



Universidad
de La Laguna

Escuela de Doctorado
y Estudios de Posgrado

TÍTULO DE LA TESIS DOCTORAL

"Espectroscopia de resonancia magnética aplicada al diagnóstico clínico en personas con trastornos del espectro de autismo"

AUTOR/A

CARMEN DOLORES

JIMENEZ DE

ESPINOZA

DIRECTOR/A

JOSE LUIS

GONZALEZ

MORA

CODIRECTOR/A

FRANCISCO JOSE

MARCANO

SERRANO

DEPARTAMENTO O INSTITUTO UNIVERSITARIO

FECHA DE LECTURA

15/09/17



**ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA
APLICADA AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN PERSONAS CON
TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE AUTISMO**

Tesis presentada por

Carmen Dolores Jiménez de Espinoza

Para optar al título de Doctor en Ciencias Biomédicas por la Universidad de La Laguna
De acuerdo con los criterios de la Mención Internacional

Directores:

JOSÉ LUIS GONZÁLEZ MORA
FRANCISCO JOSÉ MARCANO SERRANO

Programa Doctoral en Ciencias Biomédicas
Universidad de La Laguna
Tenerife 2017

©Carmen D. Jiménez de Espinoza, 2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28



D. José Luis González Mora, Catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina, de la Universidad de La Laguna, y D. Francisco José Marcano Serrano,

***CERTIFICAN,** que el trabajo reflejado en la siguiente memoria titulada “Espectroscopia de resonancia magnética aplicada al diagnóstico clínico en personas con Trastornos del Espectro de Autismo”, ha sido realizado en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas (sección Fisiología) y Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas (SRMIB), localizado en el edificio IMETISA, del Hospital Universitario de Canarias, por Dña. Carmen Dolores Jiménez de Espinoza, y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.*

Firmas,

Dr. José Luis González Mora

Dr. Francisco José Marcano Serrano

Santa Cruz de Tenerife, 2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28



Esta tesis fue realizada en el Laboratorio de Neuroquímica y Neuroimagen del departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Ciencias de la Salud, sección fisiología. Para su ejecución, se usaron las instalaciones del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas (SRMIB) de la Universidad de La Laguna, bajo la dirección del profesor José Luis González Mora y el Dr. Francisco José Marcano Serrano.

Estos estudios incluyeron adultos jóvenes con y sin Trastornos del Espectro de Autismo (TEA) y, ha sido financiado por el aporte de la Fundación ROVIRALTA (Barcelona, España) al proyecto N° PR364600. Los jóvenes con TEA que han participado en este estudio pertenecen a las diferentes asociaciones tinerfeñas de personas con autismo, APANATE, ASPERTEN, ALDIS.

Parte de los resultados obtenidos en esta tesis se recogen en las siguientes publicaciones:

- **Heterogeneity neurochemistry in cingulate cortex in adults with Autism Spectrum Disorders: A proton MR spectroscopy study.**
Jimenez-Espinoza, Carmen Dolores; Marcano, Francisco; Gonzalez-Mora, Jose Luis, .
Medical and Health Science Journal, Vol.17, Issue2,. (Aprobado para su publicación)
- **Imbalance Glutamatergic Compounds in Anterior Cingulate Cortex in Adults Autism Spectrum Disorder - Demonstrated By ¹H- MRS.**
Jiménez-Espinoza C., F. Marcano, J. L. González-Mora
J Physiol Biochem (2016) 72 (Suppl 1):1. doi: 10.1007/s13105-016-0508-2
- **Neurometabolic Difference between Anterior and Posterior Cingulated Cortices in Autism Spectrum Disorders: Target on Etiology?**
Jiménez-Espinoza C., F. Marcano, J. L. González-Mora
J Physiol Biochem (2016) 72 (Suppl 1):1. doi: 10.1007/s13105-016-0508-2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Además, los resultados derivados de la investigación han sido presentados como comunicaciones a Congresos Internacionales:

1. Jiménez-Espinoza C. (2014). **Metabolite Alterations in Youth with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Proton MR Spectroscopy Study.** XIII International Meeting for Autism Research. IMFAR 2014. Poster number: 138-020. Categories: Brain Function. Atlanta-Georgia, USA.

2. Jiménez-Espinoza C., Modrono C, Marcano F, Llabres-Olmo J, González-Mora J.L. (2014). **Autism Spectrum Disorder in Adults (ASD) with Alterations of Brain Metabolites: A possible Therapeutic Target?**. XVII Congreso AETAPI. Poster. Barcelona, Spain.

3. Jiménez-Espinoza C., González-Mora J.L. (2015). **Autism-Spectrum Quotient (AQ): A preliminary Study of its Diagnostic Validity in a Clinical Spanish Sample, More Than a Psychometric test?**. XIV International Meeting for Autism Research IMFAR 2015. Poster. Salt Lake City, Utah, USA

4. Jiménez-Espinoza C., Marcano F, Padilla N, Áden U, González-Mora J.L. (2016). **Altered metabolism of N-acetyl aspartyl glutamate in the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders—A magnetic resonance spectroscopy study.** StratNeuro retreat 2016. Poster. Stockholm, Sweden.

5. Jiménez-Espinoza C., Marcano F, González-Mora J.L. (2016). **Phenotypic plasticity in the cingulate cortex in autism spectrum disorders: Target on etiology.** XV International Meeting for Autism Research IMFAR 2016. Poster. Baltimore, Maryland, USA.

6. Jiménez-Espinoza C., Marcano F, Padilla N, Áden U, González-Mora J.L. (2016). **Altered metabolism of N-acetyl-aspartyl-glutamate in the cingulate cortex in autism spectrum disorders: a target for understanding the etiology of neurodegenerative diseases.** Poster. THE LANCET Neurology Conference. Preclinical neurodegenerative disease: towards prevention and early diagnosis. (2016) London, UK.

7. China Manrique de Lara A., Jiménez-Espinoza C., González-Mora J.L. (2016). **A fast automated diagnosis system for autism spectrum disorders based on Eye tracking technology.** Poster. THE LANCET Neurology Conference. Preclinical neurodegenerative disease: towards prevention and early diagnosis. London, UK.

8. Jiménez-Espinoza C., Padilla N, Kvanta H, Áden U (2017). **Long-term effects of neonatal complications on brain growth at 10 years of age in children born extremely preterm.** StratNeuro retreat 2017. Poster. Stockholm, Sweden.

9. Jiménez-Espinoza C., Marcano F, González-Mora J.L. (2017). **Enzyme Kinetics of N-Acetyl-Aspartylglutamate in the Cingulate Cortices in ASD: A ¹H-MRS Model.** XVI International Meeting for Autism Research IMFAR 2017. Poster. San Francisco, California, USA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Co-dirección de trabajos científicos

1. Rodríguez R. Beatriz, González A. Marcos, Garrote A. Manuel A. (2014). **“Validación del Test de Barón-Cohen (AQ) adultos sobre el trastorno del espectro autista en una población de estudiantes de Canarias”**. Trabajo final de grado en Medicina, (1ra parte). Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Ciencias de la Salud, sección fisiología. Universidad de La Laguna.

2. Hernández H. Daniel. (2015) **“Técnicas de neuroimagen y su utilidad en el conocimiento de la etiología de los Trastornos del Espectro de Autismo (TEA)”**. Trabajo Final de Grado en Biología. Departamento de biología animal, Geología y Edafología. Facultad de Biología. ULL.

Estancias en Laboratorios Extranjeros

1. Instituto de Medicina Molecular IMM Lisboa. (2015). Dra. Ana María Sebastiao. Lisboa, Portugal (1 mes).

2. Karolinska Institutet. Dept. of women's and children's Health (2016). Dra. Ulrika Ådén. Stockholm, Sweden (9 meses).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

*A mi Padre Celestial por Sus bendiciones. Porque guía mis pasos.
El único Autor de tan maravillosa creación como es,
"El cerebro humano"*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

A mis padres por su amor y apoyo incondicional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

A mi amado esposo y nuestros maravillosos hijos por su amor y paciencia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

ABSTRACT

All definitions of autism relate to an implicit or explicit form the triad of social, communicative and imaginative or behavioral constraint described by (Wing & Gould, 1979). However evidence now that autism shows great phenotypic variation due to genetic and environmental factors that give the identity of multifactorial disease arises. Even so the latest revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V (Association, 2013) has proposed to change the name of Pervasive Developmental Disorder by Disorder Autism Spectrum as a single category, which would further increase the number of cases considered with this disorder.

In recent years there has been a considerable increase in cases detected and diagnosed, from 5 years of age, within the *Autism Spectrum Disorders* (ASD). Although, it is possible that this increase to greater accuracy of procedures and instruments diagnostics, or simply to improve the knowledge and training of professionals, or even, a real increase in the incidence of this disorder is due within the global population, so the development of new diagnostic methods to quantify and study the evolution of the spectrum of autism, more reliably disorder, could help us better understand the neurometabolic processes involved, considering that all the mechanisms and pathways that accompany synapses in central nervous system (CNS) occurs in a very short time scale, milliseconds.

The Spectroscopy Proton Magnetic Resonance (^1H -MRS) is a technique recently available in radiological practice that provides a biochemical, metabolic and functional assessment of tissues and complemented in a suitable manner studies conventional imaging, so it's use implemented every day in the clinic and especially by neuroradiologists. It has been used in the evaluation of brain tumors and now has spread to the valuation of other diseases such as metabolic disorders, studies of dementia, vascular disorders, and assessment of some psychiatric disorders and more recently in the assessment of heart disease, liver, breast and prostate.

This study is oriented towards the application of spectroscopy proton magnetic resonance to improve the diagnosis of autism spectrum disorder with the prospect of future implement this technique as the most effective diagnostic method in ASD.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos Empleados

En esta memoria se han empleado acrónimos y abreviaturas recomendados en *Magnetic Resonance in Chemistry*, así como otros de uso frecuente y en terminología médica.

%SD: Desviación estándar (en porcentaje)	CSI: Imagen por Desplazamiento Químico
°C: Grados Centígrados	DAATEA: Desarrollo Atípico Asociado a TEA
¹³C: Isótopo estable de carbono (carbono-13)	DFT: Transformada Discreta de Fourier
¹H-ERM: Espectroscopía por resonancia magnética del protón	DMN: Red de modo automático
²³Na: Isótopo estable de sodio (sodio-23)	DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales
2D- CSI: Imagen de Desplazamiento Químico en dos dimensiones	DT: Desarrollo Típico
³¹P: Isótopo estable de fósforo (fósforo-31)	DTI o IDT: Imagen de tensor de difusión
3D- CSI: Imagen de Desplazamiento Químico en tres dimensiones	ECC: Corrección de Corrientes de Foucault
AAF: Autismo de Alto Funcionamiento	EOG: Electro Oculo Grafía
ACC: Corteza anterior del cíngulo	EP: Enfermedad de Parkinson
AE: Enfermedad de Alzheimer	ERM: Espectroscopía por Resonancia Magnética
AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4- isoxazolpropiónico	ERN: Especies reactivas de nitrógeno
ANOVA: Análisis de la Varianza	ERO: Especies reactivas de oxígeno
APA: Asociación Americana de Psicología	FAA: Fenotipo Ampliado de Autismo
AQ: Cociente de autismo	FFT: Transformada Rápida de Fourier
ATP: Adenosintrifosfato	fMRI: Imagen Funcional por Resonancia Magnética
Ca²⁺: CalcioAMP:	FOG: Foto Oculo Grafía
CC: Cuerpo calloso	FCE: Fluido/Líquido cerebroespinal
CHESS: Secuencia de pulso basada en desplazamiento químico selectivo	LCR: Líquido cefaloraquídeo
Cho: Colina	GABA: Ácido gamma-aminobutírico
cm³: Centímetros cúbicos	Gln: Glutamina
CO₂: Dióxido de carbono	Glu: Glutamato
Cr: Creatina	Glx: Glutamato+Glutamina
	GSH: Glutación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

H₂O: Agua	R2: Ganancia Digital
HD: Alta definición	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
IFOF: Fascículo frontal occipital inferior	RN: Recien Nacido
ILF: Fascículo longitudinal inferior	SAN: Red de saliencia
IMETISA: Instituto Médico Tinerfeno S.A.	SD: Desviación Estándar
Kg: Kilogramo	SE: Secuencia Espín-Eco
m: Media	SEGAI: Servicio General de Apoyo a la Investigación
mI: Mioinositol	SLF: Fascículo longitudinal superior
mL: Mililitros	STEAM: Adquisición de Eco- Estimulado
mM: Milimolar	t: t de Student
MPFC: Corteza prefrontalmedial	T: Teslas
MR: Resonancia Magnética	TE: Tiempo eco
MRI: Imagen por resonancia magnética	TEA: Trastornos del Espectro de Autismo
NAA: N-Acetil aspartato	TG: Ganancia de Transmisión
NAAG: N-Acetil aspartilglutamato	TGD: Trastornos generalizados del desarrollo
NIRS: Espectroscopía de infrarrojo cercano	TR: Tiempo de Repetición
NMDA: N-metil-d-aspartato	UF: Fascículo unciforme
NT: Neurotransmisor	UK: Reino Unido
O₂: Oxígeno	USA: Estados Unidos de América
OMS: Organización Mundial de la Salud	VMPFC: Corteza prefrontal ventromedial
P: P valor	VOG: Vídeo Oculo Graffia
PCC: Corteza posterior del cíngulo	VOI: Volumen de interés
PCCd: Corteza dorsal del cíngulo posterior	ρ: Densidad relativa
PCCR: Técnica Reflexión Cornea Centro-Pupila (eye tracking)	WISC: Escala de Inteligencia Wechsler para niños
PCCy : Corteza ventral del cíngulo posterior	MSCA: Escala McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños.
pH: Potencial de hidrogeniones	CPM: Test de Raven (Matriz progresiva del color)
PRESCAN: Pasos de calibración previos a exploración en MR	PRESS: Secuencia de Espectroscopia de Punto Resuelto
R1: Ganancia Analógica	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Notas sobre la puntuación

Con el fin de simplificar la publicación de resultados en revistas internacionales que requieren la utilización del sistema científico de puntuación, se ha adoptado este sistema a lo largo de esta Tesis Doctoral. Así, las cifras decimales se indican con puntos en lugar de comas, lo que ha sido aceptado por la Real Academia Española de la Lengua en el Diccionario Panhispánico de Dudas desde su primera edición en octubre de 2005.

Notas sobre los Apéndices

Con la finalidad de no hacer extensiva la información sobre las herramientas de medición de *¹H-ERM*, *AQ-test*, y *Eye tracking*, utilizadas para realizar los estudios específicos que se muestran en el desarrollo de esta memoria hemos incluido sus respectivas bases teóricas en los apartados APENDICE I, II, III al final de ésta.

En el APENDICE IV se encuentran las Comunicaciones a Congresos y Publicaciones Científicas.

En el APENDICE V se encuentra el permiso del Comité de ética CEIBA-ULL

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

INDICE

INDICE.....	13
CAPITULO 1	16
INTRODUCCION	17
1.1 Trastorno del Espectro de Autismo	17
1.1.1 Historia	17
1.1.2 Diagnóstico	18
1.1.3 Pronóstico	19
1.2 Etiología del Trastorno del Espectro de Autismo	19
1.3 El sistema nervioso y los Trastornos del Espectro de Autismo	27
1.3.1 El Sistema Límbico	27
1.3.2 Giro del Cíngulo o Cingulado.....	27
1.4 El metabolismo cerebral	36
1.4.1 Neurotransmisores	37
1.4.2 Receptores	40
1.4.3 Transportadores	40
1.5 Las redes neuronales del cerebro en los Trastornos del Espectro de Autismo.....	40
1.5.1 La Red Ejecutiva	45
1.5.2 La red en modo por defecto (Default Mode Network - DMN)	45
1.5.3 Red de Saliencia (SAN)	46
1.6 Instrumentos de medición aplicados a mejorar la eficacia del diagnóstico clínico y la evaluación en TEA	47
1.6.1 Espectroscopia de resonancia magnética del protón (¹ H-ERM)	47
1.6.2 Sistemas de procesamiento de la mirada (eye-tracker).	55
1.6.3 El cociente de autismo (AQ-Test).....	66
CAPITULO 2	69
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	70
2.1 Hipótesis.....	70
2.2 Objetivo General	70
2.3 Objetivos Específicos	71
CAPITULO 3	74
MATERIALES Y MÉTODOS	75
3.1 Diseño de los Estudios y Participantes	75

13

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

3.1.0 Estudio 1: Comprobar la consistencia de la espectroscopia del protón (¹H-ERM) al detectar los metabolitos presentes en el cerebro. 75

3.1.1 Estudio 2: Variabilidad neurometabólica entre las cortezas del cíngulo anterior y posterior en sujetos con TEA. Espectroscopia del protón (¹H-ERM). 76

3.1.2 Estudio 3: El procesamiento visual en los Trastornos del Espectro de Autismo como marcador diagnóstico. 85

3.1.3 Estudio 4: Validación del AQ-Test Score (cuestionario psicométrico del Cociente Autista) en población hispana. 90

3.2 Estadísticos aplicados en los diferentes estudios 91

3.3 Consideraciones Éticas 92

CAPITULO 4 93

RESULTADOS Y DISCUSIÓN 94

4.0 Estudio 1: Comprobar la reproducibilidad de las concentraciones de metabolitos medidas utilizando la técnica de la espectroscopia del protón (¹H-ERM). 94

ACC 95

Figura 4.0.2 Medias de las concentraciones de los principales marcadores neurometabólicos. ANOVA. Tukey's test de comparaciones múltiples *p = 0.05 97

4.1 Estudio 2: Variabilidad neurometabólica entre las cortezas del cíngulo anterior y posterior en sujetos con y sin TEA. Espectroscopia del protón (¹H-ERM). 99

4.1.1 Neuroplasticidad en ACC y PCC asociado a la intensidad de las características de autismo según el AQ-Test Score y el correspondiente patrón neurometabólico. 111

4.1.2 Uso en clínica de la investigación con espectroscopia en TEA. 119

4.1.3 La neurotoxicidad por glutamato en las cortezas del cíngulo asociada al TEA.. 125

4.1.4 Desregulación del metabolismo del NAAG en TEA 128

4.1.5 Desregulación del metabolismo redox de glutatión en TEA. 133

4.2 Estudio 3: El procesamiento visual en los Trastornos del Espectro de Autismo asociado a la red cerebral de "atención visual" como marcador diagnóstico. 141

4.4 Estudio 4: Validez y fiabilidad del AQ-Test Score (Cuestionario psicométrico del Cociente Autista) en población hispana. 152

CAPITULO 5 166

DISCUSIÓN GENERAL 167

5.1 Establecimiento de la ¹H-ERM como técnica diagnóstica en TEA 167

5.2 Desregulación de glutamato en TEA 169

5.3 Desregulación del metabolismo N-Acetil-aspartil-glutamato en TEA 171

5.4 Desregulación del metabolismo redox del glutatión en TEA 173

5.5 El procesamiento visual en los Trastornos del Espectro de Autismo como marcador asociado a la red atencional posterior en TEA 175

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

5.6 Validación del AQ-Test Score (cuestionario psicométrico del Cociente Autista) en población hispana.	176
CAPITULO 6	177
CONCLUSIONES	178
DIRECCIONES FUTURAS.....	182
AGRADECIMIENTOS.....	183
BIBLIOGRAFÍA.....	186
APENDICES	200
APENDICE I	201
<i>Espectroscopia de Resonancia Magnética</i>	201
APENDICE II	213
<i>Sistema Eye-Tracker TX300</i>	213
APENDICE III	216
<i>Cuestionario AQ-Test Score</i>	216
APENDICE IV	222
<i>Publicaciones y Comunicaciones a Congresos Internacionales y Europeos</i>	222
APENDICE V	231

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CAPITULO 1

16

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

INTRODUCCION

1.1 Trastorno del Espectro de Autismo

El Trastorno del Espectro de Autismo “TEA”, es una condición conformada por un conjunto de componentes que acompañan el neurodesarrollo del niño al nacer. Estos componentes biológicos, de aprendizaje, y cognitivos están intrínsecamente vinculados entre sí y con el entorno durante el desarrollo del niño, generando ciertos comportamientos y retrasos en el neurodesarrollo que los diferencian de sus congéneres y se hacen visibles antes de 2 los años.

1.1.1 Historia

El autismo fue definido por Leo Kanner, al examinar un conjunto de características visibles en el comportamiento de algunos niños, que permanecían ensimismados y rechazaban toda comunicación con otras personas (Kanner, 1943). La principal conducta observada en los niños recién nacidos es la falta de contacto visual con la madre y, durante el primer año de vida se manifiesta la ausencia del lenguaje, las conductas repetitivas, una curiosidad exagerada por los detalles y un potencial cognoscitivo muy alto.

Los niños con sospecha de estar desarrollando autismo, muestran un amplio abanico de comportamientos con diferentes características que varían en intensidades y en cada sujeto, por lo que se hace tan difícil realizar un diagnóstico precoz fiable. En consecuencia, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales¹ (en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría, que se ha venido utilizando como instrumento para realizar el cribado en las consultas, ha cambiado la definición de *autismo* unas seis veces, desde el año 1952 hasta 2013, como se puede leer en el resumen a continuación:

- DSM-I y DSM-II (1952-1968), el autismo era considerado un síntoma de la esquizofrenia.
- DSM-III (1980) , se comenzó a hablar de autismo infantil.

¹ “El Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales en su quinta revisión (DSM-V) es una obra que integra para cada trastorno los últimos hallazgos en neuroimagen y genética , junto con consideraciones de género y cultura”. Association, A. P. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®: Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5®*: American Psychiatric Pub.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- DSM-III-R (1987), se incluyó el trastorno autista.
- DSM-IV-TR (2000) se definen cinco categorías diagnósticas dentro de los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD): Trastorno Autista, Trastorno de Rett, Trastorno desintegrativo Infantil, Trastorno de Asperger y Trastorno Generalizado del Desarrollo no Especificado.
- DSM-V (2013), se habla de una única categoría, *El Trastorno del Espectro de Autismo (TEA)* (Association, 1994, 2013, 2014).

Por otro lado, la identificación precoz del TEA asociada al diagnóstico no es usual, debido a la multivariedad de factores involucrados dentro de la propia definición de los trastornos, así como la complejidad y heterogeneidad de los síntomas en niños pequeños, además del sesgo hacia los varones en una proporción de 4:1 (Sarachana, Xu, Wu, & Hu, 2011; Sato et al., 2012), lo que trae como consecuencia un atraso de la edad diagnóstica.

1.1.2 Diagnóstico

Realizar un diagnóstico fiable de autismo o TEA, se ha convertido en nuestra principal inquietud dentro del proyecto de investigación que ha generado esta Tesis. Como se sabe, actualmente el diagnóstico de autismo está basado en criterios operativos del comportamiento según lo describe el manual DSM-V (Association, 2015), ocasionando una serie de incertidumbres a la hora de realizar el diagnóstico correcto desde la consulta médica. Las causas se pueden atribuir a las continuas modificaciones en los criterios diagnósticos empleados como se mencionó anteriormente.

Proporcionar un método diagnóstico fiable en niños menores de 2 años de edad es una necesidad que va en aumento, debido a la gran proporción de niños que al ser diagnosticados con TEA, cambian su diagnóstico durante el desarrollo. Así mismo, en muchos casos los niños diagnosticados antes de los 7 años de edad, que han desarrollado todos los síntomas clásicos siguen presentándolos aún durante la edad escolar (7-12 años) según los trabajos realizados por (Gillberg et al., 1990).

La mediana de edad del diagnóstico más temprano de TEA está entre 4.5 -5.5 años, donde el (51-91)% de los niños con estos trastornos ya presentaban problemas en el desarrollo antes de los 3 años de edad (Baio, 2012). El reporte de los padres al notar ciertas conductas anómalas en su hijo (1/3 de los padres de niños con TEA), añade valor y ayuda a la hora de conducir un diagnóstico clínico fiable (De Giacomo & Fombonne, 1998). También la adolescencia es un período de muchos cambios en los individuos que sufren autismo en el que se hace muy notoria la presencia del trastorno, especialmente en el caso del síndrome de Asperger que está incluido dentro los TEA en el DSM-IV, con la diferencia de que en el síndrome de Asperger no se

18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

observa retraso en el desarrollo del lenguaje, donde el sujeto puede alcanzar la pubertad sin acusar síntomas característicos (Asperger, 1944).

Esta cantidad de variantes, nos señalan una incertidumbre diagnóstica cuando de TEA se habla. Las evidencias de la problemática diagnóstica en TEA son muchas y de diversa índole dando un mayor peso a nuestra investigación, basada en la búsqueda de un marcador biológico.

1.1.3 Pronóstico

El pronóstico de TEA es tan variable como las características propias de autismo en cada sujeto. Estas van desde la muerte temprana en casos asociados a alteraciones metabólicas severas, hasta la incapacidad social severa o incluso funcional en algunos casos. En consecuencia, un creciente cuerpo de investigación en todo el mundo ha demostrado la frecuencia de múltiples y diferentes síntomas, con las posibles causas de la etiología en TEA a lo largo de más de 20 años (ver Figura 1.1).



Figura 1.1 Mapamundi de la Intensidad de Publicaciones científicas en TEA (fuente: <http://www.gpubmed.com/web/gpubmed/>)

1.2 Etiología del Trastorno del Espectro de Autismo

“El autismo ha sido descrito como una entidad poligénica y multifactorial” (Bacchelli & Maestrini, 2006). Sin embargo, a pesar de las múltiples teorías e hipótesis explicativas de la etiología del TEA, seguimos en la búsqueda de un biomarcador diagnóstico capaz de evidenciar a los sujetos que están desarrollando este trastorno dentro de la población. Las teorías más influyentes para explicar la etiología del TEA, son: “La Teoría de la Mente y el déficit meta

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

representacional² (Simon Baron-Cohen et al., 1994), basadas en un déficit cognitivo causado por múltiples alteraciones neurológicas que están relacionadas con el comportamiento del niño con TEA. La Teoría de la Mente (ToM) sostiene que las personas poseemos un mecanismo preparado para comprender la conducta social, que madura evolutivamente antes del acceso a las meta representaciones el cual se ha visto alterado en TEA.

Otras de las teorías propuestas para determinar el conjunto de factores que están relacionados con la causalidad de TEA, las constituyen las cuatro teorías relacionadas con los fallos en la intersubjetividad³.

a) Teoría de Hobson

Esta teoría se sustenta en la ausencia de una teoría de la mente como resultado de un déficit emocional primario en la relación interpersonal (Hobson, 1995).

b) Teoría de Trevarthen

Esta teoría sostiene que los niños están preparados desde su nacimiento para relacionarse con las personas de su entorno, a través de medios de expresión emocional y de sensibilidad interpersonal, imitando y haciendo expresiones de comunicación similares a mensajes (Trevarthen, 2004) pero se encuentra alterado en los niños con autismo.

c) Teoría de coherencia central

Según esta teoría, las personas con TEA tienen dificultad para elaborar interpretaciones comprensivas de las situaciones a través de la descodificación de las intenciones de los participantes, a partir de los movimientos de los ojos y manos y por las pistas contextuales que éstos aportan (Blair, Morris, Frith, Perrett, & Dolan, 1999).

d) Teoría de la función ejecutiva

Este término se usa para describir las conductas de pensamiento mediadas por los lóbulos frontales (Duncan, 2005). La función ejecutiva incluye las conductas de planificar, controlar impulsos, inhibir conductas inadecuadas, búsqueda organizada y flexibilidad de pensamiento y acción. A la luz de esta teoría parece claro que el autismo y los déficits de función ejecutiva por lesión frontal, presentan algunas similitudes. Considerando que es en los lóbulos frontales

² Metarrepresentacional: Operación cognitiva implicada en atribuir creencias o estados mentales a los demás, diferentes de los propios. Permite concebir una clase de representaciones internas (Metarrepresentaciones) que son necesarias para explicar y predecir la conducta de otra persona. Leslie, A. M., & Frith, U. (1987). Metarepresentation and autism: How not to lose one's marbles. *Cognition*, 27(3), 291-294.

³ Intersubjetividad: Que sucede en la comunicación intelectual o afectiva entre dos o más sujetos. Diccionario de la Real Academia Española (RAE).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

donde se lleva a cabo la regulación de la conducta social, las relaciones emocionales, y el discurso social (conductas gravemente afectadas en autismo).

e) Otras teorías explicativas

Adicionalmente, existen otras muchas teorías que unen posibles etiologías de la disfunción sensorial con anormalidades conocidas en la estructura y función del cerebro, asociadas principalmente a distintos genes (Aoki, Abe, et al., 2012); (Aoki, Kasai, & Yamasue, 2012); (Baruth, Wall, Patterson, & Port, 2013); (Bejjani et al., 2012); (Brito et al., 2009); (Brown, Singel, Hepburn, & Rojas, 2013); (Corrigan et al., 2013); (Friedman et al., 2006); (Gabis et al., 2008); (Goh, Dong, Zhang, DiMauro, & Peterson, 2014); (Levitt et al., 2003); (Lynch et al., 2013); (Page et al., 2006); (Polsek, Jagatic, Capanec, Hof, & Simic, 2011; Rudie & Dapretto, 2013); (Shukla, Keehn, Smylie, & Mueller, 2011).

No obstante, describiremos brevemente una de las teorías considerada como la más influyente en términos neuropsicológicos dentro de la amplia gama de estudios en TEA.

Teoría del déficit de reconocimiento facial

La teoría del déficit de reconocimiento facial, también llamada “*Teoría de la amígdala* o de afectación de la mirada”, destaca los trastornos de la cognición social como una de las bases neuropsicológicas vinculadas a la etiología del TEA. Precisa que, los sujetos con TEA actúan de forma inapropiada con los estímulos que ven y no son capaces de beneficiarse del entorno de la misma manera que los sujetos normotípicos. Además, “la atención” está integralmente relacionada con los procesos de selección⁴, que permiten identificar y separar la información relevante de la inútil al observar un estímulo dado del entorno (Klin, Jones, Schultz, & Volkmar, 2003).

Las expresiones faciales nos permiten expresar las emociones en los demás por lo que, una afectación del “reconocimiento de caras” (parte importante del reconocimiento de las emociones) trae consigo una percepción defectuosa de las expresiones faciales y por ende, de la percepción de las emociones afectando también el desarrollo de la “teoría de la mente”, al no poder inferir la persona las segundas intenciones, comprender las miradas, o los deseos de los otros. Neurológicamente, se ha descrito que los circuitos neurales que envuelven la amígdala, la corteza orbito frontal y el surco temporal superior constituyen la base probable para el desarrollo del control de la mirada (Brothers, 2002), señalando que, estas redes están

⁴ El concepto de selectividad se refiere a los procesos que modulan la respuesta a una gran cantidad de estímulos específicos y dan prioridad a uno en especial Plude, D. J., Enns, J. T., & Brodeur, D. (1994). The development of selective attention: A life-span overview. *Acta psychologica*, 86(2), 227-272.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

preferentemente activadas ante la observación de las caras, y en especial, en la región de los ojos (Calder et al., 2002).

