miembro izquierdo.

Los estudios de planeamiento motor de gestos típicamente involucran una red fronto-parietal lateralizada a izquierda independientemente del miembro superior utilizado. Esta red incluye LPS, LPI, GFI, parte posterior del GFM, parte inferior del giro precentral, y surco temporal superior posterior. En el presente estudio el análisis de planeamiento de gestos transitivos evidenció una red fronto-parietal con mayor participación del GFI derecho durante gestos proximales con respecto a distales (Figura 4.2). Adicionalmente, la lateralización a izquierda fue mayor en planeamiento distal con la mano derecha que con la izquierda (Figura 4.2). Estos hallazgos constituyen un aporte importante para explicar por qué algunos gestos transitivos son realizados en forma anormal mientras que otros no lo son en pacientes con AIM secundario a DHI. Dado que los movimientos distales están más lateralizados, es plausible que un daño en el hemisferio izquierdo los afecte más que a los movimientos proximales. Además, esto esclarecería por qué en un dado gesto puede observarse una disociación entre sus componentes. Los resultados apoyan las observaciones de Poizner y col. [92] y Helm-Estabrooks y Martin [94] de que AIM afecta la relación espacial y temporal de los gestos distales de mano y dedos, más que los gestos proximales de brazo.

Las vías inter-hemisféricas permiten el acoplamiento o desacoplamiento de información relevante [210]. Esto es evidente en estudios de transferencia motora, donde se evalúa la transmisión de información inter-manual cuando una tarea es practicada con una sola mano. En general, la performance aumenta en la mano entrenada pero también en la no entrenada [211]. Un estudio demostró una transferencia de habilidades de la mano derecha hacia la izquierda pero no en el sentido contrario [212]. Llamativamente, en ese estudio la transferencia fue observada en gestos proximales pero no en distales. Esto concuerda con los resultados de este estudio acerca del rol preponderante del hemisferio izquierdo. Adicionalmente, lo reportado en este trabajo, es decir, que gestos proximales están representados bilateralmente por sobre gestos distales, concordaría con la presencia de una facilitación en la transferencia manual en gestos proximales pero no en distales.

11.1.2. Existe variabilidad en la asimetría hemisférica de la función práxica

La dominancia motora izquierda reflejada en AIM y la severidad del impedimento luego de DHI refieren a movimientos espacial y temporalmente complejos (por ejemplo, secuencias de gestos) realizados en un contexto artificial (por ejemplo, realizar la pantomima ante orden verbal) y parecen ser independientes del contenido o significado del movimiento [90]. La AIM se observa en alrededor de la mitad de pacientes con DHI y una minoría de pacientes con DHD, aunque los números son variables en distintos estudios [85]. Los resultados de este trabajo ayudan a explicar estos hechos dado que sugieren que no sólo los componentes de algunos gestos están representados en el hemisferio derecho, sino que la distribución de IL presenta una pequeña variabilidad entre sujetos, especialmente para gestos proximales donde una muestra minoritaria (20 %) mostró lateralización a derecha. Esto concuerda con lo reportado por Zwinkels y col. de que en alrededor del 85 % de los pacientes con apraxia la manifiestan como resultado directo de DHI [213].

Otros estudios postulan una variación natural en la asimetría funcional para explicar un patrón atípico de representaciones parietales de gestos familiares en sujetos sanos con una lateralización atípica de lenguaje [74, 214]. La función del lenguaje recae típicamente en el hemisferio izquierdo, y la lateralización atípica consiste en una representación bilateral o en el hemisferio derecho. Como De Renzi aseveró [85]: “mientras que la dominancia en el hemisferio izquierdo en planeamiento motor parece ser la regla, el grado e intensidad es variable de sujeto a sujeto y hay casos de equipotencialidad”. Estos sujetos no desarrollarían AIM si sufrieran un DHI porque serían capaces de procesar normalmente transformaciones sensoriomotoras involucrando gestos de brazos en los circuitos frontoparietales derechos [3]. De hecho, el continuo de variabilidad inter-sujeto tendría en un extremo unos pocos sujetos mostrando dominancia del hemisferio derecho (cruzada) para la praxis. Más aun, AIM ha sido descrita en una minoría de pacientes con DHD [107, 106, 108, 109, 110]. En los últimos tres de estos estudios se reportan algunos casos aislados mostrando AIM luego de daño insular, zonas adyacentes de materia blanca o lesiones frontales con “apraxia cruzada”. En el presente estudio se describe participación de la ínsula especialmente en gestos proximales.

Hanna-Pladdy y col. evaluaron el tipo de errores cometidos por pacientes con DHI y DHD luego de sufrir un ACV [215]. Ellos demostraron que el grupo con DHI cometía todo el rango de errores espaciales y temporales para gestos tanto transitivos como intransitivos, mientras que el grupo con DHD exhibía errores espaciales definidos (por ejemplo, configuración externa) y temporales al realizar gestos transitivos. Notoriamente, en este estudio encontramos activación en el LPS derecho involucrando principalmente BA7 y precúneo pero no LPI. Por lo tanto, AIM bilateral en pacientes con DHD puede ser atribuida al hecho de que algunos sujetos poseen una clara representación de gestos a

derecha.

11.1.3. La apraxia es un déficit en los procesos de transformación sensorio-motora que ocurren durante el planeamiento de gestos

Inicialmente se sugirió que la AIM es causada por un impedimento en el acceso a la representación mental de gestos. Sin embargo, posteriormente se sugirió que el impedimento puede ocurrir en las transformaciones sensoriomotoras involucradas en la realización de un gesto. Éstas implican, por ejemplo, la conversión de información extrínseca (en el caso de pantomima por imitación u orden verbal) en los comandos motores intrínsecos que determinan la dinámica para producir la acción deseada. Las transformaciones sensoriomotoras pueden operar en paralelo o en fases posteriores de los mecanismos involucrados en la representación de acciones aprendidas [216]. De hecho, la mayoría de los estudios no han revelado un sitio específico que correlacione con el síndrome de apraxia [89, 90, 217, 84]. La AIM ha sido identificada con lesiones afectando las cortezas parietal posterior (particularmente inferior) y frontal inferior y media, las fibras de materia blanca intra-hemisférica que conectan ambas cortezas, los ganglios basales y el tálamo [218, 59].

Estudios recientes sugieren que la pantomima de gestos es mediada predominantemente por el GFI en el hemisferio izquierdo [60, 219]. En este trabajo se encontró actividad en la corteza pre-frontal ventro-lateral (CPFvl) bilateral (BA 45/47) durante el planeamiento de gestos, siendo mayor en el hemisferio derecho durante el planeamiento de gestos proximales con respecto a distales. La CPFvl tiene un rol en el procesamiento semántico y la recuperación activa de información de la memoria semántica [220, 221] y ha sido implicada en la selección de acciones [222]. Posiblemente esta área participa en la recuperación activa de información acerca de los gestos relacionados a herramientas. Esta información implica el reconocimiento de la herramienta y la manera en que es utilizada.

Durante el planeamiento de gestos se encontró actividad en la corteza pre-frontal dorso-lateral (CPFdl). La CPFdl (BA 9/46) tiene un rol en la manipulación de información acerca del gesto a realizar y el mantenimiento de la información en la memoria a corto plazo hasta el momento de la ejecución [63, 64].

En este trabajo y muchos otros previos se encontró además una participación importante del lóbulo parietal izquierdo durante el planeamiento de gestos. Los resultados presentados aquí expanden el concepto de que una red fronto-parietal lateralizada a izquierda está involucrada en el planeamiento motor de gestos y en el proceso de transformación sensoriomotora implicada, y añaden una participación del hemisferio derecho, particularmente en gestos involucrando brazo y hombro.

11.1.4. El planeamiento de gestos proximales involucra la conectividad entre las áreas de planeamiento y el área suplementaria motora

El análisis de conectividad funcional mostró que durante el planeamiento de gestos proximales y distales con la mano derecha o izquierda, el GFI, PM, LPI y LPS izquierdos correlacionaban con el área correspondiente homóloga en el hemisferio opuesto. Esto puede indicar que la correlación entre áreas homólogas es el substrato de la actividad y que no depende del tipo de gesto, aun cuando la actividad de RMf sí depende de la condición motora. Llamativamente, estas áreas presentaron una correlación diferencial con el área suplementaria motora en las distintas condiciones. La correlación era alta en la condición proximal pero no en distal. Esto indica que mayor activación en el hemisferio derecho, según se observa en el análisis funcional, está relacionada con una mayor coherencia entre las áreas de interés y el ASM, y que menor activación en el hemisferio derecho en la condición distal está relacionada con una menor coherencia entre dichas áreas y el ASM. Estos resultados están en línea con estudios anatómicos y de imágenes por RMf [72, 223, 224]. El ASM de ambos hemisferios posee densas conexiones transcallosas y envían proyecciones corticoespinales ipsilaterales que están altamente limitadas a las motoneuronas proximales y del tórax [223]. Además, el ASM junto con el LPS integran un circuito fronto-parietal involucrado en el ajuste postural que precede movimientos voluntarios [224]. Llamativamente, el LPS fue la única área que mostró efecto de tipo de gesto, donde la conectividad entre LPS izquierdo y derecho fue mayor en la condición proximal con respecto a distal.

Los resultados de este estudio sugieren que estas interconexiones pueden jugar un rol fundamental en el planeamiento de gestos específicos que podrían involucrar una representación motora distribuída en ambos hemisferios.

11.1.5. Los pacientes con apraxia mostraron diversos patrones de actividad durante el planeamiento motor

En los pacientes con apraxia se observaron distintos patrones de activación. El paciente con mayor impedimento comportamental mostró activación preparatoria motora nula, mientras que los pacientes con menor impedimento mostraron patrones variables de activación y, llamativamente, de desactivación en las áreas implicadas. Debido a que el tamaño de la muestra es reducido es difícil extraer conclusiones.

