



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Alteraciones en la conectividad funcional cerebral asociadas a las dificultades lectoras y numéricas en la infancia

Roger Mateu Estivill

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA



TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL
ASOCIADAS A LAS DIFICULTADES LECTORAS Y NUMÉRICAS EN LA
INFANCIA**

Memoria presentada por Roger Mateu Estivill
para acceder al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona.
Programa de doctorado en Biomedicina

Director
Dr. Josep M Serra Grabulosa

2020

Dr. Josep M Serra Grabulosa, profesor Titular de Universidad, CERTIFICO que he supervisado y guiado la tesis doctoral titulada 'ALTERACIONES EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL ASOCIADAS A LAS DIFICULTADES LECTORAS Y NUMÉRICAS EN LA INFANCIA', presentada por Don Roger Mateu Estivill. Certifico además que esta tesis cumple las condiciones y requisitos para ser defendida en la obtención del grado de Doctor.



Josep M Serra Grabulosa

Barcelona, 23 de enero de 2020

El Trabajo presentado en esta tesis ha sido llevado a cabo en la Unidad de Psicobiología del departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la Universidad de Barcelona.

Esta tesis se ha desarrollado en el marco del proyecto PSI2013-47216-P, subvencionado por el Ministerio Español de Economía, Industria y Competitividad.

Pels meus pares.

Per tu, Vero.

Per tu, iaia.

Dedicat a la memòria de la meva amiga Lorena.

Agraïments

Aquesta tesi es el fruit d'un llarg procés que no hagués estat possible sense la supervisió, tant científica com humana, del Dr. Serra Grabulosa. Amb la finalització d'aquest treball perdo un fantàstic director de tesi però continuo tenint un amic.

A la Cristina Matas i la Rosa Martorell, per descobrir-me el món de la ciència i contagiarme la seva passió.

Al Ferran, Esther, Laura, Sergi, Ivette, Alberto, Adrià, Dani..., perquè el que ha unit la gespa no es pot trencar.

A la Dr. Mercè Martí i les Cristines, per obrir-me les seves portes i ensenyar-me la ciència real.

A la Dra. Elena Galea, qui em va donar la llibertat de gestionar individualment una línia de la seva investigació.

Al Dr. Enrique Claro i l'Ainara, per permetre que pogués continuar aprenent.

A la Dra. Nuria Centeno, per la paciència i constància per trobar-me un projecte de pràctiques que ha acabat essent molt més.

Al Dr. Carles Falcón i el Dr. Xavier Rifà, per aportar-me llum.

Al Dr. Marc Via, per la gran sort que he tingut de poder-hi compartir despatx.

Agraït de manera especial:

A la Neus, per confiar en mi.

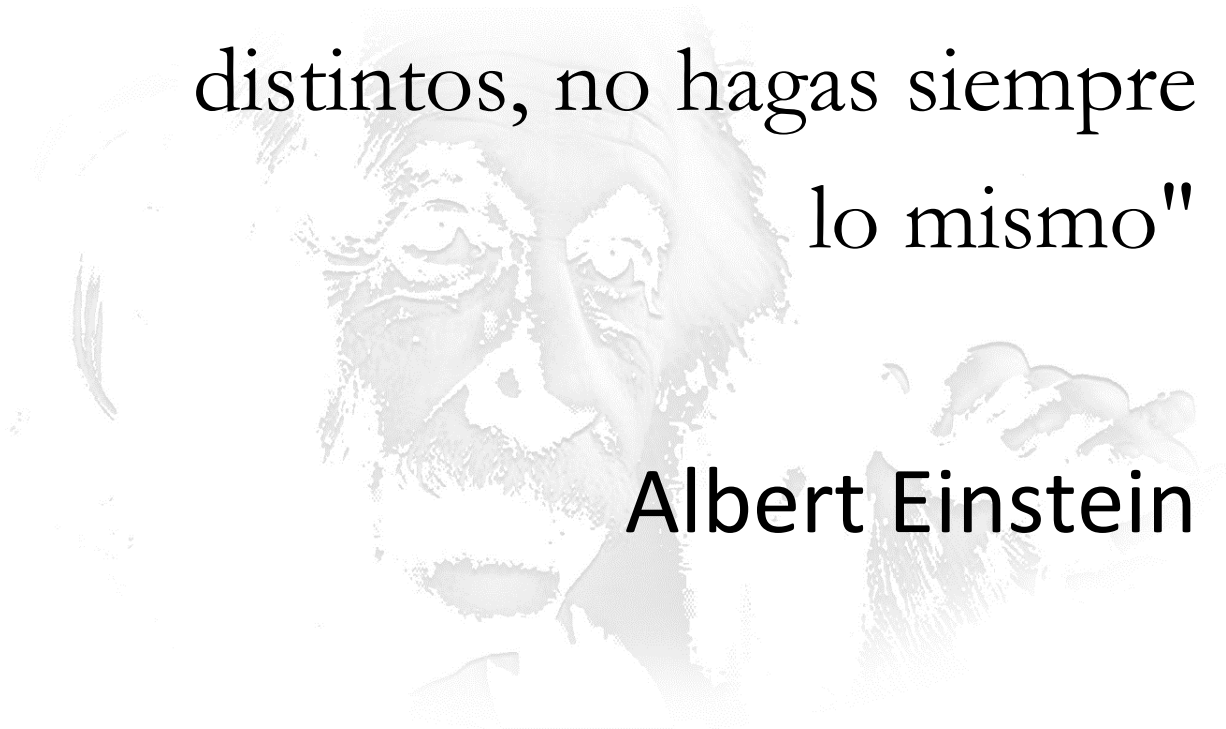
Al Jose, perquè sense la seva amistat i ajuda no hagués arribat fins aquí.

A la meva família, i en especial als meus pares, perquè sempre han confiat en mi i m'han donat cegament totes les eines, i més, per ser on i com sóc.

A la Vero, que m'ha acompanyat en aquest camí amb una paciència infinita, només a l'abast d'algú per qui t'estimes.

"Si buscas resultados
distintos, no hagas siempre
lo mismo"

Albert Einstein



Índice

1. Introducción	1
1.1. Los trastornos específicos del aprendizaje	1
1.2. Las dificultades lectoras: la dislexia	2
1.2.1. Definición	3
1.2.2. Prevalencia	4
1.2.3. Comorbilidad	4
1.2.4. Bases genéticas	5
1.2.5. Bases cerebrales de la lectura	7
1.2.5.1. Alteraciones estructurales	9
1.2.5.2. Alteraciones funcionales	11
1.2.6. Reeducción	16
1.3. Las dificultades matemáticas: la discalculia	17
1.3.1. Definición	17
1.3.2. Prevalencia	21
1.3.3. Comorbilidad	22
1.3.4. Bases genéticas	24
1.3.5. Bases cerebrales del procesamiento numérico y el cálculo	25
1.3.5.1. Alteraciones estructurales	27
1.3.5.2. Alteraciones funcionales	28
1.3.6. Reeducción	36
1.4. Imagen por resonancia magnética	37
1.4.1. Principios físicos	37
1.4.2. El cerebro en imágenes	42
1.4.3. La señal BOLD	44
1.4.4. Otras técnicas de neuroimagen	49
1.4.5. Diseño experimental	51
1.5. Redes neurales	59
1.5.1. Fluctuaciones espontáneas del cerebro	59
1.5.2. Redes en estado de reposo	62
1.5.2.1. Red neural por defecto (DMN)	63
1.5.2.1.1. Anatomía de la DMN	69
1.5.2.1.2. Función de la DMN	73
1.5.2.1.3. Relación con otras redes	78
1.5.2.2. Red sensoriomotora	83
1.5.2.3. Red de procesamiento visual	84
1.5.2.4. Red de control ejecutivo	86

1.5.2.5. Red atencional dorsal	87
1.5.2.6. Red auditiva	87
1.5.2.7. Red de saliencia	88
2. Objetivos e hipótesis	91
2.1. Estudio 1: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional en las dificultades lectoras mediante MVPA	91
2.2. Estudio 2: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional en las dificultades matemáticas mediante MVPA	92
2.3. Estudio 3: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional interna de la DMN asociadas a las dificultades lectoras mediante ICA	92
2.4. Estudio 4: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional interna de la DMN asociadas a las dificultades matemáticas mediante ICA	93
3. Metodología	94
3.1. Estudios 1 y 3	94
3.1.1. Participantes	94
3.1.2. Evaluación neuropsicológica	95
3.1.3. Análisis estadístico	97
3.2. Estudios 2 y 4	99
3.2.1. Participantes	99
3.2.2. Evaluación neuropsicológica	100
3.2.3. Análisis estadístico	102
3.3. Neuroimagen	103
3.3.1. Adquisición	103
3.3.2. Preprocesamiento	104
3.3.3. Análisis de las imágenes en estado de reposo	109
3.3.3.1. Estudios 1 y 2: MVPA	109
3.3.3.2. Estudios 3 y 4: ICA	112
4. Resultados	116
4.1. Análisis preliminares	116
4.2. Resultados del estudio 1	118
4.2.1. Análisis de segundo nivel del MVPA	118
4.2.2 Comparativa entre grupos	121
4.3. Resultados del estudio 2	124
4.3.1. Análisis de segundo nivel del MVPA	124
4.3.2. Comparativa entre grupos	124
4.4. Resultados del estudio 3	127
4.5. Resultados del estudio 4	128

4.6. Resultados del estudio combinado de ambos trastornos mediante ICA	129
5. Discusión	130
5.1. Estudios mediante MVPA	130
5.1.1. Estudio 1	130
5.1.2. Estudio 2	137
5.2. Estudios mediante ICA	150
5.2.1. Estudio 3	152
5.2.2. Estudio 4	153
5.2.3. Estudio conjunto de las dificultades lectoras y matemáticas mediante ICA	155
6. Conclusiones	160
7. Limitaciones	166
8. Referencias	167
9. Anexos	224

Resumen

La investigación que se presenta en esta tesis doctoral está centrada en la identificación de las alteraciones de la conectividad funcional en dos de los trastornos del aprendizaje con mayor prevalencia en nuestra sociedad, como son el trastorno de aprendizaje de la lectura y el trastorno de aprendizaje de las matemáticas, durante la etapa crítica de adquisición de estas habilidades. Estas aptitudes son esenciales para un correcto desarrollo cognitivo y social.

La investigación se ha desarrollado en 4 estudios, en los cuales se han reclutado un grupo de niños/as de 6-7 años con dificultades lectoras (RD: $n = 30$, edad = 7.01 ± 0.69), un grupo de niños/as de 7-8 años con dificultades matemáticas (MD: $n = 15$, edad = 7.78 ± 0.94), y sus respectivos grupos control (grupo control de niños normolectores (NR): $n = 34$; edad = 7.32 ± 0.66 ; grupo control de niños normonuméricos (C): $n = 15$; edad = 8.21 ± 1.02). El análisis de los datos fMRI en reposo se han realizado mediante 2 metodologías no apriorísticas. La primera es el *Multivariate pattern analysis (MVPA)*, mediante el cual se han observado áreas que presentan un patrón alterado de conectividad en ambos trastornos. En concreto, el grupo con dificultades lectoras ha mostrado una conectividad funcional incrementada entre la región frontal y la red neural por defecto (DMN), aunque reducida con áreas pertenecientes a la red de saliencia, además de una menor conectividad en la comunicación interna de la DMN. Por su parte, el grupo con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas ha mostrado una conectividad funcional aumentada entre las áreas temporales que componen la DMN y la red sensoriomotora, además de entre el precuneus y el sulco intraparietal derecho, aunque disminuida en la conectividad interna de la DMN.

La segunda metodología usada es el *Independent component analysis (ICA)*, el cual permite extraer el conjunto de redes neurales como componentes independientes entre sí, y analizar su conectividad funcional interna. La investigación se ha centrado en la búsqueda de alteraciones en la conectividad interna de la DMN. Los resultados en ambos grupos con trastornos de aprendizaje han mostrado resultados muy parecidos. Concretamente, se ha puesto de manifiesto una menor conectividad interna de esta red

en ambos grupos con trastornos de aprendizaje con relación al grupo control, observándose esta alteración en las conexiones del precuneus.

Los resultados obtenidos en el conjunto de los análisis realizados sugieren que ambos trastornos presentan una comunicación alterada que implica distintas redes neurales, como la DMN, la red de saliencia o la red sensoriomotora. La DMN se considera un núcleo de procesamiento de la información neural y desarrolla un papel importante en la modulación de la atención entre los estímulos internos y externos. La alteración de esta red en ambos trastornos de aprendizaje no había sido descrita previamente de una manera tan robusta y con un patrón tan claro.

En conjunto, los resultados encontrados ponen de manifiesto que en ambos trastornos hay una alteración de la red neural intrínseca a los procesos lectores, y al procesamiento numérico y el cálculo respectivamente, además de una alteración global de redes neurales implicadas en otros procesos, como el control atencional y la distribución de recursos cognitivos, entre las que destaca la alteración de la DMN. Estos resultados pueden abrir nuevas vías de conocimiento en la comprensión de estos trastornos del neurodesarrollo, en su detección precoz y en su reeducación.

Abstract

The research presented in this dissertation consists in the identification of alterations in functional connectivity in two of the learning disorders with greater prevalence in our society, namely reading learning disorder and the disorder of mathematics learning, during the critical stage of acquiring these skills. These abilities are essential for adequate cognitive and social development in children.

The research has been carried out in 4 studies, in which a group of children aged 6-7 years old with reading difficulties (n=30), a group of children aged 7-8 years old with mathematical difficulties have been recruited (n=15), and their respective control groups. The analysis of the fMRI data at rest has been carried out using 2 non-aprioristic methodologies. First one is the Multivariate pattern analysis (MVPA), whereby areas that have an altered pattern of connectivity in both disorders have been observed.

The results have shown an altered connectivity between several neural networks in both groups of patients. The reading difficulties group has shown anomalous increased connectivity between the frontal areas and the default neural network (DMN), and reduced connectivity with areas pertaining to the salience network, as well as a slight reduced connectivity in the internal communication of the DMN. On the other hand, the group with difficulties in mathematics learning has shown an altered communication between the areas that make up the DMN and the sensorimotor network, precuneus and right intraparietal sulcus. Moreover, it has been showed a decreased DMN internal connectivity.

The second methodology used in the research is the *Independent component analysis (ICA)*, which makes it possible to isolate a set of neural networks as independent components from each other and analyze their internal functional connectivity. The set of analyses performed have focused on the identification of alterations in the internal connectivity of the DMN. They have yielded very similar results in both groups. They show a characteristically lower internal connectivity of this network, mainly in the precuneus area, when compared to the control group.

The data resulting from the research suggests that both disorders are related to altered communication patterns between different neural networks, especially the DMN, the salience network and the sensorimotor network. The DMN is a core neural information processing actor and plays a key role in the modulation of attention between internal and external stimuli. The role of this network in both reading and mathematics learning disorders hadn't been previously described in such a robust manner and clear pattern.

Together, the results found show that in both disorders there is an alteration of the neural network intrinsic to the reading processes, and to the numerical processing and calculation respectively, in addition to a global alteration of neural networks involved in other cognitive processes, among which highlights the alteration of the DMN.

The research opens new paths of knowledge for the understanding of these neurodevelopmental disorders, regarding its early detection and remediation.

Listado de abreviaturas

aCC	Corteza cingulada anterior (del inglés, <i>anterior cingulate cortex</i>)
Acc	Núcleo accumbens
AG	Giro angular (del inglés, <i>angular gyrs</i>)
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>
C	Grupo control
CBF	Flujo sanguíneo cerebral (del inglés, <i>cerebral blood flow</i>)
Cereb	Cerebelo
CI	Coficiente intelectual
CMRO₂	Tasa metabólica cerebral de oxígeno (del inglés, <i>cerebral metabolic rate of oxygen</i>)
CO	Opérculo central (del inglés, <i>central opercular</i>)
FA	Anisotropía fraccional (del inglés <i>fractional anisotropy</i>)
FDR	Tasa de descubrimientos falsos (del inglés, <i>false discovery rate</i>)
FFG	Giro fusiforme (del inglés, <i>fusiform gyrus</i>)
FO	Corteza frontal opercular (del inglés, <i>frontal opercular</i>)
Forb	Frontal orbital
FP	Polo frontal (del inglés, <i>frontal pole</i>)
IC	Corteza insular (del inglés, <i>insular cortex</i>)
ICA	Análisis e componentes independientes (del inglés, <i>independent component analysis</i>)
ICN	Redes de conectividad intrínseca (del inglés, <i>intrinsic connectivity networks</i>)
IFGop	Giro frontal inferior opercular (del inglés, <i>inferior frontal gyrus part opercularis</i>)
CI	Coficiente intelectual
k	Número de vóxeles
L	Izquierda (del inglés, <i>left</i>)
LPFC	Corteza prefrontal lateral (del inglés, <i>lateral prefrontal cortex</i>)
MD	Grupo con dificultades matemáticas (del inglés, <i>math disability</i>)
MedFC	Corteza frontal medial (del inglés, <i>medial frontal cortex</i>)
MFG	Giro frontal medio (del inglés, <i>middle frontal gyrus</i>)
MLD	Dificultades de aprendizaje matemático (del inglés, <i>math learning disability</i>)
MNI	Instituto Neurológico de Montreal (del inglés, <i>Montréal Neurological Institute</i>)
MOG	Giro occipital medio (del inglés, <i>middle occipital gyrus</i>)
MPFC	Corteza prefrontal medial (del inglés, <i>medial perfrontal cortex</i>)

MTG	Giro temporal medio (del inglés, <i>middle temporal gyrus</i>)
MVPA	<i>Multivariate pattern análisis</i>
OEF	Fracción de extracción de oxígeno (del inglés, <i>oxygen extraction factor</i>)
PaCiG	Giro paracingulado (del inglés, <i>paracingulate gyrus</i>)
pCC	Corteza cingulada posterior (del inglés, <i>posterior cingulate gyrus</i>)
PET	Tomografía de emisión de positrones (del inglés, <i>positron emission tomography</i>)
PMC	Corteza premotora (del inglés, <i>premotor cortex</i>)
pMTG	Giro temporal medio posterior (del inglés, <i>posterior middle temporal gyrus</i>)
PO	Opérculo parietal (del inglés, <i>parietal operculum</i>)
postCG	Giro poscentral (del inglés, <i>postcentral gyrus</i>)
Prec	Precuneus
preCG	Giro precentral (del inglés, <i>precentral gyrus</i>)
R	Derecha (del inglés, <i>right</i>)
RD	Grupo con dificultades lectoras (del inglés, <i>reading difficulties</i>)
RF	Radiofrecuencia
SFG	Giro frontal superior (del inglés, <i>superior frontal gyrus</i>)
sLOC	Corteza occipital lateral superior (del inglés, <i>superior lateral occipital cortex</i>)
SMA	Área motora suplementaria (del inglés, <i>supplementary motor area</i>)
SMG	Giro supramarginal anterior (del inglés, <i>supramarginal gyrus</i>)
SubCalC	Corteza subcallosa (del inglés, <i>subcallosal cortex</i>)

Índice de figuras

- Figura 1** Bases cerebrales de la lectura
- Figura 2** Localización del surco intraparietal
- Figura 3** Esquema del sistema de procesamiento numérico
- Figura 4** Notas de F. Bloch
- Figura 5.** Espectro de NMR de los núcleos de hidrógeno del etanol
- Figura 6** Giro de torsión
- Figura 7** Equilibrio de la circulación humana
- Figura 8** Regiones cerebrales activas e inactivas
- Figura 9** Función de respuesta hemodinámica
- Figura 10** Diseños en los estudios de neuroimagen
- Figura 11** Redes en estado de reposo
- Figura 12** Imagen del flujo sanguíneo cerebral por D. Ingvar
- Figura 13** Primera imagen de la DMN por G. Shulman
- Figura 14** Conectividad neural del pCC por M. Greicius
- Figura 15** La DMN mediante múltiples enfoques
- Figura 16** Red sensoriomotora
- Figura 17** Red de procesamiento visual
- Figura 18** Red de control ejecutivo
- Figura 19** Red atencional dorsal
- Figura 20** Red auditiva
- Figura 21** Red de saliencia
- Figura 22** Preprocesamiento de imágenes de fMRI
- Figura 23** Procedimiento del MVPA (Estudios 1 y 2)
- Figura 24** Procedimiento del ICA (Estudios 3 y 4)
- Figura 25** ROIs seleccionadas por M. Koyama
- Figura 26** Mapas de la FC realizado por M. Koyama
- Figura 27** Reproducción del análisis realizado por M. Koyama
- Figura 28** Análisis de MVPA del estudio de dificultades lectoras (Estudio 1)
- Figura 29** Diferencias en la FC resultantes del estudio 1

- Figura 30** Análisis de MVPA del estudio de dificultades matemáticas (Estudio 2)
- Figura 31** Diferencias en la FC resultantes del estudio 2
- Figura 32** FC diferencial entre el IPS y el precuneus (Estudio 2)
- Figura 33** Diferencias en la FC interna de la DMN (Estudio 3)
- Figura 34** Diferencias en la FC interna de la DMN (Estudio 4)
- Figura 35** Diferencias en la FC interna de la DMN en ambos trastornos

Índice de tablas

- Tabla 1** Resumen de las técnicas de neuroimagen
- Tabla 2** Comparativa entre tarea y estado de reposo
- Tabla 3** Descripción de las RSN
- Tabla 4** Características del grupo con dificultades lectoras
- Tabla 5** Rendimiento en los test de lectura
- Tabla 6** Test neuropsicológicos del grupo con dificultades lectoras
- Tabla 7** Rendimiento en los test matemáticos
- Tabla 8** Resultados del Estudio 1
- Tabla 9** Resultados del Estudio 2

1. Introducción

1.1. Los trastornos específicos del aprendizaje

El aprendizaje escolar es un complejo proceso en el que no todos los niños/as progresan igual. La dificultad en la adquisición de estos aprendizajes se categoriza como un trastorno del neurodesarrollo, concretamente como una dificultad específica del aprendizaje (Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2014; Organización Mundial de la Salud ICD-11, 2018). Las dificultades específicas con una incidencia más alta son las dificultades lectoras y las matemáticas, siendo ambas responsables de fracaso escolar si no son detectadas a tiempo y tratadas adecuadamente (Rimrodt and Lipkin, 2011). Aunque se ha avanzado considerablemente en el diagnóstico de estas dificultades, aún no hay métodos para la detección precoz en el aula ni programas de intervención eficaces que las resuelvan completamente.

Los datos de 2018 sitúan a España en la tercera posición en cuanto a valores de fracaso escolar (17.9%), por detrás de Turquía (31%) e Islandia (21.5%), y muy por delante de la media de la Unión europea (11%) (Unión Europea, 2019). Concretamente, en el año 2018 en España el abandono temprano de la educación-formación alcanzó la cifra de 21.7% para los hombres y de 14.0% para las mujeres. Históricamente, el abandono temprano de la educación-formación ha sido siempre superior en los hombres. Aunque en los últimos años esta cifra se ha ido reduciendo, con un valor para los hombres del 24.0% en el año 2015, 22.7% en el año 2016 y 21.8% en el 2017, la cifra de abandono temprano de la educación-formación en España para los hombres es la más alta de todos los países de la UE y casi duplica la cifra de la UE-28 (12.2%). La mejora en las cifras del año 2018 se debe al incremento de la población que ha alcanzado el nivel de educación secundaria. Respecto las mujeres, la cifra de España (14.0%) en el año 2018, es más baja que el 15.8% alcanzado en el año 2015, el 15.1% en el año 2016 y el 14.5% en el año 2017. No obstante, también es más alta que la cifra media de la UE-28 (8.9%), siendo sólo superada esta cifra por Malta (15.5%) y Rumanía (16.1%).

El bajo rendimiento en los procesos lectores y de procesamiento numérico es predictivo de fracaso escolar (Rimrodt and Lipkin, 2011), y se relaciona con una mayor prevalencia de trastornos mentales (Bishop, 2019), por lo que mejorar el rendimiento de los alumnos en estos procesos ayudaría a mejorar su calidad de vida. Además, adoptar metodologías específicas para enseñar a leer y entender los procesos numéricos, así como una mejora de la atención, tendría efectos beneficiosos también para el resto de los alumnos.

Una mejor educación, especialmente en el aprendizaje de la lectura y las matemáticas, es un desafío de ámbito mundial. Más de la mitad de los niños en el mundo no aprenden adecuadamente durante los primeros nueve años de escuela, y más de 70 millones de niños y adolescentes en edad escolar sufren de discapacidades de aprendizaje de matemáticas (Räsänen et al., 2019) y de lectura (Peterson and Pennington, 2015). Existe una necesidad urgente de más estudios para comprender los mecanismos que subyacen al aprendizaje de estos procesos y de sus alteraciones.

1.2. Las dificultades lectoras: la dislexia

Los trastornos del aprendizaje probablemente constituyen una de las primeras causas de fracaso escolar. Según los estudios epidemiológicos tienen una incidencia en la población infantil de entre el 5% y el 10%, aunque estos datos pueden oscilar ligeramente dependiendo de la población en la que se realiza el estudio (Lagae, 2008). El más frecuente de ellos es la dislexia, con una prevalencia aproximada de entre el 5% y el 17% de la población en edad escolar (Démonet et al., 2004; Jiménez et al., 2009; Katusic et al., 2001). Esta importante variación se explica principalmente por el tipo de lengua, de manera que las lenguas más transparentes, como el finlandés, suelen asociarse a valores más bajos de incidencia que las lenguas opacas, como el inglés. En este sentido se considera que el grado de correspondencia entre grafema-fonema tiene un peso importante (Dehaene, 2009). Tal como indican numerosos estudios, los niños y niñas con dificultades en la lectura durante los primeros años de escolarización seguirán presentando carencias en este campo en años posteriores (Francis et al., 1996; Juel,

1988; Torgesen and Burgess, 1998). Los niños que no están diagnosticados ni tratados tienen un riesgo mayor de tener un rendimiento académico más bajo, no acabar los estudios de secundaria y universitarios, o problemas sociales y emocionales asociados al fracaso escolar (Arnold et al., 2005; Goldston et al., 2007; Mugnaini et al., 2009).

1.2.1. Definición

Hace más de 100 años que aparecieron los primeros informes científicos sobre la dislexia. El oftalmólogo alemán R. Berlin (1887) utilizó el término *dislexia* para describir la pérdida de la capacidad de leer que tenían algunos adultos a consecuencia de algún tipo de lesión cerebral, categorizando esta alteración como un trastorno del lenguaje y considerándola como un tipo de afasia. Pocos años antes, A. Kussmaul (1877) había publicado un caso aislado de un paciente que perdió la capacidad de leer debido a una lesión cerebral (a pesar de mostrar unas condiciones intelectuales, visuales y lingüísticas preservadas), dando nombre a esa condición como *ceguera verbal*, que correspondería a lo que actualmente se conoce como alexia (la forma adquirida de trastorno de aprendizaje de la lectura). Posteriormente, el médico P. Morgan describió el caso de un niño de 14 años con dificultades severas para leer y escribir, definiéndolo como un caso de “ceguera congénita a las palabras” (Morgan, 1896). A principios del siglo XX, el cirujano óptico de Glasgow J. Hinshelwood realizó una comunicación a la *British Medical Association* (1907) de cuatro casos de una misma familia con una alteración que en ese momento nombró *ceguera a las palabras*, destacando el peso hereditario del trastorno. Años más tarde, Samuel Orton (1925) presentó las conclusiones de su estudio de niños con dificultades de lectura, escritura y lenguaje, indicando que el origen de estos problemas era debido a una lateralización defectuosa del lenguaje. Su teoría es la base de la hipótesis de la lateralidad cruzada, que, aunque con la evidencia científica en contra, sigue usándose hoy en día para explicar los déficits asociados a la dislexia. En ese momento, describió la dificultad bajo el nombre de estrefosimbolia, refiriéndose al hecho de que lo más característico del trastorno era la inversión de grafemas durante la lectura y la escritura, debido en su parecer a que estos se representaban en el hemisferio inverso no dominante. S. Orton afirmó que este

trastorno era más habitual en zurdos o con lateralidad poco definida, y que se podía curar si se corregía este defecto. Años más tarde, en 1950, B. Hallgren empezó a hablar de la *dislexia constitucional*. Poco después, el neurólogo del *King's College* de Londres McD. Critchley (1963), introdujo el término de *dislexia específica del desarrollo*, haciendo énfasis en las dificultades fonológicas del trastorno, y la *World Federation of Neurology* utilizó este término para definir el trastorno como “una dificultad del aprendizaje de la lectura, pese a tener una educación convencional, una inteligencia adecuado y buenas oportunidades socioculturales”. En noviembre de 2002, la *International Dyslexia Association* acordó definir la dislexia como:

Trastorno de origen neurobiológico, caracterizado por dificultades en el reconocimiento preciso y/o fluido de palabras y por las dificultades con la ortografía y la decodificación. Estas dificultades resultan de un déficit en el componente fonológico del lenguaje que habitualmente es inesperado, en relación con otras habilidades cognitivas y una escolarización efectiva. Las consecuencias secundarias a la dislexia incluyen problemas en la comprensión lectora y una experiencia de lectura reducida, que pueden dificultar el aumento del vocabulario y de conocimiento básico (International Dyslexia Association, 2002).

Actualmente existe consenso en entender la dislexia como un trastorno específico del aprendizaje de la lectura de base neurobiológica, que se caracteriza por una dificultad en el reconocimiento y la decodificación de las palabras, poca fluidez lectora y problemas ortográficos. Estas dificultades neuropsicológicas serían el resultado de un déficit en el componente fonológico del lenguaje, que contrasta especialmente en relación con otras capacidades cognitivas, grado de motivación y escolarización (Organización Mundial de la Salud ICD-11, 2018). Se considera un trastorno con fuerte carga hereditaria, de expresión y severidad variables, y que persiste a lo largo de la vida (Snowling and Melby-Lervåg, 2016).

En la edición más actual del Manual Diagnóstico y Estadístico DSM-5 (Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2014), se clasifica la dislexia en la categoría de trastornos del desarrollo neurológico como un trastorno específico del aprendizaje caracterizado

por un patrón de dificultades en la lectura. De forma parecida al anterior DSM-IV-TR, señala que la dificultad no se debe a un trastorno del desarrollo intelectual, discapacidad sensorial (visión o audición), trastorno neurológico, falta de disponibilidad de educación, o falta de dominio del idioma de instrucción académica o adversidad psicosocial.

1.2.2. Prevalencia

La dislexia es el trastorno del aprendizaje más prevalente en la población. Es la principal causa de dificultades en el aprendizaje de la lectura y se estima que afecta entre un 5% y un 17% de los niños y niñas en edad escolar, por igual en ambos sexos (Katusic et al., 2001, Jiménez et al., 2009; Peterson and Pennington, 2015). Diversos estudios han mostrado que la prevalencia de la dislexia difiere según la lengua estudiada en función de lo transparente que sea (Landerl et al., 2008; Ziegler and Goswami, 2006).

El hecho de que la enseñanza sea obligatoria para toda la población y que la lectura y la escritura sean los mediadores prioritarios para esta enseñanza es un factor relevante a tener en cuenta a la hora de entender las consecuencias de las dificultades lectoras.

1.2.3. Comorbilidad

La comorbilidad se refiere a la presencia simultánea de uno o más trastornos o patologías en la misma persona. Sin embargo cabe tener en cuenta que la aplicación del término comorbilidad en la psicopatología según (Banaschewski, Neale, Rothenberger, and Roessner, 2007) es problemático y engañoso porque sólo es significativo en el contexto de patologías validadas y etiologías bien entendidas.

A partir de la década de 1990 se ha incrementado exponencialmente el número de publicaciones que ponen atención explícita en los factores de comorbilidad de la dislexia con otras alteraciones (Angold et al., 1999), cuya prevalencia es mucho más frecuente de lo que podría deducirse por la tasa de ocurrencia de los trastornos individuales en la población general.

La dislexia tiene una alta comorbilidad con el Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) (Willcutt et al., 2000; Sexton et al., 2012), el trastorno específico del lenguaje (TEL) y los problemas del habla (Adlof and Hogan, 2018). El TEL es una dificultad para el desarrollo de las estructuras lingüísticas, incluyendo la sintaxis (gramática), la semántica (vocabulario) y la pragmática, mientras que los problemas del habla afectan a la producción del habla (Peterson and Pennington, 2015). Además, los niños con dislexia tienen más factores de riesgo de padecer otros trastornos del aprendizaje que pueden afectar la comprensión del lenguaje, como son la escritura (disgrafía) y las matemáticas (discalculia).

1.2.4. Bases genéticas

En las primeras descripciones que se hicieron de la dislexia, J. Hinshelwood ya describía el peso hereditario del trastorno en la presentación de los 6 casos de una misma familia (Hinshelwood, 1907, 1911). Posteriormente, en la década de 1950 se demostró que la dislexia tenía un componente hereditario con el estudio de familias (Hallgren, 1950), confirmado en posteriores estudios con gemelos (Bishop, 2015). Numerosos grupos de investigación han estudiado la heredabilidad, los modelos de transmisión y los antecedentes genéticos de las dificultades específicas de la lectura (Fisher and DeFries, 2002). Se han identificado múltiples regiones genéticas de interés, que sugieren la implicación de diversos genes y marcadores relacionados con la dislexia. Como ejemplos: el gen DYX1C1 en el locus DYX1 del cromosoma 15 (15q21); los genes DCDC2 y KIAA0319 en los locus DYX2 del cromosoma 6 (6p21); los genes C2Orf3 y MRPL19 en el locus DYX3 del cromosoma 2 (2p16-p15); y el gen ROBO1 del locus DYX5 del cromosoma 3 (3p12-q12). Los genes candidatos asociados a la dislexia DYX1C1, KIAA0319, DCDC2 y ROBO1, han sido implicados en mecanismos de migración neuronal mediante estudios con modelos animales, teoría que se propuso a partir de la descripción de algunos casos clínicos por el equipo de A. Galaburda (Galaburda and Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985). Sin embargo, aún se desconoce el papel específico de cada uno de ellos en el desarrollo de este trastorno (Carrión-Castillo, 2013; Fisher and Vernes, 2015). Recientemente, algunos autores han cuestionado los aspectos

metodológicos de los trabajos en los que se sustenta la teoría de la migración neural, por lo que piden cautela en su interpretación (Guidi et al., 2018).

Autores como S. Dehaene (2009) hipotetizan que la gran cantidad de genes implicados en la dislexia podría contribuir en los procesos de ajuste de los circuitos corticales en las numerosas regiones implicadas en la lectura.

1.2.5. Bases cerebrales de la lectura

Las técnicas de neuroimagen han permitido conocer mejor el sustrato neural de la lectura y de la dislexia. Aunque como se describirá a continuación se han identificado diferentes regiones cerebrales relacionadas con la lectura, y por defecto con las dificultades lectoras y la dislexia, ninguna de ellas es exclusiva de la lectura, sino que también están implicadas en otras funciones cognitivas como la atención, el lenguaje (en términos más amplios) o el procesamiento numérico y el cálculo. En este sentido, más que las regiones en sí mismas, lo que las relaciona con la lectura es cómo se comunican entre ellas, estableciendo redes neurales propias del proceso lector.

En el estudio de las bases cerebrales de la lectura, son de destacar las propuestas realizadas por el equipo de S. Shaywitz de la Universidad de Yale (Shaywitz et al., 2004) quienes describieron un modelo simplificado de los circuitos cerebrales para la lectura, en el que estaban implicadas tres zonas cerebrales interconectadas entre ellas: el área de Broca, situada en la parte frontal y que forma parte del sistema básico para la producción del habla (amplificando el mensaje fonológico y facilitando la lectura); la parte central, formada por el área de Wernicke y la circunvolución angular, que se activa durante el análisis de la estructura fonológica de las palabras; y el área ubicada en la zona posterior del lóbulo temporal y el surco occipitotemporal, encargada del almacenaje y recuperación de las palabras, llamada área visual de la forma de las palabras (VWFA, del inglés *visual word form area*). El funcionamiento de estos sistemas nos permite entender cómo se desarrolla el proceso lector tanto en personas normolectoras como en los casos en los que hay dificultades lectoras.

Posteriormente, este modelo se ha ampliado, y hoy en día se está de acuerdo en afirmar que el proceso lector está regulado por muchas zonas cerebrales que funcionan como una red compleja. Se inicia en la VWFA, desde donde se transmite por todo el cerebro, principalmente en el hemisferio izquierdo, siguiendo dos rutas de procesamiento de la información: la dorsal, relacionada con aspectos fonológicos, y la ventral, relacionada en el reconocimiento de las palabras y la ortografía. Otras áreas están implicadas o tienen un papel importante en todo este proceso, como la red atencional frontoparietal, que se encarga de iniciar y mantener la lectura, o las áreas frontales y temporales del hemisferio izquierdo, implicadas en la descodificación del significado, el sonido y la articulación (Dehaene, 2009). Como se puede ver en la figura 1, aprender a leer supone el desarrollo de conexiones bidireccionales eficientes entre las áreas visuales y las áreas del lenguaje. El análisis visual es el primer escalón para iniciar el proceso lector, seguido de la activación de numerosas zonas corticales distintas que trabajan de forma simultánea y coordinada.

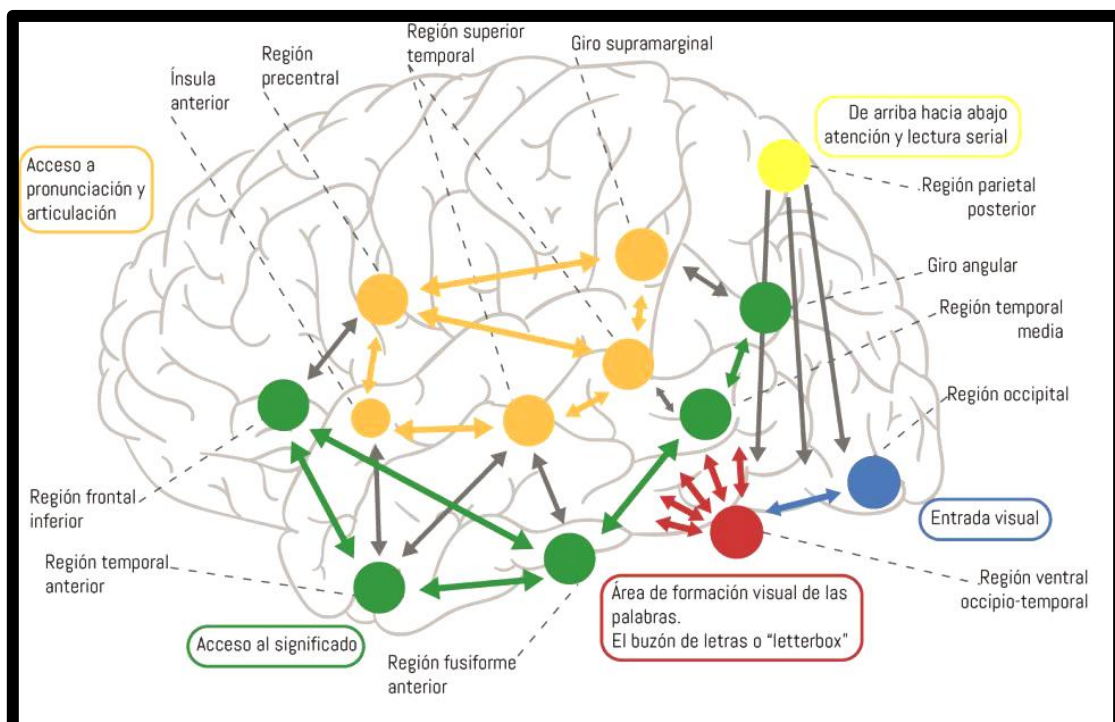


Figura 1. Bases cerebrales de la lectura. Las interacciones entre las diferentes redes corticales que intervienen en la lectura son bidireccionales, con intercambio de información constante entre regiones. Modificado de Dehaene, S. (2009).

1.2.5.1. Alteraciones estructurales

La descripción de casos de dislexia se ha hecho desde hace más de 100 años, y la hipótesis de un déficit específico en el cerebro estuvo presente desde el principio (Morgan, 1896). Si bien años después S. Orton (1925) describía el origen del trastorno en un defecto en la lateralización cerebral, sus propuestas nunca aportaron evidencias directas. Posteriormente, las investigaciones de las bases neuroanatómicas de la dislexia del desarrollo empezaron con estudios post-mortem (Drake, 1968), para poco después continuarse con los trabajos del equipo de A. Galaburda, quien proponía que la dislexia estaba causada por un problema en la migración neural, propuesta que se ha mantenido hasta hoy en día, aunque con reservas (Guidi et al., 2018).

En la actualidad, la mayor parte del conocimiento sobre las bases neurales de la lectura y la dislexia en particular se ha obtenido del estudio mediante las imágenes cerebrales por resonancia magnética. A través de técnicas del estudio del volumen y la densidad de la sustancia gris, como la morfometría basada en el vóxel (VBM, del inglés *Voxel-Based Morphometry*) o del estudio de la integridad de la sustancia blanca mediante imágenes de tensor de difusión (DTI, del inglés *diffusion-tensor imaging*), se han cuantificado las alteraciones asociadas a la dislexia. Las alteraciones observadas se localizan en puntos de las rutas dorsal y ventral, coincidiendo en gran parte (como se describirá más adelante) con las alteraciones funcionales observadas en las redes de la lectura. Las diferencias entre las personas con dislexia y las que no presentan dificultades lectoras incluyen variaciones bioquímicas en los lóbulos temporales y parietales (Rae et al., 1998), menos mielina en estas mismas regiones (Klingberg et al., 2000), y anomalías estructurales en la ínsula (Pennington et al., 1999), el plano temporal, el cerebelo y el giro de Heschl (Leonard et al., 2001).

Durante los últimos quince años se han publicado un número creciente de estudios mediante la técnica de *Voxel-Based Morphometry* (Ashburner and Friston, 2000) para la evaluación automática de los cambios estructurales del cerebro, y hasta la actualidad es la técnica más usada para el análisis de las diferencias neuroanatómicas en la dislexia y otros trastornos. Se han publicado más de 20 estudios mediante VBM

con el objetivo de examinar las diferencias estructurales entre adultos y niños disléxicos, y normolectores (Ramus et al., 2018; Van Oers et al., 2018).

Los resultados de los trabajos realizados indican en su conjunto una reducción del volumen de la sustancia gris en diferentes regiones cerebrales, especialmente del hemisferio izquierdo (Eckert, 2004; Giraud and Ramus, 2013; Kershner, 2015; Norton et al., 2015; Pugh et al., 2001; Richardson and Price, 2009). No obstante, analizando estos resultados a través de metaanálisis (Eckert et al., 2016b; Linkersdörfer et al., 2012; Richlan et al., 2013), se observa una consistencia limitada de los resultados en algunas zonas, por lo que los autores concluyen que estas diferencias sólo son significativas en el giro supramarginal (bilateralmente), el cerebelo, el giro temporal superior derecho, el giro fusiforme izquierdo y el giro temporal inferior izquierdo. En el metaanálisis más reciente (Eckert et al., 2016b) se observa un menor volumen de sustancia gris en la corteza orbitofrontal izquierda, la parte posterior del surco temporal superior y el cerebelo derecho.

Además de los estudios realizados mediante VBM, otros se han centrado en el estudio del área y el grosor de distintas regiones corticales (Williams et al., 2018; Clark et al., 2014; Frye et al., 2010; Ma et al., 2015), habiéndose observado alteraciones en el grosor cortical en zonas como el plano temporal, la región occipitotemporal inferior izquierda y la corteza medial frontal derecha.

Complementariamente, otros trabajos se han centrado en el estudio de la morfometría cerebral a través de la delineación manual, especialmente centrados en la evaluación del volumen y la morfología del plano temporal, en el que se describieron alteraciones en los primeros estudios estructurales de la dislexia (Galaburda et al., 1985). No obstante, en estudios posteriores estos resultados no han sido confirmados completamente, ya que de los 20 trabajos realizados en sólo 5 de ellos se han reportado este tipo de alteraciones asociadas a la dislexia (Altarelli et al., 2014; Bloom et al., 2013; Hynd et al., 1990; Larsen et al., 1990; Semrud-Clikeman et al., 1996).

Sustancia blanca

La integridad de la sustancia blanca se ha estudiado mediante el uso de técnicas de tractografía como la TBSS (del inglés, *tract-based spatial statistics*) (Smith et al., 2007, 2006). La aplicación de la TBSS ha permitido estudiar la anisotropía fraccional (FA, del inglés *fractional anisotropy*) en pacientes con dislexia (Carter et al., 2009; Deutsch et al., 2005; Keller and Just, 2009; Klingberg et al., 2000; Odegard et al., 2009; Richards et al., 2008; Rimrodt et al., 2010; Steinbrink et al., 2008), observándose una reducción de la FA alrededor de la corteza temporoparietal izquierda (Vandermosten et al., 2012).

1.2.5.2. Alteraciones funcionales

Los estudios realizados mediante imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI, del inglés *functional magnetic resonance imaging*) han encontrado un patrón de actividad reducida en el lóbulo temporal izquierdo en personas con dislexia comparadas con un grupo normolector (Richlan, 2012; McCrory et al., 2005; Shaywitz et al., 2002). Los estudios realizados en niños y adultos con dislexia también han encontrado patrones de activación alterados en otras áreas del cerebro. Concretamente, se ha observado una hiperactivación del giro frontal inferior izquierdo en disléxicos durante la lectura y en tareas fonológicas (Shaywitz et al., 2002; Richlan et al., 2011). Esta mayor activación es probablemente debida a estrategias compensatorias que tienen las personas disléxicas a causa de la menor activación en las zonas posteriores (dedicadas a la decodificación automática). También se ha observado una hipoactivación de la región temporoparietal izquierda, el giro temporal izquierdo (inferior medio y superior), así como en la zona parietal inferior, que incluye el giro angular (AG, del inglés *angular gyrus*) y el giro supramarginal (SMG, del inglés *supramarginal gyrus*). Una última área que se ha observado con una clara hipoactivación en la gran mayoría de estudios centrados en la dislexia es la zona occipitotemporal izquierda, en el giro occipital inferior y en el giro fusiforme, juntamente con una mayor activación de sus regiones homólogas del hemisferio derecho, áreas dorsales prefrontales bilaterales, tálamo derecho e ínsula anterior derecha (Burton, 2009; Richlan et al., 2014).

Por otra parte, las técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral también han aportado información sobre cómo el cerebro procesa la información auditiva y visual, y su relación con la dislexia. La importancia de estas técnicas reside en su capacidad de registrar la información cerebral desde las primeras etapas de su procesamiento, gracias a su alta resolución temporal (del orden de milisegundos), por lo que reflejan con detalle cómo se procesa esta información desde los órganos sensoriales hasta la corteza cerebral. En este sentido, los estudios realizados mediante electroencefalografía y potenciales evocados indican que el déficit fonológico de la dislexia podría ser debido a una alteración de las redes neurales implicadas en la decodificación de los sonidos (en general) y del habla (en particular), proponiéndose la teoría del *sampling* auditivo (Goswami, 2015). En este sentido, se han observado diferencias en los ritmos de actividad electroencefalográfica de baja frecuencia (25-35 Hz, específica del habla humana) entre disléxicos y controles, lo que reflejaría una dificultad de los primeros para acceder a la representación fonémica del habla (Babiloni, et al., 2012; Hämäläinen et al., 2013). No obstante, las alteraciones observadas en el procesamiento auditivo y del habla no serían razón suficiente para explicar completamente los déficits asociados a la dislexia, sino un factor de riesgo que, combinado con otros, podría contribuir al desarrollo del trastorno (Plakas et al., 2013; Hämäläinen et al., 2013).

Alteraciones en la conectividad funcional

Los estudios que investigan los patrones anómalos en la conectividad funcional en la dislexia son relativamente escasos. Una de las científicas que se puede considerar pionera en este campo es la Dra. M. Koyama. Su estudio titulado "*Reading networks at rest*", publicado en 2010 tenía como principal objetivo esclarecer los patrones de conectividad funcional en estado de reposo asociados a 6 áreas relacionadas con la lectura, extraídas de los metaanálisis publicados por D. Bolger (2005) y P. Turkeltaub (2002). Mediante regiones de interés (ROI, del inglés *region of interest*) emplazadas en estas áreas, se observó que estos patrones eran consistentes con los patrones de actividad y conectividad funcional durante las tareas de lectura. Adicionalmente,

identificaron el giro temporal medio posterior (pMTG, del inglés *posterior middle temporal gyrus*) izquierdo como un importante núcleo de interacción funcional entre 5 de las 6 regiones investigadas. Los autores destacaron que esta área, aunque típicamente no aparecía en los estudios basados en tarea en lectores normales, era habitual su presencia como área de hipoactividad en lectores disléxicos. Además, esta zona del cerebro era susceptible a cambios en su actividad inducidos por una intervención de reeducación intensiva (Simos et al., 2007a, 2007b). Asimismo, los resultados indicaban que los patrones de conectividad funcional negativos no aparecían sólo con las áreas de la red neuronal por defecto (DMN, del inglés *default mode network*), como se detalla más adelante en el texto, sino también en regiones involucradas en procesos ejecutivos que requieren “esfuerzo” y que no son “necesarios” una vez la lectura se automatiza, como son la corteza prefrontal lateral (LPFC, del inglés *lateral prefrontal cortex*) dorsal y el lóbulo parietal superior (SPL, del inglés *superior parietal lobe*) (Cazalis et al., 2003; K. MacDonald, 2008).

En un artículo posterior, demostró la existencia de concordancia entre las competencias lectoras y los patrones de conectividad funcional en estado de reposo (Koyama et al., 2011). La conectividad entre la corteza cingulada posterior (pCC, del inglés *posterior cingulate cortex*) izquierda y distintas áreas motoras, así como entre las áreas de Broca y Wernicke, estaba correlacionada positivamente con las puntuaciones estándar en pruebas de lectura. Según los autores, este hecho sugería que, independientemente del grupo de edad, una mayor integración entre las áreas motoras, y entre las áreas del lenguaje y del habla, podría suponer una mayor automatización de la articulación del habla, reflejándose en una mejor lectura. Además también observaron que en adultos, pero no en niños, una mayor correlación entre la conexión del giro fusiforme (FFG, del inglés *fusiform gyrus*) izquierdo y las áreas relacionadas con la fonología (área de Broca y corteza parietal inferior izquierda) con un mejor desempeño lector. Estas correlaciones también fueron detectadas, pero con signo contrario, entre el FFG y áreas relacionadas con la DMN, sugiriendo que son regiones clave en la automatización de la lectura en adultos.

Por otra parte, en otro estudio del mismo grupo (Koyama et al., 2013), se investigaron las firmas neurales subyacentes a la dislexia, focalizando en la perspectiva

de la reeducación intensiva. Con este objetivo, planteaban el estudio de tres grupos de niños y niñas disléxicos (con reeducación solo ortográfica, ortográfica y lectora, y un grupo sin recibir ningún tipo de reeducación) y un grupo control de niños y niñas normolectores, mediante el análisis de fMRI en estado de reposo, emplazando ROIs en dos zonas críticas para el proceso lector como son el surco intraparietal (IPS, del inglés *intraparietal sulcus*) y el giro fusiforme (FFG, del inglés *fusiform gyrus*) izquierdos. Sus resultados destacaron que la conectividad entre el IPS y el MFG izquierdos era más débil en los tres grupos de niños disléxicos, con independencia de la reeducación recibida, sugiriendo que la disfunción en la red atencional frontoparietal podría estar implicada en el origen del déficit lector. Cabe destacar también las diferencias aparecidas entre el grupo reeducado parcialmente y el no reeducado, y el grupo que recibió una reeducación completa: los dos primeros exhibieron una mayor conectividad funcional entre la ROI del FFG y el giro occipital medio (MOG, del inglés *middle occipital gyrus*) derecho, además de una conectividad negativa menor entre esta ROI situada en el FFG izquierdo y la corteza prefrontal medial (MPFC, del inglés *medial prefrontal cortex*) derecho. Esta área está considerada como uno de los núcleos de la DMN, sugiriendo que la reeducación intensiva en niños disléxicos puede asociarse a cambios compensatorios anclados en el FFG izquierdo, y su relación con otras redes, como las regiones visuales posteriores o la DMN.

Durante los dos siguientes años se publicaron sendos artículos igualmente interesantes. El primero por E. Finn y col. (2014), donde se compararon los perfiles de conexión de lectores disléxicos con el de normolectores durante una tarea de rimas. La característica principal de su análisis fue su metodología basada en la parcelación del cerebro en aproximadamente 200 regiones, usando un algoritmo independiente de la anatomía o la función. La comparación entre ambos grupos indicó que en la dislexia había una conectividad divergente dentro de la ruta visual, y entre las áreas de asociación visual y las áreas atencionales prefrontales. También se observó que había una mayor conectividad entre distintas áreas del hemisferio derecho, así como entre la zona de la VWFA con regiones de asociación visual y de la corteza auditiva primaria, en disléxicos adultos. Sus resultados apuntan a que los lectores normales integran mejor la información visual y modulan mejor su atención hacia estímulos visuales, mientras que

los lectores disléxicos tienen tendencia a reclutar circuitos alternativos a los habituales, traduciéndose en una descodificación fonológica más laboriosa y menos eficiente.

El segundo artículo publicado fue escrito por M. Schurz y col. (2015). El principal interés de esta publicación es su análisis directo de la comparativa de la conectividad funcional entre dos tareas (lectura silenciosa y decisión fonológico-léxica) y la conectividad durante el estado de reposo. Según inician los autores su resumen, “*la lectura requiere de la integración de múltiples procesos cognitivos situados en áreas distantes*”, por lo que era lógico el estudio de este trastorno mediante múltiples enfoques. En todos los tipos de imágenes, se utilizó la técnica de análisis mediante ROIs para comparar la conectividad funcional en 3 áreas relacionadas con la dislexia, y más concretamente, en áreas que tienden a mostrar una menor activación en este trastorno (Richlan, 2012). Estas áreas son la corteza temporal posterior, el IPL y el giro frontal inferior (IFG, del inglés *inferior frontal gyrus*), todas ellas pertenecientes al hemisferio izquierdo. Sus hallazgos revelaron una conectividad reducida entre las áreas temporales posteriores izquierdas (que incluía el giro fusiforme y buena parte del lóbulo temporal) y el IFG izquierdo. Esta reducción en la conectividad fue observada tanto en las dos tareas como en las imágenes en estado de reposo, demostrando una disrupción permanente independiente del tipo o el rendimiento de la tarea. Además, también reportaron que la conectividad entre múltiples áreas relacionadas con la lectura y otras pertenecientes a la DMN (principalmente el precuneus) era más fuerte en disléxicos que en lectores normales.

Durante los últimos cinco años, los estudios de conectividad funcional en el trastorno de aprendizaje de la lectura mediante imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rsfMRI, del inglés *resting state functional magnetic resonance imaging*) ha revelado resultados significativos en numerosos enfoques, como los trabajos publicados por T. Horowitz-Kraus y col. (2015; 2018), demostrando el incremento de la conectividad funcional (FC, del inglés *functional connectivity*) en la red cíngulo-opercular después de un entrenamiento intensivo de lectura, o su comparativa de niños disléxicos con niños con trastornos del ánimo, donde encontraron diferencias entre ambos grupos en distintas redes de control cognitivo. M. Schurz y col. (2015) también publicaron un artículo destacado titulado “*Resting-State and Task-Based*

Functional Brain Connectivity in Developmental Dyslexia”, donde analizaron las diferencias de la conectividad con ambos métodos de análisis (tarea y estado de reposo), revelando una mayor FC en disléxicos entre áreas relacionadas con la lectura y la DMN, particularmente el precuneus. Hasta la fecha, y hasta donde abarca nuestro conocimiento, no hay estudios que se hayan centrado exclusivamente en investigar las alteraciones de las distintas redes en estado de reposo (RSN, del inglés *resting state networks*) en la dislexia.

1.2.6. Reeducción

Según S. Dehaene (2009), los niños y niñas aprenden a leer dado que sus cerebros ya tienen diseñada una arquitectura cerebral necesaria para hacerlo. Estimular y contribuir al desarrollo de las habilidades lingüísticas y visuales durante las primeras etapas del desarrollo puede jugar un rol básico en la preparación de sus cerebros para la lectura.

Respecto a los niños y niñas que presentan dificultades lectoras, los conocimientos actuales de los que disponemos sobre la plasticidad y el funcionamiento cerebral ayudan a entender cuáles son los factores implicados y facilitadores de una intervención exitosa. Algunos estudios han demostrado que la plasticidad cerebral se maximiza con una intervención precoz (Caravolas et al., 2005; Gabrieli, 2009). En este sentido, diversos estudios han obtenido resultados de cambios cerebrales significativos posteriores a la intervención, poniendo de manifiesto el restablecimiento parcial de un patrón de actividad cerebral normalizado en niños y niñas disléxicos, y un efecto de compensación mediante la activación de zonas simétricas a las del circuito de lectura del hemisferio izquierdo (Aylward et al., 2003; Kujala et al., 2001; Shaywitz et al., 2004; Simos et al., 2002; Temple et al., 2003). Por este motivo, durante los últimos años se ha producido un esfuerzo significativo para identificar los factores de riesgo de las dificultades lectoras (Hulme and Snowling, 2016) y desarrollar nuevas metodologías y programas de intervención para ayudar a niños y niñas con retardo lector (Fuchs and Vaughn 2012; Snowling and Hulme, 2012). En niños y adolescentes, la instrucción

fonética también se ha demostrado como el enfoque más efectivo para la reeducación en las dificultades de la lectura (Galuschka et al., 2014).

Desde las nuevas tecnologías, es interesante destacar que en los últimos años se han desarrollado programas de formación asistida por ordenador para mejorar las dificultades lectoras. En este sentido, N. Saine y col. (2011) realizaron un estudio con 166 niños finlandeses de 7 años con riesgo de padecer dificultades lectoras, asignándoles tres grupos de intervención: instrucción de lectura fonética, lectura asistida por ordenador e instrucción de lectura principal. Los niños y niñas con bajas habilidades prelectoras que recibieron la intervención de lectura asistida por ordenador mostraron una mejora en el conocimiento de las letras, la precisión de la lectura, la fluidez y la ortografía, y estas mejoras se mantuvieron 16 meses después de la intervención. Otros estudios han mostrado resultados positivos después de aplicar programas de intervención informatizados (Fälth et al., 2013; Hudges et al., 2013; Jiménez et al., 2007; Wise et al., 2000).

Más recientemente, diversos estudios también han concluido que ciertas estrategias de reeducación intensiva basadas en videojuegos de acción mejoran las habilidades de lectura y la atención, lo que abre nuevas posibilidades a la intervención dado lo atractivos que pueden ser los videojuegos (Antzaka et al., 2017; Franceschini et al., 2013, 2017).

1.3. Las dificultades matemáticas: la discalculia

1.3.1. Definición

Las dificultades matemáticas son intrínsecas al aprendizaje numérico y al desarrollo, habiéndose observado que entre un 3-5% de los niños/as escolarizados presentan dificultades severas, lo que se conoce como 'discalculia del desarrollo' (DD). A pesar de que las dificultades matemáticas fueron descritas por primera vez en 1919 por el doctor S. Henschen en la conferencia Sueca de la Sociedad de Estocolmo, el científico se refirió a un trastorno adquirido en las habilidades de procesamiento y

cálculo de números debido a un daño cerebral, por lo que utilizó el término *acalculia* (Henschen, 1919). Posteriormente las dificultades matemáticas fueron tratadas como un subcomponente del síndrome de Gerstmann, que está originado por lesiones en la región parieto-occipital izquierda, en y alrededor del giro angular (Gerstmann, 1940; Ardila, 2014). El neurólogo J. Gerstmann describió este síndrome clínico asociado a lesiones en el giro angular del hemisferio izquierdo, que incluyó cuatro signos diferentes: agnosia dactilar, desorientación derecha-izquierda, agrafía y acalculia, entendida esta última como una dificultad numérica producida por una lesión cerebral (Ardila, 2014).

No obstante, el estudio sistemático de las dificultades matemáticas, su identificación y descripción, así como los métodos y técnicas de detección y reeducación, no se inició hasta la mitad del siglo XX, entre las décadas de los 50 y los 60. El término discalculia del desarrollo lo introdujo por primera vez el psicólogo checoslovaco Ladislav Kosc en 1974 (Kosc, 1974), describiendo la discalculia como:

Un trastorno estructural de las habilidades matemáticas que tiene su origen en un trastorno genético o congénito de esas partes del cerebro que son el sustrato anatomofisiológico directo de la maduración de las habilidades matemáticas adecuadas para la edad sin un trastorno simultáneo de la función mental general (Kosc, 1974. Traducido del original).

Desde entonces, la terminología relacionada con este trastorno del aprendizaje se ha ido ampliando, especialmente en la literatura anglosajona. Términos como *“arithmetic learning disabilities”*, *“specific arithmetic difficulties”*, *“specific arithmetic learning difficulties”*, *“mathematical learning difficulties”*, *“mathematical difficulties”* o *“arithmetic deficits”* han sido ampliamente utilizados como términos científicos. Por otra parte, desde el conocimiento popular se han usado frecuentemente otros términos como la *“dislexia de los números”* o la *“ceguera de los números”*. Un aspecto importante que es necesario destacar es la diferenciación entre discalculia y acalculia. Mientras la primera aparece como un trastorno del desarrollo, la acalculia es adquirida, siendo fruto de algún tipo de lesión y/o trastorno. Por tanto, se manifiesta como la pérdida de una función que ya había sido adquirida (Shalev and Gross-Tsur, 2001).

L. Kosc justificó el uso del término discalculia del desarrollo argumentando que utilizar “discalculia” es referirse sólo a las habilidades mentales especiales para el desarrollo de las matemáticas, dejando fuera las habilidades mentales generales que se requieren para el correcto desarrollo. A partir de entonces, el término discalculia del desarrollo se ha seguido utilizando en la práctica clínica. En la actualidad, existe consenso al referirse a la DD como una dificultad específica del aprendizaje que afecta al desarrollo de las habilidades matemáticas y al procesamiento numérico (Kucian and von Aster, 2015). Si bien la DD es un trastorno que se diferencia claramente de la acalculia, en las últimas dos décadas se ha hecho un esfuerzo para comprender como se manifiesta a lo largo del neurodesarrollo (Raghubar and Barnes, 2017) y su neurobiología (Menon, 2010; Peters and De Smedt, 2018), lo que indicaría la presencia de una disfunción cerebral.

También hay desacuerdo entre la definición de dificultades de aprendizaje matemático (MLD, del inglés *mathematical learning difficulties*) y la DD. Algunos investigadores consideran ambos desórdenes por separado, mientras que otros los consideran como diferentes niveles de la misma condición (Szücs, 2016). Como mencionan A. Devine y col. (2013), la MLD y la DD a menudo se refieren a niños con un trastorno específico del aprendizaje matemático (de base biológica), o del sentido de los números (Butterworth, 2005); en cambio, los términos dificultades matemáticas (MD, del inglés *mathematical difficulties*) o dificultades aritméticas (AD, del inglés *arithmetic difficulties*) son utilizados frecuentemente para referirse a un grupo más grande de niños que, por diversos factores incluyendo los ambientales, tienen un rendimiento en matemáticas inferior (Butterworth and Reigosa-Crespo, 2007). D. Szücs (2016) comenta que la causa de la confusión entre la terminología podría deberse a que actualmente no se ha establecido una clasificación general aceptada de las dificultades en el aprendizaje de las matemáticas.

En la edición más actual del Manual Diagnóstico y Estadístico DSM-5 (Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2014), se clasifica a la discalculia en la categoría de trastornos del desarrollo neurológico, como:

Un trastorno específico del aprendizaje que se caracteriza por un patrón de dificultades en el procesamiento de la información numérica, aprendizaje de operaciones aritméticas, cálculo correcto o fluido, que perdura toda la vida y que no se explica por discapacidades intelectuales, problemas sensoriales, trastornos mentales o neurológicos o instrucciones inadecuadas.

Además, especifica que, en el caso de cumplirse criterios para más de un trastorno del aprendizaje, se deben diagnosticar sendos trastornos a la vez, diferenciados, pues el hecho de tener diagnósticos específicos permite una mejor reeducación. Por su parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª edición (Organización Mundial de la Salud ICD-11, 2018) utiliza el término “trastorno del desarrollo del aprendizaje con dificultades en matemáticas”, concretamente como:

Un trastorno caracterizado por dificultades significativas y persistentes en el aprendizaje de habilidades académicas relacionadas con las matemáticas o la aritmética, como el sentido del número, la memorización de hechos numéricos, el cálculo preciso, el cálculo con fluidez y el razonamiento matemático preciso (Organización Mundial de la Salud ICD-11, 2018).

Señala que el rendimiento en matemáticas o aritmética en sujetos con este trastorno está muy por debajo de lo que se esperaría para el desarrollo cronológico y el nivel de funcionamiento intelectual, y provoca un deterioro significativo en la actividad académica o laboral. De forma parecida al DSM-5, señala que *“la dificultad no se debe a un trastorno del desarrollo intelectual, discapacidad sensorial (visión o audición), trastorno neurológico, falta de disponibilidad de educación, o falta de dominio del idioma de instrucción académica o adversidad psicosocial”*.

Consecuentemente, a pesar de tomar como referentes al DSM-5 y la CIE-11, hay aspectos que quedan por resolver para establecer un óptimo diagnóstico, como por ejemplo cuánto por debajo del rendimiento normal debe puntuar un niño/a en test estandarizados para poder realizarse el diagnóstico, causa por la que acaban siendo los criterios usados en trabajos científicos y en la práctica clínica los que delimitan las

características del trastorno. En este sentido, autores como R. Shalev y V. Gross-Tsur (2011), o más recientemente D. Geary, (2013), D. Szűcs y U. Goswami (2013), K. Kucian y M. von Aster (2015) o M. Barnes y col. (2014) definen la discalculia del desarrollo como una discapacidad severa específica del aprendizaje que afecta la adquisición de habilidades aritméticas en niños que tiene un desarrollo normal en otras áreas de aprendizaje, aunque con una alta comorbilidad con otros trastornos del aprendizaje (Morsanyi et al., 2018).

Por los motivos señalados es importante obtener una comprensión clara del desarrollo típico y atípico de las competencias numéricas y de comportamiento de los afectados para fomentar la aceptación de las limitaciones matemáticas como un trastorno, y aumentar la conciencia pública sobre la necesidad de proporcionar apoyo educativo y terapéutico dirigido a los niños con carencias o dificultades en la materia (Kucian and von Aster, 2015).

1.3.2. Prevalencia

Las dificultades matemáticas tienen una alta prevalencia en la población infantil. Un alto porcentaje de niños que tienen dificultades severas en el área de las matemáticas sufren de discalculia del desarrollo (Morsanyi et al., 2018), la cual persiste en la edad adulta (Rapin, 2016) y presenta una prevalencia similar a la de la dislexia del desarrollo y al trastorno por déficit de atención (con o sin hiperactividad). Los estudios epidemiológicos describen una prevalencia estimada de entre el 1.3% y el 10.3% (Devine et al., 2013) aunque la media estimada específicamente en población escolar es del 5-6% (Kaufmann and Von Aster, 2012; Devine et al., 2013) o del 4 al 7% según Shalev et al. (2000) y de entre el 3% y el 6 % según G. Price y D. Ansari (2013).

No obstante, algunos autores refieren una prevalencia mucho más baja. En este sentido, R. Peard (2010) sostiene que hay evidencia de que la prevalencia de la discalculia del desarrollo es inferior a la que reportan algunos autores, pero que suele incluirse en las estadísticas una significativa proporción de niños con dificultades de aprendizaje en las matemáticas, que a diferencia de la DD, no es un trastorno

neurológico permanente, por lo que, la verdadera incidencia de la discalculia genuina sería quizás de entre un 1-2%. Paralelamente, otros autores (Desoete et al., 2004; Dowker and Kaufmann, 2009; Mazzocco and Myers, 2003) hablan de la problemática que se genera en el momento de interpretar los estudios y sacar conclusiones con respecto a la prevalencia, la especificidad, la naturaleza y los resultados de las dificultades matemáticas, ya que éstas pueden variar considerablemente dependiendo de si se utilizan criterios de discrepancia entre el rendimiento matemático y el coeficiente intelectual, la severidad de las dificultades matemáticas, o la persistencia de las mismas. En la misma línea, A. Devine y col. (2013) afirman que tener unos criterios diagnósticos claros facilitaría entender mejor la prevalencia de la DD.