Sin embargo, los estudios realizados por (Kawashima et al., 1999) sobre la importancia de la amígdala en la percepción de la mirada y su direccionalidad, vincula otras áreas del sistema límbico a saber, la ínsula izquierda y la corteza del cíngulo posterior (ver Figura 1.2.1) que están activas en los estudios de resonancia magnética funcional durante el desarrollo de las tareas de contacto visual. Lo que les hizo proponer que, el sistema límbico está relacionado con las fuertes respuestas emocionales evocadas durante las tareas de contacto visual.

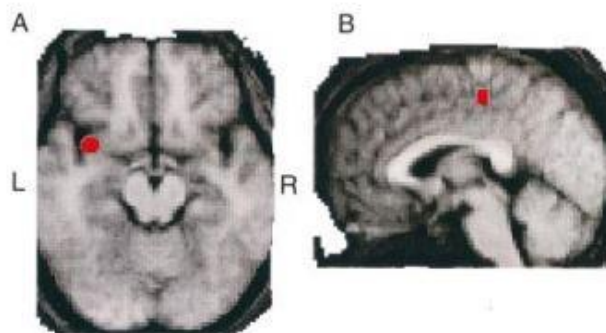


Figura 1.2.1 Sección coronal (A) y Sagital (B) de la media del espacio Normalizado espacialmente (NMI) en un estudio por MRI, que muestra la activación de la ínsula izquierda (A) y la corteza del cíngulo posterior (B) con los puntos en rojo.(fuente: (Kawashima et al., 1999).)

f) Nuevas hipótesis explicativas de TEA

Expansivo aumento del tamaño del cerebro en la infancia

Esta hipótesis sostiene, que el expansivo aumento del tamaño del cerebro en los niños con TEA se debe a un aumento en el tejido neuronal, (Courchesne, Carper, & Akshoomoff, 2003) que puede ser compatible con el aumento en la concentración de N-Acetil-aspartato (NAA) detectado por ¹H-ERM (Bjartmar, Battistuta, Terada, Dupree, & Trapp, 2002) durante la infancia, pero regularizado en la edad adulta (Aoki, Kasai, et al., 2012). Por otro lado, aunque el aumento del tejido no neuronal (células gliales) contribuye principalmente a la expansión inicial del cerebro, la concentración de NAA se mantiene en los niveles normales o incluso disminuye en la infancia pero no en la edad adulta en la glía (Aoki, Kasai, et al., 2012). (ver Figura 1.2.3).

22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

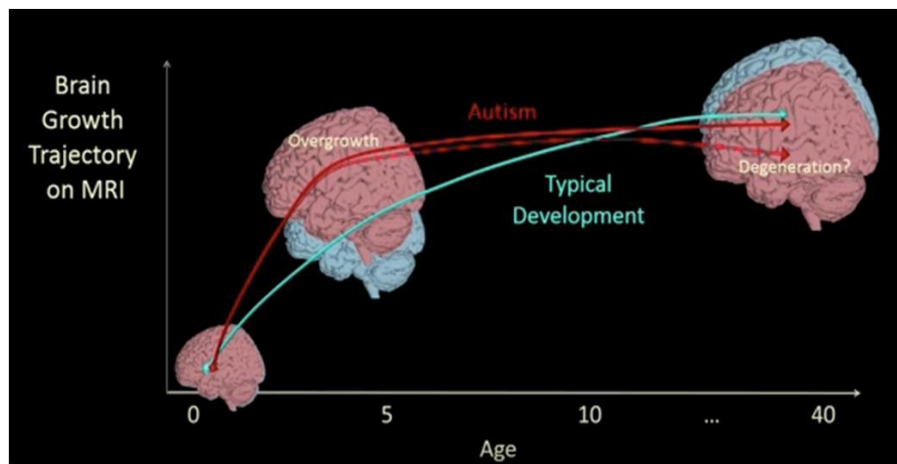


Figura 1.2.3 Tres fases de la patología del crecimiento del cerebro en el autismo. (A) Modelo de sobrecrecimiento temprano del cerebro en el autismo que es seguido por la detención. La línea roja representa TEA, mientras que la azul representa individuos con desarrollo normal de la misma edad. En algunas regiones e individuos, la detención del crecimiento puede ser seguida por la degeneración, indicado por los guiones de color rojo que se inclinan ligeramente hacia abajo. (fuente:(Courchesne et al., 2007).

La robustez del hallazgo de niveles bajos de NAA, en la corteza frontal durante la infancia, parece coincidir con la importancia que tiene esta zona en la fisiopatología de TEA, según las diferentes líneas de investigación (Schumann & Nordahl, 2011), (C. D. Frith & Frith, 1999), (Yamasue, Kuwabara, Kawakubo, & Kasai, 2009) que señalan una disfunción en la corteza prefrontal durante la ejecución de tareas psicológicas que requieren la “teoría de la mente” (Castelli, Frith, Happé, & Frith, 2002), percepción (Pelphrey, Morris, & McCarthy, 2005), (Kaiser et al., 2010), la comunicación social y las autorreferenciales (Lombardo et al., 2010).

Baja conectividad en la red cortical.

La hipótesis de una baja conectividad funcional es decir, el grado de sincronización o correlación entre la activación de las áreas temporales (área del giro frontal inferior izquierdo) y las diversas áreas corticales relacionadas entre sí, ha sido una de las más sustentadas (Just, Cherkassky, Keller, & Minshew, 2004), por los estudios de neuroimagen (Vissers, Cohen, & Geurts, 2012), y que está relacionada con las características del comportamiento disruptivo en TEA.

Las evidencias acumuladas a partir de los estudios postmortem (Jou et al., 2011; Rodríguez & Kern, 2011; Schaer et al., 2013; Vargas, Nascimbene, Krishnan, Zimmerman, & Pardo, 2005), y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

de resonancia magnética estructural y funcional (MRI, fMRI) (Baruth et al., 2013; Bernardi et al., 2011; Carper & Courchesne, 2005; J. E. Lee et al., 2009; Nair, Treiber, Shukla, Shih, & Müller, 2013) respaldan que el cerebro de adolescentes y adultos con TEA, tiene un menor grado de conectividad a través de las fibras de proyección que relacionan entre si diversas regiones corticales a larga distancia debido a un crecimiento excesivo del cerebro en la infancia (Carper & Courchesne, 2005; Nomi & Uddin, 2015). Sin embargo, no está claro cuál de las siete extensiones o tractos de larga distancia, que componen la amplia red cortical en el cerebro humano (ver Figura 1.2.2), está afectada en las personas con TEA (Yeo et al., 2011) (Ecker et al., 2012). Estos tractos, incluyen las principales fibras de conectividad (intra-hemisférica) conocidas como redes de áreas de asociación.

Las redes de asociación estimadas en estas siete redes, convergieron y se ampliaron en el estado de reposo (resting-state), incluyendo a las redes de atención dorsal (verde) y ventral (violeta), la red del control fronto-parietal (naranja), la red visual (púrpura), la red somatosensorial y motora (azul), la red límbica (blanco) y la red por defecto (rojo).

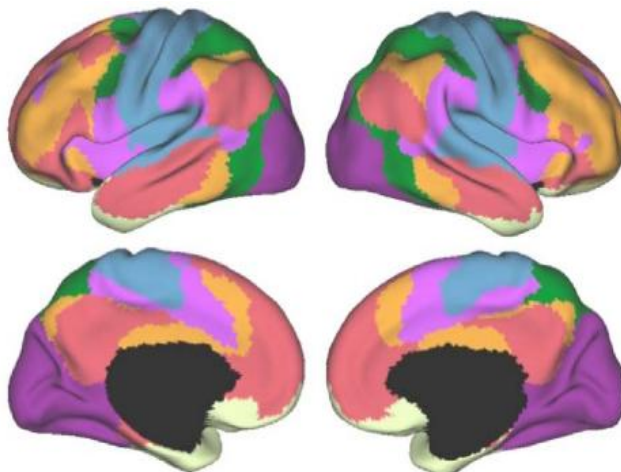


Figura 1.2.2 Organización de la corteza cerebral humana, estimada por la conectividad intrínseca. Descubrimiento y replicación de 7 redes en la parcelación cortical, en un estudio altamente consistente (n=500) y replicación (n=500) donde un total de 97.4% de los vértices fueron asignados a una misma red (Yeo et al., 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

El deterioro del funcionamiento de la red DMN.

Esta es una de las hipótesis más recientes, y se refiere al deterioro del funcionamiento de la DMN⁵ que representa un hito importante en la descripción de la conectividad cortical en TEA. Ésta hipótesis propone que la conectividad funcional alterada entre la corteza del cíngulo posterior (PCC) y la corteza prefrontal medial (MPFC), par central de la red de la DMN, es la causa principal del deterioro cognitivo-social en adolescentes y adultos con TEA, además de predecir el deterioro social a todas las edades (Assaf et al., 2010; Doyle-Thomas et al., 2015; Jung et al., 2014; Kennedy & Courchesne, 2008; Lynch et al., 2013; Monk et al., 2009; Uddin, Supekar, & Menon, 2013; Valk, Di Martino, Milham, & Bernhardt, 2015; Washington et al., 2014) (ver Figura 1.2.3).

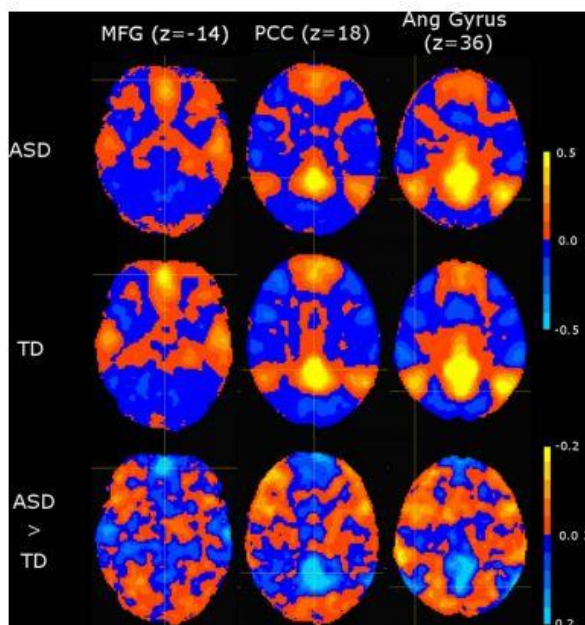


Figura 1.2.3 Mapas de “voxelwise” que muestran una mayor conectividad en dPCC (corteza posterior derecha del cíngulo) en TEA en comparación con DT (Doyle-Thomas et al., 2015)

⁵ DMN: Es el “estado de reposo” o “Modo de Red por defecto”, puesto de manifiesto en los estudios de neuroimagen funcional como un conjunto de regiones del cerebro que muestra la actividad sincronizada en reposo o en estado independiente de la tarea cognitiva (Mevel, K., Grassiot, B., Chételat, G., Defer, G., Desgranges, B., & Eustache, F. 2010).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Metabolismo glutamatérgico en la corteza del cíngulo anterior en TEA

El metabolismo anormal del glutamato (hipoglutamatergia), ha sido propuesto como otra de las hipótesis explicativas de la etiología del TEA infantil (Carlsson, 1998). Sin embargo, estudios más recientes sugieren una hiperglutamatergia al final de la infancia y en la adolescencia de los sujetos con TEA en la corteza anterior del cíngulo (Bejjani et al., 2012). Este estado hiperglutamatérgico, puede reflejar una desregulación de la respuesta excitación/inhibición en el cerebro como propuesta de los nuevos modelos del déficit del neurodesarrollo en TEA.

Sin embargo, aunque el glutamato contribuye al desarrollo del sistema nervioso y su plasticidad sináptica, una de las causas del fallo fisiológico dentro del cerebro humano es la excitotoxicidad, atribuida precisamente a una acumulación de glutamato la cual contribuye a un gran número de trastornos como la isquemia, epilepsia, demencia asociada al sida (Mark et al., 2001) y a la aparición de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Hynd, Scott, & Dodd, 2004), de Huntington (Estrada-Sánchez, Montiel, Segovia, & Massieu, 2009), de Parkinson (Caudle & Zhang, 2009), entre otras (Young, Piñon, Bampton, & Nicotera, 2010) señalando la importancia de un adecuado metabolismo glutamatérgico a nivel cerebral. Nótese que el glutamato es considerado el principal y más importante neurotransmisor excitatorio dentro del SNC, por lo que hemos dedicado un espacio para hablar más extensamente de sus cualidades y funciones (ver la sección 5.2 en el Capítulo 5).

El daño o estrés oxidativo y su relación con TEA

Finalmente, esta hipótesis del estrés oxidativo en TEA relaciona una alta vulnerabilidad al estrés oxidativo y la baja capacidad de la reacción de metilación con los síntomas clínicos en niños con TEA (James et al., 2004; James et al., 2006). Estudios más recientes revelan que el estrés oxidativo está relacionado a una disminución de la concentración de glutatión y de la proporción relativa GSH/GSSG así como, con el aumento de la concentración de GSSG (especie oxidada) visto en células mononucleares en sangre periférica, plasma, líneas celulares linfoblásticas, tejido cerebral y mitocondrias, en individuos con TEA (Rose et al., 2012) identificando al glutatión como un biomarcador del estrés oxidativo causado por una alteración en su metabolismo y que es clave en la etiología de TEA (Frye et al., 2013; Rose et al., 2012; Rossignol & Frye, 2012, 2014).

Para continuar con los antecedentes de nuestro estudio, es necesario que hablemos del sistema nervioso central, su metabolismo y en especial de las cortezas del cíngulo anterior y posterior porque, es en esta área donde desarrollaremos nuestro estudio. Un punto muy importante para

26

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

uno de nuestros objetivos es “la mirada” y su relación con el “sistema atencional visual” en TEA, que ya ha sido mencionado anteriormente y que está afectado según la teoría del déficit del procesamiento de las caras.

1.3 El sistema nervioso y los Trastornos del Espectro de Autismo

El sistema nervioso (SN) es quien dirige todas las funciones conscientes e inconscientes del organismo mediante el procesamiento de la información que recibe tanto del entorno como del interior del cuerpo. En el desarrollo de esta investigación, nos centramos en el estudio de una de las áreas que conforman el sistema Límbico, por estar relacionada ésta con la memoria, la atención, y la conducta en el ser humano, cualidades que están afectadas en las personas con TEA. A continuación describiremos brevemente al sistema límbico y de manera más específica, al giro del cíngulo y sus cortezas las cuales constituyen las áreas de interés en nuestro estudio.

1.3.1 El Sistema Límbico

El sistema límbico juega un papel fundamental en el comportamiento humano especialmente la corteza del cíngulo anterior que es el área responsable de la función de vigilancia (Rajmohan & Mohandas, 2007). Aunque no hay un consenso universal del total de las estructuras que conforman el sistema Límbico se ha aceptado que está conformado por las regiones del cerebro que definen una compleja red para el control de la emoción en humanos (ver Tabla 1.3.1.1).

Tanto el autismo como el síndrome de Asperger, ambos incluidos dentro de TEA, se caracterizan por el deterioro desproporcionado en aspectos específicos de la cognición social, y asocia las estructuras límbicas involucradas que incluyen la circunvolución del cíngulo y la amígdala como mediadores del procesamiento cognitivo y afectivo (Pugliese et al., 2009). Es el giro del cíngulo una de las áreas que conforma la corteza del cíngulo y como mencionamos anteriormente es nuestra área de estudio. A continuación haremos una breve descripción de la fisiología y funciones de este complejo sistema cerebral.

1.3.2 Giro del Cíngulo o Cíngulo

El giro del cíngulo fue descrito por primera vez por el científico Paul Pierre Broca en 1878, como una circunvolución localizada en el área media del cerebro con funciones determinantes en la actividad cerebral del sistema límbico (color amarillo) que bordea el Cuerpo Caloso (ver Figura 1.3.2.1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 1.3.1.1 *Componentes del Sistema Límbico*

Lóbulo Límbico	<i>Circunvolución del Cuerpo Calloso</i> <i>Circunvolución subcallosa</i>
Corteza Límbica	<i>Giro del Cíngulo</i> <i>Giro Parahipocampal</i>
Formación Hipocampal	<i>Hipocampo dorsal (indusium griseum)</i> <i>Hipocampo ventral</i> <i>Asta de Amón</i> <i>Cuerpo franjeado</i> <i>Giro dentado</i> <i>Subículo</i>
Complejo amígdalino	<i>Corteza periamígdalina</i> <i>Núcleo amígdalino</i> <i>Estría terminal</i>
Área Septal	
Formaciones olfatorias	<i>Bulbo</i> <i>Pedúnculo olfatorio</i> <i>Estría olfatoria</i> <i>Lóbulo Periforme</i>
Núcleo dorso mediano	
Núcleo anterior del tálamo óptico	
Corteza orbitofrontal	
Núcleo accumbens	

La información detallada sobre el paquete de fibras del cíngulo en primates, llegó con los primeros estudios de seguimiento axonal hechos en monos (LuH, Butter, & Buchtel, 1986) los cuales confirmaron que el cíngulo contiene muchas fibras aferentes y eferentes asociadas con la corteza rostral, media y cingulada caudal que incluyen conexiones con sitios como los núcleos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

anteriores del tálamo, núcleo dorsolateral del tálamo, la corteza prefrontal dorsolateral y la ínsula (Domesick, 1970),(Goldman-Rakic, 1984), (Petrides & Pandya, 2006).

Anatomía del sistema límbico

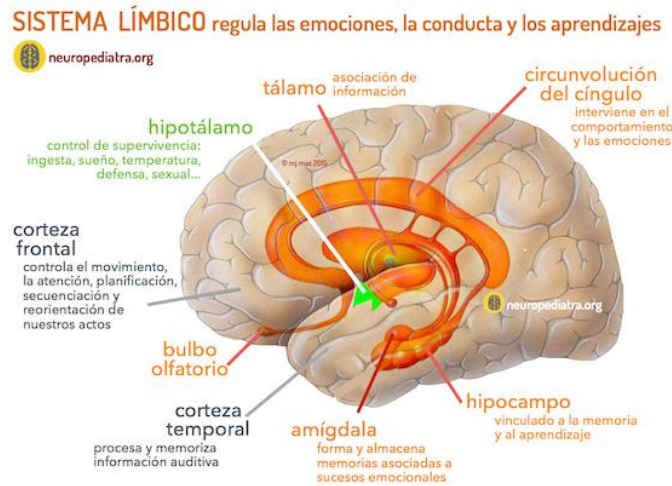


Figura 1.3.1.1 Anatomía del Sistema Límbico. (fuente: <https://neuropediatra.org/2017/04/07/depresion-infantil/>)

Giro del Cíngulo



Figura 1.3.2.1 Giro del cíngulo (color amarillo) en corte sagital del cerebro humano. (fuente: <https://www.studyblue.com/>).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 974565	Código de verificación: Oy7VhDN5
Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 2017/06/30 20:00:26
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	2017/07/18 14:28:28

Sin embargo es necesario destacar que otras fibras del giro del cíngulo están conectadas al lóbulo temporal, incluyendo las cortezas del hipocampo, las cortezas subicular y la amígdala (Blair et al., 1999; Goldman-Rakic, 1984; Mufson & Pandya, 1984) conformando un complejo tracto compuesto de muchas conexiones con trayectorias y longitudes diferentes (Petrides & Pandya, 2006; Schmahmann & Pandya, 2009), en las que sus muchas fibras cortas, distribuidas en diferentes partes del cíngulo pueden estar compuestas por distintas poblaciones de materia blanca que estarían relacionadas con las diferentes funciones subyacentes, como lo demostró (Jones, Christiansen, Chapman, & Aggleton, 2013), tras examinar tres subdivisiones potencialmente diferentes dentro del giro del cíngulo (ver Figura 1.3.2.2).

Estructuralmente el giro del cíngulo está dividido en tres subdivisiones llamadas “Parahipocampal”, “Subgenual” y “Retrosplenial”, y fueron seleccionadas basándose en la evidencia de los estudios de transporte axonal en monos como se mencionó antes, que indican que cada una contiene una población cambiante de la sustancia blanca (Mufson & Pandya, 1984).

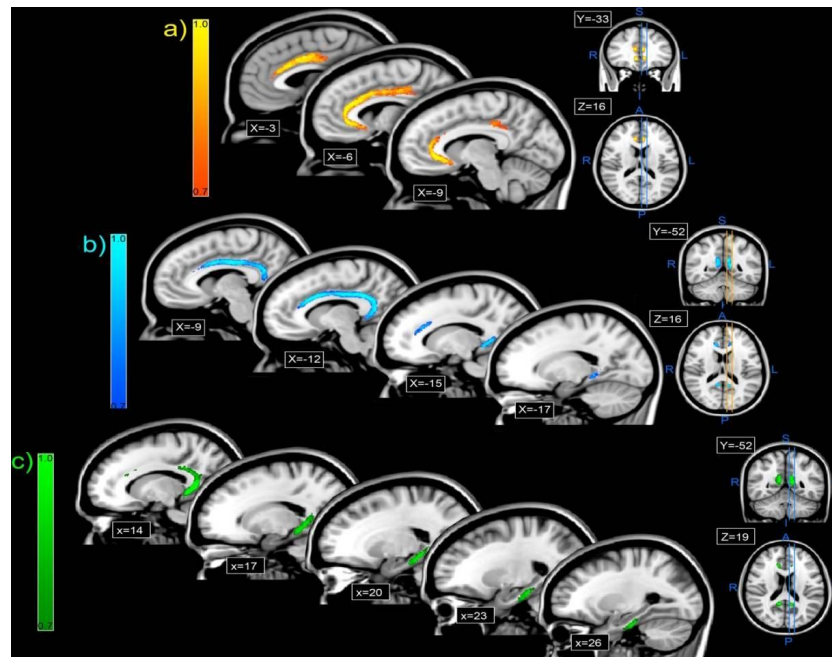


Figura 1.3.2.2 Topología de las subdivisiones individuales, junto con las coordenadas MNI destacando la organización topográfica de las subregiones. La figura muestra reconstrucciones de población para el cíngulo subgenual [(a)], cíngulo retrosplenial [(b)] y cíngulo parahipocampal sin restricciones [(c)]. (Jones et al., 2013).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Los resultados de este estudio revelaron que estas tres subdivisiones principales están bien delimitadas incluso cuando se superponen. Es decir que el tracto está dispuesto topográficamente de tal manera que la materia blanca de estas subdivisiones está parcialmente aislada y bien diferenciada (ver Figura 1.3.2.3).

El giro del cíngulo, tiene como función primordial procesar y modular la expresión de las emociones, así como del aprendizaje y la vocalización emocional. El área supramodal integra los estímulos motores, táctiles, autonómicos y emocionales y es la responsable de que podamos experimentar tanto el dolor psicológico como el físico. Así mismo, la estimulación eléctrica en esta área produce ansiedad, placer, miedo, erecciones penéneas y agresión, y también es capaz de emitir “sonidos emocionales” que no reflejan nuestro estado de ánimo real, es decir, es el área que nos permite sentir lo que sentimos o pretender sentir otra cosa, por lo tanto, está asociada a la libre voluntad y al control voluntario y fingido del comportamiento.

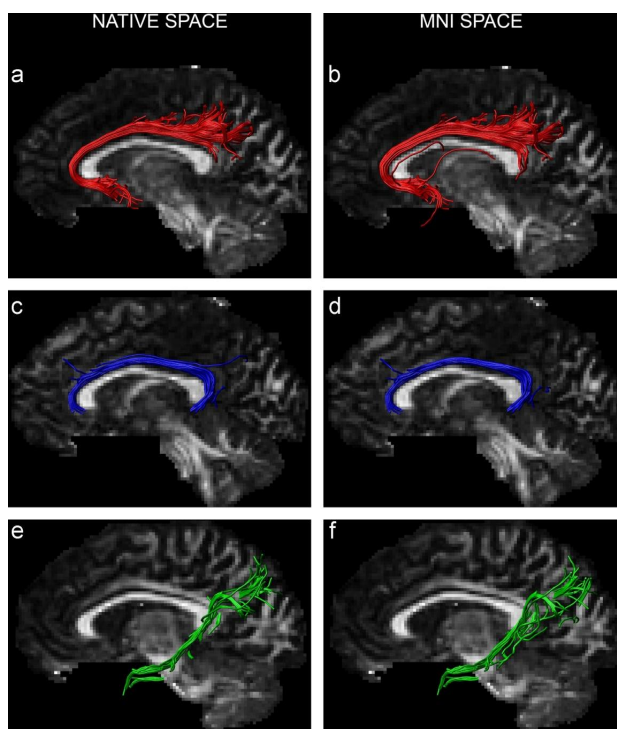


Figura 1.3.2.3 Segmentación de las tres subdivisiones del cíngulo en un solo participante, utilizando las regiones de interés dibujadas en el espacio nativo del sujeto (columna de la izquierda) y las regiones de interés deformadas No-lineal, desde el espacio MNI al espacio nativo del participante (columna de la derecha). (a y b)=porción subgenual; (c y d) parte retrosplenial; (e y f) parte del hipocampo “restringida” (Jones et al., 2013).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Un hallazgo importante hecho en estudios postmortem en el cerebro de las personas con TEA revelaron que el giro del cíngulo luce una textura gruesa y áspera, y pobremente laminada marcando una diferenciación a nivel histológico que estaría, probablemente, relacionada con la función metabólica aberrante en TEA (Bailey et al., 1998).

La corteza del giro cíngulo, fue llamada la estructura límbica más grande que forma la capa superior del cerebro emocional por el científico James Papez, quien además desde el punto de vista evolutivo dividió en dos partes la corteza cerebral, a) La parte lateral: Es la más moderna, y se relaciona con funciones sensoriales y motoras, responsable de procesamientos superiores como el lenguaje y el pensamiento y b) La parte medial: La más antigua a la que se le atribuyeron funciones más primitivas, como la conducta emocional (Bauman & Kemper, 2005; Papez, 1937).

Para Papez, “el cíngulo es el lugar en donde los sucesos del entorno adquieren respuesta emocional” (ver Figura 1.3.2.4).

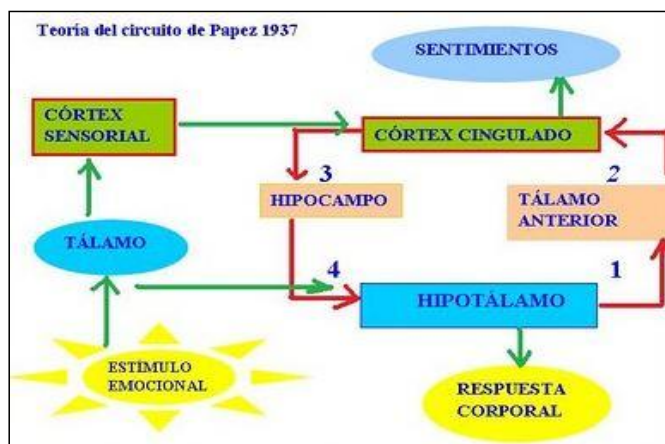


Figura 1.3.2.4 Circuito emocional de Papez que muestra su teoría del procesamiento emocional. (Papez, 1937).

Es importante mencionar que en la corteza del giro del cíngulo se pueden distinguir dos regiones llamadas “corteza del cíngulo anterior” y “corteza del cíngulo posterior” (ver Figura 1.3.2.5) y es en estas dos regiones donde localizamos toda nuestra atención al realizar los estudios de espectroscopia que están descritos en el Capítulo 3 de esta memoria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

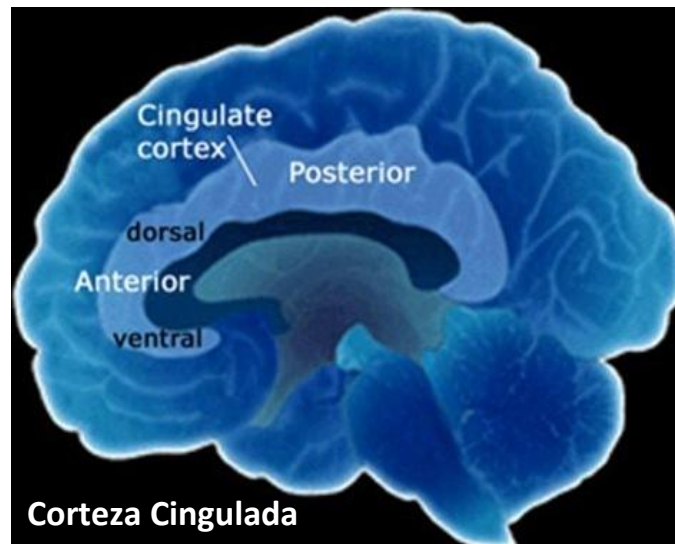


Figura 1.3.2.5 Partes del giro cingulado

La corteza del cingulado anterior (ACC),

Es la región que recibe proyecciones fundamentalmente desde la amígdala y junto con la corteza prefrontal dorsolateral, interviene en la regulación de la conducta y desempeña un papel importante al cambiar la atención durante la operación de la memoria de trabajo. En consecuencia las lesiones en el cingulado anterior interfieren con la atención selectiva, monitorización de respuestas competitivas y, autoinicio de la conducta.

Los estudios realizados por William Seeley y sus colaboradores, destacan al cingulado anterior junto a la ínsula anterior, como el eje central de la llamada “red de saliencia”, siendo ésta una de las tres principales redes de conectividad intrínsecas, que ha sido identificada mediante un estudio de conectividad funcional (Seeley et al., 2007). Otros estudios, demostraron que la activación insular, en respuesta a estímulos externos, provoca la activación de múltiples nodos en la “red ejecutiva central” (Sridharan, Levitin, & Menon, 2008) (ver Figura 1.3.2.6), junto con la desactivación a través de los nodos de la DMN (M. E. Raichle et al., 2001).

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

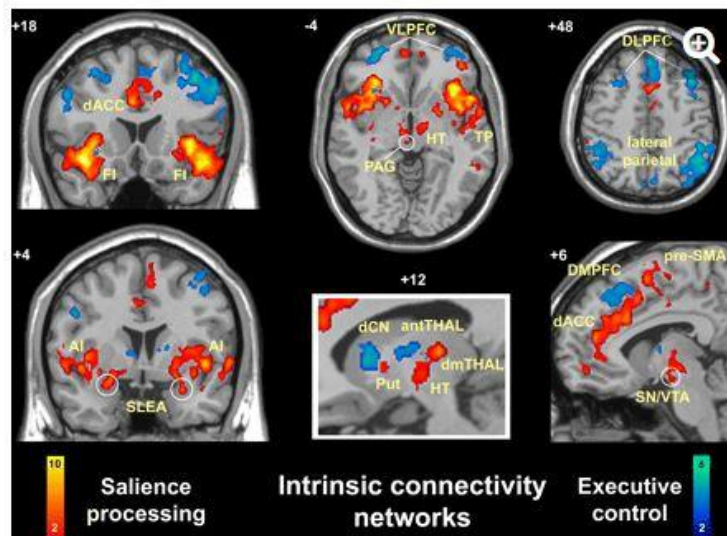


Figura 1.3.2.6 Las tres redes de conectividad intrínseca separadas mediante el análisis de componentes independientes (Seeley et al., 2007)

La corteza del cíngulo posterior (PCC)

En contraposición con el ACC, la corteza del cíngulo posterior recibe la mayoría de las proyecciones desde el hipocampo, formando el componente emocional-social del sistema de memoria (Crossman & Neary, 2002). Esta región se divide en un componente dorsal PCCd y otro ventral PCCv, y junto con la corteza retrosplenial adyacente conforma el área posterior del cíngulo. Tanto el PCC como la corteza retrosplenial, tienen conexiones con el surco temporal superior, y posiblemente desempeñen un papel importante en la localización de los sonidos que se ha visto afectado en las personas con TEA. Sustancialmente, los procesos cognitivos y sociales autorreferenciales han sido vinculados al par formado por la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) y la corteza posterior del cíngulo (PCC), que sirven como ejes centrales de la DMN (Lynch et al., 2013). Ambas cortezas del cíngulo, anterior y posterior, juegan un papel central tanto en la “red de saliencia” como en la “red por defecto” respectivamente, según lo demuestran los estudios de resonancia magnética funcional referenciados arriba.