En uno de los pacientes (P3) se observó un patrón de desactivación en el área motora ipsilateral a la lesión. Esto está de acuerdo con las observaciones de que la actividad preparatoria y de ejecución motora están acompañadas de una persistencia de inhibición ipsilesional de M1 [225, 226]. Por otra parte, en P2 se observó la presencia de actividad en áreas motoras secundarias del hemisferio derecho

durante el planeamiento. Esto es observado en pacientes luego de ACV en que el hemisferio derecho reasume funciones del izquierdo [227, 228, 229].

Futuros trabajos de neuroimágenes que impliquen un espectro mayor de pacientes con diverso grado de comisión de errores, particularmente si éstos son discriminados en su tipo según se categorizan clásicamente (espaciales, temporales, y subtipos) pero también según características más específicas como la que estudiamos en este trabajo, es decir, de acuerdo a si involucran articulaciones distales o proximales del miembro ejecutante, arrojarán nueva luz acerca de los mecanismos de la AIM. En particular, estudios de actividad cerebral pueden ser complementados con estudios de conectividad funcional como se implementaron en este trabajo en sujetos sanos, para caracterizar la dinámica de conectividad entre las áreas implicadas en las funciones práxicas en pacientes con apraxia. Este método permite extender el estudio más allá de cambios o alteraciones localizadas hacia cambios en redes neurales de gran escala.

11.2. Discusión del estudio de conciencia y atención interna y externa

En el presente trabajo se estudió la modulación de la actividad cerebral en sujetos sanos y pacientes con desórdenes de conciencia durante la realización de una tarea de atención interna en contraposición a una tarea de atención externa. Adicionalmente, se estudió la conectividad funcional entre las redes relacionadas a estos procesos cognitivos. Los principales hallazgos fueron:

1. La condición autorreferencial reclutó áreas de la red DMN, mientras que la condición de conocimiento general reclutó algunas áreas de la red atencional.
2. En pacientes con DC hubo una alteración con respecto al patrón del grupo control en la modulación de la respuesta integral de las áreas de la DMN y atencionales en respuesta a las tareas de atención interna y externa. Esta alteración estuvo directamente relacionada con la severidad del desorden.
3. En DC no se observó un apartamiento del patrón control de conectividad funcional en reposo considerando integralmente todas las áreas en estudio.
4. Los pacientes con DC mostraron una reducción en la conectividad funcional entre áreas pertenecientes a la DMN y un aumento entre áreas cruzadas de la DMN y la red atencional.
5. La funcionalidad en las redes DMN y AT presentan tendencias diferentes en función del nivel de conciencia.

Estos resultados indican que la modulación de la actividad cerebral durante tareas conscientes, en particular aquellas que implican el pensamiento autorreferente, es un proceso integral que implica la participación conjunta de las áreas relacionadas directa e inversamente, y la disrupción en DC se evidencia teniendo en cuenta esta actividad en conjunto. Por el contrario, la alteración en la conectividad funcional en DC se observa evaluando particularmente ciertas interacciones. Destacablemente, las interacciones alteradas implican por un lado áreas dentro de la DMN y por otro áreas de la DMN y la red atencional. A continuación discutimos estos resultados.

11.2.1. La modulación de la DMN y la red AT por estimulación externa está reducida en DC

El paradigma de RMf utilizado reclutó en sujetos sanos áreas de la DMN durante preguntas dirigidas a sí mismo, como había sido ya reportado por Johnson y col. [179]. Las áreas de la red atencional reclutadas durante las preguntas generales se corresponden con la red lateralizada a izquierda reportada en diversos estudios de procesamiento semántico y recuperación de memorias conceptuales [192, 195, 196, 166]. Para evaluar la modulación de la actividad cerebral, en este trabajo se implementó la medida de correlación con el modelo (ρ_{modelo}). Esta medida es novedosa en el campo de imágenes por RMf y aventaja a los valores beta estimados asociados a eventos porque captura la dinámica general de la actividad debida a un paradigma de eventos que involucran diferentes redes cerebrales.

En los pacientes con DC se encontró un patrón más variable de actividad cerebral. El análisis de modulación por la tarea reveló que la modulación en el GFMed correlacionaba positivamente con el índice CRS-R. Esto está de acuerdo con lo reportado por Huang y col. [167] mostrando que el GFMed presenta actividad creciente relacionada a una tarea autorreferente con nivel de conciencia creciente. Si la modulación ejercida por una tarea es más fuerte a medida que los pacientes se recuperan, como se halló en este estudio, el ajuste de la función de RHD será mayor y esto estaría expresado como un mayor parámetro beta estimado para la condición autorreferente. Más aún, en este trabajo se demuestra que la distancia entre el ρ_{modelo} individual de cada paciente con respecto a la media de los controles disminuye con mayor nivel de conciencia, no sólo incluyendo el área frontal de la DMN sino todas las áreas de interés pertenecientes a la red DMN y atencional. Esto destaca un efecto integral con respecto a la modulación ejercida por la tarea en el cerebro, y que el efecto de la recuperación no es sólo frontal. Por otro lado, la medida de distancia permitió independizarnos del valor absoluto de la diferencia. Es decir, una funcionalidad alterada puede estar dada por un valor excesivamente alto o excesivamente bajo con respecto a la media control, pero ambos darán una distancia similar.

En el estudio de Huang y col. los investigadores reportan que la única área que mostró actividad creciente debido a la tarea autorreferente con mayor nivel de conciencia fue el GFMed pero no el precúneo o las áreas parietales bilaterales [167]. En este trabajo evaluamos si una actividad anormal durante el procesamiento autorreferencial puede ser relacionada no únicamente con un área disfuncional aislada, sino con todas aquellas que están involucradas. Por ello fueron incluidas en el análisis las áreas de la DMN y de la red AT con el objetivo de obtener el cuadro general de la modulación de las áreas durante las tareas, teniendo en cuenta por lo tanto no sólo su comportamiento individual sino su potencial integración como miembros de redes interactuantes. De hecho, se encontró que los DC están relacionados con una modulación integral anormal de la actividad del cerebro en respuesta a la tarea de autorreferencia o de atención externa.

11.2.2. La conectividad funcional dentro de la DMN y entre la DMN y la red atencional está alterada en DC

El patrón de CF en controles mostró alta correlación dentro de la DMN y la red atencional y baja correlación entre ellas, lo que refleja la diferenciación funcional entre estas redes, según ha sido extensamente documentado [39, 33, 184]. En los pacientes, sin embargo, el patrón fue menos evidente, sugiriendo una falta de especificidad no sólo dentro de las redes (es decir, entre áreas de una misma red), como ha sido reportado en trabajos previos, sino también entre redes. Esto es evidenciado por una correlación inversa significativa entre la distancia pacientes- controles y el puntaje CRS-R y los valores de CF intra DMN e inter DMN-Atencional. Estos resultados indican que hay una falta de segregación de la información en pacientes con DC. Una observación similar fue reportada en un paciente en EV por Boly y col., quienes observaron que en el paciente la correlación entre el GFMed y el precúneo estaba disminuida y la anticorrelación entre el GFMed y áreas de la red atencional estaba aumentada [230].

En este estudio no se encontró una tendencia significativa entre la distancia de la correlación dentro de la red atencional y el índice CRS-R. Esto puede reflejar un patrón de evolución diferente (por ejemplo, no lineal) en pacientes en lo que respecta a la CF de esta red. De hecho la CF entre el GFMed de la DMN y el iSPI izquierdo muestra una distribución diferente en función del puntaje CRS-R (es decir, menor ajuste lineal) que la CF entre el GFMed y el precúneo. Una distribución diferente entre las redes DMN y AT puede deberse a diferencias en la recuperación del balance metabólico de ambas redes en pacientes con DC. Thibaut y col. [231] encontraron que la recuperación metabólica medida por PET en pacientes con DC es más rápida en la red AT que en la DMN. Por lo tanto, la CF entre redes determinada por CF puede tener importancia diagnóstica. Futuros estudios pueden

ayudar a comprender mejor el interjuego entre la DMN y la AT a nivel de la conectividad funcional en desórdenes de conciencia.

11.2.3. La modulación cerebral estimulada y la CF en las redes están vinculadas con un balance eficiente en el procesamiento de información interna y externa

En este trabajo investigamos una posible relación entre la **conectividad** intra DMN, intra AT e inter DMN-AT, y la habilidad del paradigma de **modular** las áreas vinculadas al procesamiento autorreferencial. Mientras que la distancia total entre pacientes y controles en el análisis de **modulación** mostró una correlación negativa con el nivel de conciencia, indicando más similitud con los controles a nivel de conciencia creciente, no se observó lo mismo cuando se consideró la **conectividad funcional** entre todas las áreas. Sin embargo, sí se observó una correlación entre la distancia de CF y el nivel de conciencia cuando se evaluaron separadamente la conectividad dentro de la DMN y entre DMN-AT. Los resultados sugieren que la modulación en las áreas estudiadas no refleja directamente su CF total (es decir, incluyendo todos los pares de áreas); en cambio, refleja la configuración funcional de especialización de estas redes.

Por otro lado, la relación entre la CF GFMed-Precúneo en reposo y la modulación externa en el GFMed presentó una correlación no significativa en pacientes (8.12). Notablemente, la relación inversa entre la CF GFMed-iSPI y la modulación externa en el GFMed fue significativa, tendiendo a decaer en valores intermedios del rango observado. Los fenómenos de CF y de reclutamiento de áreas cerebrales en tareas cognitivas serían procesos distintos pero relacionados, aunque no es posible elucidar si existe causalidad entre ellos.

La Hipótesis de Interferencia sugiere que se requiere una oposición eficiente entre las redes DMN y atencional, del mismo modo que un interruptor activaría alternativamente una u otra, para alcanzar una performance cognitiva óptima [43]. En este trabajo se demostró que a nivel de la CF hay una clara desdiferenciación entre y dentro de estas redes en DC, lo que dificultaría una interacción funcional entre ellas [232].