En todos los argumentos se percibe una problemática real de niños afectados por la DD, y se evidencia la importancia de paliar el déficit de las habilidades matemáticas al comienzo de la educación primaria como predictor de éxito matemático posterior, así como de otras asignaturas (Duncan et al., 2007). En los últimos años se han realizado importantes esfuerzos para identificar los precursores cognitivos de las dificultades matemáticas (Zhang et al., 2018a, 2018b) y así poder desarrollar nuevas metodologías y programas de intervención que ayuden a los niños con DD (Kucian and von Aster, 2015).

En cuanto a la afectación por género, varios autores coinciden en que la DD es tan común en hombres como en mujeres (Ardila et al., 2011; Mazzocco and Myers, 2003; Koumoula et al., 2004; Devine et al., 2013). No obstante, hay estudios que describen una prevalencia mayor en mujeres que en hombres (Shalev et al., 2000; Dirks et al., 2008), así como también se han publicado análisis que aseguran que la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres (Barbaresi et al., 2005; Reigosa-Crespo et al., 2012). En este sentido pues, hacen falta más estudios para concretar si existen diferencias de género.

1.3.3. Comorbilidad

La prevalencia anteriormente mencionada, podría estar enmascarada por la presencia de otras dificultades de aprendizaje o de comportamiento (comorbilidad) (Pennington, 2006; Morsanyi et al., 2018).

En ese sentido, las dificultades matemáticas están asociadas a un alto riesgo de presentar otros trastornos del neurodesarrollo y a contribuir a una baja calidad de vida en la infancia (Kuhn et al., 2016). En este caso, se ha observado que el 25% de los niños afectados por la DD presentan comorbilidad con el TDAH o la dislexia (Rapin, 2016).

TDAH y discalculia

El Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) es un trastorno se presenta en alrededor el 5-10% de los niños en edad escolar, en el que además de las dificultades atencionales y de conducta se suman dificultades en el procesamiento numérico y el cálculo (Kaufmann and Nuerk, 2008). En los estudios realizados se han descrito tasas de entre el 20-50% de comorbilidad con la presencia de otras dificultades de aprendizaje (Gillberg et al., 2004; Del'Homme et al., 2007).

B. Butterworth y Y. Kovas (2013) apuntaron que existe una prevalencia de comorbilidad entre DD y TDAH de un 11% , sobre todo con el subtipo inatento (Gillberg et al., 2004). No obstante, según J. Kuhn y col. (2016), estos altos valores de comorbilidad pueden verse influenciados por el hecho que el subtipo inatento del TDAH parece derivar de un déficit en la memoria de trabajo, la cual es un recurso cognitivo central para los procesos matemáticos. Algunos autores consideran que el efecto adverso del TDAH en el funcionamiento y el rendimiento académico, particularmente problemáticos en el área de las matemáticas, puede deberse a que los procesos de atención están estrechamente relacionados con la capacidad matemática en los niños (Greven et al., 2014; Schmiedeler and Schneider, 2014; Tosto et al., 2015). En este mismo sentido, los resultados del estudio de C. Greven y col. (2014) sugieren que la capacidad matemática permanece asociada con los síntomas del TDAH en gran parte porque comparte genética con factores de riesgo de falta de atención, y proporcionan evidencia adicional para considerar la falta de atención y la hiperactividad-impulsividad por separado. Los marcadores de ADN para los síntomas de TDAH (especialmente falta de atención) también pueden ser un factor de riesgo candidato para la incapacidad matemática y viceversa (Greven et al., 2014).

Dislexia y discalculia

La comorbilidad entre estas dos dificultades es de entre un 50 y un 64% (Barbaresi et al., 2005; Williams, 2012). Además, se ha comprobado que los individuos con dislexia muestran un desempeño bajo en aquellos aspectos numéricos que involucran la manipulación de representaciones verbales, como el uso de estrategias de recuperación de hechos. Estos déficits básicos se manifestarían como una falta de conciencia fonética, así como dificultades para segmentar los sonidos del lenguaje. En este sentido, B. De Smedt y B. Boets (2010), en un estudio realizado con niños disléxicos sugieren que las dificultades con los aspectos verbales de los números y la aritmética pueden deberse a que la estrategia de recuperación de la información depende de las representaciones fonológicas en la memoria a largo plazo.

1.3.4. Bases genéticas

La evaluación de la genética de la discalculia del desarrollo se centró inicialmente en el estudio comparativo de gemelos y de familias. Son destacables las altas tasas de concordancia encontradas en los estudios de gemelos. Concretamente, del 0.73 en gemelos monocigotos y del 0.56 en gemelos dicigotos (Alarcon et al., 1997). Asimismo, los estudios de familias establecieron resultados parecidos (Shalev et al., 2001). Concretamente, se constató que, en las familias de los niños diagnosticados de discalculia del desarrollo, también compartían el trastorno el 66% de las madres, el 40% de los padres, el 53% de los hermanos y el 44% de familiares de segundo grado. Ello sugiere que en los familiares de los afectados por el trastorno el riesgo de presentarlo es de 5 a 10 veces mayor que en la población general. Estudios más recientes (Kovas et al. 2007a, 2007b), muestran resultados en la línea de los mostrados hasta el momento. En un estudio longitudinal de 7 años, realizando un análisis genético multivariante y analizando una muestra de 1500 pares de gemelos monocigotos y de 1375 pares de gemelos dicigotos, se encontró que sólo un 30% de la variancia genética era específica para las matemáticas (Tosto et al., 2014). Por otro lado, la frecuente comorbilidad de la discalculia del desarrollo con la dislexia del desarrollo coincide con los datos aportados

por algunos estudios recientes, que apuntan que existe una sustancial sobreposición genética entre varios trastornos del desarrollo como la dislexia y la discalculia (Plomin et al., 2007; Haworth et al., 2009).

1.3.5. Bases cerebrales del procesamiento numérico y el cálculo

Los diferentes estudios realizados hasta el momento indican que el sustrato neural del procesamiento numérico y el cálculo se encuentra distribuido en diferentes áreas y/o regiones cerebrales, tanto corticales como subcorticales, conectadas entre sí formando complejas redes neuronales.

A partir de la década de los 80 y con el surgimiento de las nuevas técnicas de neuroimagen cerebral, diferentes estudios han buscado las bases neurales del procesamiento numérico y el cálculo. El primero de ellos, llevado a cabo por P. Roland y L. Friberg (1985) sugirió que el giro angular constituía una región clave para las habilidades de cálculo. Posteriormente, diversas investigaciones han puesto de manifiesto la importancia de ésta y otras regiones en el procesamiento numérico y el cálculo (Butterworth and Walsh, 2011), implicando principalmente regiones de los lóbulos parietal y frontal (Sokolowski et al., 2017), además de regiones subcorticales (Roşca, 2009) y el cerebelo (Braga et al., 2007; Vandervert, 2017).

Desde los inicios de los estudios de neuroimagen con resonancia magnética funcional, la mayoría de los investigadores coinciden en remarcar la importancia del lóbulo parietal, tanto en el ser humano como en otras especies animales, en el procesamiento numérico (Stanescu et al., 2000; Jordan and Brannon, 2006). Concretamente los estudios indican que el surco intraparietal (Figura 2) y sus zonas adyacentes son el sustrato neural del sentido numérico (Butterworth and Walsh, 2011; Cho et al., 2012; Isaacs et al., 2001; Rotzer et al., 2007) siendo una región clave tanto para los aspectos simbólicos (representación de la magnitud mediante dígitos) como para los no simbólicos (representación de la magnitud mediante puntos, ángulos o líneas) del procesamiento numérico. Además del IPS, es de destacar la importancia de otra región del lóbulo parietal, el giro angular, en operaciones relacionadas con la

memoria a corto plazo, la comprensión y la expresión de números en formato verbal (Dehaene, 2003; Price and Ansari, 2011), así como con la recuperación de hechos aritméticos (Ischebeck et al., 2006).

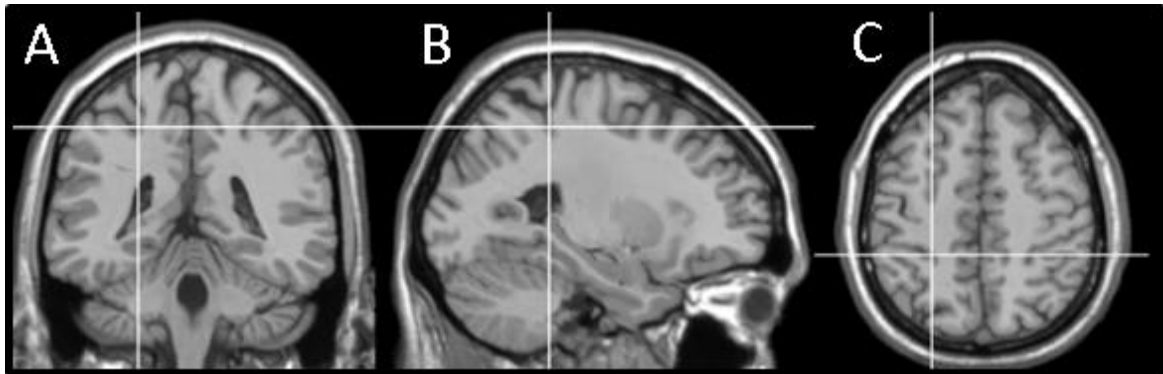


Figura 2. Visualización del surco intraparietal en imágenes de resonancia magnética (A: Corte coronal; B: Corte sagital; C: Corte horizontal).

Finalmente, cabe destacar la relevancia de otras regiones cerebrales de interés, como la corteza prefrontal, la parte posterior del lóbulo temporal, la corteza cingulada y distintas regiones subcorticales, que también contribuyen al buen funcionamiento de las capacidades de procesamiento numérico (Hawes et al., 2019; Peters and de Smedt, 2018; Serra-Grabulosa, 2013).

De forma parecida a lo que se observa en otros trastornos del neurodesarrollo, permanecen aún muchos interrogantes sin resolver sobre el sustrato cerebral de la discalculia del desarrollo (Kucian and von Aster, 2015). La mayoría de los estudios sobre correlatos neurales del cálculo y las habilidades numéricas se han realizado en adultos y niños sin dificultades matemáticas, y son muy pocos los trabajos que tienen como objetivo de estudio la población con dificultades en estas habilidades. Es a partir de la década de los años 90 cuando comenzaron a utilizarse de forma sistemática las técnicas de neuroimagen como herramienta de estudio de las bases cerebrales de las dificultades matemáticas y la discalculia. Los resultados de las diferentes investigaciones indican que la discalculia del desarrollo es un trastorno con base neural, distribuida en una amplia red de conexiones que la sustenta (ver revisiones: Kucian and von Aster, 2015; Rapin, 2016).

1.3.5.1. Alteraciones estructurales

Los estudios de neuroimagen estructural para determinar la base neurobiológica de las dificultades matemáticas y la discalculia comenzaron a realizarse en la década de los 90 en pacientes con daño cerebral adquirido (Grafman et al., 1989; Levin et al., 1996; Lucchelli and De Renzi, 1993; Mayer et al., 1999; Moore et al., 1991; Suresh and Sebastian, 2000). A partir del año 2000, empezaron a publicarse estudios realizados con niños/as con DD, basados en el uso de imágenes obtenidas por resonancia magnética cerebral. En los diferentes estudios realizados con este tipo de técnicas a niños y niñas con diagnóstico de discalculia del desarrollo, se ha observado una reducción de la sustancia gris de algunas regiones del lóbulo parietal, así como diferencias en los haces de fibras de los lóbulos frontal y parietal (Isaacs et al., 2001; Molko et al., 2003; Mussolin et al., 2010; Rotzer et al., 2008, 2009; Rykhlevskaia et al. 2009).

K. Isaacs y col. (2001) usaron la técnica de VBM para comparar la densidad de sustancia gris en dos grupos de adolescentes con bajo peso al nacer, con y sin dificultades matemáticas. En el mencionado estudio se observó que el surco intraparietal izquierdo mostraba una densidad de materia gris significativamente más reducida en el grupo con discalculia que en el grupo sin dificultades numéricas, concluyendo así que esta área es un correlato neural de las discapacidades aritméticas presentadas por el grupo de adolescentes examinados. Más recientemente, en otro estudio de similares características, S. Rotzer y col. (2008) compararon a 12 niños con diagnóstico de discalculia con un grupo control, observando que el primer grupo mostraba una significativa reducción del volumen de sustancia gris en las regiones del surco intraparietal derecho, la corteza cingulada anterior, el giro frontal inferior izquierdo y el giro frontal medial bilateral, concluyendo que esta reducción del volumen de sustancia gris en el circuito frontoparietal podría ser un sustrato neurológico de los déficits en las habilidades de procesamiento numérico. Estos resultados fueron confirmados por un estudio posterior, en el que E. Rykhlevskaia y col. (2009) hallaron una reducción de la sustancia gris bilateral en el lóbulo parietal superior, el surco intraparietal, el giro fusiforme, el giro parahipocampal y la corteza anterior temporal derecha.

Conectividad estructural

El estudio de los tractos y fibras cerebrales está creciendo exponencialmente en los últimos años, gracias al avance tecnológico. Mediante técnicas como la DTI (del inglés *diffusion tensor imaging*) es posible la visualización de la estructura de las conexiones entre diferentes regiones cerebrales, así como el estudio de los circuitos de sustancia blanca.

E. Rykhlevskaia y col. (2009) realizaron un estudio con 47 niños entre 7 a 9 años con discalculia comparándolos con niños con un desarrollo típico, mediante la técnica DTI. Sus resultados mostraron una reducción de la sustancia blanca en la corteza temporoparietal derecha. Estos resultados confirmaban los publicados en estudios previos, por ejemplo de S. Rotzer y col. (2008), donde se observaba una reducción del volumen de la sustancia blanca en el lóbulo frontal izquierdo y en el giro parahipocampal derecho en niños DD comparados con el grupo control. En estudios posteriores se ha confirmado que la alteración en la conectividad estructural no es únicamente desde el IPS, sino que afecta también al fascículo longitudinal superior, que conecta áreas parietales, temporales y frontales y participa en la integración y control de otras funciones cognitivas (Kucian et al., 2013).

1.3.5.2. Alteraciones funcionales

Entre los primeros estudios realizados del examen de las dificultades numéricas mediante técnicas funcionales de neuroimagen, se encuentra el realizado por M. Moore y col. (1991), quienes mediante tomografía de emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*) describieron un daño neurológico localizado en el lóbulo parietal derecho asociado al síndrome de Gerstmann. Posteriormente, y mediante fMRI, se comenzó a evaluar pacientes con dificultades matemáticas secundarias a una hemorragia en la zona temporal derecha durante la infancia (Levin et al. 1996; Levy et al., 1999) así como en pacientes con síndrome de Turner (Molko et al., 2003), síndrome X Frágil (Rivera et al., 2002), en pacientes con atrofia cortical posterior (Delazer et al., 2006), o en voluntarios sanos a los que se les alteraba la actividad del IPS mediante el

uso de la estimulación magnética transcraneal (Cohen-Kadosh et al., 2007). Estas investigaciones y posteriores trabajos en pacientes con alteraciones neurológicas (Benavides-Varela, 2017; Bhattacharyya et al., 2014; Mendez et al., 2018; Ripellino et al., 2013; Woods et al., 2015) han sugerido una menor actividad o una modulación anormal del IPS de los pacientes con estos trastornos en comparación a los grupos control.

Con la aparición de la neuroimagen, se focalizó en la búsqueda de un factor único subyacente a la discalculia (Fias et al., 2013). Como W. Fias recalca, esta tendencia ha propiciado un incremento significativo del conocimiento en el campo de la neurociencia cognitiva del procesamiento numérico. Entre los nuevos datos revelados, destacan la observación del IPS como zona de codificación para el procesamiento numérico (Piazza et al., 2004, 2007), una zona que contiene neuronas selectivas a los números, tal y como ya había sido descrito previamente por A. Nieder y col. (2002, 2004) en el cerebro de monos. De esta manera, se reforzaba la idea que las neuronas del IPS fueran un promotor filogenético del sistema básico de procesamiento numérico.

Aunque durante la última década la mayoría de los estudios sobre la discalculia y las dificultades matemáticas se han centrado en la corteza parietal, y concretamente en el IPS, cada vez más autores describen funcionalidades aberrantes en otras áreas, así como entre conjuntos de redes cerebrales. La función del IPS como un punto de control, desde donde la información del procesamiento numérico se distribuye, está ampliamente aceptada. Su disfunción provoca una carencia en la habilidad de generar distintas respuestas neurales para problemas aritméticos de distinta complejidad. Sin embargo, los análisis de conectividad anatómica y fisiológica han proporcionado información sobre el tipo de procesamiento neural sustentado por regiones de la corteza parietal posterior (como el IPS y el AG), sugiriendo que en el trastorno de la discalculia, una disfunción de estas regiones está determinada por las distintas vías funcionales que unen estas subregiones a otras áreas del cerebro (Uddin et al., 2010).

Además, a pesar de que muchos autores han reportado actividad aberrante en otras áreas del cerebro, a menudo estas han quedado fuera de la discusión del artículo. Cabe también destacar que el IPS no solo tiene la función de soporte de la información

numérica, sino que también está implicado en la atención y la memoria episódica (Cabeza et al., 2008), el procesamiento espacial y temporal (Cabeza et al., 2008; Hubbard et al., 2005; Walsh, 2003) y el procesamiento de series ordinales (Fias et al., 2007; Kaufmann et al., 2009).

La Figura 3 esquematiza las principales redes relacionadas con los procesos neurocognitivos básicos implicados en el procesamiento aritmético. El flujo esquemático de la información es el siguiente: la corteza temporal inferior tiene la función de decodificación de la forma numérica y, junto con el IPS, ayuda a construir las representaciones visuoespaciales de las cantidades numéricas. Los sistemas de memoria procedimental y de trabajo anclados en circuitos frontoparietales, que involucran el IPS y el SMG en la corteza parietal, la corteza premotora (PMC, del inglés *premotor cortex*), el área motora suplementaria (SMA, del inglés *supplementary motor area*) y la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC, del inglés *dorsolateral prefrontal cortex*), junto con los ganglios basales, crean una jerarquía de representaciones a corto plazo que permite la manipulación de múltiples cantidades discretas de información procedimental durante varios segundos. Este sistema también subyace a otros sistemas de control cognitivo que optimizan el rendimiento al monitorizar o inhibir las respuestas no deseadas. Los sistemas de memoria episódica y semántica anclados en la corteza temporal medial, la corteza temporal anterior y el AG dentro de la corteza parietal, desempeñan un papel importante en la formación y generalización de la memoria a largo plazo, permitiendo el almacenamiento y la recuperación de la información de problemas numéricos. Finalmente, los procesos de control prefrontal anclados en la red de saliencia, que abarca la ínsula anterior (AI) y la corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC), guían y mantienen la atención al servicio de la resolución de problemas y la toma de decisiones (Fias et al., 2013; Menon, 2014).

Más escasos son los estudios que trabajan con población pediátrica con un diagnóstico de DD. En este sentido, N. Molko y col. (2003) observaron que los niños/as con discalculia presentaban una menor activación del IPS durante el procesamiento de magnitudes. Posteriormente, K. Kucian y col. (2006) realizaron un estudio con 18 niños con DD (usando los criterios diagnósticos de la CIE-10) y 20 niños control. Mediante fMRI, los autores concluyeron que los niños con DD mostraban una activación más débil

en casi toda la red neuronal dedicada al cálculo aproximado, incluyendo el IPS y la circunvolución frontal media e inferior (bilateral). Los autores sugirieron que el IPS izquierdo, el giro frontal inferior izquierdo y la circunvolución frontal media parecen jugar un papel crucial en el cálculo aproximado correcto. Contrariamente, no se encontraron diferencias entre los grupos para el cálculo exacto y la comparación de magnitudes, ya que el análisis reveló patrones parietales y prefrontales de activación similares en ambos grupos en estos tipos de tareas. Estudios posteriores, en cambio, han mostrado la alteración del funcionamiento del IPS en población pediátrica con discalculia en tareas de procesamiento de la magnitud (Kaufmann et al., 2009; Kucian et al., 2011; Mussolin et al., 2010), en tareas de memoria de trabajo espacial (Rotzer et al., 2009), en la resolución de problemas aritméticos (Ashkenazi et al., 2012), en la resolución de multiplicaciones simples (Berteletti et al., 2014) y en la resolución de sumas y de restas sencillas (Rosenberg-Lee et al., 2015). En un estudio longitudinal reciente, se ha sugerido que el desarrollo de las áreas del procesamiento numérico es más lento en niños con DD que en el resto de los niños y que ello conlleva la activación de otras regiones cerebrales a modo de compensación, especialmente regiones prefrontales (Kaufmann et al., 2009; Kucian et al., 2011; Mussolin et al., 2010; McCaskey et al., 2018).

Alteraciones en la conectividad funcional

El estudio de la conectividad funcional de la discalculia es relativamente reciente (de principios de la presente década) y escaso. De hecho, en nuestro conocimiento, solo se han publicado cinco artículos que examinen de manera directa las alteraciones de los patrones de conectividad funcional en imágenes de rsfMRI en el desarrollo de las habilidades matemáticas. El primero de ellos es el de K. Supekar y col. (2013), donde sus resultados evidenciaron que las diferencias en la morfometría y la conectividad de las regiones asociadas al aprendizaje y la memoria (concretamente entre el hipocampo y las áreas frontales y temporales) y no las regiones típicamente relacionadas con el procesamiento aritmético, eran un elemento predictor más robusto de la adquisición de habilidades matemáticas en niños. Dos años después, T. Evans y col. (2015) publicaron

un estudio longitudinal donde demostraron que los patrones de FC en estado de reposo entre el FFG, el IPS y las cortezas prefrontal y frontal eran predictores del aumento de las habilidades numéricas a lo largo de los seis años que duró el estudio. Curiosamente, ninguna de las medidas conductuales en matemáticas, coeficiente intelectual, lectura o memoria de trabajo pronosticaron el aumento de las habilidades numéricas de los niños. Este hecho dota de una mayor importancia los análisis de la FC como marcador en el trastorno de aprendizaje de las matemáticas. Precisamente es la misma reflexión realizada por D. Jolles y col. en el primero de sus dos artículos publicados en 2016 (Jolles et al., 2016a), donde consideran la posibilidad del uso de la FC del IPS como marcador fisiológico en el diagnóstico de las dificultades matemáticas. Esta posibilidad se reflejaba en la hiperconectividad aberrante mostrada en sus resultados por el IPS, en relación con la red frontoparietal bilateral. En su segundo artículo publicado ese mismo año (Jolles et al., 2016b), se investigó la plasticidad de los circuitos cerebrales asociada a una reeducación individualizada, focalizando su análisis en el IPS y el AG. Sus conclusiones muestran un incremento de la conectividad del IPS con áreas prefrontales y temporo-occipitales, además del hipocampo, relacionado este incremento con la reeducación intensiva recibida. Sin embargo, los resultados del AG no fueron predictivos de la mejoría observada en los sujetos de estudio. El estudio más reciente publicado hasta la fecha, en nuestro conocimiento, que focaliza su atención en la FC en las competencias aritméticas, es el realizado por G. Price y col. (2017). Sus resultados mostraron que mientras que la FC del IPS derecho con su homólogo contralateral estaba correlacionado positivamente con las habilidades aritméticas, la FC entre el IPS izquierdo y el polo temporal medial derecho, además de la FC entre el AG y el giro frontal superior izquierdos, estaban correlacionada negativamente con estas mismas competencias aritméticas. Según los autores, sus resultados sugieren que una FC interhemisférica robusta es importante para el desarrollo matemático.

Aunque los resultados de estos estudios han aportado un mayor conocimiento de la comunicación entre redes cerebrales, en general, y de la relación de éstas con el IPS, en particular, en el procesamiento matemático, aún quedan muchas cuestiones que clarificar, como por ejemplo la relación de el IPS con otras redes cerebrales, como la atencional o la lectora, y la relación de éstas con los procesos matemáticos.

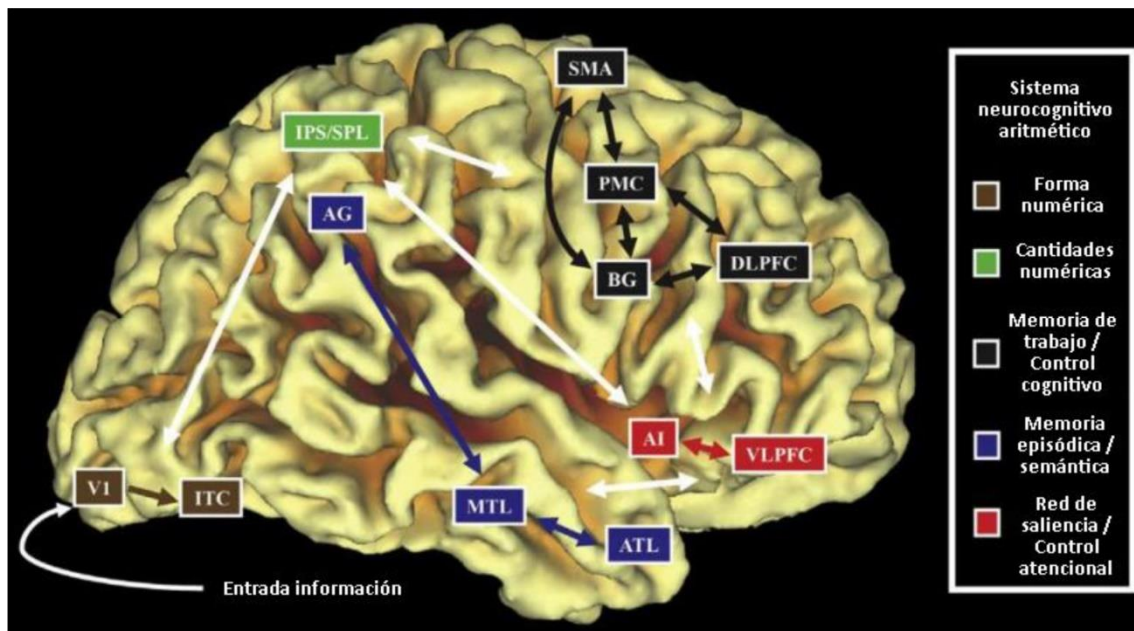


Figura 3. Esquema del sistema neurocognitivo y la comunicación entre las distintas redes implicadas en el procesamiento numérico. SMA: Área motora suplementaria; PMC: Corteza premotora; DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral; BG: Ganglios basales; IPS: Surco intraparietal; SPL: Lóbulo parietal superior; AG: Giro angular; MTL: Lóbulo temporal medio; ATL: Lóbulo temporal anterior; AI: Ínsula anterior; VLPFC: Corteza prefrontal ventrolateral; ITC: Corteza temporal inferior; VI: Área visual 1. Modificada de V. Menon (2014).

Como se comentará más adelante, varios estudios recientes han reforzado esta visión heterogénea de la discalculia (Landerl et al., 2013; Rubinsten and Henik, 2009). Además, el hecho de que tenga una alta comorbilidad con otros trastornos del aprendizaje como la dislexia (Ashkenazi et al., 2013) o el TDAH (Shalev et al., 2000), hace que la idea de la naturaleza heterogénea de la discalculia se adapte mejor a las teorías que la describen como consecuencia de una alteración en distintos procesos cognitivos (Geary et al., 2017), incluyendo la memoria de trabajo verbal y visoespacial (Bull et al., 2008; Geary, 1993; Nemni et al., 2016; Passolunghi and Lanfranchi, 2010; Soltész et al., 2010; Swanson et al., 2008) y los procesos atencionales (Ashkenazi and Henik, 2010). Se ha demostrado que el rendimiento en tareas que requieran el reclutamiento de la memoria de trabajo está íntimamente correlacionado con el rendimiento matemático (Bull et al., 2008; Geary et al., 2012; Nemni et al., 2016; Passolunghi and Siegel, 2004; Szucs et al., 2013). Estudios conductuales sugieren que la contribución de la memoria de trabajo al rendimiento matemático reside en el mantenimiento de resultados intermedios de los procedimientos aritméticos para la resolución de cálculos complejos

(G. Hitch, 1978), más allá que de una mera capacidad de almacenamiento temporal. Sin embargo, pocos investigadores han dedicado sus esfuerzos para desentrañar los detalles que envuelven la influencia de la memoria de trabajo en el procesamiento numérico. Además, algunos estudios (van Dijck et al., 2009, 2014) han demostrado que la memoria de trabajo es el nexo entre los números y el espacio. Algunos autores se aventuran a hipotetizar que la activación del IPS no puede ser considerada simplemente como un reflejo de la representación numérica pasiva, sino que refleja procesos dinámicos de la memoria de trabajo (Bachot et al., 2005; Fias et al., 2013; van Dijck and Fias, 2011). Aunque no hay un acuerdo definitivo en la comunidad científica sobre las áreas cerebrales que sustentan este tipo de procesamiento, sí que hay poca duda sobre la necesidad de que la integridad funcional y estructural de la corteza prefrontal (Goldman-Rakic, 1995) debe ser óptima para un correcto mantenimiento y manipulación de la información a corto plazo (Biswal et al., 2010; Butters and Pandya, 1969; Smallwood et al., 2013; Stamm, 1969).

También parece claro que otras áreas contribuyen a la estabilidad y funcionamiento de la memoria de trabajo (Pasternak and Greenlee, 2005; Postle, 2015), especialmente las áreas de la corteza temporal (Axmacher et al., 2007; Miller et al., 1993; Zaksas and Pasternak, 2006) y parietal (Collete et al., 2005; Koenigs et al., 2009). Adicionalmente, algunos estudios han demostrado la implicación del pCC y el precuneus durante tareas de selección de elementos (Bledowski et al., 2009). Por otra parte, se ha demostrado que la memoria de trabajo visoespacial tiene una fuerte relación con el rendimiento matemático (Nemmi et al., 2016; Camos, 2008; McLean and Hitch, 1999; Rosselli et al., 2006; Siegel and Ryan, 1989). En este sentido, el rendimiento de memoria de trabajo visoespacial (Bull et al., 2008) y la actividad cerebral durante una tarea de memoria de trabajo visoespacial (Dumontheil and Klingberg, 2012) puede predecir los logros matemáticos al menos dos años en adelante. Mas allá de esta relación, varios estudios han mostrado que la DD está asociada con déficits en la memoria de trabajo visoespacial, lo que sugiere que, a diferencia de sus compañeros con un desarrollo típico, los niños y niñas con dificultades matemáticas no usan los recursos de memoria de trabajo visoespacial de manera adecuada durante la resolución de problemas aritméticos (Rotzer et al., 2009; Ashkenazi et al., 2013). Esta relación entre las

dificultades matemáticas y el procesamiento visoespacial también se encontró estudiando los efectos de la reeducación. En este sentido, se demostró que la combinación del entrenamiento de memoria de trabajo visoespacial y de línea numérica, incrementaba el rendimiento matemático (Nemmi et al., 2016), siendo la combinación de ambas estrategias más efectiva que cada estrategia de manera individual. Este estudio también puntualizó que la efectividad de la reeducación dependía del nivel base mostrado previamente por los sujetos en memoria de trabajo.

Tomados en conjunto, estos resultados recurrentes evidencian la implicación del conjunto de áreas que abarca el precuneus, el pCC, las áreas alrededor del IPS y el AG, y la zona del lóbulo temporal, como críticas en el procesamiento numérico.

La cuestión de cómo conciliar la homogeneidad que se espera de un *single core deficit* (haciendo referencia a la afectación de un núcleo de procesamiento central que impide el correcto flujo de información) con la heterogeneidad descrita en numerosos estudios ha ido calando progresivamente en los investigadores, buscando áreas e interacciones afectadas más allá de la zona del IPS. Este sesgo debido al enfoque restringido de las áreas relacionadas con el procesamiento numérico ha hecho que muchos estudios se centraran en medir la precisión de la representación numérica, y relacionándola con el rendimiento en las matemáticas, ignorando en gran medida que estas mismas representaciones son difíciles de medir independientemente de los procesos de atención y toma de decisiones participantes en este tipo de tareas específicas. Como ejemplo de este hecho, se ha visto que las mediciones de precisión se ven afectadas por los procesos atencionales en una tarea de mapeado de línea numérica (Anobile et al., 2012), y por mecanismos de decisión en una tarea de comparación numérica (Szűcs et al., 2009; Van Opstal and Verguts, 2011). Otra de las investigaciones que refuerza la naturaleza multicomponente de la discalculia es la realizada por M. Rosenberg-Lee (2011), donde mostró que la trayectoria del desarrollo neurológico en el aprendizaje está acompañada de cambios en la composición y conectividad de las redes neurales, abarcando más allá de la zona parietal. Es precisamente el propio L. Michels (2018) el que comenta este hecho, afirmando que *“es conocido que los cambios funcionales en la discalculia afectan a múltiples redes cerebrales distribuidas que incluyen diferentes subáreas de la corteza frontal y parietal, pero también áreas en la*

corteza temporo-occipital ventral y regiones subcorticales" (Ashkenazi et al., 2012; Kaufmann et al., 2011; Kucian and von Aster, 2015; Mussolin et al., 2010).

La demostración por parte de los últimos estudios de neuroimagen de la implicación de múltiples sistemas funcionales cerebrales que contribuyen al rendimiento matemático y al desarrollo de habilidades, aún no permite conocer el modo en que estos procesos neurocognitivos están (muy probablemente) implicados en la maduración de estos sistemas neurales, y cómo un desarrollo anormal afecta a las habilidades numéricas.

1.3.6. Reeducción

En los últimos años, se han validado varios programas de reeducación digital como herramientas de remediación para tratar la discalculia. La principal ventaja de usar programas digitales es que el nivel se adapta a las necesidades individuales de cada caso (Räsänen et al., 2009). Sin embargo, hasta la fecha, el conocimiento de los efectos de las intervenciones sobre las dificultades numéricas y la plasticidad cerebral siguen siendo limitados (Iuculano et al., 2015; Kucian et al., 2011; Michels et al., 2018; Nemmi et al., 2016).

Por ejemplo, el programa "*The Number Race*" (Wilson et al., 2006a, 2006b), se desarrolló como sistema de reeducación para niños con discalculia, y permite entrenar diferentes aspectos del procesamiento y cálculo de números, como las comparaciones numéricas. Este programa se ha mostrado útil para reeducar ciertos aspectos del procesamiento numérico, como la comparación de números y la realización de cálculos simples. Del mismo modo, el programa "*Rescue Calculator*", desarrollado para entrenar la línea numérica mental, ha cosechado mejoras en las dificultades numéricas asociadas a la discalculia después de un breve e intenso período de entrenamiento, induciendo cambios a nivel de actividad cerebral (Kucian et al., 2011), y facilitando la disminución de la hiperconectividad anómala del IPS (Michels et al., 2018).

En la actualidad, queda aún por esclarecer qué regiones forman parte de las redes neurales de la lectura y del procesamiento numérico y cuál es la dinámica para

los distintos procesos de estas funciones. Asimismo, también hacen falta más estudios centrados en cómo interaccionan estas diferentes redes entre sí y con otras redes neuronales implicadas en otras funciones cognitivas. El desarrollo y la aplicación de nuevas técnicas de análisis de neuroimagen puede favorecer otra manera de acercarse al funcionamiento cerebral.

1.4. Imagen por resonancia magnética funcional

1.4.1. Principios físicos

La resonancia magnética nuclear (NMR, del inglés *nuclear magnetic resonance*) se define como el proceso físico que se produce cuando los átomos de un material absorben energía al ser sometidos a ciertas frecuencias de un campo magnético.

El mérito de su descubrimiento fue del físico estadounidense de origen polaco, Isidor Isaac Rabi, al describir en 1938 como el núcleo atómico puede ser inducido a voltear su principal orientación magnética mediante un campo magnético oscilante (Rabi et al., 1938). Su equipo midió las propiedades magnéticas de varios núcleos, incluyendo el hidrógeno, el deuterio y el litio, basándose en las ideas que el físico alemán C. Gorter expuso en 1936. Sin embargo, no fue hasta 1946 cuando este fenómeno fue observado por los físicos F. Bloch y E. Purcel, independientemente el uno del otro, demostrando la existencia de la NMR en la materia condensada (agua y parafina, respectivamente) (Figura 4). Ambos experimentos fueron galardonados con el premio nobel de física (1944 y 1952, respectivamente) (Ramsey, 1999).

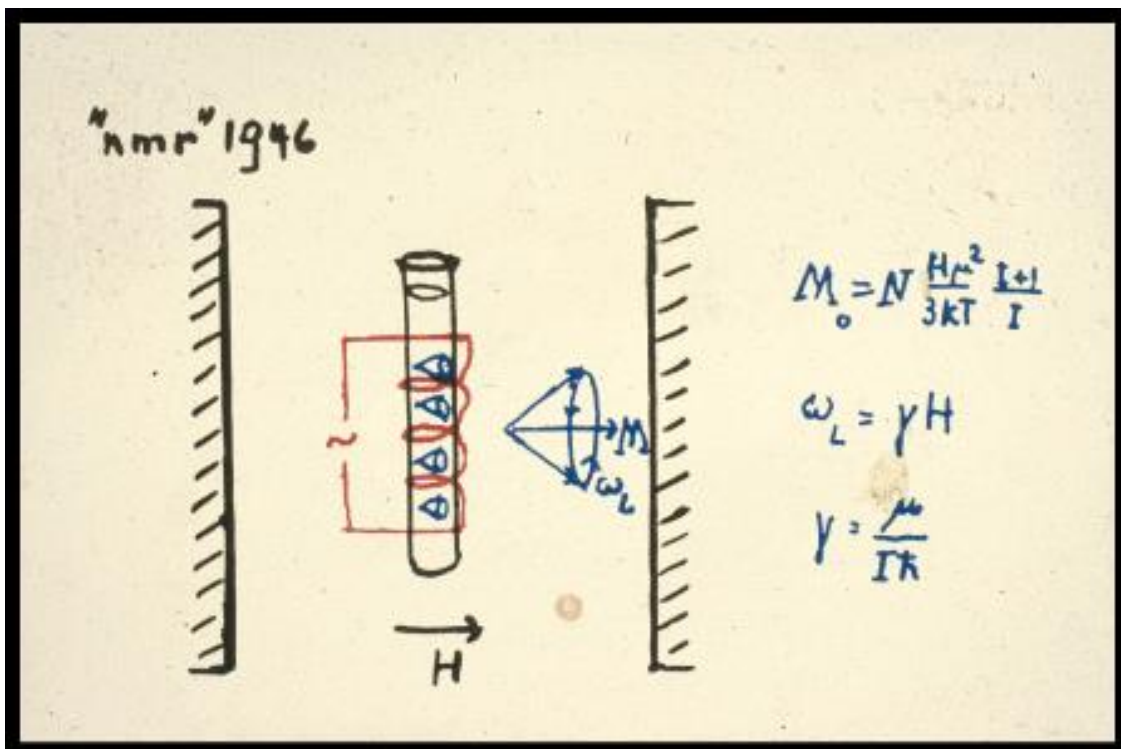


Figura 4. Página del libro de notas de F. Bloch donde se muestra la teoría en la que basó su experimento (nótense las manchas de café). Imagen original (Fuente original: www.mriquestions.com/who-discovered-nmr.html)

La NMR se usa para calcular los momentos magnéticos nucleares, que es el comportamiento magnético característico de un núcleo atómico específico. Es un fenómeno físico en el que los núcleos situados en un campo magnético estático fuerte se ven perturbados por un campo magnético oscilante más débil, respondiendo con la producción de una señal electromagnética con una frecuencia característica del campo magnético del núcleo. Este proceso ocurre cerca del estado de resonancia, cuando la frecuencia de oscilación coincide con la frecuencia intrínseca de los núcleos, lo que depende de la fuerza del campo magnético estático, el entorno químico y las propiedades magnéticas del isótopo involucrado. Sin embargo, debido a que estos valores están significativamente modificados por el entorno químico inmediato, las mediciones de la NMR proporcionan información sobre la estructura molecular de este entorno. Al aplicar un campo magnético a una molécula, se inducen momentos magnéticos electrónicos de sentido contrario al campo aplicado que lo "apantallan" ligeramente, es decir, generan un campo magnético que se opone al aplicado. El grado de apantallamiento depende de los electrones que rodean cada núcleo. Según el

apantallamiento que experimenta cada protón su frecuencia de resonancia es ligeramente distinta, generando diferentes señales de NMR (Figura 5).

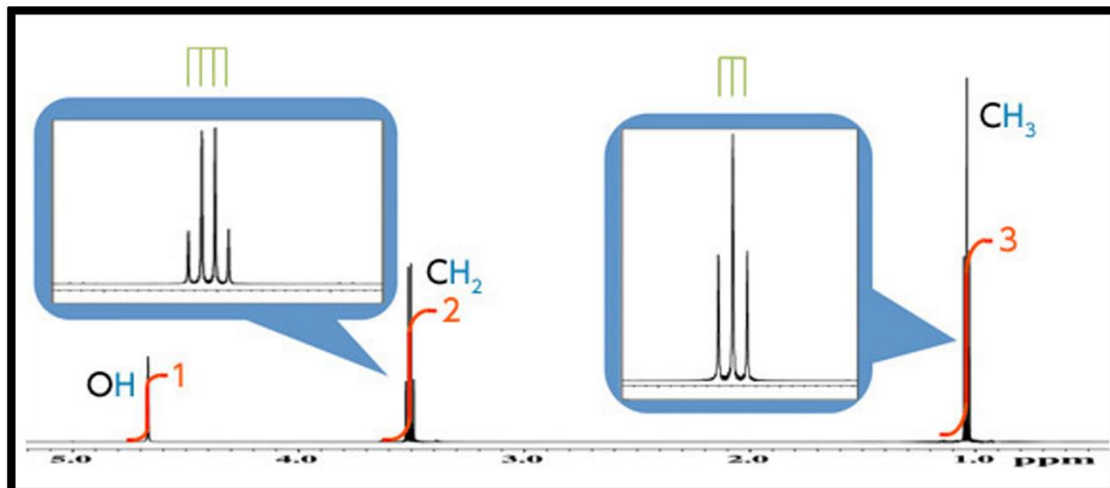


Figura 5. Espectro de NMR de los núcleos de hidrógeno del etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Imagen modificada (Fuente: www.jeol.co.jp/en/products/nmr/basics.html).

Específicamente, la NMR se sustenta en 3 principios físicos:

- **Magnetización de equilibrio:** los momentos magnéticos de todos los elementos que contienen un número impar de protones y/o neutrones tienen un momento magnético nuclear y un momento angular intrínseco (espín), o dicho en otras palabras, poseen un espín nuclear distinto a cero. Dentro de un campo magnético (B_0), se destacan más núcleos alineados con el campo magnético (de manera paralela, derivado de un estado de baja energía) que los núcleos alineados en contra del campo magnético (de manera antiparalela, o estado de alta energía). Debido a este pequeño exceso de espines paralelos, la magnetización neta (o magnetización macroscópica) tiene un componente longitudinal (a lo largo del eje Z) alineado con el eje de la magnetización B_0 , creándose una magnetización neta M_0 .
- **Precesión:** si la magnetización neta M_0 se aleja de la alineación con el eje B_0 , por ejemplo, mediante un pulso de radiofrecuencia (RF), realizará un movimiento de

precesión (movimiento circular rotatorio) alrededor del eje B0, con una frecuencia específica para cada elemento químico. Este movimiento de precesión describirá 2 componentes de magnetización: el componente longitudinal a lo largo del eje B0, y el componente de la rotación transversal perpendicular a B0. Este componente rotatorio origina un campo magnético oscilante que induce una corriente en una bobina cercana.

- **Relajación:** tras el pulso magnético, la magnetización transversal giratoria decae exponencialmente a 0 con una constante de tiempo T2. Al mismo tiempo, el componente de la magnetización longitudinal se recupera exponencialmente hacia su equilibrio con una constante de tiempo T1.

El movimiento de precesión resulta de la interacción del momento angular magnético neto (M0) y el campo magnético (B0), definido como el producto vectorial cruzado $\tau = M \times B$. La dirección de τ es perpendicular a M y B según la regla de la mano derecha (Figura 6).

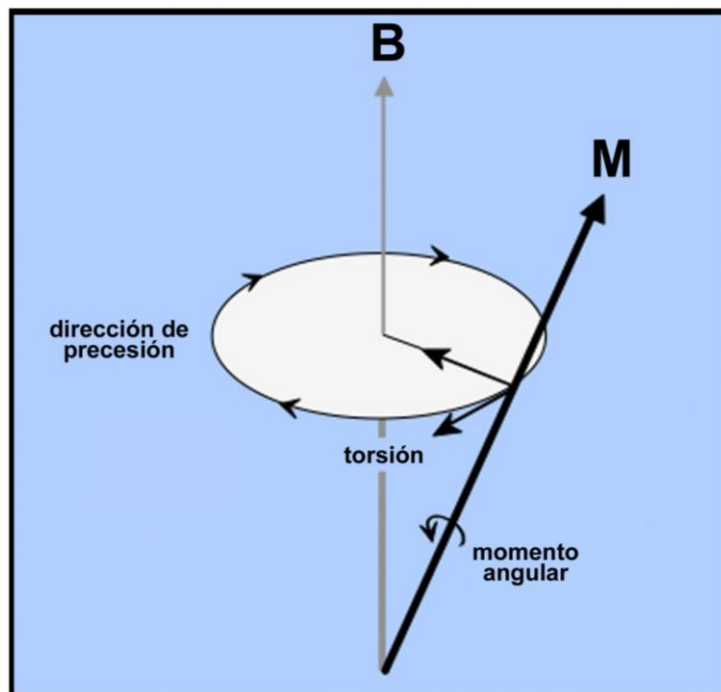


Figura 6. El giro de torsión resulta de la interacción del momento angular magnético neto (M) y el campo magnético (B). La dirección de la torsión es perpendicular a M y B. Esta torsión causa que M realice un movimiento de precesión alrededor de B. Imagen modificada (Fuente: www.mriquestions.com/bloch-equations.html).

En resumen, cuando un elemento con número atómico impar, como por ejemplo el átomo de hidrógeno, se somete a un campo magnético potente y homogéneo, su núcleo se alinea a lo largo del eje B₀ este campo magnético (magnetización de equilibrio). Si se somete entonces este elemento a un campo de magnetización transversal de radiofrecuencia a una frecuencia resonante específica, una parte de la energía transportada por la onda electromagnética es absorbida por el elemento (precesión). Esta magnetización genera un flujo magnético variable en el tiempo que induce la oscilación del voltaje a una frecuencia específica. Cuando cesa la onda electromagnética, los núcleos implicados tienden a retornar a su posición original, liberando entonces la energía que habían absorbido en forma de ondas de radio (relajación). La señal detectada por la bobina de detección cercana es el voltaje de oscilación inducido por la disminución de esta oscilación en el tiempo. Esta disminución de la oscilación, llamada *free induction decay*, decae más rápidamente de lo esperado para T₂ debido a las inhomogeneidades del medio en que se encuentre el átomo, y esta constante de relajación es descrita como T₂*.

El enfoque para la imagen por resonancia magnética es la medición de la señal de NMR emitida durante la relajación, en presencia de gradientes de campo magnético lineal rápidamente ajustables, que crean pequeñas variaciones de campo bien controladas. La brecha tecnológica clave entre NMR y la fMRI fue el desarrollo de métodos de imagen de disparo único (*Single-shot imaging*) que permitieron recopilar todos los datos necesarios para crear una imagen en unas pocas decenas de milisegundos después de una sola excitación de radiofrecuencia. De manera aproximada, podemos definir la imagen de NMR como una instantánea de la magnetización transversal en un momento particular, después del pulso de radiofrecuencia que creó inicialmente la magnetización transversal. Esta señal detectada requiere de un proceso matemático denominado transformación de Fourier para ser convertida en un gradiente de intensidad de señal. La transformación de Fourier se utiliza para convertir la información de la frecuencia contenida en la señal emitida desde cada ubicación en el plano de la imagen a los niveles de intensidad correspondientes, que luego se muestran como sombras de gris en una matriz de píxeles.

En el apartado “Anexos”, se ha facilitado una tabla donde se definen algunos de los términos más importantes en el campo de la NMR (Tabla sup. 1)

1.4.2. El cerebro en imágenes

Fue a principios de los años 90 cuando se implantó ampliamente el uso clínico de la NMR como método de análisis de la estructura cerebral, desplazando gradualmente el uso de la tomografía computarizada (ya que era más segura, al no requerir radiación ionizante para la obtención de las imágenes). Esta gran expansión fue posible gracias al desarrollo unos años antes de la imagen de ecografía planar (EPI, del inglés *echo planar imaging*). Así, aunque la EPI puede parecer un desarrollo reciente, la técnica se encuentra entre los métodos más antiguos de localización espacial en MRI, descrita por primera vez por el físico inglés P. Mansfield en 1977. La ecografía planar se refiere a una secuencia en la que se recopilan datos de todo el espacio (k) para un plano en 2 dimensiones completo después de un solo pulso de excitación de radiofrecuencia. Esto hace posible obtener cortes individuales en un marco de tiempo de 50-100 ms, minimizando así los efectos del movimiento del paciente. El grupo de Mansfield produjo en 1981 las primeras imágenes EPI biológicas de un corazón de conejo que latía (Ordidje et al., 1981) y de un corazón humano infantil en 1983 (Rzedzian et al., 1983). Más recientemente, el término se ha ampliado para incluir cualquier secuencia de eco de gradiente rápido o eco de espín en la que el espacio k (definido como la transformación de Fourier de la imagen de resonancia magnética detectada) es atravesada en una o en un número reducido de excitaciones. En el léxico moderno, éstas se denominan EPI de disparo único y EPI de disparo múltiple, respectivamente. Esta técnica no comenzó a estar disponible en los sistemas para la adquisición de imágenes humanas hasta principios de 1990. La ventaja clave de EPI, aparte de ser lo suficientemente rápida como para evitar los artefactos debidos al movimiento del paciente, es que tiene una alta relación señal-ruido (SNR, del inglés *signal-to-noise ratio*), definida como una medida que compara el nivel de la señal deseada con el nivel de ruido de fondo (Welvaert and Rosseel, 2013).

Cuando se escanea el cerebro, se realiza una medición de un volumen medio de 1350cm^3 (Beals et al., 1984). Una adquisición estándar es un conjunto de series de imágenes en 2 dimensiones en la que el pulso de RF es aplicado y limitado a un corte; una vez se ha obtenido toda la información del espacio k de ese corte, otro pulso es aplicado al siguiente corte, y así sucesivamente hasta obtener una imagen en 3 dimensiones del cerebro o la zona de interés. Después de aproximadamente 3 segundos, el primer corte es adquirido de nuevo, y así sucesivamente. Aunque existen metodologías de adquisición en 3 dimensiones completas, la mayoría de los estudios de fMRI utilizan el enfoque de multicorte en 2 dimensiones (2D multi-slice). Durante los últimos años, el desafío clave en el campo de la fMRI es la mejora de los conflictos en la resolución temporal y espacial entre sí, ya que, en otras palabras, aumentar la resolución espacial significa que más espacio k debe muestrearse, y eso lleva más tiempo.

Algunas de las innovaciones se han centrado en la mejora de ambas unidades de resolución a través de la introducción de múltiples bobinas de recepción más pequeñas (bobinas de múltiples canales), también conocidas como imágenes paralelas, donde las señales de RMN se graban simultáneamente con múltiples bobinas y receptores. Esta técnica limita los puntos del espacio k que deben muestrearse para cada imagen, reduciendo el tiempo de muestreo de la imagen sin sacrificar la resolución espacial. Otro enfoque para este tipo de mejora es la técnica multibanda, que permite adquirir varios cortes 2D ampliamente separados al mismo tiempo, mediante el uso de diferentes patrones de sensibilidad de la bobina (Moeller et al., 2010). Este objetivo básico de aumentar la resolución espacial con un menor tiempo de adquisición choca con otro problema: la reducción del SNR. El desarrollo de imágenes ultrarrápidas trata de lidiar con este problema mediante el uso en campos magnéticos más fuertes, donde la fuerza intrínseca de la señal de RMN aumenta debido a que la magnetización de equilibrio aumenta en proporción a B_0 . A pesar de que los escáneres más utilizados en la investigación de fMRI en humanos son los sistemas de 3 Teslas, empiezan a utilizarse sistemas de 7 Teslas, además de experimentar con otros de 9.4 T (Keith et al., 2019; Vaughan et al., 2006).

1.4.3. La señal BOLD

Aunque fue el fisiologista A. Mosso (1881) quien inventó, con la denominación de “equilibrio de la circulación humana” (*human circulation balance*), la considerada primera metodología que podía medir de forma no invasiva la redistribución de la sangre durante la actividad emocional e intelectual (Figura 7), fueron los trabajos del fisiólogo Charles Roy y el neurofisiólogo Charles Sherrington quienes vincularon por primera vez la función cerebral a su flujo sanguíneo en 1890 (Roy and Sherrington, 1890). Pero fue el posterior descubrimiento de los químicos Linus Pauling y Charles Coryell en 1936 (Pauling and Coryell, 1936) de que la sangre rica en oxígeno (oxihemoglobina) era repelida débilmente por los campos magnéticos, mientras que, por el contrario, la sangre pobre en oxígeno (desoxihemoglobina) era atraída hacia estos campos magnéticos, lo que resolvió el problema de cómo medir el flujo sanguíneo. Estos trabajos fueron la base para el primer acercamiento a la medición de los cambios de oxigenación de la sangre a través de los cambios de señal en las imágenes de RM, presentado por S. Ogawa y col. en 1990 (Ogawa et al., 1990; Buxton, 2013), al que denominaron contraste BOLD (del inglés *blood oxygen level dependent*).

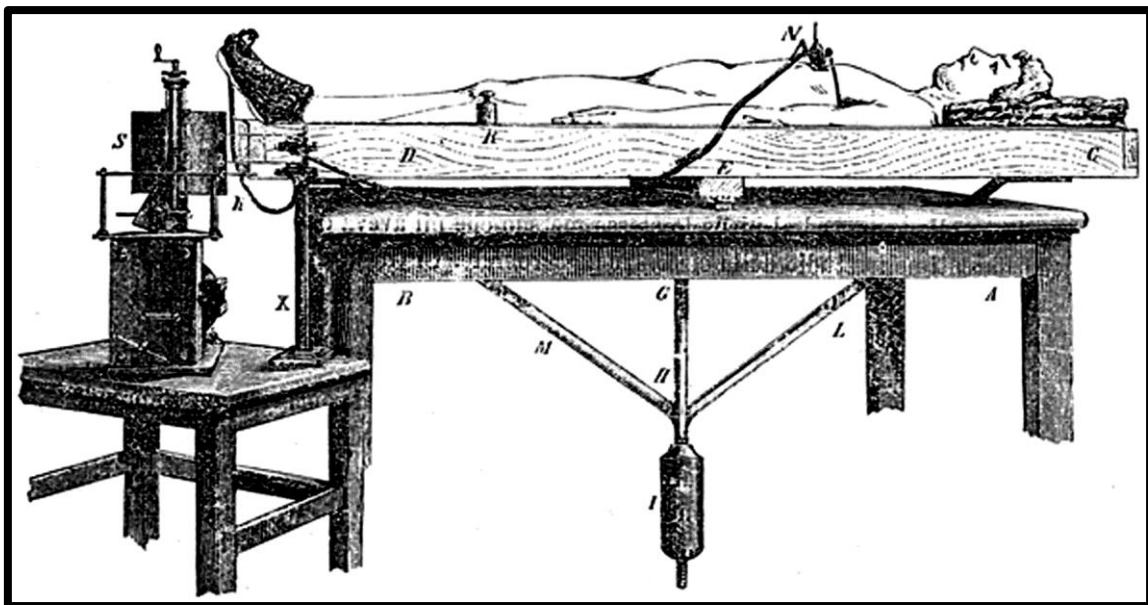


Figura 7. El "equilibrio de la circulación humana" de A. Mosso, utilizado para medir la actividad cerebral durante el reposo y los estados cognitivos. A y B = mesa de madera con tres aberturas en su parte superior; C y D = cama basculante; E = pivote con fulcro de cuchilla de acero; G y H = varilla de hierro de 1 m de largo con el contrapeso; I = contrapeso de hierro fundido con regulación de tornillo; M y L = dos barras de refuerzo de hierro; N = neumógrafo neumático; R = peso equilibrante; S = quimógrafo; X = soporte vertical para transductores gráficos. Dibujo original de Angelo Mosso, modificado y adaptado de Sandrone et al., 2014).

Su estudio mostró que, mediante la imagen de resonancia magnética, era posible observar la heterogeneidad de los campos magnéticos de los vasos sanguíneos y de sus tejidos circundantes. Usando una rata como modelo experimental, vieron que cuando se le hacía inhalar una mezcla de gas que contenía un 10% de CO₂, la señal magnética se reducía cerca de los vasos sanguíneos. Fisiológicamente, este incremento en el porcentaje de CO₂ respirado se traduce en un aumento del flujo sanguíneo cerebral, reduciendo el metabolismo del oxígeno. Este efecto clave ocurre cuando la llamada fracción de extracción de oxígeno (OEF, del inglés *oxygen extraction fraction*) (definida como la fracción de O₂, transportado por un elemento de la sangre, absorbido durante el paso de este a través de los capilares sanguíneos) se reduce por el incremento de CO₂ durante la respiración. Ocurre entonces que la sangre venosa se vuelve más oxigenada y la cantidad total de desoxihemoglobina se reduce. Esta primera aproximación a la detección de los cambios en la oxigenación sanguínea cerebral fue descrita por S. Ogawa (Ogawa et al., 1992) y K. Kwong (Kwong et al., 1992), en sendos trabajos independientes, demostrando que estos cambios se producen igualmente en la fisiología normal asociada a los cambios en la actividad neuronal.

El trabajo de S. Ogawa mostró como, mediante estimulación visual, se incrementaba la magnitud de la señal de los protones de agua en la corteza visual primaria. En su artículo afirmaba que *“estos cambios intrínsecos de la señal son consistentes con la idea de la que la activación neural incrementa el flujo sanguíneo regional, además de la oxigenación de la sangre venosa”*. Paralelamente, K. Kwong además de observar estos mismos cambios con una metodología parecida, usó una tarea de presión en la mano para visualizar los cambios de activación en el área motora primaria.

Este descubrimiento se considera el nacimiento de la fMRI como herramienta para la investigación de los patrones de actividad en el cerebro. El efecto BOLD relacionado con la actividad neural “surge” debido a una propiedad de la hemoglobina, la molécula que forma parte de los glóbulos rojos encargada del transporte del oxígeno. Esta molécula tiene la propiedad de cambiar sutilmente sus propiedades magnéticas

cuando cede el oxígeno, pasando a ser denominada desoxihemoglobina en lugar de oxihemoglobina (Figura 8).

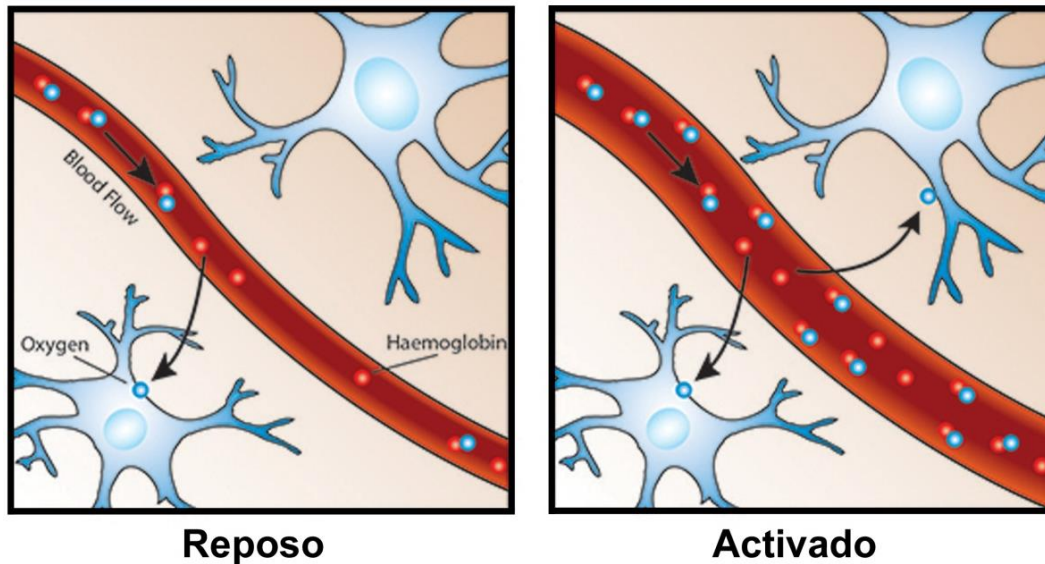


Figura 8. Diferencias en la respuesta hemodinámica entre regiones cerebrales activas e inactivas (Modificado de Oxford Sparks, 2013).

A diferencia de la oxihemoglobina, que es diamagnética (débilmente repelida por los campos magnéticos), la desoxihemoglobina es paramagnética (débilmente atraída por los campos magnéticos). De esta manera, las variaciones en la ratio oxi/desoxihemoglobina inducen cambios en la susceptibilidad magnética de la sangre (Balliveau et al., 1992; Pauling and Coryell, 1936). Deteniéndonos en la definición de ambos estados de la hemoglobina, un material es llamado diamagneto cuando sus pares de electrones, sometidos a un campo magnético externo se mueven de forma que el campo magnético que generan se opone a ese campo externo. Todos los materiales experimentan una cierta contribución diamagnética, con independencia de que tengan lugar o no otros fenómenos que puedan dominar su comportamiento magnético. Este sería el caso del paramagnetismo. Se denomina a un material o sustancia como paramagneto cuando sus electrones desparejados son efectivamente independientes entre sí. Entonces, sus momentos magnéticos se alinean progresivamente con campos intensos, y se desordenan espontáneamente al disminuir

la intensidad del campo o al aumentar la temperatura, en una competencia termodinámica entre energía y entropía.

Esta diferencia de susceptibilidad magnética entre la sangre oxigenada y la desoxigenada crea distorsiones en el campo magnético local entre los vasos sanguíneos y los tejidos circundantes, haciendo decrecer la señal magnética recibida. Esta diferencia es suficiente para que un escáner 3T pueda identificar una disminución de aproximadamente un 10% en la señal de RM del estado basal en relación con la señal que habría sin la presencia de desoxihemoglobina (Buxton, 2013).

Aunque la base de la señal de resonancia magnética es su sensibilidad a los cambios del OEF, este fenómeno por sí solo no ofrece necesariamente una base experimental útil, ya que no está demostrado que los cambios en el OEF estén correlacionados con cambios fisiológicos. Como ejemplo de este hecho, se ha demostrado que los cambios paralelos en el flujo sanguíneo cerebral (CBF, del inglés *cerebral blood flow*) y la tasa metabólica cerebral de oxígeno (CMRO₂, del inglés *cerebral metabolic rate of oxygen*) dejarían la OEF sin cambio.

Sin embargo, cuando un área del cerebro se activa, el CBF se incrementa mucho más que la tasa metabólica de oxígeno (Fox and Raichle, 1986). Este hecho lleva a una reducción del OEF debido a que la sangre venosa está más oxigenada, a pesar del aumento de la tasa metabólica del oxígeno, porque el flujo de sangre ha aumentado más, debido a este excedente entre el oxígeno circundante y el consumido. Este fenómeno produce el efecto BOLD, definido como el incremento local de la señal de resonancia magnética debido a la reducción en el OEF durante el incremento de actividad neural. Aun así, la complejidad de la señal BOLD-fMRI hace que aún existan lagunas a la hora de poder ofrecer una interpretación fisiológica exacta.

La relación entre la actividad neuronal y la señal BOLD se describe mediante la función de respuesta hemodinámica (HRF, del inglés *Haemodynamic response function*). La HRF describe cómo la hemodinámica (es decir, el flujo sanguíneo) se ve afectada por las demandas metabólicas relacionadas con la actividad neuronal (Figura 9). Debido a que la señal BOLD se basa en el flujo sanguíneo, el inicio de la actividad neuronal se retrasa debido al período que tarda la sangre en fluir dentro y fuera del vóxel (unidad

cúbica que compone un objeto tridimensional, en nuestro caso el cerebro). La señal BOLD generalmente alcanza un máximo de 4 a 6 segundos después del inicio de la actividad neuronal, después de lo cual disminuye de nuevo hacia la línea base, incluso disminuyendo la amplitud de la línea base alrededor de 8 a 12 segundos después del inicio. Se cree que este subimpulso es causado por un metabolismo neuronal continuo que consume en exceso el suministro inicial de oxígeno al vóxel a niveles por debajo del basal. Si no hay actividad neuronal adicional, la señal BOLD (después de aproximadamente 20 segundos) vuelve eventualmente a los niveles basales.

Sin embargo, la señal BOLD muestra un cierto grado de linealidad, por lo que es posible separar la HRF producida por eventos que están separados por menos de 10 segundos, a pesar de que las HRF se superpongan (Lindquist et al., 2009). Sin embargo, dicha superposición introduce una incertidumbre adicional, ya que la naturaleza de esta linealidad se vuelve tenue a medida que el tiempo entre eventos se reduce a unos pocos segundos.

Aunque la fMRI es una de las técnicas más ampliamente utilizadas, no es la única metodología de MRI sensible a los cambios locales durante la activación cerebral. El siguiente apartado desgana algunos de estos métodos alternativos, y la variable fisiológica de medición.

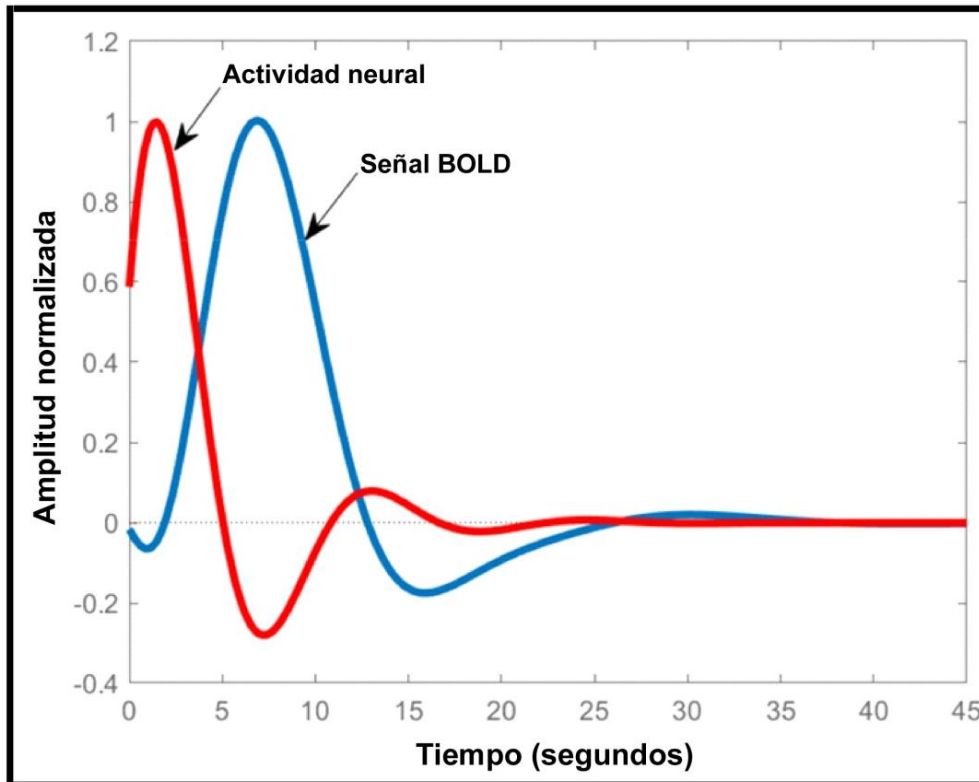


Figura 9. Respuesta normalizada al impulso de la señal BOLD y la actividad neural correspondiente. Existe una correspondencia de los puntos críticos para la respuesta oscilatoria de la función neural y la reactividad metabólica, incluida la caída inicial, el pico y el subimpulso posterior. Por esta razón, la señal BOLD se considera una representación correlacionada de la respuesta neural subyacente. Imagen modificada de C. Schaper (2019).

1.4.4. Otras técnicas de neuroimagen

Poner en contexto la fMRI mediante su clasificación con otras técnicas de medida de la actividad cerebral puede ayudar a una mejor perspectiva de su proceder. En este caso, la lectura directa de las señales electromagnéticas asociadas directamente a la señal neural, o en cambio, aquellas asociadas con los cambios fisiológicos del cerebro, como el flujo sanguíneo o el metabolismo.