Al recorrer de anterior a posterior las regiones dentro de la DMN en el cerebro encontramos que esta red está conformada por cuatro nodos o puntos de conexión llamados corteza prefrontal

34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

medial (MPFC), lóbulo parietal inferior derecho e izquierdo (iIPL and rIPL), y corteza del cíngulo posterior (PCC) (ver Figura 1.3.2.7). Así mismo, los resultados relacionados con los estudios de esta red, han sugerido que el PCC puede ser utilizado como área de interés con éxito tanto en niños como en adultos con TEA, debido a que esta área muestra una activación robusta en el estado de descanso (resting-state) sin embargo, neurometabólicamente poco se sabe de la composición de este nodo (Assaf et al., 2010; Lynch et al., 2013; Monk et al., 2009).

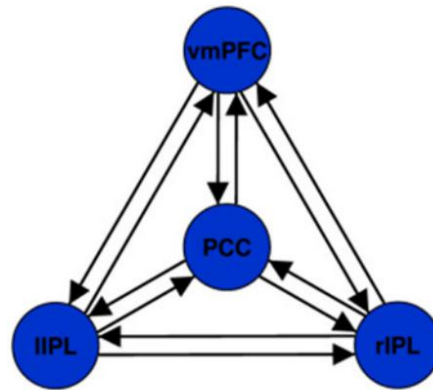


Figura 1.3.2.7 Regiones dentro de la DMN en el cerebro. Fuente: Tsvetanov, Kamen A., et al. *Journal of Neuroscience* 36.11 (2016): 3115-3126.

Otros estudios han revelado que los nodos ACC y PCC muestran un claro aumento de la conectividad cerebral en los individuos con TEA entre la infancia y la edad adulta (Assaf et al., 2010; Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Jung et al., 2014; M. E. Raichle et al., 2001; Valk et al., 2015) y sugieren una relación entre la sintomatología base y la conectividad dentro de la “red de saliencia” en TEA (Abbott et al., 2015).

Ante las evidencias, conocer el sustrato neuroquímico de estos nodos, específicamente en el PCC que tiene un flujo sanguíneo cerebral y un ritmo metabólico de aproximadamente 40% por encima de la media de todo el cerebro (Leech, Braga, & Sharp, 2012), lo sitúa en el blanco de nuestra investigación, para entender su actividad en la *red por defecto*, así como la actividad de ACC en la *red de saliencia* y, a su vez, la relación de la actividad que existe entre ambos nodos. De esta manera presentamos estas dos regiones del cerebro, como sustancialmente importantes dentro de la investigación de la etiología del TEA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

1.4 El metabolismo cerebral

Desde el punto de vista fisiológico el metabolismo del cerebro, está conformado por una amplia variedad de moléculas donde destacan los péptidos, neurotransmisores, enzimas, etc., interaccionando con agua. Todas estas moléculas debido a sus funciones y actividad son capaces de mantener el equilibrio fisiológico necesario para el sano funcionamiento del cerebro. Esta enorme cantidad de moléculas se hallan en equilibrio dentro del cerebro humano, el cual supone un 80% de la masa del encéfalo y un (2-3) % del peso corporal que recibe el 15% del flujo sanguíneo en estado de reposo (Hall, 2011; Sokoloff & Kety, 1960), además es uno de los órganos con mayor demanda energética, que consume el 20% del oxígeno y el 25% de la glucosa ingerida por el organismo (Clarke & Sokoloff, 1999; Siesjo, 1978). Todo este intercambio neurometabólico debe ser rápido y eficaz, debido precisamente a que el cerebro posee pocas reservas energéticas y sólo las recibe a través del sistema vascular cerebral, lo que implica que un correcto suministro de la circulación cerebral a través del polígono de Willis.

Es importante destacar que gran parte del volumen cerebral está ocupado por la neuroglia, constituida por los astrocitos o astroglia. Estratégicamente, la astroglia se encuentra localizada entre los vasos sanguíneos y las neuronas (ver Figura 1.4.1) en la que la expresión de receptores y transportadores específicos frente a ciertos neurotransmisores, ha llevado a postular su participación en la función metabólica y sináptica de las neuronas (Lopez-Bayghen & Ortega, 2010; López-Bayghen, Rosas, Castelán, & Ortega, 2007). La señal BOLD que observa la fMRI está relacionada directamente con la actividad de los astrocitos al estar ligados a la regulación del flujo sanguíneo, tal como se muestra en (Özdemir et al., 2012).

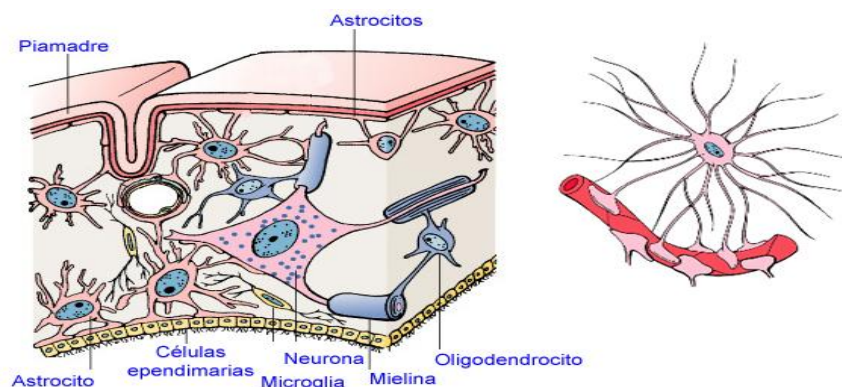


Figura 1.4.1 Neuroglía. La posición intermedia de los astrocitos entre los vasos sanguíneos y las neuronas, evidencia su importancia en la regulación neurometabólica. (fuente: <http://www.efn.uncor.edu/>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Hemos considerado necesario mencionar el grupo de biomoléculas que son detectadas con la $^1\text{H-NMR}$. En el Capítulo 3, nos referimos a los neurotransmisores, sus características y funciones dentro del metabolismo cerebral (ver Tabla 1.6.1.1).

1.4.1 Neurotransmisores

Un neurotransmisor (NT) está definido como una sustancia endógena que actúa como mensajero químico transmitiendo señales, y es liberada normalmente por las neuronas al espacio sináptico, donde ejerce su función sobre otras neuronas u otras células diana a través de una sinapsis. Además, los neurotransmisores son elementos clave en la transmisión de los estímulos nerviosos. La principal característica de los neurotransmisores radica en que son moléculas liberadas desde las neuronas presinápticas que contienen gran cantidad de neurotransmisor en vesículas sinápticas (ver Figura 1.4.1.1) y que una vez liberado al espacio sináptico el neurotransmisor difunde y llega a la membrana *postsináptica* donde ejerce su función (transmitir una señal desde la célula presináptica hasta la célula postsináptica) al unirse a su receptor. Así mismo, los neurotransmisores, están clasificados generalmente en dos categorías principales relacionados con su actividad global, excitadora o inhibitoria.

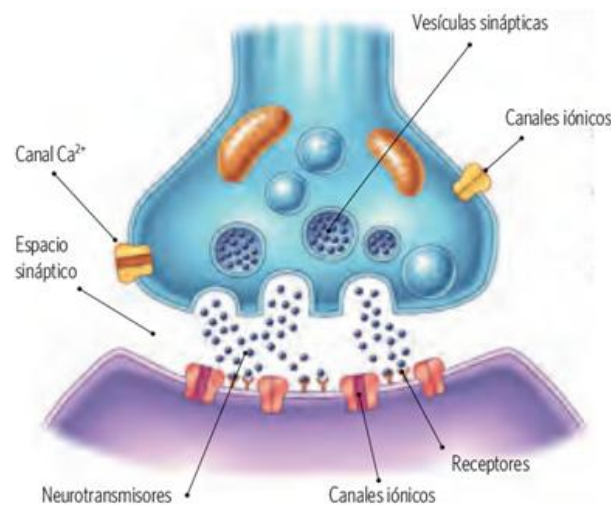


Figura 1.4.1.1 Esquema de la sinapsis química, vista del botón presináptico y la membrana postsináptica. (fuente: <https://www.portaleducativo.net/tercero-medio/33/Sinapsis>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Sin embargo, algunos neurotransmisores pueden ejercer ambos efectos excitatorio e inhibitorio, dependiendo de los tipos de receptores que estén presentes. Estas biomoléculas pueden ser ampliamente clasificadas en dos grupos atendiendo a su tamaño: a) neurotransmisores de moléculas pequeñas y b) neuropéptidos. Funcionalmente, se pueden clasificar en metabotrópicos o inotrópicos según la actividad del receptor activado durante la unión “neurotransmisor-receptor”.

Existen otras moléculas que pueden ser liberadas desde las mismas terminales axónicas que los neurotransmisores, y se conocen como neuromoduladores (Curtis & Schnek, 2006) que tienen la capacidad de aumentar, prolongar, inhibir o limitar el efecto del neurotransmisor principal sobre la membrana postsináptica; actuando a través de un sistema de segundos mensajeros (Snell, 2007). Dentro de los neuromoduladores endógenos del sistema nervioso central, conocidos también como neuropéptidos, se encuentra la oxitocina que actúa modulando los comportamientos sociales y se ha relacionado recientemente con la aparición del autismo (Owen et al., 2013). Estudios más recientes señalan que los defectos en la síntesis, liberación o degradación de algunos neurotransmisores están involucrados en la patogenia de una gran cantidad de enfermedades neurológicas, musculares y psiquiátricas (Torelló Millet, 2010) orientando nuestra investigación hacia estas posibles dianas.

Actualmente se ha considerado que el péptido N-Acetil-aspartil-glutamato (NAAG) tiene actividad de neurotransmisor, aun cuando ya había sido estudiado ampliamente por (Cangro, Namboodiri, Sklar, Corigliano-Murphy, & Neale, 1987; Passani, Vonsattel, & Coyle, 1997) y esto ha captado nuestra atención durante el desarrollo de nuestros estudios. Aunque, este péptido neurotransmisor es el tercer más abundante en el sistema nervioso de los mamíferos (Curatolo, d’Arcangelo, Lino, & Brancati, 1965), no se consideró su actividad neurotransmisora hasta años más tarde. También, Passani y colaboradores reportaron como resultado de sus investigaciones que el NAAG es alrededor del 10% de la concentración total de NAA en el cerebro en humanos, y que se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico en concentraciones milimolares (Passani et al., 1997).

Un hito importante sobre este péptido es su capacidad como neuromodulador descrito en los trabajos de Baslow y sus colaboradores (Baslow, 2000, 2002, 2010) quienes demostraron que, el NAAG es sintetizado (anabolismo⁶) a partir del N-acetil aspartato (NAA) y el glutamato (Glu) por la *NAAG-sintetasa* formando un reservorio de glutamato que no puede ser metabolizado y a

⁶ Anabolismo: Conjunto de procesos metabólicos en que se sintetizan sustancias complejas a partir de otras más sencillas, consumiendo energía (ATP) en el proceso. (fuente: <http://www.wordreference.com>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

la vez, el NAAG es hidrolizado (catabolismo⁷) por la *NAAG-peptidasa* liberándose el glutamato que activa el receptor *mGluR3* (ver Figura 1.4.1.2) requiriendo de la participación de neuronas, oligodendrocitos y astrocitos donde transcurre su actividad metabólica (Baslow, 2000).

Es importante destacar que una de las principales funciones del NAAG es precisamente la activación de los receptores mGluRs donde actúa como agonista selectivo de los receptores metabotrópicos del grupo II (mGluR, mGluR3). Este neuropéptido se encuentra co-distribuido con diferentes neurotransmisores, incluyendo el glutamato y el GABA, (Neale, Bzdega, & Wroblewska, 2000; Wroblewska, Santi, & Neale, 1998; Wroblewska et al., 1997).

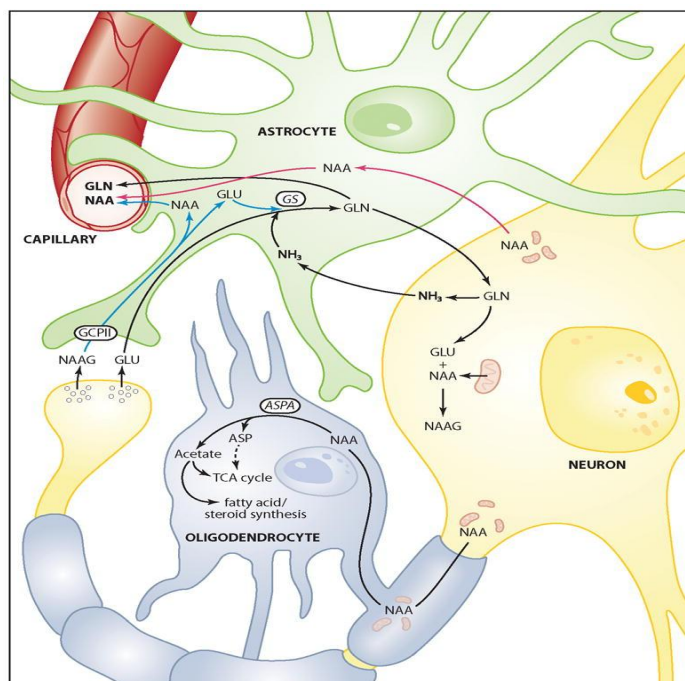


Figura 1.4.1.2 Tráfico metabólico de NAAG entre neuronas, oligodendrocitos y astrocitos. (Fuente: (Moffett, Arun, Ariyannur, & Namboodiri, 2013).

Otro grupo de biomoléculas involucradas en el metabolismo cerebral son las proteínas que constituyen el grupo de “receptores” y “transportadores” las cuales describiremos brevemente.

⁷ Catabolismo: Conjunto de procesos metabólicos que transforman las grandes moléculas orgánicas en moléculas pequeñas, liberándose energía. (fuente: <http://www.wordreference.com/>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

1.4.2 Receptores

Los receptores son proteínas que permiten a determinadas sustancias interactuar con los procesos metabólicos en la célula, o en la terminación nerviosa que capta un estímulo y lo transmite para que se produzca una respuesta. Funcionalmente se dividen en receptores de canales iónicos abiertos por ligando (inotrópicos), o receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos). Su efecto puede ser excitatorio si tiende a despolarizar la membrana o inhibitorio si la repolariza, donde después de actuar es degradado o recapturado por la célula presináptica rápidamente (Darnell, Lodish, & Baltimore, 1990).

1.4.3 Transportadores

Los transportadores de los neurotransmisores están clasificados en dos grupos: a) transportador de recaptación, localizado en las neuronas presinápticas, y que bombean los NT desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula y, b) el transportador que se encuentra localizado en las membranas de las vesículas y concentra el NT en las mismas para su posterior exocitosis. Adicionalmente, se conoce otro grupo de transportadores llamados axolemales, que han sido en su mayoría clonados y se agrupan en dos grandes familias en función de sus características moleculares y propiedades electrogénicas. Los dependientes de Na^+/Cl^- , que incluyen los transportadores para GABA, noradrenalina, dopamina, serotonina, colina, prolina, betaína, glicina y taurina, y los dependientes de Na^+/K^+ , que incluyen los transportadores de glutamato así como alanina, serina y cisteína (García-López, 1999).

1.5 Las redes neuronales del cerebro en los Trastornos del Espectro de Autismo

Para el desarrollo de nuestros estudios fue necesario adentrarnos en el conocimiento las de redes, donde las capacidades cognitivas en el ser humano están asociadas a una o varias redes neuronales específicas capaces de trabajar juntas en una perfecta sincronización con toda la información que comparten libremente entre las diferentes áreas del cerebro. El ingeniero

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

eléctrico Simón Haykin fue el primero en definir la red neuronal de la manera siguiente en sus propias palabras.

“Una red neuronal es un sistema compuesto de muchos elementos procesadores simples operando en paralelo, cuya función es determinada por la estructura de la red, fuerza en las conexiones y el procesamiento realizado por los elementos computacionales en los nodos” (Haykin, 1994).

Las neuronas son un componente relativamente simple del cerebro pero, cuando millares de ellas se conectan en forma conjunta producen, como resultado de los millares de eventos electroquímicos, una gran conectividad que resulta de la cognición dinámica distribuida en las interacciones de las áreas cerebrales que operan en redes a gran escala según las evidencias de la neurociencia de los últimos años. Las redes neuronales se diferencian por la tarea que ejecutan cuando trabajan como un equipo para lograr su objetivo utilizando estructuras o áreas del cerebro de ambos hemisferios (Bock et al., 2011).

Recientemente se ha considerado a la red ejecutiva central (CEN), la red de saliencia (SAN) y la red por defecto (DMN) como las principales redes fundamentales (ver Figura 1.5.1) para comprender la neurociencia de la cognición humana (Uddin, Supekar, & Menon, 2013). A continuación describiremos ligeramente las características intrínsecas a cada una de ellas, comenzando por la red ejecutiva y continuando con la red por defecto para finalmente hablar de la red de saliencia.

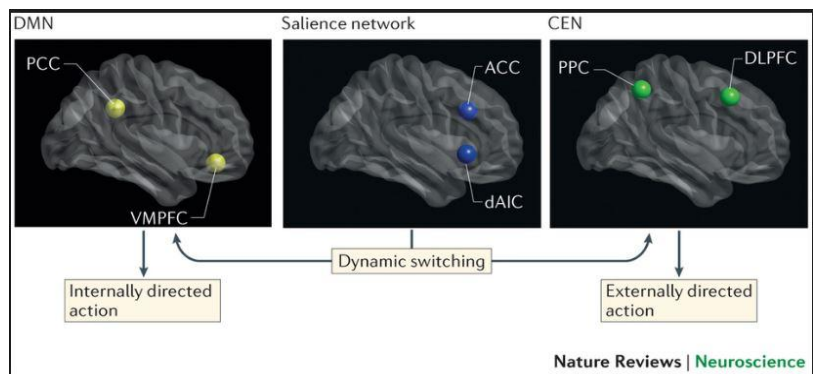


Figura 1.5.1 Coordinación de la red de saliencia entre la red por defecto y la red ejecutiva central.
 Fuente: (Uddin, Supekar, & Menon, 2013)

Es importante para nuestro estudio destacar un nuevo modelo de redes de conectividad en TEA, que presenta la actividad neuronal de 9 circuitos diferentes, entre ellos la DMN y la SN (Watanabe & Rees, 2016), (ver Figura 1.5.2 y 1.5.3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

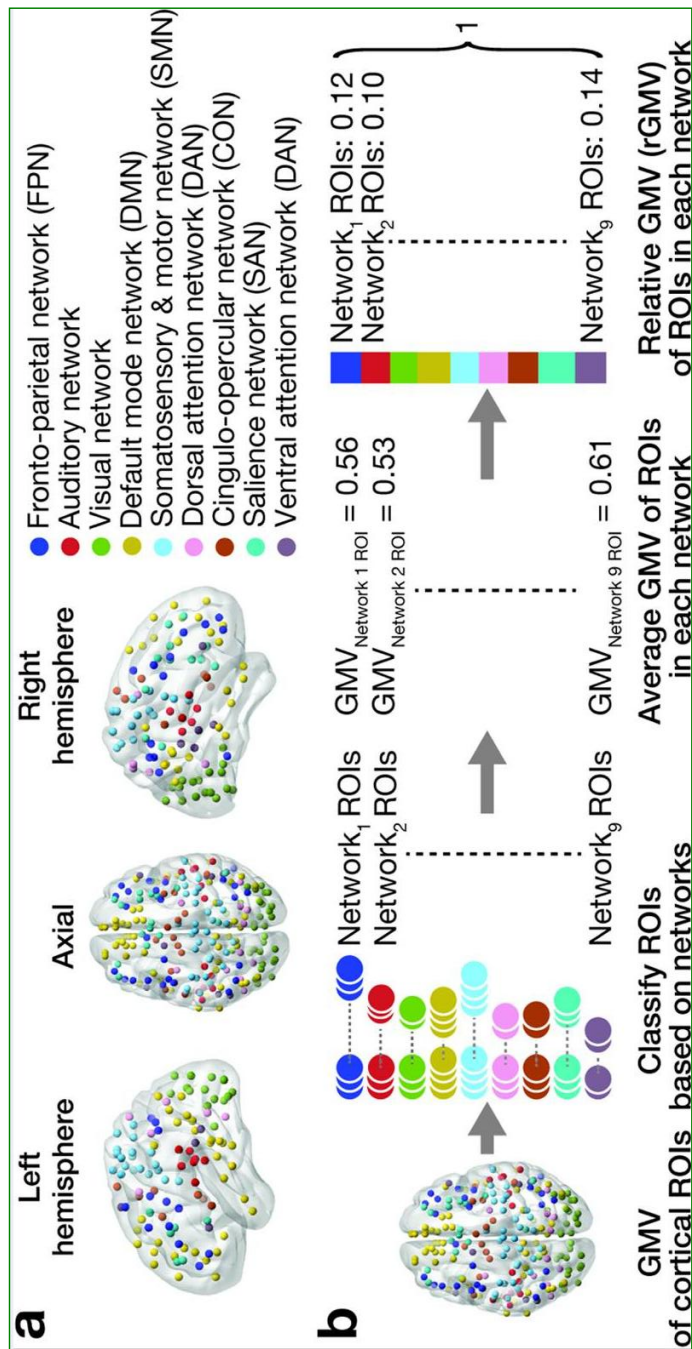


Figura 1.5.2. Identificación de nuevas redes corticales en sujetos con TEA (fuente: (Watanabe & Rees, 2016)).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

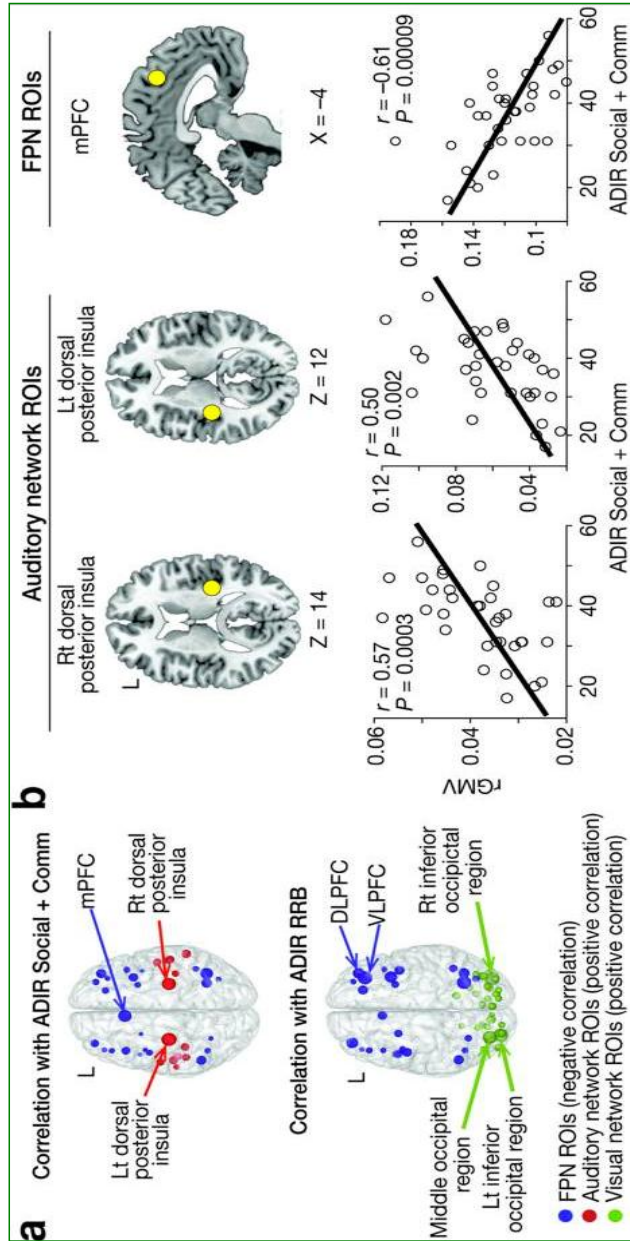
Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28



43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

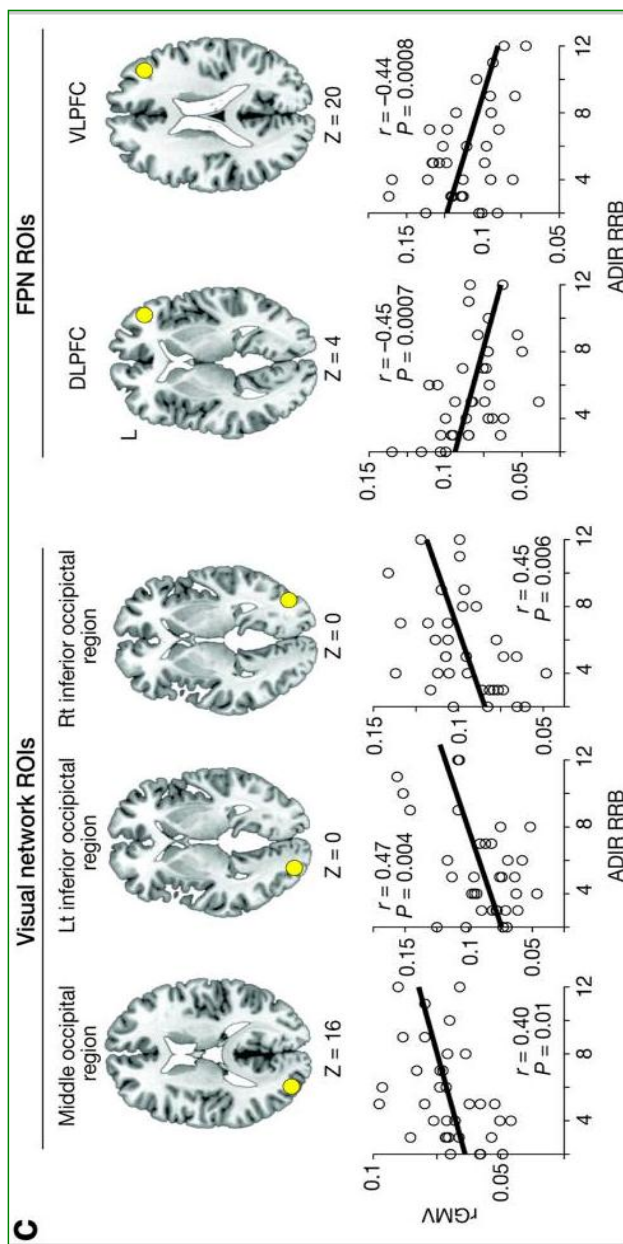


Figura 1.5.3 Correlación de las áreas involucradas en la red de atención ejecutiva (a, b, c) y la severidad en TEA (Watanabe & Rees, 2016).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

1.5.1 La Red Ejecutiva

El término de la función ejecutiva, tal y como se conoce hoy día, fue acuñado por M. Lezak en 1982, cuando afirmó que *“las funciones ejecutivas comprenden las capacidades mentales necesarias para formular metas, planificar la manera de lograrla, y llevar adelante ese plan de manera eficaz y así, permitir el funcionamiento independiente, con propósito, creatividad, de manera que este sea socialmente aceptable”* (Lezak, 1982).

Esta red se activa cuando se requiere de un gran enfoque para realizar actividades que están relacionadas con la memoria de trabajo al resolver problemas complejos. Además, es la responsable de la conducta manifiesta, como de la regulación de los pensamientos, recuerdos y afectos que promueven un funcionamiento adaptativo. Está estrechamente vinculada a “la atención” que se manifiesta como un esfuerzo neurocognitivo que precede a la percepción, a la intención y a la acción.

La red de atención ejecutiva asociada a la severidad en TEA, ha sido estudiada por (Watanabe & Rees, 2016) revelando una correlación positiva con la red visual en la región occipital. Estructuralmente la red ejecutiva está conformada, por varias áreas cerebrales organizadas verticalmente a nivel de la corteza, los núcleos subcorticales, y el tronco cerebral. También se han identificado como estructuras cerebrales constitutivas de esta red las cortezas del cíngulo (CC) y la corteza frontal (CF), siendo la corteza del cíngulo anterior (ACC) una de las estructuras clave dentro de la red ejecutiva.

1.5.2 La red en modo por defecto (Default Mode Network - DMN)

Históricamente, se tenía la idea de que la mayoría de las regiones del cerebro permanecían en reposo hasta que se les requería para iniciar alguna tarea específica pero, las investigaciones recientes en neuroquímica han puesto de manifiesto que el desarrollo de una tarea concreta implica un aumento del consumo energético del cerebro que supone menos del 5% de la actividad basal subyacente; y que por el contrario, la mayor parte de la actividad global (entre 60 y el 80% de toda la energía que utiliza el cerebro) se despliega en circuitos que no tienen relación alguna con acontecimientos externos. Tras conocerse la existencia de una actividad independiente y autónoma dentro del cerebro, a mediados de los noventa se descubrió que cuando los sujetos realizan alguna tarea, ciertas regiones del cerebro experimentan una disminución de su nivel de actividad, si se compara con el estado basal de reposo (Broyd et al., 2009).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Marcus Raichle y sus colaboradores en 2001, descubrieron que ciertas áreas del cerebro, tendían a disminuir su actividad o desactivarse ante tareas cognitivas que implicaban una atención sostenida y, aumentaban su actividad en estados de reposo o de actividad cognitiva mínima. A este conjunto de regiones del cerebro se les llamó la *red por defecto* (Default Mode Network, DMN). Esta red es un área cortical discreta, ubicada bilateral y simétricamente formada por las cortezas parietales medial-laterales, prefrontal medial-lateral, y lateral temporal en el cerebro de humanos, primates no-humanos, gatos y roedores (Marcus E Raichle, 2010).

Su función está condicionada en base a la respuesta que emite cuando la persona se dedica a tareas de enfoque interno, incluyendo la recuperación de la memoria autobiográfica, imaginar, y la concepción de las perspectivas de los demás, todas ellas deficientes en los sujetos con TEA. La anatomía funcional de la DMN se hace más comprensible si se entiende como múltiples subsistemas (o coherencia de nodos) constituidos por la corteza prefrontal ventral, la corteza prefrontal dorsal medial, la corteza del cíngulo posterior y el área adyacente de la corteza lateral parietal (aproximadamente Brodmann 39) relacionados entre sí es decir, son áreas cerebrales cuya actividad en estado de reposo se encuentra sincronizada en frecuencias bajas sin que necesariamente se definan las conexiones que las unen anatómicamente (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003).