Varios estudios de CF en diversos trastornos neuropsiquiátricos reportan una alteración en la interacción entre la DMN y la red atencional (ver [44] y citas incluidas). De hecho, la DMN y la red AT están anormalmente anticorrelacionadas en pacientes con esquizofrenia. Por el contrario, en pacientes con desórdenes del espectro autista (DEA) no hay presencia de anticorrelación entre estas redes, además de existir una correlación disminuida dentro de la DMN pero no la red AT. Llamativamente, un fenómeno similar es observado en este estudio en pacientes con DC. Kennedy y Courchesne

sugirieron que “este desbalance puede sesgar o reflejar un sesgo del individuo autista fuera del procesamiento emocional y social, pero hacia un estilo de procesamiento cognitivo particular no-social y no-emocional” (T/A) [233]. Una disrupción similar en la CF intra e inter redes fue observada en sujetos sanos durante anestesia inducida por propofol [234]. La diferente naturaleza de la etiología de los estados de DEA, DC y anestesia hace que la comparación sea difícil; sin embargo, los factores comunes son una CF alterada intra DMN y entre DMN-atencional y una retracción del ambiente circundante.

Trabajos previos sugieren que la CF y función de la DMN o sus componentes mediales pueden ser empleados como marcadores de conciencia [162, 167]. En este trabajo demostramos que un patrón más general de procesamiento cognitivo, incluyendo ambas redes, la DMN y la AT, durante una tarea atencional pueden ofrecer información substancial acerca del estado de DC. Esto está en línea con la idea de que un proceso cognitivo implicando la interacción neural puede contribuir mejor a la evaluación de capacidades cognitivas superiores en pacientes con DC [235, 166, 187].

11.2.4. Hay una disrupción de la integridad de la CF en la DMN en DC

Algunos investigadores sugieren que la conectividad funcional en redes de asociación (DMN, AT, red de control ejecutivo) es necesaria pero no suficiente para la presencia de conciencia de alto nivel, ya que las redes de CF están disminuidas pero presentes en algunos estados de sueño liviano, sedación o DC [236, 201, 230]. En este trabajo estudiamos la integridad de la DMN en pacientes con DC por medio de un análisis dirigido por los datos (ICA) y por análisis dirigidos por una hipótesis (CF basada en una semilla en el precúneo y CF pareada a nivel región entre las áreas de la red AUTO). Encontramos que todos los pacientes con algún grado de DC presentaron una disrupción en la DMN estudiada por ICA o por semilla en el precúneo. Uno de los objetivos planteados fue comprobar si el conocimiento acerca de la integridad de la DMN en la fase aguda de DC tenía algún valor predictivo sobre la posterior recuperación del paciente. Esto sería de gran valor clínico ya que complementaría el diagnóstico por medidas comportamentales. Sin embargo, no se encontró una red íntegra en pacientes que posteriormente se recuperaron. Los resultados de este trabajo apoyan la teoría de que una conectividad intacta es necesaria para la existencia de una conciencia de alto nivel capaz de procesar la información externa.

11.2.5. La transferencia de información y conectividad directa están alteradas en DC en determinadas regiones cerebrales

En el estudio de conectividad a nivel de todo el cerebro se utilizaron las medidas de correlaciones parciales (CP) y transferencia de entropía (TE). La primera medida supera a la medida estándar

de correlaciones lineales de Pearson porque elimina, para cada par de ROIs, la contribución de la correlación proveniente de vecinos comunes. Por esto, CP es una medida de correlación directa en el sentido de que no es mediada por terceras áreas [184]. La TE permitió examinar la conectividad dirigida, es decir, la interacción entre dos áreas de una manera causal.

Los resultados del estudio de CP y TE a nivel de todo el cerebro mostraron un claro patrón de disrupción en pacientes con DC. Sin embargo, la conectividad alterada varió de acuerdo a la regionalidad de las conexiones analizadas. Las correlaciones parciales entre áreas homólogas de los distintos hemisferios y entre áreas dentro de cada hemisferio mostraron una marcada disrupción en pacientes, especialmente aquellos con condición más severa. La CP entre áreas homólogas fue menor en pacientes con DC que en controles; notablemente, las CP entre hemisferios (áreas no homólogas) no fue diferente entre pacientes y controles. Esto indica el rol importante que tienen las conexiones trans-callosas entre áreas homólogas, y que esta disrupción no se da únicamente en determinadas redes funcionales (como se sugiere en [164] para la red atencional, o como se vio en el presente estudio entre los lóbulos parietales inferiores de la DMN) sino que es un fenómeno de desconexión generalizado. Paralelamente, la TE entre áreas homólogas no fue significativamente diferente entre controles y pacientes. Esto refleja el hecho de que una alta correlación indica baja TE.

Además, se encontró que la CP intra-hemisférica fue mayor, en pacientes con DC, lo cual se ve reflejado en una disminución de la TE intra-hemisférica.

La TE inter-hemisférica (no homólogas) fue menor en pacientes con respecto a controles, mientras que las CP no difirieron entre grupos. Esto indicaría un mayor aislamiento de la información en cada hemisferio en DC.

11.3. Conclusiones

En el presente trabajo se estudiaron procesos cerebrales espontáneos, de planeamiento motor y atencionales, en adultos sanos y pacientes con síndromes de desconexión. De acuerdo a los resultados obtenidos y discutidos concluimos que gestos transitivos con diferentes componentes motores poseen representaciones cerebrales distintas, lo cual aporta evidencias acerca del diferente rol filogenético que cada tipo de gesto posee, y ayuda a explicar los patrones de errores observados en pacientes con apraxia. Además, los resultados del estudio de desórdenes de conciencia abogan a favor de la teoría de que la conciencia implica una especialización entre redes neurales distribuídas que sostienen procesos cognitivos superiores distintos, al mismo tiempo que una capacidad de interacción entre ellas en respuesta a demandas externas. Lo presentado en esta tesis significa una contribución al entendimiento de diferentes síndromes de desconexión que junto con los otros esfuerzos de investigación que se llevan a cabo, ayudarán en los procedimientos clínicos.

Bibliografía

- [1] Norman Geschwind. Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, 88(3):585–585, 1965.
- [2] H. Liepmann. Apraxie. *Ergb Gesamte Med*, 1:519–543, 1920.
- [3] Ramn C. Leiguarda and C. David Marsden. Limb apraxias higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain*, 123(5):860–879, 2000.
- [4] Marco Catani and others. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10):2224–2239, 2005.
- [5] Joseph T. Giacino, Joy Hirsch, Nicholas Schiff, and Steven Laureys. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 87(12):67–76, 2006.
- [6] Steven Laureys. The neural correlate of (un) awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in cognitive sciences*, 9(12):556–559, 2005.
- [7] David Attwell and Costantino Iadecola. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in neurosciences*, 25(12):621–625, 2002.
- [8] Mark D’Esposito. Functional neuroimaging of cognition. In *Seminars in neurology*, volume 20, pages 487–498. Copyright\copyright 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662, 2000.
- [9] Stephen M. Smith, Peter T. Fox, Karla L. Miller, David C. Glahn, P. Mickle Fox, Clare E. Mackay, Nicola Filippini, Kate E. Watkins, Roberto Toro, Angela R. Laird, and others. Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31):13040–13045, 2009.
- [10] J. L. Armony and J. E. Han. PET and fMRI: Basic principles and applications in affective neuroscience research. *The handbook of human affective neuroscience*, 2013.
- [11] Scott A. Huettel, Allen W. Song, and Gregory McCarthy. *Functional magnetic resonance imaging*, volume 1. Sinauer Associates Sunderland, MA, 2004.
- [12] Jorge L. Armony, David Trejo-Martnez, and Dailett Hernndez. Resonancia magntica funcional (RMf): Principios y aplicaciones en neuropsicologia y neurociencias cognitivas. *Neuropsicologia Latinoamericana*, 4(2), 2012.
- [13] Nikos K. Logothetis, Jon Pauls, Mark Augath, Torsten Trinath, and Axel Oeltermann. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843):150–157, 2001.
- [14] Dinesh G. Nair. About being BOLD. *Brain Research Reviews*, 50(2):229–243, 2005.

- [15] Michael D. Fox and Marcus E. Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9):700–711, 2007.
- [16] Karl J. Friston. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1(1):13–36, 2011.
- [17] C. J. Honey, O. Sporns, Leila Cammoun, Xavier Gigandet, Jean-Philippe Thiran, Reto Meuli, and Patric Hagmann. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6):2035–2040, 2009.
- [18] Paul M. Matthews, Garry D. Honey, and Edward T. Bullmore. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(9):732–744, 2006.
- [19] Christian F. Beckmann, Marilena DeLuca, Joseph T. Devlin, and Stephen M. Smith. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1457):1001–1013, 2005.
- [20] J. S. Damoiseaux, SARB Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, Stephen M. Smith, and C. F. Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the national academy of sciences*, 103(37):13848–13853, 2006.
- [21] Marilena De Luca, Stephen Smith, Nicola De Stefano, Antonio Federico, and Paul M. Matthews. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental Brain Research*, 167(4):587–594, 2005.
- [22] Michael W. Cole, Danielle S. Bassett, Jonathan D. Power, Todd S. Braver, Steven E. Petersen, and Michael W. Cole. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, 2014.
- [23] Marieke L. Schlvinck, Alexander Maier, Q. Ye Frank, Jeff H. Duyn, and David A. Leopold. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(22):10238–10243, 2010.
- [24] Amir Shmuel and David A. Leopold. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest. *Human brain mapping*, 29(7):751–761, 2008.
- [25] Martijn P. Van Den Heuvel and Hilleke E. Hulshoff Pol. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8):519–534, 2010.
- [26] Debra A. Gusnard, Erbil Akbudak, Gordon L. Shulman, and Marcus E. Raichle. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(7):4259–4264, 2001.
- [27] Randy L. Buckner, Jessica R. Andrews-Hanna, and Daniel L. Schacter. The brain’s default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1):1–38, 2008.