En el primer caso, la detección de las señales eléctricas asociadas a la actividad neural ofrece una baja resolución espacial debido a la distancia existente entre la fuente de estas señales eléctricas y su punto de medición. La medida de los potenciales relacionados con eventos (ERP, del inglés *event related potentials*), como son los métodos de electroencefalografía (EEG) y de la magnetoencefalografía (MEG), registra los potenciales eléctricos fluctuantes en el cuero cabelludo o los campos magnéticos

existentes cerca de la cabeza, respectivamente, mediante la colocación de electrodos en la cabeza del paciente, permitiendo así la estimación del origen de la actividad neural asociada. Aunque la manera de tener una mejor detección sería la colocación de los electrodos directamente en el cerebro, ello es una invasividad sólo admitida en situaciones muy concretas, impidiendo su uso generalizado.

Por otro lado, el análisis alternativo a esta lectura directa de la señal neural consiste en la medición de los cambios en el flujo sanguíneo y la actividad metabólica asociados a los cambios en la actividad neural, permitiendo una mejor precisión en la ubicación de las áreas de actividad. El primer método en medir estos cambios fue la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*) (Price, 2012). Esta técnica requiere que el paciente reciba una pequeña inyección de material radioactivo (típicamente un marcador de azúcar llamado fluorodesoxiglucosa) en el torrente sanguíneo. El material radioactivo se transporta a todo el cuerpo, incluido el cerebro. La desintegración de este material radioactivo provoca la producción de rayos gamma, que son una forma de radiación electromagnética de mayor energía que los rayos X. Las áreas del cerebro que controlan los mayores volúmenes de sangre producen la mayor cantidad de rayos gamma, y son estas áreas las que se identifican mediante la exploración PET. Este sistema no solo identifica las áreas activas del cerebro, sino que también mide el grado de actividad, el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo, el uso de oxígeno, el pH del tejido (acidez), el metabolismo de la glucosa (azúcar) y la actividad de los medicamentos. La utilización de la técnica PET ha ayudado a comprender mejor la relación entre la actividad neuronal, el metabolismo energético y el flujo sanguíneo. Actualmente, la fMRI tiene una mejor resolución espacial y temporal que la PET, además de evitar los riesgos de la radiación ionizante, aunque la técnica PET aún desempeña un papel importante en aplicaciones clínicas (Chen and Glove, 2015).

Como se puede observar en la Tabla 1, uno de los puntos más destacados del PET es su capacidad para medir claramente las variables fisiológicas definidas. La señal BOLD, sin embargo, no es un reflejo nítido de esas variables fisiológicas, sino que se basa principalmente al cambio en la concentración local de desoxihemoglobina, que depende de los cambios combinados de CBF, CMRO₂ y el volumen sanguíneo cerebral.

1.4.5 Diseño experimental

Para poder estudiar los cambios en el cerebro, necesitamos crear una base experimental controlada, a partir de la cual poder establecer afirmaciones con la suficiente robustez científica. Esta base experimental la obtenemos mediante el desarrollo de un diseño experimental. Este proceso requiere de una atención especial en el diseño, el uso de técnicas de adquisición adecuadas, y una metodología congruente de análisis de los datos (Chein and Schneider, 2003). Precisamente, el diseño experimental es considerado por muchos investigadores como la cuestión más importante en cualquier investigación de neurociencia cognitiva. Un experimento de fMRI para probar una hipótesis biológica debe diseñarse dentro de las limitaciones de las características temporales de la señal BOLD-fMRI y de los diversos efectos de confusión a los que es susceptible la señal fMRI.

Teniendo en cuenta que de la fMRI no tiene la capacidad de medición directa de la actividad neuronal, los estudios de neuroimagen tienen que ser diseñados para ser capaces de cuantificar los cambios relativos en la actividad cerebral. Sin embargo, el cerebro está constantemente ocupado en el control de otras tareas distintas a las que probablemente se quieran estudiar, tales como los latidos del corazón, la respiración, o la atención a estímulos ajenos al estudio. Debido a esto, para poder realizar la medición de la actividad relacionada específicamente con la tarea de estudio, el escaneo se debe realizar mientras se realiza una tarea básica simple (Gusnard et al., 2001). Se asume que la actividad cerebral escala de una manera lineal, y que los procesos cognitivos son aditivos, con el propósito de probar las activaciones cerebrales que solo estén relacionadas con procesos cognitivos específicos (Berns, 1999). Además, al no existir una línea base asociada a la señal BOLD habitualmente medida en los estudios de fMRI (Gusnard and Raichle, 2001), los investigadores deben establecer dicha línea base usando los periodos de descanso. Estos periodos de descanso acostumbran a ser bloques de 10 a 30 segundos de reposo o fijación en el caso del diseño de bloques (aunque también de los diseños de eventos lentos ("*slow event-related designs*")), o de 2 a 4 segundos en los diseños de eventos.

Ya que no se realiza ninguna tarea durante los periodos de descanso o fijación, parece razonable asumir que esta línea base de alguna manera representa una condición de actividad cero, que puede ser comparada con los periodos en los que se produce la actividad de la tarea cognitiva de interés en el estudio. En consecuencia, cuando la actividad en una región particular del cerebro durante una tarea cognitiva no es mayor que durante el descanso, a menudo se supone que esta región no está involucrada en la tarea.

Habitualmente se consideran óptimos dos tipos de diseños experimentales:

- Diseño basado en bloques de estimulación (diseños de bloques donde se alternan periodos de activación y descanso).
- Diseño de eventos, donde los datos pueden registrarse para monitorear la respuesta BOLD después de un evento (previamente determinado y de duración corta) como puede ser un estímulo o una tarea.

Tabla 1
Resumen de las técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales más usadas.

TÉCNICA	INFORMACIÓN OBTENIDA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Estructural			
-Tomografía computarizada (CT)	-Visualización de anomalías del cerebro y la estructura ósea	-Útil para la observación de accidentes vasculares, malformaciones etc. -Adquisición y procesamiento rápido de las imágenes	-Exposición a rayos X -Baja resolución espacial
-Imagen de resonancia magnética (MRI)	-Visualización de los tejidos suaves del cerebro, como GM y WM	-Buena resolución espacial -Técnica no invasiva a pesar de la exposición a campos magnéticos de alta intensidad	-No puede usarse con pacientes con implantes metálicos -Entorno ruidoso -Adquisición poco confortable para el paciente
-MRI de difusión (DTI)	-Información detallada de la integridad microestructural cerebral y las conexiones de la WM	-Cuantificación de la integridad estructural -Delineación de las vías de WM y su conexión con otras partes del cerebro	-Procesado de las imágenes complejo -Adquisiciones relativamente largas -Sensible al movimiento del paciente -Entorno ruidoso
Funcional			
-MRI funcional (fMRI)	-Localización de la actividad cerebral asociada a tareas cognitivas, comportamiento o fluctuaciones espontáneas	-Buena resolución espacial -Técnica no invasiva a pesar de la exposición a campos magnéticos de alta intensidad	-Resolución temporal limitada -Entorno ruidoso -Medición indirecta de la actividad
-Tomografía por emisión de positrones (PET)	-Localización de la actividad cerebral y del metabolismo asociado	-Silenciosa -Monitoriza varios metabolitos, como la glucosa	-Resolución espacial y temporal relativamente baja -Invasiva, debido a la necesidad de inyección de un marcador radiactivo -Adquisición compleja y costosa -Medida indirecta de la actividad -Tiempo de la adquisición corto y limitado, debido a la exposición radioactiva
-Electroencefalografía (EEG) y Potenciales evocados (ERP)	-Registro directo de la actividad eléctrica cerebral subyacente	-Buena resolución temporal -Silenciosa -Tolerante al movimiento del sujeto -Barata -La actividad eléctrica puede ser asociada a estímulos o eventos -No invasiva	-Baja resolución espacial -Análisis de los datos complejo

Nota: GM: Sustancia gris; WM: Sustancia blanca. Modificada de Hirsch et al., (2015).

Los experimentos de diseño de bloques fueron descritos por primera vez por P. Bandettini y col. (Bandettini et al., 1992). Se caracterizan por una presentación continuada de estímulos durante un período prolongado, seguido de la ausencia de estos estímulos durante otro período prolongado, con el objetivo de promediar los contrastes mediante muchos ensayos y obtener así una suficiente relación SNR como para generar imágenes de activación funcional. Los diseños de bloques consisten generalmente en dos estados, descanso y tarea (Figura 10a).

En algunas situaciones, los factores de tiempo o presupuesto son un problema, por lo que se agrega un tercer o incluso un cuarto estado. Sin embargo, este incremento de bloques distintos complica el diseño y se deben adoptar estrategias para preparar el diseño experimental de manera eficiente. Los experimentos de diseño de bloques proceden de las imágenes de baja resolución temporal basadas en la dinámica sanguínea (como el PET). Sin embargo, estos diseños de bloques no permiten distinguir pruebas separadas dentro de los bloques de tareas. Los diseños de bloques no son recomendables si se quieren considerar ensayos que dependan del rendimiento del sujeto (por ejemplo, correcto o incorrecto, o elegir entre diferentes alternativas).

Una alternativa al diseño de bloques es ubicar muchos tipos de estímulos de duraciones cortas, alternativa que se conoce como diseño de eventos (Figura 10b). Los diseños de fMRI relacionados con eventos intentan modelar los cambios de señal asociados con estímulos individuales en lugar de una unidad de tiempo mayor compuesta por un bloque de estímulo continuo. A. Dale y R. Buckner (1997) demostraron la viabilidad de usar fMRI para promediar selectivamente un conjunto de estímulos individuales presentados rápidamente, una técnica que se utilizó en estudios de ERP, como la EEG o la MEG. Además, se sabe que la respuesta hemodinámica se retrasa y dura varios segundos incluso después de una breve estimulación (<2 segundos).

Estos autores también demostraron que la respuesta hemodinámica a eventos o estímulos sucesivos aumenta aproximadamente de manera lineal incluso con intervalos relativamente cortos (entre 2 y 5 segundos) y por lo tanto es factible un promedio selectivo de estos estímulos individuales presentados rápidamente. El diseño de eventos

tiene otras ventajas, como la capacidad de aleatorizar presentaciones de estímulos y probar cambios funcionales entre diferentes aspectos comportamentales medibles (por ejemplo, la precisión) o diferentes características del propio evento (por ejemplo, el tipo de estímulo). Sin embargo, los diseños de eventos requieren diseñar un modelo muy preciso para el HRF, siendo este requisito más flexible para los experimentos de diseño de bloques.

Como alternativa a ambos tipos de diseños experimentales, el trabajo de D. Chawla y col. (1999) propuso una alternativa combinando ambos tipos de diseños, llamado Diseño mixto. En esta propuesta, los estímulos se muestran en bloques, permitiendo investigar procesos sostenidos y respuestas cerebrales (Petersen and Dubis, 2012). La diferencia reside en que dentro de cada bloque concurren múltiples tipos de eventos. Los diseños mixtos permiten investigar la interacción entre procesos que trabajan en diferentes escalas de tiempo (Figura 10c).

En resumen, los diferentes diseños experimentales reflejan diferentes puntos límite definidos experimentalmente. (a) Los diseños de bloques miden la respuesta total (Figura 10, trazo negro) a una serie de estímulos (Figura 10, rectángulos rojo y azul) presentados durante los bloques de tareas. (b) Los diseños relacionados con eventos mezclan aleatoriamente estímulos para permitir la recuperación de actividades específicas de prueba. (c) Los diseños mixtos combinan las características de los diseños de bloques y los relacionados con eventos, revelando actividades relacionadas tanto con pruebas como con tareas.

Paralelamente a los diseños basados en una tarea concreta, B. Biswal y col. (1995) presentaron un estudio donde se dotaba de significación funcional las fluctuaciones que hasta ese momento eran tratadas como ruido fisiológico. Las observaciones de este “ruido” en el BOLD data de los inicios de la fMRI. Éste era ampliamente relacionado con los efectos cardíacos y respiratorios (Kwong et al., 1992b). Mientras Biswal y su grupo investigaban la manera de reducir el ruido fisiológico de las imágenes de fMRI, descubrieron que después de filtrar los efectos respiratorios y cardíacos, los patrones espaciotemporales funcionalmente relevantes todavía estaban presentes en los datos BOLD obtenidos mediante un muestreo rápido. Las frecuencias

de este efecto fueron detectadas específicamente por debajo de 0.08 Hz. Seleccionaron una región "semilla" en la corteza sensoriomotora primaria izquierda y calcularon la serie temporal promedio de la región seleccionada.

La correlación cruzada de esta serie temporal con todos los otros vóxeles reveló que las magnitudes de correlación excedieron de 0.35 en el área contralateral homóloga a la ROI (Lowe, 2010). Este análisis de correlación basado en semillas sigue siendo uno de los métodos más comunes para evaluar patrones de conectividad funcional utilizando rsfMRI.

Estas fluctuaciones espontáneas en el estado de reposo revelan una alta sincronización entre regiones cerebrales pertenecientes al mismo sistema cerebral (Cordes et al., 2000; Greicius et al., 2003), y son relativamente independientes entre diferentes sistemas cerebrales (Beckmann et al., 2005; Biswal et al., 2010). Dados estos resultados, los investigadores se plantearon si el cerebro en estado de reposo es comparable al cerebro durante la realización de tareas específicas. Los estudios han demostrado que los patrones de coactivación relacionados con las tareas se corresponden con los sistemas cerebrales que se miden durante el estado de reposo (Toro et al., 2008; Smith et al., 2009). Además, la intensidad de la FC en estado de reposo entre dos regiones está altamente correlacionada con la intensidad de la coactivación, aunque los resultados sugieren una mayor integración y eficiencia en la transmisión de información global entre sistemas durante la coactivación en eventos de tarea (Di, 2013).

No obstante, el significado y la función de estas fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia aún no está claro. Una hipótesis razonable es que estas fluctuaciones reflejan procesos cognitivos espontáneos. En ausencia de una tarea o un estímulo que focalice nuestra atención, inconscientemente se tiende a pensar en el pasado reciente, imaginar eventos futuros o simplemente deambular por los pensamientos. Sin embargo, aunque es probable que los procesos cognitivos contribuyan a las fluctuaciones espontáneas, es poco probable que sean su única fuente. De hecho, la actividad espontánea se observa en varios estados conductuales, incluidas las diferentes condiciones de reposo (Van Dijk et al., 2010) y el desempeño de tarea (Hampson et al.,

2006), además de persistir en diferentes estados de conciencia, incluido el sueño (Horovitz et al., 2009), la anestesia (Greicius et al., 2008) y en los trastornos de conciencia (Vanhaudenhuyse et al., 2010). Asimismo, se ha observado en monos (Vincent et al., 2007) y en ratas (Hutchison et al., 2010), demostrando que no es una característica única humana.

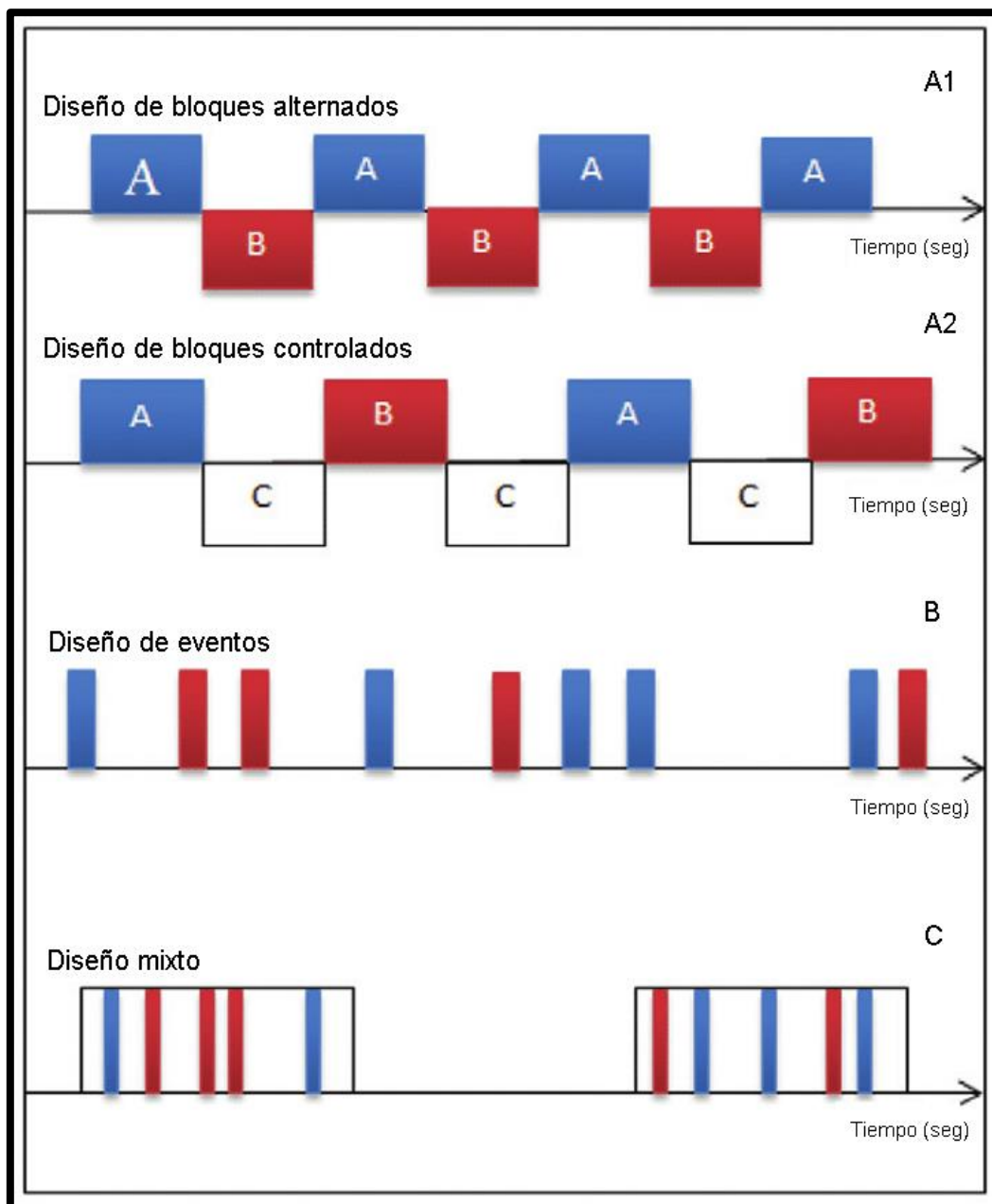


Figura 10. Diseños más habituales en los estudios de neuroimagen. A1) Diseño de bloques para medir la respuesta a una serie de estímulos (rectángulos rojos y azules) presentados en bloques de tareas. A2) Diseño de bloques con bloques de control intercalados. B) Diseño de eventos con estímulos mezclados aleatoriamente, permitiendo recuperar la actividad de cada prueba específica. C) Diseño mixto, combinando las características de los diseños de bloques y de eventos. Modificado de Behroozi et al. (2011).

Las fluctuaciones espontáneas también se encuentran en prácticamente todas las regiones del cerebro, incluidas las áreas sensoriomotoras que generalmente no están involucradas en el procesamiento asociativo. Se cree que la coherencia de la actividad espontánea entre las regiones refleja qué áreas habitualmente interactúan entre sí. Las regiones que tienden a ser activadas simultáneamente durante las tareas diarias en general mantienen una actividad espontánea sincrónica incluso en condiciones de reposo. De hecho, se ha demostrado que la coherencia temporal de algunos componentes se modula realizando una tarea activa inmediatamente antes del estudio en estado de reposo: esto sugiere que tanto la experiencia reciente como las habilidades consolidadas pueden dejar "un rastro de memoria", lo que ha llevado a hipotetizar sobre su función en la consolidación de la memoria (Albert et al., 2009; Hasson et al., 2009; Stevens et al., 2010). El amplio abanico de resultados obtenidos en las investigaciones realizadas apunta a una interpretación compleja, es decir, es probable que el patrón de actividad correlacionada refleje una combinación de actividad consciente y dinámica neural esencial para la aparición de funciones conductuales.

La conectividad anatómica es un condicionante importante en los patrones observados de correlaciones funcionales en estado de reposo, y varios sistemas siguen este patrón según lo previsto por los enfoques anatómicos tradicionales. Los estudios que contrastan las correlaciones funcionales con las medidas de conectividad anatómica, por ejemplo, a través de métodos como la DTI, sugieren que las dos medidas están correlacionadas (Honey et al., 2009). Sin embargo, otros factores también afectan las correlaciones funcionales entre regiones más allá de los patrones de conectividad anatómica (R. Buckner, 2010), como pueden ser la edad (Fair et al., 2009), la tarea a realizar (Sepulcre et al., 2010) o el aprendizaje (Albert et al., 2009).

R. Buckner (2010) reflexiona en su artículo sobre la posibilidad de que los enfoques de conectividad funcional puedan revelar descubrimientos relevantes para comprender las diferencias individuales en la función cerebral, precisamente porque reflejan la influencia combinada de los patrones de conectividad anatómica y las modificaciones sinápticas que surgen de las experiencias previas.

La Tabla 2 muestra las diferencias más significativas entre las imágenes de fMRI basadas en tarea y las basadas en rsfMRI.

1.5. Redes neurales

1.5.1. Fluctuaciones espontáneas del cerebro

A partir de los estudios de B. Biswal en 1995 sobre fluctuaciones espontáneas en el cerebro y su validación como marcador fisiológico, demostrando que estas fluctuaciones estaban correlacionadas temporalmente con el sistema somatomotor, muchos investigadores se aventuraron a analizar las mencionadas fluctuaciones dentro de su campo de investigación.

Las regiones individuales dentro de estas redes habían sido objeto de una extensa investigación, pero la etiqueta de “red” era un concepto novedoso. La aparición de estas y otras regiones cerebrales que se comunican entre sí y la manera en que tales interacciones terminan por influir en las funciones cerebrales hizo prorrumpir el concepto de “redes en estado de reposo” (RSN, del inglés *resting state networks*).

Específicamente, el concepto de RSN se refiere a fluctuaciones coherentes de la actividad cerebral, presentes en forma de redes, identificables cuando un individuo no está ocupado en alguna actividad o proceso cognitivo superior, representando patrones específicos de actividad sincronizada (Rosazza and Minati, 2011), y posiblemente implicadas en una función neurocognitiva común en el cerebro en reposo (Niazy et al., 2011). Sin embargo, la comunidad científica se hizo eco de la posibilidad de que estas señales correlacionadas de fMRI fueran consecuencia de fuentes artefactuales no neuronales. Las primeras críticas al concepto de RSN señalaban que dichas fluctuaciones de baja frecuencia podrían originarse por la respiración (Birn et al., 2006), las pulsaciones cardíacas (Glover and Lee, 1995; Shmueli et al., 2007), la variación arterial de CO₂ (Wise et al., 2004) o el movimiento de la cabeza del individuo al estar en el campo magnético del escáner.

Como M. van den Heuvel y H. Hulshoff explican en su artículo (2010), por lo general los protocolos de fMRI tienen una resolución temporal baja (tasa de adquisición común de 2 a 3 segundos por exploración, es decir 0.5 Hz), lo que hace que las oscilaciones de alta frecuencia respiratorias y cardíacas se solapen con las frecuencias bajas del estado de reposo (aproximadamente 0.01–0.1 Hz).

Tabla 2

Comparativa de las características más destacadas entre fMRI basado en tarea y fMRI en estado de reposo.

	fMRI basado en tarea	fMRI en estado de reposo (rsfMRI)
1	Analiza la modulación espontánea de la señal BOLD en presencia de una actividad específica (ej.: movimiento dactilar u ocular, memorización, lectura, etc ...).	Analiza la actividad espontánea de la señal BOLD en ausencia de tarea o estímulo alguno.
2	El incremento del metabolismo neuronal es menor al 5%.	El 60-80% de la energía consumida por el cerebro es durante el estado de reposo.
3	Durante la actividad basada en tarea, se focaliza solo en una pequeña fracción de la actividad global del cerebro.	En términos de funcionamiento cerebral general, la actividad en estado de reposo es mucho más significativa que la actividad relacionada con una tarea concreta.
4	La señal durante la actividad relacionada con la tarea es muy pequeña comparada con el ruido (80% de la señal BOLD es descartada como ruido).	En cierta manera, la señal descartada como ruido en la fMRI de tarea es la usada en la rsfMRI, ya que son fluctuaciones espontaneas de baja frecuencia de la señal BOLD.
5	Debido a este descarte de señal como ruido, tiene un SNR bajo.	Tiene un mayor SNR, ya que toma el conjunto de fluctuaciones espontaneas de baja frecuencia.
6	Son necesarios un gran número de ensayos para la interpretación de los resultados.	No requiere de la adquisición de muchos ensayos
7	Para el estudio de sistemas distintos (ej.: motor, lenguaje y/o visión), se requieren tareas separadas para cada función.	Las imágenes adquiridas de rsfMRI pueden usarse para analizar una o más funciones.
8	La cooperación del paciente es necesaria para realizar la tarea.	Es posible la adquisición de las imágenes de rsfMRI en pacientes pediátricos, con bajo CI o en estado vegetativo (con dificultades para la realización de la tarea).
9	La repetición de las sesiones (pronóstico, efecto del tratamiento, etc...) resulta en una familiarización con la tarea que puede afectar a los resultados negativamente.	La ausencia de tarea durante la adquisición de las imágenes de rsfMRI permite evitar el efecto de familiaridad durante la repetición de las adquisiciones.

Nota: Modificado de K. Smitha y col. (2017).

Como resultado, estos patrones cardíacos y respiratorios con altas frecuencias pueden dar forma a la serie temporal BOLD de regiones cerebrales anatómicamente separadas de una manera similar a los patrones del estado de reposo, introduciendo correlaciones artificiales entre las series temporales de estas regiones (Birn et al., 2006, 2008; Chang et al., 2009; Shmueli et al., 2007; van Buuren et al., 2009; Wise et al., 2004).

Sin embargo, el apoyo a una posible base neuronal de las señales de fMRI en estado de reposo provino de la observación de que la mayoría de los patrones derivados del estado de reposo tienden a ocurrir entre regiones del cerebro que se superponen tanto en la función como neuroanatómicamente, como por ejemplo regiones de las redes motoras, visuales y auditivas (Biswal et al., 1995; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2005; Lowe et al., 2000; Salvador et al., 2005a; van den Heuvel et al., 2008a). Estas observaciones sugieren que las regiones cerebrales que a menudo tienen que trabajar conjuntamente forman una red funcional durante el estado de reposo, con un alto nivel de actividad neuronal espontánea continua, altamente correlacionada entre las regiones anatómicamente separadas que forman estas redes. Esta base neuronal efectiva de las señales de rsfMRI también fue amparada por estudios que reportaron que las señales BOLD espontáneas observadas, estaban dominadas principalmente por frecuencias bajas (0.1 Hz), con solo una mínima contribución de las oscilaciones de alta frecuencia cardíacas y respiratorias (Cordes et al., 2000; Cordes et al., 2001). También aparecieron estudios que describían cambios en los patrones de las RSN durante el envejecimiento normal (Damoiseaux et al., 2008) y el deterioro cognitivo leve (Song et al., 2007). Adicionalmente, algunos estudios genéticos mostraron que los patrones de las RSN tenían un componente hereditario (Glahn et al., 2010), e incluso algunos estudios en animales confirmaron que las RSN están conservadas filogenéticamente, pudiéndose demostrar su presencia en otros primates (Vincent et al., 2007) y en ratas (Hutchison et al., 2010). La consideración de las RSN aumentó cuando M. Greicius y col. generaron una imagen de la DMN utilizando una ROI en la corteza cingulada posterior (Greicius et al., 2003). Actualmente se han documentado patrones similares de coherencia del estado de reposo en la mayoría de los sistemas corticales del cerebro humano (Fox Raichle, 2007; Yeo et al., 2011), así como sus conexiones subcorticales (Barnes et al., 2010; Bernard et al., 2012; Di Martino et al., 2008).

1.5.2. Redes en estado de reposo

Los estudios grupales de fMRI dictaminaron la existencia de varias RSN vinculadas funcionalmente (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Fox and Raichle, 2007; Fox et al., 2005). Estas RSN consisten en regiones cerebrales anatómicamente separadas, pero funcionalmente unidas que muestran un alto nivel de conectividad funcional continua durante el estado de reposo (M. van den Heuvel y H. Hulshoff, 2010). Hasta ahora, los estudios de neuroimagen han identificado alrededor de siete subredes vinculadas funcionalmente (Figura 11) (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Fransson, 2005; Salvador et al., 2005a; van de Ven et al., 2004; Van den Heuvel et al., 2008a), aunque durante los últimos años, diversas investigaciones han descrito hasta 15 subredes distintas (Castellazzi et al., 2014; Dacosta-Aguayo et al., 2015). La Tabla 3 describe las RSN más reproducidas en la literatura científica.

A pesar de que se han usado una gran variedad de tipos de escáner de resonancia magnética (de múltiples proveedores e intensidades de campo, como 1.5, 3 y 4 Teslas) y técnicas de análisis (como análisis mediante ROIs, análisis de componentes independientes o *clustering*), los estudios han demostrado una gran coincidencia en el conjunto de redes reportadas, demostrando la sólida conformación de estas redes durante el estado de reposo. Además, cabe recalcar que varias de estas RSN tienden a representar redes funcionales previamente conocidas, superponiéndose en regiones que comparten una función común, como son las regiones motoras primarias, las regiones visuales primarias y las redes frontoparietales involucradas en el procesamiento de la atención (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000; De Luca et al., 2006; Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005). Este hecho respalda la relevancia funcional de estas redes e indica una conectividad continua entre regiones que tienen funciones superpuestas. Como explica M. van den Heuvel (2010), las neuronas muestran un alto nivel de activación espontánea en ausencia de una tarea, transportando continuamente información a otras neuronas. En este contexto, es razonable especular sobre la idea de que la conectividad funcional puede ayudar a mantener los sistemas funcionales en un estado activo, lo que ayudaría a mejorar el rendimiento y su tiempo

de reacción cuando así se requiera. Reforzando esta teoría, recientes estudios sugieren y refuerzan la idea de la interconexión de las redes funcionales previamente conocidas y las RSN que se solapan en esas mismas regiones. Posiblemente, el estudio más destacado en este sentido es el realizado por J. Xiong y col. (2009), donde los sujetos realizaron una tarea de movimiento de los dedos diariamente durante cuatro semanas, observando que el entrenamiento de habilidades motoras indujo aumentos significativos en el CBF, tanto durante la tarea como en el estado de reposo, a medida que avanzaba la práctica. Una posible explicación podría ser que las regiones que tienden a activarse juntas durante las tareas activas muestran correlaciones en su actividad espontánea, como un recuerdo del procesamiento coordinado previo (Fox et al., 2006). Al mostrar que el entrenamiento puede afectar a la conectividad funcional en estado de reposo, sus hallazgos tuvieron una implicación trascendente en la interpretación de las activaciones funcionales en los estudios de neuroimagen.

La metodología más habitual mediante la cual se extraen cada una de estas RSN por separado es el análisis de componentes independientes (ICA, del inglés *independent component analysis*). Esta técnica ya es una herramienta común usada en las investigaciones de redes neurales, debido a la alta reproducibilidad de sus resultados. A continuación, se describen las características de las siete redes con mayor prevalencia en la literatura científica (Barkhof et al., 2014; Lin et al., 2017; Mak et al., 2017; Rosazza and Minati, 2011; Seitzman et al., 2019).

1.5.2.1. Red neural por defecto (DMN)

Aunque los trabajos de B. Biswal y col., con sus estudios sobre conectividad funcional en estado de reposo (Biswal et al., 1995; Biswal, 2012), y las observaciones de M. Raichle y colaboradores de regiones con una actividad más alta durante el estado de reposo (Buckner et al., 2012; Snyder and Raichle, 2012), están considerados fundacionales del campo de la investigación del rsfMRI, fue el fisiólogo sueco David Ingvar el primero en dotar de importancia la consistencia de los patrones de actividad regional en reposo (Ingvar, 1974; 1979; 1985). Midiendo el CBF regional, el autor observó que la actividad frontal alcanzó niveles inesperadamente altos durante los

estados de reposo (Figura 12). En su argumentación para explicar este fenómeno inesperado, D. Ingvar propuso que el patrón de actividad "hiperfrontal" correspondía "a una *mentación consciente, espontánea e indirecta*", y lo definió como el "*trabajo cerebral que realiza el cerebro cuando no se altera*" (Ingvar, 1974).

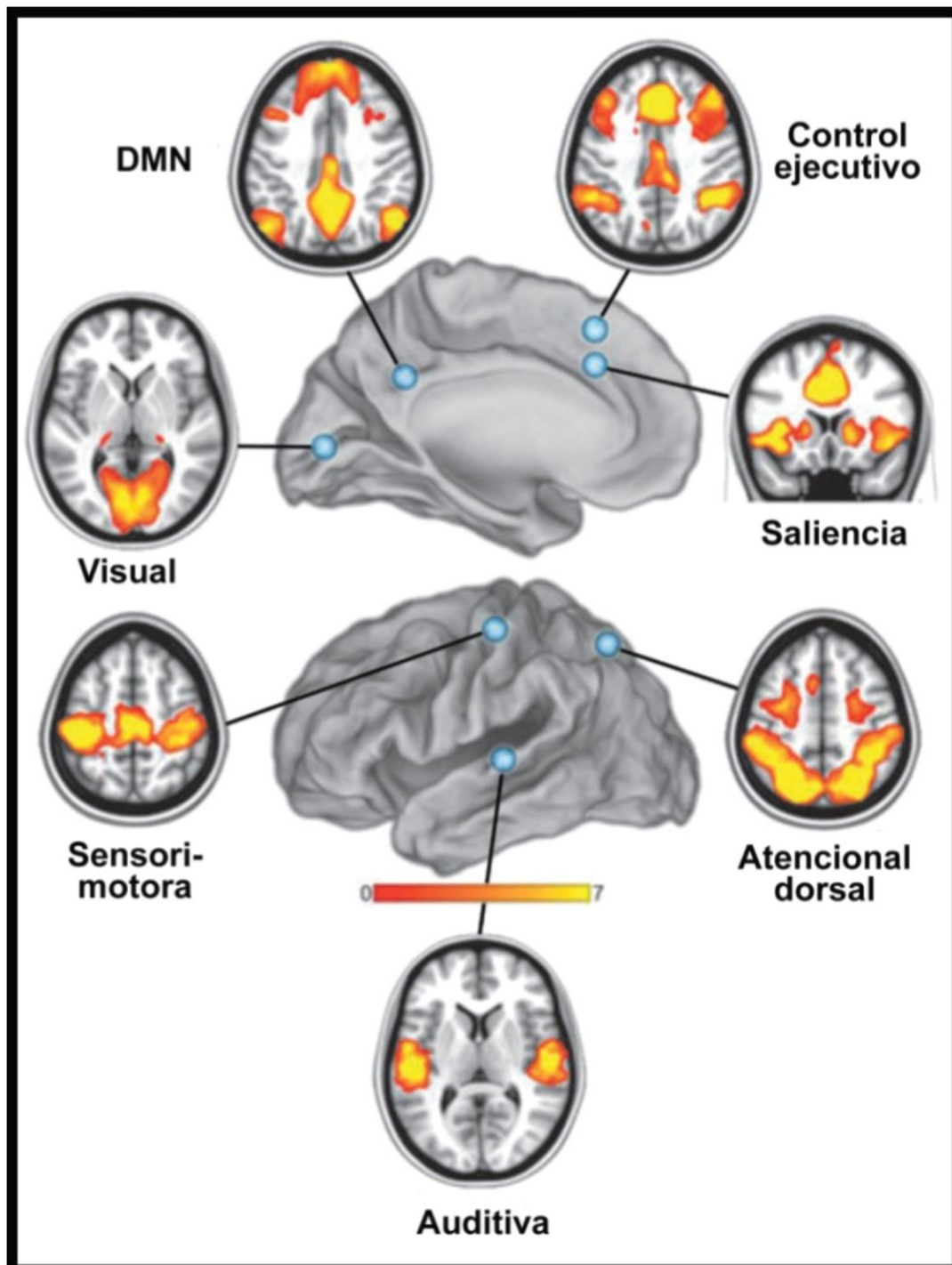


Figura 11. Redes en estado de reposo más habitualmente recreadas en la literatura, representadas en cortes axiales y coronal. Los colores representan el porcentaje de cambio de la señal BOLD. Los puntos azules representan la localización de los núcleos de procesamiento destacados en cada una de ellas (Imagen modificada de M. Raichle, 2011).

Tabla 3
 Descripción esquemática de cada una de las RSN descritas en esta tesis.

RSN	Áreas	Descripción
DMN	Precuneus y corteza cingulada posterior, corteza bilateral inferoparietal y frontal ventromedial.	Introspección y memoria episódica activa.
Visual	Corteza estriada, polo occipital y áreas visuales laterales.	Procesamiento visual complejo.
Sensoriomotora	Corteza somatosensorial y área motora suplementaria.	Detección y procesamiento de estímulos sensoriales, y preparación y ejecución de funciones motoras.
Ejecutiva	Corteza cingulada y paracingulada.	Control ejecutivo y memoria de trabajo.
Saliencia	Corteza cingulada anterior dorsal, ínsula bilateral y giro supramarginal bilateral.	Respuesta a eventos comportamentales destacados.
Atencional dorsal	Áreas superiores frontales y parietales, y surco intraparietal	Orientación y selección voluntaria de la atención.
Auditiva	Giro temporal superior y áreas auditivas.	Procesamiento auditivo.

Nota: Tabla modificada de Barkhof et al., 2014.

Fueron dos ideas las que surgieron de sus trabajos: por un lado, estableció que el cerebro no está inactivo cuando no está dirigido, sino que la actividad cerebral persiste en ausencia de estímulo externo; por otro lado, que el aumento de la actividad durante el descanso se localiza en regiones cerebrales específicas, que incluyen predominantemente la corteza prefrontal.

Se considera el descubrimiento de la DMN como un hecho plenamente accidental. A mediados de los años 90, aparecieron numerosos artículos y estudios de imagen cerebral que examinaron la percepción, el lenguaje, la atención y la memoria. A pesar de que en los primeros estudios no existía un diseño experimental explícitamente dedicado a explorar tales estados, los datos que posteriormente se considerarían de relevancia se obtuvieron debido a la práctica común de utilizar el descanso u otros tipos de condiciones pasivas como control experimental.

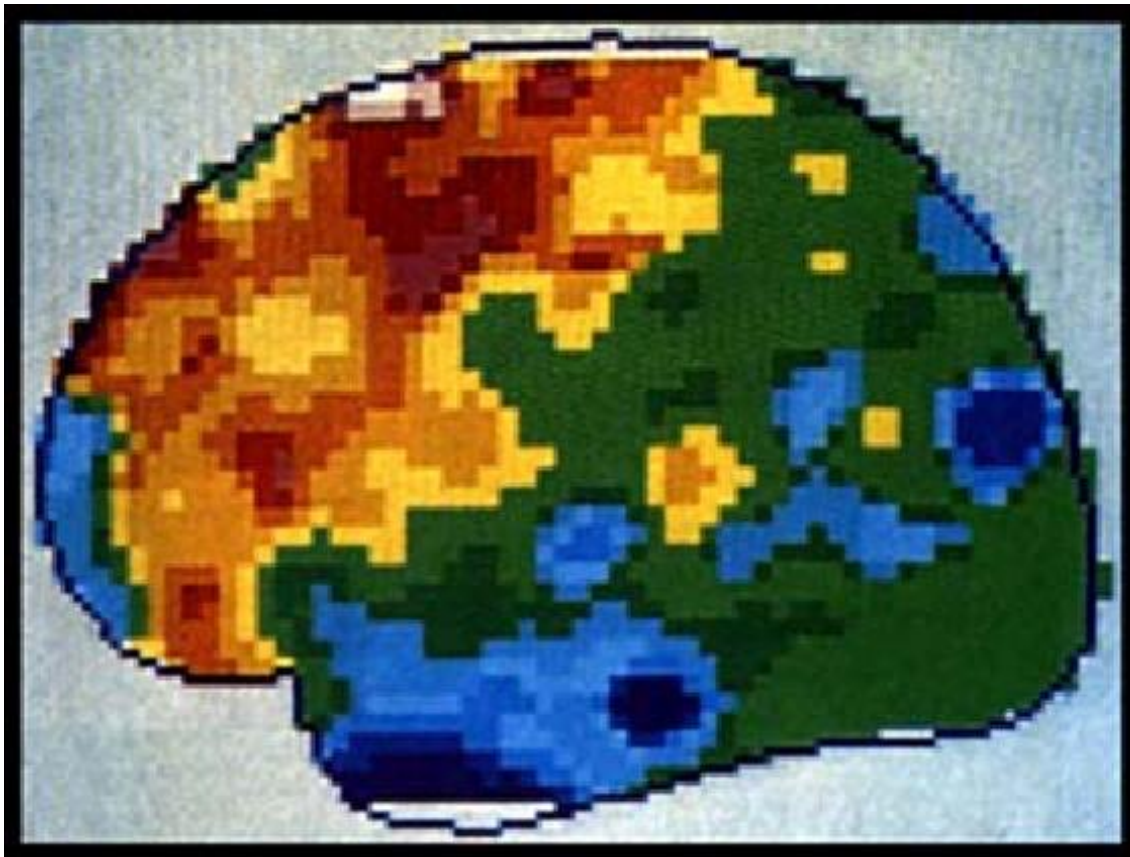


Figura 12. Una de las primeras imágenes del flujo sanguíneo cerebral en estado de reposo, realizada por David Ingvar y sus colaboradores, utilizando la técnica del óxido nítrico. La imagen muestra el promedio de los datos adquiridos a ocho participantes, donde se revela un patrón de actividad "hiperfrontal", que, según los autores, reflejaba una "mentalidad espontánea y consciente". Modificada de D. Ingvar (1979).

En la mayoría de los casos, la exploración de esta actividad se produjo como una ocurrencia posterior, como parte de revisiones y metaanálisis realizados con posterioridad a los informes originales centrados en las tareas dirigidas a objetivos. Sin embargo, los investigadores comenzaron a notar rutinariamente la existencia de regiones cerebrales más activas durante las condiciones de control pasivo que durante las tareas de activación, lo que en ese momento se denominó "desactivación". Las evidencias de la existencia de una red por defecto se fueron acumulando cuando los investigadores empezaron a medir directamente la actividad cerebral durante estados mentales no dirigidos.

Estas "desactivaciones" estaban constantemente presentes y a menudo, eran el efecto más sólido en muchos de los primeros estudios de PET. Una forma de desactivación comúnmente observada fue a lo largo de la línea media frontal y posterior.

Sin embargo, en ese momento no hubo una explicación sólida para ello (Baker et al., 1996; Ghatan et al., 1995). Los trabajos de metaanálisis publicados por G. Shulman (1997) y B. Mazoyer (2001) también revelaron un conjunto altamente consistente de regiones cerebrales que eran más activas durante las condiciones de tarea pasiva que durante numerosas condiciones de tarea dirigidas (que abarcaban tanto los dominios verbales y no verbales como condiciones visuales y auditivas) (Figura 13).

El desafío inmediato era demostrar que estas activaciones durante el estado de reposo no se debían a una condición experimental fuera de control. Con todo, un tema predominante en este campo de estudio durante la década de los 90, se refería a cómo definir una condición de línea de base (*baseline*) apropiada para los estudios de neuroimagen. Este enfoque fue fundamental para la evolución del concepto de “*default network*” (Buckner et al., 2008). Muchos investigadores argumentaron que las condiciones pasivas no eran una herramienta útil de donde obtener información y debían limitarse a ser usados como estado de control. Como resultado del calado de esta idea, más allá de unos pocos estudios anteriormente mencionados, hubo una tendencia general a no informar, o discutir a fondo, el significado de la actividad del estado de reposo. Sin embargo, las revisiones de M. Raichle y D. Gusnard (Raichle et al., 2001; Gusnard and Raichle, 2001) demostraron que estas fluctuaciones debían estudiarse como un sistema neurobiológico fundamental, con propiedades fisiológicas y cognitivas que lo distinguían de otros sistemas.

Su artículo fue titulado “*A Default Mode of Brain Function*” (Raichle et al., 2001). Llegaron a la conclusión de que las áreas del cerebro que disminuían su actividad durante las tareas que requerían atención y/o dirigidas a objetivos, indicaban una organización no reconocida hasta ese momento dentro de la actividad intrínseca o continua del cerebro.

El descubrimiento de la DMN hizo evidente la necesidad de paradigmas adicionales para poder estudiar la organización intrínseca del cerebro a gran escala. Como se ha comentado anteriormente, una característica destacada de la fMRI es el ruido existente en la señal BOLD sin procesar.

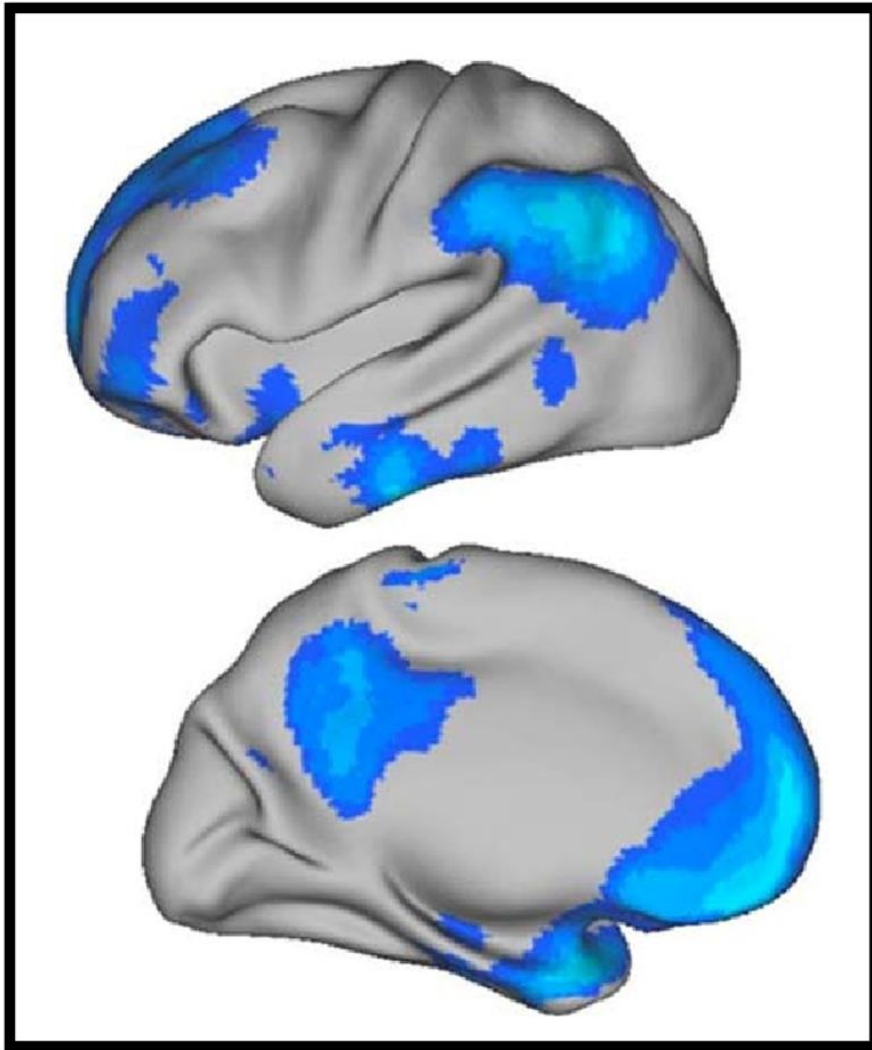


Figura 13. La DMN se identificó originalmente en un metaanálisis que analizó las regiones del cerebro más activas durante tareas pasivas en comparación con las tareas activas (a menudo denominadas desactivación inducida por tarea) (en azul). Los datos obtenidos mediante tomografía por emisión de positrones (PET) que se muestran incluyen nueve estudios (132 participantes). Figura modificada de G. Shulman y col. (1997)

Esto llevó a los investigadores a promediar sus datos para aumentar la señal y reducir el ruido. B. Biswal y col. (1995) demostraron que una fracción considerable de este ruido exhibía patrones de coherencia dentro de los sistemas cerebrales conocidos. Teniendo en cuenta esta observación, M. Greicius y col. consideraron, acertadamente, que los patrones de coherencia de la DMN (Greicius et al., 2003) generados al colocar una ROI en el pCC (una de sus áreas claves), mostraría un mapa de la red (Figura 14).

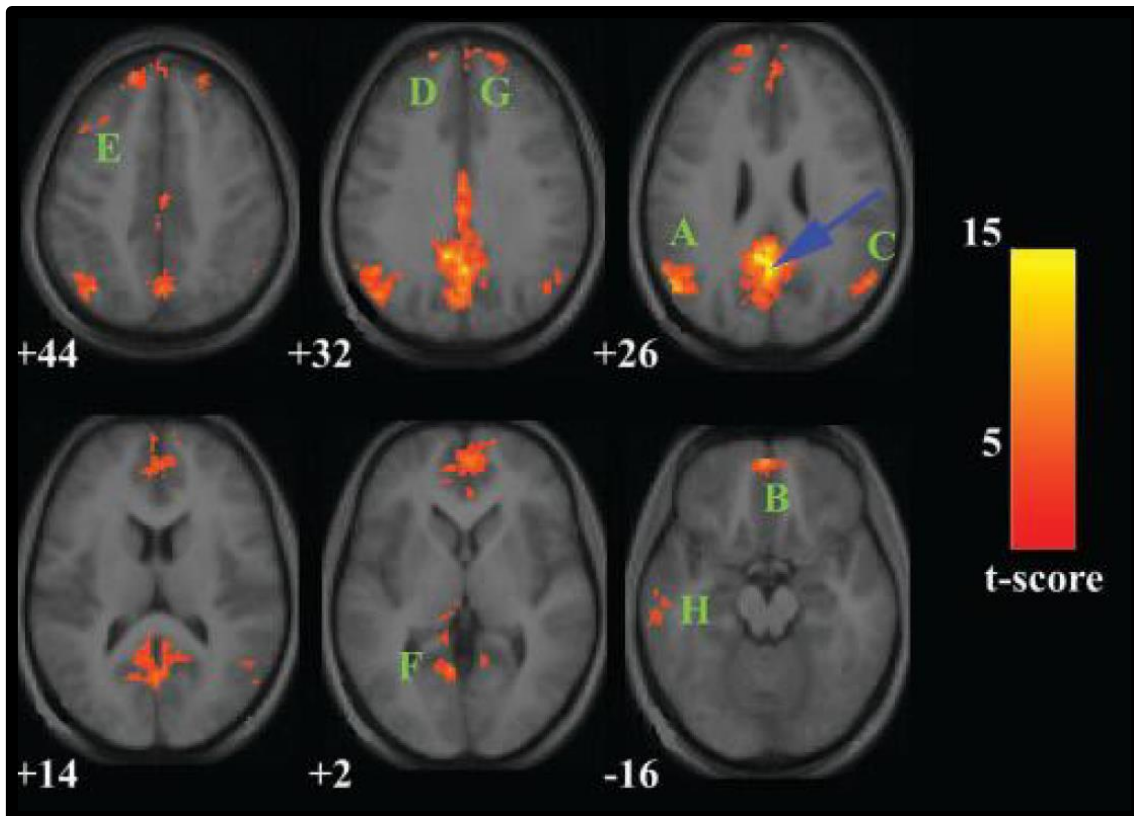


Figura 14. Imágenes de la conectividad neural en estado de reposo del pCC, realizada por M. Greicius y col. (2003). Se pueden observar las áreas actualmente bien definidas de la DMN. La flecha azul muestra la localización de la ROI. Las letras (A-H) corresponden a las áreas conectadas con el pCC. Imagen modificada de Greicius et al., 2003.

1.5.2.1.1. Anatomía de la DMN

La anatomía de la DMN ha sido caracterizada mediante múltiples enfoques. Como se ha comentado, fue originalmente identificada debido a la consistencia del incremento de su actividad durante los estados de control pasivos en una amplia variedad de tareas, habiéndose observado tanto en diseños de desactivación de tarea (Shulman et al., 1997; Mazoyer et al., 2001) como de evento (Dosenbach et al., 2006), así como en imágenes en estado de reposo (Fox and Raichle, 2007). La figura 15 resume estas observaciones, evidenciando la superposición de las áreas resultantes a partir de la recopilación de estudios realizada por B. Shannon (2006). Es precisamente la convergencia entre esta variedad de estudios la que dota de consistencia el papel de la DMN en la cognición, revelándose como una red que incluye las áreas de asociación y se desmarca de la corteza sensorial y motora. En particular, las regiones de la corteza

prefrontal medial dorsal y ventral, el pCC, y el lóbulo parietal inferior (IPL, del inglés *inferior parietal lobe*) son las que muestran una gran convergencia en el conjunto de datos. Cabe destacar también que la formación del hipocampo (HF, del inglés *hippocampal formation*) y la corteza temporal están conectadas con los centros funcionales de la red, pero con una menor robustez cuando se evalúan los datos mediante protocolos de desactivación en tarea. En esta línea, publicaciones posteriores han demostrado que la conectividad entre las áreas de la DMN no es homogénea, sino que existen diferencias en los patrones entre distintas áreas. Mientras que los centros de actividad (o ejes) de la red (pCC, vMPFC e IPL) mantienen una fuerte conectividad con todos los otros ejes que componen la DMN, la HF y el MPFC muestran esa misma conexión con el resto de los ejes, pero no entre sí (Buckner et al., 2010).

Esta no homogeneidad entre las conexiones de los distintos ejes de la DMN también se traduce en una fluctuación temporal de la conectividad. Se ha observado que la actividad entre el MPFC y el pCC, considerados los dos centros más prominentes de la red, se modula espontáneamente en el tiempo. Estas dos regiones anatómicamente distantes y con un suministro vascular distinto, muestran una fuerte correlación de sus patrones temporales, indicando así que los cambios de actividad medidos por la fMRI en estado de reposo surgen de la actividad neuronal coordinada y no del ruido de medición u otras variables no controladas de los experimentos. La presencia de estas fluctuaciones correlacionadas plantea la cuestión de si estas modulaciones improvisadas reflejan funciones cognitivas complejas, como pensamientos y reflexiones individuales (Fox et al., 2005; Fransson, 2006; Greicius and Menon, 2004). Focalizando en esta cuestión, P. Fransson y col. (2006) mostró que la actividad espontánea correlacionada dentro de la DMN se atenuaba cuando las personas realizaban una tarea cognitiva exigente concurrente (Shannon et al., 2006).

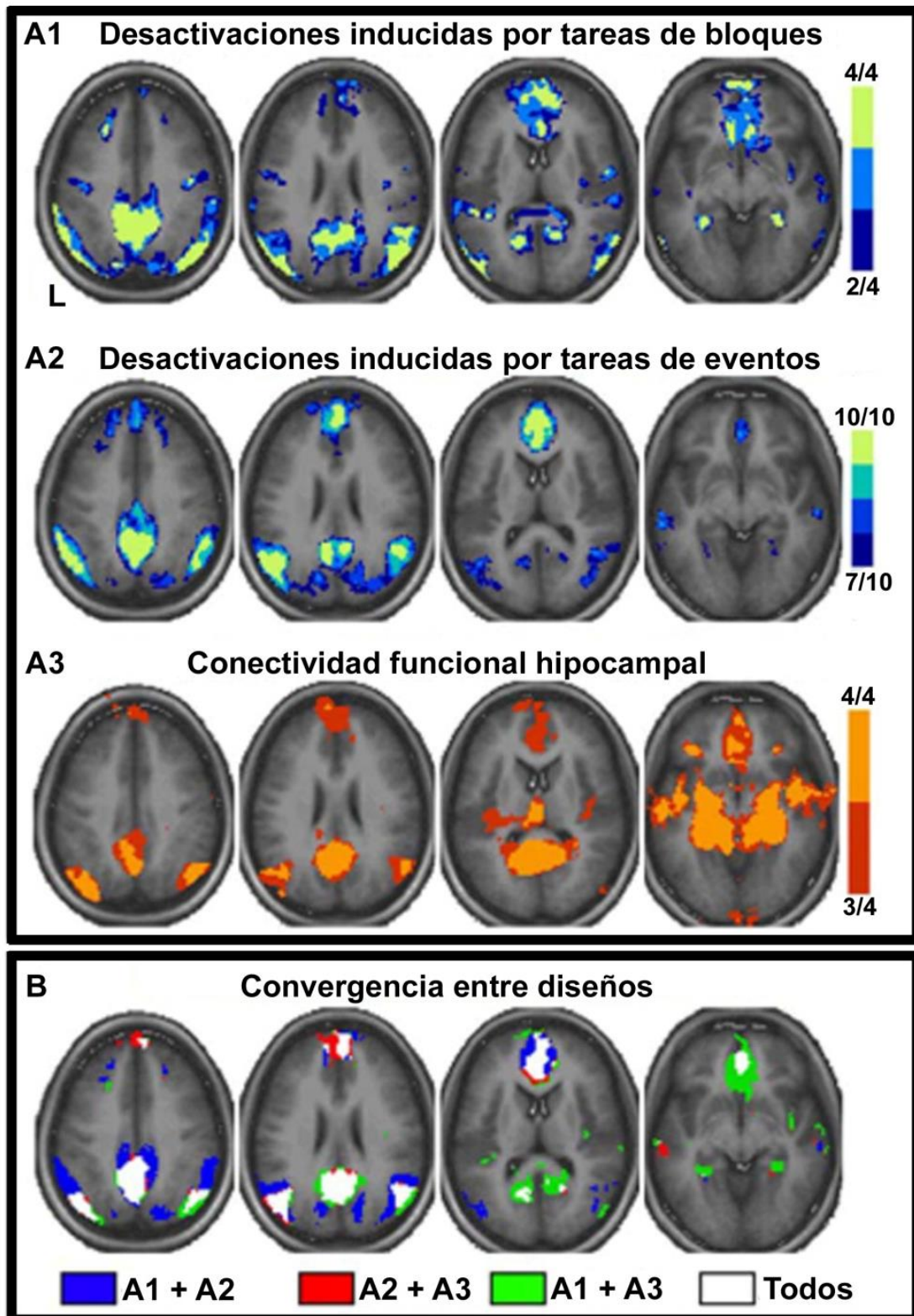


Figura 15. La DMN converge en múltiples enfoques distintos de fMRI. (A) Cada fila de imágenes muestra un paradigma de análisis distinto de fMRI para definir la DMN: desactivación inducida durante una tarea de bloques (fila superior), desactivación inducida durante una tarea relacionadas con eventos (fila central) y conectividad funcional con la formación del hipocampo durante estado de reposo (fila inferior). Cada fila representa un metaanálisis, donde los colores reflejan la cantidad de artículos que muestran un efecto significativo (escalas de color a la derecha). (B) La convergencia entre paradigmas revela las regiones centrales dentro de la DMN (leyenda en la parte inferior). Imagen modificada de B. Shannon y col. (2006).

La relación entre los centros de actividad que forman la DMN no es solo funcional. Varios estudios han demostrado que su relación también tiene fundamentos estructurales. Posiblemente, uno de los estudios más destacados en este sentido fue el publicado por P. Hagmann y col. (2008). Mediante imagen de espectro por difusión, mapearon las vías axonales cortico-corticales. El análisis de sus datos reveló un núcleo estructural dentro de la corteza cerebral medial y parietal posterior, así como distintos módulos temporales y frontales. Las regiones cerebrales dentro de este núcleo constituyen centros de conexión que unen todas las principales zonas estructurales. Este núcleo estructural contiene las regiones que forman los componentes posteriores de la DMN (pCC, precuneus y giro angular). Comparando estas medidas de conectividad estructural con medidas de conectividad funcional en estado de reposo, concluyeron que había una correspondencia sustancial entre las dos mediciones. Su conclusión fue que este núcleo estructural, centrado en los elementos posteriores de la DMN, es esencial para la integración funcional. Estudios adicionales (van den Heuvel and Sporns, 2011) complementan y amplían la perspectiva presentada por P. Hagmann y col., y ubican la DMN como uno de los sistemas de organización cerebral más importantes, tanto estructural como funcionalmente.

Como puntualización final de este apartado sobre la anatomía de la DMN, cabe destacar los estudios comparativos sobre la organización de los sistemas cerebrales realizados en monos. En este sentido, J. Vincent y col. (2007a) utilizaron el análisis de conectividad funcional para mostrar que las principales regiones de la corteza posterior tienen regiones homólogas en el cerebro del mono, incluyendo el pCC, el iPL y la HF (Rilling et al., 2007). Además, los mapas arquitectónicos revelan muchas similitudes entre la anatomía humana y la de los monos en los alrededores de la DMN (Petrides and Pandya, 1994; Vogt et al., 2001). Las características generales de la DMN se han identificado también en los gatos (Popa et al., 2009), las ratas (Lu et al., 2012) y los ratones (Stafford et al., 2014). Un enfoque más profundo sobre la evolución de la DMN probablemente ayudará a comprender sus funciones más profundamente.

1.5.2.1.2 Función de la DMN

La característica indiscutible de la DMN es que el sistema está más activo durante el estado mental de reposo y en tareas que no requieran dirigir la atención a estímulos externos. Esta propiedad nos informa que las contribuciones de la DMN se suspenden o reducen durante las tareas activas de uso común, pero desafortunadamente, nos dice poco sobre la función del sistema. Aunque pueda sorprender esta vaga y contundente afirmación, el entendimiento que se tiene de la función de la DMN es relativamente escaso, más allá de observaciones experimentales que se puedan realizar. Actualmente existen dos fuentes de datos que proporcionan información sobre su función. La primera es que, aunque la mayoría de las tareas dirigidas provocan la desactivación de la DMN, hay un cierto número de tareas que se ha demostrado que provocan una mayor actividad dentro de la DMN, incluyendo la cognición autorreferencial (Buckner and Carroll, 2007), el sentido subjetivo del tiempo (Tulving, 2005) y la construcción de escenas (Hassabis and Maguire, 2007; Schacter et al., 2012), las cuales son atendidas de manera diferencial por el eje anteroposterior de la DMN (Xu et al., 2016). Las propiedades comunes en estas tareas nos proporcionan una idea de su función. En segundo lugar, la anatomía específica de la red limita sus posibilidades funcionales. Por ejemplo, la DMN no incluye áreas sensoriales o motoras primarias, pero sí áreas asociadas con el sistema de memoria del lóbulo temporal medial o áreas de intercambio de información y monitoreo interno, como son el pCC/precuneus. En base a estas dos premisas, dos postulados distintos emergen para dar con la función de la red, aunque ninguna de ellas es suficientemente robusta aún como para descartar otras alternativas.

Una posibilidad es que la DMN respalde directamente la mentalidad interna, separada del mundo externo. Dentro de esta posibilidad, la DMN desempeña un papel en la construcción de simulaciones mentales dinámicas basadas en experiencias personales pasadas, como recordar, pensar en el futuro, y, en general, imaginar perspectivas y escenarios alternativos al presente (Gauthier et al., 1995; Shulman et al., 1997; Gilbert et al., 2007; Gusnard and Raichle, 2001; Hahn et al., 2007). Esta posibilidad es consistente con un número creciente de estudios donde se activan componentes de la DMN durante diversas formas de mentalización auto relevante, así como la observación anatómica de que la DMN está acoplada a sistemas de memoria y no a

sistemas sensoriales. Ciertos estudios que requirieron que los participantes recuperaran elementos de la memoria, mostraron un incremento en la activación de la DMN, postulándose como núcleo funcional en la recuperación de experiencias pasadas (Daselaar et al., 2009).

Otra posibilidad es que la DMN funcione como soporte en el monitoreo exploratorio del entorno externo cuando la atención enfocada se relaja. Esta posibilidad alternativa es coherente con las ideas más tradicionales de la función de la zona parietal posterior, pero no explica otros aspectos, como la asociación de la DMN con las estructuras de memoria. La dificultad de la diferenciación entre ambas posibilidades reside en que el enfoque en los canales internos de pensamiento casi siempre correlaciona con un cambio en la atención externa. El hecho de que la DMN opere en oposición a otros sistemas cerebrales que se utilizan para la atención externa enfocada y el procesamiento sensorial, también es un dato de referencia para poner cerco a su función; cuando la DMN está más activa, el sistema de atención externo se atenúa y viceversa.

Posiblemente una de las aproximaciones más plausibles para poder acercarnos a la función de la DMN es tener en cuenta las funciones comportamentales asociadas con las principales subdivisiones anatómicas que la componen. La DMN mayoritariamente se estructura en tres subdivisiones: las divisiones ventral y dorsal de la corteza prefrontal medial (vMPFC y dMPFC respectivamente) y el pCC (adyacente al precuneus y la corteza parietal lateral, que contiene el AG).

Del trabajo publicado por D. Öngür y J. Price (2000) se ha podido conocer que el vMPFC es un elemento crítico en las redes encargadas de recibir información sensorial del mundo externo y del cuerpo a través de la corteza orbital frontal, transmitiendo esa información a estructuras como el hipotálamo, el mesencéfalo y la amígdala. Este circuito anatómico denota la importancia de la DMN como un enlace sensorial-visceromotor, relacionado con la motivación, el estado de ánimo o el comportamiento social, todos ellos componentes importantes de la personalidad de un individuo. Diversos estudios en neuroimagen en individuos sanos han demostrado que el estado emocional del sujeto tiene un efecto directo sobre el nivel de actividad en la zona del

vMPFC. En estudios sobre la ansiedad inducida por la dificultad de la tarea, el grado en que el vMPFC disminuyó su actividad, junto con otros elementos de la DMN, fue directamente proporcional al nivel de ansiedad del sujeto durante la realización de la tarea. Con una alta ansiedad, la actividad del vMPFC prácticamente no disminuyó. A medida que la ansiedad disminuía con la práctica en la tarea, también lo hizo la actividad en el vMPFC (Simpson et al., 2001b). En un estudio complementario, J. Simpson y col. (2001a) indujeron ansiedad anticipatoria en sujetos normales al prevenirlos que recibirían un choque doloroso en los dedos de una mano. La disminución de la actividad en el vMPFC se correlacionó inversamente con la autoevaluación de la ansiedad, de modo que los sujetos menos ansiosos exhibieron una mayor reducción, mientras que los sujetos que mostraban más ansiedad no mostraron una reducción significativa o solo un ligero aumento. Esta funcionalidad, donde la supresión de la DMN aumenta con la dificultad de la tarea, también ha sido observada por K. Singh y I. Fawcett (2008), sugiriendo que los recursos atencionales introspectivos deben reasignarse para centrarse en una tarea extrínseca. Tomados en conjunto, estos estudios ilustran que la actividad del vMPFC refleja un equilibrio dinámico entre la atención enfocada y el estado emocional de un sujeto.

Centrándonos en el vMPFC, aunque es adyacente al dMPFC, se diferencia de éste por su función asociada a los juicios autorreferenciales (por ejemplo, si algún estímulo es agradable o desagradable). En un trabajo publicado por D. Gusnard (2001) se observaron aumentos en la actividad del dMPFC, acompañadas de disminuciones en el vMPFC, durante una tarea de juicio autorreferencial sobre imágenes con carga emocional obtenidas del sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS, del inglés *international affective picture system*) (Lang et al., 1997). Estos resultados concuerdan con el hecho de que las tareas que requieren atención atenúan el procesamiento emocional.

Los otros elementos centrales de coordinación de la DMN son el pCC y el precuneus. Estas áreas, junto con los componentes parietales laterales de la DMN, se han asociado con la recuperación de elementos previamente experimentados y el monitoreo interno (Cavanna and Trimble, 2006; Vincent et al., 2006), así como ser el núcleo de control de distintas redes de conectividad cerebral (Leech and Sharp, 2014;

Pearson et al., 2011). El artículo de J. Vincent y col. también presenta una relación significativa de la conectividad funcional entre la HF y los elementos posteriores de la DMN. Posteriormente, B. Shannon y col. (2013) demostraron que esta red de memoria hipocámpico-parietal exhibe una fuerte presencia funcional durante la noche, y que se vuelve ausente diurnamente. Los autores sugirieron que este hallazgo es debido a que la relación entre la formación del hipocampo y los elementos posteriores de la DMN es sensible a las experiencias acumulativas de la vigilia y que el sueño restablece esta relación cada día.

En resumen, las investigaciones sobre los ejes de control de la DMN sugieren que esta red crea instancias de procesos que soportan el procesamiento emocional (dMPFC), la actividad autorreferencial (vMPFC) y el recuerdo de experiencias previas (AG, pCC y precuneus). Estos elementos funcionales de la DMN pueden verse afectados de manera diferencial o conjunta, y no solo provocando una desactivación como se creía en un principio, durante la ejecución de una tarea en ausencia de un componente emocional o un elemento de autorreferencia (Andrews-Hanna et al., 2010b, Gusnard et al., 2001)). Sin embargo, independientemente de los detalles de una tarea en particular, las evidencias indican que las funciones de la DMN nunca se desactivan, sino que se incrementan o atenúan cuidadosamente, comenzando siempre desde una línea de base de alta actividad, con pequeños cambios para acomodar los requisitos de una tarea en particular (Kucyi and Davis, 2014)

Debido a que la DMN se identificó por primera vez con imágenes en estado de reposo, hubo una tendencia a asociar su funcionalidad con estados mentales que comúnmente acompañan a un estado relajado y tranquilo, como soñar despierto, deambular por la mente u otros pensamientos independientes del estímulo (Andrews-Hanna et al., 2010a). Estas ideas se ajustaban cómodamente a la funcionalidad identificada hasta ese momento de la DMN. Sin embargo, existen varios factores que proponen que centrarse únicamente en la cognición espontánea ignora el posible papel mucho más fundamental de la DMN en la función cerebral.