1.5.3 Red de Saliencia (SAN)

Finalmente, esta red emerge en los tiempos actuales como una de las más vinculadas a la red por defecto, en los déficits de los sujetos con TEA. La red de saliencia (SAN) responde a las características del comportamiento humano (Seeley et al., 2007) y se considera importante para la iniciación del control cognitivo (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013), el mantenimiento y la implementación de conjunto de tareas (Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar, & Petersen, 2008; Dosenbach et al., 2006) y la coordinación de las respuestas conductuales (Medford & Critchley, 2010) revelados por los diferentes estudios realizados.

La red SAN está constituida por tres áreas corticales, la corteza del cíngulo anterior dorsal (dACC), que se ha considerado la responsable de la primera señal cortical saliente de los acontecimientos del comportamiento, tales como los errores (Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann, & Blanke, 1991), la ínsula anterior izquierda y derecha (aRI), responsable del control adaptativo junto el giro frontal inferior adyacente (Seeley et al., 2007). Además, se ha observado que el control estricto del balance de actividad SAN-DMN parece ser necesario para una función cognitiva eficiente donde la desactivación rápida de la DMN es necesaria para el enfoque de la atención (Weissman, Roberts, Visscher, & Woldorff, 2006).

46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Un hallazgo importante en niños con TEA revela que la hipoconectividad entre la SAN-DMN, y las redes frontotemporal, visual y motora, podrían ser una característica distintiva de estos trastornos (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013).

1.6 Instrumentos de medición aplicados a mejorar la eficacia del diagnóstico clínico y la evaluación en TEA

El diseño y desarrollo de los instrumentos de medición aplicados a mejorar la eficacia del diagnóstico y la evaluación de las patologías clínicas son la base de la industria de los equipos médicos utilizados en hospitales y consultas privadas, donde la ingeniería y sus diversas áreas muestran sus productos. Este proyecto de investigación ha sido realizado utilizando una de las herramientas más valoradas en clínica por la significación de sus resultados, nos referimos a la espectroscopia de resonancia magnética del protón ($^1\text{H-ERM}$) la cual es considerada una de las técnicas de neuroimagen que ha crecido en la última década. A continuación describiremos sus principales características así como algunas de sus ventajas y desventajas.

1.6.1 Espectroscopia de resonancia magnética del protón ($^1\text{H-ERM}$)

Con el descubrimiento del fenómeno de la resonancia magnética (RM) se inició también la utilización de la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) en el campo de la química donde demostró ser una técnica poderosa para suministrar información sobre la estructura química de las moléculas. En el cerebro existen grandes cantidades de grasa y agua en comparación con las muchas moléculas de interés biológico que se encuentran en concentraciones muy pequeñas para ser determinadas “*in vivo*” por espectroscopia de resonancia magnética. De manera que, la detección de señales producidas por estas moléculas en áreas localizadas del cerebro es muy limitada.

Generalmente en la ERM “*in vivo*” la concentración, composición, relajación y otras propiedades del tejido a analizar pueden variar a lo largo de la trayectoria de las medidas obtenidas de manera considerable al estudiar los tejidos sanos y compararlos con los patológicos. Sin embargo, la ERM “*in vivo*” se combina a menudo con técnicas que permiten la detección de volúmenes localizados espacialmente donde las variaciones de la composición de la muestra y la relajación de los electrones son mínimos (Hennig, Pfister, Ernst, & Ott, 1992; Urenjak, Williams, Gadian, & Noble, 1993; Vasconcelos et al., 2008).

47

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

La espectroscopia de resonancia magnética del protón (^1H -ERM) es una técnica “no invasiva”, utilizada para la detección de las interacciones moleculares y la cuantificación “in vivo” de metabolitos presentes en los tejidos biológicos usando el protón (^1H) para la elucidación de las estructuras moleculares presentes (De Graaf, 2013). El hidrógeno es el elemento más utilizado en la resonancia magnética, tanto en clínica, como en los estudios de investigación en neurociencias, debido a su gran abundancia en los tejidos biológicos. En consecuencia, en los últimos años esta técnica ha ganado una gran aceptación como método diagnóstico en diversas enfermedades neurológicas debido a sus magníficas ventajas entre las cuales están:

1. La abundancia de los protones en forma 100% natural, que evita la necesidad de utilizar sustancias radiactivas para su realización.
2. Es altamente sensible debido a la razón giromagnética de los protones naturales.
3. Útil en la mayoría de las máquinas de resonancia magnética empleadas para la evaluación clínica de pacientes.
4. A pesar del número limitado de núcleos atómicos relevantes, cada núcleo ofrece una gran cantidad de información y son muchos los metabolitos que se pueden detectar de forma simultánea. La información que se obtiene de cada uno de ellos es diferente y característica en cada molécula.
5. La ^1H -ERM permite la detección de un variado número de moléculas indispensables para el buen funcionamiento del cerebro desde neurotransmisores como el glutamato, GABA, aspartato, N-acetil-aspartil-glutamato, y los compuestos relacionados como la glutamina, y el lactato (producto final de la glicólisis) hasta los metabolitos relacionados con el metabolismo energético como la creatina, mioinositol, y la colina (De Graaf, 2013).

Sin embargo, la aplicación de la ^1H -ERM en tejidos intactos “in vivo”, es complicada por las siguientes razones:

1. La resonancia de las moléculas de agua es mayor que la de los metabolitos de baja concentración en varios órdenes de magnitud puesto que su concentración mili Molar en el tejido cerebral es mucho mayor que la de los metabolitos de interés (10.000 a 100.000 veces mayor que estos) (Kwock, 1998). Por consiguiente, la supresión del agua y la correcta localización espacial son requisitos previos para los estudios de ^1H -ERM con significación. (De Graaf, 2013).
2. Las señales de gran tamaño debidas a los lípidos extracraneales pueden enmascarar otras señales de metabolitos más pequeñas. Una limitación inherente a la espectroscopia es el estrecho rango (5ppm) en el desplazamiento químico de los protones no intercambiables, donde la resonancia de un gran número de metabolitos se superpone. En el APENDICE I se describe más extensamente las bases biofísicas de esta técnica de neuroimagen.

48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

3. La distribución del campo magnético significativamente heterogéneo tiende a disminuir la resolución espectral, es decir la razón señal/ruido.

Para hacer un estudio $^1\text{H-ERM}$ es necesario considerar todos los parámetros que están involucrados en el proceso de captura de los espectros. Uno de los parámetros que más influencia tiene en la $^1\text{H-ERM}$ es el Tiempo de Eco (TE) definido como el tiempo transcurrido entre el pulso de excitación y la formación del eco. Se ha visto que en las espectroscopias realizadas a un TE corto (15-30) ms, se pueden detectar metabolitos que serían indetectables a TE largo, tal es el caso del mioinositol donde la relación señal/ruido es alta mientras que, cuando se usa un TE largo ($\text{TE} > 135\text{ms}$), que aunque anula ventajosamente la señal de los lípidos y macromoléculas con su posible interferencia, la relación señal/ruido es más baja.

Otro parámetro muy importante en la realización de la espectroscopia lo constituyen las diferentes emisiones aisladas de ondas de radiofrecuencia ó pulsos de radiofrecuencia que se utilizan como un conjunto de pulsos de radiofrecuencia (una sucesión de pulsos de radiofrecuencia) en un equipo de resonancia magnética. Esta secuencia de pulsos está definida por la amplitud y ancho de cada pulso así como el tiempo que transcurre entre un pulso y el otro llamado Tiempo de Repetición (TR). Los pulsos utilizados pueden ser de 90° y 180° (ver Figura 1.6.1.1) y los intervalos de tiempo entre los pulsos sucesivos pueden ser diferentes, lo que nos permite utilizar muchas secuencias de pulso diferentes con la limitación de que la elección de una secuencia de pulso determinará la clase de señal que obtendremos de un tejido. Es necesario elegir cuidadosamente y describir la secuencia de pulso para cada estudio específico así como, el tiempo de repetición del pulso en la secuencia elegida.

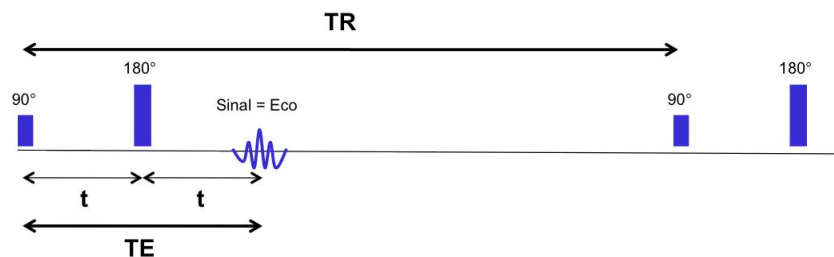


Figura 1.6.1.1 Secuencia de pulsos spin-eco. (Fuente: <http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Las secuencias más empleadas en ^1H -ERM son la secuencia Espín-Eco (SE) y la secuencia Eco-Estimulado (STEAM) y se diferencian porque la SE produce una relación señal/ruido que es dos veces la señal/ruido STEAM no obstante, en la secuencia STEAM se trabaja con TE más cortos que en la secuencia SE lo que nos permite visualizar un mayor número de metabolitos necesarios para nuestro estudio (Verma et al., 2008).

Otro parámetro que debe ser controlado en esta técnica lo constituye las bobinas de compensación o “*shimming*”, que están incluidas dentro del equipo de resonancia magnética y crean pequeños campos magnéticos que se suman o restan al campo magnético principal, con el propósito de lograr un campo magnético homogéneo. La técnica de ^1H -ERM se puede realizar en un vóxel único (SV-single vóxel de 2 - 8 cm^3) o un multivóxel (ver Figura 1.6.1.2) llamado “*chemical shift imaging*” (CSI), ambos usan esquemas de selección de volumen que están basados en la técnica eco de espín (SE) o modo de adquisición con eco estimulado (STEAM) con la diferencia de que la técnica CSI utiliza gradientes de codificación de fase en una (1D CSI), dos (2D) o tres (3D) dimensiones (Castillo & Kwock, 1999; Castillo, Kwock, & Mukherji, 1996; Castillo, Smith, & Kwock, 2001; Zoccatelli, Alessandrini, Beltramello, & Talacchi, 2013).

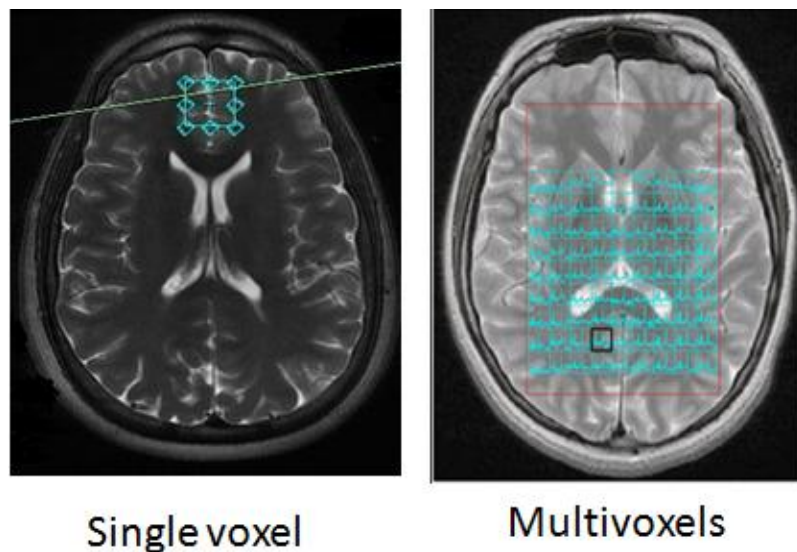


Figura 1.6.1.2 Representación del single vóxel y multivóxel.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

El *chemical Shift* es el desplazamiento químico de las componentes de frecuencia que se representan en el espectro obtenido, relativas a la frecuencia central de resonancia del protón en el campo magnético B_0 de la resonancia (127.73 MHz en 3T) y consisten en diferentes picos alineados en el eje X. La posición que ocupa cada pico en dicho eje refleja el desplazamiento químico de molécula detectada expresado en partes por millón. La concentración de cada metabolito es directamente proporcional al área del pico correspondiente y la proporción relativa de la concentración del metabolito se obtiene de la relación entre el área del pico de interés y el área del pico de creatina, considerada como referencia por ser el metabolito más estable en el cerebro (ver Figura 1.6.1.3).

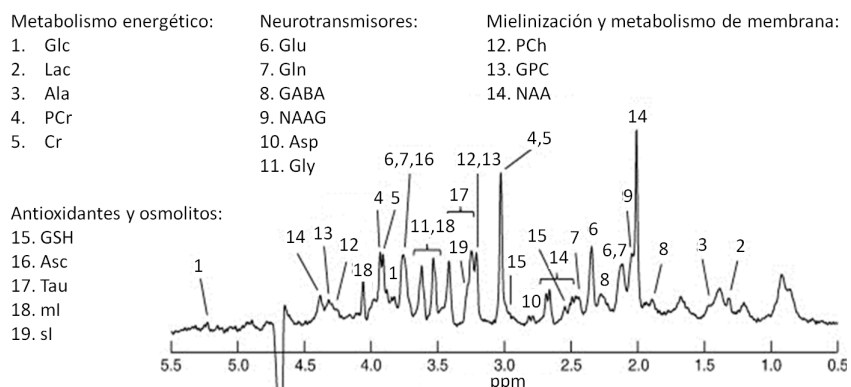


Figura 1.6.1.3 Descripción del espectro según el desplazamiento químico de los metabolitos detectables en el cerebro humano sano (fuente: de Graaf, 2007)

En la actualidad con el aumento del campo magnético en los resonadores clínicos (3.0, 4.0 y 7.0) Teslas, la edición de diferentes secuencias de pulsos permiten identificar sustancias particulares, así como mejorar la adquisición y a el análisis de los espectros que permitirían reconocer más procesos metabólicos “*in vivo*” en el cerebro y verificar los datos obtenidos “*in vitro*” (ver Figura 1.6.1.4) en poco tiempo. Aun cuando con la técnica multivóxel 2D se obtiene múltiples espectros de un volumen tisular grande en una única adquisición (ver Figura 1.6.1.5) tiene la desventaja de resolver unos espectros con una disminución de la señal respecto al ruido (Rao, Stewart, Norquay, Griffiths, & Wild, 2016).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

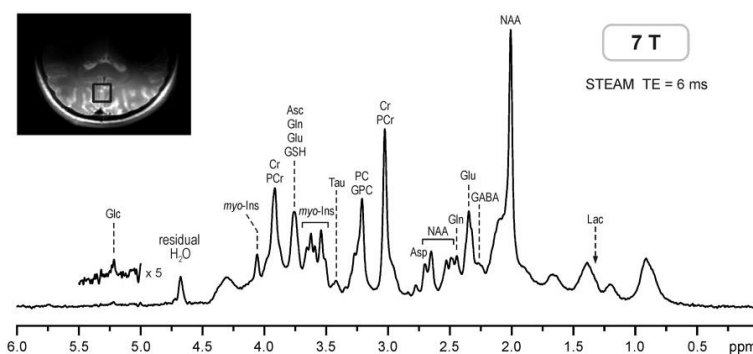
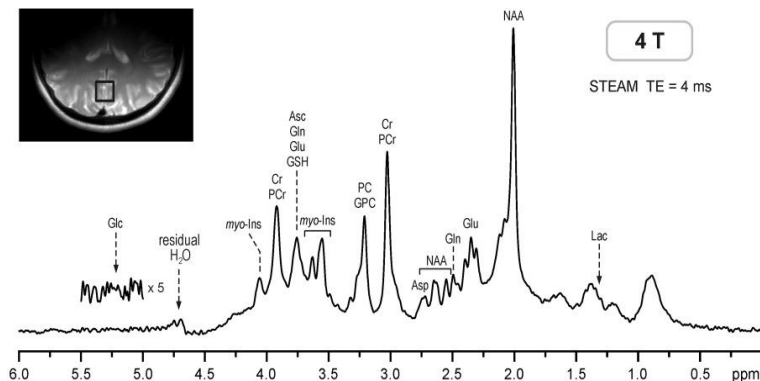


Figura 1.6.1.4 ^1H -ERM adquiridos en el cerebro humano a 4T y 7T. STEAM, $\text{VOI} = 8 \text{ cm}^3$. (Tkáč, Öz, Adriany, Uğurbil, & Gruetter, 2009)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

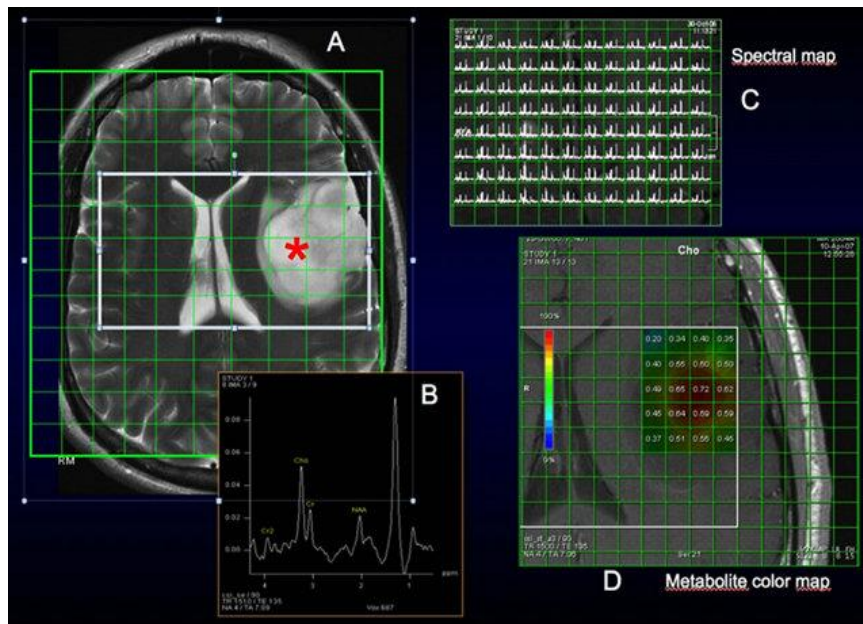


Figura 1.6.1.5 Espectroscopia de Resonancia Magnética (ERM). (A) 2D CSI MRS voi (volumen de interés, marco blanco) en pacientes con glioma oligodendro-(asterisco rojo) que implica la frontal inferior y la región capsulae externa; (B) espectros de RM de un solo vóxel dentro de la muestra voi con elevación de la colina, la reducción de NAA y pico alto de lípidos, indicativo de malignidad; (C) un mapa espectral completo, mostrando todo el patrón metabólico dentro de la lesión; mapa de color (D) Muestra de distribución de colina (Cho) dentro del tumor (fuente: (Rao et al., 2016).

La mayoría de los metabolitos que se encuentran en el sistema nervioso central (ver Tabla 1.6.1.1) pueden ser detectados por ^1H -ERM “*in vivo*”. El LCModel (Provencher, 1993) es una aplicación capaz de cuantificar la concentración junto con el grado de fiabilidad de la medida de aproximadamente entre (15- 20) metabolitos que se pueden extraer simultáneamente con ^1H -ERM a un TE corto en el cerebro humano sano. Con la aplicación de la técnica de ^1H -ERM pretendemos alcanzar el principal objetivo de este proyecto mediante la cuantificación de los metabolitos cerebrales que a futuro nos permitirán desvelar los mecanismos bajo los cuales se desarrollan las características dentro del amplio espectro del autismo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 1.6.1.1 Principales metabolitos detectables en el cerebro humano, funciones y consecuencias de sus alteraciones. (1)(Hetherington, Gadian, & Ng, 2002); (2)(Connelly et al., 1998); (3)(Baslow, 2000); (4)(Pioro, Antel, Cashman, & Arnold, 1994); (5)(Courvoisier, Hooper, Fine, Kwock, & Castillo, 2004); (6)(Kreis, Ernst, & Ross, 1993); (7)(Castillo & Kwock, 1999); (8)(Govindaraju, Young, & Maudsley, 2000); (9)(Frye et al., 2013; Martínez-Sámano, Torres-Durán, & Juárez-Oropeza, 2011; Rossignol & Frye, 2014); (12)(Pastore et al., 2001).

Metabolito	Abreviatura	Función	Disminución	Aumento	Ubicación Celular
N-Acetil-aspartato (1,2,3,4)	NAA	Marcador neuronal. Aminoácido precursor del NAAG junto con el glutamato. Su concentración difiere en los diferentes tipos de neuronas.	Perdida de neuronas o axones de neuronas. (Demencia, epilepsia, placas antiguas de esclerosis múltiple, isquemia, sclerosis mesial, tumores.) Estados de manía.	Enfermedad de Canavan.	Diferentes tipos de neuronas, Oligodendrocitos.
N-acetil-aspartilglutamato (3,4)	NAAG	Péptido modulador de la sinapsis. Es el responsable junto con las células gliales, de la plasticidad sináptica.	Daño en neuronas del sistema motor.	Neuroprotección porque disminuye el exceso tóxico de glutamato.	Neuronas, microglía, astrocito y Oligodendrocito.
Glutamato (5)	Glu	Neurotransmisor excitatorio e inhibitorio de la sinapsis. Marcador glial. Comparte con la glutamina un ciclo intercelular entre las neuronas y la glía.	Desregulación en la actividad neurotransmisora.	Extracelularmente, (Edema glial intracelular, daño del tejido). Aumenta el volumen intracelular del astrocito por arrastre de agua.	Vesículas presinápticas. Neuronas, glía y actividades no-sinápticas (metabolismo celular)
Glutamina (5)	Gln	Marcador glial. Actúa como neurotransmisor inhibitorio a nivel encefálico. Precursor del neurotransmisor inhibitorio γ -aminobutirato y Glutatión	Disminución de γ -aminobutirato y de la enzima glutamina sintetasa.	Toxicidad por acumulación de amonio. Meningiomas. Hiperactividad	Astrocitos
Creatina (6,7,8)	Cr	Homeostasis de la bioenergética celular (indicador de formación del ATP)	Estados de hipermetabolismo. (Tumor cerebral)	Estados de hipometabolismo	Citosol de músculos y Neuronas
Colina (6,7,8)	Cho	Precursor del neurotransmisor Acetilcolina. Control muscular y la memoria. Síntesis y destrucción de la membrana celular (<i>Turnover celular</i>)	Deficiente intercambio de las membranas celulares. Estados de manía y depresión.	Destrucción de la mielina, proliferación tumoral (gliomas, meningiomas)	Membrana de células nerviosas, musculares.
Mioinositol (6,7,8)	ml	Marcador glial. Transducción de señales celulares. Útil en la evaluación de la maduración cerebral.	Tumores no gliales. Estados de manía	Gliosis y astrocitosis reactiva. Alzheimer.	Glía, Astrocitos
Glutatión ^{9,10, 11,12}	GSH	Marcador de toxicidad celular. Neurohormona/ neuromodulador. Protector celular y mitocondrial del daño oxidativo y peroxidación. Homeostasis celular.	AE, PE, enfermedades coronarias y autoinmunes, cáncer, disfunción mitocondrial, debilidad muscular y fatiga.	Alto estrés oxidativo, deficiencia inmune, detoxificación de los xenobióticos	Citoplasma celular de glía y neuronas (mayor concentración en neuronas que en glía). Espacio extracelular

54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

1.6.2 Sistemas de procesamiento de la mirada (*eye-tracker*).

Otro instrumento de medición utilizado en este proyecto de investigación es el “*eye-tracker*” (terminología en inglés, dado que “seguidor de mirada” no es un término usado comúnmente) por medio del cual realizamos el estudio de la mirada con el propósito de entender el comportamiento del sistema visual y los mecanismos relacionados con la percepción y funcionamiento cerebral en TEA. Con el uso de la técnica de “*eye-tracking*” pretendemos desarrollar nuestro segundo objetivo de investigación por lo que, consideramos necesario describir lo más breve posible las características y funcionalidades intrínsecas a este sistema tan valioso por la extensión de sus implicaciones neuropsicológicas. El modelo de *eye-tracker* utilizado en nuestros estudios es el Tobbi TX300 y, tanto su funcionamiento como sus principales características técnicas están descritas en el APENDICE II.

De forma global, la conducta humana tiene una gran cantidad de comportamientos asociados a los movimientos del ojo y la dirección de la mirada brindando a estos sistemas de “*eye-tracker*” un sustancial potencial de aplicación en distintas disciplinas y áreas de estudio, que van desde el marketing y publicidad hasta la investigación médica o la psicolingüística (Campo & Landsberger, 1959; Delabarre, 1898; González & Velásquez, 2012; Huey, 1900; Jacob, 1991; Javal, 1879; Tek, Jaffery, Fein, & Naigles, 2008). La trayectoria del diseño y desarrollo de estos sistemas de “*eye-tracker*” tiene su origen en los primeros estudios sobre el movimiento de los ojos, los cuales se realizaron mediante la observación visual directa (Delabarre, 1898; Javal, 1879). Fue en el año 1900 cuando se construyó un sistema de “*eye-tracker*” utilizando una lente de contacto conectada a un puntero de aluminio que se movía en respuesta al movimiento del ojo (Huey, 1900).

El sistema de “*eye-tracker*” tiene dos vertientes de aplicación según (Andrew, 2007), las diagnósticas (pasivas, análisis y diagnóstico) y las interactivas (como medio de interacción con el ordenador). En el primero de los casos, el sistema de “*eye-tracker*” proporciona la evidencia objetiva y cuantitativa, de los procesos relacionados con la visión y la percepción, midiendo el “movimiento de los ojos” y “la atención” al realizar otra tarea independiente es decir, funciona como herramienta de evaluación, donde la información extraída no requiere de un análisis y respuesta en tiempo real por el sistema, sino que, es registrada para su posterior análisis e interpretación. El uso del “*eye-tracker*” en neurociencia es eficiente en el tiempo, rentable y discreto en comparación con los otros métodos neurológicos como la resonancia magnética funcional (fMRI) considerando que muchas de las funciones subjetivas, corticales y subcorticales están involucradas en el procesamiento visual y la coordinación de los movimientos oculares.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Por otra parte, “La atención” es un proceso dirigido por una interacción entre las prominencias de las características visuales y los movimientos “arriba y abajo” de los ojos que se pueden medir mediante el desarrollo de las tareas de eye tracking permitiendo a los investigadores estudiar diversos aspectos en relación a la función de las diferentes áreas del cerebro involucradas en esta vía viso-motora (Andrew, 2007; Elison et al., 2013; Jacob, 1991).

Los sistemas de “eye-tracker” se pueden dividir en dos categorías según la metodología que utilizan:

1. Sistemas invasivos: Electro-oculografía (EOG) y Lentes de contacto/Bobinas de búsqueda.

2. Sistemas no invasivos: Foto-oculografía (FOG) y Video-oculografía (VOG)

y depende de las necesidades del usuario/investigador escoger una u otra metodología para realizar los estudios de Eye tracking.

Es necesario a la hora de interpretar los resultados medidos con un sistema “eye-tracker” cuando se observa una escena cualquiera, conocer las principales características de los ojos y su funcionamiento dentro del sistema visual . Los ojos de una persona se mueven entre puntos que capturan su atención logrando recrear una imagen cerebral de la escena (ver Figura 1.6.2.1) debido a la habilidad del ojo de seguir los objetos y simultáneamente mover el cuerpo mientras se mantiene la fijación en el objeto. Destacando, los dos conceptos que sustentan el modelo típico en los sistemas “eye-tracker” de los movimientos oculares complejos a saber:

- a) Fixation (o fijación): Momento en el que los ojos permanecen fijos sobre un objeto, y es posible apreciarlo en detalle.
- b) Sácadas (o movimientos sacádicos): Corresponden a los rápidos movimientos oculares entre dos fijaciones. (Franco, De Pablo, Gaviria, Sepúlveda, & Vilella, 2014; González & Velásquez, 2012).

Durante la búsqueda visual, los ojos se mueven de fijación en fijación con un período de tiempo de fijación en un punto específico que varía entre 200 y 600 mseg, mientras que el tiempo que dura el movimiento del ojo al pasar de una fijación a la otra (sácadas) oscila entre 20 y 100 mseg con una velocidad pico de 900 grados/seg. Aunque, en aquellos sistemas de “eye-tracker” cuyo objetivo es determinar la línea o dirección de visión de un sujeto, es importante diferenciar entre el eje óptico y el eje visual. El eje óptico es una línea que pasa por el centro del sistema óptico del ojo mientras que, el eje visual es una línea que une el punto de fijación en el centro del objeto observado, es decir, el punto nodal del sistema óptico, ubicado cerca de la superficie posterior del cristalino y la fóvea central.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

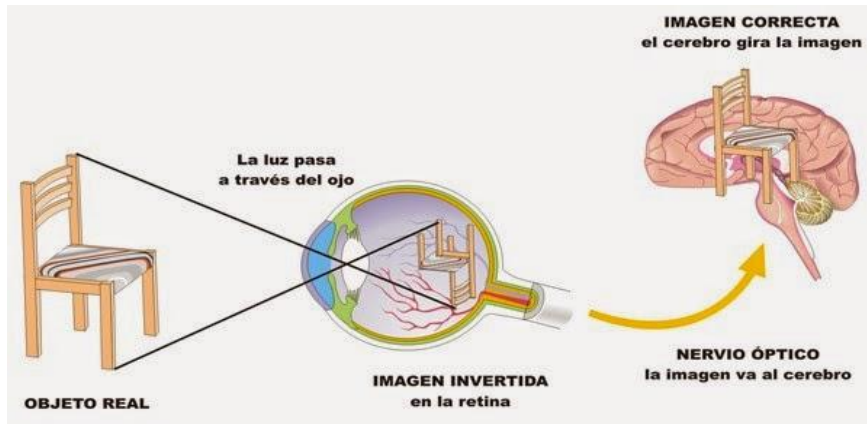


Figura 1.6.2.1 Funcionamiento del sistema visual humano (fuente:

<http://nuestroblogadtmelchor.blogspot.se/2015/03/el-ojo-humano-y-sus-partes.html>)

Es importante destacar que, mientras ocurre un movimiento sacádico no somos conscientes (estamos ciegos) de lo que está entre los dos objetos que capturaron nuestra atención (ver Figura 1.6.2.2) sin embargo, nuestro cerebro es capaz de interpretar esta “secuencia de imágenes” como un continuo haciendo que nuestra apreciación parezca más un vídeo que una secuencia de imágenes.

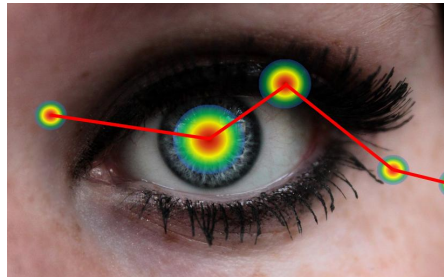


Figura 1.6.2.2 Registro del movimiento de la mirada (Gaze-plots) por Eye tracking (fuente:

<http://revista.uxnights.com/category/investigacion/>) <http://revista.uxnights.com/category/investigacion/>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- **El sistema visual humano**

El ojo humano es el principal elemento de todo sistema de “eye-tracker”, además es un órgano con una funcionalidad muy compleja. Sin embargo, intentaremos enumerar las principales características de este órgano que son necesarias para entender la relación existente entre los parámetros medidos en los estudios de eye-tracking y las diferentes áreas del cerebro involucradas en el sistema visual.