- [28] Malia F. Mason, Michael I. Norton, John D. Van Horn, Daniel M. Wegner, Scott T. Grafton, and C. Neil Macrae. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810):393–395, 2007.
- [29] Kalina Christoff, Alan M. Gordon, Jonathan Smallwood, Rachele Smith, and Jonathan W. Schooler. Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(21):8719–8724, 2009.
- [30] Angela R. Laird, Simon B. Eickhoff, Karl Li, Donald A. Robin, David C. Glahn, and Peter T. Fox. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *The Journal of Neuroscience*, 29(46):14496–14505, 2009.
- [31] Ben J. Harrison, Jesus Pujol, Marina Lpez-Sol, Rosa Hernandez-Ribas, Joan Deus, Hector Ortiz, Carles Soriano-Mas, Murat Ycel, Christos Pantelis, and Narcs Cardoner. Consistency and functional specialization in the default mode brain network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(28):9781–9786, 2008.
- [32] Tadashi Ino, Ryusuke Nakai, Takashi Azuma, Toru Kimura, and Hidenao Fukuyama. Brain activation during autobiographical memory retrieval with special reference to default mode network. *The open neuroimaging journal*, 5:14, 2011.
- [33] Michael D. Greicius, Ben Krasnow, Allan L. Reiss, and Vinod Menon. 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.
- [34] Peter Fransson and Guillaume Marrelec. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42(3):1178–1184, 2008.
- [35] Susan Whitfield-Gabrieli, Joseph M. Moran, Alfonso Nieto-Castan, Christina Triantafyllou, Rebecca Saxe, and John DE Gabrieli. Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *Neuroimage*, 55(1):225–232, 2011.
- [36] Eleanor A. Maguire and Catherine J. Mummery. Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus*, 9(1):54–61, 1999.
- [37] R. Nathan Spreng and Cheryl L. Grady. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6):1112–1123, 2010.
- [38] Pengmin Qin and Georg Northoff. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage*, 57(3):1221–1233, 2011.
- [39] Michael D. Fox, Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Maurizio Corbetta, David C. Van Essen, and Marcus E. Raichle. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional

- networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27):9673–9678, 2005.
- [40] Peter Fransson. How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44(14):2836–2845, 2006.
- [41] Lixia Tian, Tianzi Jiang, Yong Liu, Chunshui Yu, Kun Wang, Yuan Zhou, Ming Song, and Kuncheng Li. The relationship within and between the extrinsic and intrinsic systems indicated by resting state correlational patterns of sensory cortices. *Neuroimage*, 36(3):684–690, 2007.
- [42] Peter Fransson. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human brain mapping*, 26(1):15–29, 2005.
- [43] Edmund JS Sonuga-Barke and F. Xavier Castellanos. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(7):977–986, 2007.
- [44] Samantha J. Broyd, Charmaine Demanuele, Stefan Debener, Suzannah K. Helps, Christopher J. James, and Edmund JS Sonuga-Barke. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 33(3):279–296, 2009.
- [45] Jonathan Smallwood, Kevin Brown, Ben Baird, and Jonathan W. Schooler. Cooperation between the default mode network and the frontoparietal network in the production of an internal train of thought. *Brain research*, 1428:60–70, 2012.
- [46] Scott T. Grafton and Antonia F. de C Hamilton. Evidence for a distributed hierarchy of action representation in the brain. *Human movement science*, 26(4):590–616, 2007.
- [47] Guy A. Orban, David Van Essen, and Wim Vanduffel. Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends in cognitive sciences*, 8(7):315–324, 2004.
- [48] Todd M. Preuss, Iwona Stepniewska, and Jon H. Kaas. Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: a microstimulation study. *Journal of Comparative Neurology*, 371(4):649–676, 1996.
- [49] Scott H. Frey. Tool use, communicative gesture and cerebral asymmetries in the modern human brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1499):1951–1957, 2008.
- [50] Elisa De Stefani, Alessandro Innocenti, Nicol Francesco Bernardi, Giovanna Cristina Campione, and Maurizio Gentilucci. The bottle and the glass say to me: pour!. *Experimental brain research*, 218(4):539–549, 2012.
- [51] J. Moll, R. de Oliveira-Souza, L. J. Passman, F. Cimini Cunha, F. Souza-Lima, and P. A. Andreiuolo. Functional MRI correlates of real and imagined tool-use pantomimes. *Neurology*, 54(6):1331–1336, 2000.
- [52] Seong Choi, Duk L. Na, Eunjoo Kang, Kyung Lee, Soo Lee, and Dong Na. Functional magnetic resonance imaging during pantomiming tool-use gestures. *Experimental Brain Research*, 139(3):311–317, 2001.

- [53] Yuko Ohgami, Kayako Matsuo, Nobuko Uchida, and Toshiharu Nakai. An fMRI study of tool-use gestures: body part as object and pantomime. *Neuroreport*, 15(12):1903–1906, 2004.
- [54] Raffaella I. Rumiati, Peter H. Weiss, Tim Shallice, Giovanni Ottoboni, Johannes Noth, Karl Zilles, and Gereon R. Fink. Neural basis of pantomiming the use of visually presented objects. *Neuroimage*, 21(4):1224–1231, 2004.
- [55] Scott H. Johnson-Frey, Roger Newman-Norlund, and Scott T. Grafton. A distributed left hemisphere network active during planning of everyday tool use skills. *Cerebral cortex*, 15(6):681–695, 2005.
- [56] Esteban A. Fridman, Ilka Immisch, Takashi Hanakawa, Stephan Bohlhalter, Daniel Waldvogel, Kenji Kansaku, Lewis Wheaton, Tao Wu, and Mark Hallett. The role of the dorsal stream for gesture production. *Neuroimage*, 29(2):417–428, 2006.
- [57] Matthew FS Rushworth, Philip D. Nixon, Derick T. Wade, Shelley Renowden, and Richard E. Passingham. The left hemisphere and the selection of learned actions. *Neuropsychologia*, 36(1):11–24, 1998.
- [58] Matthew FS Rushworth, Michael Krams, and Richard E. Passingham. The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(5):698–710, 2001.
- [59] Kathleen Y. Haaland, Deborah L. Harrington, and Robert T. Knight. Neural representations of skilled movement. *Brain*, 123(11):2306–2313, 2000.
- [60] Georg Goldenberg, Joachim Hermsdrfer, Ralf Glindemann, Chris Rorden, and Hans-Otto Karnath. Pantomime of tool use depends on integrity of left inferior frontal cortex. *Cerebral Cortex*, 17(12):2769–2776, 2007.
- [61] Alex Martin. The representation of object concepts in the brain. *Annu. Rev. Psychol.*, 58:25–45, 2007.
- [62] Bradford Z. Mahon, Shawn C. Milleville, Gioia AL Negri, Raffaella I. Rumiati, Alfonso Caramazza, and Alex Martin. Action-related properties shape object representations in the ventral stream. *Neuron*, 55(3):507–520, 2007.
- [63] Jean Decety, Julie Grezes, Nicolas Costes, Daniela Perani, Marc Jeannerod, Emmanuel Procyk, F. Grassi, and Ferruccio Fazio. Brain activity during observation of actions. influence of action content and subject’s strategy. *Brain*, 120(10):1763–1777, 1997.
- [64] M. Krams, M. F. S. Rushworth, M.-P. Deiber, R. S. J. Frackowiak, and R. E. Passingham. The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Experimental Brain Research*, 120(3):386–398, 1998.
- [65] John Duncan and Adrian M. Owen. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in neurosciences*, 23(10):475–483, 2000.
- [66] Maryellen McClain and Anne Foundas. Apraxia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 4(6):471–476, 2004.

- [67] James W. Lewis. Cortical networks related to human use of tools. *The Neuroscientist*, 12(3):211–231, 2006.
- [68] Takashi Hanakawa, Michael A. Dimyan, and Mark Hallett. Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI. *Cerebral Cortex*, 18(12):2775–2788, 2008.
- [69] Seong-gi Kim, James Ashe, Apostolos P. Georgopoulos, Hellmut Merkle, J. M. Ellermann, R. S. Menon, S. Ogawa, and K. Ugurbil. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *Journal of neurophysiology*, 69:297–297, 1993.
- [70] Laxmi N. Singh, Shuichi Higano, Shoki Takahashi, Noriko Kurihara, Susumu Furuta, Hajime Tamura, Yoshihisa Shimanuki, Shunji Mugikura, Toshikatsu Fujii, Atsushi Yamadori, and others. Comparison of ipsilateral activation between right and left handers: a functional MR imaging study. *Neuroreport*, 9(8):1861–1866, 1998.
- [71] J. Volkmann, A. Schnitzler, O. W. Witte, and H.-J. Freund. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 79(4):2149–2154, 1998.
- [72] A. C. Nirkko, C. Ozdoba, S. M. Redmond, M. Brki, G. Schroth, C. W. Hess, and M. Wiesendanger. Different ipsilateral representations for distal and proximal movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. *Neuroimage*, 13(5):825–835, 2001.
- [73] J. Hermsdrfer, G. Terlinden, M. Mhlau, G. Goldenberg, and A. M. Wohlschlger. Neural representations of pantomimed and actual tool use: evidence from an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 36:T109–T118, 2007.
- [74] Guy Vingerhoets, Frederic Acke, Ann-Sofie Alderweireldt, Jo Nys, Pieter Vandemaele, and Eric Achten. Cerebral lateralization of praxis in right-and left-handedness: Same pattern, different strength. *Human brain mapping*, 33(4):763–777, 2012.
- [75] Ryuta Kawashima, Kenji Yamada, Shigeo Kinomura, Tatsuo Yamaguchi, Hiroshige Matsui, Seiro Yoshio-ka, and Hiroshi Fukuda. Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. *Brain research*, 623(1):33–40, 1993.
- [76] Andrew Li, F. Zerrin Yetkin, Robert Cox, and Victor M. Haughton. Ipsilateral hemisphere activation during motor and sensory tasks. *American Journal of Neuroradiology*, 17(4):651–655, 1996.
- [77] Steven C. Cramer, Seth P. Finklestein, Judith D. Schaechter, George Bush, and Bruce R. Rosen. Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements. *Journal of neurophysiology*, 81(1):383–387, 1999.
- [78] Stephan Bohlhalter, Nori Hattori, Lewis Wheaton, Esteban Fridman, E. A. Shamim, Gatan Garraux, and Mark Hallett. Gesture subtypedependent left lateralization of praxis planning: An event-related fMRI study. *Cerebral Cortex*, 19(6):1256–1262, 2009.