Hasta la fecha, una gran cantidad de estudios han utilizado un enfoque de conectividad funcional estacionaria para caracterizar la organización de la DMN a través

del análisis de las relaciones temporales interregionales durante los estados de reposo y tareas (Bluhm et al., 2011; Bonnelle et al., 2011; Fair et al., 2008; Guldenmund et al., 2012; Sharp et al., 2011; Kucyi et al., 2013). Sin embargo, existe una evidencia creciente que respalda la idea de que los patrones dinámicos de la FC están estrechamente vinculados a un comportamiento adaptativo (Kucyi and Davis, 2014). Un reciente estudio publicado por P. Lin y col. (2017) se adentró en el estudio de estos cambios dinámicos dentro de los elementos que componen la DMN. Sus resultados mostraron que la interacción dentro de las regiones de la DMN estaba dominada por eventos intermitentes cortos, en lugar de ser el resultado de un proceso continuo y sostenido. Se deduce que las métricas de topología nodal del pCC, el giro parahipocampal izquierdo y otros nodos relacionados con la DMN son dinámicas y cambian durante la tarea. Observando la topología global, encontraron que la eficiencia global disminuyó durante el estado de atención a la acción requerida, demostrando una disminución en la velocidad de transferencia de información en toda la red (Rubinov and Sporns, 2010). Este hecho contiene implicaciones importantes para comprender cómo la organización de la DMN se adapta y reconfigura a sí misma en respuesta a un estímulo externo o un cambio en el estado cognitivo (Kucyi and Davis, 2014). Estos resultados sugieren que las propiedades dinámicas de la DMN podrían estar vinculadas a variaciones en el procesamiento de la información a través de múltiples escalas de tiempo. Además, se ha demostrado que esta flexibilidad de las conexiones funcionales durante las tareas de aprendizaje facilita el rendimiento posterior (Baldassarre et al., 2012; Hattori et al., 2014; Sauvage et al., 2014). La evidencia sugiere que las redes funcionales cerebrales ajustan dinámicamente la estructura de su conectividad global y local como un medio para guiar el desempeño conductual óptimo, por ejemplo, durante una tarea de discriminación visual (Fidalgo et al., 2014; Ekman et al., 2012), y que una óptima coordinación dinámica de su estructura topológica es necesaria para el desempeño continuo de una tarea (Doron et al., 2012; Kitzbichler et al., 2011).

Estos hallazgos sugieren que los cambios dinámicos en la topología de la DMN pueden estar relacionados con el establecimiento o refuerzo de la información recién adquirida, además de ser claves en el cambio entre el estado de reposo y un estado de atención activa a estímulos externos. Caracterizar la reconfiguración dinámica y

adaptativa de la DMN puede proporcionar una mayor comprensión tanto de las propiedades fundamentales de la cognición cerebral normativa como de la fisiopatología de las enfermedades mentales (Lin et al., 2017).

1.5.2.1.3. Relación de la DMN con otras redes

Volviendo a las aportaciones realizadas por D. Ingvar (1979), cuando consideró relacionar la DMN con un sistema cerebral para la mentalización interna, también propuso que dicho sistema pudiera funcionar en oposición a los especializados para el procesamiento sensorial. La idea de que una red predeterminada del cerebro puede funcionar en oposición directa a otros sistemas se robusteció posteriormente por la observación de fuertes correlaciones de actividad negativa entre la DMN y otros sistemas de redes, también llamadas "anti-correlaciones" (Fox et al., 2005; Fransson, 2005; Golland et al., 2007; Greicius et al., 2003; Tian et al., 2007).

Como se ha mostrado en el apartado anterior, las regiones distribuidas dentro de la DMN muestran correlaciones espontáneas entre sí. Estas correlaciones intrínsecas también existen en otros sistemas cerebrales, incluidos los dedicados a la atención externa (Corbetta and Shulman, 2002). La idea de la anti-correlación se refiere a la observación de que distintos sistemas cerebrales muestran fuertes correlaciones negativas entre sí. Por ejemplo, a medida que aumenta la actividad dentro de la DMN, la actividad en el sistema de atención externo disminuye. Este hecho sugiere que el cerebro puede cambiar entre dos modos distintos de procesamiento de la información. Uno marcado por la actividad entre los distintos ejes de la DMN, separado de la atención hacia el entorno externo. El segundo, asociado con la extracción de información focalizada de los canales sensoriales. Las funciones de estos sistemas parecen ser opuestas entre sí y, por lo tanto, representan sistemas cerebrales funcionalmente competitivos. Como comenta R. Buckner (2008) en su artículo:

La posibilidad de competencia entre redes distintas plantea preguntas importantes para futuras investigaciones: ¿cómo se regula esta competencia? ¿Existe un sistema de control separado, tal vez mediado por la corteza frontal, que de alguna manera dirige cuál de estos dos

sistemas cerebrales está activo? ¿O los dos sistemas están en competencia directa entre sí de manera que las interacciones competitivas locales entre ellos y los sistemas de entrada definen sus niveles de actividad? (Buckner, 2008).

Aunque hasta la actualidad no haya datos que puedan responder sin atisbo de duda a estas preguntas, desde finales de la década anterior han ido publicándose trabajos donde la relación entre estas redes era protagonista. Uno de estos primeros trabajos es el publicado por J. Vincent y col. (2007b), donde informaron de una red frontoparietal situada anatómicamente entre la DMN y los sistemas atencionales dorsales, relacionados con la atención externa. Los autores concluyeron que este sistema de control frontoparietal era un candidato viable como centro de integración de la información entre ambas redes cerebrales anti-correlacionadas.

Uno de los autores más destacados en este campo, M. Raichle (2015), en una revisión reciente dejaba entrever la importancia de conocer el balance funcional entre la DMN y otros sistemas cerebrales para conocer su función con más precisión. En su artículo mencionaba la importancia de dos artículos en la confección de sus ideas. El primero es la publicación de M. Fox y col. (2005), donde se manifestaban la presencia de anti-correlaciones durante el estado de reposo entre la DMN y lo que en ese momento fue conocido como la "*task-positive network*". Esta red es la que actualmente se conoce como la red atencional dorsal (DAN, del inglés *dorsal attention network*) (Corbetta and Shulman, 2002; Fox et al., 2006), aunque también estaba constituida por elementos de control frontoparietal (Fair et al., 2007; Seeley et al., 2007). Esta captura de la relación entre la DMN y la DAN estaba caracterizada durante el desempeño de tareas novedosas y atencionalmente exigentes (es decir, aumento en la actividad en la DAN acompañados por disminuciones en la DMN).

El segundo ejemplo es un estudio de rsfMRI que realizó B. Shannon y col. (2011) con 107 delincuentes juveniles. En este estudio se encontró que, en los jóvenes delincuentes menos impulsivos y los individuos control, las regiones de planificación motora se correlacionaron con las redes cerebrales asociadas con la atención espacial y el control ejecutivo. En cambio, en jóvenes más impulsivos, estas regiones de

planificación motora se correlacionaron con la DMN. Como indica el autor, parece razonable sugerir que la DMN desempeña un papel crítico en la organización y expresión de comportamientos reflexivos y pre-planificados.

Es importante destacar la aportación hecha por D. Popa y col. (2009). En su estudio, mediante el uso de gatos con electrodos implantados en el cerebro, investigó los potenciales de campo locales en las áreas homólogas de la DMN y de la DAN, a través del ciclo de sueño-vigilia y durante las variaciones en las demandas de atención. Uno de los resultados más importantes fue la observación de que las anti-correlaciones entre las dos redes ocurrieron el 20% del tiempo, mientras que los patrones de correlación positivos estuvieron presentes el 80% restante del tiempo. Los autores sugirieron la existencia de una relación variable entre la cooperación y el antagonismo. Además, durante el aumento de las demandas de atención, las tasas de disparo dentro de la DMN del gato aumentaron a pesar de una reducción en la intensidad del potencial de campo local. Estos resultados sugieren que la DMN puede desempeñar un papel de "mejorador" durante los procesos activados en las demandas de atención, y nos da a entender que tanto la DMN como la DAN están siempre "activadas" pero reajustando sutil y constantemente sus relaciones.

La DMN es una de las redes neuronales más estudiadas, y se ha encontrado alterada en distintos trastornos neuropsiquiátricos:

- **Alzheimer (AD):** algunos de los primeros análisis de fMRI en estado de reposo se realizaron tomando muestras de personas con Alzheimer (Li et al., 2002). Los autores hipotetizaron que esta patología afectaba a las fluctuaciones espontáneas de la actividad neural, disminuyendo la sincronía entre regiones. Mediante análisis de ROIs comprobaron que, comparados con los sujetos control, los pacientes con Alzheimer tenían una FC interna disminuida en ambos hipocampos, mientras que los pacientes con trastorno cognitivo leve, esta alteración era menor, aunque igualmente patológica. Además, esta reducción de la conectividad funcional se correlacionaba con la pérdida de habilidades cognitivas. Posteriormente, mediante ICA, M. Greicius y col. (2004) encontraron un déficit en la conectividad funcional entre el pCC y el hipocampo en pacientes

con Alzheimer. Según sus autores, esta hipoconectividad podría explicar el hipometabolismo del pCC en pacientes con Alzheimer, reportado anteriormente mediante PET (Minoshima et al., 1997; Vogt, 2009). Además, esta menor conectividad entre el hipocampo y el pCC también se encontró en pacientes con riesgo de padecer esta enfermedad, pero su análisis con ICA no demostró alteraciones en la conectividad con otras redes. También la investigación focalizada en las reservas cognitivas de pacientes con Alzheimer y trastorno cognitivo leve, publicado por B. Bosch y col. (2010) reflejó que durante una tarea de escucha narrativa, ambos grupos clínicos mostraron una mayor desactivación de la DMN, relacionada con una mayor reserva cognitiva, mientras que, en el grupo de ancianos sanos, esta mayor puntuación estaba relacionada con un incremento de la activación de la DMN. Los últimos estudios que relacionan esta red y el Alzheimer se han focalizado en el estudio modular de la DMN (Contreras et al., 2019), su relación con otras redes (Lu et al., 2019) o la detección precoz (Chiesa et al., 2019), entre otros aspectos concretos.

- **Esquizofrenia:** en este trastorno psiquiátrico, caracterizado por una percepción de la realidad alterada, se han encontrado varias alteraciones de la DMN. Estas alteraciones no fueron halladas por casualidad, sino que los investigadores focalizaron su búsqueda en esta red, dada su función relacionada con el pensamiento interno. Los resultados de algunas de las investigaciones han hipotetizado sobre la posibilidad de que exista una competencia dinámica entre la DMN y los sistemas cerebrales de soporte atencional, como son las áreas del parietal inferior, la ínsula, la SMA y el DLPFC (Fox et al., 2005). Sin embargo, la literatura científica de los estudios mediante rsfMRI en esquizofrenia nos deja resultados poco consistentes entre ellos, ya que mientras algunos han reportado un incremento en la conectividad dentro de las áreas de la DMN como factor diferencial de la enfermedad (Harrison et al., 2007; Whitfield-Gabrieli et al., 2009), otros consideran que está asociada principalmente a decrementos en la conectividad entre el precuneus y el cerebelo, entre la amígdala y las áreas frontales o en la relación talámico-cortical (Bluhm et al., 2007; Hoptman et al.,

2010; Welsh et al., 2010). Aunque estos resultados no son completamente excluyentes entre sí, estas diferencias pueden deberse a la existencia de subtipos dentro de la enfermedad, a los efectos de la medicación que puedan tomar los pacientes, o al uso de diferentes técnicas de análisis (Liang et al., 2006). Cabe destacar el reciente artículo de F. Fan y col. (2019), donde reportan una excesiva fragmentación de los componentes de la DMN visible durante los primeros episodios de este trastorno.

- **Depresión:** se han detectado alteraciones en la conectividad en pacientes con depresión, tanto incrementos como decrementos, en la corteza cingulada anterior y posterior, el precuneus, la amígdala, y otras áreas de la DMN (Castellanos et al., 2008; Cherkassky et al., 2006; Hoekzema et al., 2013; L. Wang et al., 2009; X. Wang et al., 2013; Zang et al., 2007).

- **Déficit de atención e hiperactividad (TDAH):** aunque en los estudios de este trastorno también existe una acentuada variabilidad, parece que los más consistentes remarcan una reducción en la conectividad entre las áreas que componen la DMN, pero incrementada dentro de la red de saliencia (Zhu et al., 2005; Cao et al., 2006; Tian et al., 2006). La reciente publicación de C. Tang y col. (2019) involucra no solo la DMN en este trastorno, sino que sugiere que las redes atencionales y ejecutivas también sufren una FC aberrante en pacientes con TDAH.

- **Estrés postraumático (TEPT):** este trastorno se ha asociado a una menor conectividad entre las áreas de la DMN, además de alteraciones en la conectividad de las regiones involucradas en el procesamiento emocional, como la amígdala (Bluhm et al., 2009; Sripada et al., 2012).

Como se puede observar, la DMN parece estar implicada en un gran número de los trastornos neuropsiquiátricos estudiados mediante fMRI en estado de reposo, demostrando una alta sensibilidad, pero poca especificidad (Barkhoff et al., 2014). Sin

embargo, la mayoría de ellos se caracterizan por una compleja alteración del patrón de conectividad de las RSN, no solo de una red aislada.

1.5.2.2. Red sensoriomotora

La red sensoriomotora está compuesta por el giro precentral (preCG, del inglés *precentral gyrus*), el giro postcentral y el área motora suplementaria (Figura 16), y su función principal es la detección y procesamiento de la información sensorial, además de la preparación y la ejecución de funciones motoras (Biswal et al., 1995; Fox et al., 2006). Esta red está caracterizada por la presencia de regiones que corresponden anatómicamente a áreas motoras y sensoriales. Sin embargo, la correspondencia entre esta red y las funciones sensoriomotoras no solo se basan en la anatomía, sino también en evidencias funcionales. Se ha observado que la actividad de la corteza sensoriomotora en estado de reposo muestra un grado de lateralización hemisférica que se correlaciona con la lateralización de actividad en las mismas regiones que surge durante una tarea activa de *finger-tapping* (movimiento de los dedos de la mano) (de Luca et al., 2005). Esto demuestra que la red sensoriomotora está asociada con una actividad neuronal funcionalmente relevante, es decir, las fluctuaciones espontáneas observadas en esta red probablemente reflejen la actividad neuronal que favorecen las tareas motoras activas. El daño en áreas de la red sensoriomotora como resultado de una lesión neurológica (como por ejemplo un accidente cerebrovascular) altera el patrón de actividad dentro de la red, lo que a menudo resulta en discapacidades físicas, además de que su disfunción se ha relacionado con ciertos trastornos neuropsiquiátricos.

Como puntualización, que más adelante será ampliamente desarrollada, se ha observado una constante relación del giro angular y la corteza cingulada con la red sensoriomotora, considerándose ambas involucradas y conectadas funcionalmente con esta red (Marguiles et al., 2009; Sakata and Taira, 1994).



Figura 16. Red sensoriomotora. Modificada de Gaudio y col. (2015).

1.5.2.3. Red de procesamiento visual

Esta red involucra bilateralmente las regiones occipitales y occipitotemporales (Figura 17). Más concretamente, como ya observaron C. Beckmann y col. (2005), estas activaciones sincrónicas están presentes en el surco calcarino bilateral y medial, regiones extraestriadas como el giro lingual, el área inferior del precuneus y el núcleo geniculado lateral del tálamo, que colectivamente forman la red visual, las cuales están conectadas funcionalmente a la corteza visual primaria (Beckmann et al., 2005). Este sistema funcional se ha relacionado con el procesamiento visual y la creación de imágenes mentales (Ganis et al., 2004; Mantini et al., 2007). Además, se ha encontrado una disfunción de las regiones centrales de esta red en pacientes esquizofrénicos (Levy et al., 2000).

A lo largo de la literatura se han reportado habitualmente dos componentes distintos (aunque a veces hasta tres) relacionados con la red de procesamiento visual, correspondientes a las áreas visuales mediales y las áreas visuales dorsales. El estudio de J. Damoiseaux (2006) ya aclara que hay áreas corticales visuales pertenecientes a dos subredes distintas. En cambio, la unión occipitotemporal, que se extiende desde el polo occipital a la región parietal superior, constituye las áreas visuales laterales (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Wang et al., 2008). El número diferente de componentes visuales observados en los estudios puede estar relacionado con los efectos que la elección de los parámetros de reducción de la dimensionalidad y la intensidad de la señal fisiológica y de otros artefactos tienen en la descomposición de

ICA. Por ejemplo, se ha demostrado que aumentar el orden del modelo (por ejemplo, el número de componentes seleccionados) conduce a la ramificación de algunos componentes (Abou-Elseoud et al., 2010). Las áreas visuales laterales fueron investigadas en un estudio de resonancia magnética funcional en estado de reposo por W. Stevens y col. en 2010. Este estudio demostró que las fluctuaciones BOLD en estado de reposo fueron moduladas por una tarea visual realizada antes de la adquisición de los datos. Incluso una única exposición a estímulos visuales puede modular la conectividad funcional posterior, específicamente en las regiones que son relevantes para las tareas visuales. Para algunos autores, esta evidencia respalda la opinión de que las fluctuaciones BOLD en estado de reposo tienen componentes dinámicos que dependen de la experiencia y que pueden tener un papel en la consolidación de la memoria.

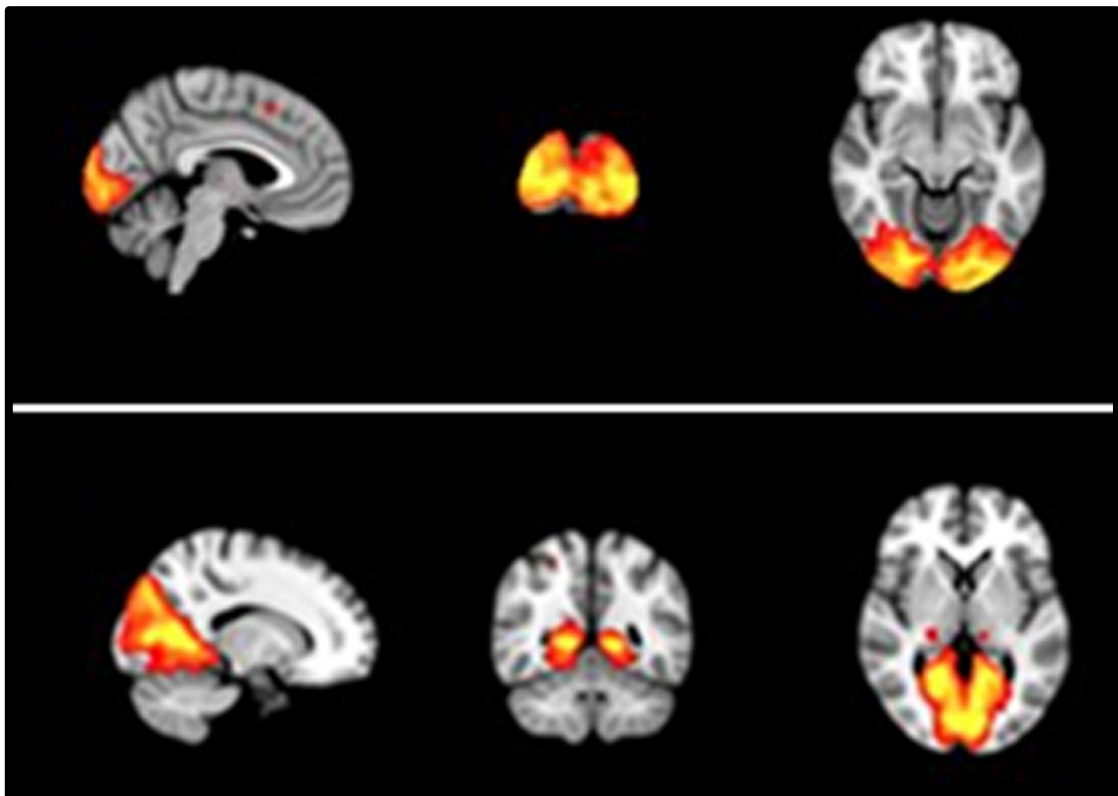


Figura 17. Red de procesamiento visual. A: Red visual secundaria; B: Red visual primaria. Modificada de Gaudio y col. (2015).

1.5.2.4 Red de control ejecutivo

Está constituida por la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior (Binder et al., 1999; Fox et al., 2005; Shulman et al., 1997). Más concretamente, las áreas que forman esta red son los giros frontal medial y superior, y las áreas cingulada y paracingulada, aunque en algunos casos también se incluyen áreas parietales laterales (Figura 18). Esta red está activa durante las tareas cognitivas que requieren atención dirigida externa, como la memoria de trabajo (Curtis and D'Esposito, 2003), la integración relacional (Blumenfeld et al., 2011) o la inhibición de la respuesta (Aron, 2007). Las regiones de la red de control ejecutivo han estado implicadas en varios procesos de pensamiento creativo, incluido el pensamiento divergente (Gonen-Yaacovi et al., 2013), el dibujo artístico (Ellamil et al., 2012) y la improvisación musical (de Manzano and Ullén, 2012). En un estudio de W. Seeley y col. (2007), investigando si esta red estaba específicamente vinculada a una función cognitiva específica, se demostró que la conectividad intrínseca en toda esta red está correlacionada con el rendimiento en la prueba de creación de pistas, un examen neuropsicológico que aprovecha el funcionamiento ejecutivo. Los resultados demuestran un vínculo entre las diferencias individuales en la conectividad intrínseca y la variabilidad observada en las características fundamentales del funcionamiento cognitivo.



Figura 18. Red de control ejecutivo. Modificada de Gaudio y col. (2015).

1.5.2.5. Red atencional dorsal

Esta red, también conocida como DAN, contiene sus núcleos de procesamiento en las áreas circundantes al surco intraparietal y los campos visuales frontales (*frontal eye-fields*) de ambos hemisferios (Figura 19). Es la encargada del procesamiento de estímulos percibidos relevantes, de manera involuntaria y automática (Corbetta and Shulman, 2002; Fox et al., 2006). En otras palabras, se encarga de seleccionar los estímulos mayormente relevantes. Está considerada una de las redes más relevantes entre las regiones que se activan durante la realización de una tarea de objetivo dirigido (*task-positive*), y esta anticorrelacionada con la DMN. Este hecho fue la base de la propuesta de Fox y col. (2005), de que esta anticorrelación entre ambas redes es un mecanismo adaptativo para prevenir las interferencias entre el procesamiento de la información interna y externa.

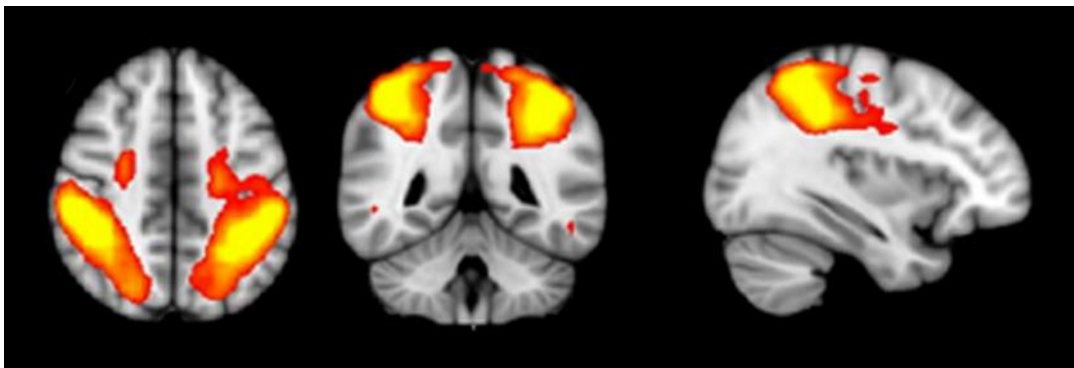


Figura 19. Red atencional dorsal. Modificada de Gaudio y col. (2015).

1.5.2.6. Red auditiva

La red auditiva está compuesta por el giro temporal superior, giro de Heschl, la ínsula y el giro postcentral (Andoh et al., 2015; Schmidt et al., 2013) (Figura 20). Esta red se conoce por ser la responsable del procesamiento auditivo y la comprensión del lenguaje. D. Cordes y col. (2001) compararon en su estudio los mapas resultantes de imágenes en estado de reposo con los obtenidos mediante una tarea de escucha de texto. Las imágenes obtenidas durante la tarea mostraron una extensa región del giro

temporal superior superpuesta con las regiones identificadas en las imágenes en estado de reposo. Sin embargo, la correspondencia fue solo anatómica, ya que no se demostró ningún vínculo entre la actividad neuronal de la red en reposo y la tarea del lenguaje. También cabe destacar la superposición del mapa de la red auditiva con el patrón de conectividad funcional en estado de reposo observado por Koyama y col. (2011). Este patrón se asoció a áreas relacionadas con la lectura, involucrando el giro temporal superior, implicado en la percepción del habla. Otro estudio demostró su implicación en las alucinaciones auditivas (Gaser et al., 2004).

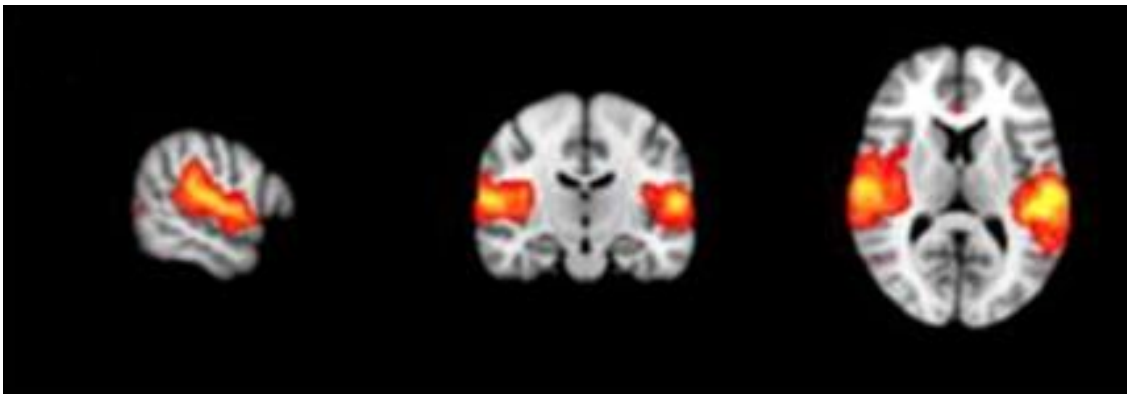


Figura 20. Red auditiva. Modificada de Gaudio y col. (2015).

1.5.2.7. Red de saliencia

La red de saliencia está constituida por el aCC, la ínsula bilateral, el giro supramarginal y el área motora pre-suplementaria (Figura 21). Parte del papel de la red de saliencia parece estar relacionado con algo muy básico: la respuesta de lucha o huida, propiciando una respuesta fisiológica que se traduce en una frecuencia cardíaca acelerada, pupilas dilatadas y aumento de la presión arterial, preparando el cuerpo para la acción. Esta red es indispensable durante el cambio rápido de comportamiento. Es decir, qué hacer o no hacer a continuación de un estímulo que pueda considerarse una amenaza se decide por el funcionamiento apropiado de esta red. El funcionamiento

adecuado de la red de saliencia es indispensable para la iniciación del control de los procesos cognitivos (Ham et al., 2013; Menon and Uddin, 2010; Uddin, 2015).

P. Rudebeck y col. (2006) comprobó su papel fundamental en la perseverancia, cuando investigando la relación de las RSN en los costes de las decisiones, los roedores con daños en su versión de la corteza cingulada anterior se rindieron más fácilmente que otros cuando intentaban encontrar comida. Además, el deterioro de esta red en casos de demencia frontotemporal se ha relacionado con la falta de impulso motivacional (Day et al., 2013). Un estudio de 2011 publicado por E. Hermans y col. en la revista *Science* encontró que las personas que informaron estar más asustadas por una película de terror mostraron una mayor activación en esta red durante su visionado.

El término “óptimo” cobra especial protagonismo aplicado a la funcionalidad de la red de saliencia, ya que demasiada actividad en esta red también puede ser problemático. El estudio de M. Seeley y W. Greicius (2012) demostró que las personas que reportaron una mayor ansiedad antes de ingresar al escáner cerebral también mostraron una mayor conectividad entre las áreas que componen esta red. Paralelamente, también se ha relacionado la existencia de hiperconectividad en la red de saliencia con el autismo (Uddin et al., 2013). Los autores destacan que, aunque la literatura previa generalmente describía una hipoconectividad entre distintas áreas del cerebro en adultos con autismo, no es representativo del conjunto de alteraciones que subyacen a este trastorno y especulan que esta hiperconectividad puede limitar las interacciones dinámicas entre las distintas redes cerebrales.

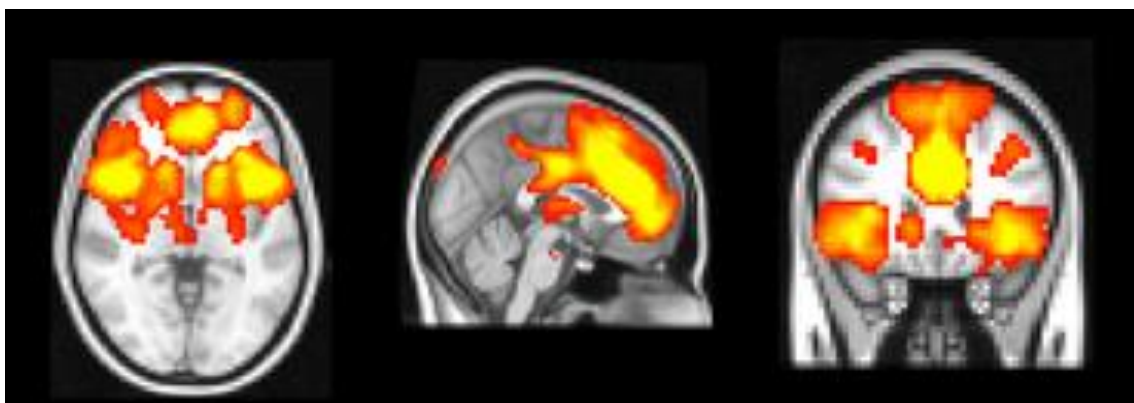


Figura 21. Red de saliencia. Modificada de N. Akbar y col. (2016)

La observación de la implicación de las RSN en múltiples trastornos neuropsicológicos sugiere que su función no se limita únicamente al cerebro en estado de reposo, sino que su óptimo funcionamiento es clave en el conjunto de una óptima comunicación cerebral. Aunque la DMN ha demostrado ser un núcleo de procesamiento de la información global cerebral, otras redes ejercen una fuerte influencia en la percepción, conducta y otras múltiples funciones cognitivas. El aprendizaje de elementos complejos, como por ejemplo la lectura o las habilidades matemáticas, muy posiblemente requiera de una óptima integridad y comunicación entre estas RSN para fructificar adecuadamente. Una funcionalidad alterada o una maduración incompleta de estos procesos adquiridos pueden repercutir negativamente en el desarrollo individual y social de los individuos con estos trastornos de aprendizaje. Son necesarios más estudios sobre la integridad funcional intrínseca y extrínseca de estas redes para poder obtener un mapa más completo de los sistemas óptimos de comunicación cerebrales, así como las alteraciones que puedan estar implicadas en el desarrollo de trastornos del aprendizaje.

2. Objetivos e hipótesis

El objetivo principal de la investigación descrita en esta tesis es la búsqueda de posibles alteraciones en la conectividad cerebral funcional en niños con dificultades lectoras y niños con dificultades matemáticas, respectivamente. Los estudios realizados hasta la actualidad sugieren que además de una alteración en la conectividad cerebral de áreas relacionadas con estas funciones, podría también haber una alteración de otras redes cerebrales que sustentan procesos atencionales y otras funciones, como por ejemplo la DMN.

Este objetivo principal se ha desglosado en diferentes subobjetivos más específicos llevados a cabo en 4 estudios, los cuales se describen a continuación. En los 4 estudios se ha usado una aproximación no apriorística.

2.1. Estudio 1: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional en las dificultades lectoras mediante MVPA

El primer estudio tiene como objetivo investigar las alteraciones en la conectividad funcional asociadas a las dificultades lectoras en la infancia. Para ello, se compara un grupo de niños y niñas con dificultades en el aprendizaje de la lectura y un grupo control de la misma edad. En base a los resultados obtenidos en estudios previos, en los que se han descrito patrones anómalos en la conectividad funcional en personas con dislexia (Finn et al., 2014; Koyama et al., 2010; Schurz et al., 2015), se hipotetiza que las diferencias en la conectividad funcional se darán en áreas que incluyen el giro angular, el giro fusiforme, la corteza medial temporal y la corteza prefrontal, principalmente del hemisferio izquierdo. La búsqueda de estas diferencias se ha realizado mediante el MVPA, una metodología no apriorística implementada en la Toolbox CONN para SPM (Flandin and Friston, 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2012).

2.2. Estudio 2: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional en las dificultades matemáticas mediante MVPA

Este segundo estudio tiene como objetivo investigar las diferencias en la conectividad funcional entre un grupo de niños y niñas con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas y un grupo control de la misma edad. Los estudios que han investigado las aberraciones en la conectividad funcional en este trastorno (donde se incluye la discalculia) son menos numerosos en comparación con los publicados sobre la dislexia. Sin embargo, recientes estudios que han reportado patrones anómalos entre las áreas relacionadas con el procesamiento numérico y el cálculo son los publicados por D. Jolles y col. (2016), M. Rosenberg-Lee et al. (2015) o L. Peters y B. De Smedt (2018). A partir de estos resultados, se hipotetiza que los niños/as con dificultades matemáticas severas presentarán alteraciones en la conectividad funcional en el surco intraparietal, en el giro angular y en zonas prefrontales dorsolaterales, todas ellas previamente identificadas como pertenecientes a la red neural del procesamiento numérico y el cálculo. Para este análisis, se ha utilizado la misma metodología no apriorística que en el Estudio 1.

2.3. Estudio 3: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional interna de la DMN asociadas a las dificultades lectoras mediante ICA

El objetivo de este tercer estudio es la investigación de la integridad de la DMN en el trastorno de aprendizaje de la lectura. Teniendo en cuenta las investigaciones previas realizadas por E. Finn y col. (2014), M. Zhang y col. (2013) y M. Schurz y col. (2015), donde se destaca la influencia de la DMN en la dislexia, se hipotetiza que los niños/as con dificultades lectoras severas presentaran una alteración en la DMN respecto los normolectores. La búsqueda de estas diferencias se ha realizado mediante una metodología no apriorística, en este caso mediante ICA, ya que esta técnica permite comparar la conectividad intrínseca subyacente en la DMN.

2.4. Estudio 4: estudio de las alteraciones de la conectividad funcional interna de la DMN asociadas a las dificultades matemáticas mediante ICA.

Este cuarto y último estudio tiene como objetivo el estudio de la integridad de la DMN en el trastorno de aprendizaje de las matemáticas. En base a recientes estudios sobre la conectividad funcional en la discalculia (Ashkenazi et al. 2011; Davis et al., 2009; Evans et al. 2015; Grabner et al., 2013), se hipotetiza que la DMN presentará una conectividad interna alterada en los niños/as con dificultades matemáticas severas, en comparación a los niños/as sin estas dificultades.

3. Metodología

3.1. Estudios 1 y 3

3.1.1. Participantes

Los participantes en este estudio fueron niños y niñas nativos catalanes o catalano-hablantes provenientes de zonas urbanas. La muestra fue reclutada de 5 escuelas públicas, e incluía un grupo control de niños y niñas normolectores (NR; $n = 34$; edad = 7.32 ± 0.66) y un grupo de niños con dificultades lectoras (RD; $n = 30$; edad = 7.01 ± 0.69). Los grupos fueron emparejados por edad y género al principio del estudio (Tabla 4). La selección inicial de casos con dificultades lectoras fue realizada por los profesores. Posteriormente, los niños/as seleccionados fueron explorados mediante los protocolos estandarizados, que incluyeron estimaciones de: coeficiente intelectual (CI), lectura y escritura, funciones ejecutivas y atención selectiva, denominación rápida, memoria de trabajo y conducta.

Criterios de inclusión para el grupo de niños/as con dificultades lectoras:

1. Puntuación por debajo de 1.5 desviaciones estándar en al menos tres subtest de lectura.
2. Escolarizados en escuelas públicas o concertadas de Catalunya.
3. Cursando 1º o 2º curso de educación primaria.
4. Entre 6 y 8 años.

Criterios de exclusión para ambos grupos:

1. Antecedentes de trastorno psiquiátrico, neurológico o médico que puedan explicar las alteraciones. Se excluyeron explícitamente los niños con TDAH comórbido.
2. Los niños/as inmigrantes recientes o que no hablasen catalán.
3. Alteraciones motoras o sensoriales que impidiesen la exploración neuropsicológica.
4. Dominancia manual izquierda.
5. Miedo a la exploración radiológica o motivos médicos que la impidiesen.

El Comité de Bioética (*Institutional Review Board* IRB00003099) de la Universidad de Barcelona aprobó el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres para cada niño/a.

Tabla 4
Características demográficas de la muestra

	Grupo NR	Grupo RD	p-value
	M (SD)	M (SD)	
Edad	7.01 (0.69)	7.32 (0.66)	ns
Género (niños/niñas)	18 / 16	17 / 13	ns
Estimación CI			
CIV WISC-IV (PT)	95.35 (6.82)	108.33 (10.95)	<0.001
CIM WISC-IV (PT)	101.65 (11.58)	111.13 (9.88)	0.012

Nota: CIV: CI verbal; CIM: CI manipulativo; PT: puntuación estandarizada (100 ± 15); M = media; SD = desviación estándar; ns = no significativo; Significación estadística: $p \leq 0.05$.

3.1.2. Evaluación neuropsicológica

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados individualmente usando el mismo protocolo neuropsicológico. La evaluación fue realizada por una neuropsicóloga infantil (S.F.).

Medidas

Estimación del CI: se usaron los subtest del WISC-IV (Wechsler, 2003) de vocabulario para obtener una estimación del CI verbal (CIV), y de cubos para obtener una estimación del CI manipulativo (CIM).

Atención: esta medida fue evaluada mediante el span atencional del subtest de dígitos directos (WISC-IV) (Wechsler, 2003). La tarea consiste en la repetición de secuencias de dígitos (en repeticiones de dos a ocho dígitos) en el orden correcto. Cada secuencia correcta fue anotada.

Memoria de trabajo: esta medida fue evaluada mediante el subtest de dígitos inversos (WISC-IV) (Wechsler, 2003). La tarea consiste en la repetición inversa de secuencias de dígitos (en repeticiones de dos a ocho dígitos). Cada secuencia correcta fue anotada.

Tarea de fluencia fonética: esta tarea fue usada para la evaluación de las funciones ejecutivas y la fluencia verbal. Los niños debían generar palabras con las iniciales F, A y S en un intervalo de 60 segundos por letra. El número total de palabras se usó como medida de fluencia verbal fonética (Strauss et al., 2006).

Tarea de fluencia semántica: esta tarea fue usada para la evaluación de la fluencia verbal semántica. Los niños debían generar el máximo de palabras de nombres de animales en un intervalo de 1 min. El cómputo total fue usado como medida de la fluencia verbal semántica (Strauss et al., 2006).

Lectura: esta medida se evaluó con dos test estandarizados de habilidades lectoras en catalán (TALE-C, Cervera and Toro, 1991; PROLEC-R, Cuetos et al., 1996). Las medidas de velocidad de lectura y precisión fueron obtenidas mediante los subtest de letras, palabras y texto del TALE-C, y por el subtest de pseudopalabras del PROLEC-R. La comprensión lectora se evaluó mediante el TALE-C.

Ortografía: la ortografía natural y la arbitraria fueron cuantificadas mediante el subtest de escritura del TALE-C (Cervera and Toro, 1991).

Velocidad de denominación: la denominación automatizada rápida para letras y colores fue usada como medida de velocidad de denominación (Wolf and Denckla, 2005). Se registró el tiempo total (en segundos) para la denominación de letras y colores.

Conducta: se usaron el test de Conners y las escalas de evaluación para padres (en su versión reducida) para evaluar la conducta de cada niño/a.

3.1.3. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo de las variables del estudio, los datos son presentados en función del tipo de variable. Las variables cuantitativas se presentan mediante medidas de centralidad (media) y de dispersión (desviación estándar). La media y la desviación estándar fueron calculadas para describir las características demográficas de la muestra. La asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson. La comparación de la distribución para variables de tipo cuantitativo se ha realizado con la prueba ANOVA para muestras independientes (para comparar los dos grupos de estudio), dado que se cumplían los criterios de normalidad e igualdad de varianzas. La *d* de Cohen (Cohen, 1988) se usó para comparar los valores medios de las diferentes puntuaciones con la desviación estándar.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 25.0. El nivel de significación para las pruebas de decisión estadística se ha situado en el valor 0.05, aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples cuando ha sido necesario.

Resultados

Los resultados de los análisis realizados se muestran en la Tabla 5. En todas las medidas analizadas, el grupo RD puntúa por debajo que el NR.

Tabla 5
Comparativa del rendimiento en las pruebas de lectura

	Grupo NR n=34 M (SD)	Grupo RD n=30 M (SD)	p-value	Tamaño del efecto
VELOCIDAD LECTORA				
Letras	61.79 (2.67)	51.35 (9.35)	<0.001	2.27 ^c
Sílabas	60.63 (2.22)	54.50 (5.23)	<0.001	1.33 ^c
Palabras	59.96 (3.42)	49.65 (6.24)	<0.001	2.09 ^c
Pseudopalabras	51.13 (7.83)	31.10 (9.07)	0.001	1.36 ^c
Texto	59.13 (3.89)	46.80 (11.54)	<0.001	4.27 ^c
Comprensión lectora	59.33 (4.39)	47.65 (8.41)	<0.001	1.74 ^c
PRECISIÓN LECTORA				
Letras	58.83 (3.75)	44.00 (9.06)	<0.001	3.10 ^c
Sílabas	63.25 (3.99)	49.80 (8.79)	<0.001	1.60 ^c
Palabras	62.00 (3.01)	38.25 (6.20)	0.006	0.97
Pseudopalabras	52 (7.44)	22.55 (4.59)	<0.001	2.09
Texto	59.88 (1.92)	34.65 (11.14)	<0.001	4.52 ^c
Comprensión lectora	50.38 (10.41)	41.50 (10.21)	<0.001	2.63 ^c
ESCRITURA				
Ortografía arbitraria	59.29 (8.13)	54.60 (7.37)	0.092	0.67 ^b
Ortografía natural	63.67 (5.10)	39.15 (11.69)	<0.001	3.00 ^c

Nota: NR= lectores normales; RD = grupo con dificultades lectoras; SD = desviación estándar. ^aD de Cohen = 0.1-0.4, efecto pequeño; ^bD de Cohen = 0.5-0.7, efecto medio; ^cD de Cohen = 0.8 o mayor, gran efecto.

Tabla 6
Comparativa en los test neuropsicológicos

	Grupo NR	GRUPO RD
	n=34	n=30
	M (SD)	M (SD)
DENOMINACIÓN		
Objetos	50.17 (5.75)	40.90 (7.03)
Colores	46.17 (6.03)	33.80 (7.08)
FLUENCIA VERBAL		
Fonética	52.25 (9.62)	47.15 (9.25)
Semántica	60.67 (11.28)	42.80 (8.37)
ATENCIÓN Y MEMORIA DE TRABAJO		
Dígitos directos	56.42 (5.32)	43.75 (5.02)
Dígitos inversos	58.67 (7.20)	48.90 (7.04)

Nota: NR: Lectores normales; RD: Dificultades lectoras; SD = desviación estándar.

3.2. Estudios 2 y 4

3.2.1. Participantes

Los participantes en este estudio fueron niños y niñas nativos catalanes o catalano-hablantes provenientes de zonas urbanas. La muestra fue reclutada de diferentes escuelas públicas, e incluía un grupo control de niños normonuméricos (C; n = 15; edad = 8.21 ± 1.02 ; 12 niños) y un grupo de niños con dificultades matemáticas (MD; n = 15; edad = 7.78 ± 0.94 ; 13 niños). Los grupos fueron emparejados por edad y género al principio del estudio. No se han encontrado diferencias entre ambos grupos en las medidas de edad o el género. La selección inicial de niños con dificultades matemáticas fue realizada por los profesores. Posteriormente, los niños seleccionados fueron explorados mediante los protocolos estandarizados, que incluyeron

estimaciones de: coeficiente intelectual, procesamiento numérico y cálculo, funciones ejecutivas y atención selectiva, mecánica lectora, memoria de trabajo y conducta.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes

Criterios de inclusión para el grupo de niños/as con dificultades matemáticas:

1. Puntuaciones por debajo de 1.5 desviaciones estándar en al menos tres subtest de procesamiento numérico y cálculo.
2. Escolarizados en escuelas públicas o concertadas de Catalunya.
3. Que cursasen 2º o 3º curso de educación primaria.
4. De entre 7 y 9 años.

Criterios de exclusión para todos los grupos:

1. Antecedentes de trastorno psiquiátrico, neurológico o médico que puedan explicar las alteraciones. Se excluyeron explícitamente los niños con TDAH o dislexia comórbida.
2. Los niños/as inmigrantes recientes y no hablasen catalán.
3. Alteraciones motoras o sensoriales que impidiesen la exploración neuropsicológica.
4. Dominancia manual izquierda.
5. Miedo a la exploración radiológica o motivos médicos que la impidiesen.

El comité de bioética (*Institutional Review Board* IRB00003099) de la Universidad de Barcelona aprobó el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres para cada niño/a.

3.2.2. Evaluación neuropsicológica

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados individualmente usando el mismo protocolo neuropsicológico. La evaluación fue realizada por un psicólogo especialista en trastornos de aprendizaje (JMSG).

Medidas

Estimación del CI: se usaron los subtest del WISC-IV (Wechsler, 2003) de vocabulario para obtener una estimación del CI verbal (CIV), y de cubos para obtener una estimación del CI manipulativo (CIM).

Atención: esta medida fue evaluada mediante el span atencional del subtest de dígitos directos (WISC-IV) (Wechsler, 2003). La tarea consiste en la repetición de secuencias de dígitos (en repeticiones de dos a ocho dígitos) en el orden correcto. Cada secuencia correcta fue anotada.

Memoria de trabajo: esta medida fue evaluada mediante el subtest de dígitos inversos (WISC-IV) (Wechsler, 2003). La tarea consiste en la repetición de secuencias de dígitos a la inversa. Cada secuencia correcta fue anotada.

Mecánica lectora: esta medida se evaluó con un test estandarizado de medida de las habilidades lectoras en catalán (PROLEC-R) (Cuetos et al., 1996). Las medidas de velocidad de lectura y exactitud fueron obtenidas mediante los subtest de palabras y de pseudopalabras del PROLEC-R.

Conducta: se usaron el test de Conners y las escalas de evaluación para padres (en su versión corta) para evaluar la conducta de cada niño/a.

Procesamiento numérico y cálculo. Esta función fue medida a través de diferentes test:

- TEDI-MATH. En niños de 7 a 9 años se les administraba el Test para el Diagnóstico de las Competencias Básicas en Matemáticas (TEDI-MATH) (Grégoire et al., 2001) en su adaptación española (Sueiro and Pereña, TEA Ediciones, 2004). Esta prueba permite evaluar las destrezas matemáticas básicas de los niños mediante seis grandes bloques de exploración: Contar, Numerar, Comprensión del sistema numérico, Operaciones Lógicas, Operaciones y Estimación del tamaño.
- *BADyG*. Se les administraba un subtest de la Batería de Aptitudes Diferenciales y Generales *BADyG* (Yuste et al., 1998), escogiendo la versión que corresponde según la edad y el curso escolar del sujeto, en este caso la prueba E1 (1º y 2º EP) o E2 (3º y 4º EP).

- *Di-calc*: este test, desarrollado en formato digital, evalúa las competencias numéricas a través del cálculo mental, la línea numérica mental, el sistema base 10 y la resolución de problemas aritméticos (Camacho et al., 2017).

Las medidas de estimación del CI no han mostrado diferencias significativas entre ambos grupos en sus puntuaciones estandarizadas (Subtest de dígitos directos: MD = 11.93 ± 4.16 ; C = 10.43 ± 3.24 . Subtest de dígitos inversos MD = 9.60 ± 1.72 ; C = 10.5 ± 2.24).

3.2.3. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables del estudio, los datos son presentados en función del tipo de variable. Las variables cuantitativas se presentan mediante medidas de centralidad (media) y de dispersión (desviación estándar). La media y la desviación estándar fueron calculadas para describir las características demográficas de la muestra. La asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante el test Chi-cuadrado de Pearson. La comparación de la distribución para variables de tipo cuantitativo se ha realizado mediante la prueba ANOVA para muestras independientes (para comparar los dos grupos de estudio), dado que se cumplían los criterios de normalidad e igualdad de varianzas. La *d* de Cohen (Cohen, 1988) se usó para comparar los valores medios de las diferentes puntuaciones con la desviación estándar.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 25.0. La significación estadística se ha situado en el valor 0.05, aplicando la corrección de Bonferroni.

Resultados

Los resultados de los análisis realizados se muestran en la Tabla 7. En todas las medidas analizadas relacionadas con el procesamiento numérico y el cálculo, el grupo de niños/as con dificultades matemáticas puntuaba por debajo del grupo control.

Tabla 7
Comparativa del rendimiento en los 2 grupos estudiados (MD y C)

	Grupo MD N=15	Grupo C N=15	p-value
BADYG			
Cálculo	18.93 (21.14)	55.38 (9.15)	<0.001
Problemas numérico-verbales	12.80 (18.86)	52.45 (8.98)	<0.001
TEDI-MATH			
Comparación números escritos	27.47 (26.21)	61.87 (12.34)	<0.001
Sistema base 10	22.29 (26.27)	54.45 (11.61)	<0.001
Escritura números	27.57 (35.13)	67.12 (6.51)	<0.001
Operaciones enunciado aritmético	10.20 (10.77)	57.56 (7.52)	<0.001
Operaciones enunciado verbal	26.00 (17.94)	63.77 (8.31)	<0.001
DI-CALC			
Cálculo	18.15 (21.67)	58.30 (9.11)	<0.001
Línea numérica mental	37.06 (15.67)	68.45 (8.93)	<0.001
Problemas aritméticos	12.80 (18.87)	56.38 (6.93)	<0.001

Nota: Los valores se indican en puntuaciones percentil (PC).

3.3. Neuroimagen

3.3.1. Adquisición

La adquisición de las imágenes de todos los participantes se realizó en el *Centre de Diagnòstic per la Imatge* del Hospital Clínic de Barcelona, en un escáner 3T Magnetom Trio Tim (Siemens Medical Systems, Germany).

Los datos estructurales en 3D de alta resolución (*T1-weighted MPRAGE*, del inglés *magnetization prepared rapid gradient echo*) fueron obtenidas con los siguientes

parámetros: TR = 2300 ms, TE = 3 ms, 240 cortes, grueso de corte = 1 mm, FOV (del inglés *Field of View*) = 244 mm, tamaño de la matriz = 256 x 256 vóxeles.

Las imágenes EPI funcionales en estado de reposo se adquirieron bajo la premisa de mantener los ojos cerrados, con los siguientes parámetros: TR = 2500ms, TE = 29 ms, 40 cortes por cada volumen, grueso del corte = 3 mm, FOV = 240 mm, tamaño de la matriz = 80 x 80, adquiriendo 240 volúmenes completos durante los 10 minutos y 7 segundos que duró la adquisición.

3.3.2. Preprocesamiento

El concepto “preprocesamiento” de imágenes de resonancia magnética se refiere al conjunto de pasos necesarios aplicados a los archivos de fMRI adquiridos en el escáner, previos a su análisis. Estos pasos (en mayor o menor medida) son los mismos en la mayoría de los estudios de fMRI (Figura 22), aunque hay algunos tipos de adquisiciones o de análisis que requieren un tratamiento específico o un orden de los pasos con ciertos cambios al habitual, descrito a continuación.

El esquema de los pasos que se han realizado es el siguiente:

- Corrección temporal de la adquisición (*slice timing*): en el análisis estadístico se asume que todos los cortes de un mismo volumen cerebral han sido adquiridos en el mismo momento. Sin embargo, la adquisición de los 40 cortes que componen cada volumen cerebral se ha realizado en distintos momentos del intervalo de 2.5 segundos que el escáner tarda en obtener una imagen completa del cerebro. Debido a que los cortes de nuestra adquisición se han realizado intercaladamente (*interleaved*), donde el escáner primero recolecta todos los cortes impares y luego todos los pares (evitando la excitación entre cortes), las partes contiguas del cerebro se adquieren en diferentes puntos de tiempo dentro de un cierto TR. Sin corregir el tiempo de adquisición de cada segmento, los cursos de tiempo diferirían entre los segmentos.

- Realineamiento (*realignment*): este paso es necesario para la corrección de los movimientos de la cabeza del sujeto durante la adquisición de las imágenes, para que cada vóxel corresponda a la misma ubicación en el cerebro en todas ellas. Este paso tiene en consideración tres movimientos de traslación y tres de rotación, considerando el cerebro del sujeto como un cuerpo rígido. Aunque esta corrección es adecuada para movimientos moderados o lentos, su efectividad se reduce en el caso de movimientos bruscos (como espasmos o estornudos). Para este tipo de situaciones, son necesarios otros métodos de corrección o directamente la eliminación de los datos. En el estudio se ha aplicado la transformación espacial para un cuerpo rígido de seis parámetros mediante un algoritmo de minimización para la diferencia cuadrática mínima entre los volúmenes (Friston et al., 1991), con tal de asegurar que todas las adquisiciones pertenecientes a un mismo sujeto están alineadas con una imagen obtenida de la media de todas ellas. El nuevo valor de la señal de fMRI para cada vóxel después de la realineación se estima a partir de la interpolación de los valores de los vóxeles vecinos (Ashburner and Friston, 1997). El algoritmo usado es el implementado en el software SPM12 para fMRI (Flandin and Friston, 2008). Los parámetros de realineamiento se han conservado para ser usados posteriormente como covariable de primer nivel.

- Reorientación (*reorientation*): este paso intermedio se basa en reorientar los volúmenes de todos los individuos a partir del eje anteroposterior, definido por una línea horizontal al eje z tomando como puntos de referencia la comisura anterior y la comisura posterior. Aunque muchas veces este paso se realiza de manera automática durante la normalización (descrita a continuación), se ha preferido efectuar este paso manualmente para asegurar la homogeneidad entre todos los sujetos, facilitando y mejorando la normalización.

- Detección de artefactos: adicionalmente, en esta etapa del preprocesamiento, se ha realizado una detección de los volúmenes con mayor grado de artefactualización, incluyendo picos de intensidad y movimiento, mediante el

programa ART-repair (Mazaika et al., 2007), implementado en el Toolbox Conn. Aunque este paso está fuera del protocolo habitual de preprocesado clásico de las imágenes funcionales, es un ejemplo de las nuevas herramientas que recientemente están surgiendo para mejorar la calidad de las imágenes y el análisis estadístico posterior. Estos datos permiten una rápida visualización de los volúmenes de cada sujeto con menor calidad, facilitando la decisión de exclusión o no del sujeto en cuestión del estudio. Los parámetros obtenidos se añaden posteriormente como regresores de primer nivel junto con los parámetros de movimiento obtenidos en el realineamiento.

- Normalización espacial (*spatial normalization*): el diseño más habitual de un estudio de fMRI recopila datos de varios sujetos. Sin embargo, el cerebro de cada uno de ellos es distinto, difiriendo en orientación, tamaño y forma. De la misma manera que en el paso anterior, estos tres parámetros deben rectificarse en cada individuo para coincidir con un cerebro estándar, basado en una plantilla o en la media de todos los individuos (Friston et al., 1991). Es necesario que todos los vóxeles de todos los individuos estén en la misma ubicación anatómica para poder hacer las comparaciones entre diferentes sujetos (Frackowiak, 1997). La adaptación a la plantilla se realiza utilizando parámetros lineales: los tres parámetros de movimiento traslacional en los ejes X, Y, Z; tres parámetros rotacionales (*roll*, *pitch* y *yaw*); redimensionamiento (crecimiento o contracción) en tres dimensiones; y tres deformaciones por cizalla (*skewing*). Aunque este paso es de los más robustos dentro del protocolo de preprocesamiento, ya que el tamaño y la orientación general coincidirán, las características locales a menudo no se alinean con tanta precisión. En nuestros estudios 1 y 2 se han usado los parámetros de normalización espacial por defecto del protocolo de preprocesamiento del programa CONN toolbox para SPM12 (Whitfield-Gabrieli et al., 2012). En los estudios 3 y 4 se ha realizado el preprocesamiento completo directamente usando SPM12. En todos ellos, se ha usado la plantilla publicada por el Montreal Neurological Institute (MNI), la cual se considera apropiada para

niños y niñas de nuestro rango de edad (Altaye et al., 2008). La resolución de las imágenes tras este paso ha resultado en vóxeles isotrópicos de 2mm^3 .

- Segmentación (*segmentation*): este paso es el encargado de separar los tres tipos de tejidos básicos que componen el cerebro: sustancia gris (GM, del inglés *Grey matter*), sustancia blanca (WM, del inglés *White matter*) y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta fase se encuentra habitualmente implementada junto con la normalización (por ejemplo, en la opción “*New segment*” que ofrece el SPM12). Los algoritmos implementados en las últimas versiones de los programas más utilizados permiten crear un mapa de probabilidad de tejido (TPM, del inglés *tissue probability map*), con una mejor integración de la variabilidad anatómica entre sujetos.
- Suavizado (*smoothing*): una de las fases finales más necesarias en el preprocesamiento consiste en el suavizado de las imágenes antes del análisis estadístico. Aunque a simple vista pueda parecer contradictoria, ya que degradan la precisión espacial de la imagen, hay varias razones que por las que promover este suavizado. Entre las más importantes, es el aumento de la relación señal/ruido (SNR), eliminando el ruido presente en las frecuencias espaciales altas, la mejora de las comparaciones entre individuos, y favorecer los requisitos para aplicar la teoría de campo de Gauss, usada para la corrección de las comparaciones múltiples en el análisis estadístico posterior. Además, hace que los datos se distribuyan de una manera más normal (Smith, 2004). Este filtrado sigue una función de Gauss tridimensional, y el grado de suavizado se define por la forma de la curva, o FWHM (por sus siglas en inglés, *Full Width at Half Maximum*). En todos los estudios realizados, las imágenes de rsfMRI han sido suavizadas con *kernel* (núcleo) gaussiano de 8.

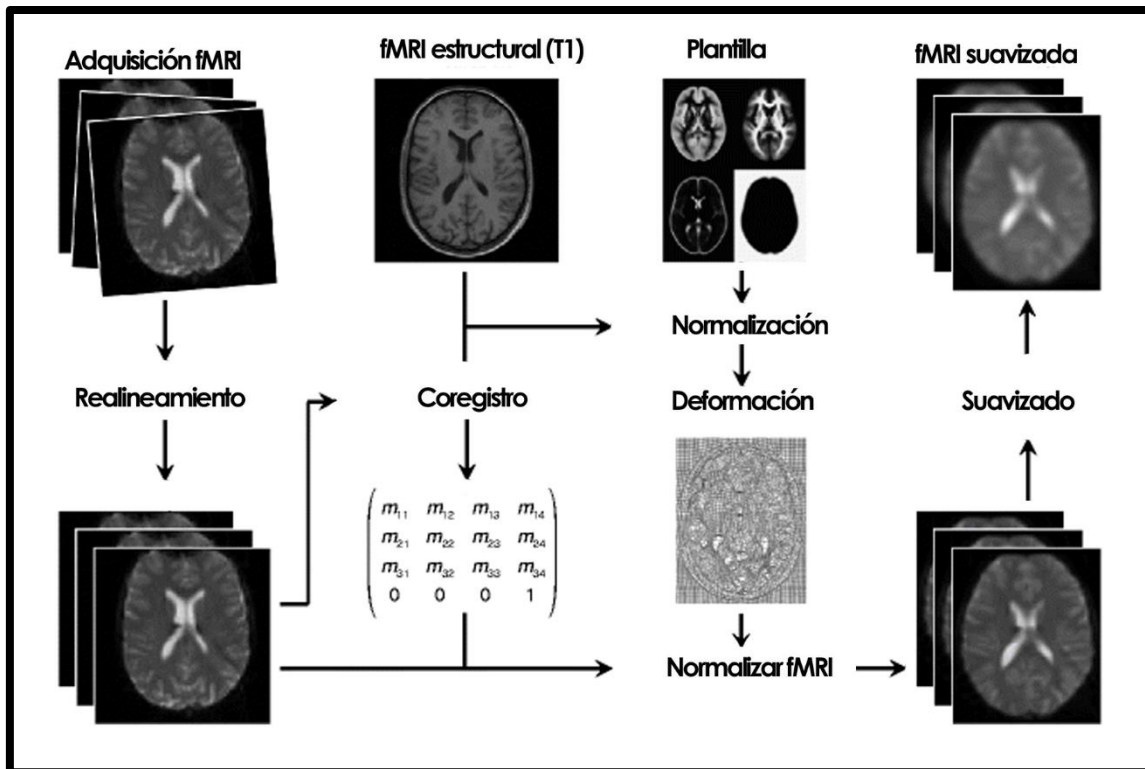


Figura 22. Esquema del procedimiento más habitual en el preprocesamiento de imágenes de fMRI. Modificada de G. Fladín y col. (2013).

Una vez finalizado el preprocesamiento, aún es necesario realizar ciertos tratamientos a las imágenes de resonancia magnética funcional para un óptimo análisis estadístico. En los estudios basados en MVPA (1 y 2), una vez incluidos los parámetros de movimiento y los parámetros obtenidos mediante el programa *ART-repair* como regresores de primer nivel, se ha realizado la eliminación del ruido (*denoising*) de las imágenes. En esta fase del postprocesamiento, se añadieron los parámetros de activación de la WM y el LCR como regresores, además de los parámetros de movimiento y reparación. Este paso realiza un filtrado de paso de banda (*band-pass filtering*), el cual elimina las frecuencias fuera del rango de interés y mejora el SNR (Boubela et al., 2013). Estas frecuencias provienen de fuentes potenciales de artefactualización, tanto las consideradas de baja frecuencia ($\sim < 0.001$ Hz), provenientes principalmente de las desviaciones del escáner o las interferencias de la bobina durante la adquisición, así como las de alta frecuencia ($\sim < 0.1$ Hz) cuya fuente es principalmente la respiración (~ 0.3 Hz) o los latidos del corazón (~ 1.0 Hz). Específicamente, se han eliminado las frecuencias fuera del rango entre 0.1 y 0.008 Hz,

simultáneamente con los factores de regresión. Adicionalmente, se han eliminado las activaciones con una tendencia lineal (*linear detrending*) y se ha aplicado una eliminación de los mayores picos de movimiento (*despiking*) y los artefactos relacionados con el movimiento de la cabeza realizado lentamente, antes de procesar las covariables de no interés anteriormente mencionadas (Caballero-Gaudes and Reynolds, 2017; Patel et al., 2014).

En los estudios 3 y 4, procesados en su conjunto directamente mediante SPM12, no se han aplicado un conjunto de medidas post-procesamiento debido a que el ICA no está tan influenciado por las señales artefactuales (Fox and Raichle, 2007).

Una vez realizadas las fases de pre y post procesado, se han analizado las imágenes en el análisis estadístico de primer y segundo nivel.

3.3.3. Análisis de las imágenes en estado de reposo

Los estudios 1 y 2 fueron realizados mediante la metodología MVPA implementada en el toolbox CONN (en el estudio 1 se usó la versión 15h; en el estudio 2, se usó la 18a) para SPM12. En los estudios 3 y 4 se usó la metodología ICA. Debido a diferentes circunstancias, como la imposibilidad de realizar la adquisición de las imágenes o excesivos artefactos de movimiento, se descartaron algunos de los sujetos reclutados para el posterior análisis de las imágenes de rsfMRI. En concreto, 4 niños y niñas del grupo control y 1 del grupo con dificultades lectoras fueron descartados.

3.3.3.1. Estudios 1 y 2: MVPA

La metodología del MVPA crea, para la serie temporal de cada vóxel, una representación de menor dimensionalidad del patrón de las correlaciones entre él y el resto de vóxeles del cerebro. Para representar el patrón de conectividad entre cada uno de los vóxeles del cerebro, el MVPA elabora una matriz de coeficientes de correlación $M \times N$ (donde M es el número de sujetos/condiciones y N el número de vóxeles del cerebro), de donde se extrae la varianza asociada a cada patrón de conectividad. Para reducir la dimensionalidad de la muestra, se obtienen los valores y vectores propios de

la matriz de coeficientes de correlación. Para ello se realiza una descomposición de componentes principales (*single value decomposition* aplicado a componentes principales) de esta matriz, y se consiguen un conjunto de K 'componentes principales' (una matriz $N \times K$ de componentes 'espaciales') y un conjunto de K 'puntuaciones de componentes principales' (una matriz $M \times K$ de las puntuaciones de los componentes). Estos 'componentes espaciales' están representados por vectores $N \times C$ (como mapa espacial) y las 'puntuaciones de componentes principales' por vectores $M \times C$, donde C es cada componente que representa progresivamente la máxima varianza entre sujetos/condiciones (Whitfield-Gabrieli et al., 2012).

Es precisamente esta 'puntuación de componente espacial' la que se introduce en un análisis de segundo nivel para averiguar si estos valores están asociados a las condiciones de interés. Este análisis de segundo nivel del MVPA repite este proceso por cada vóxel del cerebro (pasando de tener M valores de 'puntuaciones de componente principal' por cada sujeto/condición, a tener un mapa de M 'puntuaciones de componente principal', donde el valor de cada vóxel específico representa el valor de la 'puntuación del componente principal'), ingresando estos mapas en un análisis entre sujetos/condiciones. Los 'componentes principales espaciales' asociados a diferencias significativas en las puntuaciones entre grupos/condiciones, son utilizados para realizar un análisis *post hoc* para caracterizar estas diferencias, usando estos conjuntos de vóxeles significativos como semillas en un análisis "*seed-to-voxel*" estándar, mostrando cómo la conectividad entre esta área y el resto del cerebro está modulada por la condición experimental.

Al ser una prueba ómnibus, requiere de un análisis de correlación de semillas (*seed-based correlation*) posterior para determinar los patrones de conectividad específicos. Por definición, una prueba ómnibus ensaya si la varianza explicada en un conjunto de datos es significativamente mayor que la varianza no explicada. Sin embargo, no proporciona una especificación sobre qué parámetro es significativamente diferente del otro, sino que determina estadísticamente si existe una diferencia. Este paso final es el mismo que el usado en los análisis de *seed-based correlation*, sin embargo, la obtención de las semillas, a diferencia de la metodología habitual, se obtiene sin hipótesis previas mediante conjuntos de vóxeles que formen un mapa

espacial como 'componentes principales espaciales' asociados a diferencias significativas en las puntuaciones entre grupos. La Figura 23 resume este proceso para un solo vóxel: primero se calculan los patrones de correlación por pares de este vóxel con todos los otros vóxeles del cerebro. En segundo lugar, el análisis de componentes principales redujo las dimensiones en un número apropiado de componentes (10 en ambos estudios presentados en esta tesis, perteneciente a un 10% aproximado de la muestra) al mismo tiempo que maximiza la variabilidad entre sujetos en los patrones de correlación resultantes. Posteriormente, calcula el mapa espacial y las puntuaciones de estos componentes. Este proceso se repite para cada vóxel del cerebro.

Adicionalmente, en el análisis *post hoc* de segundo nivel del Estudio 2, se han incluido como ROIs, juntamente con los clústeres obtenidos en el análisis mediante MVPA, 2 esferas de 6mm de radio situadas en los IPS de ambos hemisferios en las mismas coordenadas definidas por M. Rosenberg-Lee y col. (2015) (IPS derecho: 32, -60, 44; IPS izquierdo: -28, -64, 42). Como se ha comentado, el IPS es un centro destacado en el flujo de información matemática. El propósito de este análisis adicional es evaluar si existen diferencias en la FC en estos núcleos de control del procesamiento numérico entre el grupo de niños con dificultades matemáticas y el grupo control.