El ojo se compone de un sistema sensible a los cambios de luz, capaz de transformar éstos cambios en impulsos eléctricos. En su conjunto, es una estructura esférica de aproximadamente 2.5 cm de diámetro con un marcado abombamiento sobre su superficie delantera (ver Figura 1.6.2.3), la luz que penetra a través de la pupila, atraviesa el cristalino y se proyecta sobre la retina formando una imagen invertida, donde se transforma mediante las células fotorreceptoras en impulsos nerviosos que son trasladados a través del nervio óptico al cerebro.

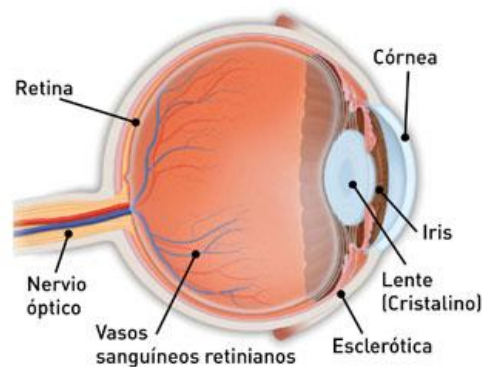


Figura 1.6.2.3 Corte del globo ocular. Muestra las diferentes capas del ojo humano y estructuras que permiten la visión (fuente: <https://www.aaopt.org/salud-ocular/enfermedades/desgarramiento-desprendimiento-retina>)

En el control de los movimientos oculares interviene la corteza cerebral, responsable de los movimientos voluntarios; estructuras del cerebro medio especialmente el colículo superior, responsable de las sacadas y el tallo cerebral, responsable del sistema motor que controla los músculos oculares. Significativamente, una de las regiones más importantes en el control de los movimientos oculares, es la corteza del cíngulo anterior (ACC), que establece conexiones con la corteza prefrontal y la corteza parietal, lo cual le confiere características ideales para

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

monitorizar información visual tipo “*botton-up*”(involuntaria) e información “*top-down* ” (voluntaria), en el control visual de la conducta (Munoz & Guitton, 1991).

Sin embargo, el ser humano no tiene su sistema visual plenamente maduro cuando nace sino que irá desarrollándose a medida que la corteza cerebral occipital reciba estímulos apropiados y más o menos simétricos de ambos ojos. Así mismo, desde el parto y durante la etapa del desarrollo pediátrico se irán generando cambios cualitativos en casi todas las estructuras oculares, más acusados en los primeros años de la vida. Las curvas de percentiles que se utilizan para hacer un seguimiento del desarrollo de la visión, en niños sanos desde los 33 meses a los 8 años de edad son un instrumento valioso que permite alertar de alteraciones de la mirada del niño y que podrían estar relacionadas con su comportamiento (Sonksen, Wade, Proffitt, Heavens, & Salt, 2008).

Estudios recientes de fMRI mostraron la secuencia del desarrollo de las 9 redes funcionales en neonatos entre (0 – 12) meses, comenzando por las redes sensorimotora (SM) y auditiva (AN), las redes visuales, las redes de atención, la red DMN y finalmente la red de saliencia y la red del control ejecutivo. Específicamente la red (SM) y la red (AN), junto con las 2 redes visuales primarias V1 (medial occipital) y V2 (polo occipital) demuestran tener una topología bilateral simétrica al nacer muy similar a su tipología adulta, apreciándose cambios topológicos mínimos durante el primer año. Estas 4 redes parecen representar las primeras redes funcionales en desarrollo (Gao et al., 2015).

Por el contrario, las otras 5 redes de orden superior (es decir DMN, SAN) demuestran una conectividad local de globos difusos o conectividad simétrica bilateral primitiva (es decir V3, FPNs bilaterales) en neonatos, que apenas se asemejan a sus respectivas topologías adultas. Sin embargo, las redes lateral visual/parietal (V3) y la DMN, aunque en neonatos no son parecidas a los adultos, demuestran sustanciales aumentos dependientes de la edad en la conectividad con áreas funcionales espacialmente distribuidas (es decir, las regiones del lóbulo parietal superior (SPL) para V3; la corteza frontal orbital (CFO), la corteza prefrontal mediana (MPFC), el hipocampo bilateral/regiones parahipocampales (HP), la corteza temporal lateral (LTC) y el lóbulo parietal inferior (IPL) durante el primer año de vida.

En particular, se observó una sólida sincronización de larga distancia entre los dos nodos principales de la DMN (MPFC y PCC) mostrando una fuerte evidencia de que se establece durante la segunda mitad del primer año de vida mientras que, la red de saliencia (SAN) y las dos redes frontoparietales bilaterales (FPNs) muestran un desarrollo topológico limitado y muy lejos al observado en adultos (Gao et al., 2009) por lo tanto, la SAN y la FPN representan las últimas redes en desarrollo (ver Figura 1.6.2.4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Estos estudios nos aportaron conocimientos sobre el proceso temprano de maduración funcional del cerebro considerados para los estudios de Eye tracking que desarrollamos en esta tesis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

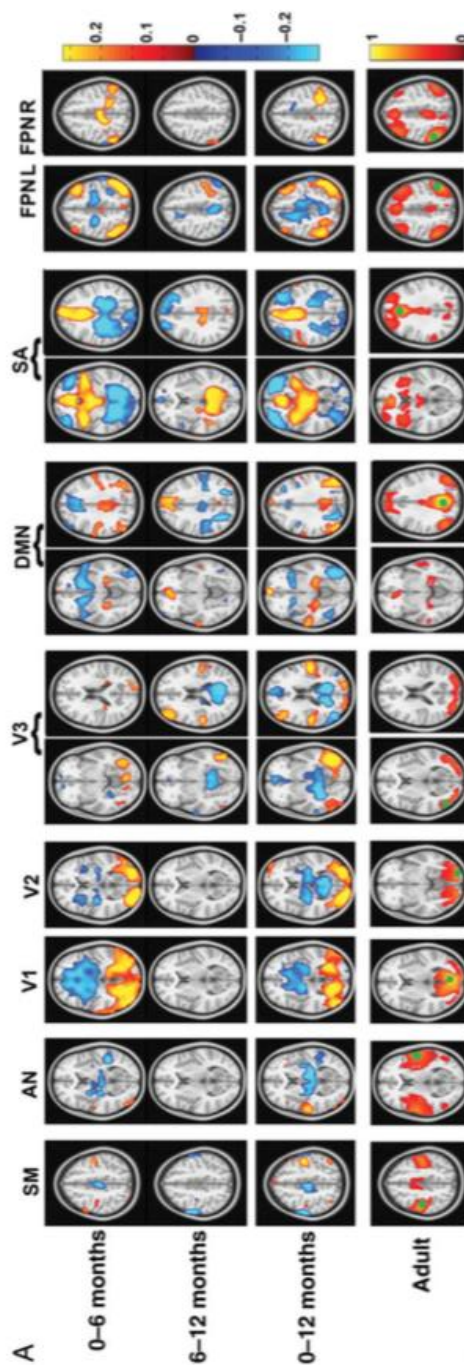


Figura 1.6.2.4 Tendencias de desarrollo detalladas de las 9 redes funcionales durante el primer año de vida. Las comparaciones entre 0 y 6 meses, 6 y 12 meses, 0 y 12 meses se muestran de la primera a la tercera fila, respectivamente. Las estructuras de la red funcional para adultos se presenta en la fila inferior para las comparaciones. (Fuente: (Gao et al., 2015))

61

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- **La mirada**

Medir las características básicas de la mirada, entre ellas el tiempo de fijación, movimientos sacádicos, etc., son un aporte valioso a los estudios que desarrollamos en esta tesis, por ser la mirada un importante instrumento de la interacción social. Ésta nos permite percibir el primer contacto social porque, es a través de la mirada como percibimos las emociones, el afecto, las situaciones de peligro, el rechazo, el temor, la alegría, es decir todas las emociones que nos permiten un adecuado ajuste social. La capacidad de mirar a las personas, en especial a los ojos, seguir su mirada, etc., son destrezas que se desarrollan durante la edad temprana de vida y nos dan una adecuada apreciación social del mundo que nos rodea (Allison, Puce, & McCarthy, 2000). Recordemos, que una de las características más sugestivas de la presencia de TEA en el recién nacido es precisamente el rechazo a mirar los ojos de las otras personas.

En la mirada se distinguen dos componentes 1) egocéntrico⁸ y 2) alocentrico⁹, ambos vinculados al neurodesarrollo del niño (Elgar, Campbell, & Skuse, 2002). La mirada egocéntrica, presente desde el nacimiento tiene gran importancia, permite percibir la primera mirada de la madre y va ganando precisión con el tiempo (Batki, Baron-Cohen, Wheelwright, Connellan, & Ahluwalia, 2000), además permite percibir la mirada de los otros, y saber cuándo se es mirado (K. Lee, Eskritt, Symons, & Muir, 1998) permitiendo, con el aumento de su complejidad el reconocimiento de la sonrisa, y conectarse con los actos faciales que dan cabida a la interacción (Aitken & Trevarthen, 1997). Paralelamente, la mirada alocentrica se va desarrollando a lo largo de los primeros años de vida. Ésta mirada se enriquece con la experiencia y es la que nos permite reconocer el entorno, ubicarnos socialmente, comprender la mirada intencional del otro, y el desarrollo de la atención conjunta. Una afectación de la mirada alocentrica sería una de las causas del inadecuado ajuste social en TEA (Leekam, López, & Moore, 2000).

- **La atención**

Otro factor importante a la hora de realizar un estudio de Eye tracking es “la atención”. Ésta se desarrolla a través de una compleja red de áreas cerebrales y consiste en focalizar selectivamente nuestra conciencia, filtrando y desechando información no deseada como un proceso emergente desde diversos mecanismos neuronales y trabajando para resolver la competencia entre los estímulos para su procesamiento en paralelo, y temporizar las respuestas apropiadas que controlan la conducta (Bench et al., 1993; Desimone & Duncan, 1995; Petersen

⁸ El componente egocéntrico permite identificar visualmente un objeto.

⁹ El componente alocentrico requiere representar al otro de manera independiente a uno mismo. Frith, U., & De Vignemont, F. (2005). Egocentrism, allocentrism, and Asperger syndrome. *Consciousness and cognition*, 14(4), 719-738.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

& Posner, 2012). Por otro lado, “atender”, exige un esfuerzo neurocognitivo que precede a la percepción, a la intención y a la acción, tomando en cuenta que, sin atención, nuestra percepción, memoria y aprendizaje o no tienen lugar o se empobrecen.

El llamado “sistema atencional”, de igual categoría que los dos sistemas cerebrales, el motor (eferente) y el sensorial (aférente) revela la complejidad conceptual, neuroanatómica y neurofuncional de la atención (Petersen & Posner, 2012) definida neurofisiológicamente como una extensa red neuronal entrelazada de estructuras subcorticales y corticales. En el mismo orden de ideas, el córtex prefrontal, lateral y medial (cingulado), desempeña un papel fundamental en el control voluntario de la atención, como etapa final filogenética y ontogenética de corticalización de la atención, permitiendo que la atención involuntaria del infante se transforme progresivamente en atención voluntaria y controlada (Luria, 1979). Este detalle anatomofisiológico de la atención nos podría confirmar el daño de la atención en TEA, en multitud de “locus” diferentes. Para desarrollar el estudio del procesamiento visual en TEA utilizando los sistemas de “eye-tracker” hemos tomado como referencia los estudios realizados por (Rademacher, Galaburda, Kennedy, Filipek, & Caviness, 1992), en los que la corteza del cingulado posterior resalta como una de las estructuras corticales implicadas en la atención visual (ver Tabla 1.6.2.1).

La “atención de desplazamiento entre hemicampos visuales” es el prototipo de atención regulada por el “sistema atencional posterior” (ver Tabla 1.6.2.2 a,b,c), cuyo paradigma de exploración se conoce como paradigma con señal de aviso espacial (“*Posner’s*” *Spatial cuing paradigm* o “*Posner’s*” *covert orienting paradigm*), y que es necesaria para focalizar la atención sobre un área del campo visual, desenfocar o enfocar a otra área del mismo o distinto campo visual. La ejecución de las tareas en los estudios de Eye tracking es un ejemplo del uso de la atención de desplazamiento entre hemicampos visuales.

Otra habilidad del sistema atencional es el “cambio de atención”, que presenta déficits en los sujetos con TEA y ha sido definido como “*Incapacidad para desconectar un foco de atención y pasar a otro, déficit en la habilidad de cambiar el propio foco personal a un espacio extra personal o de interés del otro*” (Courchesne et al., 1994). No obstante, trabajos posteriores a estos demostraron que estos déficits en el “cambio de atención” no estaban relacionados con trastornos en las habilidades atencionales sino con deficiencias en la red de la función ejecutiva, originadas en los lóbulos centrales (Pascualvaca, Fantie, Papageorgiou, & Mirsky, 1998).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 1.6.2.1 Neuroanatomía de la atención visual. Principales estructuras corticales y subcorticales implicadas. Basado en (Petersen & Posner, 2012).

Estructuras subcorticales	Estructuras Corticales
Colículo superior	Córtex occipital
	- Área V1 ó estriada o Área 17 - Área V2 (área 18)+V3+V4 (giro fusiforme)+ P-O ó áreas 18+19
Tálamo	Córtex temporal
-Pulvinar	-Córtex temporal superior ó área 22 -Surco temporal superior -Córtex temporal medio -Córtex temporal inferior
-Ganglios basales	-Córtex parietal posterior (posterosuperior)
-Neoestriado Caudado	-Surco intraparietal -Área intraparietal lateral o rama del surco intraparietal
-Sustancia negra Pars reticular	-Giro parietal inferior (área 39) -Área 7 Córtex frontal -Campos oculares frontales -Área motora suplementaria (área 6 media) -Córtex prefrontal dorsolateral -Córtex Orbito frontal lateral Córtex cingulado o frontal medial -Anterior (áreas 33 y 24) -Posterior (áreas 23, 16, 29, 30, 31)

Un hito importante lo constituyen los trabajos de (Minschew, Luna, & Sweeney, 1999) quienes detectaron que el déficit en el cambio de atención se debe a debilidades sólo en los movimientos sacádicos y no en las habilidades atencionales reflexivas.

Tabla 1.6.2.2,a,b,c *Sistemas y tipos de atención basados en (Cooley & Morris, 1990; Corbetta, Miezin, Dobmeyer, Shulman, & Petersen, 1990; Petersen & Posner, 2012; Posner & Dehaene, 1994). Sistema de alerta o “Arousal” (a), Sistema atencional posterior o atención posterior (b), Sistema atencional anterior o atención anterior (c).*

a. Sistema de alerta o “Arousal”
Funciones
- Nivel base de consciencia, como estado generalizado de receptividad a la estimulación y a la preparación de respuestas
Denominaciones sinónimas
- Consciencia - Atención matriz de mesulam - Atención tónica o primaria - Tono de atención

64

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Localización neuroanatómica	
<ul style="list-style-type: none"> - Sistema reticular activador - Tálamo - Sistema Límbico - Ganglios basales - Córtex frontal 	
Paradigmas de exploración clínica	
-Neuroelectrofiológicos	
b. Sistema atencional posterior o atención posterior	
Funciones	
- Atención de orientación a estímulos visuales. Es decir, explorando (“scanning”:orientación y localización) el espacio visual	
Denominaciones sinónimas	
<ul style="list-style-type: none"> - Sistema de atención selectiva posterior - Sistema atencional visuoespacial - Sistema de atención perceptiva 	
Localización neuroanatomica	Función específica
- Córtex parietal posterior	- Controlar la “Shifting attention” (atención de desplazamiento o intercambio entre ambos hemisferios visuales)
. parietal posterior derecho	* control de ambos hemisferios visuales
. parietal posterior izquierdo	* control del hemisferio visual derecho
- Pulvinar lateral	- Filtrar información relevante de la no relevante.
- Colículo superior	-Facilitar el "shifting" de atención visual y la orientación del organismo hacia los objetos de interés
Tipos de atención posterior	Paradigmas de exploración clínica
- ‘Shifting attention’	- ‘Posner’s spatial cuing paradigm’
- Atención selectiva especial o de localización de estímulos	- Tareas de búsqueda visual y de cancelación
- Atención serial	- Tareas de cancelación
c. Sistema atencional anterior	
Funciones	
- Atención para la acción: recluta y controla las áreas cerebrales para ejecutar las áreas cognitivas complejas	
Denominaciones sinónimas	
<ul style="list-style-type: none"> - Sistema de atención selectiva anterior - Sistema atencional supervisor de Norman y Shallice - Sistema atencional frontal - Atención ejecutiva - Atención ligada a la acción - Atención motora 	

65

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Localización neuroanatomica	Función específica
- Cingulado anterior	- Subsistema atencional medio
- Prefrontal dorsolateral	
- Neocortical (caudado)	
- Orbitofrontal	
- Sistema frontal superior	- Subsistema para el control de los movimientos oculares y ligado intimamente al sistema atencional posterior
- Cingulado anterior	
- Area motora suplementaria	

Por otro lado, otros autores recomiendan desarrollar técnicas de evaluación de la atención con un contexto social en el estímulo (Ruggieri, 2006). Todo este contexto en torno a “la atención”, nos llevan una vez más a la conveniencia de utilizar la técnica de *Eye tracking*, para realizar los estudios atencionales con el paradigma adecuado que desvele el patrón de procesamiento visual más acertada en TEA. Del mismo modo, los estudios realizados por (Gauthier, Curran, Curby, & Collins, 2003) sugieren, por un lado, que las poblaciones neurales responsables del procesamiento de la cara y de objetos no son funcionalmente independientes y por otro lado, revelan que esta interferencia es de naturaleza perceptual, afectando las primeras etapas del procesamiento selectivo de la cara en el cerebro humano adulto.

En cuanto al déficit en el procesamiento de la cara en sujetos con TEA pocos estudios de *Eye tracking* han abordado directamente la especificidad del dominio en el procesamiento de las caras (Farah, Wilson, Drain, & Tanaka, 1998) así como, las partes selectivas de la cara en el sistema visual (Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; McCarthy, Puce, Gore, & Allison, 1997) que pueden ser reclutadas por la experiencia con otros objetos en sujetos sanos (Gauthier et al., 2003). Todos estos resultados son consistentes con la perspectiva de que algunos de los procesos tempranos especializados para la percepción de la cara también contribuyen a la percepción de objetos producto de la experiencia, y respalda la definición de la mirada alocténtrica, (lo opuesto de egocéntrico), la cual se va desarrollando a lo largo de los primeros años de vida con la experiencia de lo vivido y nos permite reconocer el entorno, así como, ubicarnos socialmente, comprender la mirada intencional del otro y desarrollar la tan necesaria “atención conjunta” todas ellas deficientes en TEA (Leekam et al., 2000).

1.6.3 El cociente de autismo (AQ-Test)

El test del Cociente de Autismo (AQ) es un instrumento de evaluación, utilizado para valorar las características autistas presentes en el individuo. Mediante el uso de este psico-test nos proponemos alcanzar otro de los objetivos planteados en este proyecto de investigación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

determinando cuanto se alejan o se aproximan a la norma, ubicando dentro del baremo propuesto, los resultados cuantificables obtenidos en los sujetos participantes de este estudio. El *Cociente de Autismo (AQ)* es un test psicométrico desarrollado por el profesor de psicología Simón Barón Cohen de la Universidad de Cambridge (UK) en el año 2001, como una herramienta de valoración relativamente sencilla, breve, fácil de usar y sobre todo, fácil de valorar.

Fue publicado por primera vez en el *Journal of Autism and Developmental Disorder* (S. Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001), acompañado de una encuesta realizada dentro de la población del Reino Unido. Esta primera versión, sobre la que versa nuestro trabajo, está destinada a adultos mayores de 16 años. Otra versión del test se publicó en el año 2006, para adolescentes entre 9-16 años (Simon Baron-Cohen, Hoekstra, Knickmeyer, & Wheelwright, 2006), y dos años más tarde una versión destinada a niños (Auyeung, Baron-Cohen, Wheelwright, & Allison, 2008). En el amplio espectro social, en el que se reflejan los rasgos de autismo, y su distribución en el conjunto de la población, el cociente de autismo -AQ (en inglés, *Autism Spectrum Quotient*)¹⁰ (Shattock, Barthélemy, Fuentes, Van der Gaag, & Visconti, 2000)- viene a significar la posición que un individuo ocupa en todo ese amplio espectro o *continuum* social.

Así mismo, el autor del AQ-Test, le atribuye a éste dos utilidades esenciales:

- 1) En la práctica clínica como cribado, que permite al médico o psicólogo señalar a los posibles afectados de TEA para su posterior derivación hacia un diagnóstico más preciso y,
- 2) En la investigación, en estudios comparativos, para separar “*afectados*” de no “*afectados*” en esa búsqueda del punto que mejor podría separar las categorías.

La bases psicométricas que sustentan el AQ-Test lo definen como, un test psicométrico que se caracteriza por ser un instrumento utilizado en psicología para la medición de los atributos psicológicos, estandarizado, compuesto por ítems seleccionados y organizados, concebido para producir en el individuo las reacciones registrables para las que fue diseñado. El cuestionario del AQ-Test consta de 50 preguntas, divididas en cinco áreas o subescalas y cada subescala, consta de 10 ítems, cuidadosamente seleccionados entre las características conductuales de la “Tríada” de Wing de síntomas de autismo (habilidades sociales, cambio de la atención, atención al detalle, comunicación e imaginación) (Wing & Gould, 1979).

En el mismo orden de ideas, las preguntas que conforman el test se formulan como afirmaciones con cuatro alternativas “de acuerdo”, “parcialmente de acuerdo”, “desacuerdo”, “parcialmente

¹⁰ Como el propio autor advierte, aquí el término cociente no se usa en el sentido aritmético de la división de una cantidad por otra, sino que deriva del término latino Quotients que significa cuánto.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

en desacuerdo” donde la persona encuestada debe manifestar el grado de adhesión que le inspira cada una donde, en el conjunto de los ítems de cada subescala, la mitad está redactado para que produzca una respuesta “en acuerdo” y la mitad restante para una respuesta “en desacuerdo”. Con esto, se intenta compensar el sesgo de respuesta en un determinado sentido. Adicionalmente, los ítems se han repartido de forma aleatoria con relación a las respuestas esperadas y a cada una de las áreas valoradas. Sobre la base anterior se realiza la puntuación del test, que sigue un sistema absolutamente simple: Se valoran con un punto aquellas respuestas que coinciden con el sentido esperado, “acuerdo o desacuerdo”, y tanto si la conformidad expresada es parcial o total.

El resultado del test es un número entre 0 y 50, siendo este último valor el extremo de la escala con la carga más elevada de características autistas donde se sitúan los grados de afectación más adversos (ver Tabla 1.6.4.1) para los que se ha propuesto cuatro rangos.

Tabla 1.6.4.1 *Tramos y puntos de corte de las características autistas*

Rango de AQ	Distribución en la población
0-10	Por debajo de la media
11-21	Valores medios de la población normal (la media femenina es de 15 y la masculina es de 17)
23-31	Por encima de la media
32-50	Muy alto índice de características autistas. (El síndrome de Asperger o autismo de alto funcionamiento presenta una puntuación media de 35)

Por tanto, en el cuarto rango se situarían los afectados por TEA, con un valor en torno a 32 (puntuación mínima) que correspondería a Autismo de Alto Funcionamiento (AAF)¹¹ y el síndrome de Asperger (Association, 2013), mientras que los sujetos cercanos a 50 (valor máximo) se identificarían con el autismo más severo. En el rango inmediatamente anterior, con valores entre 23 y 31 estarían incluidos los que corresponden al denominado *Fenotipo Ampliado de Autismo* (FAA)¹² (Association, 2015). En palabras de su autor, el AQ-Test no pretende dar un diagnóstico sin embargo consideramos de mucha utilidad comprobar la confiabilidad de éste en otro idioma diferente para el que fue concebido, así como la afectación producida en las preguntas que lo conforman debido a la traducción del inglés al castellano. En un intento de asumir el AQ-Test como herramienta de evaluación de TEA dentro de nuestra población de habla hispana.

¹¹ El autismo de alto funcionamiento y el Síndrome de Asperger son dos diagnósticos muy próximos y se discute si son intercambiables.

¹² Afectación que presenta una forma más leve de autismo y que se manifiesta en ciertas características de personalidad y de habla, entre los que se han descrito muchos parientes de personas con TEA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CAPITULO 2

69

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

Los estudios de la red por defecto (DMN) han sugerido al PCC como área de interés con éxito tanto en niños como en adultos con TEA, debido a que esta área muestra una activación robusta en el estado de reposo (Lynch et al., 2013). En contraste, otros estudios revelaron que una hiperconectividad dentro de la red de saliencia (SN) con el ACC como área de interés, puede ser una característica distintiva en los niños con TEA. Sugiriendo que la hipoconectividad entre el par (SN-DMN) con las otras redes frontotemporal, visual y motora, podrían ser una característica distintiva de estos trastornos (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013).

A la luz de los estudios previos, nos preguntamos si es posible detectar variaciones metabólicas en ACC y PCC capaces de diferenciar a los sujetos con y sin TEA utilizando la técnica de ¹H-ERM, y que a su vez permitan emitir el diagnóstico ante la sospecha de TEA, obtenidas con el “AQ-Test” (herramienta subjetiva) y con el “Eye tracking” (herramienta subjetiva-objetiva). Señalando la cuantificación de los metabolitos detectables en el cerebro como un paso hacia el desarrollo de biomarcadores eficaces tanto para el diagnóstico como el desarrollo de nuevos tratamientos aplicables en TEA.

2.2 Objetivo General

El objetivo general de esta tesis es estudiar los posibles cambios metabólicos cerebrales que ocurren en los sujetos con TEA en las cortezas del cíngulo anterior y posterior como un área de interés eficaz en el diagnóstico de TEA. En este punto, ha sido de nuestra consideración los últimos estudios realizados con ¹H-ERM por otros investigadores, en sujetos con TEA de todas las edades en el ACC (ver Tabla 2.1.1), donde se evidencia una variabilidad metabólica durante el crecimiento así como, la significativa ausencia de resultados en PCC además de una gran dispersión de estos resultados en ACC en el global de los estudios, que llegan incluso a ser contradictorios entre los distintos estudios. A pesar del elevado coste económico que acompaña a cada estudio de espectroscopia, ha sido de nuestra consideración utilizar esta técnica que ha ganado lugar dentro de las herramientas radiológicas para estudiar el cerebro humano, capaz de revelar, en parte, el sustrato neuroquímico subyacente en cada área de este órgano, con tantas incógnitas por resolver aún. En el servicio de investigación, disponemos del scanner de resonancia magnética de 3.0 T, junto a otras técnicas como (MR, NIRS, Eye-tracking, etc.), que nos permitieron desarrollar las investigaciones necesarias para este trabajo.

70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

2.3 Objetivos Específicos

Para desarrollar nuestro objetivo general nos planteamos los siguientes objetivos específicos:

El **primer objetivo específico** de esta tesis fue la puesta a punto de la técnica de espectroscopía de resonancia magnética, en nuestro servicio de investigación y verificar su utilidad en la diferenciación de los sujetos con y sin TEA.

El **segundo objetivo específico** fue separar consistentemente a la población de estudio diferenciando los grupos con y sin TEA midiendo las características autistas presentes en los sujetos. Para este fin, utilizamos el cuestionario AQ-Test diseñado por Barón Cohén para este propósito no obstante, en algunos sujetos este método subjetivo, fue susceptible de ser respondido simulando la respuesta adecuada (especialmente por los sujetos con TEA de alto funcionamiento) ocasionando un sesgo dentro del cribado de la población.

Por otro lado, utilizamos la herramienta de eye-tracker (método menos subjetivo) en un intento de minimizar este sesgo dentro la muestra, partiendo de los antecedentes del déficit del “procesamiento de las caras” y los “cambios de atención” descritos en los sujetos con TEA (sistema atencional, (Petersen & Posner, 2012), estudiando las diferencias en la mirada. Considerando a su vez, la técnica de eye tracking como una posibilidad para el diagnóstico precoz de TEA.

El **tercer Objetivo específico** fue estudiar los cambios metabólicos en las cortezas del cíngulo anterior y posterior, en sujetos con y sin TEA, seleccionando la espectroscopía de resonancia magnética del protón ¹H-ERM *in-vivo*, como herramienta de medición, por razones ya justificadas en la introducción. Con la finalidad de identificar una diana que actúe como marcador biológico en el diagnóstico eficaz de estos trastornos, y que a posteriori pueda resolver uno de los desafíos más importantes hoy día en el área de la neurociencia: ***El Diagnóstico precoz de los Trastornos del Espectro de Autismo.***

A continuación, enumeramos los objetivos específicos trazados en el proyecto de esta tesis de acuerdo a los estudios realizados:

2.3.1 Poner a punto la técnica de espectroscopía de resonancia magnética para ser utilizada en el diagnóstico de TEA.

Objetivos a alcanzar

a) Comprobar la capacidad de la técnica para detectar los metabolitos presentes en el área de interés y diferenciar a los sujetos con y sin TEA.

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

2.3.2 Validar el AQ-Test Score (cuestionario psicométrico del cociente autista) en una muestra española.

Objetivos a alcanzar

a) Comprobar la validez y fiabilidad del AQ- Test Score en una muestra española adulta con la finalidad de identificar a los sujetos afectados con TEA de los no afectados.

2.3.3 Estudiar las características del patrón visual en sujetos con y sin TEA como un posible marcador diagnóstico precoz de los trastornos del espectro de autismo.

Objetivos a alcanzar

a) Estudiar las características de la mirada en sujetos con y sin TEA midiendo posición y duración de la mirada, (fijaciones, tiempos de fijación, posición y duración de sacadas y micro sacadas) utilizando la técnica de Eye tracking.

b) Correlacionar los resultados de este estudio de Eye tracking con los resultados neuroquímicos obtenidos en el estudio de espectroscopia ¹H-ERM y la clasificación del AQ-Test.

2.3.4 Estudiar el sustrato químico cerebral por ¹H-ERM en adultos con y sin Trastornos del Espectro de Autismo.

Objetivos a alcanzar

a) Estudiar el sustrato químico neurometabólico subyacente en las cortezas del cíngulo anterior y posterior, en adultos sanos (controles) y con TEA.

b) Correlacionar la neuroplasticidad presente en el ACC y el PCC con la intensidad de las características autistas medidas a partir del AQ-Test Score en los sujetos con y sin TEA.

c) Trazar el patrón neurometabólico característico en los trastornos del espectro de Autismo basado en los resultados de ¹H-ERM.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 2.1.1 Fondo neuroquímico del cerebro en crecimiento en TEA.