- [79] Mirta Villarreal, Esteban A. Fridman, Alejandra Amengual, German Falasco, Eliana Roldan Gerscovich, Erlinda R. Ulloa, and Ramon C. Leiguarda. The neural substrate of gesture recognition. *Neuropsychologia*, 46(9):2371–2382, 2008.
- [80] Heilman, KM and LJ Rothi. Apraxia. In *Clinical Neuropsychology*, pages 131–150. Heilman and Valenstein, New York, 1985.
- [81] Eric A. Roy and Paula A. Square. Common considerations in the study of limb, verbal and oral apraxia. *Advances in psychology*, 23:111–161, 1985.
- [82] H. Liepmann. The left hemisphere and action. *London, Ontario: University of Western Ontario. Research Bulletin*, 506, 1905.
- [83] Ramon C. LEIGUARDA. Apraxias and the lateralization of motor functions in the human parietal lobe. *Advances in neurology*, 93:235–248, 2003.
- [84] Georg Goldenberg. Apraxia and the parietal lobes. *Neuropsychologia*, 47(6):1449–1459, 2009.
- [85] E. De Renzi and P. Faglioni. Apraxia. *Handbook of neuropsychology*, 2:245–263, 1989.
- [86] Biljana Petreska, Michela Adriani, Olaf Blanke, and Aude G. Billard. Apraxia: a review. *Progress in brain research*, 164:61–83, 2007.
- [87] Norman Geschwind and Edith Kaplan. A human cerebral disconnection syndrome. *Neurology*, 1962.
- [88] Dahlia Zaidel and Roger W. Sperry. Some long-term motor effects of cerebral commissurotomy in man. *Neuropsychologia*, 15(2):193–204, 1977.
- [89] ANDREW KERTESZ and JOSE M. FERRO. Lesion size and location in ideomotor apraxia. *Brain*, 107(3):921–933, 1984.
- [90] Armin Schnider, Robert E. Hanlon, David N. Alexander, and D. Frank Benson. Ideomotor apraxia: behavioral dimensions and neuroanatomical basis. *Brain and language*, 58(1):125–136, 1997.
- [91] Eric A. Roy, Matthew Heath, Dave Westwood, Tom A. Schweizer, Michael J. Dixon, Sandra E. Black, Linda Kalbfleisch, Kira Barbour, and Paula A. Square. Task demands and limb apraxia in stroke. *Brain and cognition*, 44(2):253–279, 2000.
- [92] Howard Poizner, Linda Mack, Mieka Verfaellie, Leslie J. Gonzalez Rothi, and Kenneth M. Heilman. Three-dimensional computergraphic analysis of apraxia neural representations of learned movement. *Brain*, 113(1):85–101, 1990.
- [93] P. Soliveri, S. Piacentini, D. Paridi, D. Testa, F. Carella, and F. Girotti. Distal-proximal differences in limb apraxia in corticobasal degeneration but not progressive supranuclear palsy. *Neurological Sciences*, 24(3):213–214, 2003.
- [94] Nancy Helm-Estabrooks and Martin L. Albert. *Manual de la afasia y de terapia de la afasia*. Ed. Mdica Panamericana, 2005.

- [95] R Leiguarda, S Starkstein, and M Berthier. Anterior callosal haemorrhage: a partial interhemispheric disconnection syndrome. *Brain*, 112(4):1019–1037, 1989.
- [96] Neill R. Graff-Radford, K. Welsh, and J. Godersky. Callosal apraxia. *Neurology*, 37(1):100–100, 1987.
- [97] Angela Sirigu, Laurent Cohen, Jean-Ren Duhamel, Bernard Pillon, Bruno Dubois, and Yves Agid. A selective impairment of hand posture for object utilization in apraxia. *Cortex*, 31(1):41–55, 1995.
- [98] Laurel J. Buxbaum, Angela Sirigu, Myrna F. Schwartz, and Roberta Klatzky. Cognitive representations of hand posture in ideomotor apraxia. *Neuropsychologia*, 41(8):1091–1113, 2003.
- [99] Laurel J. Buxbaum, Kathleen Kyle, Murray Grossman, and Branch Coslett. Left inferior parietal representations for skilled hand-object interactions: evidence from stroke and corticobasal degeneration. *Cortex*, 43(3):411–423, 2007.
- [100] Georg Goldenberg. Matching and imitation of hand and finger postures in patients with damage in the left or right hemispheres. *Neuropsychologia*, 37(5):559–566, 1999.
- [101] Georg Goldenberg and Stefan Strauss. Hemisphere asymmetries for imitation of novel gestures. *Neurology*, 59(6):893–897, 2002.
- [102] A. C. Nirkko, C. Ozdoba, M. Wiesendanger, and G. Schroth. Ipsilateral fMRI activation of the human sensorimotor cortex is predominantly pre- and postcentral, excluding the central region. *NeuroImage*, 5:S230, 1997.
- [103] Jesse Rissman, Adam Gazzaley, and Mark D’Esposito. Measuring functional connectivity during distinct stages of a cognitive task. *Neuroimage*, 23(2):752–763, 2004.
- [104] Michelle Hampson, Bradley S. Peterson, Pawel Skudlarski, James C. Gatenby, and John C. Gore. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Human brain mapping*, 15(4):247–262, 2002.
- [105] Mark J. Lowe, Mario Dzemidzic, Joseph T. Lurito, Vincent P. Mathews, and Micheal D. Phillips. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage*, 12(5):582–587, 2000.
- [106] Kenneth M. Heilman, Leslie Gonzalez Rothi, Linda Mack, Todd Feinberg, and Robert T. Watson. Apraxia after a superior parietal lesion. *Cortex*, 22(1):141–150, 1986.
- [107] A. Castro-Caldas, A. Confraria, and P. Poppe. Non-verbal disturbances in crossed aphasia. *Aphasiology*, 1(5):403–413, 1987.
- [108] Marcelo Berthier, Sergio Starkstein, and Ramn Leiguarda. Behavioral effects of damage to the right insula and surrounding regions. *Cortex*, 23(4):673–678, 1987.
- [109] A. M. Raymer, A. S. Merians, J. C. Adair, R. L. Schwartz, D. J. G. Williamson, L. J. G. Rothi, H. Poizner, and K. M. Heilman. Crossed apraxia: Implications for handedness. *Cortex*, 35(2):183–199, 1999.

- [110] Clelia Marchetti and Sergio Della Sala. On crossed apraxia. description of a right-handed apraxic patient with right supplementary motor area damage. *Cortex*, 33(2):341–354, 1997.
- [111] Richard C. Oldfield. The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113, 1971.
- [112] John Ashburner and Karl J. Friston. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human brain mapping*, 7(4):254–266, 1999.
- [113] Thomas Nichols, Matthew Brett, Jesper Andersson, Tor Wager, and Jean-Baptiste Poline. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage*, 25(3):653–660, 2005.
- [114] Keith J. Worsley, Sean Marrett, Peter Neelin, Alain C. Vandal, Karl J. Friston, Alan C. Evans, and others. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human brain mapping*, 4(1):58–73, 1996.
- [115] Nathalie Tzourio-Mazoyer, Brigitte Landeau, Dimitri Papathanassiou, Fabrice Crivello, Olivier Etard, Nicolas Delcroix, Bernard Mazoyer, and Marc Joliot. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273–289, 2002.
- [116] J. R. Binder, S. J. Swanson, T. A. Hammeke, G. L. Morris, W. M. Mueller, M. Fischer, S. Benbadis, J. A. Frost, S. M. Rao, and V. M. Haughton. Determination of language dominance using functional MRI a comparison with the wada test. *Neurology*, 46(4):978–984, 1996.
- [117] Stephane Lehericy, Laurent Cohen, B. Bazin, S. Samson, E. Giacomini, R. Rougetet, Lucy Hertz-Pannier, Denis Le Bihan, Claude Marsault, and M. Baulac. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the wada test. *Neurology*, 54(8):1625–1633, 2000.
- [118] Stanislas Dehaene and Jean-Pierre Changeux. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70(2):200–227, 2011.
- [119] Anil K. Seth, Bernard J. Baars, and David B. Edelman. Criteria for consciousness in humans and other mammals. *Consciousness and cognition*, 14(1):119–139, 2005.
- [120] Dante Mantini and Wim Vanduffel. Emerging roles of the brains default network. *The Neuroscientist*, 19(1):76–87, 2013.
- [121] Alexander A. Fingelkurts, Andrew A. Fingelkurts, Sergio Bagnato, Cristina Boccagni, and Giuseppe Galardi. EEG oscillatory states as neuro-phenomenology of consciousness as revealed from patients in vegetative and minimally conscious states. *Consciousness and cognition*, 21(1):149–169, 2012.
- [122] Rodolfo Llinas, Urs Ribary, D. Contreras, and Christine Pedroarena. The neuronal basis for consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377):1841–1849, 1998.

- [123] Geraint Rees, Gabriel Kreiman, and Christof Koch. Neural correlates of consciousness in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4):261–270, 2002.
- [124] Adam Zeman. *Consciousness*. Wiley Online Library, 2006.
- [125] Gerald M. Edelman. Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9):5520–5524, 2003.
- [126] Anil K. Seth, Eugene Izhikevich, George N. Reeke, and Gerald M. Edelman. Theories and measures of consciousness: an extended framework. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(28):10799–10804, 2006.
- [127] Giulio Tononi. Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. *The Biological Bulletin*, 215(3):216–242, 2008.
- [128] Gerald M. Edelman. *The remembered present: A biological theory of consciousness*. Basic Books, 1989.
- [129] Gerald M. Edelman. *Wider than the sky: The phenomenal gift of consciousness*. Yale University Press, 2004.
- [130] Stanislas Dehaene, Claire Sergent, and Jean-Pierre Changeux. A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(14):8520–8525, 2003.
- [131] Giulio Tononi and Gerald M. Edelman. Consciousness and complexity. *science*, 282(5395):1846–1851, 1998.
- [132] Gerald M. Edelman and Giulio Tononi. *A universe of consciousness: How matter becomes imagination*. Basic books, 2000.
- [133] Anthony Randal McIntosh. Contexts and catalysts. *Neuroinformatics*, 2(2):175–181, 2004.
- [134] Antti Revonsuo. Can functional brain imaging discover consciousness in the brain? *Journal of Consciousness Studies*, 8(3):3–23, 2001.
- [135] Francisco Varela, Jean-Philippe Lachaux, Eugenio Rodriguez, and Jacques Martinerie. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews neuroscience*, 2(4):229–239, 2001.
- [136] Leon DNIL and Mihai-Lucian PASCU. The nerual basis of consciousness. *Academy of romanian scientists.*, page 27, 2009.
- [137] SM Sherman and C Koch. Thalamus. In *The Synaptic Organization of the Brain*, pages 246–278. ed Shepherd, London, 4 edition, 1998.
- [138] M Sherer, M Vaccaro, J Whyte, and JT Giacino. Facts about the vegetative and minimally conscious states after severe brain injury, 2007.
- [139] Adrian M. Owen. Disorders of consciousness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1):225–238, 2008.