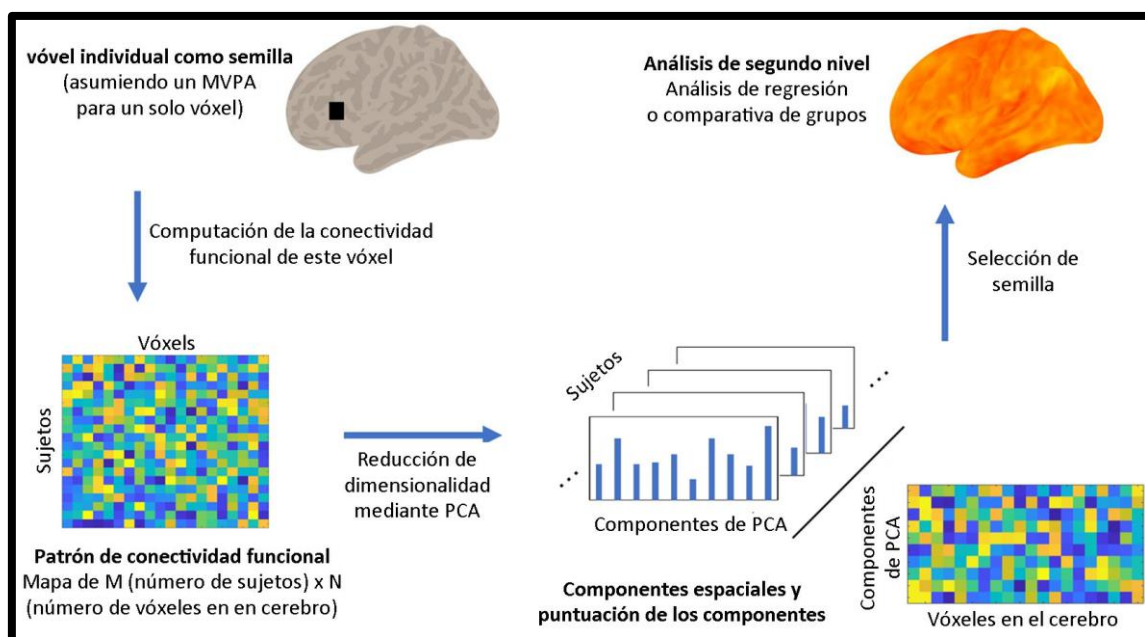


Figura 23. Ilustración del procedimiento de análisis de patrones multivariados (MVPA) en estado de reposo para un solo vóxel. Modificada de T. Kawagoe y col. (2019).

3.3.3.2. Estudios 3 y 4: ICA

Los estudios 3 y 4 se han basado en la aplicación de ICA a las imágenes en estado de reposo. El análisis de componentes independientes es una técnica computacional que permite revelar los factores ocultos que subyacen en un conjunto de medidas o señales. Esta técnica asume un modelo estadístico donde se supone que los datos multivariados observados, normalmente una gran base de datos de muestras, son mezclas lineales o no lineales de algunas variables desconocidas. Los coeficientes de mezcla también son desconocidos. Estas variables desconocidas son no-gaussianas (su media y su matriz de covarianza no contiene toda la información de los parámetros de distribución) y mutuamente independientes, son denominados “componentes independientes” de los datos observados. El análisis ICA permite separar estos componentes independientes, considerándose una extensión del análisis de componentes principales (PCA). Ejemplos típicos donde se aplica esta metodología son en mezclas de sonidos simultáneos o voces humanas que han sido captadas por varios micrófonos, mediciones de señales cerebrales de múltiples sensores EEG, varias señales de radio que llegan a un teléfono portátil, etc. El término *blind source separation* se usa para caracterizar este problema (Barros et al., 2007; McKeown et al. 1998b). Aplicada a los datos de neuroimagen en estado de reposo, se asumen estas variables como un conjunto de redes cerebrales espacialmente independientes, cada una con distintos cursos temporales asociados. El modelo identifica fuentes cuyos elementos (vóxeles) tienen el mismo patrón temporal y, por lo tanto, cada componente puede considerarse una medida del grado en que cada vóxel está correlacionado funcionalmente al curso de tiempo del componente (Figura 24).

Para el análisis de componentes independientes se ha utilizado el programa *Group ICA fMRI toolbox (GIFT)* (<http://icatb.sourceforge.net/>) (Calhoun et al. 2001), desarrollado por el grupo del Dr. Vince Calhoun, que extiende la metodología ICA a los estudios de grupo. Esta independencia de hipótesis previa es una herramienta realmente valiosa a la hora de obtener unos resultados que puedan ser más fácilmente reproducibles a través de distintos estudios.

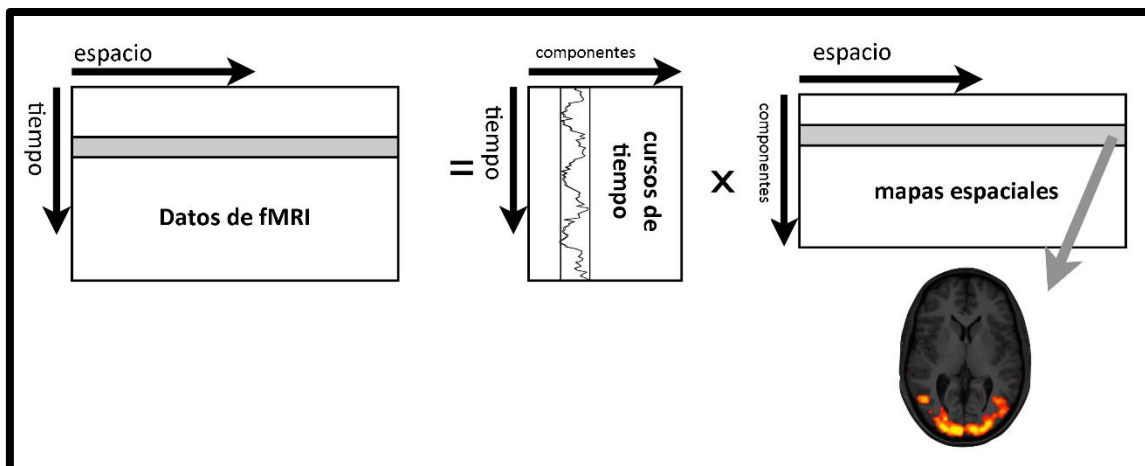


Figura 24. Esquema de la descomposición de los componentes mediante ICA. Los datos de fMRI se descomponen en una "matriz de mapas espaciales", que produce regiones espacialmente no superpuestas y temporalmente coherentes, y una "matriz de cursos de tiempo", que produce la serie temporal de cada fuente. Modificada de M. McKeown y col. (1998).

Aunque los dos tipos de análisis (el MVPA y el ICA) permiten explorar la conectividad cerebral y detectar las coherencias subyacentes a la fluctuación de la señal BOLD durante la realización de tareas activas y en la condición de reposo, existen diferencias notables entre ambos. Para una mayor profundización en estas diferencias, se recomienda la lectura del excelente trabajo publicado por Rosazza y col. (2012). Posiblemente uno de los más importantes sea el concepto de conectividad que mide cada uno de ellos. Mientras el MVPA, mediante su análisis *post hoc* basado en semilla, encuentra los patrones de conectividad entre distintas áreas del cerebro, ya sea otra región de interés seleccionada previamente o comparando el patrón de actividad con todo el cerebro completo, el ICA grupal mide la conectividad funcional interna de una red obtenida previamente mediante su descomposición en componentes independientes. Sin embargo, existen otras diferencias destacables.

El análisis mediante ICA separa un conjunto de señales en componentes independientes (es decir, minimiza la información mutua o maximiza la no gaussianidad). Se supone que los datos observados son una combinación lineal de señales provenientes de fuentes estadísticamente independientes. El enfoque adoptado en ICA es sustancialmente diferente del de PCA (una de las bases del MVPA), el cual minimiza la correlación entre estas señales. Algunos investigadores (Rosazza et al., 2012) prefieren el ICA por delante de la PCA para estudiar las imágenes de fMRI porque mientras que la

PCA enfatiza la varianza de la fuente y la ortogonalidad, que no conducen a mapas de activación fácilmente interpretables (y por esa razón es necesario un análisis post hoc), las estadísticas de orden superior utilizadas por el ICA dan una mejor separación de los artefactos y los componentes de actividad. Los estudios basados en ICA han identificado componentes que parecen corresponder a redes corticales funcionalmente relevantes, como las redes visuales y los circuitos sensoriales o motores (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006), así como componentes que reflejan procesos fisiológicos, como la actividad cardíaca y respiratoria, y el ruido no fisiológico, como los artefactos de imagen (McKeown et al., 1998).

El otro enfoque, el análisis en regiones de interés, se fundamenta en una selección de regiones a priori (en nuestro caso, seleccionadas mediante el MVPA), seguido de la extracción de patrones de fluctuación de la señal BOLD promediados regionalmente, que se introducen en un análisis de correlación lineal. Los análisis basados en regiones de interés o semillas infieren la conectividad a partir de la correlación temporal de los cursos de tiempo regionales de la señal BOLD, pero puede utilizarse para comparar señales promediadas regionalmente sobre pares de ROI (Wang et al., 2009) o la intensidad de la señal promediada regionalmente entre esta semilla con la de todos los otros vóxeles individuales del cerebro (Cordes et al., 2000).

Cada método tiene sus debilidades y sus fortalezas (Fox and Raichle, 2007). Debido a que el ICA está basada en datos, tiene la ventaja de que no se necesita un modelo temporal de activación, además de poder aislar automáticamente las fuentes de ruido. Sin embargo, puede ser difícil determinar si un componente representa ruido fisiológico o una red cortical (Las figuras suplementarias 1-3 ilustran algunos ejemplos de componentes artefactuales extraídos mediante ICA). Para este propósito se han ideado algoritmos capaces de evaluar la fiabilidad de las redes que representan cada uno de los componentes independientes, como por ejemplo el algoritmo ICASSO, implementado en el GIFT. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los resultados de la descomposición pueden variar según la elección del número de componentes, y el patrón de separación exacto puede no repetirse de un participante a otro (Remes et al., 2010). Por otro lado, aunque el análisis basado en ROI no introduce problemas de interpretación, y resultados que ofrece son relativamente más sencillos de interpretar,

se basa en hipótesis anatómicas, y la presencia de artefactos no neuronales en la fluctuación de la señal BOLD puede sesgar las correlaciones observadas (Fox and Raichle, 2007).

Como se ha explicado, el análisis basado en ICA y el análisis basado en correlación de ROIs deberían conducir a inferencias similares porque ambos indexan la misma conectividad subyacente, pero en la práctica los 2 métodos procesan las series temporales de maneras diferentes. Varios estudios de neuroimagen han demostrado que ambos métodos arrojan resultados convergentes (Bluhm et al., 2008; Long et al., 2008; Ma et al., 2008; Seeley et al., 2007; Uddin et al., 2009; Van dijk et al., 2009). Por ejemplo, los estudios de R. Bluhm y col. (2008) y X. Long y col. (2008) indicaron que estos 2 enfoques identifican las áreas incluidas en la DMN de manera consistente, lo que resulta en mapas de conectividad que son visualmente similares. K. Van Dijk y col. (2010) examinaron las similitudes entre los 2 métodos con un análisis más cuantitativo, mostrando que la correlación entre la metodología ICA y el enfoque basado en semillas es moderada para la DMN ($r = 0.45$). En el estudio de C. Rosazza y col. (2012) destacado anteriormente, donde investigan la correspondencia de la FC de imágenes de rsfMRI entre ambos métodos, los autores también concluyen que existe una correspondencia moderada ($r = 0.44$) entre ambos métodos. Esta correspondencia fue revelada en una separación de los datos en 20 componentes. Sin embargo, la selección de un mayor o menor número de componentes derivó en una correlación más débil ($r = 0.35 - 0.41$). En ambas investigaciones mediante ICA descritas en esta tesis se han seleccionado 20 componentes como valor de separación de nuestros datos.

Desgraciadamente, en conjunto la bibliografía existente carece de una evaluación cuantitativa exhaustiva del grado en que los resultados obtenidos mediante ICA y análisis de correlación temporal de ROIs son consistentes entre si.

4. Resultados

4.1. Análisis preliminares

Antes de analizar las imágenes mediante herramientas no apriorísticas, y con relación al estudio 1, se decidió emular una parte del estudio realizado por M. Koyama y col. en 2010, en el artículo titulado “*Reading networks at rest*”, para verificar la metodología de preprocesamiento y análisis. En su estudio, M. Koyama seleccionó un total de 6 ROI en base a 2 metaanálisis donde la tarea a realizar era de lectura de una sola palabra (Bolger et al. 2005; Turkeltaub et al. 2002), con el propósito de elucidar los patrones de conectividad funcional en estado de reposo de estas regiones asociadas a la lectura.

En los 2 metaanálisis se utilizó un enfoque de estimación de probabilidad de activación (*activation likelihood estimate*) para identificar los focos de activación. Estas ROIs estaban localizadas en el hemisferio izquierdo, concretamente en el FFG ($x = -48, y = -57, z = -20$), coincidiendo con la VWFA, responsable del procesamiento de la ortografía de las palabras (Cohen et al. 2000; Dehaene et al. 2002); el giro temporal superior (STG) ($x = -53, y = -31, z = 9$), incluida en el área de Wernicke, involucrada en la percepción del habla (Scott and Wise, 2004); la unión temporoparietal (TPJ) ($x = -59, y = -45, z = 15$); el giro precentral (PCG) ($x = -48, y = -12, z = 45$), que forma parte de la corteza motora primaria, y el giro frontal inferior (IFG) ($x = -51, y = 10, z = 10$), ROI que incluye el área de Broca, implicada en la articulación del habla (Nixon et al. 2004; Owen et al. 2004; Wise et al. 1999) (Figura 25). Para este análisis se utilizó el grupo de niños control pertenecientes al estudio de las dificultades lectoras ($n = 29$).

Estas 5 regiones ya han habían sido previamente identificadas como zonas hipoactivas en lectores disléxicos en comparación con los normolectores (Richlan et al. 2009). Una sexta ROI fue agregada en la parte posterior del giro occipital inferior izquierdo (IOG), situada en la vía visual ventral ($x = -25, y = -87, z = -10$). Aunque esta área cortical sólo se identificaba en el metaanálisis de D. Bolger y col. (2005), se incluyó a la luz de la observación clínica de que el daño en el área occipital posterior, particularmente en el hemisferio izquierdo, puede provocar alexia pura caracterizada

por una lectura letra a letra (Behrmann et al. 1998; Sakurai et al. 2001). Las coordenadas de cada una de las ROIs están indicadas en el espacio MNI.

En su estudio, el autor adquirió las imágenes en estado de reposo de 25 participantes adultos diestros sin historial de ningún tipo de trastorno (edad: 32.0 ± 8.4 años, 19 hombres). En el análisis, estas ROIs fueron creadas mediante semillas esféricas de 6mm de radio centradas en las coordenadas indicadas, en un espacio de $2 \times 2 \times 2$ mm. El lector debe tener en cuenta que las figuras 25 y 26, extraídas del artículo del autor, se ofrecen con una orientación radiológica (con los hemisferios en sentido opuesto).

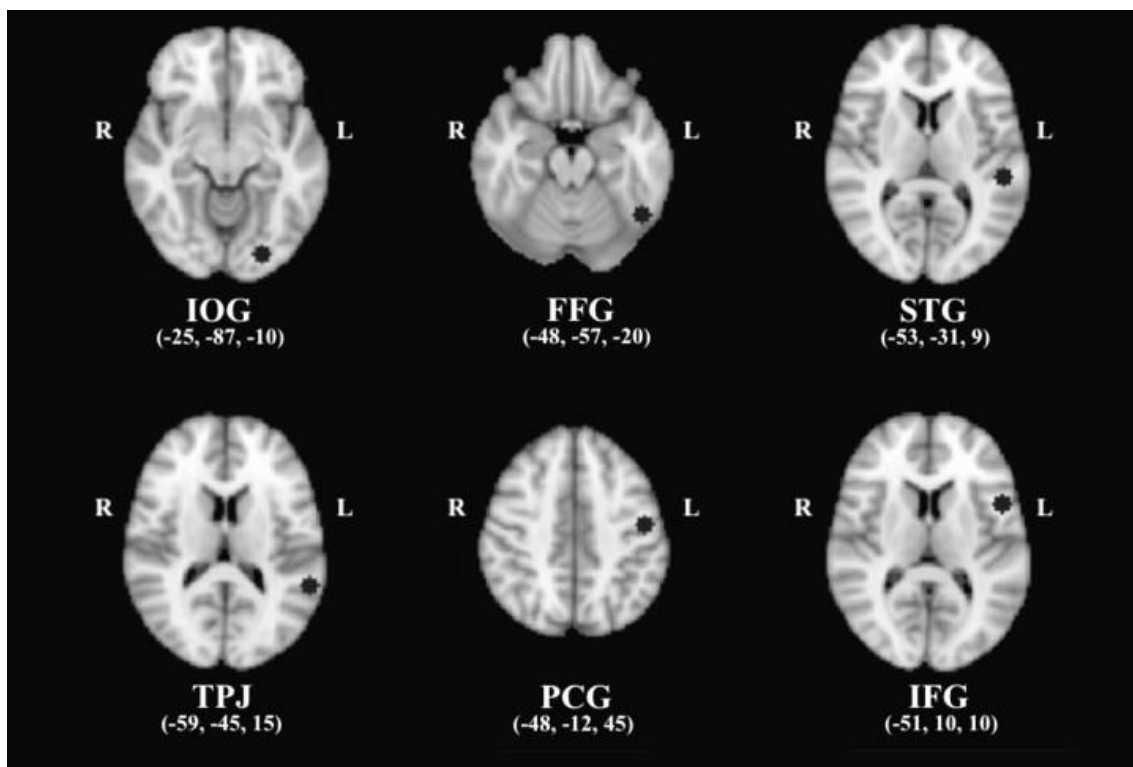


Figura 25. Disposición de las 6 ROIs seleccionadas por M. Koyama y col. (2010), representadas con círculos negros, y reproducidas en nuestro análisis. IOG: Giro occipital inferior; FFG: Giro fusiforme; STG: Giro temporal superior; TPJ: Unión temporoparietal; PCG: Giro precentral; IFG: Giro frontal inferior; L: Izquierda; R: Derecha. Coordenadas MNI.

Siguiendo su procedimiento, se calculó la serie temporal media de cada ROI usando el promedio de todos los vóxeles incluidos dentro de ésta, en cada uno de los individuos. Este cálculo de primer nivel y el posterior análisis grupal se realizaron mediante la herramienta CONN 15h. Los resultados de su análisis grupal mostraron que

los patrones de conectividad positiva en estado de reposo eran consistentes con los patrones observados en estudios de actividad durante tarea y conectividad funcional asociado con la lectura de palabras (Figura 26). En línea con sus resultados, la reproducción de su análisis mostró un patrón de conectividad muy parecido. La Figura 27 muestra el resultado de nuestro análisis. Ambas figuras muestran un patrón de FC en estado de reposo muy parecido en cada una de las ROIs. Este hecho proporcionó la seguridad necesaria para proseguir con los análisis requeridos para cumplir con los objetivos.

4.2. Resultados del Estudio 1

4.2.1. Análisis de segundo nivel del MVPA

El análisis de segundo nivel de MVPA (Test-T para dos muestras, bilateral) mostró diferencias significativas entre los grupos de niños con dificultades lectoras y el grupo control, en relación con los perfiles de conectividad funcional. Específicamente, estas diferencias se observaron en los componentes C1 y C2 (Figura 28). Los siguientes componentes fueron descartados debido a su menor influencia en la representación de la conectividad global. Todos los resultados fueron corregidos para evitar las múltiples comparativas mediante FDR (*False Discovery rate*) ($p < 0.05$).

El Componente 1 incluyó 2 clústeres de interés. El primero (C1_1) situado en el pCC ($p = 0.003$, $k = 276$), y el segundo (C1_2) en el área del rMFG ($p = 0.026$, $k = 158$) (Figura 28, C1). El Componente 2 solo incluyó un clúster significativo (C2_1), situado en el IFFG ($p = 0.020$, $k = 108$) (Figura 28, C2).

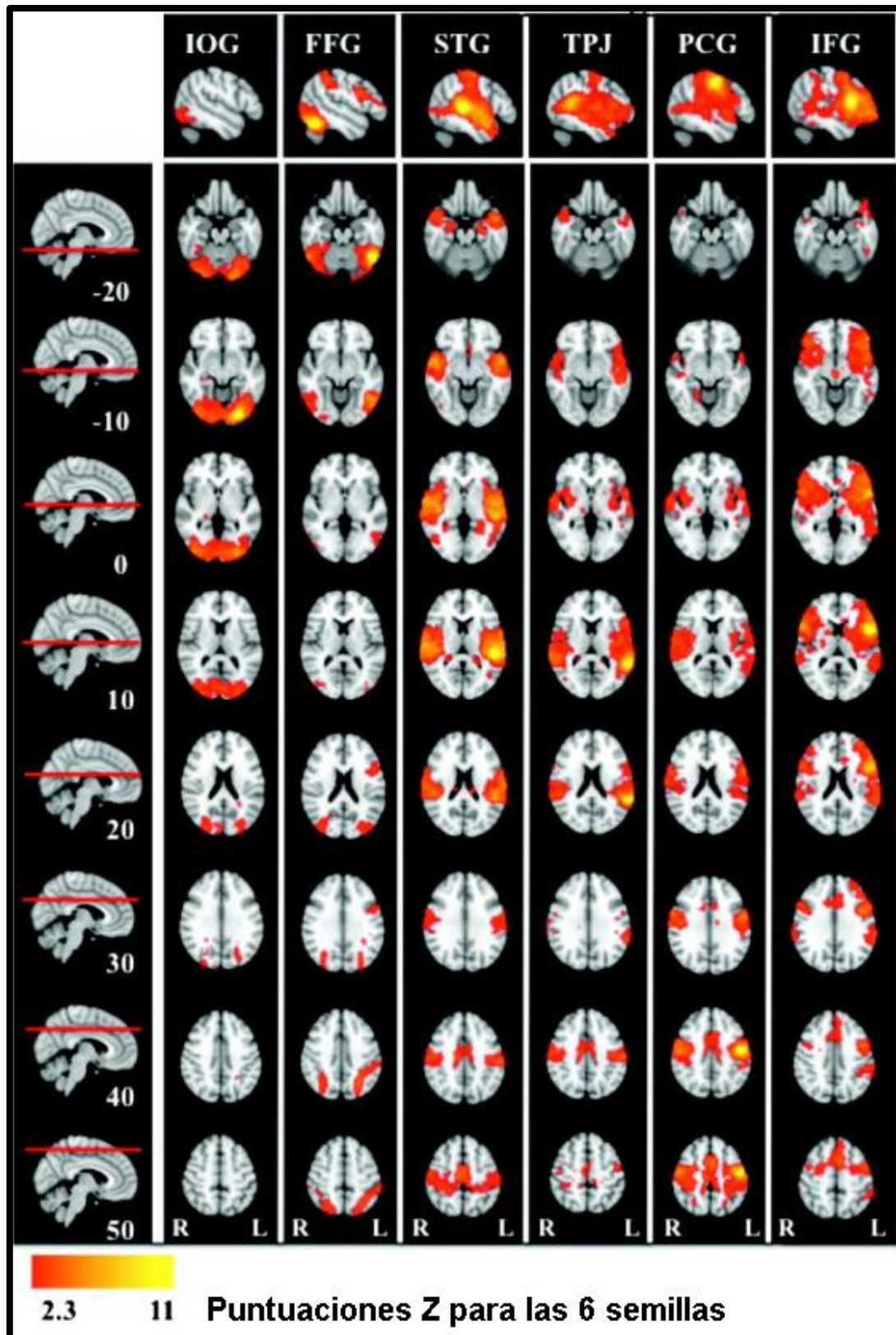


Figura 26. Mapas de la conectividad funcional positiva en estado de reposo, asociada a las 6 ROIs seleccionadas, resultantes del análisis realizado por M. Koyama y col. (2010). La primera columna muestra la dimensión Z de corte de los mapas. Las columnas 2 a 7 muestran los mapas de rsFC positiva por cada semilla ($Z > 2.3$, $P < 0.05$, corregida). IOG: Giro occipital inferior; FFG: Giro fusiforme; STG: Giro temporal superior; TPJ: Unión temporoparietal; PCG: Giro precentral; IFG: Giro frontal inferior; L: Izquierda; R: Derecha.

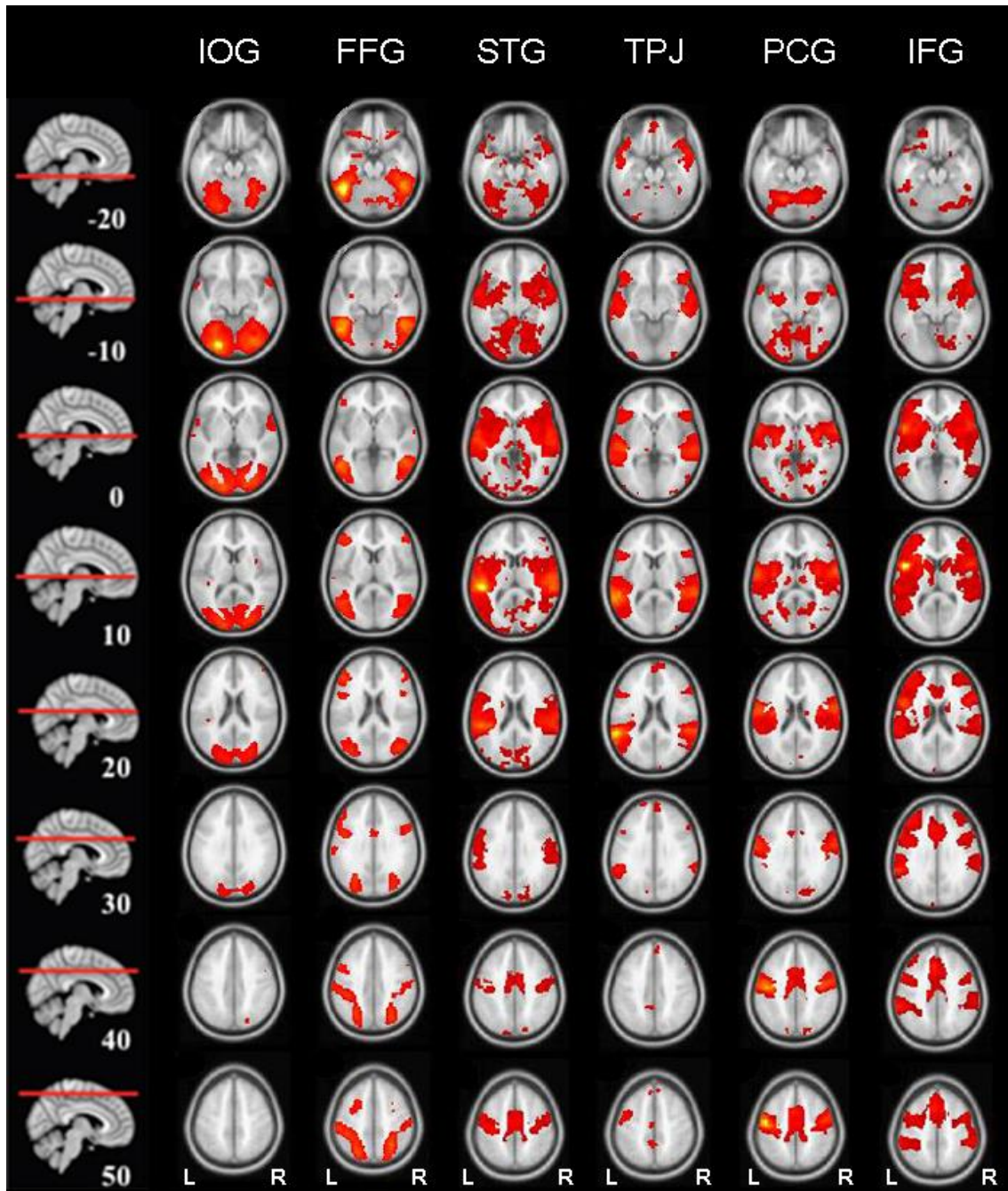


Figura 27. Mapas de la conectividad funcional positiva en estado de reposo, asociada a las 6 ROIs seleccionadas, resultantes de nuestro análisis. La primera columna muestra la dimensión Z de corte de los mapas. Las columnas 2 a 7 muestran los mapas de rsFC positiva por cada semilla. Los valores estadísticos se han adaptado para una mejor adaptación a los mapas de conectividad de la Figura 26. IOG: Giro occipital inferior; FFG: Giro fusiforme; STG: Giro temporal superior; TPJ: Unión temporoparietal; PCG: Giro precentral; IFG: Giro frontal inferior; L: Izquierda; R: Derecha.

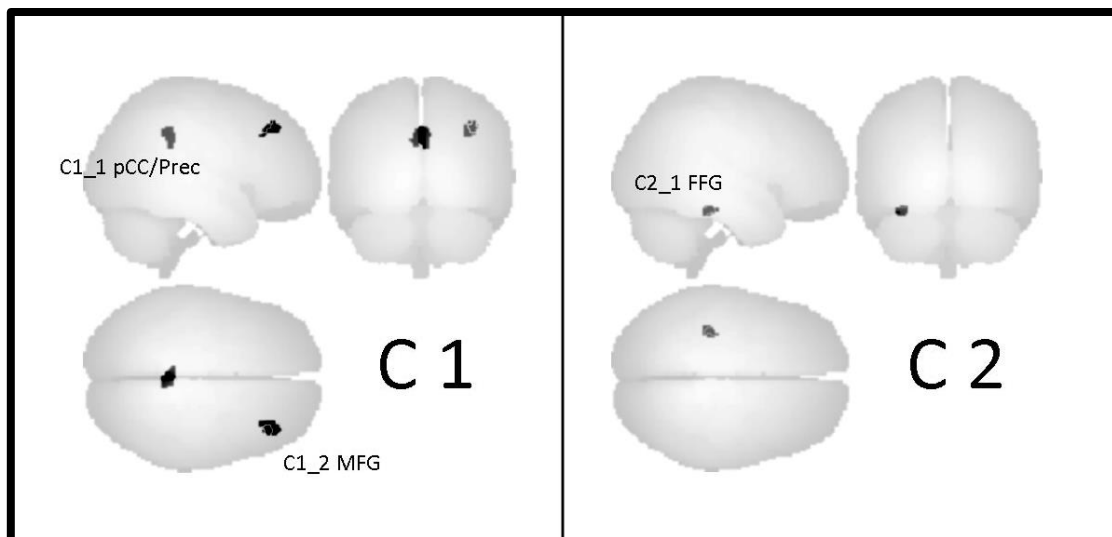


Figura 28. Resultados del análisis de MVPA de segundo nivel, donde se muestran las áreas con perfiles de conectividad distintiva entre el grupo control y el grupo con dificultades lectoras. C1: Componente 1; C2: Componente 2; pCC: Corteza cingulada posterior; Prec: Precuneus; MFG: Giro frontal medio; FFG: Giro fusiforme.

4.2.2. Comparativa entre grupos

El análisis *post hoc* mediante Test-T para dos muestras, comparando la media de los patrones de activación temporal en los tres clústeres, reveló diferencias significativas entre ambos grupos en los tres clústeres obtenidos en el análisis previo. Concretamente, el clúster situado en el pCC mostró una mayor conectividad funcional en el grupo control, con ambos polos temporales medios e inferiores, la corteza medial frontal y el precuneus. El clúster situado en el rMFG exhibió, por un lado, una mayor conectividad en el grupo control con las áreas bilaterales de la corteza insular (IC, del inglés *insular cortex*), el SMG anterior y el SMA, el giro postcentral derecho (postCG, del inglés *posterior central gyrus*) y la corteza cingulada anterior (aCC, del inglés *anterior cingulate cortex*), y el cerebelo izquierdo (Cereb4/5). Por otro lado, este mismo clúster (rMFG) reveló una mayor conectividad en el grupo con dificultades lectoras con el precuneus/pCC, el giro paracingulado (PaCiG, del inglés *paracingulate gyrus*), y bilateralmente, con ambos giros temporales medios e inferiores y los giros angulares. El clúster extraído del segundo componente, situado en el FFG izquierdo, exhibió una mayor conectividad con el pCC en el grupo control (Figura 29 y Tabla 8).

No se encontraron diferencias significativas destacables en las correlaciones entre los test neuropsicológicos y los patrones de conectividad en estado de reposo entre los grupos de estudio.

Tabla 8

Áreas con diferencias significativas en la conectividad funcional entre el grupo control y el grupo con dificultades lectoras.

CLÚSTER	x	y	z	Hemisferio	Área	k	clúster p-FDR
C1_1	2	-42	38	LR	pCC	276	0.003
C > RD	-48	-23	-33	L	MTG	3082	< 0.001
	56	-14	-20	R	MTG	1370	0.001
	-2	30	-30	LR	SubCalc/MedFC	1125	0.003
	-8	-57	26	LR	Precuneus/pCC	1037	0.003
	11	-42	8	LR	pCC	522	0.049
C1_2	38	32	41	R	MFG	158	0.026
C > RD	-38	-5	2	L	IC	1952	< 0.001
	-56	-24	20	L	PO / aSMG	1903	< 0.001
	53	-24	24	R	aSMG / PO	1440	0.001
	38	-17	2	R	IC	1240	0.002
	-6	-51	-18	LR	Cereb45	1197	0.002
	-6	-2	47	LR	SMA / aCC	815	0.011
	18	-29	47	R	PostCG / SPL	727	0.015
RD > C	-6	-47	42	LR	Prec / pCC	2353	< 0.001
	48	2	-35	R	MTG	2237	< 0.001
	-50	2	-23	L	MTG	1667	< 0.001
	-44	-53	32	L	AG	1532	< 0.001
	12	54	17	R	PaCiG / FP	1443	< 0.001
	-62	-35	0	L	MTG	575	0.025
	56	-53	29	R	AG	506	0.032
C2_1	-33	-30	-21	L	FFG	108	0.020
C > RD	2	-47	27	LR	pCC	1465	< 0.001

Nota: En negrita se destacan las áreas utilizadas como ROIs obtenidas mediante el MVPA. pCC: Corteza cingulada posterior; MTG: Giro temporal medio; SubCalc: Corteza subcallosa; MedFC: Corteza medial frontal; Prec: Precuneus; MFG: Giro frontal medio; IC: Corteza insular; PO: Opérculo parietal; aSMG: Giro supramarginal anterior; Cereb: Cerebelo; SMA: Área motora suplementaria; aCC: Corteza cingulada anterior; AG: Giro angular; PaCiG: Giro paracingulado; FFG: Giro fusiforme; L: Izquierda; R: Derecha; C: Grupo control; RD; Grupo con dificultades lectoras; FDR: False discovery rate.

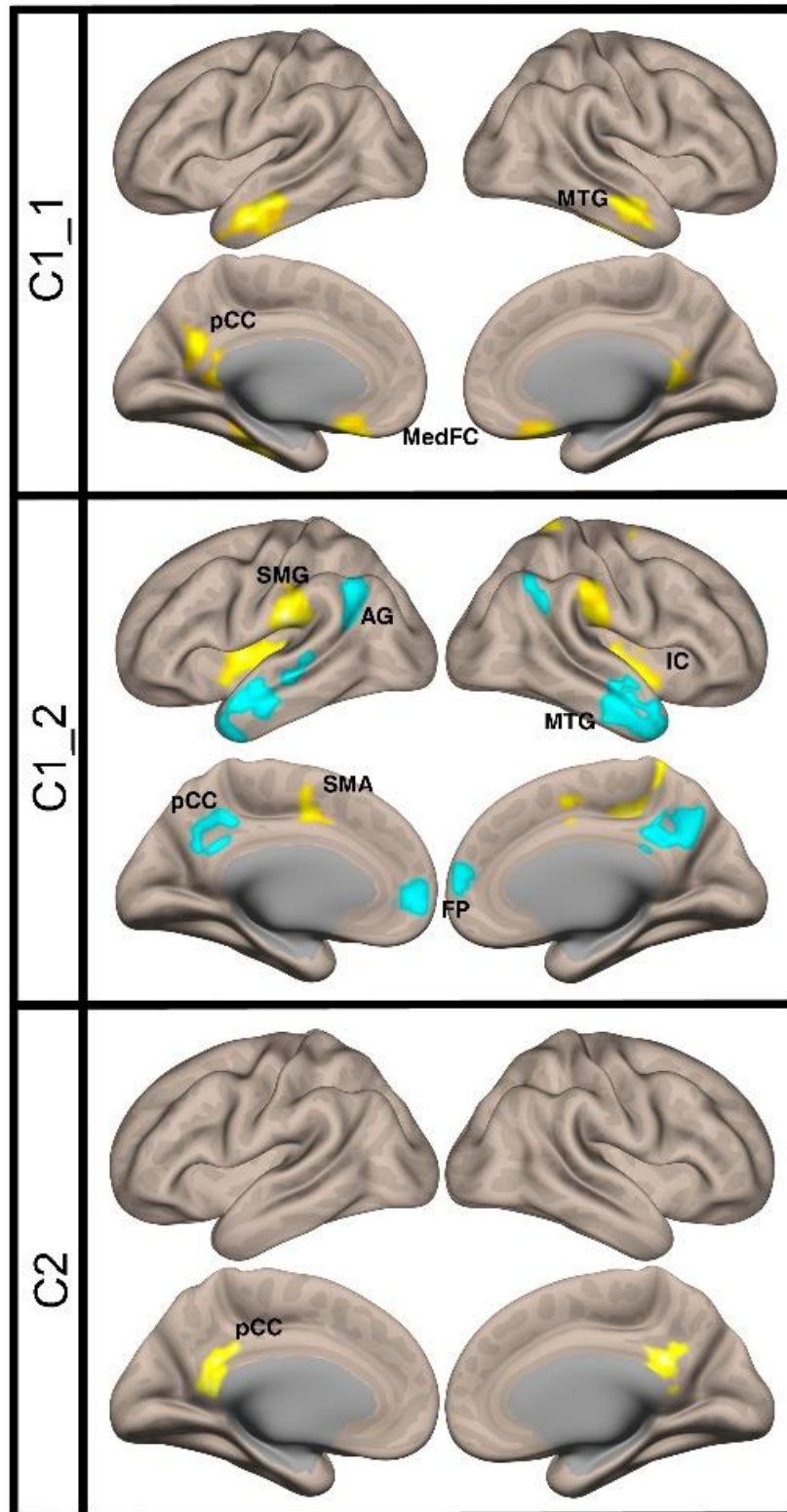


Figura 29. Mapas espaciales de las diferencias en la conectividad funcional entre el grupo control y el grupo con dificultades lectoras. Cada fila representa las diferencias significativas entre cada una de los clústeres usados como ROIs en el análisis *post hoc*, obtenidas mediante MVPA, y el resto del cerebro. C1_1: pCC; C1_2: MFG derecho; C2: FFG izquierdo. pCC: Corteza cingulada posterior; MTG: Giro temporal medio; MedFC: Corteza frontal medial; SMG: Giro supramarginal; AG: Giro angular; IC: Corteza insular; SMA: Área motora suplementaria; FP: Polo frontal; FFG: Giro fusiforme.

4.3. Resultados del Estudio 2

4.3.1. Análisis de segundo nivel del MVPA

El resultado del análisis de segundo nivel del MVPA (Test-T para dos muestras, bilateral) reveló diferencias significativas en los perfiles de conectividad funcional entre ambos grupos en 2 clústeres del primer componente, situados en el giro temporal medio derecho ($p = 0.0021$ FDR, $k = 856$) y el giro temporal medio izquierdo ($p = 0.0202$ FDR, $k = 529$) (Figura 30). El segundo componente no ofreció resultados significativos. Los siguientes componentes fueron descartados debido a su menor influencia en la representación de la conectividad global.

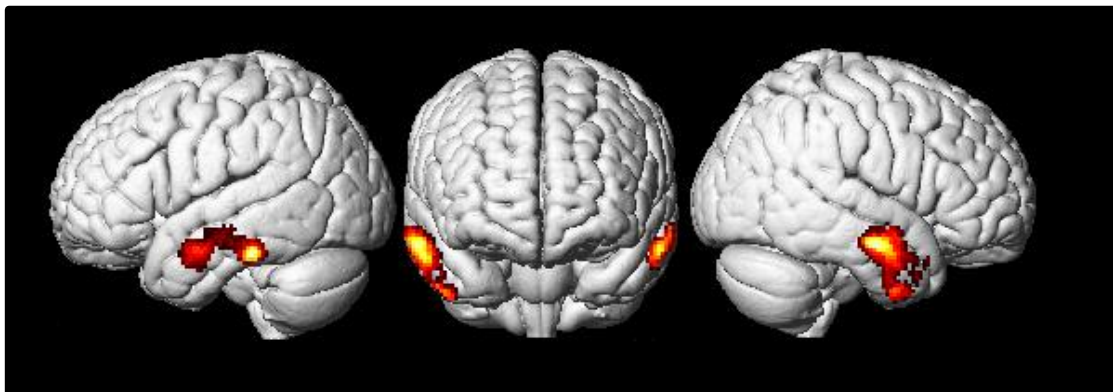


Figura 30. Áreas del primer componente resultante del análisis de segundo nivel del MVPA, que muestran diferencias en el perfil de conectividad entre ambos grupos.

4.3.2. Comparativa entre grupos

El análisis *post hoc* mediante Test-T para dos muestras, comparando la media de los patrones de activación temporal en ambos clústeres, mostró diferencias significativas entre ambos grupos en ambos clústeres. El clúster situado en el MTG izquierdo mostró una mayor conectividad en el grupo control con áreas pertenecientes a la DMN (precuneus/pCC, polo frontal, y bilateralmente con el MFG y el giro frontal superior (SFG, del inglés *superior frontal gyrus*), el MTG y el AG), además de un área del cerebelo derecho (rCereb45) y una pequeña zona del hipocampo. Por el contrario, exhibió una conectividad mayor en el grupo con dificultades matemáticas con zonas bilaterales del giro pre y postcentral, abarcando áreas del IC, el aSMG y una parte de las

áreas motoras suplementarias. El clúster situado en el MTG derecho ha presentado una conectividad parecida, pero con menor intensidad, no mostrando diferencias entre grupos con el MFG/SFG (C > MD) y con las áreas del hemisferio derecho del giro pre y post central (MD > C) (Figura 31 y Tabla 9).

No se han encontrado diferencias significativas destacables en las correlaciones entre los test neuropsicológicos y los patrones de conectividad en estado de reposo en los grupos de estudio.

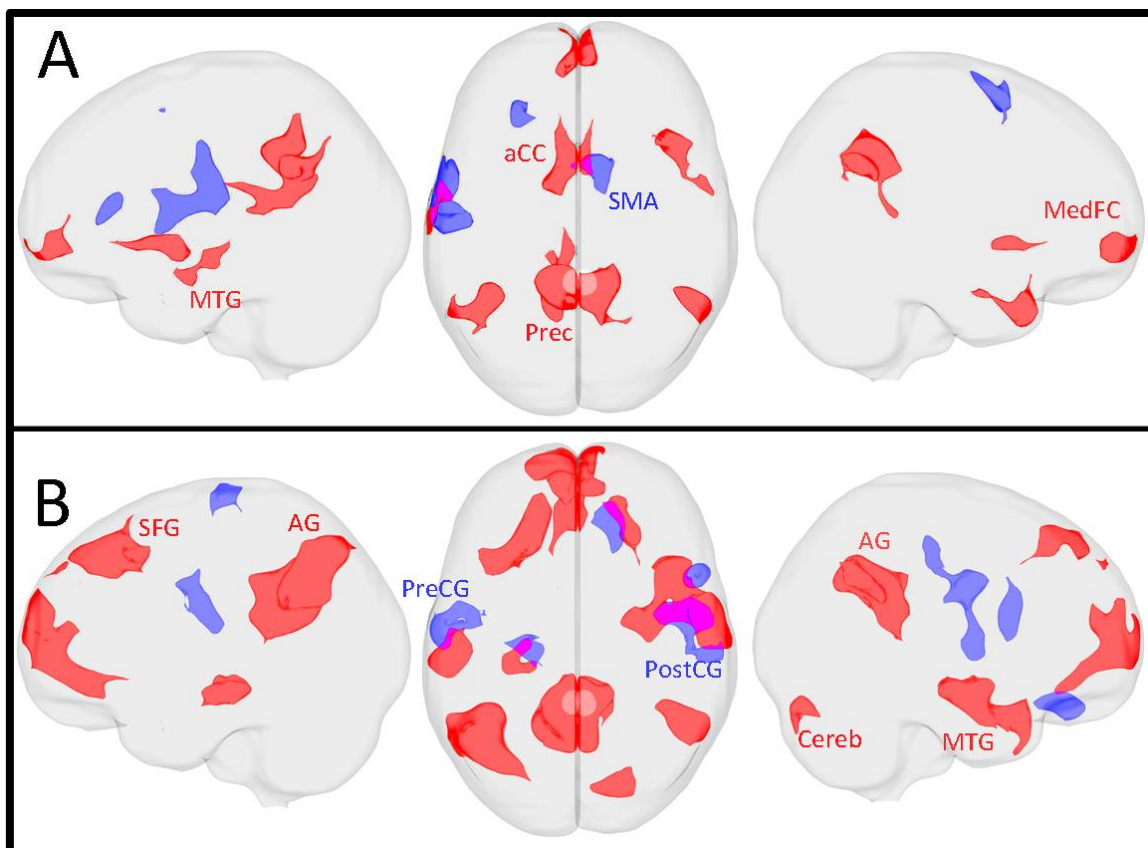


Figura 31. Comparación de la conectividad funcional entre el grupo control y el grupo de niños/as con dificultades matemáticas. A: Áreas con una conectividad funcional significativamente distinta con el MTG del hemisferio derecho. B: Áreas con una conectividad funcional significativamente distinta con el MTG del hemisferio izquierdo. Rojo= C > MD; Azul= MD > C. C: Grupo control; MD: Grupo con dificultades matemáticas. Prec: Precuneus; pCC: Corteza cingulada posterior; FP: Polo frontal; MedFC: Corteza frontal medial; MTG: Giro temporal medio; AG: Giro angular; PostCG: Giro postcentral; PreCG: Giro precentral.

Áreas resultantes con una FC significativamente distinta entre el grupo control y el grupo con dificultades matemáticas.

	x	y	z	Hemisferio	Área	Tamaño (k)	Clúster p-FDR
C1_1	52	4	-44	R	MTG	856	0.0021
C > MD	12	-50	36	LR	Prec / pCC	1814	0.0000
	-10	-2	-10	LR	SubCalC / Acc	486	0.0002
	2	58	-6	LR	FP / MedFC	451	0.0002
	42	22	-36	R	aMTG	434	0.0002
	-42	-50	30	L	AG /sLOC	433	0.0002
	58	-64	32	R	AG /sLOC	281	0.0026
	-70	-16	-10	L	pMTG / aMTG	224	0.0067
MD > C	-64	-2	8	L	postCG / preCG / CO	983	0.0000
	6	8	58	LR	SFG / SMA	328	0.0059
	-28	36	4	L	FO	198	0.0335
C1_2	-58	-32	-24	L	MTG	529	0.0202
C > MD	-6	-50	22	LR	Prec / pCC	2901	0.0000
	-14	64	20	LR	FP / MedFC	2028	0.0000
	-48	-60	32	L	sLOC / AG	1847	0.0000
	40	18	-30	R	pMTG / aMTG	1756	0.0000
	-22	30	50	L	SFG / MFG	963	0.0000
	46	-52	30	R	AG /sLOC	507	0.0000
	-62	-28	-18	L	pMTG	443	0.0002
	26	30	56	R	SFG	380	0.0004
	16	-84	-24	R	Cereb1 /Cereb2	277	0.0024
	-34	-24	-10	L	Hippocampus	222	0.0060
MD > C	52	-10	26	R	postCG / preCG / IC	1005	0.0000
	-62	-10	26	L	postCG / preCG / CO	607	0.0000
	56	14	20	R	IFGop / PreCG	357	0.0001
	16	40	-28	R	FP / Forb	304	0.0003
	-28	-20	72	L	preCG / postCG	219	0.0017

Nota: En negrita se destacan las áreas utilizadas como ROIs obtenidas mediante el MVPA. Prec: Precuneus; pCC: Corteza cingulada posterior; SubCalC: Corteza subcallosa; Acc: Núcleo accumbens; FP: Polo frontal; MedFC: Corteza frontal medial; aMTG: Giro temporal medio anterior; AG: Giro angular; sLOC: Corteza occipital lateral superior; pMTG: Giro temporal medio posterior; postCG: Giro postcentral; preCG: Giro precentral; CO: Opérculo central; FO: Corteza frontal opercular; SFG: Giro frontal superior; MFG: Giro frontal medio; Cereb: Cerebelo; IC: Cortex insular; IFGop: Giro frontal inferior opercular; Forb: Frontal orbital; k: Número de vóxeles; FDR: False Discovery rate; C: Grupo control; MD: Grupo con dificultades matemáticas; L: Izquierda; R: Derecha.

El análisis adicional donde se han situado 2 ROIs en la región IPS de ambos hemisferios para medir la FC entre ambos IPS y el resto del cerebro ha mostrado una mayor conectividad funcional en los niños con problemas en el aprendizaje de las matemáticas entre el IPS derecho y el precuneus (4, -44, 60) ($p = 0.025$ FDR; $k = 2370$) (Figura 32).

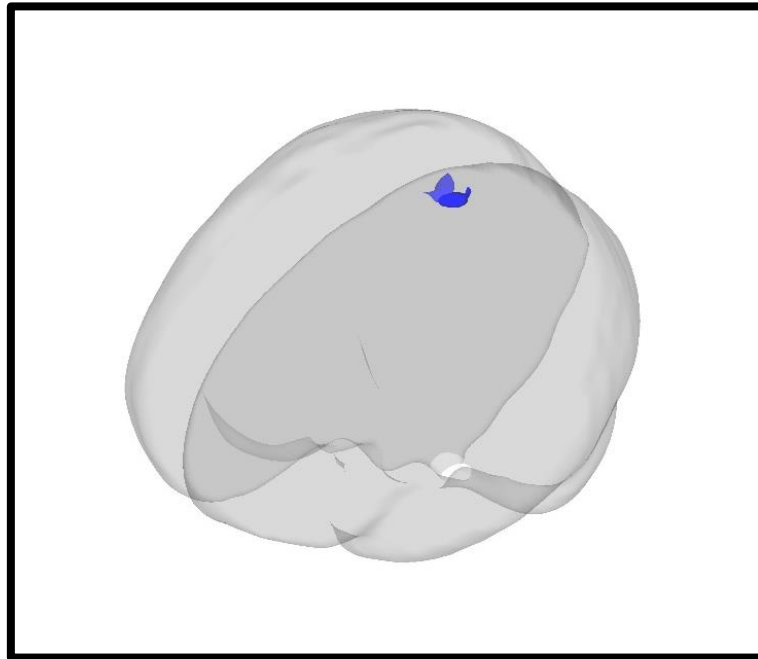


Figura 32. Área situada en el precuneus (en azul) que muestra una mayor conectividad funcional con la ROI situada en el IPS derecho en el grupo con dificultades matemáticas.

4.4. Resultados del Estudio 3

En los resultados del análisis de la FC interna de la red de la DMN entre el grupo control y el grupo de niños y niñas con dificultades lectoras se ha observado una mayor FC interna en el grupo control en la zona del precuneus (4, -66, 36) que en el grupo con dificultades lectoras ($p = 0.001$, corregido por vóxel-FDR, $T = 3.23$, $k = 547$) (Figura 33). La ROI situada en el IPS del hemisferio izquierdo no ha mostrado diferencias significativas. No se ha observado una mayor conectividad en los niños con trastorno de aprendizaje de las matemáticas

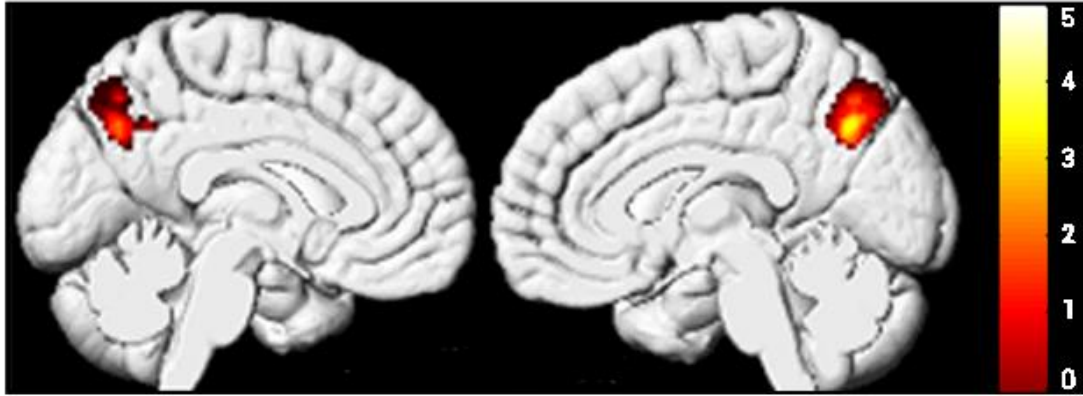


Figura 33. Mapa de conectividad de la comparativa de la FC interna de la DMN entre el grupo control y el grupo con alteraciones de la lectura.

4.5. Resultados del Estudio 4

En los análisis de la FC intrínseca de la red de la DMN entre el grupo control y el grupo de niños y niñas con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas se ha observado una mayor FC interna en el grupo control en la zona del precuneus (4 , -70 , 36) que en el grupo con dificultades matemáticas ($p < 0.001$ corregido por vóxel-FDR, $T = 4.66$, $k = 325$). No se ha observado una mayor conectividad en los niños con trastorno de aprendizaje de las matemáticas en comparación al grupo control (Figura 34).

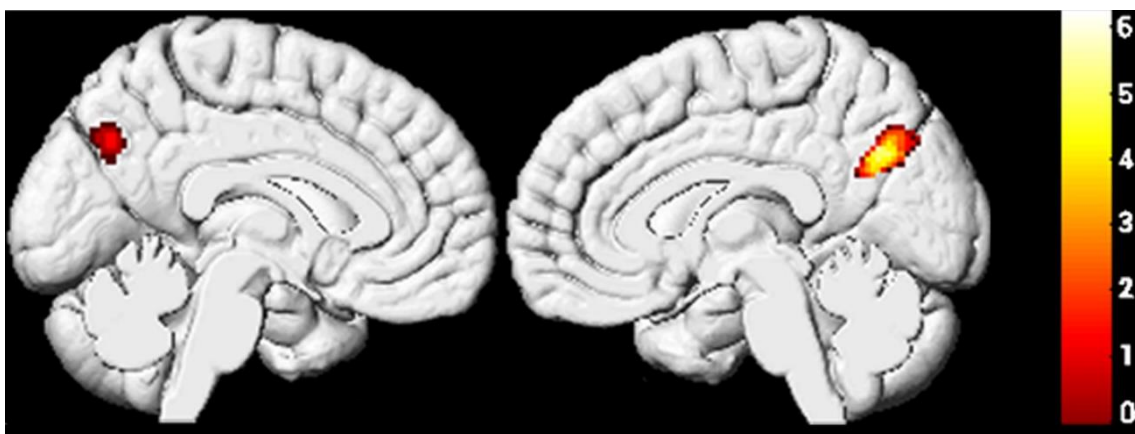


Figura 34. Mapa de conectividad de la comparativa de la FC interna de la DMN entre el grupo control y el grupo con alteraciones en el aprendizaje de las matemáticas. Resultados C > MD.

4.6. Resultados del estudio combinado de ambos trastornos mediante ICA

Los resultados obtenidos en los estudios 3 y 4 llevan a realizar una comparativa grupal entre ambos grupos de niños con trastornos de aprendizaje y el grupo control (formado por el conjunto de controles usados en ambos estudios) mediante un análisis estadístico ANOVA. Este grupo control conjunto tampoco ofrece diferencias de género o edad respecto a ambos grupos MD y RD, respectivamente.

En los resultados se ha observado, como se esperaba, una mayor conectividad en el grupo control en relación con ambos grupos con trastornos de aprendizaje en la zona del precuneus (4 , -70 , 38) ($p < 0.001$ corregido por vóxel-FDR, $F = 14.13$, $k = 261$) (Figura 35).

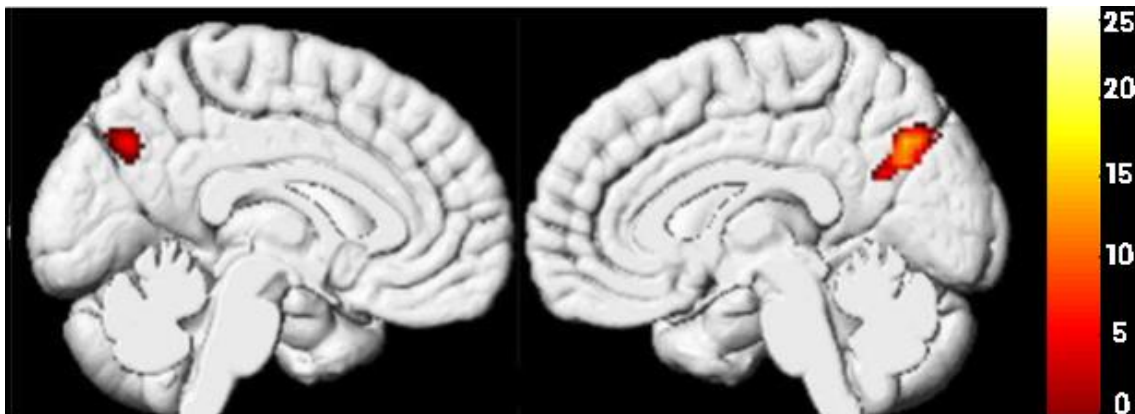


Figura 35. Mapa de conectividad de la comparativa de la FC interna de la DMN entre el grupo control y ambos grupos con trastornos del aprendizaje.

5. Discusión

5.1. Estudios mediante MVPA

5.1.1. Estudio 1

El objetivo principal de este primer estudio fue evaluar las diferencias en la conectividad cerebral entre niños con y sin dificultades en la lectura durante las primeras etapas del proceso de aprendizaje lector. Para llevar a cabo este objetivo, se utilizaron imágenes de rsfMRI para medir las fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia de la señal BOLD. Para el análisis de los datos se utilizó una metodología no apriorística, de manera que se estudió la conectividad desde y hacia cualquier punto del cerebro.

Los resultados han puesto de manifiesto alteraciones en la FC en áreas pertenecientes a la red de lectura (como los polos temporales o los giros angulares), intuyéndose una alteración parcial de esta red en el grupo de niños/as con dificultades lectoras (Figura 29). Es interesante resaltar que, además de la alteración de la red de lectura, nuestros resultados sugieren una alteración del sistema atencional, y más específicamente de la DMN, que está relacionada con la asignación de recursos en las actividades con objetivo dirigido (Buckner et al., 2008). Las diferencias en los patrones de conectividad de la pCC y del giro frontal medio respaldan esta sugerencia, y son consistentes con estudios anteriores que sugieren que la alteración de los mecanismos de atención puede contribuir a las dificultades lectoras (S. Shaywitz and B. Shaywitz, 2008).

En primer lugar, los niños y niñas con dificultades lectoras mostraron una conectividad funcional de menor intensidad entre el pCC/precuneus y el lóbulo temporal medio e inferior de ambos hemisferios que el grupo control. La pCC es una región con una función integradora de la información proveniente de diferentes regiones y redes cerebrales (Leech et al., 2012), con conexiones que facilitan la lectura (Finn et al., 2014) y la comprensión (Smallwood et al., 2013). En línea con nuestros resultados, estudios previos han encontrado una conectividad cerebral alterada del

pCC/precuneus en niños con dificultades de lectura (Shaywitz et al., 2002). Además, un patrón anormal de actividad en esta área también se ha relacionado con la dislexia, sugiriéndose que la alteración del pCC/precuneus podría reflejar un déficit de procesamiento pre-atentivo para la lectura (Stoitsis et al., 2008). Cabe señalar los estudios que han demostrado que hay una mayor activación en pCC después de un proceso de reducción intensiva de las habilidades lectoras (Temple et al., 2003; Meyler et al., 2008; Gebauer et al., 2012; Barquero et al., 2014).

Otra región que ha mostrado un patrón de conectividad diferencial en los niños con dificultades lectoras es el rMFG, mostrando una conectividad funcional bilateral más débil en áreas del IC, SMG, SMA (que componen la red de saliencia) y el cerebelo. Además, el MFG derecho mostró tener una mayor FC con áreas de la corteza frontal, parietal y temporal (que conforman la DMN) en niños con dificultades lectoras, en comparación con los niños normolectores. Esto enfatiza la complejidad de la alteración, más allá de ser una alteración focalizada en una sola área cerebral. Se ha propuesto que el MFG puede actuar como nodo que vincula las redes atencionales dorsal y ventral (Fox et al., 2006), actuando como interruptor en la activación/desactivación entre ambas redes (Corbetta et al., 2008), interrumpiendo los procesos de información en la red atencional dorsal para reorientarlos hacia un nuevo estímulo externo relevante (Japee et al., 2015). El rMFG es una región crucial de la red de atención frontoparietal, habiéndose encontrada previamente alterada en pacientes con dislexia (Martin et al., 2016). Esta relación se refuerza con los resultados obtenidos por E. Temple (2003) y Y. Yamada (2011) donde encontraron que, después de un programa de intervención, los niños con dificultades lectoras exhibieron mayores niveles de activación en la región del rMFG. Además, varios estudios han encontrado alteraciones en la FC del MFG en disléxicos (Feng et al., 2017; Morken et al., 2014; Olulade et al., 2015; Richards and Berninger, 2008; Siok et al., 2008; Zhang et al., 2013). Otros autores afirman que el MFG es una de las áreas secundarias del lenguaje, implicada en los matices de las expresiones lingüísticas (como la semántica, la gramática o la sintaxis), la fluencia verbal y la memoria de trabajo verbal (Gohel et al., 2019). También se han encontrado alteraciones cerebrales estructurales del MFG en niños y niñas con dislexia, consistentes en una

disminución del volumen de materia gris y blanca en la zona cerebral que contiene el rMFG (Krafnick et al., 2014).

Una FC más débil en niños con dificultades lectoras entre rMFG, y SMG, IC y aCC podría reflejar una alteración funcional del sistema de lectura dorsal (Sandak et al., 2004), así como una comunicación alterada con la red de saliencia. En este sentido, estudios previos han relacionado las dificultades de lectura con alteraciones estructurales (materia gris reducida) (Kronbichler et al., 2008; Linkersdörfer et al., 2012) y alteraciones funcionales (menor activación) del SMG, que está considerado uno de los núcleos de la red de saliencia (Simos et al., 2000). En estrecha relación con la ínsula, esta región se describe como un área central para el procesamiento del habla y el lenguaje, actuando como un relevo entre los aspectos cognitivos del lenguaje y la preparación motora en los ganglios basales y el cerebelo (Eickhoff et al., 2009). Estudios anteriores han descrito que una alteración funcional de la ínsula está relacionada con dificultades en el procesamiento del habla y el lenguaje (Adank, 2012; Oh et al., 2014) y también se ha encontrado alterada en niños disléxicos, viéndose además que esta alteración se ve reducida después de un proceso de reeducación intensiva (Gaab et al., 2007). Por su parte, el aCC también es parte integral de la red de saliencia, junto con la ínsula anterior bilateral y el SMG (Dosenbach et al., 2006). Esta red es funcionalmente importante, ya que inicia y mantiene el control de tarea, selecciona el mapeo sensoriomotor apropiado y suprime la información distractora irrelevante (Dosenbach et al., 2006; Kerns et al., 2004). Como propusieron X. Wen y col. (2013), el control de arriba hacia abajo de la red de saliencia regula la actividad de la DMN, lo que mejora el rendimiento conductual. Por otro lado, el control ascendente de una DMN alterada hacia la red de saliencia, podría interferir en el control de la tarea, actuando como ruido interno y provocando un rendimiento conductual disminuido. La influencia de la red de saliencia en las dificultades lectoras fue recientemente examinada en profundidad por E. Twait y col. (2018). Como se describe en su artículo, la alteración de la red de saliencia ya había sido sugerida previamente en el trastorno de aprendizaje de la lectura, a través de su correlación con el monitoreo de errores (Ham et al., 2013; Horowitz-Kraus and Breznitz, 2008), aunque en nuestro conocimiento, es el primero que focaliza su atención en la relación directa entre esta red y la adquisición de las habilidades lectoras. En su estudio

mediante ICA, los autores describen una menor FC interna en niños con dislexia en la red de saliencia, además de una correlación negativa con los datos neuropsicológicos de memoria de trabajo. Según los autores, sus hallazgos expresan que la dislexia se manifiesta a través de la participación atípica de los circuitos neuronales relacionados con las funciones ejecutivas, específicamente la red de saliencia, incluso cuando se atiende a funciones narrativas.

Las deficiencias en la FC entre el rMFG y la red de saliencia pueden generar conflictos en el inicio de los procesos cognitivos (Ham et al., 2013; Menon and Uddin, 2010; Uddin, 2015), así como problemas en el monitoreo de estos estímulos (Ham et al., 2013). Además, la red de saliencia está relacionada con la capacidad de cambiar la atención de un funcionamiento básico a otro de nivel superior (Ibrahim et al., 2015). Una inhabilidad en esta capacidad ya ha sido previamente descrita por T. Horowitz-Kraus y col. (2015) en su estudio mediante ERP en adolescentes con dislexia. Otros estudios han destacado también la implicación de la red de saliencia en el control de la ansiedad (Seeley and Greicius, 2012) y la perseverancia (Rudebeck et al., 2006), ambas necesarias para un correcto desarrollo del aprendizaje, así como la relación entre esta red y el MFG derecho en el proceso de numerosidad, el cual presenta aspectos comunes con la lectura.

Nuestros resultados también muestran una menor FC entre la rMFG y la SMA en niños con dificultades lectoras. R. Price y col. (1994) ya postularon que la SMA es una de las áreas clave en la decisión léxica. A este respecto, E. Paulesu y col. (2014) describen la SMA en su metaanálisis como un área asociada a la manipulación fonológica y la percepción/atención motora y visoespacial. Es posible que esta conectividad más débil entre ambas regiones en los niños con dificultades lectoras podría explicarse parcialmente en las dificultades de decodificación fonológica en niños con este trastorno.

Nuestros resultados también sugieren una alteración de la DMN, reflejada en una FC más fuerte en niños/as con dificultades lectoras, entre el rMFG y las áreas pertenecientes a esta red: el AG y el MTG de ambos hemisferios, el polo frontal y el precuneus/pCC. Aunque algunos estudios consideran el rMFG como parte de la DMN

(Buckner et al., 2008; Cha et al., 2013), la poca consistencia de esta afirmación en la literatura científica hace que no la consideremos como tal. Varios estudios han encontrado alteraciones de conectividad entre la DMN y las áreas relacionadas con la lectura (Schurz et al., 2015; Cao et al., 2017), lo que sugiere una segregación errónea entre la red del lenguaje y la DMN en niños con dificultades de lectura. En un estudio donde se evaluaba los patrones de FC cerebral en el trastorno de la dislexia (Finn et al., 2014), se encontró una alteración en la conectividad del pCC en el grupo de pacientes disléxicos en comparación con el grupo normolector. Concretamente, el pCC parecía estar mejor sincronizado con otras áreas de la DMN en disléxicos mientras exhibía una sincronización más pobre con áreas relacionadas con la lectura. Estos resultados podrían considerarse opuestos a los nuestros, donde encontramos una mayor conectividad interna de la DMN en los grupos control (como se expondrá con más detalle más adelante). Sin embargo, su análisis de conectividad estaba basado en una tarea de rimas, en lugar de rsfMRI. Adicionalmente, J. Smallwood y col. (2013) mostraron que una mayor focalización durante la tarea de lectura se asociaba con una mayor conectividad funcional entre el aMPFC y el pCC, el cerebelo, y el AG y el lóbulo temporal izquierdos. Los autores sostienen que además de su papel ampliamente aceptado en la mentación interna, la red DMN está involucrada en el proceso de comprensión narrativa, y que la integridad dentro de la DMN es predictiva de un mejor desempeño de la lectura (Kelly et al., 2008). Dado que la DMN se caracteriza por ser más activa cuando el cerebro está en reposo o durante la mentación errante (Shulman et al., 1997; Raichle, 2015), esta hiperconectividad de la DMN con el rMFG en niños/as con dificultades lectoras podría interferir con tareas dirigidas a objetivos, como es la lectura. Esta relación alterada, junto con una FC más baja entre las áreas rMFG y la red de saliencia en el grupo RD, sugiere un desequilibrio en la actividad conjunta que desarrollan ambas redes que podría interferir en los procesos lectores. Este patrón de conectividad anómalo podría interpretarse como un compromiso excesivo con los estímulos internos, lo que a su vez significa una menor capacidad para suprimir información distractora irrelevante para poder centrar la atención en el proceso de una tarea dirigida como es la lectura. Esta modulación directa que ejercen distintos elementos nodales de la DMN sobre las redes activas durante tareas con objetivo dirigido también fue reafirmada por L. Uddin y col.