Estudio	Características Demográficas			Características Metodológicas							Resultados				
	Nº TEA (Varones)	Media Edad Años Rango	Nº Controles	Medicación Comorbilidad	ERM Segmentación	Teste/TE/ TR (mseg)	Tipo De Medida ERM	MAA	Cr	Cho	Mf	Gk	VOI Localización	VOI Tamaño (ml)	Comparado Con DT
Friedman et al.	45(38)	3.95 (3.2-4.5)	13	NT NC	NA H	1.5 20/2000 272/2000	Absoluta	+	+	+	+	-	Der.AC Izd.AC	1 1	NAA↓ NAA↓
Fujy et al.	31(25)	6.1(2-13)	28	NA NA	PRESS NH	1.5 135/1300	Absoluta Proporciones	+	+	-	-	-	ACC	4.5	NAA/Cr↓
Levitt et al	22(18)	10.4 (5.4-15.7)	20	M NC	NA H	1.5 272/2300	Absoluta	+	+	+	-	-	Izd. Inf.AC Der. Inf.AC Izd. Sup.AC Der. Sup.AC	1.2 1.2 1.2 1.2	Cho↓ NS NS NS
Mori et al.	70(56)	NA (3-5)	18	NA 5 epilepsia	MEGA-PRESS NH	3 68/1500 15/5000	Absoluta	+	+	+	+	+	ACC	12	ml↓
Vasconcelos et al.	10(10)	9.5 (mediana) NA	10	M NC	PRESS NH	1.5 30/1500	Absoluta Proporciones	+	+	+	+	-	AC	8	NS
Barbardi et al.	14(12)	29.2(21-50)	14	NA NC	PRESS NH	3 30/2000	Absoluta	+	+	+	+	+	Izd.AC Der.AC	0.5625 0.5625	Gk↓
Oner et al.	14(14)	24.3(17-38)	21	M NC	PRESS NH	1.5 270/1500	Proporciones	+	-	+	-	-	Der.AC	1	NAA/Cho↑

Abreviaturas: AC, Cingulado anterior; ACC, corteza anterior del cingulado; Der, derecho; Izd, izquierdo; NT, no toma; NC, no comorbilidad; NA, no aplicable; M, medicación; H, hecho; PRESS, secuencia de espectroscopia de punto resuelto; MEGA-PRESS, secuencia de edición de pulsos; NS, no significativa; Inf, inferior; Sup, superior

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CAPITULO 3

74

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

MATERIALES Y MÉTODOS

- *Antecedentes*

Los estudios realizados en esta tesis se llevaron a cabo en Tenerife durante el periodo 2012-2016. A sí mismo, las partes no comunes (como las relativas al análisis de las imágenes de resonancia), se especifican más adelante dentro de los apartados de métodos correspondientes a dichos estudios. Es importante destacar, que la técnica principal de trabajo, utilizada en esta tesis es la espectroscopia de resonancia magnética del protón $^1\text{H-ERM}$.

En este apartado, se incluyen algunos principios básicos de la $^1\text{H-ERM}$ como herramienta de medición necesarios para comprender los análisis llevados a cabo posteriormente. Sin embargo, sus fundamentos fisicoquímicos son más extensos por lo que, en el APENDICE I se resumen de forma complementaria al contenido de la introducción. No obstante, para una información mucho más detallada sobre la herramienta utilizada en los estudios de $^1\text{H-ERM}$, pueden consultarse diversos libros y revisiones (Barfuss et al., 1990; Capdevila-Cirera, Baquero-Munera, & Pujol Nuez, 2000; Castillo et al., 1996; De Graaf, 2013; del Pozo & Martinot-Luyo; Guze, 1991; Hennig et al., 1992; Kwock, 1998; Miller, 1991; Passe, Charles, Rajagopalan, & Krishnan, 1995; Soares & Law, 2009; Tkáč et al., 2009).

3.1 Diseño de los Estudios y Participantes

La metodología utilizada en el desarrollo de esta Tesis se ordenó según la importancia de los estudios realizados, que nos condujeron a los resultados reportados en el CAPITULO 4.

3.1.0 Estudio 1: Comprobar la consistencia de la espectroscopia del protón ($^1\text{H-ERM}$) al detectar los metabolitos presentes en el cerebro.

Los inconvenientes en la aplicación de la $^1\text{H-ERM}$ en tejidos intactos “*in vivo*” han sido relatados en la introducción de esta Tesis. Por tanto, fue necesario realizar la puesta a punto de la técnica antes de proceder al desarrollo del paradigma contenido en la metodología utilizada para cuantificar los metabolitos detectables. La puesta a punto se realizó en dos pasos:

- 1) Primero, se realizó la espectroscopia en cada vóxel (es decir ACC y PCC) a dos sujetos normotípicos de ambos sexos, mientras observaban diferentes estímulos externos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

descritos más abajo. Los estímulos utilizados en este punto fueron: a) Ojos cerrados, y b) video/surf.

- 2) Segundo, a un tercer sujeto normotípico se realizaron las espectroscopias en cada vóxel mientras observaba un video compuesto por: a) Cruz, b) ojos cerrados, c) video/surf y d) video/test; considerando que el estímulo de la cruz y el video/test son los utilizados en los estudios de Eye tracking, con la finalidad de comprobar si estos estímulos influían de manera significativa en el resultados de la espectroscopia.

Estímulo N°1:

Mirar una pantalla en negro con una cruz blanca en el centro mientras se aplicaba la ¹H-ERM

Estímulo N°2:

Mantener los ojos cerrados durante la progresión de la ¹H-ERM

Estímulo N°3:

Mirar una película mientras se aplicaba la ¹H-ERM

Estímulo N°4:

Mirar el video-test usado para las pruebas de Eye tracking mientras se aplicaba la ¹H-ERM

El paradigma presentado fue hecho con Presentation® para así poder observar como un video las fotos mostradas en Tobii TX300 en los estudios de Eye tracking. Se calcularon las concentraciones de los metabolitos presentes en cada vóxel, en los espectros resueltos en tiempo, es decir 68 espectros por cada estímulo observado (es decir 272 espectros). La presentación de cada estímulo duró 145.52 seg (582,08 seg en total); a un TR = 1070msg, NEX=2. La cuantificación se realizó con el programa LCModel, y se aplicó el test de comparaciones múltiples Tukey's en el análisis estadístico.

De esta manera se estableció el paradigma que se utilizó durante toda la trayectoria de la investigación. Los resultados de este preliminar se muestran en el CAPITULO 4.

3.1.1 Estudio 2: Variabilidad neurometabólica entre las cortezas del cíngulo anterior y posterior en sujetos con TEA. Espectroscopia del protón (¹H-ERM).

El objetivo de este estudio fue estudiar la variabilidad en las concentraciones de los metabolitos en las cortezas del cíngulo anterior y posterior, en el grupo de sujetos con y sin TEA,

76

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

utilizando la espectroscopia de resonancia magnética (¹H-ERM), con el propósito de identificar, un posible biomarcador y su diana farmacológica.

Los participantes objeto del presente estudio, fueron personas adultas diagnosticadas de autismo (TEA) durante la niñez (Autism Spectrum Disorders, en inglés ASD), por el servicio de psiquiatría y Psicología respectivo mediante la aplicación de los test utilizados para evaluar y medir el desarrollo infantil temprano (WISC, MSCA, IQ, Escala CPM y de cribaje del Autismo CHAT13, ADOS14 y ADI-R15), sin variación del diagnóstico durante el crecimiento según el historial médico.

No se realizaron diagnósticos de forma independiente ADI-R o ADOS por nuestra parte considerando que, los estudios realizados por (Mazefsky & Oswald, 2006) demostraron que existe un alto grado de acuerdo entre el diagnóstico clínico y de investigación, con instrumentos de investigación que algunas veces conducen al diagnóstico excesivo. Sin embargo esta falta de diagnóstico puede verse como una limitación en la metodología.

El test de cociente autista (AQ-Test) fue de aplicación a todos los sujetos con y sin TEA para evaluar las características del espectro de autismo y poder separar “afectados” de “no afectados” con la intención de diferenciar ambas categorías para nuestro estudio. Las imágenes de resonancia se obtuvieron en el scanner de 3.0T modelo Signa Excite HD; manufacturado por General Electric (Milwaukee, WI, USA) que se muestra en la (Figura 3.1.1.1).

¹³ CHAT: Es un cuestionario para determinar posibles casos de niños con autismo en la exploración evolutiva rutinaria de los 18 meses hasta los 4 años por parte de los médicos de atención primaria. Baron-Cohen, S., Allen, J., & Gillberg, C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *The British Journal of Psychiatry*, 161(6), 839-843.

¹⁴ ADOS: Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo, es un instrumento de detección específica para autismo. Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., et al. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 30(3), 205-223.

¹⁵ ADI-R: Entrevista para el Diagnóstico del Autismo-Revisada, es un instrumento de detección específica para autismo pero, requiere que el niño tenga una edad equivalente de dos o más años y un entrenamiento para su ejecución. Ibid, Lord, C., Rutter, M., & Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 24(5), 659-685.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28



Figura 3.1.1.1 Scanner de resonancia magnética de 3.0T de la Universidad de la Laguna y/o Servicio General de Apoyo a la Investigación (SEGAI).

Todos los participantes que sirvieron como control fueron personas sin historial de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, ni lesiones cerebrales o craneales, de acuerdo a su autoinforme y con un desarrollo típico. Así mismo, consideramos las siguientes patologías dentro de los criterios de exclusión: Epilepsia, malformación cerebral, trastorno neurodegenerativo, antecedentes de meningitis o encefalitis, antecedentes de sufrimiento fetal o perinatal, y/o de otros miembros con TEA en la familia.

Una vez fijados los parámetros de nuestro paradigma, realizamos un estudio piloto (N = 12) para obtener información acerca del tamaño del efecto esperado en nuestro estudio. Los datos fueron recogidos a partir de una muestra formada por 30 participantes adultos jóvenes, 14 sujetos con TEA (casos) y 16 sujetos con desarrollo típico (DT) sin historial de enfermedades clínicas o psiquiátricas (controles). De ellos, dos sujetos con TEA y cuatro DT fueron excluidos según los criterios seleccionados para este estudio. La muestra estudiada consistió en 12 sujetos sanos (3 mujeres) de edades comprendidas entre 17 y 23 años (media= 22.0 ± 1.7) y 12 sujetos con TEA (2 mujeres) de edades comprendidas entre 20 y 25 años (media= 20.8 ± 1.8). Todos eran diestros conforme al Inventario de Lateralidad de Edimburgo (Salmaso & Longoni, 1985).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- *Adquisición de imágenes de RM y de espectros.*

Durante los experimentos habituales todos los participantes permanecieron en posición decúbito supino en el interior del escáner de resonancia, con la cabeza inmovilizada mediante el soporte que trae el escáner para este uso mientras miraban el video/surf escogido para estas pruebas. El tiempo estimado de duración de cada estudio fue aproximadamente 20 a 45 minutos durante los cuales se adquirieron las imágenes estructurales 3D (axial, sagital y coronal) como referencia anatómica, y los espectros en las regiones cerebrales de interés (corteza anterior y posterior del cíngulo). El estudio completo de resonancia consistió en una sola sesión dividida como sigue:

- a) Localizador tres planos (sagital, axial, coronal). Duración= 5 minutos.
- b) 3D Anatómico axial. Duración= 13 minutos
- c) Espectroscopia RM, 2 localizaciones. Duración = 6 minutos cada una

Los estudios se realizaron en el estricto orden: primero se realizó el anatómico axial, imagen 3D estructural (alineada según el eje definido por la comisura anterior y la comisura posterior cubriendo todo el cerebro como referencia anatómica para la localización y posicionamiento del vóxel que nos indica el volumen específico, en el área del cerebro a estudiar), y luego se aplicó el protocolo para obtener los espectros respectivos en ACC y PCC de cada sujeto. La espectroscopia RM se realizó con el paquete MRS PROBE/SV que viene dentro de los programas del escáner GE Signa Excite HD 3.0T. Una vez adquiridos los espectros, usamos el LCModel para determinar los metabolitos cerebrales presentes en el área estudiada.

Previo a los estudios fue necesario realizar pruebas de adaptación real en los sujetos con TEA, mediante el uso de la técnica del *Role-play* con la finalidad de favorecer el cambio de conducta frente a la problemática que enfrentan a través del *hacer-creer* o simular ser otro, permitiéndoles conectarse con aquellos aspectos perturbadores de su vida, en nuestro caso el entrar al scanner y permanecer allí un tiempo.

Este entrenamiento fue necesario debido a que este estudio se llevó a cabo sin sedación. Esta técnica del *role-play* se desarrolló, en el simulador de la resonancia magnética, donde es posible reproducir el paradigma de estudio sin la adquisición de las imágenes. La (Figura 3.1.1.2) muestra el simulador de resonancia del que disponemos en nuestro laboratorio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28



Figura 3.1.1.2 Simulador de resonancia magnética, ubicado en el Laboratorio 2 de las dependencias de investigación de la ULL en el Instituto Médico Tinerfeño S.A. (IMETISA).

- *Adquisición de los datos de $^1\text{H-ERM}$*

Para optimizar la adquisición del espectro fue necesario modificar varios parámetros para disminuir el ruido y artefactos de la señal espectroscópica, siendo los parámetros más relevantes el tiempo eco (TE) y el tiempo de repetición (TR). Se realizaron los espectros variando tanto el valor de TE como el de TR, lo que nos permitió definir cuáles eran los tiempos mejores en los que los espectros obtenidos mostraban el mayor número de metabolitos, en base a los indicadores de fiabilidad o *cota inferior de Cramér-Rao*¹⁶ (< 20%).

La homogeneidad del campo magnético local en el volumen de interés fue optimizado con un sistema automático de tres bobinas o “*auto-shim*” contenidas dentro del scanner en los tres gradientes (x, y, z) mediante *shimming* lineal, antes de proceder a la adquisición PRESS. La supresión de la señal del agua antes del procesamiento de los espectros fue necesaria debido a su abundancia en el parénquima cerebral, ya que enmascaran al resto de las otras moléculas orgánicas presentes que son el objeto de nuestro estudio. El método de supresión de agua utilizado fue el “secuencia espín-eco” que aplica un pulso de saturación a una frecuencia selectiva que rota a cero la magnetización ($\uparrow Z \rightarrow$) del agua.

¹⁶ La cota inferior de Cramér-Rao establece una cota inferior teórica en la varianza de un estimador insesgado. Cramer, H. (1946). *Mathematical methods of statistics* Princeton University Press USA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

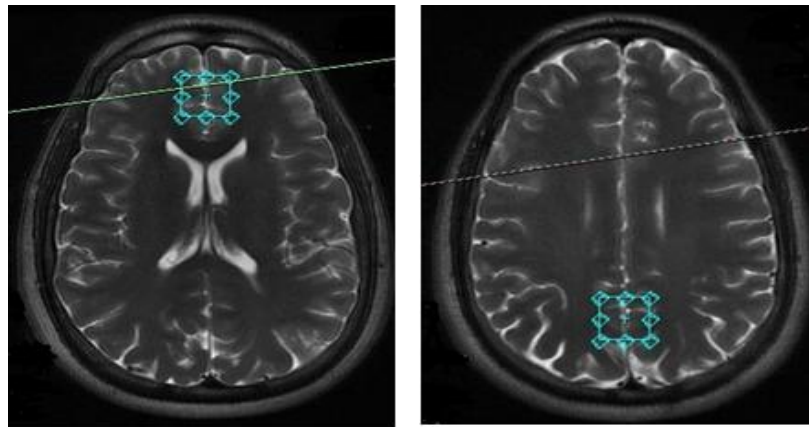
Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Antes de activar la secuencia de pulso seleccionada se realizó el respectivo PRESCAN. Este procedimiento permitió calcular la frecuencia central de precesión de los protones, así como, las ganancias analógicas (R1) y digital (R2) que se refieren a la capacidad de recepción de la señal por la antena receptora, y la ganancia de transmisión (TG) que regula la frecuencia de emisión de pulsos de radiofrecuencia por la misma. En nuestro estudio, utilizamos un vóxel con volumen de 2x2x2 cm³ (8 ml) dada las características y limitaciones de la zona de interés, para obtener el promedio de señales que nos permitió elucidar un espectro con una óptima relación señal/ruido. Así mismo, el tiempo de adquisición de los espectros (TE= 23; TR=1.070 ms) fue seleccionado en función de los metabolitos detectables según el interés de nuestro estudio. La (Figura 3.1.1.3) muestra la localización del vóxel estudiado en la corteza anterior y la corteza posterior del cíngulo.

El paradigma utilizado en todos los estudios de espectroscopia, fue el siguiente: TR = 1070 ms, TE = 23 ms, ángulo de rotación de magnetización longitudinal (en inglés *flip angle* = 90°), tamaño de la matriz= 256 x 256, NEX= 2, R1= 13%, R2= 30% y TG= 128 en un vóxel de 2x2x2 cm³ (8 ml). Los datos de todos los estudios realizados y sus resultados están disponibles en la base de datos de nuestro Laboratorio de Neuroquímica y Neuroimagen.



Corteza cíngulo anterior

Corteza cíngulo posterior

Figura 3.1.1.3 Localizaciones del volumen estudiado en las cortezas del cíngulo anterior y posterior. Ejemplo de los espectros obtenidos en ACC y PCC de uno de los sujetos del grupo control.

- *Post-procesado de los espectros*

Los datos adquiridos por el escáner de resonancia magnética, fueron enviados a la estación de trabajo General Electric (Workstation GE) en nuestro laboratorio de procesamiento de imágenes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Allí, se utilizó el programa LCModel (Provencher, 1993) que está instalado en una estación de trabajo Linux dedicada a la cuantificación automática de los espectros obtenidos. También, se utilizó la interface gráfica LCMgui, disponible para el usuario, para ejecutar el programa LCModel con más comodidad. Así, pues, los resultados del procesamiento con LCModel se obtienen en un archivo para imprimir (postscript) de dos páginas, para cada vóxel estudiado, como se puede ver en el Capítulo 4 de resultados, donde se resumen la concentración de cada metabolito con su respectiva cota de *Cramér-Rao*. Además, antes de mirar las concentraciones de los metabolitos es importante que miremos primero en la columna de entrada la desviación estándar (expresada en porcentaje, % SD), ya que éstas han sido estimadas según los límites inferiores de *Cramér-Rao*, de las concentraciones, y aunque son solamente los límites inferiores, siguen siendo los indicadores de fiabilidad más útiles. El indicador de fiabilidad representado por % SD está descrito en la (Tabla 3.1.1.1).

Tabla 3.1.1.1 Indicador de fiabilidad aceptable en las concentraciones de los metabolitos. Cota inferior *Cramér-Rao*.

Cota Cramér-Rao Rango % SD	Indicador de fiabilidad
>50%	El metabolito es prácticamente indetectable con esta data.
≈20%	Sólo un 40% de los cambios se puede considerar fiables.
< 20%	Es considerado subjetivamente, como un criterio muy aproximado para las estimaciones de fiabilidad aceptable.
< 15%	Se muestran en azul-negrita y se considera aceptable.

La corrección de las corrientes de Foucault (ECC) se realiza automáticamente al utilizar la interfaz *LCMgui* del LCModel para procesar los espectros. Así mismo, las concentraciones absolutas (mmol por Kg de peso húmedo de tejido) están reflejadas en la primera columna de la tabla de resultados (ver Figura 3.1.1.4) en unidades mM, aunque la forma correcta de expresar estas unidades de concentración es (ver Ecuación 1) según (Bottomley, Hardy, Cousins, Armstrong, & Wagle, 1990; Michaelis, Merboldt, Bruhn, Hänicke, & Frahm, 1993; Tofts & Wray, 1988).

$$mM = \text{mmol por Kg peso húmedo} \times \rho_{\text{cerebro}} \quad \text{Ecuación 1}$$

donde,

ρ_{cerebro} = Densidad relativa= relación entre la densidad del tejido y la densidad del agua= 1.004 a 4°C (fuente <https://www.uam.es>).

En el postprocesado, se procedió a la identificación de los principales picos de interés y sus correspondientes metabolitos (ver Tabla 3.1.1.2 y Figura 3.1.1.4) procesados por el LCModel; considerando sólo los metabolitos con una cota de Cramér Rao menor al 20% (color azul).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Contradictoriamente, la señal del neuromodulador NAAG y la del aminoácido NAA se han considerado difícil de separar en la espectroscopía (De Graaf, 2013) sin embargo, algunos trabajos utilizando la construcción del espacio de fase¹⁷ de las partículas, han revelado que es posible separarlas debido a que el NAAG posee cuatro regiones de atracción visibles en el espacio del diagrama de fase, considerando los protones resonadores de los grupos acetilo-CH3 (2.04ppm). Por tanto es fácil deducir que la variabilidad a corto y largo plazo del proceso de resonancia de NAAG es mayor que la del NAA (2.02ppm) y del Glu (2.10ppm) (de Lara, 2010). El paradigma utilizado para obtener las espectroscopias en nuestros estudios, nos permitieron detectar este neuromodulador con un %SD < 20%.

Conc.	%SD	/Cr+PCr	Metabolite
0.000	999%	0.000	Ala
4.166	15%	0.798	Asp
2.367	23%	0.454	Cr
2.852	20%	0.546	PCr
0.000	999%	0.000	GABA
0.000	999%	0.000	Glc
1.820	32%	0.349	Gln
6.167	13%	1.182	Glu
1.846	4%	0.354	GPC
0.000	999%	0.000	PCh
2.284	15%	0.438	GSH
5.840	6%	1.119	Ins
0.654	75%	0.125	Lac
8.163	4%	1.564	NAA
1.497	18%	0.287	NAAG
0.000	999%	0.000	Scyllo
3.177	16%	0.609	Tau
1.152	30%	0.221	-CrCH2
1.846	4%	0.354	GPC+PCh
9.660	3%	1.851	NAA+NAAG
5.219	3%	1.000	Cr+PCr
7.987	13%	1.530	Glu+Gln

Figura 3.1.1.4 Postprocesado del espectro de un voxel único de uno de los voluntarios sanos que sirvieron de control, donde se aprecian todos los metabolitos detectados.

¹⁷ Espacio de fase: La reconstrucción del espacio de fase puede definirse como el espacio que proporciona un modelo matemático para un sistema dinámico desconocido (fuente: de Lara, A. C. M. (2010). Is it Possible to Extract Metabolic Pathway Information from In Vivo H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Data? *arXiv preprint arXiv:1008.2521.*)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 3.1.1.2 Principales metabolitos detectables en ¹H-ERM.

Metabolito	Abreviatura	Localización (ppm)	Multiplicidad
Lactato	Lac	1.35	Doblete
Alanina	Ala	1.47	Doblete
Acetato	Ac	1.92	Singulete
N-acetil aspartato	NAA	2.02	Singulete
Glutamato	Glu	2.10	Multiplete
Glutamina	Gln	2.14	Multiplete
Glutamato	Glu	2.35	Triplete
Succinato	Succ	2.42	Singulete
Glutamina	Gln	2.46	Triplete
N-acetil-aspartato	NAA	2.50	Doblete de Dobletes
Creatina	Cr	3.03	Singulete
Colina	Cho	3.20	Singulete
Scyllo-inositol	SI	3.35	Singulete
Taurina	Tau	3.43	Triplete
Colina	Cho	3.52	Triplete
Myo-inositol	mI	3.55	Doblete de Dobletes
Glicina	Gly	3.56	Singulete
Glutamato	Glu	3.77	Triplete
Glutamina	Gln	3.78	Triplete
Alanina	Ala	3.79	Cuadriplete
Creatina	Cr	3.93	Singulete
Glutación	GSH	3.78	Doblete

Las proporciones relativas de los diferentes metabolitos, se calcularon usando la creatina como referencia NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, NAA/Cho y NAA/mI, en un primer intento de observar variaciones metabólicas en las cortezas del cingulado de las personas con TEA y se compararon con los resultados obtenidos en sujetos sanos. El uso de la creatina como referencia está documentada por otros estudios (Director & Campayo; Lizardo, 2009), no así el del mioinositol o la colina, los cuales hemos considerado importantes referentes, debido a sus funciones a nivel celular y que pueden ser utilizados como marcadores de la integridad de la membrana y la energía celular en los tejidos estudiados (Castillo et al., 1996; Govindaraju et al., 2000; Kreis et al., 1993).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

3.1.2 Estudio 3: El procesamiento visual en los Trastornos del Espectro de Autismo como marcador diagnóstico.

Para realizar este estudio de exploración hemos considerado como punto de partida una de las teorías explicativas de los trastornos del espectro de autismo, nos referimos a la teoría del déficit en el “procesamiento de las caras” en las personas con TEA. Con la finalidad de estudiar la posible existencia de un patrón visual característico, capaz de diferenciar a los sujetos con y sin TEA que pueda ser utilizado como marcador diagnóstico.

En la consecución de los estudios utilizamos la técnica de *Eye tracking*, con la que obtuvimos los registros de seguimiento ocular durante la ejecución de las tareas desarrolladas por los sujetos participantes con TEA (Grupo TEA) y sujetos con desarrollo típico o control (Grupo DT). Mediante un paradigma cuidadosamente seleccionado en función a la principal característica ausente en los sujetos con TEA y que pudimos observar en ambos grupos “*La mirada social*”¹⁸ con el finalidad de detectar a los sujetos que pertenecen al rango definido dentro de los trastornos del espectro de autismo.

Considerando que, la hipótesis de la “falta de interés” en los sujetos con TEA es consistente con la teoría de la “deficiente motivación social” que sostiene que un amplio desinterés en la socialización subyace en las características del autismo (Schultz, 2005). Además, algunos informes anecdóticos de personas con autismo sugieren que encuentran el contacto visual desagradable (sienten como vergüenza). Por otro lado, otros estudios realizados anteriormente utilizando la técnica de Eye tracking, que rastrean el movimiento de la mirada mientras las personas ven fotografías de caras han apoyado ambas hipótesis (Gliga et al., 2012).

“De acuerdo con lo observado en diferentes estudios, todo parámetro medible por seguimiento ocular tiene importancia cuando se pretende realizar una detección fiable en sujetos”.

(Collins, 2016)

- *Adquisición de datos*

Los datos de captura de la mirada detectados por el eye-tracker Tobii Pro TX300, se tomaron de los sujetos que conformaban los diferentes grupos de estudio, en total 33 participantes (N=33), 13 sujetos (12/1) con TEA y 20 sujetos (10/10) con desarrollo típico (DT), sin historial de enfermedades clínicas o psiquiátricas (controles) donde a su vez, los grupos TEA y DT se dividieron según los rangos de edad (Grupo < 12 años, y Grupo > 18 años). Los sujetos del

¹⁸ El lenguaje no verbal describe la mirada social como aquella mirada que baja por debajo de los ojos, desarrollándose una atmósfera social (específicamente entre el triángulo de los ojos y la boca) Pease, A. (2006). Comunicación no verbal (“El Lenguaje del Cuerpo”): Barcelona: Ed. Amat.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Grupo (> 18 años) participaron también en los cuestionarios de AQ-Test y la ¹H-ERM (ver Capítulo 4).

El criterio considerado al dividir los grupos por edades para desarrollar este estudio, tiene su origen en las etapas del desarrollo cognitivo humano desarrolladas por (Piaget, 1987), donde se considera que a la edad de 12 años el niño ha alcanzado la cuarta y última etapa de dicho desarrollo, nos referimos a la “*Etapas de las operaciones concretas*” en la que desde el aspecto social el niño se convierte en un ser verdaderamente social, y que consideramos es el eje principal del paradigma a utilizar para diferenciar a los sujetos con TEA en las tareas de Eye tracking desarrolladas en este estudio. A este grupo de sujetos le llamamos “Grupo < 12 años”.

El otro “Grupo >18 años” está conformado por los sujetos que han alcanzado la cuarta fase del período de crecimiento postnatal, nos referimos a la “*Fase de detención final del Crecimiento*” (Cusminsky, Lejarraga, Mercer, Martell, & Fescina, 1993). Esta fase, es el fin de un proceso complejo que se inició en el momento de la concepción y que finaliza aproximadamente en la mitad de la segunda década de la vida. En esta fase el individuo se encuentra en condiciones físicas que sumadas a las experiencias del aprendizaje, posibilitarán su expresión en el medio social.

En este tipo de estudio de exploración para detectar el riesgo a desarrollar TEA utilizando la técnica de “*Eye tracking*” fue necesario hacer la correcta elección del estímulo visual que se presenta en el vídeo para evitar un sesgo que disminuya el poder de clasificación de la herramienta, según lo descrito en estudios previos por otros autores, los cuales demostraron que los bebés con riesgo de TEA muestran una mayor predilección por las formas geométricas por tanto, la presentación exclusiva de estímulos de esta clase dentro de una herramienta de detección de TEA podría alterar la significación de los resultados obtenidos (Pierce, Conant, Hazin, Stoner, & Desmond, 2011).

Considerando que, los registros de la mirada capturados con el de eye-tracker fueron utilizados posteriormente en el desarrollo de la herramienta “ClasificadorTEA”. Todos los estudios se practicaron en las instalaciones de nuestro “laboratorio N°4” donde se aplicó el paradigma según el siguiente protocolo con cada sujeto:

- a) Para realizar los estudios en cada sujeto, previamente fue necesario calibrar las características de la pupila del sujeto. Para ello utilizamos el patrón de calibración de cinco puntos incluido en el Tobii TX300, que describe el proceso por el que las características geométricas de los ojos del sujeto se estiman como la base para un cálculo del punto de la mirada totalmente personalizado y preciso (ver Figura 3.1.2.1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

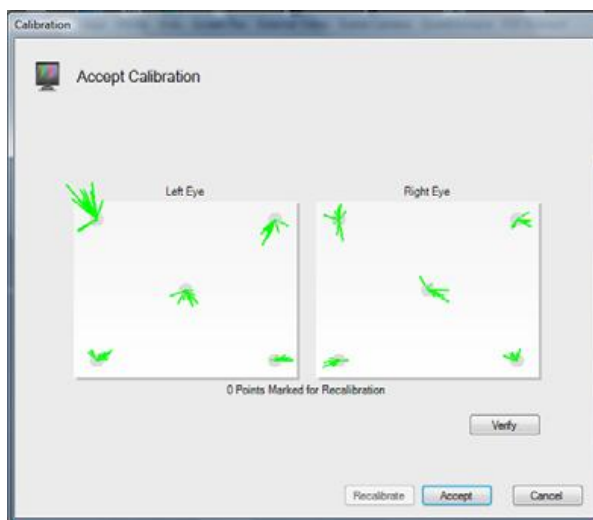


Figura 3.1.2.1 Registro de calibración del eye-tracker con uno de los participantes.

- b) Todos los sujetos observaron en la pantalla del Tobii Pro TX300, una serie de fotografías (22 en total) que conformaban un video de 2 minutos de duración, mientras se realizaba el registro de los movimientos oculares.
- c) Se valoró la forma en la que el sujeto explora visualmente el espacio a través del que interactúa con su entorno, mediante la data obtenida en el software del eye-tracker Tobii Pro TX300. Así como, la mirada diferenciada ante la fotografía N°4 que muestra la combinación cara-objeto, cuyo paradigma de exploración se conoce como paradigma con señal de aviso espacial (*“Posner’s” Spatial cuingparadigm o “Posner’s” covert orienting paradigm*), y que es necesaria para focalizar la atención sobre un área del campo visual, desenfocar o enfocar a otra área del mismo o distinto campo visual.
- d) Los grupos de estudio participantes fueron: Grupo 1 (<12 años), formado por los niños con y sin TEA que tenían una edad que oscilaba entre 30 meses y 12 años. Así mismo, el Grupo 2 (>18 años), formado por adultos con y sin TEA con una edad comprendida entre 18 y 30 años, considerando las etapas del desarrollo del niño después del nacimiento, mencionados en la introducción de esta tesis.
- e) Los controles se realizaron con sujetos con desarrollo típico, con edades similares a los sujetos del Grupo 1, y Grupo 2, y ambos sexos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- f) La distancia entre el sujeto y la pantalla del sistema de eye-tracker *Tobii Pro TX300*, fue de unos 65 cm aproximadamente, y la duración del vídeo de unos 120 segundos donde observaron un total de 22 fotografías con una duración de 4 segundos cada una y una duración de 2 segundos entre una y otra (punto de refrescamiento) (ver Figura 3.1.2.2).