- [140] G. Bryan Young. Coma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1157(1):32–47, 2009.
- [141] Steven Laureys, Adrian M. Owen, and Nicholas D. Schiff. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, 3(9):537–546, 2004.
- [142] S. Ashwal, R. Cranford, J. L. Bernat, G. Celesia, D. Coulter, H. Eisenberg, E. Myer, F. Plum, M. Walker, C. Watts, and others. MEDICAL ASPECTS OF THE PERSISTENT VEGETATIVE STATE. 1. *New England Journal of Medicine*, 330(21):1499–1508, 1994.
- [143] Joseph T. Giacino, Stephen Ashwal, Nancy Childs, Ronald Cranford, Bryan Jennett, Douglas I. Katz, James P. Kelly, Jay H. Rosenberg, JOHN Whyte, R. D. Zafonte, and others. The minimally conscious state definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3):349–353, 2002.
- [144] James L. Bernat. Chronic disorders of consciousness. *The Lancet*, 367(9517):1181–1192, 2006.
- [145] Tristan Bekinschtein and Facundo Manes. Evaluating brain function in patients with disorders of consciousness. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 75(Suppl 2):S71, 2008.
- [146] Joseph T. Giacino, Kathleen Kalmar, and John Whyte. The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(12):2020–2029, 2004.
- [147] Steven Laureys, Christian Lemaire, Pierre Maquet, Christophe Phillips, and GEORGE FRANCK. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1):121–122, 1999.
- [148] S. Laureys, P. Van Eeckhout, M. Ferring, M. Faymonville, N. Mavroudakis, J. Berre, P. Van Bogaert, F. Pellas, P. Cornu, A. Luxen, and others. Brain function in acute and chronic locked-in syndrome. In *9th annual meeting of the organisation for human brain mapping (OHBM)*, 2003.
- [149] Christophe L. Phillips, Marie-Aurelie Bruno, Pierre Maquet, Mlanie Boly, Quentin Noirhomme, Caroline Schnakers, Audrey Vanhaudenhuyse, Maxime Bonjean, Roland Hustinx, Gustave Moonen, and others. relevance vector machine consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage*, 56(2):797–808, 2011.
- [150] R. P. Clauss. Neurotransmitters in disorders of consciousness and brain damage. *Medical hypotheses*, 77(2):209–213, 2011.
- [151] Davinia Fernandez-Espejo, Tristan Bekinschtein, Martin M. Monti, John D. Pickard, Carme Junque, Martin R. Coleman, and Adrian M. Owen. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*, 54(1):103–112, 2011.
- [152] Luaba Tshibanda, Audrey Vanhaudenhuyse, Mlanie Boly, Andrea Soddu, Marie-Aurelie Bruno, Gustave Moonen, Steven Laureys, and Quentin Noirhomme. Neuroimaging after coma. *Neuroradiology*, 52(1):15–24, 2010.

- [153] Steven Laureys, Marie-Elisabeth Faymonville, Christian Degueldre, Guy Del Fiore, Pierre Damas, Bernard Lambermont, Nathalie Janssens, Joel Aerts, Georges Franck, Andr Luxen, and others. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, 123(8):1589–1601, 2000.
- [154] Mlanie Boly, Marie-Elisabeth Faymonville, Philippe Peigneux, Bernard Lambermont, Pierre Damas, Guy Del Fiore, Christian Degueldre, Georges Franck, Andr Luxen, Maurice Lamy, and others. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of Neurology*, 61(2):233–238, 2004.
- [155] Haibo Di, Melanie Boly, Xuchu Weng, Didier Ledoux, and Steven Laureys. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clinical Medicine*, 8(5):502–507, 2008.
- [156] Adrian M. Owen, Martin R. Coleman, Melanie Boly, Matthew H. Davis, Steven Laureys, and John D. Pickard. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313(5792):1402–1402, 2006.
- [157] Martin M. Monti, Audrey Vanhaudenhuyse, Martin R. Coleman, Melanie Boly, John D. Pickard, Luaba Tshibanda, Adrian M. Owen, and Steven Laureys. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New England Journal of Medicine*, 362(7):579–589, 2010.
- [158] Tristan A. Bekinschtein, Facundo F. Manes, Mirta Villarreal, Adrian M. Owen, and Valeria Della Maggiore. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Frontiers in human neuroscience*, 5:5, 2011.
- [159] D. Cruse, S. Chennu, C. Chatelle, D. Fernandez-Espejo, T. A. Bekinschtein, J. D. Pickard, S. Laureys, and A. M. Owen. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology*, 78(11):816–822, 2012.
- [160] Andrew A. Fingelkurts and Alexander A. Fingelkurts. Timing in cognition and EEG brain dynamics: discreteness versus continuity. *Cognitive Processing*, 7(3):135–162, 2006.
- [161] P. Nachev and P. M. S. Hacker. Covert cognition in the persistent vegetative state. *Progress in neurobiology*, 91(1):68–76, 2010.
- [162] Audrey Vanhaudenhuyse, Quentin Noirhomme, Luaba J.-F. Tshibanda, Marie-Aurelie Bruno, Pierre Boveroux, Caroline Schnakers, Andrea Soddu, Vincent Perlbarg, Didier Ledoux, Jean-Francois Brichant, and others. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, page awp313, 2009.
- [163] F. Cauda, B. M. Micon, K. Sacco, S. Duca, F. DAgata, G. Geminiani, and S. Canavero. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(4):429–431, 2009.
- [164] Smadar Ovadia-Caro, Yuval Nir, Andrea Soddu, Michal Ramot, Guido Hesselmann, Audrey Vanhaudenhuyse, Ilan Dinstein, Jean-Flory L. Tshibanda, Melanie Boly, Michal Harel, and others. Reduction in inter-hemispheric connectivity in disorders of consciousness. *PloS one*, 7(5):e37238, 2012.

- [165] Athena Demertzi, Francisco Gomez, Julia Sophia Crone, Audrey Vanhaudenhuyse, Luaba Tshibanda, Quentin Noirhomme, Marie Thonnard, Vanessa Charland-Verville, Murielle Kirsch, Steven Laureys, and others. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*, 52:35–46, 2014.
- [166] Julia Sophia Crone, Gunther Ladurner, Yvonne Hiller, Stefan Golaszewski, Eugen Trinkla, and Martin Kronbichler. Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: an fMRI study. *PLoS One*, 6(10):e26373, 2011.
- [167] Zirui Huang, Rui Dai, Xuehai Wu, Zhi Yang, Dongqiang Liu, Jin Hu, Liang Gao, Weijun Tang, Ying Mao, Yi Jin, and others. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state. *Human brain mapping*, 35(5):1997–2008, 2014.
- [168] Carol Di Perri, Stefano Bastianello, Andreas J. Bartsch, Caterina Pistarini, Giorgio Maggioni, Lorenzo Magrassi, Roberto Imberti, Anna Pichiechio, Paolo Vitali, Steven Laureys, and others. Limbic hyperconnectivity in the vegetative state. *Neurology*, 81(16):1417–1424, 2013.
- [169] Mario Rosanova, Olivia Gosseries, Silvia Casarotto, Mlanie Boly, Adenauer G. Casali, Marie-Aurlie Bruno, Maurizio Mariotti, Pierre Boveroux, Giulio Tononi, Steven Laureys, and others. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*, page awr340, 2012.
- [170] Adenauer G. Casali, Olivia Gosseries, Mario Rosanova, Mlanie Boly, Simone Sarasso, Karina R. Casali, Silvia Casarotto, Marie-Aurlie Bruno, Steven Laureys, Giulio Tononi, and others. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Science translational medicine*, 5(198):198ra105–198ra105, 2013.
- [171] R. Nathan Spreng, Raymond A. Mar, and Alice SN Kim. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(3):489–510, 2009.
- [172] Nancy C. Andreasen, Daniel S. O’Leary, Ted Cizadlo, Stephan Arndt, Karim Rezai, G. Leonard Watkins, Laura L. Boles Ponto, and Richard D. Hichwa. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, 152(11):1576–1585, 1995.
- [173] Daniel L. Schacter, Donna Rose Addis, and Randy L. Buckner. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9):657–661, 2007.
- [174] Kristen A. McKiernan, Benjamin R. D’Angelo, Jacqueline N. Kaufman, and Jeffrey R. Binder. Interrupting the stream of consciousness: an fMRI investigation. *Neuroimage*, 29(4):1185–1191, 2006.
- [175] Ilan I. Goldberg, Michal Harel, and Rafael Malach. When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing. *Neuron*, 50(2):329–339, 2006.
- [176] Kevin N. Ochsner, Jennifer S. Beer, Elaine R. Robertson, Jeffrey C. Cooper, John DE Gabrieli, John F. Kihlstrom, and Mark D’Esposito. The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *Neuroimage*, 28(4):797–814, 2005.