(2009), corroborando la influencia del vMPFC y el pCC/precuneus en las redes anticorrelacionadas con la DMN. Otro estudio de relevancia es el publicado por J. Weng y col. (2018), en el que realizaron un análisis de rsfMRI mediante la utilización de ROIs, centrado en niños con distintos trastornos de aprendizaje. En acuerdo con nuestros resultados de la investigación mediante ICA (desarrollada en detalle en las siguientes secciones), concluyeron que la FC interna de la DMN era menor en niños con este tipo de trastornos. Aunque su investigación no diferenció entre distintos tipos de trastornos de aprendizaje, sus resultados resultan de especial interés en las conclusiones de esta tesis.

Nuestros resultados también describen patrones alterados de FC entre el rMFG y el cerebelo en el grupo con dificultades lectoras, mostrándose un pequeño clúster en la zona de los lóbulos 4 y 5. Ello podría ser una evidencia a favor de la teoría cerebelar de la dislexia (Nicolson et al., 2001; Alvarez y Fiez, 2018). Según R. Nicolson y A. Fawcett, quienes fueron los primeros investigadores en proponer formalmente esta “teoría cerebelar de la dislexia”, las diferencias en las alteraciones cerebelosas y los vínculos del cerebelo con otras regiones cerebrales pueden explicar los subtipos de dislexia y posiblemente otros trastornos del desarrollo. Según estos autores, el marco del déficit cerebelar proporciona una demostración de que es posible explicar los déficits motores, de velocidad lectora y fonológicos dentro de una teoría unificada, integrando enfoques previamente opuestos. Sin embargo, no destaca en ella una conexión entre ambas áreas que permita adaptar los resultados del presente estudio con certeza a esta hipótesis. El estudio publicado por C. Habas y col. (2009) sí que aportaría un razonamiento más adecuado al tipo de resultados obtenidos. Su investigación hondó en la contribución de las distintas áreas del cerebelo a las redes de conectividad intrínseca del cerebro mediante ICA. Sus resultados describieron como distintas zonas del cerebelo contribuían en cada una de estas redes, destacando que la zona de contribución del lóbulo 6 (cercano a nuestro clúster situado entre los lóbulos 4 y 5) era el que aportaba una mayor contribución a la red de saliencia. Debido al papel del cerebelo en el control motor y la automatización de tareas sobre aprendidas, una alteración en esta área o su incorrecta comunicación con otras redes podría causar representaciones fonológicas deficientes y un aprendizaje demorado de la correspondencia grafema-fonema (Ramus et al., 2003).

Se quiere señalar también como puntualización, la especial contribución del lóbulo 9 a la FC intrínseca de la DMN. Esta misma área del lóbulo 4 ya fue encontrada alterada en la dislexia en el estudio publicado por M. van Ermingen-Marbach y col. (2013). Su estudio sobre los patrones de activación en subtipos de dislexia reveló que esta área reaccionaba con una mayor activación durante una tarea de decisión fonológica en ambos tipos (según su consideración) de dislexia. Sin valorar cada una de las teorías sobre la dislexia, parece clara la aportación del cerebelo a distintos aspectos del proceso de la lectura y su aprendizaje. En la misma línea, hay que destacar que se ha documentado un aumento de la activación del cerebelo del hemisferio izquierdo en niños disléxicos durante una tarea de aprendizaje motor (Yang et al., 2013; Feng et al., 2017), además de alteraciones estructurales en el cerebelo que también han sido relacionadas con dificultades en la lectura (Yang et al., 2016).

Finalmente, los resultados también han puesto de manifiesto una alteración del patrón de FC del FFG izquierdo. Específicamente, se ha encontrado una mayor FC entre el FFG izquierdo y el pCC/precuneus en el grupo normolector con relación al grupo de niños/as con dificultades lectoras. El giro fusiforme forma parte de la VWFA, que desempeña un papel esencial durante el reconocimiento de palabras ortográficas basadas en la memoria (Cohen et al., 2002; Cohen and Dehaene, 2004). Presumiblemente, también desempeña un papel clave en la denominación de objetos (McCrory et al., 2005) y la decodificación fonológica (Desroches et al., 2010; Dietz et al., 2005). Otro de los autores destacados en el campo de la dislexia, S. van der Mark, en su estudio sobre la conectividad en los sistemas lectores (van der Mark et al., 2011), describe una conectividad funcional alterada en los niños disléxicos. En concreto, en el grupo control la VWFA estaba funcionalmente conectada a las áreas de lenguaje frontal y parietal izquierdas, pero no con las regiones adyacentes posterior y anterior. Por el contrario, el grupo disléxico mostró desconexiones funcionales entre la VWFA y las áreas de lenguaje frontal inferior y parietal inferior del hemisferio izquierdo. Los autores sugirieron que los déficits en la conectividad funcional entre la VWFA y las principales áreas del lenguaje pueden conducir a problemas en el procesamiento ortográfico y fonológico de las formas visuales de las palabras. Otra autora destacada, O. Olulade (Olulade et al., 2015) describió un patrón de FC positiva entre el FFG izquierdo y el IFG,

conexión que considera clave para la comprensión y producción del lenguaje, perteneciente a la red articuladora, en niños/as normolectores pero no en los disléxicos. En esta línea, M. Schurz y col. (2015) encontró el mismo aumento de FC entre estas áreas. En concordancia con nuestros resultados, E. Finn (2014) describió una mayor FC entre el pCC, y el giro fusiforme izquierdo y la vía visual dorsal en normolectores. Los autores de esta investigación consideran que estos resultados podrían reflejar una mejor integración y control cognitivo de la información visual.

Teniendo en cuenta las anomalías estructurales, dos estudios diferentes centrados en la evaluación del espesor cortical encontraron anomalías en el FFG, aunque controvertidas entre sí. Mientras que Y. Ma y col. (2014) reportaron que el FFG izquierdo tenía significativamente aumentado el grosor cortical en pacientes disléxicos, I. Altarelli y col. (2013) detectaron una reducción del grosor cortical relacionada con la dislexia. Hay otros resultados controvertidos sobre este tema, pero la alteración estructural del giro fusiforme en pacientes disléxicos parece haber sido bien establecida.

5.1.2. Estudio 2

En esta parte de la investigación, se propuso identificar las alteraciones en la conectividad funcional en imágenes de rsfMRI en niños y niñas con dificultades severas en el aprendizaje de las matemáticas. Los resultados han ofrecido un patrón de conectividad disfuncional entre las áreas que componen la DMN, así como su relación con la SMN y el IPS. Aunque las áreas resultantes de nuestra investigación han sido descritas en publicaciones previas, es la primera vez que unos resultados describen un patrón disfuncional tan claro de la red de la DMN en niños con dificultades matemáticas, así como su relación con otras áreas. La desconexión que encontramos en ambos hemisferios entre la subdivisión temporal media de la DMN y el conjunto de la red, así como su hiperconectividad con áreas pertenecientes a la SMN se adapta a una visión descentralizadora del IPS en las causas de la discalculia (Kadosh et al., 2007).

Muchos de los artículos más destacados de los últimos años que han estudiado las bases funcionales cerebrales de la discalculia han encontrado sus esfuerzos en la zona del IPS, dando menor importancia o ignorando por completo las demás áreas o sus

relaciones en forma de redes que han podido aflorar en sus análisis (Peters and De Smedt, 2018). La implicación del IPS en el procesamiento de la magnitud está ampliamente reconocida por la comunidad científica y ha sido reportado en multitud de artículos donde se investigaban las bases cerebrales del procesamiento numérico y el cálculo, siendo uno de los artículos más destacados que refuerzan esta función el publicado en 2007 por C. Kadosh y col. En él se demuestra como mediante estimulación magnética transcraneal del IPS se imitan los déficits conductuales de la discalculia.

La mayoría de los artículos que han confirmado esta relación del IPS con el procesamiento matemático, analizaban imágenes de fMRI durante la realización de tareas numéricas o de cálculo. Son escasos los artículos que investigan esta función del IPS desde el estudio de las fluctuaciones espontáneas, analizando imágenes de rsfMRI. Uno de los artículos más recientes que investiga de manera directa esta relación del IPS con los procesos matemáticos en niños con discalculia es el publicado por D. Jolles y col. (2016). Mediante el análisis de imágenes de rsfMRI, D. Jolles y col. (2016) se propusieron caracterizar las diferencias del patrón de FC en la red del IPS entre un grupo de niños y niñas con dificultades en las matemáticas y un grupo de niños y niñas control. Sus resultados muestran una hiperactividad aberrante del IPS con la red frontoparietal, sugiriendo una comunicación anómala entre ambas. Los autores ponen en relieve que aunque la mayoría de los estudios de cognición numérica en niños con MD han encontrado alteraciones en el IPS, así como otras áreas corticales parietales y prefrontales, el perfil exacto de estas alteraciones ha variado considerablemente de un estudio a otro. Por ejemplo, algunos estudios han reportado una hipoactividad en el IPS y áreas cerebrales frontoparietales asociadas en niños con MD (Kucian, 2011; Kucian et al., 2006; Price et al., 2007), mientras que otros han encontrado una hiperreactividad-actividad (Davis et al., 2009; Luculano et al., 2015; Kaufmann et al., 2009; Rosenberg-Lee et al., 2015). Dichas inconsistencias pueden surgir de las diferencias en las tareas numéricas (comparación de números no simbólicos, comparación de números simbólicos, sumas, restas, etc.) y condiciones de referencia "control" utilizadas en estos estudios, así como las diferencias en el desempeño de la tarea (Menon, 2014). En este sentido, es importante destacar que los estudios de FC tienen el potencial de abordar cuestiones más amplias relacionadas con la organización funcional del cerebro con

relación a las dificultades matemáticas y eludir los problemas metodológicos derivados de las diferencias en el tipo de tarea numérica y las condiciones de control utilizadas, así como el rendimiento de la tarea y el diseño de ésta (Fair et al., 2007; Finn et al., 2014; Koyama et al., 2011; Supekar et al., 2013; Uddin et al., 2013)

Durante los primeros estudios de redes en estado de reposo, se asoció una mayor conectividad funcional entre áreas a un concepto de “mejor” comunicación entre ellas (Rosengerg-Lee et al., 2015) y aunque aún existe el concepto de que una mayor conectividad entre las diferentes áreas es sinónimo de una mayor eficiencia neuronal, cada vez más estudios demuestran que una mayor conectividad funcional puede ser sinónimo de una funcionalidad alterada (van den Heuvel and Hulshoff Pol, 2010). Diferentes artículos donde se evalúa a niños con distintos trastornos del neurodesarrollo, donde se incluyen el autismo (Supekar et al., 2013; Uddin et al., 2013), los trastornos de ansiedad (Qin et al., 2014) y la esquizofrenia (Whitfield-Gabrieli et al., 2009), han reportado patrones de hiperconectividad como puntos clave de los circuitos funcionales aberrantes. D. Jolles y col. (2016) sugieren que esta hiperconectividad puede desembocar en una incapacidad para una activación y desactivación flexible de los circuitos cerebrales, y un reclutamiento ineficiente de las áreas relacionadas con tareas activas durante la resolución de problemas numéricos, también sugerido previamente por Uddin y col. (2014), contribuyendo a una cognición deficiente. El mismo autor sugiere que sus hallazgos de una conectividad aberrante generalizada en las fluctuaciones de baja frecuencia, no solo centradas en el IPS, hacen avanzar hacia una mejor caracterización de la discalculia como un déficit relacionado con alteraciones a nivel de redes neuronales, afectando al IPS y a sus circuitos funcionales (Fias et al., 2013).

Los resultados de D. Jolles y col. (2016) también demostraron que la organización cerebral aberrante no se limita a las regiones de la red del IPS, sino que se caracteriza por alteraciones tanto a nivel regional como por una conectividad interregional disfuncional. Concretamente, describieron una FC alterada entre ambos IPS con las áreas del SMG, STG y SMA del hemisferio derecho. Además, el análisis con una submuestra de niños con dificultades aritméticas más severas (con puntuaciones estandarizadas por debajo de 85 en el subtest de operaciones numéricas de la escala WIAT-II, lo que significa una desviación estándar por debajo de la media poblacional),

mostró una área extensa con una mayor FC alrededor de ambos IPS, con una área que abarcaba el rSMG, el rpMTG y la corteza occipital lateral. Los autores consideran que este tipo de alteraciones puede dificultar la modulación de los circuitos cerebrales dependientes de contexto, y limitar la asignación flexible de recursos en respuesta a la demanda cambiante de tareas (Supekar et al., 2013; Uddin et al., 2014). Estos resultados dotan de un mayor protagonismo las conexiones funcionales de ambos IPS en el trastorno de aprendizaje de las matemáticas, más allá de ser un mero núcleo de procesamiento numérico. Estos resultados demuestran que al contrario de la creencia establecida, la conectividad entre el IPS y otras áreas del cerebro relacionadas con el procesamiento numérico no responden a un patrón de hipoconectividad en la discalculia, sino que estos circuitos podrían estar intrínsecamente hiperconectados, y que la interacción entre estas áreas obedecen a una complejidad que aún se debe desgranar.

Uno de los artículos de referencia en el estudio de la conectividad funcional en niños con dificultades matemáticas es el publicado por Rosenberg-Lee et al. (2015), donde se investiga la hiperconectividad cerebral y los déficits específicos de cálculo durante la resolución de problemas aritméticos. Los resultados de su trabajo revelaron una hiperconectividad entre el IPS y múltiples sistemas cerebrales, incluidas las redes frontoparietales laterales y la DMN en niños con discalculia, durante una tarea de sumas y restas. Además sugieren que el IPS y su relación con otros circuitos funcionales son un importante punto de disfunción durante este tipo de tareas. Cabe destacar su relación con la DMN, ya que las recientes investigaciones aparecidas en la literatura científica conducen a un patrón de desconexión entre redes como causa de la discalculia, más allá que un área en concreto pueda ser un núcleo de actividad o procesamiento disfuncional.

Como se ha comentado en el apartado anterior, la DMN está estrechamente conectada en reposo y normalmente se desactiva durante las tareas cognitivas relativamente exigentes (Greicius et al., 2003a; Raichle et al., 2001). M. Rosenberg-Lee también halló que los niños con discalculia mostraban una menor desactivación en el precuneus durante la tarea de restas, en comparación con la tarea de sumas. Tomados en conjunto, estos resultados junto con los nuestros, los cuales ofrecen un patrón de conectividad anómalo entre el IPS y el precuneus, hacen deducir que los niños con

discalculia son incapaces de desacoplar el circuito de la DMN de la región del IPS, enfocada hacia tarea efectiva. Si añadimos esta conclusión con los resultados obtenidos en el análisis de MVPA, donde encontramos una menor conectividad dentro de la DMN, pero incrementada entre ésta y las áreas de la SMN en niños con discalculia, nos hace interpretar una segregación aberrante de las redes cerebrales en este tipo de trastorno. La propia autora concluye en su artículo que:

A pesar de la innegable influencia del IPS, es muy improbable que los déficits en el procesamiento aritmético estén localizados en una sola región del cerebro. Tanto los déficits de procesamiento como la coordinación entre múltiples circuitos cerebrales están afectados en el trastorno de aprendizaje de las matemáticas (Rosengerg-Lee et al., 2015).

Estas conclusiones son consistentes con la propuesta de que la mayoría de los trastornos del desarrollo neurológico y las discapacidades de aprendizaje surgen de disrupciones difusas y conectividades aberrantes entre regiones, en lugar de ser lesiones focales (Johnson et al., 2002).

Precisamente otro artículo destacado es el publicado por L. Michels y col. (2018), donde mediante una tarea de juicio de orden numérico, examinan si las diferencias de conectividad del IPS con otras áreas del cerebro entre niños con MD y un grupo control, se mantienen después de 5 semanas de entrenamiento mediado por una ejecución continua de una tarea de línea numérica. Sus resultados son doblemente interesantes: por un lado reportan una mayor conectividad en niños con dificultades matemáticas en áreas parietales, frontales, cerebelares y temporales (incluyendo el precuneus), reforzando la teoría multicomponente de la discalculia comentada anteriormente. Por el otro lado, es precisamente el precuneus el área más destacada donde se observa la mayor diferencia de conectividad en la comparación de los niños con MD antes y después del entrenamiento, resaltando su posible influencia en la mejora tanto de los resultados en los test neuropsicológicos como de la reducción de las diferencias en los patrones de conectividad funcional entre ambos grupos, antes y después del entrenamiento. Cabe destacar también la publicación hecha por P. Pinel y col. (2001), donde sus resultados muestran que las regiones cuya activación fue modulada por una

tarea de distancia numérica se ubicaron en el IPS de ambos hemisferios, el precuneus y el giro precentral izquierdo. La activación disminuyó cuasi monotónicamente en cada una de estas regiones cerebrales a medida que la distancia numérica aumentó.

Como podemos observar, la implicación del precuneus en los procesos matemáticos cada vez tiende más hacia un papel protagonista de lo que se creía años atrás. Es precisamente el propio L. Michels (2018) el que comenta este hecho, afirmando que *“cada vez hay más acuerdo en que los cambios funcionales en las dificultades matemáticas afectan múltiples redes cerebrales distribuidas, que incluyen diferentes subpartes de la corteza frontal y parietal, pero también áreas en la corteza temporooccipital ventral y regiones subcorticales”*. El precuneus se ha revelado como otro núcleo de influencia en el procesamiento numérico, aunque la literatura previa no hace hincapié en su implicación en los trastornos de aprendizaje de las matemáticas. Su implicación en procesos visoespaciales, de memoria de trabajo y conciencia lo hace ser un candidato de creciente interés en el estudio de los trastornos neuropsicológicos (Castellanos et al., 2008), además de las alteraciones observadas en enfermedades como el parkinson o el alzheimer (Mascalchi and Vella, 2018; Scheff et al., 2014; Xiuqin Jia et al., 2019). Por otra parte, otra de las áreas que componen la DMN, el giro angular, también se ha revelado como soporte para la codificación y recuperación de datos aritméticos, además de la mediación en el cálculo en adultos sin ningún tipo de trastorno (Delazer et al., 2005; Grabner et al., 2007, 2009; Ischebeck et al., 2009a). La reciente revisión publicada por L. Peters y B. Smedt (2017), donde se analizan las últimas publicaciones de neuroimagen en el procesamiento numérico y el cálculo, hace hincapié en sus conclusiones en la necesidad de que los estudios futuros orienten sus esfuerzos en enfoques de conectividad que investiguen los patrones de actividad cerebral, debido a la naturaleza diseminada de la red de procesamiento matemático. Asimismo, sugiere variantes analíticas, como el enfoque multivariante (entre ellos, el *multi-voxel pattern analysis*, citando el artículo de K. Norman y col. (2006)) que considera que podrían proporcionar una mayor y más precisa comprensión de la interacción y modulación entre las redes cerebrales (Raizada et al., 2010).

Cuanto más se conoce el sistema de comunicación y modulación del cerebro en sus diferentes variantes investigadas, más complejidad encontramos, observando como

las estructuras cerebrales interactúan entre ellas y enterrando el dogma de “una área, una función”. Precisamente los estudios en conectividad funcional han aportado importantes ejemplos de cómo diferentes áreas pueden estar implicadas en distintas redes, y cómo estas interactúan entre sí, según requiera la tarea a realizar o el estímulo recibido. Esta es una de las conclusiones más destacadas del reciente estudio de Park et al. (2019), donde se evaluaba la contribución individual de las redes de conectividad intrínseca (ICN, del inglés *intrinsic connectivity networks*) a la integración global de las redes del cerebro, a partir de su frecuencia de actividad, analizando 14 ICNs distintas en 2 bandas de frecuencia específicas. Su conclusión es que la contribución de cada ICN a la integración de la red cerebral global es específica de cada frecuencia, y que subregiones distintas de la misma ICN tienen varias atribuciones funcionalmente distintas.

La necesidad de integración y comunicación entre diferentes redes ya fue evaluada por J. Cohen y M. D’Esposito (2016). Sus resultados, según sus propias palabras:

Confirman que el cerebro humano tiene una notable capacidad de reconfigurar dinámicamente su organización a gran escala en respuesta a las demandas cognitivas requeridas, y que interpretar esta reconfiguración en términos de segregación e integración de distintas redes puede arrojar luz sobre las estructuras de red óptimas que subyacen a una cognición exitosa.

Los autores postulan que la comunicación local dentro de la red es crítica para la ejecución motora, mientras que la comunicación integrativa entre redes es esencial para la memoria de trabajo.

Ashkenazi y col. (2012) ya evidenciaron que la discapacidad durante la resolución de problemas aritméticos en la discalculia se extiende más allá del IPS. Sus resultados demostraron una menor activación durante una tarea de sumas en múltiples áreas corticales, incluyendo tanto el precuneus como el giro angular derecho. Además, su análisis también reveló una menor activación del MTG y el giro temporal inferior (ITG, del inglés *inferior temporal gyrus*) izquierdos en niños con discalculia durante la

resolución de problemas tanto simples como complejos. Como los mismos autores destacan, el MTG no es una de las áreas reportadas habitualmente como fuente de déficits estructurales o funcionales en la literatura relacionada con el trastorno de aprendizaje de las matemáticas. Sin embargo, en el contexto de la cognición numérica, el MTG izquierdo se muestra implicado tanto en la distancia numérica (Pinel et al., 2001) como en los cambios en el desarrollo de la congruencia de las cantidades (Wood et al., 2009). Recientemente, se ha publicado que la región del MTG izquierdo identificada al comparar palabras con cadenas de símbolos, también mostró una mayor activación para problemas de multiplicación que para problemas de sustracción (Prado et al., 2011). Los autores atribuyeron estas diferencias a una mayor necesidad de la recuperación de la información mediada verbalmente en el proceso de la multiplicación que en el de la resta. Además, durante el desarrollo también se ha descrito un incremento de actividad durante tareas aritméticas en regiones que abarcaban el giro temporal inferior y medio izquierdo (Rivera et al., 2005).

Cabe destacar también que la activación del giro temporal medio también se ha mostrado condicionado en el conflicto de respuesta (Egner and Hirsch, 2005; Wendelken et al., 2009). Este tipo de proceso es esencial tanto en el aprendizaje matemático como en su posterior funcionamiento óptimo.

La subdivisión de la DMN centrada en el pCC, adyacente al precuneus y la corteza parietal lateral (que contiene el giro angular), también ha demostrado tener influencia en procesos discriminatorios numéricos. C. Mussolin y col. (2010b) demostraron en su estudio que el precuneus y el giro angular derecho tenían una menor activación en niños con problemas en el aprendizaje de las matemáticas en una tarea de comparación de colores, relativa a una tarea comparativa numérica. Juntamente con otras áreas, el giro angular tiene un papel esencial en la percepción del color, como se ha demostrado en estudios de neuroimagen en adultos sanos (McKeefry and Zeki, 1997; Gulyas and Roland, 1994) y en pacientes con daño cerebral (Damasio and Frank, 1992). En contraste, el precuneus y las áreas frontoparietales superiores que tuvieron una activación mayor en la tarea de comparación de colores que en la de comparación numérica, también están involucradas en la red frontoparietal para el mantenimiento

de las representaciones internas, y pueden reflejar una alteración en el almacenamiento y procesamiento de la información numérica (Cornette et al., 2001).

Otras de las aportaciones más interesantes para conocer más a fondo las funciones de la DMN en el procesamiento numérico y el cálculo son las aportadas por Evans et al. (2015). En su artículo, donde analizan la integridad estructural y la FC en el pronóstico de crecimiento longitudinal de las habilidades numéricas en niños, concluye que la conectividad funcional del FFG con el precuneus y el giro temporal anterior (además de otras áreas) son predictivas de la ganancia de las habilidades numéricas, pero no en el razonamiento de las matemáticas basadas en componentes verbales, lectura de palabras, o memoria de trabajo.

Otra de las áreas que componen la DMN, el giro angular izquierdo, tiene la función de soporte en el procesamiento numérico mediado por componentes verbales, como la recuperación de hechos numéricos sobre aprendidos (Kaufmann et al. 2009). La activación diferencial en el AG izquierdo ya había sido publicada previamente en adultos normonuméricos en la solución de multiplicaciones (Grabner et al., 2007) y en niños y adultos normonuméricos durante la solución de sumas y restas (Rivera et al., 2005). Algunos estudios han también han reportado una correlación positiva entre las competencias matemáticas y la fuerza de la señal en el giro angular izquierdo, relación que probablemente refleje la recuperación de hechos matemáticos automatizados y mediados verbalmente (Dehaene et al., 2003). Los resultados de L. Kaufmann y col. (2009) en relación con la mayor activación del AG izquierdo en niños discalculicos pueden reflejar la presencia de estrategias compensatorias de contaje subverbales, como la representación de patrones con los dedos, para facilitar la tarea de clasificación numérica, debido a la recuperación deficiente de representaciones numéricas no-simbólicas.

Anteriormente ya se había sugerido que el AG se activaba en la recuperación de hechos mediados verbalmente en operaciones aritméticas y procesamiento de símbolos matemáticos (Dehaene et al., 1999; Delazer et al., 2005; Grabner et al., 2011). P. Dinkel (2013) ya insinuó que esta menor desactivación efectiva del AG en niños con el trastorno de aprendizaje de las matemáticas puede sugerir que la discalculia está relacionada con

una DMN disfuncional. Además, plantea la posibilidad de que los patrones de activación alterados en la DMN podrían ser relevantes a nivel clínico. Precisamente, el reclutamiento de zonas cerebrales alternativas para el procesamiento numérico es una de las conclusiones que exponen N. Davis y col. (2009). En sus resultados obtenidos mediante la realización de tareas de cálculo exacto y aproximado, se mostró el reclutamiento de áreas anatómicas del cerebro asociadas a recursos cognitivos como la memoria de trabajo o la función ejecutiva. Ambas funciones están asociadas al soporte de las habilidades matemáticas de mayor nivel, aunque su función no está asociada únicamente al procesamiento aritmético. Los autores consideran que sus resultados evidencian el uso del mismo tipo de estrategias de resolución de problemas por parte de los niños discalculicos que los niños sin este tipo de trastorno, pero que debido a la debilidad que presenta su sistema de procesamiento matemático, el cerebro busca mecanismos compensatorios para corregirse. Sin embargo, las áreas y redes que reclutan estos mecanismos son funcionalmente menos eficientes en su “nueva” tarea. En este sentido, N. Davis y col. (2009) concluye que esta menor disminución de la activación del AG en niños discalculicos puede ser la evidencia funcional de la relación entre el comportamiento atencional y las habilidades aritméticas (Ackerman and Dykman, 1995; Fuchs et al., 2005), aunque aún son necesarios más estudios que midan la actividad de la DMN en niños con y sin el trastorno de aprendizaje de las matemáticas.

Aunque cada vez más estudios tratan de encontrar (y la mayoría de ellos exitosamente) patrones de activación y conectividades aberrantes en la DMN, aún se está lejos de comprender en su totalidad como se relaciona la DMN con otras RSN. La relación que encontramos en nuestros resultados entre la DMN y la SMN, donde observamos un patrón de conectividad distinto entre niños con dificultades matemáticas y niños normonuméricos, nos dirige a interpretar una disfunción en la relación entre ambas redes, la cual afectaría a la correcta distribución de recursos atencionales, así como a la preparación motora.

Como se ha comentado anteriormente, la red sensoriomotora está compuesta por el preCG, el postCG y la SMA, y su función principal es la detección y procesamiento de la información sensorial, además de la preparación y ejecución de funciones motoras. La relación entre la DMN y la SMN no es la primera vez que aparece descrita, como por

ejemplo en la publicación realizada por Otti et al. (2013a), donde evalúan la conectividad funcional de las redes cerebrales en el desorden del dolor. Los autores encontraron una conectividad funcional diferencial significativa entre la SMN y la DMN, tanto en su subdivisión anterior como posterior. Además, aunque de manera no significativa pero sí destacable, describieron que la conectividad entre las subdivisiones anterior y posterior de la DMN, así como de ambas con la SMN, era no-significativamente superior en pacientes que en el grupo control. Además de corroborar la existencia de comunicación entre ambas redes, los autores comentaron la posibilidad de que esta conectividad alterada entre ambas redes pudiera ser utilizada como marcador de diagnóstico de ciertos trastornos.

Dentro de las áreas que componen esta red sensoriomotora, destaca la SMA. Ésta, juntamente con las áreas circundantes al SPL participan en el control atencional y cognitivo (Corbetta and Shulman, 2002; Duncan et al., 2006; Niendam et al., 2012). Estas zonas también forman parte de la red espacial dorsal, cuya función se cree involucrada en la atención dirigida descendente (Corbetta et al., 2008; Corbetta and Shulman, 2002), aunque también se ha reportado su posible función en déficits de atención espacial, observada en niños con dificultades matemáticas en dominios más allá de la resolución de problemas matemáticos (Ashkenazi and Henik, 2010; Szucs et al., 2013).

Una de las autoras más destacadas en el campo del estudio de la discalculia es la Dra. Karin Kucian. Sus múltiples estudios en este campo la han hecho una de las personalidades más respetadas cuando se habla de dificultades matemáticas. En uno de sus recientes estudios (Kucian and von Aster, 2015), investigaba las áreas de activación cerebral relacionadas con los efectos de la distancia no-simbólica en niños con y sin discalculia mediante fMRI, usando una tarea donde los participantes tenían que comparar la cantidad de objetos que había en dos sets y decir cual tenía el mayor número. Por un lado, sus resultados demostraron que mientras los niños del grupo control mostraron una activación principalmente en el precuneus, los niños con discalculia mostraron esa misma activación en la zona de la SMA (bilateralmente) y el giro temporal medio derecho. Estas diferencias fueron confirmadas en su análisis mediante ROIs, situadas en las zonas de activación del análisis grupal, que mostraban efectos paramétricos negativos con la distancia numérica. Estas áreas están implicadas

en mecanismos de control cognitivo, y sus diferencias en la activación podrían implicar un déficit en el procesamiento de la información de dominio general, más que un defecto en la representación de la magnitud semántica. Sin embargo, la autora ofrece también otra hipótesis para explicar esta mayor activación de la SMA y el aCC en niños con discalculia, relacionada con las diferencias en la resolución de juicios lógicos.

Centrándonos en el patrón de mayor conectividad funcional en el grupo MD, entre el MTG de ambos hemisferios y áreas que componen la SMN, cabe decir que tanto el giro precentral como el giro postcentral han aparecido destacados en distintas investigaciones sobre el cerebro matemático a lo largo de los últimos años, aunque quizás la mejor manera de valorar estos resultados, es fijarse en el metaanálisis realizado por L. Kaufmann y col. (2011). En él, incluyó 19 estudios que examinaron niños diagnosticados con discalculia del desarrollo. Aunque los resultados mostraron diferencias en la activación en regiones parietales, occipitales y prefrontales entre el grupo de niños con problemas de aprendizaje numérico y los niños sin dificultades, también destaca la presencia de diferencias significativas entre ambos grupos en el giro precentral y el giro postcentral. Del giro precentral cabe destacar que se ha descrito su relación con el procesamiento numérico no simbólico y simbólico (aunque este último está lateralizado en el hemisferio derecho), así como su mayor activación en adultos que en niños durante el procesamiento de magnitudes numéricas no simbólicas. El giro postcentral del hemisferio derecho, por su parte, se relaciona con el procesamiento numérico únicamente no simbólico y como un área de reclutamiento diferencial en niños con discalculia, con una posible función compensatoria. Además, también se ha observado que el giro postcentral ofrece una respuesta más fuerte en niños discalcúlicos durante el procesamiento de magnitudes numéricas. Además, L. Kaufmann y col., en su artículo de 2008 (aunque también hipotetizado por B. Butterworth (2005) o M. Gracia-Bafalluy y M. Noël (2008)) sugieren que *“las activaciones en el giro postcentral y cercanas al IPS anterior pueden reflejar una conexión entre el contaje con los dedos y el procesamiento numérico”*. Otra función que destacar del postCG izquierdo es su reclutamiento por parte de niños y niñas con discalculia en tareas de clasificación de números simples y otras tareas numéricas consideradas sencillas. Kaufmann concluye su artículo argumentando que los niños con discalculia (o con un baja habilidad

numérica) necesitan un mayor esfuerzo para la resolución de tareas numéricas simples. El autor considera que las activaciones localizadas en el IPS anterior y el postCG mostradas por estos niños y niñas pueden ser el reflejo de una mayor dependencia de mecanismos compensatorios y, como se ha comentado anteriormente, el reclutamiento de representaciones numéricas basadas en el conteo con los dedos.

Aparte de las conclusiones relacionadas con la funcionalidad deficiente de la DMN, N. Davids y col. (2009) también especulan sobre la función del giro precentral durante las tareas aritméticas simples. Su mayor activación durante esta tarea en niños con dificultades matemáticas hace sugerir a los autores, con un razonamiento parecido al de Kaufmann, que esta funcionalidad deficiente puede ser indicadora de la necesidad de usar estrategias con una demanda de funcionamiento ejecutivo mayor, como el conteo con los dedos, para completar tareas aritméticas simples (Geary et al., 1992; Jordan et al., 2003a).

Durante la comparación de números simbólicos, el giro postcentral también ha mostrado una activación diferencial en los resultados publicados por C. Mussolin (2010). Más concretamente, se vio que el grupo de niños y niñas con discalculia mostraba una mayor activación que el grupo control en el giro postcentral derecho durante una tarea de comparación numérica, pero no durante la tarea de distancia numérica o la tarea de comparación de colores. El autor observó que, en comparación con el grupo control, los niños discalcúlicos no activaban las regiones frontales que tradicionalmente se relacionan con las funciones ejecutivas. En contraste, también se observó que la desactivación, referenciada con el período de fijación, estaba presente en el grupo control pero no en el grupo de niños con discalculia. Esta tendencia es comentada por el autor como una compensación debida a la ineficiente activación parietal durante las tareas numéricas. Aunque la implicación del postCG en el procesamiento numérico parece demostrada (Kadosh et al., 2005; Kaufmann et al., 2005; Pinel et al., 1999), su rol exacto aún no está claro. Una de las posibles funciones que también se contemplan es que la activación de esta región puede reflejar requerimientos sensoriomotores por parte de algunas tareas, como la identificación de números arábigos o la selección de la respuesta adecuada.

En su artículo comentado anteriormente, M. Rosenberg-Lee y col. (2015) concluyen que a pesar del enfoque habitual en el IPS, es improbable que los déficits aritméticos en discalculia estén localizados en una sola región del cerebro. Más bien, tanto los déficits de procesamiento localizados en múltiples áreas del cerebro como la coordinación entre múltiples circuitos cerebrales se ven afectados en la discalculia. Es precisamente esta necesaria coordinación la que se describe alterada en nuestros resultados. Tomados en conjunto, éstos revelan un patrón de comunicación aberrante entre el IPS derecho y el precuneus, sugiriendo que los niños con dificultades matemáticas son incapaces de desacoplar la DMN de la región del IPS, enfocada en tareas activas numéricas. Junto a la observación de una menor conectividad interna de la DMN, pero incrementada entre ésta y las áreas de la SMN, en niños con dificultades matemáticas, se sugiere una segregación anómala entre estas redes en niños con trastorno de aprendizaje numérico que desemboca en una dificultad para el correcto procesamiento numérico.

Creemos que estos resultados de nuestra investigación, relacionados con el trastorno de aprendizaje de la discalculia, refuerzan la descentralización del IPS como causante único, y la formulación de un modelo de afectación de la interacción entre múltiples redes.

5.2. Estudios mediante ICA

Los resultados obtenidos en las investigaciones realizadas hasta la actualidad sobre las alteraciones en la conectividad cerebral funcional en los trastornos de aprendizaje de la lectura y las matemáticas sugerían la alteración de las RSN en el procesamiento de la información, poniendo especial énfasis en la importancia de la interacción entre distintas redes cerebrales y en la multifuncionalidad de las diferentes zonas cerebrales que las componen.

El objetivo ha sido la exploración de las alteraciones en las primeras etapas de la maduración de los sistemas de aprendizaje lector y numérico mediante imágenes en estado de reposo. Tal y como se ha descrito previamente, la etapa inicial del aprendizaje

lector y matemático es clave para el posterior desarrollo óptimo de estas funciones, ya que se ha observado que los niños/as con estas dificultades en los primeros cursos de educación primaria, siguen presentando dificultades posteriormente (Francis et al., 1996; Juel, 1988; Torgesen and Burgess, 1998). En especial, aquellos que no son identificados ni tratados tienen un riesgo incrementado de fracaso escolar y de problemas sociales y emocionales asociados a éste (Aylward et al., 2003; Arnold et al., 2005; Grigorenko, 2006; Mugnaini et al., 2009; Willcutt and Pennington, 2000). Por ello, son realmente importantes la detección y la intervención precoz.

El uso de una metodología no apriorística ha tenido el propósito de ahondar en esta detección precoz, buscando las posibles alteraciones en las redes RSN más allá del estudio de regiones concretas y bien definidas. Este cambio de paradigma que ha experimentado el estudio de las bases cerebrales de la conducta ha sido posible gracias al incremento de la potencia computacional de los equipos utilizados en el análisis de imágenes de fMRI, así como por el desarrollo de nuevos algoritmos más eficaces. Por ese motivo, se han analizado los datos mediante el análisis de componentes independientes.

Una vez completada la separación de componentes (descrita con detalle en el apartado de Metodología), se ha realizado una posterior identificación de cada uno de ellos, aislando el componente de cada grupo que representa la DMN. Este paso es realizado tradicionalmente mediante la identificación visual por parte de expertos, ya que aunque parte de los componentes que nos ofrece el análisis representan algunas de las RSN, otros son resultado de covariables molestas (*nuisance*) derivadas del movimiento o el ruido intrínseco que inexorablemente, en mayor o menor medida, existen en las imágenes de fMRI. Asimismo, como se ha comentado anteriormente, las RSN resultantes también pueden aparecer divididas en varios componentes según el número solicitado de éstos en las especificaciones previas al análisis. Durante los últimos años, han aparecido herramientas y programas que permiten a los investigadores identificar estas RSN de manera automática, evitando el posible sesgo subjetivo en su identificación (Himberg et al. 2004, Simó et al., 2017). Aunque no cabe duda de que es una herramienta de ayuda para la obtención de resultados más fácilmente reproducibles y estandarizados, está más enfocada a la confirmación de ciertas redes

con un patrón menos robusto o claro que la DMN, o al descarte de componentes provenientes de fuentes no deseadas. En nuestro caso, los resultados obtenidos de la separación de componentes independientes en los tres grupos han mostrado un patrón claro y fuera de toda duda de la DMN (Figuras sup. 4-6). Se ha confirmado la red de nuestro interés, la DMN, mediante el análisis visual.

5.2.1. Estudio 3

Los resultados de la comparativa de la integridad de la DMN entre el grupo control y el grupo de niños con dificultades en la lectura nos muestra una mayor conectividad interna centrada en la zona del pCC/precuneus en el grupo control. Estos resultados siguen la misma línea que los obtenidos en el estudio 1 mediante MVPA, los cuales han marcado esta área como un nodo de comunicación alterado en el procesamiento de la información. Algunos de los razonamientos expuestos anteriormente pueden hacerse extensibles en este punto, tanto a nivel de núcleo de procesamiento cerebral como de integridad interna de la DMN (Figura 31).

Como se ha descrito anteriormente, la DMN tiene un papel clave en diferentes procesos cognitivos, como la asignación de recursos en las actividades con objetivo dirigido (Buckner et al., 2008), la comprensión narrativa (Kelly et al., 2008) o la mentación interna (J. Andrews-Hanna, 2012). Una de sus funciones más destacadas es el control atencional entre estímulos internos y externos. Una coordinación interna alterada en la DMN puede desarrollar problemas en la comunicación ineficiente entre distintas redes del cerebro, desarrollándose problemas en multitud de procesos, incluido el aprendizaje lector. Precisamente es una de las afirmaciones destacadas del artículo de M. Schurz y col. (2015), quienes sugieren que las alteraciones en la conectividad entre la DMN y las áreas de la red del lenguaje pueden originar una segregación errónea entre ambas. C. Kelly y col. (2008) ya hipotetizaron en su artículo que la integridad interna de la DMN es una medida predictiva de las habilidades lectoras. También X. Wen y col. (2013) señalan que la fluencia de la información de dirección interna-externa y externa-interna puede verse alterada debido a una conectividad errónea en la DMN, produciéndose un “ruido” interno anómalo que interfiere en

procesos cognitivos como la lectura, para que puedan ser considerados óptimos. La influencia que ejerce la DMN con otras áreas ya fue expuesta por L. Uddin y col. (2009). En su estudio, ratificó el peso del vMPFC y el pCC/precuneus en las redes típicamente anticorrelacionadas con la DMN. La demostración de su influencia en los trastornos de aprendizaje fue dada por J. Weng y col. (2018), donde describieron que la FC interna de la DMN se encontraba alterada en niños y niñas con estos tipos de trastornos.

Gran parte de esta influencia de la DMN es debida a la función de punto de control del pCC/precuneus en el tráfico de información en el cerebro, como por ejemplo en la recuperación de memoria aprendida (Fletcher et al., 1995; Lundstrom et al., 2005; Maddock et al., 2001), elemento clave para el proceso lector, ya que se requiere de una recuperación de los elementos fonológicos previamente aprendidos para un proceso lector correcto. Además, la alteración del pCC/precuneus podría reflejar un déficit de procesamiento preatentivo para la lectura (Stoitsis et al., 2008), relacionado con la función de coordinación atenta descrita anteriormente. Una de las demostraciones de su influencia en el proceso de aprendizaje de la lectura, como se ha comentado en apartados anteriores, es el aumento de la activación del pCC/precuneus que se observa en niños disléxicos posteriormente a un proceso de reeducación (Stoitsis et al., 2008).

5.2.2. Estudio 4

Los resultados del análisis de las diferencias en la FC interna en niños con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas son congruentes con los obtenidos en los estudios anteriores. Como se hipotetizaba, teniendo en cuenta la literatura previa (Jolles et al., 2016; Rosenberg-Lee et al., 2015), se ha observado una menor FC interna de la DMN en el grupo con trastornos de aprendizaje de las matemáticas, centrada en el pCC/precuneus.

Aunque ni el precuneus ni la DMN han estado en el foco de los investigadores en el campo del cálculo y la aritmética, además de los trastornos asociados a ellas, numerosos indicios sugieren su implicación directa. Como se ha comentado anteriormente, el precuneus se ha demostrado como un área con influencia en procesos

discriminatorios numéricos (Ashkenazi et al., 2012) y la distancia numérica (Pinel et al., 2001). Además se ha mostrado como una área con un equilibrio de activación/desactivación anómalo en la discalculia, como reportaron M. Rosenberg-Lee y col. (2015) observando los niveles de activación en tareas de adición y substracción de las redes cerebrales relacionadas con el IPS en niños con discalculia, o también S. Ashkenazi y col. (2012), en su estudio de las respuestas cerebrales ante operaciones simples y complejas en niños con este trastorno. Su conectividad funcional con otras áreas reconocidas como esenciales para el proceso numérico (como el FFG) también se ha relacionado con la predicción de la ganancia en las habilidades numéricas, como perfilaron T. Evans y col. (2015) en su estudio longitudinal de 6 años de las variaciones de la integridad y conectividad funcional en el incremento de las habilidades numéricas en niños. Sus resultados mostraron que la conectividad entre el FFG y el precuneus pronosticaba el aumento del rendimiento matemático. Una de las hipótesis que se barajan es que tanto el precuneus como la DMN en su conjunto, debido a la conectividad excesiva existente con el IPS en la discalculia, tengan una mayor dificultad para desacoplarse a la hora de enfocar la atención en una tarea activa (Rosenberg-Lee et al., 2015). Como se ha explicado previamente, otras áreas que componen la DMN, como el AG, también se ha revelado como soporte para la codificación y recuperación de datos aritméticos (Delazer et al., 2005; Grabner et al., 2007, 2009; Ischebeck et al., 2009a) y el procesamiento numérico mediado por componentes verbales, como la recuperación de hechos numéricos sobreaprendidos (Kaufmann et al. 2009). El análisis *post hoc* efectuado en el estudio 2, presentado en el apartado anterior mediante el uso de una ROI en la zona del IPS derecho, ha demostrado que nuestra muestra de niños con dificultades matemáticas muestra una mayor FC entre esta área y el precuneus, sugiriendo una alteración en la comunicación entre la DMN y la red del IPS. Esta relación nos evoca a plantearnos futuros estudios que investiguen de manera directa la relación entre ambos núcleos de procesamiento, tanto global como localmente con cada una de las áreas que componen la DMN.

5.2.3. Estudio conjunto de las dificultades lectoras y matemáticas mediante ICA

El conjunto de resultados obtenidos nos ha revelado las alteraciones que radican en la DMN internamente y en su relación con otras áreas y redes cerebrales en ambos trastornos de aprendizaje, aunque aún se debía aún discernir si estos patrones de conectividad aberrante en esta red en ambos grupos de estudio tenían una relación entre ellos, más allá de la más que conocida comorbilidad entre ambos trastornos (Barbaresi et al., 2005). Si nuestros análisis demostraban una vinculación entre ambas muestras, podría ser uno de los nexos que explicara el enlace entre ambos trastornos. Esto nos ha llevado a comparar la integridad conectiva de la DMN entre el grupo de niños y niñas con un desarrollo normal, y los grupos de niños y niñas con trastornos de aprendizaje, tanto dislexia como discalculia.

Para comparar la integridad de la DMN entre el grupo de niños control y ambos grupos de niños con trastorno de aprendizaje, se ha usado un análisis ANOVA, que analiza la varianza de un factor entre varios grupos. El resultado de este análisis ha puesto de manifiesto que la conectividad intrínseca de la DMN es mayor en el grupo control que en ambos grupos de niños con trastornos de aprendizaje, concretamente en el precuneus. Este resultado refuerza la idea de que la zona del pCC/precuneus es uno de los núcleos de procesamiento de la DMN, y a la vez, parte importante en el flujo de información relacionada con el aprendizaje.

Varios artículos publicados han recalcado que el Precuneus es uno de los centros de gestión de los procesos no dirigidos a objetivos y tienen un rol destacado en la integración de nivel superior de los procesos de asociación posterior y las funciones ejecutivas anteriores, necesarias para ambos tipos de trastornos de aprendizaje. El precuneus desempeña una función clave en el procesamiento reflectivo (Kjaer et al., 2002, Lou et al., 2004), en la conciencia y el procesamiento consciente de información (Kjaer et al., 2001, Vogt and Laureys, 2005), la memoria episódica (Dörfel et al., 2009, Lundstrom et al., 2005, Lundstrom et al., 2003), y el procesamiento visuoespacial (Kawashima et al., 1995), además de mostrar mayor actividad durante el reposo, comparado con la respuesta a tareas externas (Fransson and Marrelec, 2008). Su

implicación en la organización global del cerebro, además de ser un nodo central de la DMN, lo hace posiblemente ser uno de los centros de procesamiento más conectado de la corteza cerebral (Buckner et al., 2008; Cavanna, 2007; Tomasi and Volkow, 2011; Utevsky et al., 2014).

No existen muchos artículos en los repositorios de publicaciones científicas que ahonden en las similitudes o posibles relaciones entre ambos tipos de trastornos del aprendizaje, aunque se especule con la posibilidad de que sus índices de comorbilidad pueda ser superior al 50% (Kucian and von Aster, 2015). Sin embargo, sí que algunos investigadores se han aventurado a indagar la posible relación entre ambos trastornos. Antes de adentrarnos en los resultados publicados por estos autores, es necesario destacar los factores que relacionan ambos trastornos. Quizás uno de los artículos más destacados es la revisión realizada por S. Ashkenazi y col. (2013), titulada *“Neurobiological Underpinnings of Math and Reading Learning Disabilities”*, donde intenta destacar y poner en conjunto las últimas investigaciones y teorías referentes a las bases neurológicas de la dislexia, la discalculia, y la comorbilidad entre ellas. En él destaca la publicación de estudios comportamentales que encuentran puntos de encuentro en déficits relacionados con la lectura que pueden afectar el rendimiento matemático. Algunos de estos puntos de encuentro serían que una lectura pobre podría impedir las representaciones fonológicas básicas y el mapeado de las cantidades numéricas (Zebian and Ansari, 2012) o que una conciencia fonológica deficitaria está asociada a una mayor dificultad en la memorización y recuperación de hechos aritméticos básicos de la memoria a largo plazo (De Smedt et al., 2010). Una puntualización interesante es el artículo de G. Filippo y P. Zoccolotti (2018), el cual afirma, a partir de un análisis de componentes neuropsicológicos globales, que los déficit aritméticos en ambos trastornos de aprendizaje pueden ser explicados por un factor global común, de la misma manera que el déficit lector en niños con dislexia. En una comparación de las imágenes de fMRI durante una tarea aritmética, L. Peters y col. (2018a) encontraron una gran similitud en la activación neural durante una tarea aritmética entre los grupos de niños con dislexia, el grupo con discalculia y el grupo con ambos trastornos. También observó que los tres grupos demostraron una menor activación en las áreas frontales y parietales que el grupo control, independientemente

del tipo de trastorno. La comparativa directa de la activación neural entre los tres grupos con trastornos de aprendizaje demostró que todos mostraban un patrón similar de activación neural

Otro de los artículos que relaciona ambos trastornos es el publicado por B. De Smedt y B. Boets (2010), basado en la recuperación de datos aritméticos. Los autores sugieren que los adultos con dificultades lectoras recuperan menos datos aritméticos de la memoria, siendo menos eficientes en esta tarea cognitiva y mostrando déficits en el procesamiento fonológico. Según sus conclusiones, el procesamiento fonológico, y más concretamente la conciencia fonológica, está relacionado con la recuperación de los hechos aritméticos, especialmente en la multiplicación en relación con la substracción, ya que dependen más de este tipo de recuperación en comparación con otro tipo de operaciones más sencillas, evidenciando que la primera está más mediada por estos procesos fonológicos. Este nexo entre ambos trastornos también se puede apreciar en el reciente estudio de R. Meiri y col. (2019), donde investiga las funciones ejecutivas en niños y niñas con dificultades lectoras. Sus resultados demostraron que estos niños tenían una menor puntuación en tareas de fluencia y no fluencia, tanto de lectura como aritméticas. La propia autora concluye que este hecho subraya la relación entre las dificultades lectoras y las numéricas.

Como se puede observar, existen un amplio abanico de teorías y resultados distintos que intentan dilucidar la relación entre ambos trastornos. Una búsqueda en la base de datos PubMed de las publicaciones científicas de los últimos cinco años con ambos términos "*dyslexia*" y "*dyscalculia*" refleja el desacuerdo en la comunidad científica sobre las causas de la comorbilidad, así como las diferencias existentes entre ambas. Aunque en ambos trastornos de aprendizaje se ha demostrado un procesamiento atencional alterado, K. Moll y col. (2016) consideran, según sus resultados, que mientras los déficits en memoria verbal están asociados a ambos trastornos, la menor velocidad de procesamiento está más ligada a las dificultades en la lectura, mientras que las dificultades en las matemáticas están más relacionadas con el procesamiento temporal y la memoria visoespacial. También J. Raddatz y col. (2017) vieron que mientras los niños y niñas con dificultades lectoras tenían impedimentos en la eficiencia del contaje y la transcodificación numérica, los que presentaban problemas

en el aprendizaje numérico mostraban peores resultados en un mayor número de tareas (como la comparación de magnitudes simbólicas y no simbólicas, la estimación de la línea numérica o el cálculo), sugiriendo que aunque ambos trastornos tienen impedimentos comunes, cada uno de ellos está asociado con alteraciones específicas. En concreto, consideran que el grupo con problemas matemáticos está asociado por un conjunto de múltiples déficits heterogéneos, pero los déficits en el procesamiento numérico en las dificultades lectoras solo están presentes si la tarea requiere de un procesamiento verbal. El estudio de magnitudes conceptuales en la dislexia y la discalculia, realizado por Y. Gliksman y A. Henik (2018), reveló que mientras el grupo disléxico presentaba un procesamiento automático en magnitudes conceptuales y físicas, el grupo discalcúlico no presentaba esta automatización en las magnitudes conceptuales, aunque concluyen que las estrategias de reclutamiento en la representación de magnitudes en la discalculia apoya las teorías de un sustrato neurocognitivo común para el procesamiento de diferentes tipos de magnitudes.

Algunos estudios publicados han aumentado la complejidad en la comprensión de ambos trastornos. M. De Clercq-Quaegebeur y col. (2018) concluyeron la existencia de múltiples vías para el desarrollo de las habilidades aritméticas en niños y niñas con dislexia, contrastando con la hipótesis de que los déficits aritméticos están sujetos a un único núcleo de representación fonológica o de procesamiento numérico. Algunos autores consideran que la hipótesis de déficit procedimental, basada en la existencia de anomalías en las áreas cerebrales relacionadas con la memoria procedimental y el sistema de memoria declarativa, explica parte de los impedimentos en los dos trastornos, además de ser un factor predictivo en ambas (T. Evans and M. Ullman, 2016). Otros autores han relacionado las causas de la comorbilidad entre ambos trastornos con déficits en la percepción visual (Cheng et al., 2018), a partir de resultados donde ambos grupos de disléxicos y discalcúlicos mostraban alteraciones en el procesamiento numérico y la percepción visual.

Aunque escasos, también se han publicado artículos donde se analizaban ambos trastornos con un paradigma estructural del cerebro. Cabe destacar dos recientes artículos en este sentido publicados por D. Moreau y col. (2018, 2019), donde los autores desvelan que no existen diferencias en las características superficiales o volumétricas de

la materia gris, ni tampoco en la integridad de los tractos de materia blanca entre ambos grupos. Los resultados de ambos artículos sugieren que las diferencias estructurales que se han encontrado en ambos trastornos en publicaciones previas cuando se han comparado con grupos control, no son evidentes entre ambos grupos con trastornos de aprendizaje.

La comparativa de la FC en la DMN realizada entre ambos grupos con trastornos de aprendizaje y el grupo control abre nuevas vías a la comprensión de estas alteraciones neuropsicológicas, ofreciendo una mirada integrativa de las dificultades de aprendizaje. Esta visión centra como posible causa común de estos trastornos la alteración de la DMN, tanto en su comunicación interna como en su relación con otras redes cerebrales, debido a la alteración de su función como núcleo de control en el procesamiento de la información atencional y de administración de recursos hacia tareas activas. Esta FC anómala vislumbra la imposibilidad de una correcta segregación entre las redes cerebrales para una óptima focalización de los procesos requeridos en tareas activas de aprendizaje.

6. Conclusiones

El objetivo fundamental de la investigación llevada a cabo en esta tesis era la identificación de patrones de conectividad funcional alterados en niños y niñas con trastornos de aprendizaje de la lectura y las matemáticas, respectivamente, mediante métodos de análisis libres de hipótesis previas. Aunque estos patrones se han descrito previamente en diversos artículos de la literatura científica, la gran variabilidad de metodologías utilizadas ofrece un conjunto de resultados dispares. El uso de metodologías no apriorísticas ha permitido la visualización de estas alteraciones sin el sesgo subjetivo que subyace a los métodos utilizados previamente en la mayoría de los estudios de estos trastornos.

Los objetivos planteados se han desarrollado a lo largo de 4 estudios diferentes. Con relación a las hipótesis propuestas, éstas se han contrastado mediante el uso de dos metodologías de análisis diferentes, validándose a partir de resultados que ofrecen en su global una nueva perspectiva de las redes neurales que sustentan el aprendizaje de la lectura y del procesamiento numérico y el cálculo. Además, los resultados obtenidos muestran como estas redes interactúan con redes neurales implicadas en otras funciones cognitivas como por ejemplo la atención o la preparación hacia tareas activas.

Los estudios 1 y 2 hipotetizaban sobre la existencia de alteraciones en las redes neurales de la lectura y del procesamiento matemático en cada uno de nuestros grupos de estudio. En el estudio 1, que investigaba las alteraciones en la conectividad funcional en niños y niñas con dificultades lectoras, se han encontrado alteraciones en la red neural de la lectura, concretamente en la conectividad funcional en el AG, el SMG y el MTG de ambos hemisferios, así como en la VWFA y en su comunicación con áreas frontales (MFG derecho) y parietales (pCC). Por su parte, el estudio 2, centrado en la investigación de las alteraciones de la conectividad funcional en niños y niñas con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas, ha objetivado deficiencias en la FC de múltiples áreas que participan activamente en la red de procesamiento numérico, incluidas el AG, el MTG o la SMA. Asimismo, los resultados de la correlación del patrón de conectividad del IPS derecho ha mostrado una FC incrementada con el precuneus en

los sujetos con dificultades matemáticas. Además, en ambos estudios se ha evidenciado una alteración adicional en la red DMN, que ha sido investigada más específicamente en los estudios 3 y 4 respectivamente.

En los estudios 3 y 4, donde se ha investigado la FC interna de la DMN en ambos trastornos de aprendizaje, se ha evidenciado que en ambos trastornos existe una FC anómala en esta red, traducida en una menor conectividad interna centrada en el precuneus en ambos grupos con trastornos de aprendizaje. Estos resultados, obtenidos por separado, han sido verificados mediante un análisis donde se examinaban las alteraciones de la DMN conjunta en ambos trastornos, ofreciendo el mismo patrón anómalo.

El conjunto de nuestros resultados ofrece una clara disfunción en la conectividad funcional de la DMN en ambos trastornos de aprendizaje, tanto entre los elementos de la propia red como en su relación con otras redes cerebrales. La alta comorbilidad existente entre las dificultades lectoras y las matemáticas podría explicarse, al menos parcialmente, por esta alteración en la conectividad funcional de la DMN. Su implicación en un amplio conjunto de funciones cerebrales (comentadas anteriormente) indican que una alteración en la DMN puede tener un impacto significativo en los procesos de aprendizaje. El vínculo intrínseco entre los diferentes núcleos que componen esta red, así como su relación con otras redes, se ha demostrado crucial para un óptimo procesamiento de la información.

Respecto la relación de la DMN con otras redes cerebrales y los núcleos que las componen, la mayor FC entre la red DMN y el rMFG en los niños con problemas en el aprendizaje de la lectura podría reflejarse en dificultades para la reorientación de la atención exógena y endógena, debido a la función del MFG como puerta de control entre los estímulos internos y externos (Japee et al., 2015). De esta manera, habría una activación o desactivación de la DMN dependiendo del tipo de recurso cognitivo requerido. Junto con la propuesta de M. Fox y col. (2006) de que el MFG derecho pueda ser el nodo de unión entre las redes atencionales dorsales y ventrales, las alteraciones en la conectividad funcional entre el MFG y la DMN podrían afectar a los sistemas de comunicación internos cuando hay un cambio en la focalización de estímulos. Esta

conexión entre el MFG y la DMN ya ha sido descrita previamente, específicamente entre MFG y el pCC (Uddin et al., 2009), núcleo central de la DMN, con un papel importante en las funciones cognitivas (Leech and Sharp, 2014), el procesamiento de nivel alto (Cavanna and Trimble, 2006; Vogt, 2009) y en la regulación del foco de atención (Gusnard and Raichle, 2001; Hampson *et al.*, 2006; Hahn *et al.*, 2007). Hasta la actualidad y en nuestro conocimiento, no existe en la literatura científica previa una representación tan consistente de la relación entre el MFG derecho y la DMN, por lo que los resultados del presente trabajo pueden considerarse inéditos.

Además de la alteración de la conectividad funcional entre la DMN y el rMFG en el trastorno de aprendizaje de la lectura, en el presente trabajo se ha observado un patrón de conectividad alterado entre la DMN y otras áreas del cerebro, como por ejemplo entre el pCC/precuneus y las áreas tradicionalmente marcadas como clave en el proceso lector y aritmético, como son el FFG izquierdo (que contiene la VWFA) y el IPS, respectivamente, en la comparativa de cada uno de los grupos con el trastorno de aprendizaje concreto y los grupos control. Aunque nuestros resultados revelan una conectividad funcional alterada entre estas áreas, consideradas clave en cada uno de los tipos de procesos de aprendizaje, y el pCC/precuneus, estas irregularidades se muestran de signo contrario. En este sentido, mientras que la FC entre el pCC/precuneus y la VWFA en los niños y las niñas con dificultades lectoras es de menor intensidad que en el grupo control, en los niños y las niñas con dificultades matemáticas hay una FC más fuerte entre el pCC/precuneus y el IPS. Aunque a primera vista pueda parecer una relación paradójica entre ambos trastornos de aprendizaje, las alteraciones en la conectividad en la FC pueden darse en ambos sentidos, y que como muestran diversos estudios, una mayor conectividad funcional también puede ser sinónimo de una actividad disfuncional (van den Heuvel and Hulshoff Pol, 2010). Tanto un exceso como decremento de la FC puede desembocar en una comunicación deficiente entre regiones, surgiendo en ambos casos una disfunción neuropsicológica. Respecto a las dificultades lectoras, esta FC anómala ya fue descrita previamente por E. Finn y col. (2014). Esta menor conectividad en niños con este trastorno podría ser un reflejo de una peor integración de la información visual, así como un procesamiento deficiente del significado de las palabras. Por otro lado, el desvelo de una mayor FC en niños con

dificultades en el aprendizaje de las matemáticas entre el pCC/precuneus y el IPS derecho, sugiere una comunicación anómala entre el sistema de procesamiento numérico y la DMN. En concordancia con los resultados publicados por M. Rosenberg-Lee y col. (2014), que muestran una hiperconectividad del IPS con distintas áreas, este vínculo disfuncional sugeriría que los niños con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas son incapaces de desacoplar correctamente la DMN de la área del IPS, área con una activación positiva durante las tareas numéricas.

Teniendo en cuenta una visión puramente objetiva y funcionalista de estos resultados, que muestran alteraciones en las áreas de procesamiento clave en ambos trastornos del aprendizaje, evidencian que las deficiencias en la conectividad funcional, aunque presentes en las áreas clave para el procesamiento de cada tipo de información, no se limitan solo a estas zonas concretas, sino que abarcan un conjunto más amplio de redes cerebrales.

El otro factor clave de la investigación que presenta esta tesis es la conectividad funcional disminuida entre las distintas áreas de la DMN en niños y niñas en ambos trastornos, tanto mediante el análisis de MVPA como el análisis usando ICA. En el estudio mediante MVPA, mientras que en los sujetos con problemas para el aprendizaje de la lectura, esta menor conexión se hace visible mediante la interacción entre el pCC/precuneus y los giros temporales medios de ambos hemisferios, además de la corteza frontal medial, en el caso del grupo con problemas para el aprendizaje de las matemáticas, esta relación anómala se demuestra entre ambos giros temporales medios y el resto de las estructuras de la DMN. Se quiere destacar que la no presencia del giro angular en los resultados de la comparativa entre el grupo con trastornos en la lectura y el grupo control es debido a los umbrales estadísticos utilizados, todos ellos en consonancia con los valores que la mayoría de literatura previa recomienda y utiliza. El umbral estadístico en el pico de conectividad y la corrección por múltiples comparativas utilizados para asegurar la robustez de los resultados, aunque válidos a nivel estadístico y de reproducibilidad, es posible que haya enmascarado las alteraciones en el conjunto de la DMN, haciendo que su aparición resulte fraccionada. Sin embargo, siendo coherentes con los estándares requeridos, no se han comentado estas áreas en la discusión.

La hipoconectividad intrínseca entre las áreas de la DMN en ambos grupos de niños y niñas con trastornos de aprendizaje, en comparación con el grupo control, mostrado en los análisis mediante ICA, puede ser uno de los factores clave que comprometa la correcta comunicación interna de la información. Debido al gran número de funciones en las que está implicada la DMN, estas alteraciones pueden provocar una incorrecta distribución de los recursos cognitivos que requieren ser procesados a través del sistema de control que representa esta red. El aprendizaje de mecanismos complejos como la lectura o las matemáticas requieren de una óptima circulación de la información cognitiva para llevarse a cabo correctamente. Ambos procesos requieren no sólo un medio óptimo para focalizar la atención en la tarea requerida, sino que también son esenciales los mecanismos de automatización y fluencia.

Por otra parte, los resultados presentados en esta tesis subrayan también una comunicación alterada con otras redes. En el caso de los niños y niñas con problemas en el aprendizaje de la lectura, la conectividad anómala entre el MFG derecho y la red de saliencia puede desarrollar un conflicto en el inicio de los procesos cognitivos (Uddin, 2015; Ham et al., 2013; Menon and Uddin, 2010) así como problemas en el monitoreo de estos estímulos (Ham et al., 2013). Además, la red de saliencia está relacionada con la capacidad de cambiar la atención de un funcionamiento básico a uno de nivel mayor (Ibrahim et al., 2015), y esta habilidad es una carencia endógena en niños con dislexia (Horowitz-Kraus et al., 2015). La comunicación disfuncional de la DMN con el MFG derecho, también con una función de puerta de control atencional, hace sospechar de una más que posible alteración de los mecanismos atencionales con una elevada complejidad en la interacción de las distintas redes y núcleos de procesamiento. Cabe destacar también la implicación de la red de saliencia en el control de la ansiedad (Seeley y Greicius, 2012) y la perseverancia (Rudebeck et al., 2006), ambas necesarias para un correcto desarrollo del aprendizaje, así como la relación entre esta red y el MFG derecho en el proceso de numerosidad, el cual presenta aspectos comunes con la lectura.

Respecto del grupo de niños y niñas con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas, hay una relación disfuncional directa entre la DMN y la red sensoriomotora. El hecho que ambos giros temporales medios ofrezcan una mayor conectividad con la DMN en el grupo con este trastorno, puede sugerir una dificultad

añadida en la modulación de la asignación de recursos en respuesta a la demanda cambiante de estímulos o tareas (Supekar et al., 2013; Uddin et al., 2014). Tanto el giro precentral, destacado en el procesamiento numérico simbólico y no simbólico, como el postcentral, más vinculado al procesamiento numérico no simbólico y el procesamiento de magnitudes numéricas, se han revelado como áreas de elevada activación en procesos aritméticos simples (Davis, 2009; Kaufmann et al., 2011). La dificultad en la realización de estos cálculos sencillos, el cual es uno de los reflejos conductuales más comunes en niños y niñas con este trastorno, tienden a ser automatizados por el cerebro. Las áreas del parietal inferior (que incluye el IPS y el giro angular) son las que se consideran capitales para que esta automatización fructifique, y ambas se han reflejado alteradas en los análisis realizados en el presente trabajo.

Los resultados aportados por el análisis basado en componentes independientes, donde se ha investigado específicamente la conectividad funcional interna en la DMN en ambos trastornos de aprendizaje, no han hecho más que reforzar la percepción de que más allá de las diferencias en áreas cerebrales específicas de cada tipo de procesamiento que intrínsecamente deben existir alteradas en ambos trastornos, la clave subyacente en común entre ambos trastornos podría ser la disfunción de la DMN, con especial protagonismo del pCC/precuneus. Los análisis comparativos de la FC de cada uno de los grupos de estudio con el grupo control han mostrado que esta es superior en los grupos control respecto los otros dos grupos, comparados individualmente. El posterior análisis conjunto de ambos grupos con el grupo control ha mantenido el mismo resultado que los análisis individualizados. Este hecho robustece aún más el conjunto de resultados ofrecidos en esta tesis, demostrando que la integridad alterada dentro de la DMN puede ser la causa de parte de las dificultades de aprendizaje en los procesos lectores y numéricos.

Como conclusión de esta tesis, los resultados obtenidos ponen de manifiesto la implicación de una alteración de la DMN, tanto de manera intrínseca (entre los elementos que la componen) como extrínseca (en su relación con otras redes cerebrales) en ambos trastornos del aprendizaje. Además, tanto el trastorno de aprendizaje de la lectura como el de las matemáticas presentan patrones disfuncionales entre ésta y otras redes, reforzando la visión descentralizadora en estos trastornos,

ofreciendo la posibilidad de nuevos marcadores fisiológicos para la evaluación, detección y monitorización de estos trastornos del aprendizaje, abriendo a la vez la puerta a la búsqueda de patrones de alteración similares en otros desórdenes neuropsicológicos.