Grupo 1 <12 años

Grupo 2 >18 años

Figura 3.1.2.2 Estación de trabajo para Eye tracking en nuestro laboratorio de neuroquímica y neuroimagen, ULL.

- g) Se valoró la discriminación espontánea de los ojos y la boca en la fotografía N°4 (ver Figura 3.1.2.3) como un referente de la mirada social tanto en sujetos con TEA, como con sujetos con desarrollo típico considerando que la característica más notoria de las personas con trastornos del espectro de autismo (TEA) es el déficit en las habilidades sociales.

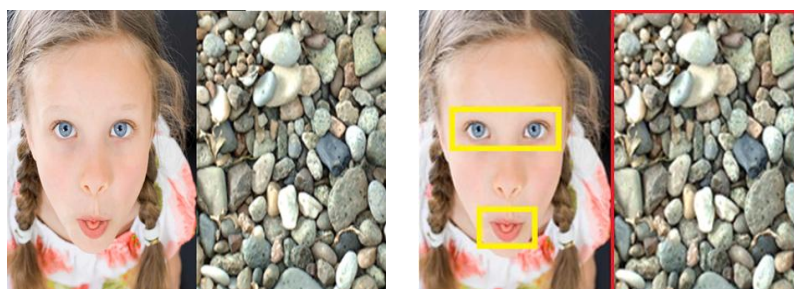


Figura 3.1.2.3 Fotografía N°4 usada en la ejecución de la tarea para analizar los resultados. (a) Cara (cuadro amarillo), (b) objeto (cuadro rojo).

- *Captura y Procesamiento de Datos*

La información capturada por el eye-tracker, fue registrada en forma de una grabación continua durante 2 minutos, tiempo establecido en nuestro protocolo de estudio, donde pudimos apreciar la trama de la mirada llamada “Gaze Plots” durante la ejecución de la tarea, mostrando la ubicación, el orden y el tiempo dedicado por el observador, a la observación del estímulo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

presentado. La duración de la fijación de la mirada se mostró por el diámetro de los círculos de fijación, que nos indicó que, cuanto más grande el círculo, mayor es el tiempo de la mirada en ese punto. Para el procesamiento de los datos se usó el programa Tobii Studio Enterprise Edition, solución que permite mapear fácilmente lo que se muestra en el monitor, así como el punto exacto donde los usuarios observan.

Aunque, uno de los resultados estadísticos más conocidos es el rango de duración de las fijaciones (en inglés, Fixation Duration), que están entre 200 y 600 milisegundos (ms) (Andrew, 2007) sin embargo, el valor de la “Duración Mínima de la Fijación”¹⁹ (en inglés, Fixation Duration Mín) fue el parámetro considerado en este estudio, para realizar el procesamiento de los resultados porque; nos permitió comparar la duración de cada fijación individualmente de modo que, cuando la duración de la fijación era más corta que el parámetro por defecto utilizado por el eye-tracker de 60 ms, la fijación se reclasificaba como un movimiento desconocido del ojo, obteniendo de este modo unos registros de los puntos más controlados en las fijaciones más cortas (Komogortsev, Gobert, Jayarathna, Koh, & Gowda, 2010; Salthouse & Ellis, 1980).

Los valores estimados de la “Duración Mín. de Fijación” para este estudio, se fijaron en el rango de 10 a 90 ms considerando que son muy variadas las influencias que pueden hacer aumentar o disminuir esta duración; considerando que el equipo de eye-tracker utilizado tiene una capacidad de realizar las capturas de la mirada cada 8 ms, un tiempo que consideramos eficaz para los registros.

Además, elaboramos el mapa de calor (Heat-map) correspondiente que nos permitió detectar el foco de la atención visual de manera efectiva con todos los participantes a la vez, considerando para el procesamiento el punto de visualización de la “mirada social”, caracterizando métricamente la densidad de fijación y /o dinámica oculomotora donde, las construcciones superordenadas asociadas a “la atención” pudieron examinarse bajo las condiciones de nuestro diseño específico, una vez caracterizadas las construcciones anteriores.

Los análisis de la fijación se llevaron a cabo dentro de las “áreas de interés” predefinidas (AOI), observando si los sujetos con y sin TEA difieren en el tiempo de “Duración Mín. de Fijación” sobre los AOIs específicos (como los ojos y la boca en una cara) así como, en los patrones de sus “cambios de la mirada” entre AOIs, aplicando la métrica tiempo de “Duración Mín. de la Fijación” seleccionada en los análisis de nuestros estudios. El área de interés estudiada con la

¹⁹ Duración Mín. de Fijación: Es el umbral de duración de fijación mínimo que debe tener una fijación para considerarse como tal. (fuente: <https://www.tobii.com/siteassets/tobii-pro/user-manuals/tobii-pro-studio-user-manual.pdf>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

AOI estática seleccionada para nuestro propósito está marcada con la figura geométrica del polígono (color púrpura) en la (Figura 3.1.2.7).



Figura 3.1.2.7 AOI utilizado en el estudio.

3.1.3 Estudio 4: Validación del AQ-Test Score (cuestionario psicométrico del Cociente Autista) en población hispana.

El objetivo de este estudio fue valorar la confiabilidad del test AQ en una muestra española, mediante un estudio comparativo, para separar “afectados” de “no afectados” en esa búsqueda, del punto que mejor podría separar las categorías, con el propósito de ser utilizado en esta tesis.

- *Diseño del estudio Caso-Control*

El diseño elegido es un estudio de caso-control, con una proporción aproximadamente de 1:6. Cabe destacar que este es un estudio prospectivo, ya que partimos de un grupo de casos de adultos con diagnóstico de TEA desde la infancia, y que permanece invariable al día de hoy. En función de este grupo, se eligió la muestra de controles pretendidamente con desarrollo típico, y edades similares. El cuestionario consta de 50 preguntas divididas en cinco áreas o sub-escalas: habilidades sociales, cambio de la atención, atención al detalle, comunicación e imaginación, todas relacionadas con la “tríada” de síntomas autistas (Wing & Gould, 1979) (ver APENDICE III).

- *Adquisición de los datos*

Los cuestionarios fueron realizados directamente, en contacto personal e individual y los cuestionarios fueron resueltos en presencia del encuestador. De formar de garantizar la

90

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

espontaneidad y evitando la manipulación de los resultados, así como la influencia de terceros. La intervención del encuestador se ha limitado a las instrucciones sobre el modo de cumplimentar los impresos, y a la clarificación, en las escasas ocasiones en la que se solicitó el sentido exacto de algunos términos que resultaron dudosos en el test. En la entrega de los cuestionarios se advirtió el carácter confidencial del test, solicitando como datos imprescindibles: edad, sexo y lateralidad (zurdo o diestro). Opcionalmente se solicitó el nivel y tipo de estudios y los hobbies, por si en estudios ulteriores, se pudieran establecer relaciones con esas variables. También, con carácter voluntario, se solicitaron datos personales de contacto para los que estuvieran interesados en participar en los estudios de ¹H-ERM.

El cuestionario original del test se encuentra disponible en la página Web del Autism Research Centre (ARC) https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests, con acceso libre y autorización de descarga para fines de investigación académica. No obstante, por deferencia hacia el autor, hemos informado del propósito de este trabajo. Una copia del test utilizado en este estudio, se encuentra en el APENDICE III. Aunque, también se ofrecen traducciones del test en varios idiomas, en este estudio se utilizó la traducción directamente del libro “*The Essential Difference: The Truth about the Male and Female Brain*” (Simon Baron-Cohen, 2005), de todos los ítems del test al español, realizado por: Betty Trabal, Editorial Amat S.L., Barcelona. España. El modelo del test utilizado está incluido en los anexos de esta tesis. La población de estudio fue caracterizada según los diferentes rangos del AQ.

3.2 Estadísticos aplicados en los diferentes estudios

El paquete estadístico utilizado para realizar las representaciones gráficas y el análisis estadístico en esta tesis fue el programa *GraphPad Prisma v 5.0* (GraphPad Software, inc. La Jolla, San Diego. EE.UU.).

- *Estudio de espectroscopia de resonancia magnética*

Los principales resultados de este estudio, medidos como concentraciones absolutas en las cortezas anterior y posterior del cíngulo en sujetos con TEA y sujetos sanos, son considerados cuando el porcentaje de Cramér-Rao es $< 20\%$. Tras el post-procesado de los espectros se llevó a cabo el análisis estadístico, mediante la prueba de *Mann-Whitney test* (no paramétrica), para evaluar la distribución normal de las concentraciones absolutas y los cocientes de los metabolitos.

También se compararon las diferencias inter-grupos, tanto en las concentraciones absolutas, así como, las proporciones relativas de interés, usando el análisis de la varianza ANOVA para

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

muestras independientes (one-way), en las dos zonas del cerebro en estudio. Para reducir la probabilidad de encontrar alteraciones significativas debidas al azar en cada región, aumentamos el tamaño de la muestra y usamos las correcciones de Bonferroni para las comparaciones múltiples, con el objeto de eliminar falsos positivos una vez que se han efectuado los análisis, aumentando así el poder estadístico de los resultados. Diferencias de $*P < 0.05$ fueron consideradas estadísticamente significativas.

Para las comparaciones bilaterales (corteza del cíngulo anterior frente a corteza del cíngulo posterior) se emplea la prueba “t” de Student. Se utiliza también la prueba U de Mann-Whitney, para verificar la diferencias en las proporciones relativas (metabolito x / metabolito y) estudiadas a un TE= 23 ms debido a la distribución no-normal (Motulsky, 2014).

- *Estudio del procesamiento visual en TEA*

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos con el eye-tracker (@Tobii Pro) se aplicó el análisis de varianza (One-way ANOVA) paramétrico, a los tiempos de “Duración Min. de Fijación” de la mirada.

- *Validación del AQ-Test score*

Para este análisis se valoró primero la normalidad de la distribución de la población. A través de un examen de asimetría absoluta y curtosis para cada variable y luego se aplicó Kolmogorov-Smirnov (no paramétrica), para una distribución normal de la población estudiada, asumiendo $p < 0.05$ como significativo. Para medir la fiabilidad del test se aplicó el coeficiente alfa (α) o Alfa de Cronbach, como indicador de la consistencia interna para medir el grado de covarianza de los ítems del test. Así mismo, la curva ROC nos permitió detectar el punto de corte dentro de la muestra española estudiada.

3.3 Consideraciones Éticas

Esta investigación fue aprobada por el comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal (CEIBA) de la Universidad de La Laguna, bajo el Registro Nº: CEIBA2013-0056 (ver Apéndice IV) y, los estudios fueron llevados a cabo según la Declaración de Helsinki. Los padres y/o tutores de las personas con TEA, firmaron el respectivo consentimiento informado para hacer las pruebas. Todos los datos fueron recogidos en los laboratorios del Servicio de Resonancia Magnética de la Universidad de La Laguna.

92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CAPITULO 4

93

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.0 Estudio 1: Comprobar la reproducibilidad de las concentraciones de metabolitos medidas utilizando la técnica de la espectroscopia del protón ($^1\text{H-ERM}$).

En este punto se realizaron las espectroscopias, considerando los diferentes estímulos visuales que se utilizaron mientras se realizaban, (detallados en la metodología, Capítulo 3). Los resultados obtenidos en la primera parte (ver Tabla 4.0.1) realizada con dos sujetos de diferentes sexos no mostraron diferencias significativas en las concentraciones de los metabolitos presentes en ACC y PCC, al tener ojos cerrados o estar mirando el video/surf durante la captura de los espectros (ver Figura 4.0.1).

Tabla 4.0.1 Variación de las concentraciones absolutas de los metabolitos incluyendo los elementos distractores durante las capturas de los espectros.

Concentración absoluta [mM]	NAA(%SD)	Cr(%SD)	ml(%SD)	Cho(%SD)	Estadística t- Student
Sujeto 1(hombre)					
ACC					
Mirando película	9.85(3%)	6.44(3%)	6.31(4%)	1.98(3%)	0.89 (n.s.)
Ojos cerrados	9.06(6%)	6.80(3%)	5.75(8%)	1.71(4%)	
PCC					
Mirando película	10.69(4%)	7.65(4%)	5.87(6%)	1.64(5%)	0.93 (n.s.)
Ojos cerrados	10.70(4%)	7.52(4%)	4.93(7%)	1.66(6%)	
Sujeto 2 (mujer)					
ACC					
Mirando película	9.87(5%)	7.79(4%)	6.94(5%)	2.47(4%)	0.89 (n.s.)
Ojos cerrados	9.97(5%)	7.26(4%)	6.53(5%)	2.05(4%)	
PCC					
Mirando película	11.04(4%)	7.94(3%)	5.40(5%)	1.56(5%)	0.98 (n.s.)
Ojos cerrados	11.51(3%)	7.98(3%)	5.00(4%)	1.72(3%)	

%SD, cota inferior Cramér Rao; n.s.,no significativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

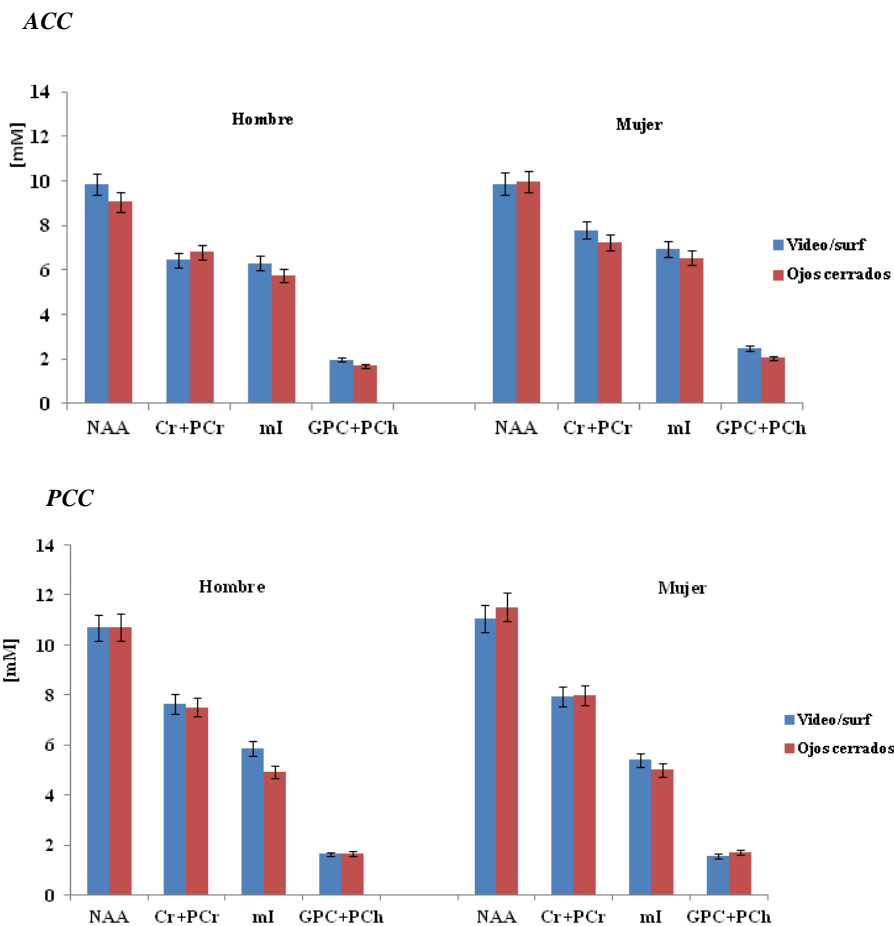


Figura 4.0.1 Medias de las concentraciones de los principales marcadores neurometabólicos.

Las concentraciones de los metabolitos detectados no mostraron diferencias significativas ante los estímulos visuales utilizados; video/surf-ojos cerrados (ver Tabla 4.0.1) ligada al sexo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

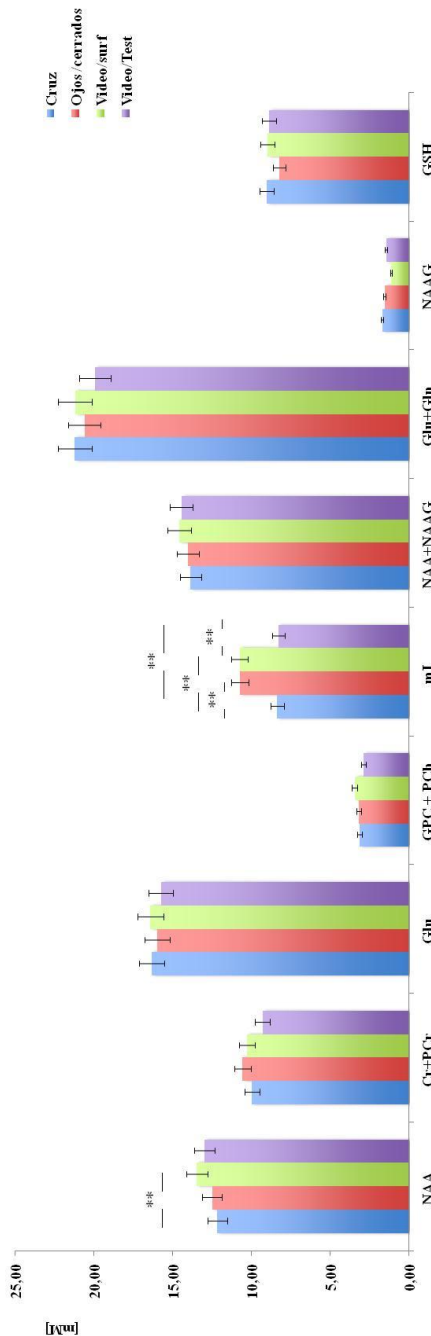
Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

En la segunda parte de la experiencia con cuatro estímulos diferentes observamos diferencias significativas en el ACC entre la cruz y los videos presentados, en la concentración de NAA y ml; marcadores de la energía celular y función neuronal (es decir, de la actividad cerebral). Sin embargo, en el PCC no se observaron cambios significativos (ver Tabla 4.0.2). Estos resultados nos hacen sugerir que las diferencias entre mirar el video/surf utilizado en los estudios de espectroscopia ó el video-test utilizado en los estudios de Eye tracking, y mantener los ojos cerrados o mirar la cruz, son características funcionales de cada corteza. Por tanto, usamos ambos videos en nuestra investigación (ver Figura 4.0.2).

ACC



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

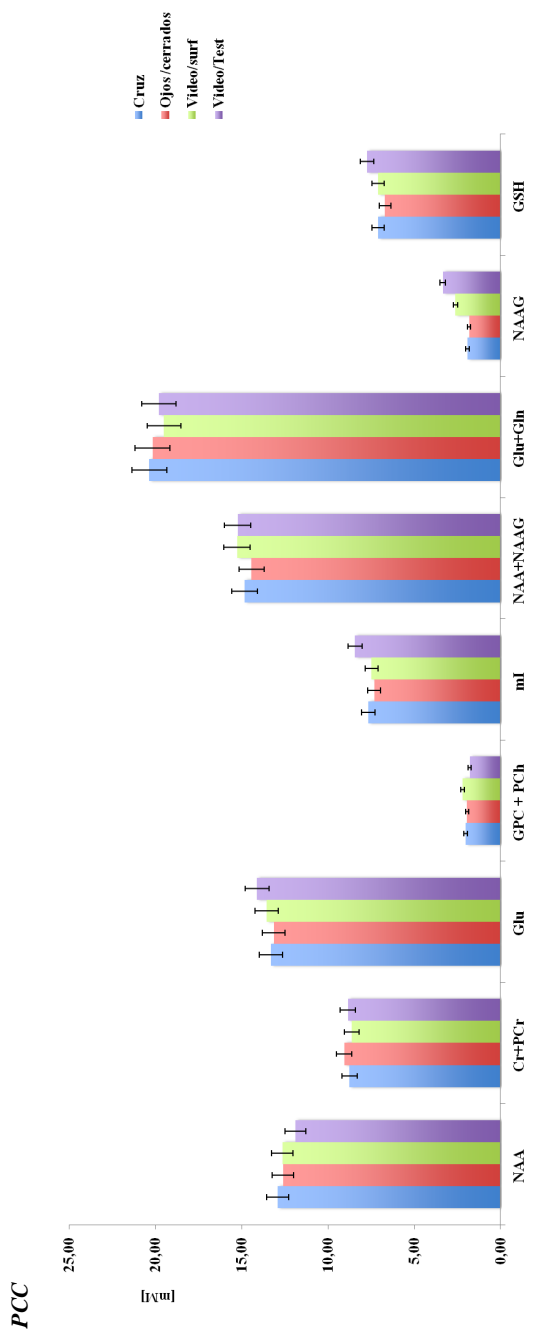


Figura 4.0.2 Medias de las concentraciones de los principales marcadores neurometabólicos. ANOVA. Tukey's test de comparaciones múltiples *p = 0.05

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.0.2 Variación de las concentraciones absolutas de los metabolitos incluyendo los cuatro elementos distractores durante las capturas de los espectros.

Concentración absoluta [mM]	NAA(%SD)	Cr+Pcr(%SD)	Glu(%SD)	GPC+PCho(%SD)	m(%SD)	NAA+NAAg(%SD)	Glu+Gln(%SD)	NAAg(%SD)	GSH(%SD)
ACC									
Cruz	12.1(14.0)	9.9(12.7)	16.3(15.3)	3.1(12.5)	8.3(15.1)	13.8(9.6)	21.2(11.9)	1.7(16.75)	9.0(16.9)
Ojos cerrados	12.4(14.4)	10.5(10.3)	15.9(16.8)	3.1(12.8)	10.7(12.4)	14.0(10.2)	20.5(13.3)	1.6(17.2)	8.2(17.5)
Video/surf	13.4(14.0)	10.2(12.6)	16.4(16.2)	3.4(12.9)	10.7(13.1)	14.5(10.5)	21.1(13.0)	1.1(16.3)	8.9(17.5)
Video/test	13.0(13.0)	9.3(11.9)	15.7(15.5)	2.8(14.3)	8.7(14.8)	14.4(9.0)	19.9(12.7)	1.4(17.3)	8.8(16.5)
PCC									
Cruz	12.9(9.9)	8.7(9.7)	13.3(15.7)	2.0(14.3)	7.6(13.8)	14.8(7.1)	20.3(10.9)	1.9(12.8)	7.1(17.3)
Ojos cerrados	12.6(9.9)	9.0(9.4)	13.1(15.8)	1.9(14.7)	7.3(14.7)	14.4(7.3)	20.1(11.1)	1.8(14.5)	6.6(7.5)
Video/surf	12.6(10.9)	8.6(10.1)	13.5(15.4)	2.1(13.6)	7.4(14.1)	15.2(6.9)	19.5(11.6)	2.6 (15.0)	7.0(17.1)
Video/test	11.8(11.1)	8.8(9.5)	14.1(14.6)	1.7(15.7)	8.4(12.6)	15.2(6.7)	19.7(11.0)	3.3 (14.9)	7.7(15.6)

Nota: %SD, cota Cramér Rao

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

4.1 Estudio 2: Variabilidad neurometabólica entre las cortezas del cíngulo anterior y posterior en sujetos con y sin TEA. Espectroscopia del protón (¹H-ERM).

La distribución demográfica de la población incluida en el estudio piloto con TEA (n=12) y desarrollo típico DT (n=12) en cuanto a género, edad y el AQ (predominio de varones, y AQ > 23) se resume en la (Tabla 4.1.1) donde se observaron diferencias significativas en los valores del AQ total (p = 0.0002) así como, en cuatro de las cinco áreas cognitivas valoradas en el cuestionario a saber: habilidades sociales (p = 0.0005), cambio de la atención (p = 0.0002), comunicación (p = 0.0001) e imaginación (0.0003) entre el grupo con TEA y el grupo control.

Tabla 4.1.1 Resumen demográfico y psicométrico de los participantes

Características	TEA (n=12)		DT (n=12)		p valor
	M	SD	M	SD	
Edad (años)	20.8	1.8	22.0	1.7	.126
Sexo					
hombre	10		9		–
Mujer	2		3		–
AQ (puntuación)	32.4	6.02	7.8	3.6	.0002
Habilidades Sociales	7	2.8	1	1.2	.0005
Cambio de la atención	7	1.5	1	1.0	.0002
Atención al detalle	6	1.9	3	2.8	.14
Comunicación	8	1.3	1	0.8	.0001
Imaginación	6	2.0	1	1.3	.0003

Nota: AQ, Cociente Autista; m, Media; SD, Desviación estándar

El AQ-Test de los sujetos seleccionados con TEA para realizar el estudio piloto de espectroscopia mostró una diferenciación bien marcada en las características que conforman al Trastorno del Espectro de Autismo, las cuales han sido mencionadas en la introducción de esta Tesis. Las imágenes 3D de RM eran normales con respecto al parénquima cerebral en todos los sujetos con y sin TEA incluidos en el estudio. Los estudios de espectroscopia realizados mostraron el desplazamiento químico de los principales metabolitos detectados en ACC y PCC en ambos grupos TEA y DT (ver Figura 4.1.2). Los valores medios de las concentraciones absolutas [mM] de los metabolitos no mostraron diferencias significativas entre los grupos TEA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

y DT(ver Tabla 4.1.2) sin embargo, las proporciones relativas calculadas respecto a la creatina (ver Tabla 4.1.3) si mostraron diferencias significativas.

Tabla 4.1.2 Media de las concentraciones absolutas de los principales metabolitos de acuerdo al área cerebral. (n=12) . t; t-students. Corrección de Bonferroni *p < 0.05.

Concentración absoluta [Mm]	NAA		Cr		Cho		ml	
	m	p	m	p	m	p	m	p
Localización/voxel								
Corteza cingulado anterior								
TEA	9.18↓	0.15	5.85↑	0.31	2.07	0.60	6.12	0.34
DT	10.32		5.08		2.08		6.54	
corteza cingulado posterior								
TEA	9.73	0.66	4.58↓	0.17	1.41	0.14	5.08↓	0.21
DT	9.77		5.5		1.71		6.06	

Tabla 4.1.3 Media de las proporciones relativas de los principales metabolitos de acuerdo al área cerebral (n=12) Corrección de Bonferroni *p<0.05

Proporciones relativas	NAA/Cr		ml/Cr		Cho/Cr		NAA/ml		NAA/Cho	
	m	p	m	p	m	p	m	p	m	p
Localización/voxel										
Corteza cingulado anterior										
TEA	1.56↓	0.02	1.04↓	0.03	0.35↓	0.15	1.50	0.35	4.44	0.29
DT	2.03		1.28		0.4		1.58		4.96	
corteza cingulado posterior										
TEA	2.04↑	0.09	1.11	0.54	0.31	0.91	1.92↑	0.52	6.65↑	0.05
DT	1.77		1.1		0.31		1.61		5.71	

las proporciones relativas de NAA/Cr = 1.56 (*p= 0.02) y ml/Cr= 1.04 (*p= 0.03) se mostraron significativamente disminuidas en ACC en el grupo con TEA respecto del grupo DT mientras que, en el PCC la proporción relativa NAA/Cho= 6.65 (*p= 0.05) estaba significativamente aumentada en el grupo con TEA (ver Figura 4.1.1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

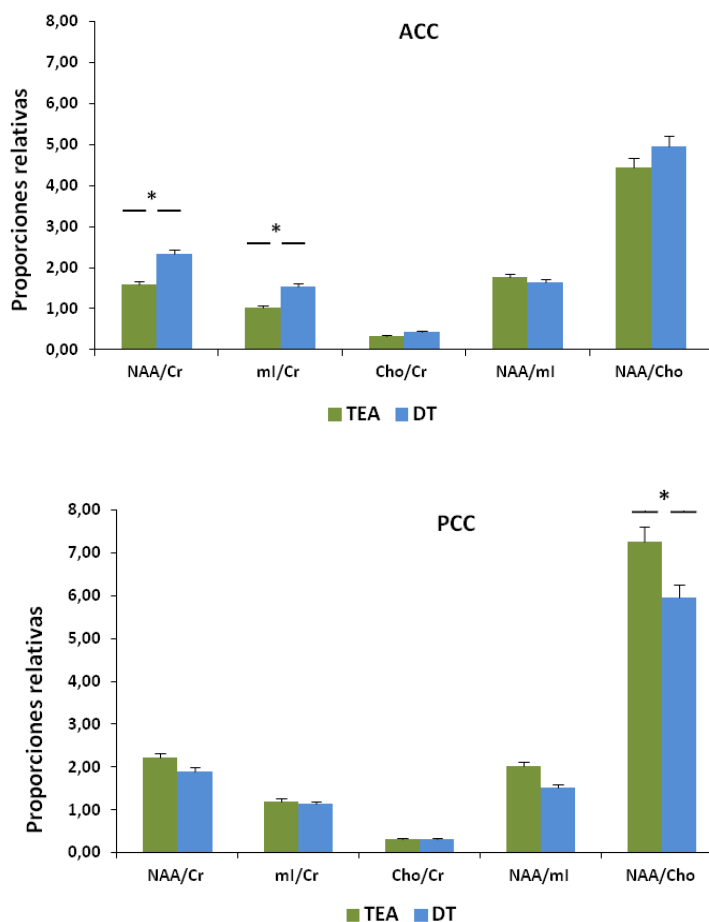


Figura 4.1.1 Media de las proporciones relativas de los metabolitos *N*-Acetil-aspartato/creatina (NAA/Cr), mioinositol/creatina (ml/Cr), Colina/creatina (Cho/Cr), *N*-Acetil-aspartato/mioinositol (NAA/ml) y *N*-Acetil-aspartato/colina (NAA/Cho) en el grupo (DT-color azul)(n=12) comparado con el grupo (TEA-color verde (n=12)), en las regiones de las cortezas anterior y posterior del cíngulo. Corrección Bonferroni *P<0.05

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Focalizando nuestro estudio, en los cambios metabólicos que se observaron entre ACC y PCC dentro de cada grupo, observamos que las proporciones NAA/Cr, NAA/ml y NAA/Cho, permanecen sin cambios significativos dentro del grupo TD (ver Tabla 4.1.3).

Tabla 4.1.4 Media de las proporciones relativas entre ACC y PCC en cada grupo TEA(n=12) y DT(n=12). Corrección de Bonferroni. *P<0.05; **p<0.001.