- [177] Troels W. Kjaer, Markus Nowak, and Hans C. Lou. Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage*, 17(2):1080–1086, 2002.
- [178] Arnaud D’Argembeau, Fabienne Collette, Martial Van der Linden, Steven Laureys, Guy Del Fiore, Christian Degueldre, Andr Luxen, and Eric Salmon. Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage*, 25(2):616–624, 2005.
- [179] Sterling C. Johnson, Leslie C. Baxter, Lana S. Wilder, James G. Pipe, Joseph E. Heiserman, and George P. Prigatano. Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125(8):1808–1814, 2002.
- [180] Norman AS Farb, Zindel V. Segal, Helen Mayberg, Jim Bean, Deborah McKeon, Zainab Fatima, and Adam K. Anderson. Attending to the present: mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. *Social cognitive and affective neuroscience*, 2(4):313–322, 2007.
- [181] Marcus E. Raichle, Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, and Gordon L. Shulman. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2):676–682, 2001.
- [182] Son Preminger, Tal Harmelech, and Rafael Malach. Stimulus-free thoughts induce differential activation in the human default network. *Neuroimage*, 54(2):1692–1702, 2011.
- [183] Maurizio Corbetta and Gordon L. Shulman. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3):201–215, 2002.
- [184] R. Nathan Spreng, Jorge Sepulcre, Gary R. Turner, W. Dale Stevens, and Daniel L. Schacter. Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(1):74–86, 2013.
- [185] Melanie Boly, Marta Isabel Garrido, Olivia Gosseries, Marie-Aurilie Bruno, Pierre Boveroux, Caroline Schnakers, Marcello Massimini, Vladimir Litvak, Steven Laureys, and Karl Friston. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science*, 332(6031):858–862, 2011.
- [186] Damien A. Fair, Nico UF Dosenbach, Jessica A. Church, Alexander L. Cohen, Shefali Brahmhatt, Francis M. Miezin, Deanna M. Barch, Marcus E. Raichle, Steven E. Petersen, and Bradley L. Schlaggar. Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(33):13507–13512, 2007.
- [187] Athena Demertzi, Andrea Soddu, and Steven Laureys. Consciousness supporting networks. *Current opinion in neurobiology*, 23(2):239–244, 2013.
- [188] O Grosseries, MA Bruno, C Chatelle, A Vanhaudenhuyse, C Schnakers, S Soddu, and S. Laureys. Disorders of consciousness: what is in a name? *Neurorehabilitation*, 8(1):3–14, 2011.
- [189] Adrian M. Owen and Martin R. Coleman. Functional MRI in disorders of consciousness: advantages and limitations. *Current opinion in neurology*, 20(6):632–637, 2007.

- [190] Steven Laureys, Marie-Elisabeth Faymonville, Philippe Peigneux, Pierre Damas, Bernard Lambermont, Guy Del Fiore, Christian Degueldre, Jol Aerts, Andr Luxen, Georges Franck, and others. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*, 17(2):732–741, 2002.
- [191] M.-Marsel Mesulam. From sensation to cognition. *Brain*, 121(6):1013–1052, 1998.
- [192] Kim S. Graham, Andy CH Lee, Matthew Brett, and Karalyn Patterson. The neural basis of autobiographical and semantic memory: new evidence from three PET studies. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(3):234–254, 2003.
- [193] William M. Kelley, C. Neil Macrae, Carrie L. Wyland, Selin Caglar, Souheil Inati, and Todd F. Heatherton. Finding the self? an event-related fMRI study. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(5):785–794, 2002.
- [194] Sterling C. Johnson, Taylor W. Schmitz, Tisha N. Kawahara-Baccus, Howard A. Rowley, Andrew L. Alexander, Jonghoon Lee, and Richard J. Davidson. The cerebral response during subjective choice with and without self-reference. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(12):1897–1906, 2005.
- [195] Mathieu Vigneau, V. Beaucousin, Pierre-Yves Herve, Hugues Duffau, Fabrice Crivello, Olivier Houde, Bernard Mazoyer, and Nathalie Tzourio-Mazoyer. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30(4):1414–1432, 2006.
- [196] Jeffrey R. Binder, Rutvik H. Desai, William W. Graves, and Lisa L. Conant. Where is the semantic system? a critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 19(12):2767–2796, 2009.
- [197] Michael D. Greicius and Vinod Menon. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(9):1484–1492, 2004.
- [198] Martin R. Coleman, Jennifer M. Rodd, Matthew H. Davis, Ingrid S. Johnsrude, David K. Menon, John D. Pickard, and Adrian M. Owen. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? evidence from fMRI. *Brain*, 130(10):2494–2507, 2007.
- [199] Nico UF Dosenbach, Damien A. Fair, Francis M. Miezin, Alexander L. Cohen, Kristin K. Wenger, Ronny AT Dosenbach, Michael D. Fox, Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Marcus E. Raichle, and others. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26):11073–11078, 2007.
- [200] William W. Seeley, Vinod Menon, Alan F. Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H. Glover, Heather Kenna, Allan L. Reiss, and Michael D. Greicius. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience*, 27(9):2349–2356, 2007.
- [201] Michael D. Greicius, Vesa Kiviniemi, Osmo Tervonen, Vilho Vainionp, Seppo Alahuhta, Allan L. Reiss, and Vinod Menon. Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human brain mapping*, 29(7):839–847, 2008.

- [202] Patric Hagmann, Leila Cammoun, Xavier Gigandet, Reto Meuli, Christopher J. Honey, Van J. Wedeen, and Olaf Sporns. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7):e159, 2008.
- [203] Dongyang Zhang and Marcus E. Raichle. Disease and the brain’s dark energy. *Nature Reviews Neurology*, 6(1):15–28, 2010.
- [204] Martin J. McKeown, Lars Kai Hansen, and Terrence J. Sejnowski. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current opinion in neurobiology*, 13(5):620–629, 2003.
- [205] N. Correa, Tlay Adali, Yi-Ou Li, and Vince D. Calhoun. Comparison of blind source separation algorithms for fMRI using a new matlab toolbox: GIFT. In *Acoustics, Speech, and Signal Processing, 2005. Proceedings.(ICASSP’05). IEEE International Conference on*, volume 5, pages v–401. IEEE, 2005.
- [206] Edwin T. Jaynes. Information theory and statistical mechanics. *Physical review*, 106(4):620, 1957.
- [207] Thomas M. Cover and Joy A. Thomas. Elements of information theory 2nd edition. *John, Wiley and Sons*, 2006.
- [208] Thomas Schreiber. Measuring information transfer. *Physical review letters*, 85(2):461, 2000.
- [209] Raul Vicente, Michael Wibral, Michael Lindner, and Gordon Pipa. Transfer entropy a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. *Journal of computational neuroscience*, 30(1):45–67, 2011.
- [210] Daniel H. Weissman and Marie T. Banich. The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks. *Neuropsychology*, 14(1):41, 2000.
- [211] H. Gerry Taylor and Kenneth M. Heilman. Left-hemisphere motor dominance in righthanders. *Cortex*, 16(4):587–603, 1980.
- [212] Gregor Thut, Norman D. Cook, Marianne REGARD, Klaus L. Leenders, Ulrike Halsband, and Theodor Landis. Intermanual transfer of proximal and distal motor engrams in humans. *Experimental Brain Research*, 108(2):321–327, 1996.
- [213] Angeliek Zwinkels, Chantal Geusgens, Peter van de Sande, and Caroline van Heugten. Assessment of apraxia: inter-rater reliability of a new apraxia test, association between apraxia and other cognitive deficits and prevalence of apraxia in a rehabilitation setting. *Clinical rehabilitation*, 18(7):819–827, 2004.
- [214] Gregory Krliczak, Brian J. Piper, and Scott H. Frey. Atypical lateralization of language predicts cerebral asymmetries in parietal gesture representations. *Neuropsychologia*, 49(7):1698–1702, 2011.
- [215] Brenda Hanna-Pladdy, Stephanie K. Daniels, Melanie A. Fieselman, Kenneth Thompson, Jennifer J. Vasterling, Kenneth M. Heilman, and Anne L. Foundas. Praxis lateralization: errors in right and left hemisphere stroke. *Cortex*, 37(2):219–230, 2001.
- [216] Pratik K. Mutha, Robert L. Sainburg, and Kathleen Y. Haaland. Coordination deficits in ideomotor apraxia during visually targeted reaching reflect impaired visuomotor transformations. *Neuropsychologia*, 48(13):3855–3867, 2010.

- [217] M. P. Alexander, E. Baker, M. A. Naeser, E. Kaplan, and C. Palumbo. Neuropsychological and neuro-anatomical dimensions of ideomotor apraxia. *Brain*, 115(1):87–107, 1992.
- [218] Ramon Leiguarda. Apraxias as traditionally defined. *Higher-order motor disorders*, pages 303–338, 2005.
- [219] Mariella Pazzaglia, Nicola Smania, Elisabetta Corato, and Salvatore Maria Aglioti. Neural underpinnings of gesture discrimination in patients with limb apraxia. *The Journal of Neuroscience*, 28(12):3030–3041, 2008.
- [220] Sharon L. Thompson-Schill. Neuroimaging studies of semantic memory: inferring how from where. *Neuropsychologia*, 41(3):280–292, 2003.
- [221] David Badre and Anthony D. Wagner. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13):2883–2901, 2007.
- [222] Ross Cunnington, Christian Windischberger, Simon Robinson, and Ewald Moser. The selection of intended actions and the observation of others’ actions: a time-resolved fMRI study. *Neuroimage*, 29(4):1294–1302, 2006.
- [223] J. Brinkman and HGJM Kuypers. Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain*, 96(4):653–674, 1973.
- [224] G. Rizzolatti, G. Luppino, and M. Matelli. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 106(4):283–296, 1998.
- [225] Nagako Murase, Julie Duque, Riccardo Mazzocchio, and Leonardo G. Cohen. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology*, 55(3):400–409, 2004.
- [226] F. C. Hummel, B. Steven, J. Hoppe, K. Heise, G. Thomalla, L. G. Cohen, and C. Gerloff. Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology*, 72(20):1766–1772, 2009.
- [227] Cinzia Calautti, Francois Leroy, Jean-Yves Guincestre, Rose-Marie Marie, and Jean-Claude Baron. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport*, 12(18):3883–3886, 2001.
- [228] N. S. Ward, M. M. Brown, A. J. Thompson, and R. S. J. Frackowiak. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126(11):2476–2496, 2003.
- [229] Lewis A. Wheaton, Stephan Bohlhalter, Guido Nolte, Hiroshi Shibasaki, Noriaki Hattori, Esteban Fridman, Sherry Vorbach, Jordan Grafman, and Mark Hallett. Cortico-cortical networks in patients with ideomotor apraxia as revealed by EEG coherence analysis. *Neuroscience letters*, 433(2):87–92, 2008.
- [230] Mlanie Boly, Luaba Tshibanda, Audrey Vanhaudenhuyse, Quentin Noirhomme, Caroline Schnakers, Didier Ledoux, Pierre Boveroux, Christophe Garweg, Bernard Lambermont, Christophe Phillips, and others. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Human brain mapping*, 30(8):2393–2400, 2009.