7. Limitaciones

Los estudios que se presentan en esta tesis no están exentos de limitaciones. El tamaño de la muestra es un obstáculo constante en muchos estudios de fMRI (Thirion et al., 2007). En nuestro caso, especialmente en los estudios de las dificultades en el aprendizaje de las matemáticas, se debe a la dificultad del reclutamiento de sujetos a causa de la restrictividad de nuestros parámetros de inclusión y del mayor desconocimiento que tiene este trastorno en la comunidad educativa. Este hecho también puede haber condicionado la ausencia de correlaciones significativas entre los síntomas clínicos y los patrones de conectividad en ambas muestras, que aunque es una metodología ampliamente utilizada en los estudios de neuroimagen, no está exento de controversia (Rousselet and Pernet, 2012).

El estudio de otras RSN además de la DMN también es un apartado que querríamos desarrollar posteriormente, aunque análisis preliminares describen una menor robustez en su descomposición en componentes independientes. Finalmente, en futuros estudios se podrían considerar incrementar el tiempo de escaneo de los sujetos, obteniendo un mayor número de volúmenes cerebrales, ya que se ha publicado que aumenta la fiabilidad de los análisis posteriores de las imágenes de rsfMRI (Birn et al., 2013). Además, el uso metodologías alternativas de análisis, como el análisis de grafos o la relación de posibles deficiencias estructurales con nuestros resultados de conectividad funcional, podrían esclarecer y dotar de mayor solidez el conjunto de alteraciones descritas por nuestros resultados.

8. Referencias

- Abou-Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., and Kiviniemi, V. (2010). The effect of model order selection in group PICA. *Human Brain Mapping*, *31*(8), 1207–1216. <https://doi.org/10.1002/hbm.20929>
- Ackerman, P. T., and Dykman, R. A. (1995). Reading-Disabled Students With and Without Comorbid Arithmetic Disability. *Developmental Neuropsychology*, *11*(3), 351–371. <https://doi.org/10.1080/87565649509540625>
- Akbar, N., Giorgio, A., Till, C., Sled, J. G., Doesburg, S. M., De Stefano, N., and Banwell, B. (2016). Alterations in functional and structural connectivity in pediatric-onset multiple sclerosis. *PLoS ONE*, *11*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145906>
- Alarcón, M., DeFries, J. C., Light, J. G., and Pennington, B. F. (1997). A Twin Study of Mathematics Disability. *Journal of Learning Disabilities*, *30*(6), 617–623. <https://doi.org/10.1177/002221949703000605>
- Albert, N. B., Robertson, E. M., and Miall, R. C. (2009). The Resting Human Brain and Motor Learning. *Current Biology*, *19*(12), 1023–1027. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.04.028>
- Altarelli, I., Monzalvo, K., Iannuzzi, S., Fluss, J., Billard, C., Ramus, F., and Dehaene-Lambertz, G. (2013). A functionally guided approach to the morphometry of occipitotemporal regions in developmental dyslexia: evidence for differential effects in boys and girls. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(27), 11296–11301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5854-12.2013>
- Altaye, M., Holland, S. K., Wilke, M., and Gaser, C. (2008). Infant brain probability templates for MRI segmentation and normalization. *NeuroImage*, *43*(4), 721–730. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.060>
- Alvarez, T. A., and Fiez, J. A. (2018, September 1). Current perspectives on the cerebellum and reading development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 92, pp. 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.006>
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Publisher.
- Andoh, J., Matsushita, R., and Zatorre, R. J. (2015). Asymmetric interhemispheric transfer in the auditory network: Evidence from TMS, resting-state fMRI, and diffusion imaging. *Journal of Neuroscience*, *35*(43), 14602–14611. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2333-15.2015>

- Andrews-Hanna, J. R. (2012, June). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*, Vol. 18, pp. 251–270. <https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., and Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., and Buckner, R. L. (2010). Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *Journal of Neurophysiology*, 104(1), 322–335. <https://doi.org/10.1152/jn.00830.2009>
- Anobile, G., Cicchini, G. M., and Burr, D. C. (2012). Linear mapping of numbers onto space requires attention. *Cognition*, 122(3), 454–459. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2011.11.006>
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., and Inozemtseva, O. (2011). Gender Differences in Cognitive Development. *Developmental Psychology*, 47(4), 984–990. <https://doi.org/10.1037/a0023819>
- Aron, A. R. (2007, June). The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist*, Vol. 13, pp. 214–228. <https://doi.org/10.1177/1073858407299288>
- Ashburner, J., and Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning—a unified framework. *NeuroImage*, 6(3), 209–217. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0290>
- Ashkenazi, S., Black, J. M., Abrams, D. A., Hoefft, F., and Menon, V. (2013, November). Neurobiological Underpinnings of Math and Reading Learning Disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, Vol. 46, pp. 549–569. <https://doi.org/10.1177/0022219413483174>
- Ashkenazi, S., and Henik, A. (2010). A disassociation between physical and mental number bisection in developmental dyscalculia. *Neuropsychologia*, 48(10), 2861–2868. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.028>
- Ashkenazi, S., Rosenberg-Lee, M., Metcalfe, A. W. S., Swigart, A. G., and Menon, V. (2013). Visuo-spatial working memory is an important source of domain-general vulnerability in the development of arithmetic cognition. *Neuropsychologia*, 51(11), 2305–2317. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.031>
- Ashkenazi, S., Rosenberg-Lee, M., Tenison, C., and Menon, V. (2012). Weak task-related modulation and stimulus representations during arithmetic problem solving in children with developmental dyscalculia. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2 Suppl 1, S152–66. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.09.006>

- Association, A. psychiatric. (1923). American psychiatric association. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 9(5), 636.
<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1923.02190230091015>
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernández, G., Cohen, M. X., Elger, C. E., and Fell, J. (2007). Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(29), 7807–7816.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0962-07.2007>
- Bachot, J., Gevers, W., Fias, W., and Roeyers, H. (2005). Number sense in children with visuospatial disabilities: orientation of the mental number line. In *Psychology Science* (Vol. 47).
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. J., and Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: A PET study of the tower of London task. *Neuropsychologia*, 34(6), 515–526.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00133-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00133-6)
- Baldassarre, A., Lewis, C. M., Committeri, G., Snyder, A. Z., Romani, G. L., and Corbetta, M. (2012). Individual variability in functional connectivity predicts performance of a perceptual task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(9), 3516–3521. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113148109>
- Banaschewski, T., Neale, B. M., Rothenberger, A., and Roessner, V. (2007). Comorbidity of tic disorders and ADHD: Conceptual and methodological considerations. *European Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 16.
<https://doi.org/10.1007/s00787-007-1002-8>
- Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., and Hyde, J. S. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 25(2), 390–397. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910250220>
- Bandettini, P. A., Bowtell, R., Jezzard, P., and Turner, R. (2012). Ultrahigh field systems and applications at 7 T and beyond: Progress, pitfalls, and potential. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(2), 317–321. <https://doi.org/10.1002/mrm.23151>
- Barbarese, W. J., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Weaver, A. L., and Jacobsen, S. J. (2005). Math learning disorder: Incidence in a population-based birth cohort 1976-82, rochester, Minn. *Ambulatory Pediatrics*, 5(5), 281–289.
<https://doi.org/10.1367/A04-209R.1>
- Barkhof, F., Haller, S., and Rombouts, S. A. R. B. (2014). Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology*, 272(1), 29–49.
<https://doi.org/10.1148/radiol.14132388>

- Barnes, K. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Nelson, S. M., Dosenbach, Y. B. L., Miezin, F. M., ... Schlaggar, B. L. (2010). Identifying basal ganglia divisions in individuals using resting-state functional connectivity MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00018>
- Barnes, M. A., Raghobar, K. P., English, L., Williams, J. M., Taylor, H., and Landry, S. (2014). Longitudinal mediators of achievement in mathematics and reading in typical and atypical development. *Journal of Experimental Child Psychology*, *119*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2013.09.006>
- Barquero, L. A., Davis, N., and Cutting, L. E. (2014). Neuroimaging of reading intervention: a systematic review and activation likelihood estimate meta-analysis. *PloS One*, *9*(1), e83668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083668>
- Beals, K. L., Smith, C. L., and Dodd, S. M. (1984). Brain size, cranial morphology, climate and time machines. *Current Anthropology*, *25*(3), 301–330. <https://doi.org/10.1086/203138>
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., and Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1457), 1001–1013. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
- Belliveau, J. W., Kwong, K. K., Kennedy, D. N., Baker, J. R., Stern, C. E., Benson, R., ... Rosen, B. R. (1992). Magnetic resonance imaging mapping of brain function: Human visual cortex. *Investigative Radiology*, *27*(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1097/00004424-199212002-00011>
- Benavides-Varela, S., Piva, D., Burgio, F., Passarini, L., Rolma, G., Meneghello, F., and Semenza, C. (2017). Re-assessing acalculia: Distinguishing spatial and purely arithmetical deficits in right-hemisphere damaged patients. *Cortex*, *88*, 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.014>
- Benson, R. R., Logan, W. J., Cosgrove, G. R., Cole, A. J., Jiang, H., LeSueur, L. L., ... Caviness, V. S. (1996). Functional MRI localization of language in a 9-year-old child. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *23*(3), 213–219. <https://doi.org/10.1017/S0317167100038543>
- Berlin, R. (1887). *Eine besondere art der wortblindheit (dyslexie)*.
- Bernard, J. A., Seidler, R. D., Hassevoort, K. M., Benson, B. L., Welsh, R. C., Lee Wiggins, J., ... Peltier, S. J. (2012). Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: A comparison of anatomical and self-organizing map approaches. *Frontiers in Neuroanatomy*, (AUG 2012). <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00031>

- Berns, G. S. (1999). Functional neuroimaging. *Life Sciences*, 65(24), 2531–2540. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00297-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00297-0)
- Berteletti, I., Prado, J. Ô., and Booth, J. R. (2014). Children with mathematical learning disability fail in recruiting verbal and numerical brain regions when solving simple multiplication problems. *Cortex*, 57, 143–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.04.001>
- Bhattacharyya, S., Cai, X., and Klein, J. P. (2014). Dyscalculia, dysgraphia, and left-right confusion from a left posterior peri-insular infarct. *Behavioural Neurology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/823591>
- Birn, R. M., Molloy, E. K., Patriat, R., Parker, T., Meier, T. B., Kirk, G. R., ... Prabhakaran, V. (2013). The effect of scan length on the reliability of resting-state fMRI connectivity estimates. *NeuroImage*, 83, 550–558. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.099>
- Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., and Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage*, 31(4), 1536–1548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.048>
- Birn, R. M., Smith, M. A., Jones, T. B., and Bandettini, P. A. (2008). The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *NeuroImage*, 40(2), 644–654. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.059>
- Bishop, D. V. M. (2015). The interface between genetics and psychology: Lessons from developmental dyslexia. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1806). <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3139>
- Bishop, T. W. (2018). Mental Disorders and Learning Disabilities in Children and Adolescents: Learning Disabilities. *FP Essentials*, 475, 18–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30556687>
- Biswal, B. B. (2012). Resting state fMRI: a personal history. *NeuroImage*, 62(2), 938–944. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>
- Biswal, B. B., Eldreth, D. A., Motes, M. A., and Rypma, B. (2010). Task-dependent individual differences in prefrontal connectivity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20(9), 2188–2197. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp284>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., and Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>

- Bledowski, C., Rahm, B., and Rowe, J. B. (2009). What “works” in working memory? Separate systems for selection and updating of critical information. *Journal of Neuroscience*, 29(43), 13735–13741. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2547-09.2009>
- Bloch, F., Hansen, W. W., and Packard, M. (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, Vol. 69, p. 127. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.127>
- Bluhm, R. L., Osuch, E. A., Lanius, R. A., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., Théberge, J., and Williamson, P. (2008). Default mode network connectivity: Effects of age, sex, and analytic approach. *NeuroReport*, 19(8), 887–891. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328300ebbf>
- Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., ... Lanius, R. A. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(3), 187–194.
- Bluhm, R. L., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Moores, K. A., Shaw, M. E., and Lanius, R. A. (2011). Default network connectivity during a working memory task. *Human Brain Mapping*, 32(7), 1029–1035. <https://doi.org/10.1002/hbm.21090>
- Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., ... Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1004–1012. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm052>
- Blumenfeld, R. S., Parks, C. M., Yonelinas, A. P., and Ranganath, C. (2011). Putting the pieces together: the role of dorsolateral prefrontal cortex in relational memory encoding. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 257–265. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21459>
- Bolger, D. J., Perfetti, C. A., and Schneider, W. (2005). Cross-cultural effect on the brain revisited: universal structures plus writing system variation. *Human Brain Mapping*, 25(1), 92–104. <https://doi.org/10.1002/hbm.20124>
- Bonnelle, V., Leech, R., Kinnunen, K. M., Ham, T. E., Beckmann, C. F., de Boissezon, X., ... Sharp, D. J. (2011). Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13442–13451. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1163-11.2011>
- Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., ... Molinuevo, J. L. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease. *Cortex*, 46(4), 451–461. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.006>

- Boubela, R. N., Kalcher, K., Huf, W., Kronnerwetter, C., Filzmoser, P., and Moser, E. (2013). Beyond noise: Using temporal ICA to extract meaningful information from high-frequency fMRI signal fluctuations during rest. *Frontiers in Human Neuroscience*, (APR 2013). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00168>
- Braga, L. W., Souza, L. N., Najjar, Y. J., and Dellatolas, G. (2007). Magnetic resonance imaging (MRI) findings and neuropsychological sequelae in children after severe traumatic brain injury: The role of cerebellar lesion. *Journal of Child Neurology*, 22(9), 1084–1089. <https://doi.org/10.1177/0883073807306246>
- Brambati, S. M., Termine, C., Ruffino, M., Danna, M., Lanzi, G., Stella, G., ... Perani, D. (2006). Neuropsychological deficits and neural dysfunction in familial dyslexia. *Brain Research*, 1113(1), 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.099>
- Bruck, M. (1992). Persistence of Dyslexics' Phonological Awareness Deficits. *Developmental Psychology*, 28(5), 874–886. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.28.5.874>
- Brunswick, N., McCrory, E., Price, C. J., Frith, C. D., and Frith, U. (1999). Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: A search for Wernicke's Wortschatz? *Brain : A Journal of Neurology*, 122 (Pt 1), 1901–1917. <https://doi.org/10.1093/brain/122.10.1901>
- Buckner, R. L. (2012). The serendipitous discovery of the brain's default network. *NeuroImage*, 62(2), 1137–1145. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.035>
- Buckner, R. L. (2010, June 15). Human functional connectivity: New tools, unresolved questions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 107, pp. 10769–10770. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005987107>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., and Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1124, pp. 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buckner, R. L., and Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>
- Bull, R., Espy, K. A., and Wiebe, S. A. (2008). Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: Longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Developmental Neuropsychology*, 33(3), 205–228. <https://doi.org/10.1080/87565640801982312>
- Butters, N., and Pandya, D. (1969). Retention of delayed-alternation: effect of selective lesions of sulcus principalis. *Science (New York, N.Y.)*, 165(3899), 1271–1273. <https://doi.org/10.1126/science.165.3899.1271>

- Butterworth, B., and Kovas, Y. (2013, April 19). Understanding neurocognitive developmental disorders can improve education for all. *Science*, Vol. 340, pp. 300–305. <https://doi.org/10.1126/science.1231022>
- Butterworth, B., and Walsh, V. (2011, August 23). Neural basis of mathematical cognition. *Current Biology*, Vol. 21. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.07.005>
- Buxton, R. B. (2013). The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on Progress in Physics*, 76(9). <https://doi.org/10.1088/0034-4885/76/9/096601>
- Caballero-Gaudes, C., and Reynolds, R. C. (2017). Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage*, 154, 128–149. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.018>
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., and Moscovitch, M. (2008, August). The parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 9, pp. 613–625. <https://doi.org/10.1038/nrn2459>
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., and Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140–151. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
- Camos, V. (2008). Low working memory capacity impedes both efficiency and learning of number transcoding in children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 99(1), 37–57. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2007.06.006>
- Cao, F., Yan, X., Wang, Z., Liu, Y., Wang, J., Spray, G. J., and Deng, Y. (2017). Neural signatures of phonological deficits in Chinese developmental dyslexia. *NeuroImage*, 146, 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.051>
- Cao, Q., Zang, Y., Sun, L., Sui, M., Long, X., Zou, Q., and Wang, Y. (2006). Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*, 17(10), 1033–1036. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000224769.92454.5d>
- Carlos Yuste Hernanz, A. (n.d.). *RESUMEN DE LA VALORACIÓN DEL TEST Descripción general Características Descripción Nombre del test Batería de Aptitudes Diferenciales y Generales renovado E-3 (BADYG-E3)*.
- Carone, D. A. (2007). A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. *Applied Neuropsychology*, 14(1), 62–63. <https://doi.org/10.1080/09084280701280502>
- Carp, J., Fitzgerald, K. D., Taylor, S. F., and Weissman, D. H. (2012). Removing the effect of response time on brain activity reveals developmental differences in conflict

processing in the posterior medial prefrontal cortex. *NeuroImage*, 59(1), 853–860.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.064>

Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., ... Milham, M. P. (2008). Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(3), 332–337. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.025>

Castellazzi, G., Palesi, F., Casali, S., Vitali, P., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Sinforiani, E., and D'Angelo, E. (2014). A comprehensive assessment of resting state networks: Bidirectional modification of functional integrity in cerebro-cerebellar networks in dementia. *Frontiers in Neuroscience*, (8 JUL).
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00223>

Cavanna, A. E., and Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, Vol. 129, pp. 564–583.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl004>

Cazalis, F., Valabrègue, R., Pélégriani-Issac, M., Asloun, S., Robbins, T. W., and Granon, S. (2003). Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: Implication for effortful processing. *European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2219–2225.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02633.x>

Cervera, M., and Toro Trallero, J. (2005). *T.A.L.E.C.: Test d'anàlisi de lectura i escriptura en català*. Antonio Machado libros.

Cha, J., Jo, H. J., Kim, H. J., Seo, S. W., Kim, H. S., Yoon, U., ... Lee, J. M. (2013). Functional alteration patterns of default mode networks: Comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1916–1924. <https://doi.org/10.1111/ejn.12177>

Chang, C., Cunningham, J. P., and Glover, G. H. (2009). Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *NeuroImage*, 44(3), 857–869.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.029>

Chawla, D., Rees, G., and Friston, K. J. (1999). The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nature Neuroscience*, 2(7), 671–676.
<https://doi.org/10.1038/10230>

Chen, J. E., and Glover, G. H. (2015, September 13). Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychology Review*, Vol. 25, pp. 289–313.
<https://doi.org/10.1007/s11065-015-9294-9>

Cheng, D., Xiao, Q., Chen, Q., Cui, J., and Zhou, X. (2018). Dyslexia and dyscalculia are characterized by common visual perception deficits. *Developmental Neuropsychology*, 43(6), 497–507.

<https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1481068>

- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., and Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *NeuroReport*, *17*(16), 1687–1690. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000239956.45448.4c>
- Chiesa, P. A., Cavedo, E., Vergallo, A., Lista, S., Potier, M.-C., Habert, M.-O., ... Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). (2019). Differential default mode network trajectories in asymptomatic individuals at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *15*(7), 940–950. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.006>
- Cho, S., Metcalfe, A. W. S., Young, C. B., Ryali, S., Geary, D. C., and Menon, V. (2012). Hippocampal-prefrontal engagement and dynamic causal interactions in the maturation of children's fact retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(9), 1849–1866. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00246
- Christo, C. (2015). Developmental dyslexia. In *The Cambridge Handbook of Communication Disorders* (pp. 88–108). <https://doi.org/10.1017/CBO9781139108683.008>
- Clare Kelly, A. M., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., and Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage*, *39*(1), 527–537. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.008>
- Cohen Kadosh, R., Cohen Kadosh, K., Kaas, A., Henik, A., and Goebel, R. (2007). Notation-dependent and -independent representations of numbers in the parietal lobes. *Neuron*, *53*(2), 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.12.025>
- Cohen Kadosh, R., Cohen Kadosh, K., Schuhmann, T., Kaas, A., Goebel, R., Henik, A., and Sack, A. T. (2007). Virtual Dyscalculia Induced by Parietal-Lobe TMS Impairs Automatic Magnitude Processing. *Current Biology*, *17*(8), 689–693. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.02.056>
- Cohen Kadosh, R., Henik, A., Rubinsten, O., Mohr, H., Dori, H., van de Ven, V., ... Linden, D. E. J. (2005). Are numbers special? The comparison systems of the human brain investigated by fMRI. *Neuropsychologia*, *43*(9), 1238–1248. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.017>
- Cohen, J. R., and D'Esposito, M. (2016). The Segregation and Integration of Distinct Brain Networks and Their Relationship to Cognition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *36*(48), 12083–12094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2965-15.2016>
- Cohen, L., and Dehaene, S. (2004). Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *NeuroImage*, *22*(1), 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.049>

- Cohen, L., Lehéricy, S., Chochon, F., Lemer, C., Rivaud, S., and Dehaene, S. (2002). Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain : A Journal of Neurology*, 125(Pt 5), 1054–1069. <https://doi.org/10.1093/brain/awf094>
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25(4), 409–423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20118>
- Contreras, J. A., Avena-Koenigsberger, A., Risacher, S. L., West, J. D., Tallman, E., McDonald, B. C., ... Sporns, O. (2019). Resting state network modularity along the prodromal late onset Alzheimer's disease continuum. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101687. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101687>
- Corbetta, M., Patel, G., and Shulman, G. L. (2008, May 8). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, Vol. 58, pp. 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., ... Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21(9), 1636–1644.
- Cordes, D., Haughton, V., Arfanakis, K., Carew, J., Turski, P., Moritz, C., ... Meyerand, M. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *American Journal of Neuroradiology*, Vol. 22, pp. 1326–1333.
- Cordes, D., Turski, P. A., and Sorenson, J. A. (2000). Compensation of susceptibility-induced signal loss in echo-planar imaging for functional applications. *Magnetic Resonance Imaging*, 18(9), 1055–1068. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(00\)00199-5](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(00)00199-5)
- Cornette, L., Dupont, P., Salmon, E., and Orban, G. A. (2001). The neural substrate of orientation working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(6), 813–828. <https://doi.org/10.1162/08989290152541476>
- Cuetos, F., Rodríguez, B., Ruano, E., and Arribas, D. (2007). *PROLEC-R: Bateria de Evaluación de los Procesos Lectores, Revisada*. Barcelona: TEA Ediciones.
- Curtis, C. E., and D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(9), 415–423. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963473>

- Dacosta-Aguayo, R., Graña, M., Iturria-Medina, Y., Fernández-Andújar, M., López-Cancio, E., Cáceres, C., ... Mataró, M. (2015). Impairment of functional integration of the default mode network correlates with cognitive outcome at three months after stroke. *Human Brain Mapping, 36*(2), 577–590. <https://doi.org/10.1002/hbm.22648>
- Dale, A. M., and Buckner, R. L. (1997). Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping, 5*(5), 329–340. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:5<329::AID-HBM1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:5<329::AID-HBM1>3.0.CO;2-5)
- Damasio, A. R., and Damasio, H. (1983). The anatomic basis of pure alexia. *Neurology, 33*(12), 1573–1583. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.12.1573>
- Damasio, H., and Frank, R. (1992). Three-Dimensional In Vivo Mapping of Brain Lesions in Humans. *Archives of Neurology, 49*(2), 137–143. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530260037016>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 18*(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., and Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103*(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Daselaar, S. M., Prince, S. E., Dennis, N. A., Hayes, S. M., Kim, H., and Cabeza, R. (2009). Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure. *Frontiers in Human Neuroscience, 3*, 13. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.013.2009>
- Davis, N., Cannistraci, C. J., Rogers, B. P., Gatenby, J. C., Fuchs, L. S., Anderson, A. W., and Gore, J. C. (2009). Aberrant functional activation in school age children at-risk for mathematical disability: A functional imaging study of simple arithmetic skill. *Neuropsychologia, 47*(12), 2470–2479. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.024>
- Day, G. S., Farb, N. A. S., Tang-Wai, D. F., Masellis, M., Black, S. E., Freedman, M., ... Chow, T. W. (2013). Salience network resting-state activity prediction of frontotemporal dementia progression. *JAMA Neurology, 70*(10), 1249–1253. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3258>
- De Clercq-Quaegebeur, M., Casalis, S., Vilette, B., Lemaitre, M.-P., and Vallée, L. (2017). Arithmetic Abilities in Children With Developmental Dyslexia. *Journal of Learning Disabilities, 002221941769035*. <https://doi.org/10.1177/0022219417690355>

- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., and Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*, *29*(4), 1359–1367. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.035>
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., and Matthews, P. M. (2005). 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. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0059-1>
- de Manzano, Ö., and Ullén, F. (2012). Goal-independent mechanisms for free response generation: creative and pseudo-random performance share neural substrates. *NeuroImage*, *59*(1), 772–780. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.016>
- De Smedt, B., and Boets, B. (2010). Phonological processing and arithmetic fact retrieval: Evidence from developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, *48*(14), 3973–3981. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.018>
- De Smedt, B., Taylor, J., Archibald, L., and Ansari, D. (2010). How is phonological processing related to individual differences in children’s arithmetic skills? *Developmental Science*, *13*(3), 508–520. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00897.x>
- Dehaene, S., Spelke, E., Pinel, P., Stanescu, R., and Tsivkin, S. (1999). Sources of mathematical thinking: Behavioral and brain-imaging evidence. *Science*, *284*(5416), 970–974. <https://doi.org/10.1126/science.284.5416.970>
- Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, L., Bihan, D. Le, Mangin, J. F., Poline, J. B., and Rivière, D. (2001). Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. *Nature Neuroscience*, *4*(7), 752–758. <https://doi.org/10.1038/89551>
- Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., and Cohen, L. (2003, May). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology*, Vol. 20, pp. 487–506. <https://doi.org/10.1080/02643290244000239>
- Delazer, M., Ischebeck, A., Domahs, F., Zamarian, L., Koppelstaetter, F., Siedentopf, C. M., ... Felber, S. (2005). Learning by strategies and learning by drill - Evidence from an fMRI study. *NeuroImage*, *25*(3), 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.009>
- Delazer, M., Benke, T., Trieb, T., Schocke, M., and Ischebeck, A. (2006). Isolated numerical skills in posterior cortical atrophy-An fMRI study. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1909–1913. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.007>
- Del’Homme, M., Kim, T. S., Loo, S. K., Yang, M. H., and Smalley, S. L. (2007). Familial association and frequency of learning disabilities in ADHD sibling pair families. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *35*(1), 55–62.

<https://doi.org/10.1007/s10802-006-9080-5>

- Desroches, A. S., Cone, N. E., Bolger, D. J., Bitan, T., Burman, D. D., and Booth, J. R. (2010). Children with reading difficulties show differences in brain regions associated with orthographic processing during spoken language processing. *Brain Research*, *1356*, 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.097>
- Devine, A., Soltész, F., Nobes, A., Goswami, U., and Szucs, D. (2013). Gender differences in developmental dyscalculia depend on diagnostic criteria. *Learning and Instruction*, *27*, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.learninstruc.2013.02.004>
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D. S., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., ... Milham, M. P. (2008). Functional connectivity of human striatum: A resting state fMRI study. *Cerebral Cortex*, *18*(12), 2735–2747. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn041>
- Di, X., Kim, E. H., Huang, C. C., Tsai, S. J., Lin, C. P., and Biswal, B. B. (2013). The influence of the amplitude of low-frequency fluctuations on resting-state functional connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, (MAR). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00118>
- Dietz, N. A. E., Jones, K. M., Gareau, L., Zeffiro, T. A., and Eden, G. F. (2005). Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Human Brain Mapping*, *26*(2), 81–93. <https://doi.org/10.1002/hbm.20122>
- Dinkel, P. J., Willmes, K., Krinzinger, H., Konrad, K., and Koten, J. W. (2013). Diagnosing developmental dyscalculia on the basis of reliable single case fMRI methods: Promises and limitations. *PLoS ONE*, *8*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083722>
- Dirks, E., Spyer, G., Van Lieshout, E. C. D. M., and De Sonneville, L. (2008). Prevalence of combined reading and arithmetic disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, *41*(5), 460–473. <https://doi.org/10.1177/0022219408321128>
- Donald Shankweiler, I. Y. L. (n.d.). Phonology and Reading Disability: Solving the Reading Puzzle. Retrieved October 8, 2019, from: https://books.google.es/books?hl=esandlr=andid=i-wSILmaO5kCandoi=fndandpg=PA1andots=bDw1d-vmx6andsig=cvVqv-hGGAH0E3i-eNuCdQTLN9Yandredir_esc=y#v=onepageandqandf=false
- Doron, K. W., Bassett, D. S., and Gazzaniga, M. S. (2012). Dynamic network structure of interhemispheric coordination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(46), 18661–18668. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216402109>

- Dosenbach, N. U. F., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., ... Petersen, S. E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, *50*(5), 799–812. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031>
- Dowker, A., and Kaufmann, L. (2009). Atypical development of numerical cognition: Characteristics of developmental dyscalculia. *Cognitive Development*, *24*(4), 339–342. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2009.09.010>
- Dumontheil, I., and Klingberg, T. (2012). Brain activity during a visuospatial working memory task predicts arithmetical performance 2 years later. *Cerebral Cortex*, *22*(5), 1078–1085. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr175>
- Duncan, E. A. S., Nicol, M. M., Ager, A., and Dalgleish, L. (2006). A systematic review of structured group interventions with mentally disordered offenders. *Criminal Behaviour and Mental Health : CBMH*, *16*(4), 217–241. <https://doi.org/10.1002/cbm.631>
- Eckert, M. A., Berninger, V. W., Vaden, K. I., Gebregziabher, M., and Tsu, L. (2016). Gray matter features of reading disability: A combined meta-analytic and direct analysis approach. *ENeuro*, *3*(1), 11296–11301. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0103-15.2015>
- Eckert, M. A., Berninger, V. W., Hoeft, F., Vaden, K. I., and Dyslexia Data Consortium. (2016). A case of Bilateral Perisylvian Syndrome with reading disability. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *76*, 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.01.004>
- Eden, G. F., VanMeter, J. W., Rumsey, J. M., Maisog, J. M., Woods, R. P., and Zeffiro, T. A. (1996). Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature*, *382*(6586), 66–69. <https://doi.org/10.1038/382066a0>
- Eden, G. F., Jones, K. M., Cappell, K., Gareau, L., Wood, F. B., Zeffiro, T. A., ... Flowers, D. L. (2004). Neural changes following remediation in adult developmental dyslexia. *Neuron*, *44*(3), 411–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.019>
- Egner, T., and Hirsch, J. (2005). The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. *NeuroImage*, *24*(2), 539–547. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.007>
- Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K., and Amunts, K. (2009). A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, *367*(1896), 2399–2421. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0287>
- Ekman, M., Derrfuss, J., Tittgemeyer, M., and Fiebach, C. J. (2012). Predicting errors from reconfiguration patterns in human brain networks. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America, 109(41), 16714–16719.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1207523109>

Ellamil, M., Dobson, C., Beeman, M., and Christoff, K. (2012). Evaluative and generative modes of thought during the creative process. *NeuroImage*, 59(2), 1783–1794.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.008>

Eurostat. (2019). *Early leavers from education and training, 2018*.
<https://doi.org/10.1787/e28a1ee4-en>

Evans, T. M., Kochalka, J., Ngoon, T. J., Wu, S. S., Qin, S., Battista, C., and Menon, V. (2015). Brain structural integrity and intrinsic functional connectivity forecast 6 year longitudinal growth in children’s numerical abilities. *Journal of Neuroscience*, 35(33), 11743–11750. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0216-15.2015>

Evans, T. M., and Ullman, M. T. (2016). An extension of the procedural deficit hypothesis from developmental language disorders to mathematical disability. *Frontiers in Psychology*, 7(SEP). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01318>

Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., ... Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain’s default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(10), 4028–4032. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800376105>

Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., ... Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Computational Biology*, 5(5).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>

Fair, D. A., Schlaggar, B. L., Cohen, A. L., Miezin, F. M., Dosenbach, N. U. F., Wenger, K. K., ... Petersen, S. E. (2007). A method for using blocked and event-related fMRI data to study “resting state” functional connectivity. *NeuroImage*, 35(1), 396–405.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.051>

Fan, F., Tan, Y., Wang, Z., Yang, F., Fan, H., Xiang, H., ... Zuo, X.-N. (2019). Functional fractionation of default mode network in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 210, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.038>

Fawcett, A. J., and Nicolson, R. I. (1999). Performance of Dyslexic Children on Cerebellar and Cognitive Tests. *Journal of Motor Behavior*, 31(1), 68–78.
<https://doi.org/10.1080/00222899909601892>

Feng, X., Li, L., Zhang, M., Yang, X., Tian, M., Xie, W., ... Ding, G. (2017). Dyslexic Children Show Atypical Cerebellar Activation and Cerebro-Cerebellar Functional Connectivity in Orthographic and Phonological Processing. *Cerebellum*, 16(2), 496–507. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0829-2>

- Ferrer, E., Shaywitz, B. A., Holahan, J. M., Marchione, K., and Shaywitz, S. E. (2010). Uncoupling of reading and iq over time: Empirical evidence for a definition of dyslexia. *Psychological Science*, *21*(1), 93–101. <https://doi.org/10.1177/0956797609354084>
- Fias, W., Lammertyn, J., Caessens, B., and Orban, G. A. (2007). Processing of abstract ordinal knowledge in the horizontal segment of the intraparietal sulcus. *Journal of Neuroscience*, *27*(33), 8952–8956. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2076-07.2007>
- Fias, W., Menon, V., and Szucs, D. (2013). Multiple components of developmental dyscalculia. *Trends in Neuroscience and Education*, *2*(2), 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.tine.2013.06.006>
- Fidalgo, C., Conejo, N. M., González-Pardo, H., and Arias, J. L. (2014). Dynamic functional brain networks involved in simple visual discrimination learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *114*, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.06.001>
- Fiez, J. A., and Petersen, S. E. (1998). Neuroimaging studies of word reading. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(3), 914–921. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.914>
- Filippo, G. Di, and Zoccolotti, P. (2018). Analyzing Global Components in Developmental Dyscalculia and Dyslexia. *Frontiers in Psychology*, *9*, 171. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00171>
- Finn, E. S., Shen, X., Holahan, J. M., Scheinost, D., Lacadie, C., Papademetris, X., ... Constable, R. T. (2014). Disruption of functional networks in dyslexia: A whole-brain, data-driven analysis of connectivity. *Biological Psychiatry*, *76*(5), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.031>
- Fischbach, A., Schuchardt, K., Brandenburg, J., Kleszczewski, J., Balke-Melcher, C., Schmidt, C., ... Hasselhorn, M. (2013). Prävalenz von Lernschwächen und Lernstörungen: Zur Bedeutung der Diagnosekriterien. *Lernen Und Lernstörungen*, *2*(2), 65–76. <https://doi.org/10.1024/2235-0977/a000035>
- Flandin, G., and Friston, K. (2008). Statistical parametric mapping (SPM). *Scholarpedia*, *3*(4), 6232. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.6232>
- Flandin, G., and Novak, M. J. U. (2013). fMRI data analysis using SPM. In *fMRI: Basics and Clinical Applications* (Vol. 9783642343421, pp. 51–76). https://doi.org/10.1007/978-3-642-34342-1_6
- Fletcher, J. M., Shaywitz, S. E., Shankweiler, D. P., Katz, L., Liberman, I. Y., Stuebing, K. K., ... Shaywitz, B. A. (1994). Cognitive Profiles of Reading Disability: Comparisons of Discrepancy and Low Achievement Definitions. *Journal of Educational Psychology*, *86*(1), 6–23. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.86.1.6>

- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S., and Dolan, R. J. (1995). The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*, 2(3), 195–200. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1025>
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., and Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(26), 10046–10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>
- Fox, M. D., and Raichle, M. E. (2007, September). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 8, pp. 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005). 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Fox, P. T., and Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(4), 1140–1144. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.4.1140>
- Frackowiak, R. S. J. (1997). *Human brain function*. Academic Press.
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44(14), 2836–2845. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017>
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, 26(1), 15–29. <https://doi.org/10.1002/hbm.20113>
- Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J.-B., Heather, J. D., and Frackowiak, R. S. J. (1995). Spatial Registration and Normalization of Images. In *Human Brain Mapping*.
- Frith, U., and Snowling, M. (1983). Reading for meaning and reading for sound in autistic and dyslexic children. *British Journal of Developmental Psychology*, 1(4), 329–342. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835x.1983.tb00906.x>
- Fritz, A., Haase, V. G., and Räsänen, P. (n.d.). *International Handbook of Mathematical Learning Difficulties : From the Laboratory to the Classroom*.
- Fuchs, L. S. (2005). Prevention research in mathematics: Improving outcomes, building identification models, and understanding disability. *Journal of Learning Disabilities*, 38(4), 350–352. <https://doi.org/10.1177/00222194050380041201>

- Gaab, N., Gabrieli, J. D. E., Deutsch, G. K., Tallal, P., and Temple, E. (2007). Neural correlates of rapid auditory processing are disrupted in children with developmental dyslexia and ameliorated with training: an fMRI study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(3–4), 295–310.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943007>
- Ganis, G., Thompson, W. L., and Kosslyn, S. M. (2004). Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 20(2), 226–241.
<https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.02.012>
- Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H. P., Büchel, C., and Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of “Hearing Voices”: A Frontotemporal Brain Structural Abnormality Associated with Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 14(1), 91–96.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhg107>
- Gaudio, S., Piervincenzi, C., Zobel, B. B., Montecchi, F. R., Riva, G., Carducci, F., and Quattrocchi, C. C. (2015). Altered resting state functional connectivity of anterior cingulate cortex in drug naïve adolescents at the earliest stages of anorexia nervosa. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep10818>
- Geary, D. C. (1993). Mathematical disabilities: cognitive, neuropsychological, and genetic components. *Psychological Bulletin*, 114(2), 345–362.
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.114.2.345>
- Geary, D. C., Bow-Thomas, C. C., and Yao, Y. (1992). Counting knowledge and skill in cognitive addition: a comparison of normal and mathematically disabled children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 54(3), 372–391. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453139>
- Geary, D. C. (2013). Early Foundations for Mathematics Learning and Their Relations to Learning Disabilities. *Current Directions in Psychological Science*, Vol. 22, pp. 23–27.
<https://doi.org/10.1177/0963721412469398>
- Geary, D. C., Hoard, M. K., and Bailey, D. H. (2012). Fact Retrieval Deficits in Low Achieving Children and Children With Mathematical Learning Disability. *Journal of Learning Disabilities*, 45(4), 291–307. <https://doi.org/10.1177/0022219410392046>
- Geary, D. C., Nicholas, A., Li, Y., and Sun, J. (2017). Developmental Change in the Influence of Domain-General Abilities and Domain-Specific Knowledge on Mathematics Achievement: An Eight-Year Longitudinal Study. *Journal of Educational Psychology*, 109(5), 680–693. <https://doi.org/10.1037/edu0000159>
- Gebauer, D., Fink, A., Kargl, R., Reishofer, G., Koschutnig, K., Purgstaller, C., ... Enzinger, C. (2012). Differences in brain function and changes with intervention in children with poor spelling and reading abilities. *PloS One*, 7(5), e38201.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038201>

- Geschwind, N. (n.d.). [The problem of language in relation to the phylogenetic development of the brain]. *Sistema Nervoso*, 17(6), 411–419. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5880114>
- Ghatan, P. H., Hsieh, J. C., Wirsén-Meurling, A., Wredling, R., Eriksson, L., Stone-Elander, S., ... Ingvar, M. (1995). Brain activation induced by the perceptual maze test: a PET study of cognitive performance. *NeuroImage*, 2(2), 112–124. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343594>
- Gilbert, S. J., Simons, J. S., Frith, C. D., and Burgess, P. W. (2006). Performance-related activity in medial rostral prefrontal cortex (area 10) during low-demand tasks. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 32(1), 45–58. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.32.1.45>
- Gillberg, C., Gillberg, I. C., Rasmussen, P., Kadesjö, B., Söderström, H., Råstam, M., ... Niklasson, L. (2004). Co-existing disorders in ADHD - Implications for diagnosis and intervention. *European Child and Adolescent Psychiatry, Supplement*, Vol. 13. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-1008-4>
- Glahn, D. C., Winkler, A. M., Kochunov, P., Almasy, L., Duggirala, R., Carless, M. A., ... Blangero, J. (2010). Genetic control over the resting brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(3), 1223–1228. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909969107>
- Gliksman, Y., and Henik, A. (2018). Conceptual size in developmental dyscalculia and dyslexia. *Neuropsychology*, 32(2), 190–198. <https://doi.org/10.1037/neu0000432>
- Glover, G. H., and Lee, A. T. (1995). Motion artifacts in fMRI: comparison of 2DFT with PR and spiral scan methods. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(5), 624–635. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910330507>
- Gohel, S., Laino, M. E., Rajeev-Kumar, G., Jenabi, M., Peck, K., Hatzoglou, V., ... Vachha, B. (2019). Resting-state functional connectivity of the middle frontal gyrus can predict language lateralization in patients with brain tumors. *American Journal of Neuroradiology*, 40(2), 319–325. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5932>
- Golland, Y., Bentin, S., Gelbard, H., Benjamini, Y., Heller, R., Nir, Y., ... Malach, R. (2007). Extrinsic and intrinsic systems in the posterior cortex of the human brain. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhk030>
- Gonen-Yaacovi, G., de Souza, L. C., Levy, R., Urbanski, M., Josse, G., and Volle, E. (2013). Rostral and caudal prefrontal contribution to creativity: a meta-analysis of functional imaging data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 465. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00465>
- Gorter, C. J., and Broer, L. J. F. (1942). Negative result of an attempt to observe nuclear magnetic resonance in solids. *Physica*, 9(6), 591–596.

[https://doi.org/10.1016/S0031-8914\(42\)80073-7](https://doi.org/10.1016/S0031-8914(42)80073-7)

- Grabner, R. H., Ischebeck, A., Reishofer, G., Koschutnig, K., Delazer, M., Ebner, F., and Neuper, C. (2009). Fact learning in complex arithmetic and figural-spatial tasks: The role of the angular gyrus and its relation to mathematical competence. *Human Brain Mapping, 30*(9), 2936–2952. <https://doi.org/10.1002/hbm.20720>
- Grabner, R. H., Ansari, D., Reishofer, G., Stern, E., Ebner, F., and Neuper, C. (2007). Individual differences in mathematical competence predict parietal brain activation during mental calculation. *NeuroImage, 38*(2), 346–356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.041>
- Grabner, R. H., Reishofer, G., Koschutnig, K., and Ebner, F. (2011). Brain correlates of mathematical competence in processing mathematical representations. *Frontiers in Human Neuroscience, 5*, 130. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00130>
- Gracia-Bafalluy, M., and Noël, M. P. (2008). Does finger training increase young children's numerical performance? *Cortex, 44*(4), 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.020>
- Grégoire, J., Noël, M.-P., and Van Nieuwenhoven, C. M. (2004). Tedi-Math. In *Cubierta TEDI-MATH_Maquetación* (Vol. 1).
- Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L., and Menon, V. (2008). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human Brain Mapping, 29*(7), 839–847. <https://doi.org/10.1002/hbm.20537>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100*(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Greicius, M. D., and Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(9), 1484–1492. <https://doi.org/10.1162/0898929042568532>
- Greicius, M. D., and Seeley, W. W. (2012). Introduction to the special issue on connectivity. *NeuroImage, 62*(4), 2181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.036>
- Greven, C. U., Kovas, Y., Willcutt, E. G., Petrill, S. A., and Plomin, R. (2014). Evidence for shared genetic risk between ADHD symptoms and reduced mathematics ability: A twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 55*(1), 39–48. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12090>

- Guidi, L. G., Velayos-Baeza, A., Martinez-Garay, I., Monaco, A. P., Paracchini, S., Bishop, D. V. M., and Molnár, Z. (2018, November 1). The neuronal migration hypothesis of dyslexia: A critical evaluation 30 years on. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 48, pp. 3212–3233. <https://doi.org/10.1111/ejn.14149>
- Guldenmund, P., Vanhaudenhuyse, A., Boly, M., Laureys, S., and Soddu, A. (n.d.). A default mode of brain function in altered states of consciousness. *Archives Italiennes de Biologie*, 150(2–3), 107–121. <https://doi.org/10.4449/aib.v150i2.1373>
- Gulyás, B., and Roland, P. E. (1994). Binocular disparity discrimination in human cerebral cortex: functional anatomy by positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(4), 1239–1243. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.4.1239>
- Gusnard, D. a, and Raichle, M. E. (2001). Reviews Searching for a Baseline : Functional Imaging and the. *Neuroscience*, 2(October), 685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., and Greicius, M. D. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *Journal of Neuroscience*, 29(26), 8586–8594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009>
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Van W vedeen, J., and Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6(7), 1479–1493. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Hahn, B., Ross, T. J., Yang, Y., Kim, I., Huestis, M. A., and Stein, E. A. (2007). Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(13), 3477–3489. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5129-06.2007>
- HALLGREN, B. (1950). Specific dyslexia (congenital word-blindness); a clinical and genetic study. *Acta Psychiatrica et Neurologica. Supplementum*, 65, 1–287. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14846691>
- Ham, T., Leff, A., de Boissezon, X., Joffe, A., and Sharp, D. J. (2013). Cognitive control and the salience network: An investigation of error processing and effective connectivity. *Journal of Neuroscience*, 33(16), 7091–7098. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4692-12.2013>
- Hampson, M., Driesen, N. R., Skudlarski, P., Gore, J. C., and Constable, R. T. (2006). Brain connectivity related to working memory performance. *Journal of Neuroscience*, 26(51), 13338–13343. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006>

- Hancock, R., Pugh, K. R., and Hoeft, F. (2017, June 1). Neural Noise Hypothesis of Developmental Dyslexia. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 21, pp. 434–448. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.03.008>
- Hancock, R., Richlan, F., and Hoeft, F. (2017). Possible roles for fronto-striatal circuits in reading disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 72, 243–260. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.025>
- Harrison, B. J., Yücel, M., Pujol, J., and Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophrenia Research*, 91(1–3), 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.027>
- Hassabis, D., and Maguire, E. A. (2007). Deconstructing episodic memory with construction. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.001>
- Hasson, U., Nusbaum, H. C., and Small, S. L. (2009). Task-dependent organization of brain regions active during rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(26), 10841–10846. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903253106>
- Hattori, S., Yoon, T., Disterhoft, J. F., and Weiss, C. (2014). Functional reorganization of a prefrontal cortical network mediating consolidation of trace eyeblink conditioning. *Journal of Neuroscience*, 34(4), 1432–1445. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4428-13.2014>
- Haworth, C. M. A., Kovas, Y., Harlaar, N., Hayiou-Thomas, M. E., Petrill, S. A., Dale, P. S., and Plomin, R. (2009). Generalist genes and learning disabilities: A multivariate genetic analysis of low performance in reading, mathematics, language and general cognitive ability in a sample of 8000 12-year-old twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 50(10), 1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02114.x>
- Henschen, S. E. (1919). Über sprach-, musik- und rechenmechanismen und ihre lokalisationen im großhirn. *Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie*, 52(1), 273–298. <https://doi.org/10.1007/BF02872428>
- Hermans, E. J., van Marle, H. J. F., Ossewaarde, L., Henckens, M. J. A. G., Qin, S., van Kesteren, M. T. R., ... Fernández, G. (2011). Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6059), 1151–1153. <https://doi.org/10.1126/science.1209603>
- Himberg, J., Hyvärinen, A., and Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3), 1214–1222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.027>

- Hitch, G. J. (1978). The role of short-term working memory in mental arithmetic. *Cognitive Psychology*, *10*(3), 302–323.
[https://doi.org/10.1016/0010-0285\(78\)90002-6](https://doi.org/10.1016/0010-0285(78)90002-6)
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte Fernández, V., Bosch, R., Soliva, J. C., ... Vilarroya, O. (2014). An independent components and functional connectivity analysis of resting state fMRI data points to neural network dysregulation in adult ADHD. *Human Brain Mapping*, *35*(4), 1261–1272.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22250>
- Holmes, A., and Friston, K. (1997). Statistical models and experimental design. *SPM Course Notes*, 1–47. Retrieved from:
<http://homepage.usask.ca/~ges125/fMRI/SPM/SPMcourse/Ch3.pdf>
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., and Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(6), 2035–2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>
- Hoptman, M. J., D'Angelo, D., Catalano, D., Mauro, C. J., Shehzad, Z. E., Kelly, A. M. C., ... Milham, M. P. (2010). Amygdalofrontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(5), 1020–1028.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp012>
- Horowitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., and Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(27), 11376–11381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901435106>
- Horowitz-Kraus, T., and Breznitz, Z. (2008). An error-detection mechanism in reading among dyslexic and regular readers--an ERP study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2238–2246. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.06.009>
- Horowitz-Kraus, T., Woodburn, M., Rajagopal, A., Versace, A. L., Kowatch, R. A., Bertocci, M. A., ... Holland, S. K. (2018). Decreased functional connectivity in the fronto-parietal network in children with mood disorders compared to children with dyslexia during rest: An fMRI study. *NeuroImage. Clinical*, *18*, 582–590.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.034>
- Hubbard, E. M., Piazza, M., Pinel, P., and Dehaene, S. (2005). Interactions between number and space in parietal cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, *6*(6), 435–448.
<https://doi.org/10.1038/nrn1684>
- Hutchison, R. M., Mirsattari, S. M., Jones, C. K., Gati, J. S., and Leung, L. S. (2010). Functional networks in the anesthetized rat brain revealed by independent

- component analysis of resting-state fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 103(6), 3398–3406. <https://doi.org/10.1152/jn.00141.2010>
- Ingvar, D. H. (1985). “Memory of the future”: an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Human Neurobiology*, 4(3), 127–136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3905726>
- Ingvar, D. H. (1979). “Hyperfrontal” distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurologica Scandinavica*, 60(1), 12–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1979.tb02947.x>
- INGVAR, and H., D. (1974). Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow. *Alfred Benzon Symposium VIII, Copenhagen, 1974*.
- Isaacs, E. B., C. J. Edmonds, A. Lucas, D. G. G. (2001). Calculation difficulties in children of very low birthweight: A neural correlate. *Brain*, 124(9), 1701–1707. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1701>
- Ischebeck, A., Zamarian, L., Schocke, M., and Delazer, M. (2009). Flexible transfer of knowledge in mental arithmetic--an fMRI study. *NeuroImage*, 44(3), 1103–1112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.025>
- luculano, T., Rosenberg-Lee, M., Richardson, J., Tenison, C., Fuchs, L., Supekar, K., and Menon, V. (2015). Cognitive tutoring induces widespread neuroplasticity and remediates brain function in children with mathematical learning disabilities. *Nature Communications*, 6, 8453. <https://doi.org/10.1038/ncomms9453>
- Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I., and Ungerleider, L. G. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: A case study. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9(MAR). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00023>
- Jia, X., Li, Y., Li, K., Liang, P., and Fu, X. (2019). Precuneus dysfunction in Parkinson’s disease with mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00427>
- Johnson, M. H., Halit, H., Grice, S. J., and Karmiloff-Smith, A. (2002). Neuroimaging of typical and atypical development: a perspective from multiple levels of analysis. *Development and Psychopathology*, 14(3), 521–536. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12349872>
- Jolles, D., Ashkenazi, S., Kochalka, J., Evans, T., Richardson, J., Rosenberg-Lee, M., ... Menon, V. (2016). Parietal hyper-connectivity, aberrant brain organization, and circuit-based biomarkers in children with mathematical disabilities. *Developmental Science*, 19(4), 613–631. <https://doi.org/10.1111/desc.12399>

- Jolles, D., Supekar, K., Richardson, J., Tenison, C., Ashkenazi, S., Rosenberg-Lee, M., ... Menon, V. (2016). Reconfiguration of parietal circuits with cognitive tutoring in elementary school children. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *83*, 231–245. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.08.004>
- Jordan, K. E., and Brannon, E. M. (2006). A common representational system governed by Weber's law: Nonverbal numerical similarity judgments in 6-year-olds and rhesus macaques. *Journal of Experimental Child Psychology*, *95*(3), 215–229. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2006.05.004>
- Jordan, N. C., Hanich, L. B., and Kaplan, D. (2003). Arithmetic fact mastery in young children: a longitudinal investigation. *Journal of Experimental Child Psychology*, *85*(2), 103–119. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12799164>
- Kadosh, R. C., Bien, N., and Sack, A. T. (2012). Automatic and intentional number processing both rely on intact right parietal cortex: A combined fMRI and neuronavigated TMS study. *Frontiers in Human Neuroscience*, (FEBRUARY 2012). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00002>
- Kardec Barros, A., Carlos Príncipe, J., and Erdogmus, D. (2007). Independent Component Analysis and Blind Source Separation. *Signal Processing*, *87*(8), 1817–1818. <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2007.03.013>
- Kaufmann, L., Koppelstaetter, F., Delazer, M., Siedentopf, C., Rhomberg, P., Golaszewski, S., ... Ischebeck, A. (2005). Neural correlates of distance and congruity effects in a numerical Stroop task: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *25*(3), 888–898. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.041>
- Kaufmann, L., and Nuerk, H. C. (2008). Basic number processing deficits in ADHD: A broad examination of elementary and complex number processing skills in 9- to 12-year-old children with ADHD-C. *Developmental Science*, *11*(5), 692–699. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00718.x>
- Kaufmann, L., Vogel, S. E., Starke, M., Kremser, C., Schocke, M., and Wood, G. (2009). Developmental dyscalculia: Compensatory mechanisms in left intraparietal regions in response to nonsymbolic magnitudes. *Behavioral and Brain Functions*, *5*. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-35>
- Kaufmann, L., and Von Aster, M. (2012). Diagnostik und intervention bei rechenstörung. *Deutsches Arzteblatt International*, *109*(45), 767–778. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0767>
- Kaufmann, L., Wood, G., Rubinsten, O., and Henik, A. (2011). Meta-analyses of developmental fMRI studies investigating typical and atypical trajectories of number processing and calculation. *Developmental Neuropsychology*, *36*(6), 763–787. <https://doi.org/10.1080/87565641.2010.549884>

- Kavale, K. (1981). The relationship between auditory perceptual skills and reading ability: a meta-analysis. *Journal of Learning Disabilities*, 14(9), 539–546. <https://doi.org/10.1177/002221948101400910>
- Kawagoe, T., Onoda, K., and Yamaguchi, S. (2019). Subjective memory complaints are associated with altered resting-state functional connectivity but not structural atrophy. *NeuroImage: Clinical*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101675>
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., and Carter, C. S. (2004). Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control. *Science*, 303(5660), 1023–1026. <https://doi.org/10.1126/science.1089910>
- Kitzbichler, M. G., Henson, R. N. A., Smith, M. L., Nathan, P. J., and Bullmore, E. T. (2011). Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. *Journal of Neuroscience*, 31(22), 8259–8270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0440-11.2011>
- Knopik, V. S., Alarcón, M., and DeFries, J. C. (1997). Comorbidity of mathematics and reading deficits: Evidence for a genetic etiology. *Behavior Genetics*, 27(5), 447–453. <https://doi.org/10.1023/A:1025622400239>
- Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., and Grafman, J. (2009). Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14980–14986. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3706-09.2009>
- Kosc, L. (1974). Developmental Dyscalculia. *Journal of Learning Disabilities*, 7(3), 164–177. <https://doi.org/10.1177/002221947400700309>
- Kovas, Y., Haworth, C. M. A., Harlaar, N., Petrill, S. A., Dale, P. S., and Plomin, R. (2007). Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48(9), 914–922. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01748..x>
- Koyama, M. S., Di Martino, A., Kelly, C., Jutagir, D. R., Sunshine, J., Schwartz, S. J., ... Milham, M. P. (2013). Cortical signatures of dyslexia and remediation: an intrinsic functional connectivity approach. *PloS One*, 8(2), e55454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055454>
- Koyama, M. S., Di Martino, A., Zuo, X.-N., Kelly, C., Mennes, M., Jutagir, D. R., ... Milham, M. P. (2011). Resting-state functional connectivity indexes reading competence in children and adults. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(23), 8617–8624. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4865-10.2011>

- Koyama, M. S., Kelly, C., Shehzad, Z., Penesetti, D., Castellanos, F. X., and Milham, M. P. (2010). Reading networks at rest. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20(11), 2549–2559. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq005>
- Krafnick, A. J., Lynn Flowers, D., Luetje, M. M., Napoliello, E. M., and Eden, G. F. (2014). An investigation into the origin of anatomical differences in dyslexia. *Journal of Neuroscience*, 34(3), 901–908. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2092-13.2013>
- Kronbichler, M., Wimmer, H., Staffen, W., Hutzler, F., Mair, A., and Ladurner, G. (2008). Developmental dyslexia: gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Human Brain Mapping*, 29(5), 613–625. <https://doi.org/10.1002/hbm.20425>
- Kucian, K., Ashkenazi, S. S. chwise., Hänggi, J., Rotzer, S., Jäncke, L., Martin, E., and von Aster, M. (2014). Developmental dyscalculia: a dysconnection syndrome? *Brain Structure and Function*, 219(5), 1721–1733. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0597-4>
- Kucian, K., Loenneker, T., Dietrich, T., Dosch, M., Martin, E., and von Aster, M. (2006). Impaired neural networks for approximate calculation in dyscalculic children: a functional MRI study. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 2, 31. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-2-31>
- Kucian, K., Loenneker, T., Martin, E., and von Aster, M. (2011). Non-symbolic numerical distance effect in children with and without developmental dyscalculia: a parametric fMRI study. *Developmental Neuropsychology*, 36(6), 741–762. <https://doi.org/10.1080/87565641.2010.549867>
- Kucian, K., and von Aster, M. (2015). Developmental dyscalculia. *European Journal of Pediatrics*, 174(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2455-7>
- Kucyi, A., and Davis, K. D. (2014). Dynamic functional connectivity of the default mode network tracks daydreaming. *NeuroImage*, 100, 471–480. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.044>
- Kucyi, A., Salomons, T. V., and Davis, K. D. (2013). Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(46), 18692–18697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312902110>
- Kussmaul, A. (1877). Die Störungen der Sprache. Versuch einer Pathologie der Sprache. Retrieved October 30, 2019, from: <https://archive.org/details/diestrungender00kuss/page/n10>
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., ... Rosen, B. R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(12), 5675–5679.

<https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5675>

Landerl, K., Göbel, S. M., and Moll, K. (2013, June). Core deficit and individual manifestations of developmental dyscalculia (DD): The role of comorbidity. *Trends in Neuroscience and Education*, Vol. 2, pp. 38–42.

<https://doi.org/10.1016/j.tine.2013.06.002>

Lang, P. J., Bradley, M. M., Cuthbert, and, Greenwald, M., Dhman, A., Vaid, D., ... Hayden, S. (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. In *International Affective Picture System (IAPS)*.

Leech, R., Braga, R., and Sharp, D. J. (2012). Echoes of the brain within the posterior cingulate cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(1), 215–222. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3689-11.2012>

Leech, R., and Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, Vol. 137, pp. 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>

Levy, D. L., Lajonchere, C. M., Drogusker, B., Min, D., Lee, S., Tartaglino, A., ... Mendell, N. R. (2000). Quantitative characterization of eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 42(3), 171–185.

[https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00122-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00122-x)

Lewis, C., Hitch, G. J., and Walker, P. (1994). The Prevalence of Specific Arithmetic Difficulties and Specific Reading Difficulties in 9- to 10-year-old Boys and Girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(2), 283–292.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01162.x>

Li, S. J., Li, Z., Wu, G., Zhang, M. J., Franczak, M., and Antuono, P. G. (2002). Alzheimer disease: Evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology*, 225(1), 253–259. <https://doi.org/10.1148/radiol.2251011301>

Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., and Hao, Y. (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroReport*, 17(2), 209–213.

<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000198434.06518.b8>

Light, J. G., and DeFries, J. C. (1995). Comorbidity of reading and mathematics disabilities: genetic and environmental etiologies. *Journal of Learning Disabilities*, 28(2), 96–106. <https://doi.org/10.1177/002221949502800204>

Lin, P., Yang, Y., Gao, J., De Pisapia, N., Ge, S., Wang, X., ... Niu, C. (2017). Dynamic Default Mode Network across Different Brain States. *Scientific Reports*, 7, 46088.

<https://doi.org/10.1038/srep46088>

- Lindquist, M. A., Meng Loh, J., Atlas, L. Y., and Wager, T. D. (2009). Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage*, 45(1 Suppl). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.065>
- Linkersdörfer, J., Lonnemann, J., Lindberg, S., Hasselhorn, M., and Fiebach, C. J. (2012). Grey matter alterations co-localize with functional abnormalities in developmental dyslexia: An ALE meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043122>
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., and Galaburda, A. M. (1993). Erratum: Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (September 15, 1991) 88:18 (7943-7947)). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 90, p. 2556. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.6.2556e>
- Long, X. Y., Zuo, X. N., Kiviniemi, V., Yang, Y., Zou, Q. H., Zhu, C. Z., ... Zang, Y. F. (2008). Default mode network as revealed with multiple methods for resting-state functional MRI analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 171(2), 349–355. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.03.021>
- Lovegrove, W. J., Bowling, A., Badcock, D., and Blackwood, M. (1980). Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science (New York, N.Y.)*, 210(4468), 439–440. <https://doi.org/10.1126/science.7433985>
- Lowe, A. D., and Campbell, R. A. (1965). Temporal discrimination in aphasoid and normal children. *Journal of Speech and Hearing Research*, 8(3), 313–314. <https://doi.org/10.1044/jshr.0803.313>
- Lowe, M. J., Dzemidzic, M., Lurito, J. T., Mathews, V. P., and Phillips, M. D. (2000). Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *NeuroImage*, 12(5), 582–587. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0654>
- Lowe, M. J. (2010, December). A historical perspective on the evolution of resting-state functional connectivity with MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, Vol. 23, pp. 279–288. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0230-y>
- Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M. E., Stein, E. A., and Yang, Y. (2012). Rat brains also have a default mode network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(10), 3979–3984. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200506109>
- Lu, J., Yang, Q. X., Zhang, H., Eslinger, P. J., Zhang, X., Wu, S., ... Karunanayaka, P. R. (2019). Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease. *Brain and Behavior*, 9(7), e01296. <https://doi.org/10.1002/brb3.1296>

- Lundstrom, B. N., Ingvar, M., and Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *NeuroImage*, 27(4), 824–834. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.008>
- Ma, L., Wang, B., Chen, X., and Xiong, J. (2007). Detecting functional connectivity in the resting brain: a comparison between ICA and CCA. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(1), 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.09.032>
- Ma, Y., Koyama, M. S., Milham, M. P., Castellanos, F. X., Quinn, B. T., Pardoe, H., ... Blackmon, K. (2015). Cortical thickness abnormalities associated with dyslexia, independent of remediation status. *NeuroImage. Clinical*, 7, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.005>
- MacDonald, K. B. (2008). Effortful Control, Explicit Processing, and the Regulation of Human Evolved Predispositions. *Psychological Review*, 115(4), 1012–1031. <https://doi.org/10.1037/a0013327>
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., and Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people: The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667–676. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00108-7)
- Maisog, J. M., Einbinder, E. R., Flowers, D. L., Turkeltaub, P. E., and Eden, G. F. (2008). A meta-analysis of functional neuroimaging studies of dyslexia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1145, 237–259. <https://doi.org/10.1196/annals.1416.024>
- Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3). <https://doi.org/10.1088/0022-3719/10/3/004>
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., and Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13170–13175. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700668104>
- Manuscript, A., Niswender, C. M., Conn, P. J., Sommer, M. A., and Wurtz, R. H. (2010). Evaluation of the Light Sen. *J Agric Food Chem*, 38(3), 319–335. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125627.Brain>
- Margulies, D. S., Vincent, J. L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., ... Petrides, M. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(47), 20069–20074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905314106>
- María, R., Montes, E., Dolores, M., and Medina, R. (2010). *INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IMÁGENES DE RESONANCIA MÁGNETICA FUNCIONAL*.

- Martin, F., and Lovegrove, W. (1984). The effects of field size and luminance on contrast sensitivity differences between specifically reading disabled and normal children. *Neuropsychologia*, 22(1), 73–77. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(84\)90009-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(84)90009-5)
- Martin, J. D., Shipstead, Z., Harrison, T. L., Redick, T. S., Bunting, M., and Engle, R. W. (2019). The role of maintenance and disengagement in predicting reading comprehension and vocabulary learning. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*. <https://doi.org/10.1037/xlm0000705>
- Martins, I. P., Ferreira, J., and Borges, L. (1999). Acquired procedural dyscalculia associated to a left parietal lesion in a child. *Child Neuropsychology : A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 5(4), 265–273. [https://doi.org/10.1076/0929-7049\(199912\)05:04;1-R;FT265](https://doi.org/10.1076/0929-7049(199912)05:04;1-R;FT265)
- Mascalchi, M., and Vella, A. (2018). Neuroimaging Applications in Chronic Ataxias. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 143, pp. 109–162). <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.09.011>
- Mazaika, Whitfield-Gabrieli, and Reiss..., A. (2007). Artifact repair for fMRI data from high motion clinical subjects. *Annual Meeting of the ...*. Retrieved from <http://cibsr.stanford.edu/content/dam/sm/cibsr/documents/tools/methods/artrepair-software/ArtRepairHBM2007.pdf>
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 287–298. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00437-8](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00437-8)
- Mazzocco, M. M. M., and Myers, G. F. (2003). Complexities in Identifying and Defining Mathematics Learning Disability in the Primary School-Age Years. *Annals of Dyslexia*, Vol. 53, pp. 218–253. <https://doi.org/10.1007/s11881-003-0011-7>
- McCandliss, B. D., Cohen, L., and Dehaene, S. (2003). The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 293–299. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860187>
- McCaskey, U., Von Aster, M., Maurer, U., Martin, E., O’Gorman Tuura, R., and Kucian, K. (2018). Longitudinal brain development of numerical skills in typically developing children and children with developmental dyscalculia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00629>
- McCrory, E. J., Mechelli, A., Frith, U., and Price, C. J. (2005). More than words: A common neural basis for reading and naming deficits in developmental dyslexia? *Brain*, 128(2), 261–267. <https://doi.org/10.1093/brain/awh340>

- McKeefry, D. J., and Zeki, S. (1997). The position and topography of the human colour centre as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Brain : A Journal of Neurology*, 120 (Pt 1, 2229–2242. <https://doi.org/10.1093/brain/120.12.2229>
- McKeown, M. J., Jung, T. P., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S. S., Lee, T. W., and Sejnowski, T. J. (1998). Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the Stroop color-naming task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 803–810. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.803>
- McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., and Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6(3), 160–188. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1998\)6:3<160::AID-HBM5>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:3<160::AID-HBM5>3.0.CO;2-1)
- McLean, J. F., and Hitch, G. J. (1999). Working Memory Impairments in Children with Specific Arithmetic Learning Difficulties. *Journal of Experimental Child Psychology*, 74(3), 240–260. <https://doi.org/10.1006/jecp.1999.2516>
- Meiri, R., Levinson, O., and Horowitz-Kraus, T. (2019). Altered association between executive functions and reading and math fluency tasks in children with reading difficulties compared with typical readers. *Dyslexia (Chichester, England)*, 25(3), 267–283. <https://doi.org/10.1002/dys.1624>
- Mendez, M. F., Moheb, N., Desarzent, R. E., and Teng, E. H. (2018). The Progressive Acalculia Presentation of Parietal Variant Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 63(3), 941–948. <https://doi.org/10.3233/JAD-180024>
- Menon, V. (2010). Developmental cognitive neuroscience of arithmetic: Implications for learning and education. *ZDM - International Journal on Mathematics Education*, Vol. 42, pp. 515–525. <https://doi.org/10.1007/s11858-010-0242-0>
- Menon, V., by Roi Cohen Kadosh, E., and Dowker, A. (2014). *Arithmetic in the Child and Adult Brain Arithmetic in the Child and Adult Brain The Oxford Handbook of Mathematical Cognition (Forthcoming)*. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199642342.013.041>
- Menon, V., and Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, Vol. 214, pp. 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Meyer, M. L., Salimpoor, V. N., Wu, S. S., Geary, D. C., and Menon, V. (2010). Differential contribution of specific working memory components to mathematics achievement in 2nd and 3rd graders. *Learning and Individual Differences*, 20(2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2009.08.004>

- Meyler, A., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Gabrieli, J. D. E., and Just, M. A. (2008). Modifying the brain activation of poor readers during sentence comprehension with extended remedial instruction: A longitudinal study of neuroplasticity. *Neuropsychologia*, *46*(10), 2580–2592. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.012>
- Michels, L., O’Gorman, R., and Kucian, K. (2018). Functional hyperconnectivity vanishes in children with developmental dyscalculia after numerical intervention. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *30*, 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.03.005>
- Miller, E. K., Li, L., and Desimone, R. (1993). Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *13*(4), 1460–1478. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8463829>
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., and Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, *42*(1), 85–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410420114>
- Miyapuram, K. P. (2008). Introduction to fMRI: experimental design and data analysis. *Doctoral Dissertation*. Retrieved from <http://cogprints.org/6193/>
- Moeller, S., Yacoub, E., Olman, C. A., Auerbach, E., Strupp, J., Harel, N., and Uğurbil, K. (2010). Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *63*(5), 1144–1153. <https://doi.org/10.1002/mrm.22361>
- Molko, N., Cachia, A., Rivière, D., Mangin, J. F., Bruandet, M., Le Bihan, D., ... Dehaene, S. (2003). Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron*, *40*(4), 847–858. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00670-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00670-6)
- Moll, K., Göbel, S. M., Gooch, D., Landerl, K., and Snowling, M. J. (n.d.). Cognitive Risk Factors for Specific Learning Disorder: Processing Speed, Temporal Processing, and Working Memory. *Journal of Learning Disabilities*, *49*(3), 272–281. <https://doi.org/10.1177/0022219414547221>
- Moreau, D., Wiebels, K., Wilson, A. J., and Waldie, K. E. (2019). Volumetric and surface characteristics of gray matter in adult dyslexia and dyscalculia. *Neuropsychologia*, *127*, 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.002>
- Moreau, D., Wilson, A. J., McKay, N. S., Nihill, K., and Waldie, K. E. (2018). No evidence for systematic white matter correlates of dyslexia and dyscalculia. *NeuroImage. Clinical*, *18*, 356–366. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.004>

- Morken, F., Helland, T., Hugdahl, K., and Specht, K. (2014). Children with dyslexia show cortical hyperactivation in response to increasing literacy processing demands. *Frontiers in Psychology, 5*(DEC). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01491>
- Morris, R. D., Shaywitz, S. E., Shankweiler, D. P., Katz, L., Stuebing, K. K., Fletcher, J. M., ... Shaywitz, B. A. (1998). Subtypes of Reading Disability: Variability Around a Phonological Core. *Journal of Educational Psychology, 90*(3), 347–373. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.90.3.347>
- Morsanyi, K., van Bers, B. M. C. W., McCormack, T., and McGourty, J. (2018). The prevalence of specific learning disorder in mathematics and comorbidity with other developmental disorders in primary school-age children. *British Journal of Psychology, 109*(4), 917–940. <https://doi.org/10.1111/bjop.12322>
- Muller, A. M., and Virji-Babul, N. (2018). Stuck in a State of Inattention? Functional Hyperconnectivity as an Indicator of Disturbed Intrinsic Brain Dynamics in Adolescents With Concussion: A Pilot Study. *ASN Neuro, 10*. <https://doi.org/10.1177/1759091417753802>
- Mussolin, C., De Volder, A., Grandin, C., Schlögel, X., Nassogne, M. C., and Noël, M. P. (2010). Neural correlates of symbolic number comparison in developmental dyscalculia. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(5), 860–874. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21237>
- Mussolin, C., Mejias, S., and Noël, M.-P. (2010). Symbolic and nonsymbolic number comparison in children with and without dyscalculia. *Cognition, 115*(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2009.10.006>
- Nemmi, F., Helander, E., Helenius, O., Almeida, R., Hassler, M., Räsänen, P., and Klingberg, T. (2016). Behavior and neuroimaging at baseline predict individual response to combined mathematical and working memory training in children. *Developmental Cognitive Neuroscience, 20*, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.06.004>
- NEUREKALAB. (2015). Neurekalab - Investigación. Retrieved October 23, 2019, from <https://www.neurekalab.es/es/recerca.html>
- Niazy, R. K., Xie, J., Miller, K., Beckmann, C. F., and Smith, S. M. (2011). Spectral characteristics of resting state networks. In *Progress in Brain Research* (Vol. 193, pp. 259–276). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53839-0.00017-X>
- Nicolson, R. I., and Fawcett, A. J. (1990). Automaticity: a new framework for dyslexia research? *Cognition, 35*(2), 159–182. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2354611>
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J., and Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences, 24*(9), 508–511.