- [231] A Thibaut, MA Bruno, C Chatelle, C Grosseries, A Vanhaudenhuyse, A Demertzi, C ... Schnakers, and S. Laureys. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *Journal of rehabilitation medicine*, 44(6), 2012.
- [232] Gyrgy Buzski and Andreas Draguhn. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679):1926–1929, 2004.
- [233] Daniel P. Kennedy and Eric Courchesne. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage*, 39(4):1877–1885, 2008.
- [234] Pierre Boveroux, Audrey Vanhaudenhuyse, Marie-Aurlie Bruno, Quentin Noirhomme, Sverine Lauwick, Andr Luxen, Christian Degueldre, Alain Plenevaux, Caroline Schnakers, Christophe Phillips, and others. Breakdown of within-and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*, 113(5):1038–1053, 2010.
- [235] M. R. Coleman, M. H. Davis, J. M. Rodd, T. Robson, A. Ali, A. M. Owen, and J. D. Pickard. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*, 132(9):2541–2552, 2009.
- [236] Linda J. Larson-Prior, John M. Zempel, Tracy S. Nolan, Fred W. Prior, Abraham Z. Snyder, and Marcus E. Raichle. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11):4489–4494, 2009.

.1. Apéndice 1

Preguntas Neutras

En el hemisferio Norte el verano es en enero?
 El océano Pacífico es mayor que el Atlántico?
 Todos los líquidos hierven a 100 grados centígrados?
 El mono es un animal doméstico?
 Existen mamíferos que vuelan?
 Febrero tiene más días que Diciembre?
 Los osos comen peces?
 Las esmeraldas son rojas?
 El escarlata es un tono de azul?
 La luna es redonda?
 El piano es un instrumento de cuerdas?
 La sal es picante?
 El avión es más rápido que el tren?
 Los helicópteros tienen alas?
 La luna sale de noche?
 Perú está más al norte que Argentina?
 El cuadrado tiene tres lados?
 El queso es dulce?
 El cuchillo se usa para cortar?
 El tomate es una fruta?
 Los ríos tienen agua salada?
 El océano tiene agua dulce?
 Brasil está en América del Sur?
 Las mujeres tienen barba?
 Los pájaros usan las alas para volar?
 Mezclar azul con amarillo da verde?
 La lupa permite ver los objetos más grandes?
 El serrucho se usa para clavar clavos?
 Un rebao es un conjunto de pájaros?
 El telescopio sirve para ver las estrellas?

Preguntas Autoreferentes

Estás siempre con sueño?
 Preferís vestirse con colores oscuros?
 Te gustan los animales?
 Sos una persona bromista?
 La política te es indiferente?
 Sos humilde?
 Te da vergüenza hacer el ridículo?
 Te gustan las cosas dulces?
 Te gusta bailar?
 Te gusta dañar a los demás?
 Preferís estar a solas que acompañado?
 Te quedás callado en las reuniones?
 Sos perfeccionista?
 Si te atacan te defendés agresivamente?
 Te gusta tener la última palabra?
 Sos una persona despistada?
 Tenés habilidades extrasensoriales?
 Sos de expresar los sentimientos?
 Sos feliz?
 Te resulta difícil deshacerte de tus cosas?
 Odiás escuchar música?

Sos posesivo en tus relaciones personales?
Te gusta planificar las cosas con mucha anticipación?
Tenés una personalidad desagradable?
Te gusta vestirse con colores llamativos?
Sos una persona seria?
Preferís quedarte en casa en lugar de salir?
Sos celoso con tu pareja?
Sos una persona orgullosa?
Las despedidas te ponen triste?

.2. Apéndice 2

Presencia de actividad auditiva en pacientes con DC durante el paradigma de preguntas.

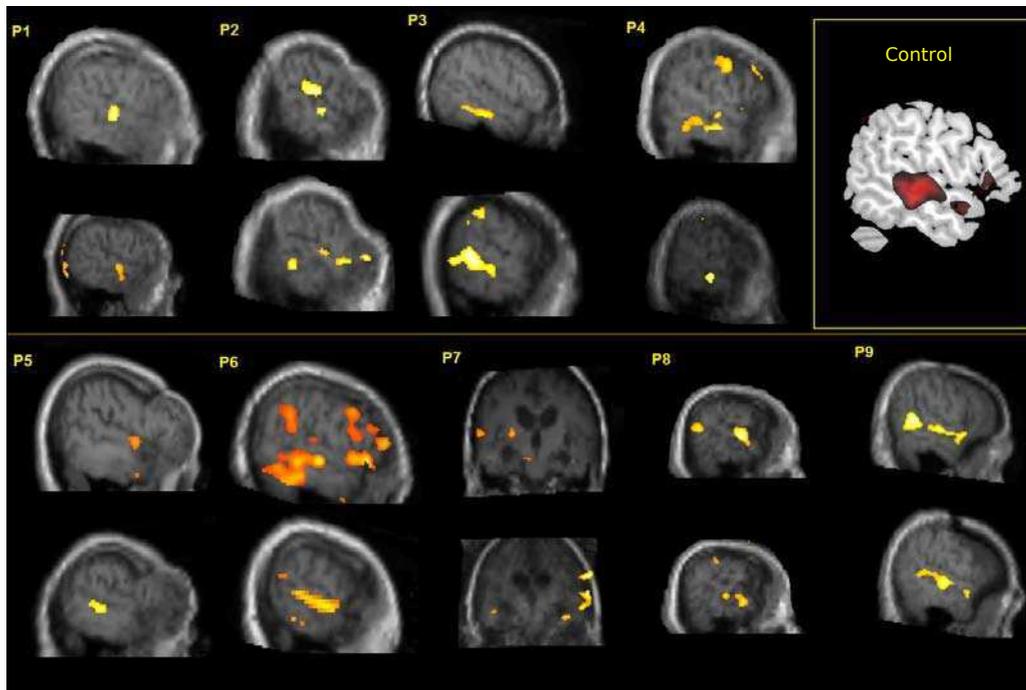


Figura 1: Activación en la condición AUTO > REPOSO en los pacientes indicados con el ID de Tabla 8.1. Para cada paciente se muestra la actividad en la primer adquisición de RMf (arriba) y la segunda (abajo). En el recuadro a la derecha, arriba, se muestra el grupal del grupo control. Los cortes sagitales corresponden al hemisferio izquierdo.

.3. Apéndice 3

Prueba de normalidad de las variables.

Experimento de planeamiento motor.

Mano derecha								
Proximal				Distal				
	PM	GFI	LPI	LPS	PM	GFI	LPI	LPS
Kolmogorov-Smirnov Z	.526	.665	.924	.447	.573	.650	.666	.716
Sig.	.945	.768	.361	.988	.898	.792	.766	.684
Mano izquierda								
Proximal				Distal				
	PM	GFI	LPI	LPS	PM	GFI	LPI	LPS
Kolmogorov-Smirnov Z	.804	.642	1.426	1.833	.564	.603	.765	1.302
Sig	.538	.805	.034	.002	.908	.860	.603	.068

Tabla 1: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar distribución normal de los IL.

Experimento de atención interna y externa.

Pacientes							
	GFMEd	Precúneo	MTG/LPI der	MTG/LPI izq	GFI	SPI	GTI
Kolmogorov-Smirnov Z	.644	.827	.577	.635	.295	.679	.497
Sig.	.802	.500	.893	.815	1.000	.746	.966
Controles							
	GFMEd	Precúneo	MTG/LPI der	MTG/LPI izq	GFI	SPI	GTI
Kolmogorov-Smirnov Z	.523	.603	.574	.472	1.038	.558	.538
Sig	.948	.861	.897	.979	.231	.914	.934

Tabla 2: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar distribución normal de las variables ρ_{modelo} para las áreas indicadas.

Pacientes			
	GFMEd-Precúneo	GFMEd-SPI	GFI-SPI
Kolmogorov-Smirnov Z	.844	.816	.747
Sig.	.474	.519	.633
Controles			
	GFMEd-Precúneo	GFMEd-SPI	GFI-SPI
Kolmogorov-Smirnov Z	.398	.478	.945
Sig	.997	.976	.334

Tabla 3: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar distribución normal de las variables de CF entre las áreas indicadas.

Pacientes				
	IHH	II	DD	Inter-hemisféricas
Kolmogorov-Smirnov Z	.866	.567	.627	.722
Sig.	.441	.905	.826	.675
Controles				
	IHH	II	DD	Inter-hemisféricas
Kolmogorov-Smirnov Z	.398	1.079	1.197	1.514
Sig.	.997	.195	.114	.020

Tabla 4: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar distribución normal de las variables de CP.

Pacientes						
	HID	HDI	II	DD	ID	DI
Kolmogorov-Smirnov Z	2.093	1.621	.610	1.224	.706	1.042
Sig.	.000	.010	.850	.100	.702	.228
Controles						
	HID	HDI	II	DD	ID	DI
Kolmogorov-Smirnov Z	2.109	1.928	.632	.583	.387	.574
Sig.	.000	.001	.819	.887	.998	.897

Tabla 5: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar distribución normal de las variables de TE.