[https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01896-8](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01896-8)

- Nieder, A., Freedman, D. J., and Miller, E. K. (2002). Representation of the quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *297*(5587), 1708–1711. <https://doi.org/10.1126/science.1072493>
- Nieder, A., and Miller, E. K. (2004). A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(19), 7457–7462. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402239101>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., and Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *12*(2), 241–268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Norman, K. A., Polyn, S. M., Detre, G. J., and Haxby, J. V. (2006, September). Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 10, pp. 424–430. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.005>
- Odegard, T. N., Ring, J., Smith, S., Biggan, J., and Black, J. (2008). Differentiating the neural response to intervention in children with developmental dyslexia. *Annals of Dyslexia*, *58*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11881-008-0014-5>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., and Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., and Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*(13), 5951–5955. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.5951>
- Oh, A., Duerden, E. G., and Pang, E. W. (2014). The role of the insula in speech and language processing. *Brain and Language*, *135*, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.06.003>
- Olulade, O. A., Flowers, D. L., Napoliello, E. M., and Eden, G. F. (2015). Dyslexic children lack word selectivity gradients in occipito-temporal and inferior frontal cortex. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 742–754. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.013>
- Ongür, D., and Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(3), 206–219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>

- Ordidge, R. J., and Mansfield, P. (1981). Rapid biomedical imaging by NMR. *British Journal of Radiology*, 54(646), 850–855. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-54-646-850>
- Otti, A., Guendel, H., Henningsen, P., Zimmer, C., Wohlschlaeger, A. M., and Noll-Hussong, M. (2013). Functional network connectivity of pain-related resting state networks in somatoform pain disorder: An exploratory fMRI study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(1), 57–65. <https://doi.org/10.1503/jpn.110187>
- Owen, C. A. (1978). Animal models of human diseases. *Mayo Clinic Proceedings*, 53(3), 195–196. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/304951>
- Park, Y. H., Cha, J., Bourakova, V., and Lee, J. M. (2019). Frequency specific contribution of intrinsic connectivity networks to the integration in brain networks. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40699-z>
- Passolunghi, M. C., and Lanfranchi, S. (2012). Domain-specific and domain-general precursors of mathematical achievement: A longitudinal study from kindergarten to first grade. *British Journal of Educational Psychology*, 82(1), 42–63. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8279.2011.02039.x>
- Passolunghi, M. C., and Siegel, L. S. (2004). Working memory and access to numerical information in children with disability in mathematics. *Journal of Experimental Child Psychology*, 88(4), 348–367. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2004.04.002>
- Pasternak, T., and Greenlee, M. W. (2005, February). Working memory in primate sensory systems. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 6, pp. 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrn1603>
- Patel, A. X., Kundu, P., Rubinov, M., Jones, P. S., Vértes, P. E., Ersche, K. D., ... Bullmore, E. T. (2014). A wavelet method for modeling and despiking motion artifacts from resting-state fMRI time series. *NeuroImage*, 95, 287–304. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.012>
- Paulesu, E., Démonet, J. F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., ... Frith, U. (2001). Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5511), 2165–2167. <https://doi.org/10.1126/science.1057179>
- Paulesu, E., Danelli, L., and Berlinger, M. (2014). Reading the dyslexic brain: multiple dysfunctional routes revealed by a new meta-analysis of PET and fMRI activation studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 830. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00830>
- Pauling, L., and Coryell, C. D. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 22(4), 210–216. <https://doi.org/10.1073/pnas.22.4.210>

- Pavlidis, G. T. (1981). Do eye movements hold the key to dyslexia? *Neuropsychologia*, *19*(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(81\)90044-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(81)90044-0)
- Peard, R. (2010). Dyscalculia: What is its prevalence? Research evidence from case studies. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, *8*, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2010.12.015>
- Pearson, J. M., Heilbronner, S. R., Barack, D. L., Hayden, B. Y., and Platt, M. L. (2011, April). Posterior cingulate cortex: Adapting behavior to a changing world. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 15, pp. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.02.002>
- Pennington, B. F. (2006). From single to multiple deficit models of developmental disorders. *Cognition*, *101*(2), 385–413. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2006.04.008>
- Peters, L., Bulthé, J., Daniels, N., Op de Beeck, H., and De Smedt, B. (2018). Dyscalculia and dyslexia: Different behavioral, yet similar brain activity profiles during arithmetic. *NeuroImage. Clinical*, *18*, 663–674. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.003>
- Peters, L., and De Smedt, B. (2018). Arithmetic in the developing brain: A review of brain imaging studies. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *30*, 265–279. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.05.002>
- Petersen, S. E., and Dubis, J. W. (2012, August 15). The mixed block/event-related design. *NeuroImage*, Vol. 62, pp. 1177–1184. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.084>
- Peterson, R. L., and Pennington, B. F. (2012). Developmental dyslexia. *Lancet (London, England)*, *379*(9830), 1997–2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60198-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60198-6)
- Petrides, M., and Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *The European Journal of Neuroscience*, *11*(3), 1011–1036. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x>
- Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., Le Bihan, D., and Dehaene, S. (2004). Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. *Neuron*, *44*(3), 547–555. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.014>
- Piazza, M., Pinel, P., Le Bihan, D., and Dehaene, S. (2007). A Magnitude Code Common to Numerosities and Number Symbols in Human Intraparietal Cortex. *Neuron*, *53*(2), 293–305. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.022>

- Pinel, P., Dehaene, S., Rivière, D., and LeBihan, D. (2001). Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *NeuroImage*, *14*(5), 1013–1026. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0913>
- Pinel, P., Le Clec'H, G., van de Moortele, P. F., Naccache, L., Le Bihan, D., and Dehaene, S. (1999). Event-related fMRI analysis of the cerebral circuit for number comparison. *Neuroreport*, *10*(7), 1473–1479. <https://doi.org/10.1097/00001756-199905140-00015>
- Politis, M. (2018). Imaging in movement disorders: imaging applications in non-parkinsonian and other movement disorders. (pp. 381-408). *Elsevier academic press inc.*
- Popa, D., Popescu, A. T., and Paré, D. (2009). Contrasting activity profile of two distributed cortical networks as a function of attentional demands. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(4), 1191–1201. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4867-08.2009>
- Postle, B., Jolicoeur, P., Lefebvre, C., and Martinez-Trujillo, J. (2015). *Mechanisms of Sensory Working Memory: Attention and Performance XXV.*
- Prado, J., Mutreja, R., Zhang, H., Mehta, R., Desroches, A. S., Minas, J. E., and Booth, J. R. (2011). Distinct representations of subtraction and multiplication in the neural systems for numerosity and language. *Human Brain Mapping*, *32*(11), 1932–1947. <https://doi.org/10.1002/hbm.21159>
- Price, C. J., Moore, C. J., and Frackowiak, R. S. (1996). The effect of varying stimulus rate and duration on brain activity during reading. *NeuroImage*, *3*(1), 40–52. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0005>
- Price, C. J., Wise, R. J., Watson, J. D., Patterson, K., Howard, D., and Frackowiak, R. S. (1994). Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. *Brain : A Journal of Neurology*, *117*. Pt 6, 1255–1269. <https://doi.org/10.1093/brain/117.6.1255>
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, *62*(2), 816–847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Price, C. J., and Mechelli, A. (2005). Reading and reading disturbance. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.003>
- Price, G. R., and Ansari, D. (2013). *Developmental dyscalculia.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00025-7>

- Price, G. R., Holloway, I., Räsänen, P., Vesterinen, M., and Ansari, D. (2007, December 18). Impaired parietal magnitude processing in developmental dyscalculia. *Current Biology*, Vol. 17. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.10.013>
- Price, G. R., Yeo, D. J., Wilkey, E. D., and Cutting, L. E. (2018). Prospective relations between resting-state connectivity of parietal subdivisions and arithmetic competence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.02.006>
- Pugh, K. R., Mencl, W. E., Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Fulbright, R. K., Constable, R. T., ... Gore, J. C. (2000). The angular gyrus in developmental dyslexia: Task-specific differences in functional connectivity within posterior cortex. *Psychological Science*, 11(1), 51–55. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00214>
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., and Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid [7]. *Physical Review*, Vol. 69, pp. 37–38. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37>
- Qian, Y., Bi, Y., Wang, X., Zhang, Y.-W., and Bi, H.-Y. (2016). Visual dorsal stream is associated with Chinese reading skills: A resting-state fMRI study. *Brain and Language*, 160, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.07.007>
- Qin, S., Young, C. B., Duan, X., Chen, T., Supekar, K., and Menon, V. (2014). Amygdala subregional structure and intrinsic functional connectivity predicts individual differences in anxiety during early childhood. *Biological Psychiatry*, 75(11), 892–900. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.006>
- Rabi, I. I., Zacharias, J. R., Millman, S., and Kusch, P. (n.d.). Milestones in magnetic resonance: “a new method of measuring nuclear magnetic moment” . 1938. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 2(2), 131–133. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880020203>
- Raddatz, J., Kuhn, J.-T., Holling, H., Moll, K., and Dobel, C. (n.d.). Comorbidity of Arithmetic and Reading Disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 50(3), 298–308. <https://doi.org/10.1177/0022219415620899>
- Raghubar, K. P., and Barnes, M. A. (2017, February 17). Early numeracy skills in preschool-aged children: a review of neurocognitive findings and implications for assessment and intervention. *Clinical Neuropsychologist*, Vol. 31, pp. 329–351. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1259387>
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connectivity*, 1(1), 3–12. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0019>
- Raichle, M. E. (2015). The Brain’s Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>

- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., and Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raizada, R. D. S., Tsao, F. M., Liu, H. M., Holloway, I. D., Ansari, D., and Kuhl, P. K. (2010). Linking brain-wide multivoxel activation patterns to behaviour: Examples from language and math. *NeuroImage*, *51*(1), 462–471. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.080>
- Ramsey, N. F. (1999). Early History of Magnetic Resonance. *Physics in Perspective*, Vol. 1, pp. 123–135. <https://doi.org/10.1007/s000160050012>
- Ramus, F., Pidgeon, E., and Frith, U. (2003). The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *44*(5), 712–722. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00157>
- Rapin, I. (2016, August 1). Dyscalculia and the Calculating Brain. *Pediatric Neurology*, Vol. 61, pp. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.007>
- Remes, J. J., Starck, T., Nikkinen, J., Ollila, E., Beckmann, C. F., Tervonen, O., ... Silven, O. (2011). Effects of repeatability measures on results of fMRI sICA: a study on simulated and real resting-state effects. *NeuroImage*, *56*(2), 554–569. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.268>
- Richards, T. L., and Berninger, V. W. (2008). Abnormal fMRI Connectivity in Children with Dyslexia During a Phoneme Task: Before But Not After Treatment . *Journal of Neurolinguistics*, *21*(4), 294–304. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2007.07.002>
- Richlan, F. (2012, May 1). Developmental dyslexia: Dysfunction of a left hemisphere reading network. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00120>
- Richlan, F., Kronbichler, M., and Wimmer, H. (2013). Structural abnormalities in the dyslexic brain: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 3055–3065. <https://doi.org/10.1002/hbm.22127>
- Richlan, F., Kronbichler, M., and Wimmer, H. (2011). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *NeuroImage*, *56*(3), 1735–1742. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.040>
- Rimrodt, S. L., and Lipkin, P. H. (2011). Learning disabilities and school failure. *Pediatrics in Review*, *32*(8), 315–324. <https://doi.org/10.1542/pir.32-8-315>

- Ripellino, P., Terazzi, E., Mittino, D., and Cantello, R. (2013). Clinical presentation of left angular gyrus ischaemic lesion: Finger agnosia, acalculia, agraphia, left-right disorientation and episodic autoscopia. *BMJ Case Reports*.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009332>
- Rivera, S. M., Reiss, A. L., Eckert, M. A., and Menon, V. (2005). Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *15*(11), 1779–1790.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhi055>
- Rosazza, C., Minati, L., Ghielmetti, F., Mandelli, M. L., and Bruzzone, M. G. (2012). Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *33*(1), 180–187.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A2733>
- Rosazza, C., and Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *32*(5), 773–785. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>
- Roşca, E. C. (2009). Arithmetic procedural knowledge: A cortico-subcortical circuit. *Brain Research*, *1302*, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.033>
- Rosenberg-Lee, M., Ashkenazi, S., Chen, T., Young, C. B., Geary, D. C., and Menon, V. (2015). Brain hyper-connectivity and operation-specific deficits during arithmetic problem solving in children with developmental dyscalculia. *Developmental Science*, *18*(3), 351–372. <https://doi.org/10.1111/desc.12216>
- Rosenberg-Lee, M., Barth, M., and Menon, V. (2011). What difference does a year of schooling make?. Maturation of brain response and connectivity between 2nd and 3rd grades during arithmetic problem solving. *NeuroImage*, *57*(3), 796–808.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.013>
- Rosselli, M., Matute, E., Pinto, N., and Ardila, A. (2006). Memory abilities in children with subtypes of dyscalculia. *Developmental Neuropsychology*, *30*(3), 801–818.
https://doi.org/10.1207/s15326942dn3003_3
- Rotzer, S., Kucian, K., Martin, E., von Aster, M., Klaver, P., and Loenneker, T. (2008). Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia. *NeuroImage*, *39*(1), 417–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.045>
- Rotzer, S., Loenneker, T., Kucian, K., Martin, E., Klaver, P., and von Aster, M. (2009). Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. *Neuropsychologia*, *47*(13), 2859–2865.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.009>

- Rousselet, G. A., and Pernet, C. R. (2012). Improving standards in brain-behavior correlation analyses. *Frontiers in Human Neuroscience*, (MAY 2012).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00119>
- Roy, C. S., and Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11(1–2), 85–158.17.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1890.sp000321>
- Rubinov, M., and Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rubinsten, O., and Henik, A. (2009). Developmental dyscalculia: heterogeneity might not mean different mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(2), 92–99.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.11.002>
- Rudebeck, P. H., Walton, M. E., Smyth, A. N., Bannerman, D. M., and Rushworth, M. F. S. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nature Neuroscience*, 9(9), 1161–1168. <https://doi.org/10.1038/nn1756>
- Rzedzian, R., Chapman, B., Mansfield, P., Coupland, R. E., Doyle, M., Chrispin, A., ... Small, P. (1983). Real-time nuclear magnetic resonance clinical imaging in paediatrics. *Lancet (London, England)*, 2(8362), 1281–1282. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)91153-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91153-4)
- Sakata, H., and Taira, M. (1994). Parietal control of hand action. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(6), 847–856. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90133-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90133-3)
- Salvador, R., Suckling, J., Schwarzbauer, C., and Bullmore, E. (2005). Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1457), 937–946. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1645>
- Sandak, R., Mencl, W. E., Frost, S. J., Rueckl, J. G., Katz, L., Moore, D. L., ... Pugh, K. R. (2004). The neurobiology of adaptive learning in reading: a contrast of different training conditions. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 4(1), 67–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15259890>
- Sandrone, S., Bacigaluppi, M., Galloni, M. R., Cappa, S. F., Moro, A., Catani, M., ... Martino, G. (2014). Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manuscripts come to light. *Brain*, 137(2), 621–633.
<https://doi.org/10.1093/brain/awt091>
- Sauvage, C., De Greef, N., Manto, M., Jissendi, P., Nioche, C., and Habas, C. (2015). Reorganization of large-scale cognitive networks during automation of imagination of a complex sequential movement. *Journal of Neuroradiology*, 42(2), 115–125.
<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2014.04.001>

- Schacter, D. L., Addis, D. R., Hassabis, D., Martin, V. C., Spreng, R. N., and Szpunar, K. K. (2012). The future of memory: remembering, imagining, and the brain. *Neuron*, 76(4), 677–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.001>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., Roberts, K. N., Ikonomic, M. D., and Mufson, E. J. (2013). Synapse stability in the precuneus early in the progression of alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(3), 599–609. <https://doi.org/10.3233/JAD-122353>
- Schmidt, S. A., Akrofi, K., Carpenter-Thompson, J. R., and Husain, F. T. (2013). Default Mode, Dorsal Attention and Auditory Resting State Networks Exhibit Differential Functional Connectivity in Tinnitus and Hearing Loss. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076488>
- Schmiedeler, S., and Schneider, W. (2014). Attention-Deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the early years: Diagnostic issues and educational relevance. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 19(3), 460–475. <https://doi.org/10.1177/1359104513489979>
- Schurz, M., Wimmer, H., Richlan, F., Ludersdorfer, P., Klackl, J., and Kronbichler, M. (2015). Resting-state and task-based functional brain connectivity in developmental dyslexia. *Cerebral Cortex*, 25(10), 3502–3514. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu184>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Seitzman, B. A., Snyder, A. Z., Leuthardt, E. C., and Shimony, J. S. (2019). The State of Resting State Networks. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 28(4), 189–196. <https://doi.org/10.1097/rmr.0000000000000214>
- Sepulcre, J., Liu, H., Talukdar, T., Martincorena, I., Thomas Yeo, B. T., and Buckner, R. L. (2010). The organization of local and distant functional connectivity in the human brain. *PLoS Computational Biology*, 6(6), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000808>
- Serrano, C., Martelli, M., Harris, P., Tufro, G., Ranalli, C., Taragano, F., ... Allegri, R. F. (n.d.). [Primary progressive aphasia: its clinical variability: an analysis of 15 cases]. *Revista de Neurologia*, 41(9), 527–533. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254859>
- Shalev, R. S., Auerbach, J., Manor, O., and Gross-Tsur, V. (2000). Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9 Suppl 2, II58-64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11138905>

- Shankweiler, D., and et, al. (1979). The speech code and learning to read. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 5(6), 531–545.
<https://doi.org/10.1037/0278-7393.5.6.531>
- Shannon, B. J., Dosenbach, R. A., Su, Y., Vlessenko, A. G., Larson-Prior, L. J., Nolan, T. S., ... Raichle, M. E. (2013). Morning-evening variation in human brain metabolism and memory circuits. *Journal of Neurophysiology*, 109(5), 1444–1456.
<https://doi.org/10.1152/jn.00651.2012>
- Shannon, B. J., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Fair, D. A., Mills, K. L., Zhang, D., ... Kiehl, K. A. (2011). Premotor functional connectivity predicts impulsivity in juvenile offenders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(27), 11241–11245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108241108>
- Shannon, B. J. (2007). Functional anatomic studies of memory retrieval and the default mode. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 67, p. 5591. Retrieved from:
https://www.researchgate.net/publication/35179593_Functional_anatomic_studies_of_memory_retrieval_and_the_default_mode
- Shapleske, J., Rossell, S. L., Woodruff, P. W., and David, A. S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 29(1), 26–49. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9974150>
- Sharp, D. J., Beckmann, C. F., Greenwood, R., Kinnunen, K. M., Bonnelle, V., De Boissezon, X., ... Leech, R. (2011). Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain : A Journal of Neurology*, 134(Pt 8), 2233–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awr175>
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., ... Gore, J. C. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52(2), 101–110.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01365-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01365-3)
- Shaywitz, S. E., Fletcher, J. M., Holahan, J. M., Shneider, A. E., Marchione, K. E., Stuebing, K. K., ... Shaywitz, B. A. (1999). Persistence of dyslexia: the Connecticut Longitudinal Study at adolescence. *Pediatrics*, 104(6), 1351–1359.
<https://doi.org/10.1542/peds.104.6.1351>
- Shaywitz, S. E., and Shaywitz, B. A. (2003). The science of reading and dyslexia. *Journal of AAPOS*, 7(3), 158–166. [https://doi.org/10.1016/S1091-8531\(03\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S1091-8531(03)00002-8)
- Shaywitz, S. E., and Shaywitz, B. A. (2008). Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Development and Psychopathology*, 20(4), 1329–1349.
<https://doi.org/10.1017/S0954579408000631>

- Shmueli, K., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Horovitz, S. G., Fukunaga, M., Jansma, J. M., and Duyn, J. H. (2007). Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *NeuroImage*, *38*(2), 306–320. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.037>
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(5), 648–663. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>
- Shulman, G. L., Corbetta, M., Fiez, J. A., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. (1997). Searching for activations that generalize over tasks. *Human Brain Mapping*, *5*(4), 317–322. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:4<317::AID-HBM19>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<317::AID-HBM19>3.0.CO;2-A)
- Siegel, L. S., and Ryan, E. B. (1989). The Development of Working Memory in Normally Achieving and Subtypes of Learning Disabled Children. *Child Development*, *60*(4), 973. <https://doi.org/10.2307/1131037>
- Simó, M., Rifà-Ros, X., Vaquero, L., Ripollés, P., Cayuela, N., Jové, J., ... Rodríguez-Fornells, A. (2018). Brain functional connectivity in lung cancer population: an exploratory study. *Brain Imaging and Behavior*, *12*(2), 369–382. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9697-8>
- Simos, P. G., Breier, J. I., Fletcher, J. M., Foorman, B. R., Bergman, E., Fishbeck, K., and Papanicolaou, A. C. (2000). Brain activation profiles in dyslexic children during non-word reading: a magnetic source imaging study. *Neuroscience Letters*, *290*(1), 61–65. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01322-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01322-7)
- Simos, P. G., Fletcher, J. M., Sarkari, S., Billingsley, R. L., Denton, C., and Papanicolaou, A. C. (2007). Altering the Brain Circuits for Reading Through Intervention: A Magnetic Source Imaging Study. *Neuropsychology*, *21*(4), 485–496. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.485>
- Simos, P. G., Fletcher, J. M., Sarkari, S., Billingsley-Marshall, R., Denton, C. A., and Papanicolaou, A. C. (2007). Intensive instruction affects brain magnetic activity associated with oral word reading in children with persistent reading disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, *40*(1), 37–48. <https://doi.org/10.1177/00222194070400010301>
- Simpson, J. R., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A., and Raichle, M. E. (2001). Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 683–687. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.683>
- Simpson, J. R., Drevets, W. C., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A., and Raichle, M. E. (2001). Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During

- anticipatory anxiety. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 688–693. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.688>
- Singh, K. D., and Fawcett, I. P. (2008). Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *NeuroImage*, 41(1), 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.051>
- Siok, W. T., Perfetti, C. A., Jin, Z., and Tan, L. H. (2004). Biological abnormality of impaired reading is constrained by culture. *Nature*, 431(7004), 71–76. <https://doi.org/10.1038/nature02865>
- Smallwood, J., Gorgolewski, K. J., Golchert, J., Ruby, F. J. M., Engen, H., Baird, B., ... Margulies, D. S. (2013). The default modes of reading: modulation of posterior cingulate and medial prefrontal cortex connectivity associated with comprehension and task focus while reading. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 734. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00734>
- Smith, S. M. (2004). Overview of fMRI analysis. *The British Journal of Radiology*, 77 Spec No, S167-75. <https://doi.org/10.1259/bjr/33553595>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Snelbaker, A. J., Wilkinson, G. S., Robertson, G. J., and Glutting, J. J. (2001). Wide Range Achievement Test 3 (wrat3). In *Understanding Psychological Assessment* (pp. 259–274). https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4_13
- Snowling, M., Bishop, D. V. M., and Stothard, S. E. (2000). Is preschool language impairment a risk factor for dyslexia in adolescence? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41(5), 587–600. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00651>
- Snyder, A. Z., and Raichle, M. E. (2012). A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *NeuroImage*, 62(2), 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.044>
- Sokolowski, H. M., Fias, W., Mousa, A., and Ansari, D. (2017). Common and distinct brain regions in both parietal and frontal cortex support symbolic and nonsymbolic number processing in humans: A functional neuroimaging meta-analysis. *NeuroImage*, 146, 376–394. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.028>
- Soliman, T. M., and Glenberg, A. M. (2003). *References for Interpreting Correlation Coefficient*. 5(June), 2003. <https://doi.org/10.1037/0033->

- Soltész, F., Szucs, D., and Szucs, L. (2010). Relationships between magnitude representation, counting and memory in 4- to 7-year-old children: A developmental study. *Behavioral and Brain Functions*, 6. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-13>
- Song, I.-U., Kim, J.-S., Yoo, J.-Y., Song, H.-J., and Lee, K.-S. (2008). Cognitive dysfunctions in mild Parkinson's disease dementia: comparison with patients having mild Alzheimer's disease and normal controls. *European Neurology*, 59(1–2), 49–54. <https://doi.org/10.1159/000109261>
- Sripada, R. K., King, A. P., Garfinkel, S. N., Wang, X., Sripada, C. S., Welsh, R. C., and Liberzon, I. (2012). Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37(4), 241–249. <https://doi.org/10.1503/jpn.110069>
- Stafford, J. M., Jarrett, B. R., Miranda-Dominguez, O., Mills, B. D., Cain, N., Mihalas, S., ... Fair, D. A. (2014). Large-scale topology and the default mode network in the mouse connectome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(52), 18745–18750. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404346111>
- Stamm, J. S. (1969). Electrical stimulation of monkeys' prefrontal cortex during delayed-response performance. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67(4), 535–546. <https://doi.org/10.1037/h0027294>
- Stanescu-Cosson, R., Pinel, P., Van De Moortele, P. F., Le Bihan, D., Cohen, L., and Dehaene, S. (2000). Understanding dissociations in dyscalculia: A brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation. *Brain*, 123(11), 2240–2255. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2240>
- Stanovich, K. E., and Siegel, L. S. (1994). Phenotypic Performance Profile of Children With Reading Disabilities: A Regression-Based Test of the Phonological-Core Variable-Difference Model. *Journal of Educational Psychology*, 86(1), 24–53. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.86.1.24>
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., ... Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505(7483), 361–366. <https://doi.org/10.1038/nature12818>
- Stein, J., and Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences*, 20(4), 147–152. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(96\)01005-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(96)01005-3)
- Stein, J. (2003). Evaluation of an exercise based treatment for children with reading difficulties. *Dyslexia (Chichester, England)*, 9(2), 124–126. <https://doi.org/10.1002/dys.247>

- Stevens, W. D., Buckner, R. L., and Schacter, D. L. (2010). Correlated low-frequency BOLD fluctuations in the resting human brain are modulated by recent experience in category-preferential visual regions. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1997–2006. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp270>
- Stoitsis, J., Giannakakis, G. A., Papageorgiou, C., Nikita, K. S., Rabavilas, A., and Anagnostopoulos, D. (2008). Evidence of a posterior cingulate involvement (Brodmann area 31) in dyslexia: a study based on source localization algorithm of event-related potentials. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(3), 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.11.022>
- Supekar, K., Swigart, A. G., Tenison, C., Jolles, D. D., Rosenberg-Lee, M., Fuchs, L., and Menon, V. (2013). Neural predictors of individual differences in response to math tutoring in primary-grade school children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(20), 8230–8235. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222154110>
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Khouzam, A., Phillips, J., Gaillard, W. D., Kenworthy, L. E., ... Menon, V. (2013). Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Reports*, 5(3), 738–747. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.001>
- Swanson, H. L., Jerman, O., and Zheng, X. (2008). Growth in Working Memory and Mathematical Problem Solving in Children at Risk and Not at Risk for Serious Math Difficulties. *Journal of Educational Psychology*, 100(2), 343–379. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.100.2.343>
- Szűcs, D. (2016). Subtypes and comorbidity in mathematical learning disabilities: Multidimensional study of verbal and visual memory processes is key to understanding. In *Progress in Brain Research* (Vol. 227, pp. 277–304). <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.027>
- Szucs, D., Devine, A., Soltesz, F., Nobes, A., and Gabriel, F. (2013). Developmental dyscalculia is related to visuo-spatial memory and inhibition impairment. *Cortex*, 49(10), 2674–2688. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.06.007>
- Szucs, D., and Goswami, U. (2013, June). Developmental dyscalculia: Fresh perspectives. *Trends in Neuroscience and Education*, 2(2), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.tine.2013.06.004>
- Szűcs, D., Soltész, F., and Goswami, U. (2009). Beyond format-specificity: Is analogue magnitude really the core abstract feature of the cultural number representation? *Behavioral and Brain Sciences*, Vol. 32, pp. 352–353. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09990884>
- Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain and Language*, 9(2), 182–198.

[https://doi.org/10.1016/0093-934x\(80\)90139-x](https://doi.org/10.1016/0093-934x(80)90139-x)

- Tallal, P., Miller, S., and Fitch, R. H. (1993). Neurobiological basis of speech: a case for the preeminence of temporal processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 682, 27–47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb22957.x>
- Tang, C., Wei, Y., Zhao, J., and Nie, J. (2018). Different Developmental Pattern of Brain Activities in ADHD: A Study of Resting-State fMRI. *Developmental Neuroscience*, 40(3), 246–257. <https://doi.org/10.1159/000490289>
- Temple, E., Deutsch, G. K., Poldrack, R. A., Miller, S. L., Tallal, P., Merzenich, M. M., and Gabrieli, J. D. E. (2003). Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(5), 2860–2865. <https://doi.org/10.1073/pnas.0030098100>
- Thirion, B., Pinel, P., Tucholka, A., Roche, A., Ciuciu, P., Mangin, J.-F., and Poline, J.-B. (2007). Structural analysis of fMRI data revisited: improving the sensitivity and reliability of fMRI group studies. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(9), 1256–1269. <https://doi.org/10.1109/TMI.2007.903226>
- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Thulborn, K. R., Atkinson, I. C., Jamil, S., and Pliskin, N. H. (2019). Safety of 9.4 Tesla for Neuroimaging of Healthy and For-Cause Volunteers. *Journal of Radiology and Clinical Imaging*, 2(2), 23–033. <https://doi.org/10.26502/jrci.2644-2809011>
- Tian, L., Jiang, T., Liu, Y., Yu, C., Wang, K., Zhou, Y., ... Li, K. (2007). The relationship within and between the extrinsic and intrinsic systems indicated by resting state correlational patterns of sensory cortices. *NeuroImage*, 36(3), 684–690. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.044>
- Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., ... Zhuo, Y. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, 400(1–2), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.022>
- Torgesen, J. K., Alexander, A. W., Wagner, R. K., Rashotte, C. A., Voeller, K. K., and Conway, T. (n.d.). Intensive remedial instruction for children with severe reading disabilities: immediate and long-term outcomes from two instructional approaches. *Journal of Learning Disabilities*, 34(1), 33–58, 78. <https://doi.org/10.1177/002221940103400104>

- Toro, J., C. M. (2011). *TALE. Test de Análisis de Lecto-Escritura*. Retrieved from <http://web.teaediciones.com/TALE--TEST-DE-ANALISIS-DE-LA-LECTO-ESCRITURA.aspx>
- Toro, R., Fox, P. T., and Paus, T. (2008). Functional coactivation map of the human brain. *Cerebral Cortex*, *18*(11), 2553–2559. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn014>
- Tosto, M. G., Momi, S. K., Asherson, P., and Malki, K. (2015). A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: Current findings and future implications. *BMC Medicine*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0414-4>
- Townsend, R. E., Allen, C., Paper, S., and Ph, D. (2014). *Affect Perception in Computer Mediated Communication*. 11–12. <https://doi.org/10.1037/0033>
- Tulving, E. (2012). Episodic Memory and Autonoesis: Uniquely Human? In *The Missing Link in Cognition: Origins of self-reflective consciousness*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195161564.003.0001>
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., and Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *NeuroImage*, *16*(3 Pt 1), 765–780. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169260>
- Twait, E., Farah, R., and Horowitz-Kraus, T. (2018). Decreased functional connectivity of the salience network during narrative comprehension in children with reading difficulties: An fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, *20*, 987–992. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.10.006>
- Uddin, L. Q. (2015, December 19). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 16, pp. 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uddin, L. Q., Kelly, A. M. C., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., and Milham, M. P. (2009). Functional Connectivity of Default Mode Network Components: Correlation, Anticorrelation, and Causality. *Human Brain Mapping*, *30*(2), 625–637. <https://doi.org/10.1002/hbm.20531>
- Uddin, L. Q., Kinnison, J., Pessoa, L., and Anderson, M. L. (2014). Beyond the tripartite cognition-emotion-interoception model of the human insular cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(1), 16–27. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00462
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D. A., Greicius, M. D., and Menon, V. (2010). Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *20*(11), 2636–2646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq011>

- Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., ... Menon, V. (2013). Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 869–879. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.104>
- van Buuren, M., Gladwin, T. E., Zandbelt, B. B., van den Heuvel, M., Ramsey, N. F., Kahn, R. S., and Vink, M. (2009). Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. *Human Brain Mapping*, *30*(9), 3031–3042. <https://doi.org/10.1002/hbm.20729>
- Van De Ven, V. G., Formisano, E., Prvulovic, D., Roeder, C. H., and Linden, D. E. J. (2004). Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Human Brain Mapping*, *22*(3), 165–178. <https://doi.org/10.1002/hbm.20022>
- Van Den Heuvel, M. P., and Pol, H. E. H. (2011). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Psiquiatria Biologica*, Vol. 18, pp. 28–41. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2011.05.001>
- van den Heuvel, M. P., and Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, *31*(44), 15775–15786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011>
- van den Heuvel, M., Mandl, R., and Pol, H. H. (2008). Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE*, *3*(4), e2001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002001>
- van der Mark, S., Klaver, P., Bucher, K., Maurer, U., Schulz, E., Brem, S., ... Brandeis, D. (2011). The left occipitotemporal system in reading: Disruption of focal fMRI connectivity to left inferior frontal and inferior parietal language areas in children with dyslexia. *NeuroImage*, *54*(3), 2426–2436. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.002>
- van Dijck, J. P., Gevers, W., and Fias, W. (2009). Numbers are associated with different types of spatial information depending on the task. *Cognition*, *113*(2), 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2009.08.005>
- van Dijck, J.-P., Abrahamse, E. L., Acar, F., Ketels, B., and Fias, W. (2014). A working memory account of the interaction between numbers and spatial attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, *67*(8), 1500–1513. <https://doi.org/10.1080/17470218.2014.903984>
- van Dijck, J.-P., and Fias, W. (2011). A working memory account for spatial-numerical associations. *Cognition*, *119*(1), 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.12.013>

- Van Dijk, K. R. A., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., and Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: Theory, properties, and optimization. *Journal of Neurophysiology*, *103*(1), 297–321. <https://doi.org/10.1152/jn.00783.2009>
- van Eimeren, L., Niogi, S. N., McCandliss, B. D., Holloway, I. D., and Ansari, D. (2008). White matter microstructures underlying mathematical abilities in children. *Neuroreport*, *19*(11), 1117–1121. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328307f5c1>
- Van Ermingen-Marbach, M., Grande, M., Pape-Neumann, J., Sass, K., and Heim, S. (2013). Distinct neural signatures of cognitive subtypes of dyslexia with and without phonological deficits. *NeuroImage: Clinical*, *2*(1), 477–490. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.010>
- Van Opstal, F., and Verguts, T. (2011). The origins of the numerical distance effect: The same-different task. *Journal of Cognitive Psychology*, *23*(1), 112–120. <https://doi.org/10.1080/20445911.2011.466796>
- Vandervert, L. (2017). The Origin of Mathematics and Number Sense in the Cerebellum: with Implications for Finger Counting and Dyscalculia. *Cerebellum and Ataxias*, *4*(1). <https://doi.org/10.1186/s40673-017-0070-x>
- Vanhauzenhuysse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J.-F., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., ... Boly, M. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain : A Journal of Neurology*, *133*(Pt 1), 161–171. <https://doi.org/10.1093/brain/awp313>
- Vaughan, T., DelaBarre, L., Snyder, C., Tian, J., Akgun, C., Shrivastava, D., ... Ugurbil, K. (2006). 9.4T human MRI: Preliminary results. *Magnetic Resonance in Medicine*, *56*(6), 1274–1282. <https://doi.org/10.1002/mrm.21073>
- Vincent, D. J., Bloomer, C. J., Hinson, V. K., and Bergmann, K. J. (2006). The range of motor activation in the normal human cortex using bold fMRI. *Brain Topography*, *18*(4), 273–280. <https://doi.org/10.1007/s10548-006-0005-y>
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., ... Raichle, M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, *447*(7140), 83–86. <https://doi.org/10.1038/nature05758>
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., and Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *100*(6), 3328–3342. <https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008>

- Vogt, B. A., Vogt, L. J., Perl, D. P., and Hof, P. R. (2001). Cytology of human caudomedial cingulate, retrosplenial, and caudal parahippocampal cortices. *The Journal of Comparative Neurology*, 438(3), 353–376. <https://doi.org/10.1002/cne.1320>
- Vogt, B. (2009). *Cingulate Neurobiology and Disease*. Retrieved from https://books.google.es/books?hl=esandlr=andid=jJuk7MRD1GkCandoi=fndandpg=PR15andots=4mYACIN5J_andsig=TPsXBcbzq0gWVqBqXB35y5o8Nwlandredir_esc=y#v=onepageandqandf=false
- Wadsworth, S. J., Olson, R. K., Pennington, B. F., and DeFries, J. C. (2000). Differential genetic etiology of reading disability as a function of IQ. *Journal of Learning Disabilities*, 33(2), 192–199. <https://doi.org/10.1177/002221940003300207>
- Wagner, R. K., and Torgesen, J. K. (1987). The Nature of Phonological Processing and Its Causal Role in the Acquisition of Reading Skills. *Psychological Bulletin*, Vol. 101, pp. 192–212. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.101.2.192>
- Wai, T. S., Niu, Z., Jin, Z., Perfetti, C. A., and Li, H. T. (2008). A structural-functional basis for dyslexia in the cortex of Chinese readers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(14), 5561–5566. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801750105>
- Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(11), 483–488. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585444>
- Wang, J., Wang, L., Zang, Y., Yang, H., Tang, H., Gong, Q., ... He, Y. (2009). Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, 30(5), 1511–1523. <https://doi.org/10.1002/hbm.20623>
- Wang, K., Jiang, T., Yu, C., Tian, L., Li, J., Liu, Y., ... Li, K. (2008). Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state FMRI study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(3), 697–704. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm105>
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H., ... Wang, Y. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 30(2), 638–649. <https://doi.org/10.1002/hbm.20530>
- Wang, X., Jiao, Y., Tang, T., Wang, H., and Lu, Z. (2013). Altered regional homogeneity patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *European Journal of Radiology*, 82(9), 1552–1557. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.009>
- Welsh, R. C., Chen, A. C., and Taylor, S. F. (2010). Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 713–722. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn145>

- Welvaert, M., and Rosseel, Y. (2013). On the definition of signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio for fMRI data. *PLoS ONE*, 8(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077089>
- Wen, X., Liu, Y., Yao, L., and Ding, M. (2013). Top-down regulation of default mode activity in spatial visual attention. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(15), 6444–6453.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4939-12.2013>
- Wendelken, C., Ditterich, J., Bunge, S. A., and Carter, C. S. (2009). Stimulus and response conflict processing during perceptual decision making. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 9(4), 434–447. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.4.434>
- Weng, J. C., Wang, N. Y., Jui Li, C., and Sharon Wang, H. L. (2018). Resting-State Functional Connectivity within Default Mode Network in Chinese-speaking Children with Specific Learning Disabilities. *Neuropsychiatry*, 08(03).
<https://doi.org/10.4172/neuropsychiatry.1000414>
- Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., ... Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Williams, A. (2013). A teacher's perspective of dyscalculia: Who counts? An interdisciplinary overview. *Australian Journal of Learning Difficulties*, 18(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1080/19404158.2012.727840>
- Wise, R. G., Williams, P., and Tracey, I. (2004). Using fMRI to quantify the time dependence of remifentanyl analgesia in the human brain. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(3), 626–635.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300364>
- Wolf, M., and Denckla, M. B. (2005). *RAN/RAS: Rapid Automatized Naming and Rapid Alternating Stimulus Tests KIT*.
 Retrieved from <https://www.proedinc.com/Products/10435/ranras-rapid-automatized-naming-and-rapid-alternating-stimulus-tests.aspx>
- Wood, G., Ischebeck, A., Koppelstaetter, F., Gotwald, T., and Kaufmann, L. (2009). Developmental trajectories of magnitude processing and interference control: an fMRI study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(11), 2755–2765.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp056>

- Woods, K. J., Meintjes, E. M., Molteno, C. D., Jacobson, S. W., and Jacobson, J. L. (2015). Parietal dysfunction during number processing in children with fetal alcohol spectrum disorders. *NeuroImage: Clinical*, 8, 594–605. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.023>
- Xia, Z., Hancock, R., and Hoeft, F. (2017). Neurobiological bases of reading disorder Part I: Etiological investigations. *Language and Linguistics Compass*, 11(4). <https://doi.org/10.1111/lnc3.12239>
- Xiong, J., Ma, L., Wang, B., Narayana, S., Duff, E. P., Egan, G. F., and Fox, P. T. (2009). Long-term motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states. *NeuroImage*, 45(1), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.016>
- Xu, X., Yuan, H., and Lei, X. (2016). Activation and Connectivity within the Default Mode Network Contribute Independently to Future-Oriented Thought. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep21001>
- Yamada, Y., Stevens, C., Dow, M., Harn, B. A., Chard, D. J., and Neville, H. J. (2011). Emergence of the neural network for reading in five-year-old beginning readers of different levels of pre-literacy abilities: an fMRI study. *NeuroImage*, 57(3), 704–713. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.057>
- Yang, Y., Bi, H.-Y., Long, Z.-Y., and Tao, S. (2013). Evidence for cerebellar dysfunction in Chinese children with developmental dyslexia: an fMRI study. *The International Journal of Neuroscience*, 123(5), 300–310. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.756484>
- Yang, Y.-H., Yang, Y., Chen, B.-G., Zhang, Y.-W., and Bi, H.-Y. (2016). Anomalous Cerebellar Anatomy in Chinese Children with Dyslexia. *Frontiers in Psychology*, 7, 324. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00324>
- Zaksas, D., and Pasternak, T. (2006). Directional signals in the prefrontal cortex and in area MT during a working memory for visual motion task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(45), 11726–11742. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3420-06.2006>
- Zang, Y. F., Yong, H., Chao-Zhe, Z., Qing-Jiu, C., Man-Qiu, S., Meng, L., ... Yu-Feng, W. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain and Development*, 29(2), 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.07.002>
- Zebian, S., and Ansari, D. (2012). Differences between literates and illiterates on symbolic but not nonsymbolic numerical magnitude processing. *Psychonomic Bulletin and Review*, 19(1), 93–100. <https://doi.org/10.3758/s13423-011-0175-9>

- Zhang, H., Wee, C. Y., Poh, J. S., Wang, Q., Shek, L. P., Chong, Y. S., ... Qiu, A. (2019). Fronto-parietal numerical networks in relation with early numeracy in young children. *Brain Structure and Function*, 224(1), 263–275. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1774-2>
- Zhang, Y., Whitfield-Gabrieli, S., Christodoulou, J. A., and Gabrieli, J. D. E. (2013). Atypical balance between occipital and fronto-parietal activation for visual shape extraction in dyslexia. *PLoS One*, 8(6), e67331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067331>
- Zhu, C. Z., Zang, Y. F., Liang, M., Tian, L. X., He, Y., Li, X. B., ... Jiang, T. Z. (2005). Discriminative analysis of brain function at resting-state for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 3750 LNCS, 468–475. https://doi.org/10.1007/11566489_58

9. Anexos

Tabla suplementaria 1:

Descripción de algunos de los términos más comunes relacionados con la IRM.

Adquisición: proceso de medir y almacenar los datos de la imagen
B ó B0: símbolo convencional para el campo magnético de radiofrecuencia Brecha de corte, es el espacio entre cortes consecutivos. Se tiene que dejar un espacio entre cortes, porque los pulsos de radiofrecuencia son imperfectos y existen interferencias entre cortes si no existe un vacío intermedio
Bobina: bobina o antena colocada dentro de la abertura central del imán para detectar la señal RM. También se emplea para la excitación
Bobina de superficie: bobina de RF, diseñada para mejorar la resolución de la imagen, limitando la extensión espacial de la excitación o detección
Campo de visión (FOV): es el tamaño físico de la imagen, es decir, la región específica que muestra la imagen
Cohesión o coherencia: mantiene una relación constante de las fases entre los objetos giratorios
Excitación: transferencia de energía al sistema de spin, si los núcleos están en un estado de energía superior
Fenómeno de decaimiento de inducción libre (FID): es la señal recibida en el tiempo $t=0$
Gauss: es la unidad de la fuerza del campo magnético
Giro o spin: propiedad de los núcleos con un número impar de protones y/o neutrones
Núcleo: componente con carga positiva de un átomo, que consiste en protones y neutrones
Parámetros extrínsecos: Parámetros de la recogida de datos
Precesión: giro del eje de rotación de un cuerpo en movimiento giratorio en torno a la línea direccional de una fuerza aplicada, si el movimiento se describe como un cono
Pulso de radiofrecuencia: radiación electromagnética por debajo de la infrarroja
Relajación longitudinal: regreso a la magnetización longitudinal después de la excitación mediante el intercambio de energía entre el spin de los núcleos y el medio
Resonancia: intercambio de energía entre dos sistemas a una determinada frecuencia en particular
Resonancia magnética: absorción o emisión de energía electromagnética por los núcleos de un campo magnético (estático) después de su excitación mediante una radiación apropiada (RF). La frecuencia de resonancia se obtiene por la ecuación de Larmor
Tamaño de la matriz de adquisición: Tamaño de la cuadrícula que divide el campo de visión para cada sector. El campo de visión y el tamaño de la matriz de adquisición determinan las dos dimensiones de un vóxel en el plano
Tiempo de adquisición (TA): período necesario para compilar los datos de la imagen, sin contar con el tiempo de reconstrucción
Tiempo de eco (TE): periodo entre el pulso de 90° y el próximo pulso
Tiempo de repetición (TR): período entre el comienzo de una secuencia de impulsos y el comienzo de la secuencia siguiente
Transformada de Fourier: proceso matemático para determinar la intensidad y la fase de los distintos componentes de las frecuencias en una señal que varía en tiempo (o en espacio)
Vóxel: es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional. Para crear una imagen en tres dimensiones, los vóxeles sufren una transformación de opacidad. Esto es importante cuando se muestran detalles interiores de una imagen que quedaría tapada por la capa exterior más opaca de los vóxeles

Nota. Modificada de Espejo y col. (2010).

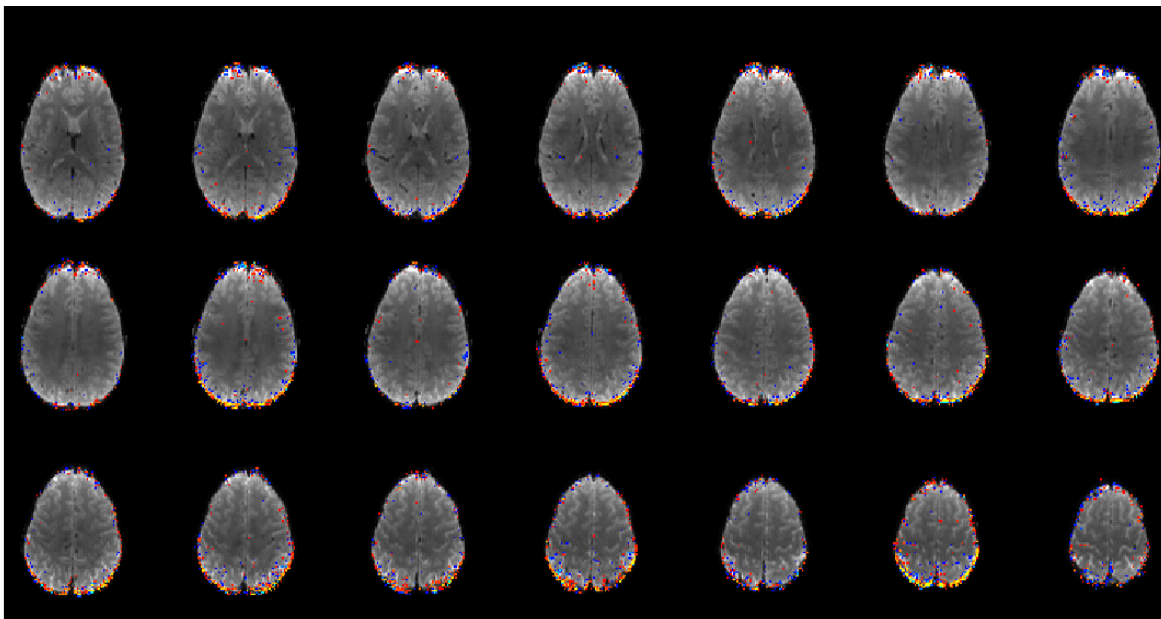


Figura suplementaria 1. Componente extraído mediante ICA representativo de artefactos debidos al movimiento del paciente. Modificada de <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>.

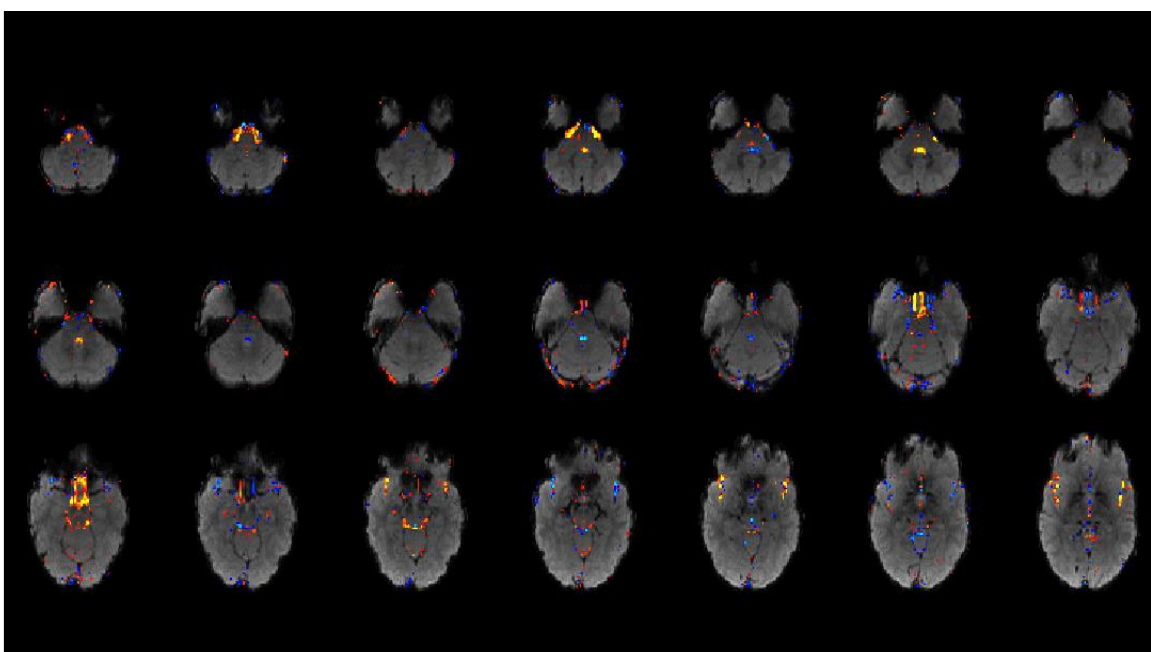


Figura suplementaria 2. Componente extraído mediante ICA representativo de artefactos cardíacos. Modificada de <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>.

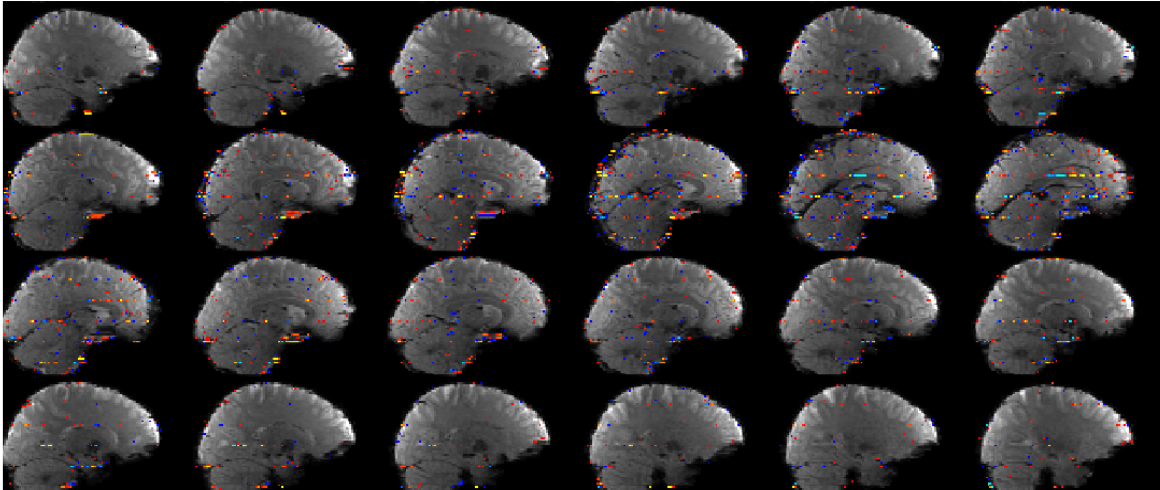


Figura suplementaria 3. Componente extraído mediante ICA representativo de artefactos debidos a disfunciones en el escáner. Modificada de <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>.

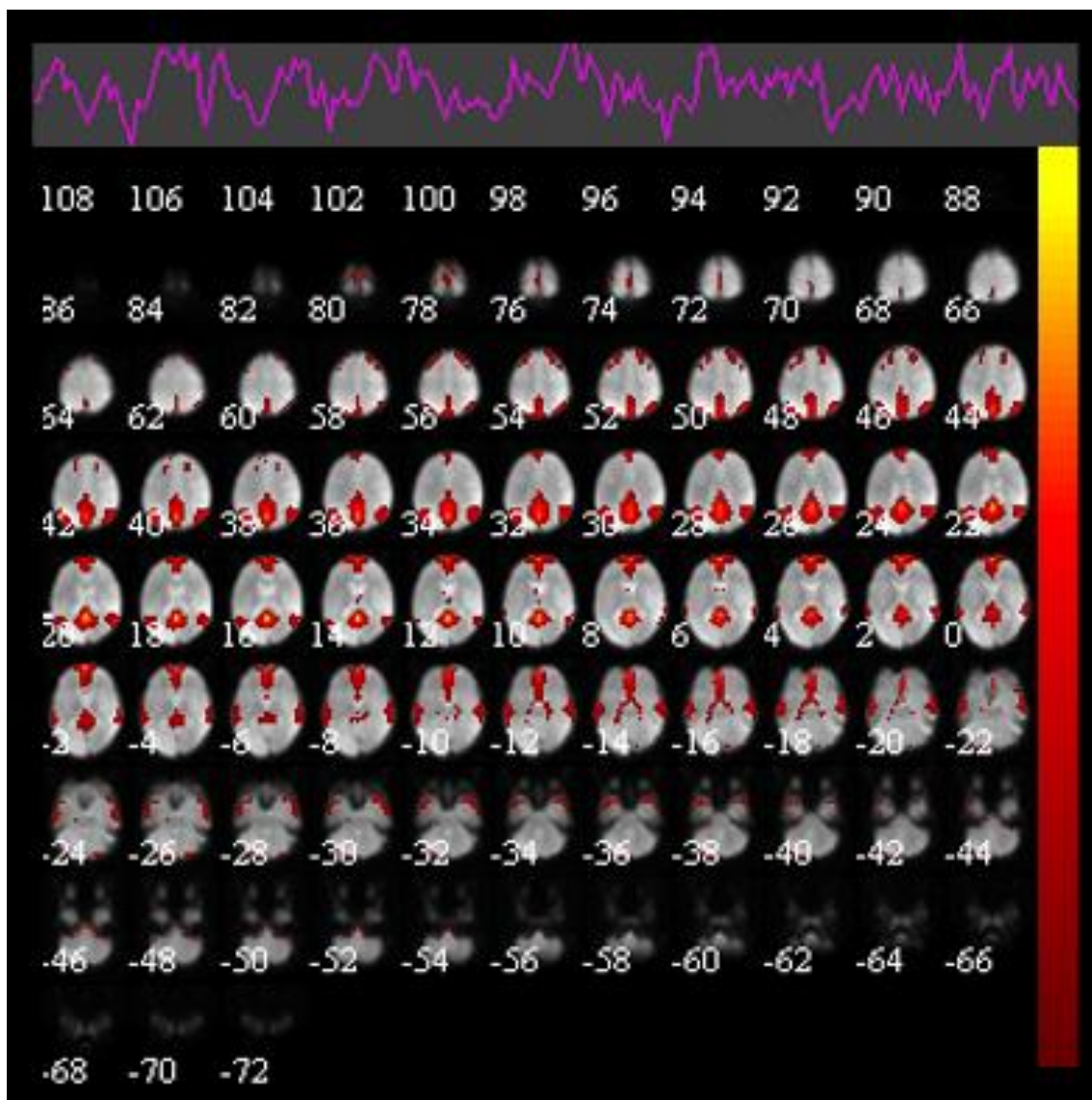


Figura suplementaria 4. Componente independiente que contiene la DMN en el grupo control.

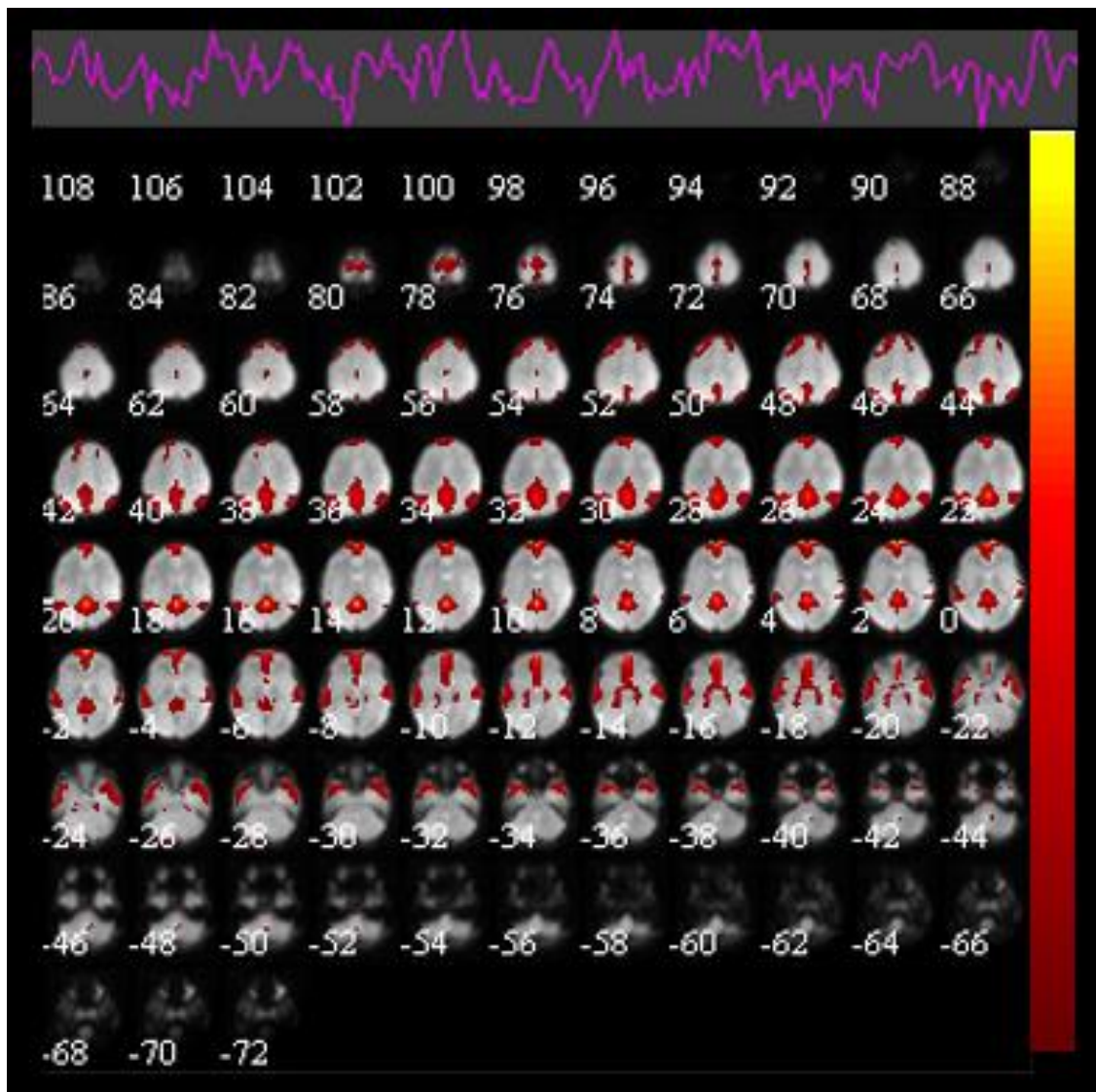


Figura suplementaria 5. Componente independiente que contiene la DMN en el grupo con dificultades lectoras.

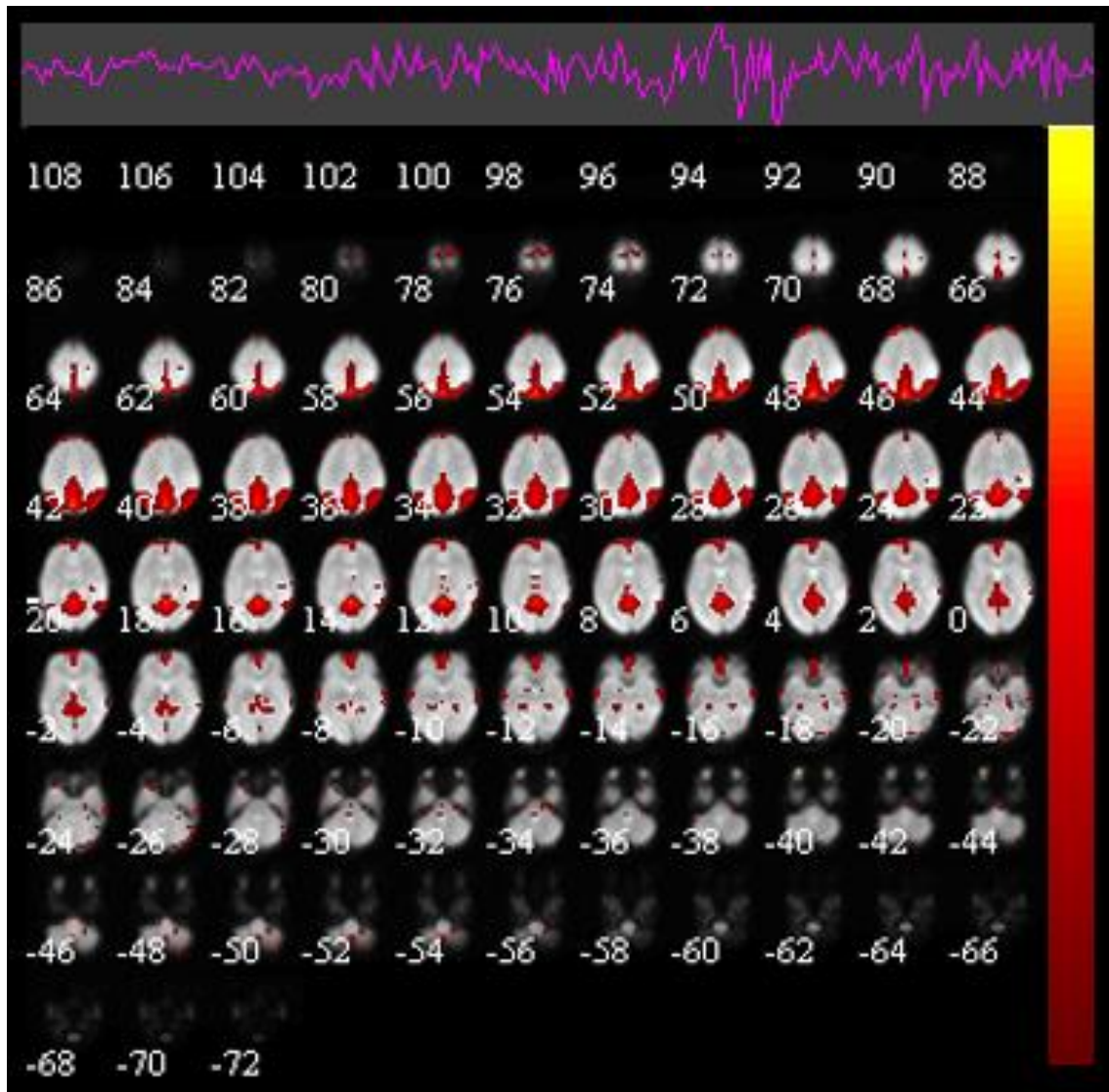


Figura suplementaria 6. Componente independiente que contiene la DMN en el grupo con dificultades aritméticas.