Proporciones relativas	NAA/Cr		NAA/ml		NAA/Cho	
	m	p	m	p	m	p
TEA						
ACC	1.56↓	0.002	1.50	n.s	4.44	0.001
PCC	2.04		1.92		6.65	
DT						
ACC	2.03	n.s	1.58	n.s	4.96	n.s
PCC	1.77		1.61		5.71	

Contrariamente, a las diferencias significativas de las proporciones relativas NAA/Cr (**p = 0.002) y NAA/ Cho (**p = 0.001) observadas en el grupo con TEA (ver Figura 4.1.2) entre ambas cortezas (ACC y PCC), lo que nos hizo sugerir la presencia de una desregulación metabólica entre ACC y PCC, que podría respaldar la hipótesis de la baja conectividad de la red cortical en TEA. Estos resultados preliminares fueron presentados al Congreso Internacional para la Investigación del Autismo (IMFAR 2014).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

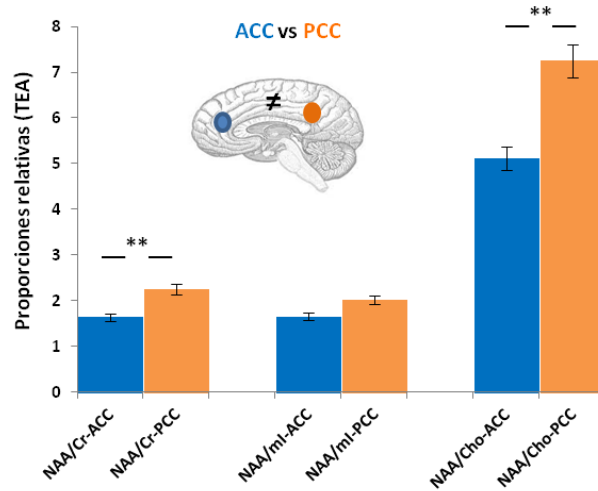
Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

a) ACC vs PCC en TEA



b) ACC vs PCC en DT

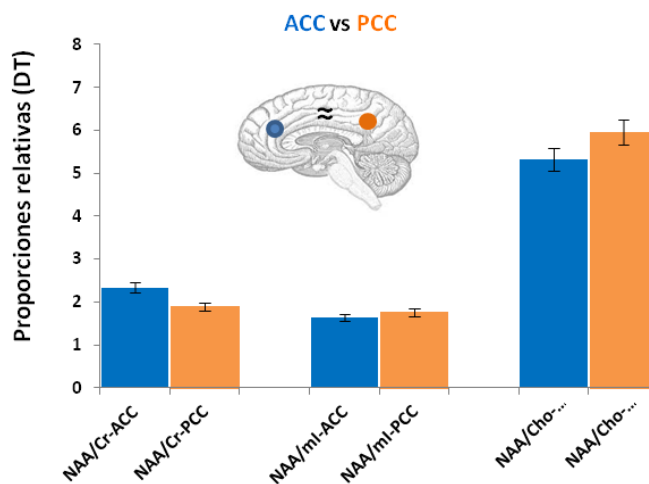


Figura 4.1.2 Media de las proporciones relativas de los metabolitos N-Acetil-aspartato/creatina (NAA/Cr), N-Acetil-aspartato/mioinositol (NAA/ml) y N-Acetil-aspartato/colina (NAA/Cho) en cada grupo TEA (n=12) y DT (n=12). Comparación entre las regiones de las cortezas anterior y posterior del cíngulo. Corrección Bonferroni *p<0.05 ; **p<0.001

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

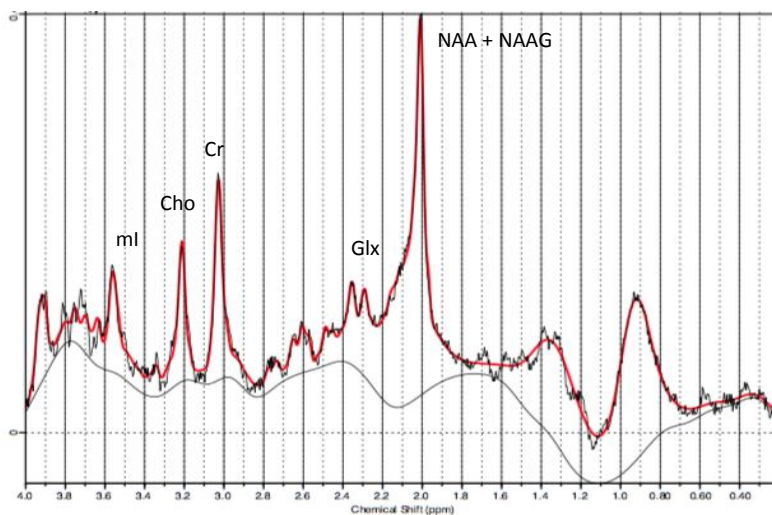
ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

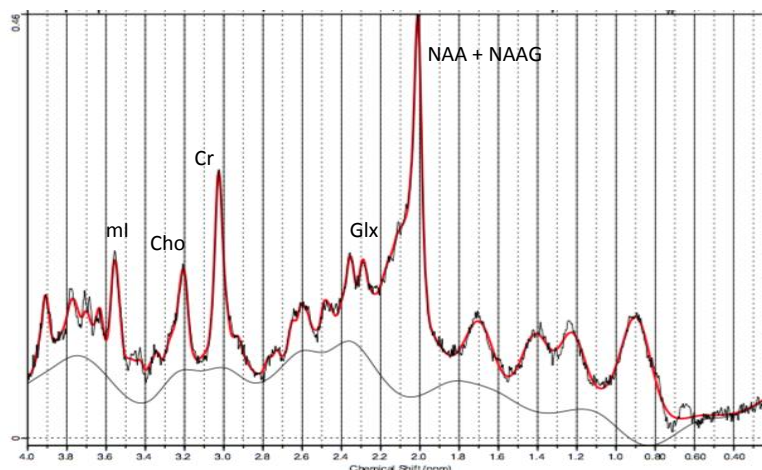
A continuación un ejemplo de los desplazamientos químicos característicos obtenidos en los estudios de espectroscopia en sujetos con TEA y sujetos DT donde se observan las diferencias en el espectro obtenido en ACC y PCC entre los sujetos con y sin TEA (ver Figura 4.1.3).

a) **Desplazamiento químico en desarrollo típico (DT)**

ACC



PCC



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

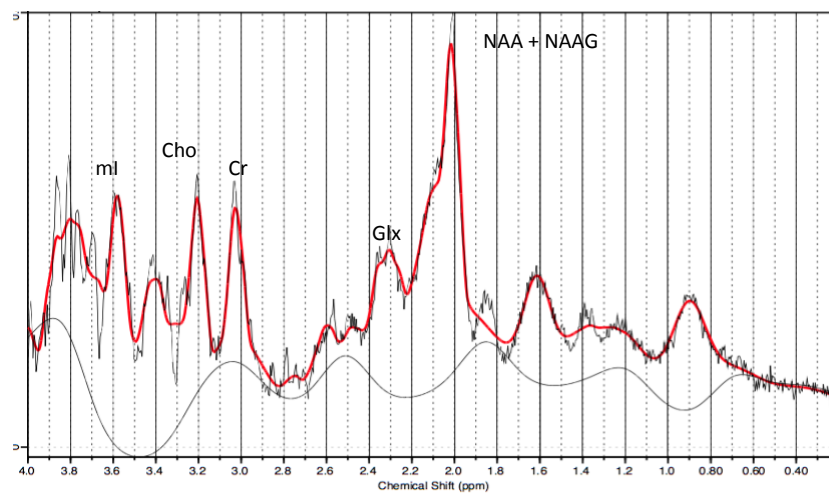
Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

b) Desplazamiento químico en Trastornos del Espectro de Autismo (TEA)

ACC



PCC

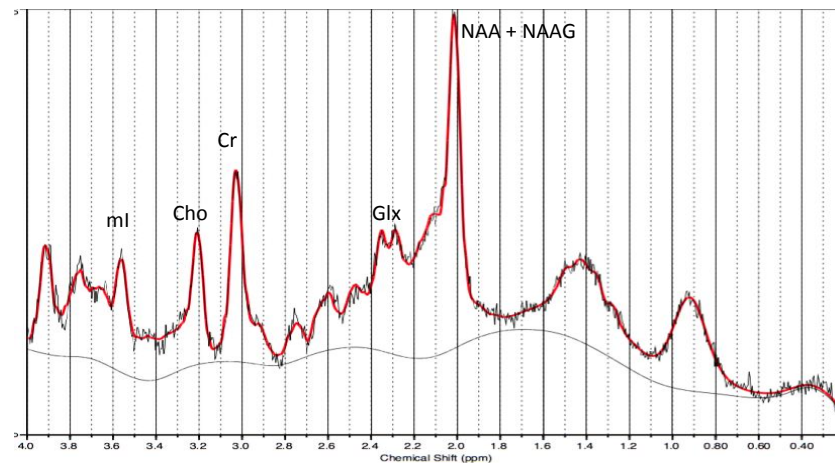


Figura 4.1.3 Desplazamiento químico de los metabolitos detectados por espectroscopia $^1\text{H-ERM}$ (.a)DT; (b)TEA.

Ya hemos mencionado en la introducción de esta Tesis, la relevancia de estas áreas o nodos en el correcto funcionamiento de las principales redes DMN y SN del cerebro humano por lo que,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

podemos inferir que un desequilibrio metabólico entre ellas podrían desencadenar una serie de fallos en su conectividad intrínseca lo que nos condujo a aumentar la muestra poblacional y continuar ahondando en la investigación; a 41 sujetos sin TEA (25 mujeres) con edades comprendidas entre 18 y 35 años (media= 23.19 ± 0.71) y 24 sujetos con TEA (3 mujeres) con edades comprendidas entre 17 y 30 años (media= 20.58 ± 0.71) según en el resumen demográfico.

También, hemos incluido las características asociadas a la evaluación realizada con el AQ-Test después de valorar la fiabilidad del AQ-Test Score en la población hispana debido a que el cuestionario originalmente fue diseñado en lengua inglesa, utilizando la traducción a la lengua castellana que hemos referenciado en el Capítulo 3 de esta memoria. Los resultados de la valoración del AQ-Test se detallan ampliamente en la sección 4.3 de este capítulo, resaltando una diferencia significativa en la puntuación del AQ-Total entre los grupos TEA y DT seleccionados para nuestra investigación. Además, se incluyeron en la tabla otras características obtenidas mediante la entrevista realizada a los sujetos del grupo DT, en el caso de los sujetos con TEA esta entrevista se le realizó a sus padres (ver Tabla 4.1.5).

Tabla 4.1.5 Resumen demográfico y psicométrico de los participantes. *P < 0.05; **p<0.001; ***p<0.0001

Características	TEA (n= 24)	DT (n= 41)	p valor
Sexo (H/M)	16/3	16/25	p = .016
Edad (años)	20.58 (0.71)	23.19 (0.71)	p = .049
Hipotiroidismo familiar	15		p< .0001
Epilepsia	5		p< .0015
Desordenes gastrointestinales	17		p< .0001
Hipotonía muscular	14		p< .0001
AQ total	33.84 (6.36)	11.67 (7.07)	p < .0001
Habilidades sociales	5.92 (2.54)	1.22 (1.61)	p = .039
Cambio de la atención	6.81 (1.41)	3.49 (2.06)	p = .114
Atención al detalle	4.3 (1.91)	5.03 (2.3)	p = .317
Comunicación	7.5 (1.75)	2.15 (1.63)	p = .942
Imaginación	5.9 (1.82)	2.22 (1.59)	p = .542
Educación especial/transición a la vida adulta	6	0	P = .0008
Educación Básica	13	41	P = .0002
Educación secundaria	6	41	P = .0008
Educación universitaria	3	41	P = .0083

Del grupo TEA se descartaron 5 sujetos por epilepsia, según las causas de exclusión consideradas para realizar las espectroscopias, reduciendo el número de sujetos con TEA de (n=24) a (n=19). Además, aumentamos el número de metabolitos estudiados de cuatro (NAA, Cr, mI, Cho) a ocho (NAA, Cr, mI, Cho, Glu, Glx, NAAG y GSH) como consecuencia de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

puesta a punto de la técnica de espectroscopia, lo que nos permitió un desarrollo más extensivo del reporte neurometabólico resultante. Se realizaron los estudios de espectroscopia a los sujetos de los grupos TEA y DT calculando las medias de las concentraciones absolutas de los metabolitos detectados. Los resultados mostraron cambios significativos en (NAA+NAAG) (*p = 0.02); NAAG (*p=0.02); Glu (*p = 0.02), y GSH (*p =0.05) entre ambos grupos en el ACC (Tabla 4.1.6) que confirmaron nuestros resultados preliminares.

Tabla 4.1.6 Concentraciones absolutas de los principales metabolitos detectados en ACC y PCC, tanto en el grupo con TEA como en el grupo con DT.

Region Cerebral [mM]	TEA (n = 19)	DT (n = 41)	p
Corteza cingulado anterior			
NAA + NAAG	9.78 (0.49)	10.44 (0.29)	*p = .02
NAA	9.37 (1.36)	9.91 (0.68)	n.s.
NAAG	0.41 (0.27)	0.55 (0.13)	*p = .02
Glx	16.10 (6.87)	15.19 (9.02)	n.s.
Glu	12.10 (3.92)	10.54 (5.64)	*p = .02
Cho	2.08 (0.14)	2.08 (0.13)	n.s.
Cr	6.98 (1.56)	7.40 (1.87)	n.s.
ml	5.40 (0.78)	5.25 (0.27)	n.s.
GSH	3.08 (0.48)	3.75 (1.21)	*p = .05
Corteza cingulado posterior			
NAA + NAAG	10.80 (0.86)	11.02 (0.68)	n.s.
NAA	10.47 (1.39)	10.68 (0.20)	n.s.
NAAG	0.34 (0.53)	0.32 (1.38)	n.s.
Glx	13.87 (4.09)	14.08 (2.15)	n.s.
Glu	10.22 (3.19)	10.71 (2.06)	n.s.
Cho	1.55 (0.44)	1.61 (0.38)	n.s.
Cr	6.72 (0.90)	6.99 (0.42)	n.s.
ml	4.98 (0.68)	5.13 (1.94)	n.s.
GSH	3.43 (1.33)	3.23 (0.80)	n.s.

Nota: (mM), milimolar; NAA, N-acetilaspartato; Cho, Colina; NAAG, N-acetil-aspartil-glutamato; Glx, Glutamato/glutamina/GABA-CH2; (P)Cr, Creatina; ml, Mio-inositol; GSH, Glutación reducido; p, Corrección Bonferroni

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Así mismo, en el PCC no se observó ningún cambio significativo al comparar las concentraciones absolutas de los metabolitos detectados en la espectroscopia, entre los dos grupos estudiados TEA y DT (ver Figura 4.1.4).

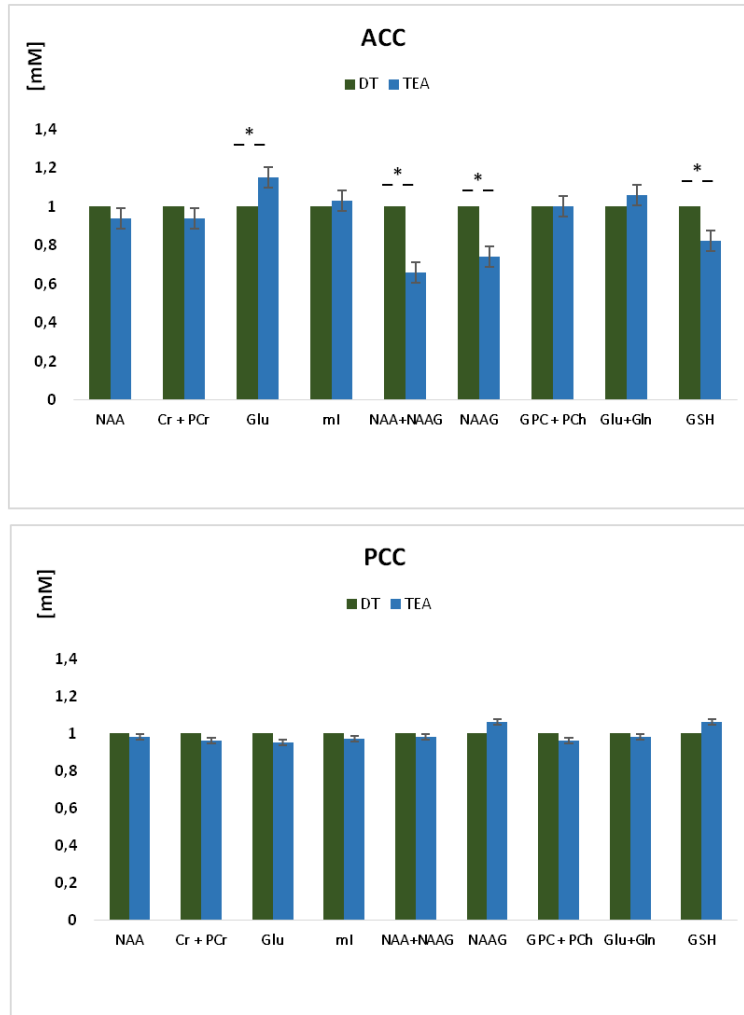


Figura 4.1.4 Variabilidad metabólica Normalizada de los diferentes metabolitos presentes en ACC y PCC en el grupo con TEA (n=19) y el grupo con DT (n=41). Corrección Bonferroni *P < 0.05

Estos resultados nos hicieron sugerir que las diferencias metabólicas existentes en el ACC entre los grupos DT y TEA, podrían ser un marcador metabólico de los trastornos asociado a la coordinación entre la redes de saliencia (SAN), la red por defecto (DMN), y la red ejecutiva descrito por (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Sin embargo, al calcular las medias de las proporciones relativas en ACC y PCC, con el nuevo tamaño muestral (ver Tabla 4.1.6) no se observó significación entre los grupos TEA y DT.

Tabla 4.1.6 Media de las proporciones relativas de los principales metabolitos detectados en las cortezas del cíngulo anterior y posterior, tanto en el grupo con TEA (n=19) como en el grupo con DT (n=41). Diferencias entre grupos. Corrección Bonferroni. * p < 0.05

Proporciones relativas Localizaciones/vóxel	NAA/Cr		ml/Cr		Cho/Cr		NAA/ml		NAA/Cho	
	m	P	m	P	m	P	m	P	m	P
ACC										
TEA	1.34	0.12	0.77	0.15	0.30	0.25	1.73	0.50	4.50	0.17
DT	1.34		0.71		0.28		1.89		4.76	
PCC										
TEA	1.55	0.39	0.47	0.64	0.14	0.67	2.10	0.52	6.75	0.35
DT	1.52		0.48		0.15		2.08		6.63	

Por otro lado, el aumento en la concentración absoluta de glutamato (Glu), así como, la disminución de (NAA+NAG); NAAAG, y GSH en el ACC (nodo central de la SAN) nos sugiere la presencia de una hiperfunción neuronal así como del intercambio de nutrientes a través de la membrana celular (turnover de membrana), que podría hacernos pensar una posible relación con la etiología del TEA (ver Figura 4.1.5) y que sustentaría metabólicamente la disfunción en la DMN descrita por (Doyle- Thomas et al., 2015) que describe el deterioro social a todas las edades.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Al comparar la proporciones relativas de NAA/Cr, NAA/ml, y NAA/Cho entre ambas regiones ACC y PCC dentro de los grupos TEA y DT, los resultados se mostraron acordes a los obtenidos en el estudio preliminar, en cuanto al aumento significativo (****p < 0.0001) de la proporción relativa de NAA/Cho en el PCC dentro del grupo TEA (ver Tabla 4.1.7).

Tabla 4.1.7 Media de las proporciones relativas entre ACC y PCC en cada grupo. TEA(n=19); DT(n=41). Corrección Bonferroni *P<0.05; ***p<0.0001

Proporciones/relativas	NAA/Cr	p	NAA/ml	p	NAA/Cho	p
TEA						
ACC	1.34	n.s	1.73	n.s	4.50	0.0001
PCC	1.55		2.10		6.75	
DT						
ACC	1.34	n.s	1.89	n.s	4.76	< 0.0001
PCC	1.52		2.08		6.63	

Sin embargo, el hallazgo del aumento de la significación de NAA/Cho en PCC observado en el grupo DT nos lleva a sugerir que podría corresponder precisamente al hecho de que esta área del cerebro posee una alta tasa metabólica (una de las principales características de la fisiología del PCC) en el cerebro humano sin patologías (ver Figura 4.1.6).

Al aumentar el número “N” de la muestra, se hizo más robusto el resultado. Sugiriendo que la espectroscopia es útil como herramienta de medición, para el estudio del sustrato neuroquímico en el cerebro además de ser una valiosa herramienta de investigación como veremos más adelante.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

ACC vs PCC

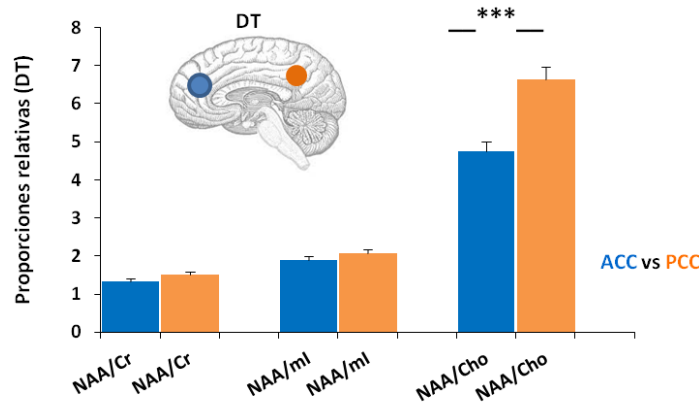
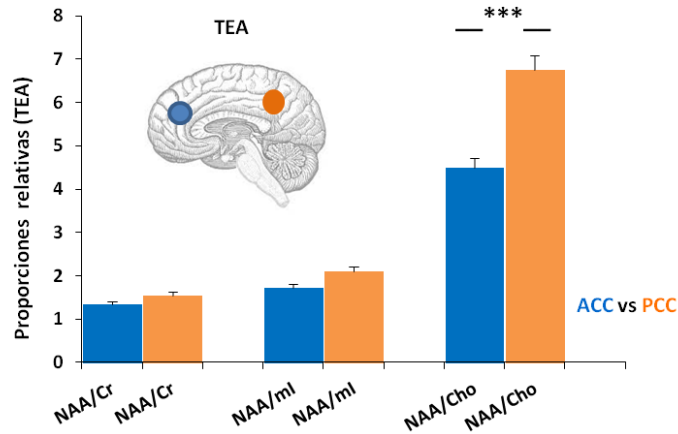


Figura 4.1.6 Media de las proporciones NAA/Cr, ml/Cr, Cho/Cr, NAA/ml y NAA/Cho entre las cortezas del cíngulo en los grupos TEA(n=19) y DT(n=41). Corrección Bonferroni. *P < 0.05

4.1.1 Neuroplasticidad en ACC y PCC asociado a la intensidad de las características de autismo según el AQ-Test Score y el correspondiente patrón neurometabólico.

A continuación agrupamos a los sujetos de estudio según el rango del coeficiente de autismo AQ-Test descrito por (S. Baron-Cohen et al., 2001) que como mencionamos anteriormente nos proporcionó una visión más amplia de las variaciones dentro del espectro de autismo. La muestra fue agrupada según la puntuación resultante al aplicar el test AQ en cuatro grupos o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

fenotipos AQ1=28.33% (n=17), AQ2=43.33% (n=26), AQ3=10.00% (n=6), y AQ4=18.33% (n=11). Al contrastar los resultados de las espectroscopias reportados en el punto 4.1 (Tabla 4.1.6) donde los sujetos estaban agrupados según sus informes neuropsiquiátricos como TEA y DT, con los resultados obtenidos al agruparlos según el AQ-test score, se observaron importantes diferencias significativas en las concentraciones absolutas de los neurometabólicos en los grupos AQ sugiriendo un patrón de neuroplasticidad característico de estos trastornos. Estos resultados fueron presentados al Congreso Internacional para la Investigación del Autismo (IMFAR 2016).

En la Tabla 4.1.1.1 se muestran las diferencias en las medias de las concentraciones absolutas (mM) de los metabolitos detectados en ACC de los grupos AQ2, AQ3 y AQ4 respecto al grupo AQ1 (0-10, por debajo de la media), así como también en el PCC, revelando un patrón de secreción neurometabólico específico presente en cada uno de los grupos AQ1, AQ2, AQ3 y AQ4. Así mismo, estos resultados sugieren un mejor ajuste, al referirnos a todo el amplio espectro de autismo que podría explicar la diversidad de características del desarrollo en las personas con este trastorno y su complicación a la hora de emitir un diagnóstico.

Un hito importante a destacar en los resultados obtenidos, fue la disminución significativa de NAAG (51.16%) en el grupo con AQ3 respecto al AQ1 (grupo control) en el ACC, contrariamente al grupo AQ4 (88.37%) donde este neuropéptido aumentó significativamente. En contraste, en el PCC se observó un aumento significativo de NAAG (17.14%) en el grupo con AQ3 mostrando el sustrato neuroquímico que soportaría las diferencias funcionales entre estas dos áreas cerebrales en los sujetos con TEA; revelando que, el NAAG estaba positivamente correlacionado con el AQ-Test en el ACC mientras que en el PCC la correlación fue negativa (Figura 4.1.1.1). Este hallazgo nos condujo a profundizar en el estudio de este neuromodulador y su comportamiento neuroquímico en el ACC y el PCC de los sujetos con TEA (ver sección 4.1.3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.1.1.1 Media de las concentraciones de los metabolitos agrupados según los rangos de la puntuación del AQ.

Metabolito [mM] ± SD	Cr+PCr	ml	GFC + PCh	NAA+NAAG	NAAG	Glu+Gln	Glu	NAA	GSH	AQ
Región cerebral										
ACC										
7.41 ± 2.53	5.32 ± 0.81	2.16 ± 0.49	10.50 ± 0.79	0.35 ± 1.38	15.50 ± 4.06	10.64 ± 1.62	10.07 ± 1.27	3.51 ± 0.87		AQ1 (0-10)
7.33 ± 1.86	5.22 ± 1.42	2.04 ± 0.59	10.28 ± 2.73	0.56 ± 0.96	15.24 ± 4.13	10.36 ± 2.70	9.72 ± 2.38	3.96 ± 1.32		AQ2 (11-22)
6.84 ± 0.98	5.73 ± 3.61	1.73 ± 0.70	9.22 ± 0.49	0.21 ± 0.46	15.46 ± 1.43	11.71 ± 2.13	9.01 ± 0.38	2.21 ↓ ± 0.84		AQ3 (23-31)
7.39 ± 1.77	5.25 ± 1.93	2.35 ± 0.63	10.90 ± 2.57	0.81 ± 1.39	16.95 ↑ ± 7.24	12.81 ↑ ± 4.14	10.09 ± 1.78	3.36 ± 0.60		AQ4 (32-50)
PCC										
6.95 ± 0.45	5.43 ± 1.79	1.57 ± 0.39	11.03 ± 2.60	0.35 ± 1.38	14.08 ± 2.11	10.86 ± 2.48	10.07 ± 2.16	3.08 ± 1.07		AQ1 (0-10)
6.99 ± 1.38	4.89 ± 0.71	1.65 ± 0.41	10.99 ± 2.08	0.35 ± 0.51	14.62 ± 0.83	10.56 ± 2.15	10.65 ± 2.04	3.36 ± 0.91		AQ2 (11-22)
6.73 ± 0.69	5.27 ± 0.99	1.37 ± 0.36	10.44 ± 0.95	0.41 ± 0.45	13.52 ± 0.37	9.55 ± 2.66	10.03 ± 1.21	2.50 ↓ ± 1.11		AQ3 (23-31)
7.39 ± 0.51	4.91 ± 0.83	1.57 ± 0.32	11.19 ± 1.24	0.30 ± 0.38	14.19 ± 5.45	10.59 ± 2.21	10.84 ± 1.56	3.44 ± 0.94		AQ4 (32-50)

Con estos resultados trazamos el patrón neurometabólico correspondiente al ACC y PCC en adultos con TEA, caracterizados según el AQ-Test; lo que nos hizo sugerir la gran influencia debida a la disfunción metabólica dentro del amplio espectro del autismo y su relación con la diversidad de características observadas en los sujetos que desarrollan este trastorno (ver Figura 4.1.1.2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

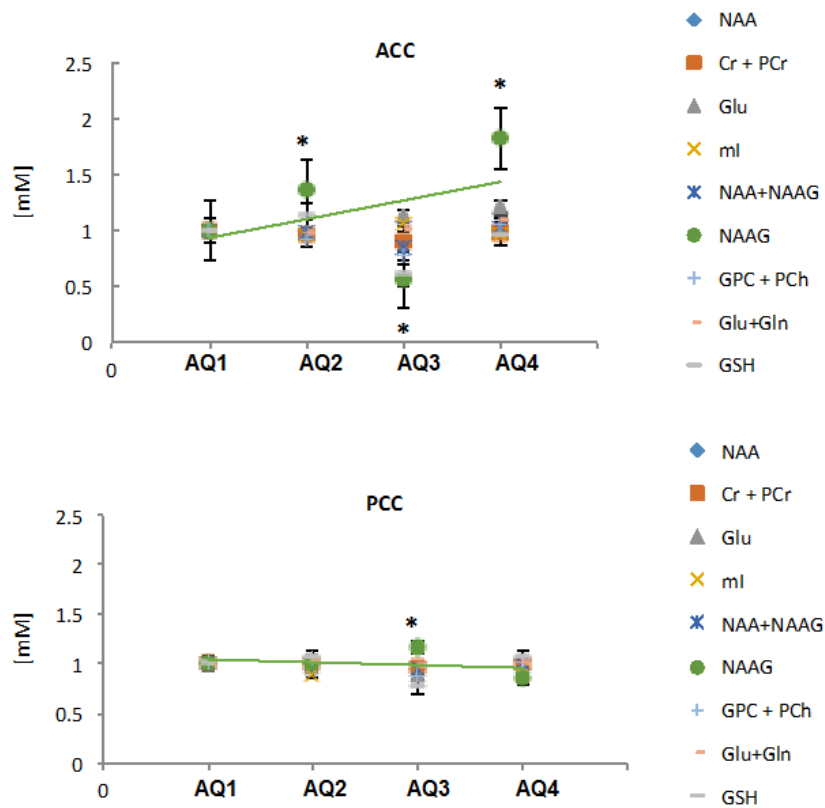


Figura 4.1.1.1 Neuroplasticidad fenotípica en ACC y PCC dentro del espectro de autismo según el AQ. Concentraciones absolutas (mM) de los metabolitos detectados. En el eje de las X los AQ están representados numéricamente: AQ1=1; AQ2=2; AQ3=3; AQ4=4.

Llamó nuestra atención, que aunque el grupo AQ2 está conformado por los sujetos con un rango de puntuación en AQ-Test (11-22) que son los valores de la media de la población normal según los trabajos realizados por Barón-Cohén sin embargo, neurometabólicamente se observaron variabilidades en las concentraciones de los metabolitos que nos hacen sugerir una disfunción entre ACC y PCC en estos sujetos sin que lleguen a tener el diagnóstico de TEA. No significa esto, que no tengan algunas de las características que los identificarían como TEA sino que a nivel neurometabólico y funcional podrían mostrar algunas deficiencias cognitivas dentro de las subescalas del AQ-Test.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

A continuación mostramos el mapa neurometabólico resultante representado en las regiones de interés estudiadas ACC y PCC. La Figura 4.1.1.2 muestra en un gráfico de barras agrupadas la contribución de cada metabolito en las diferentes áreas cerebrales, donde se escogió el grupo AQ1 (barra azul) como referencia normalizada de la puntuación del test (0 – 10) en las diferentes subescalas cognitivas contenidas en el AQ-Test. Este patrón metabólico será utilizado más adelante, para estudiar algunos casos individuales.

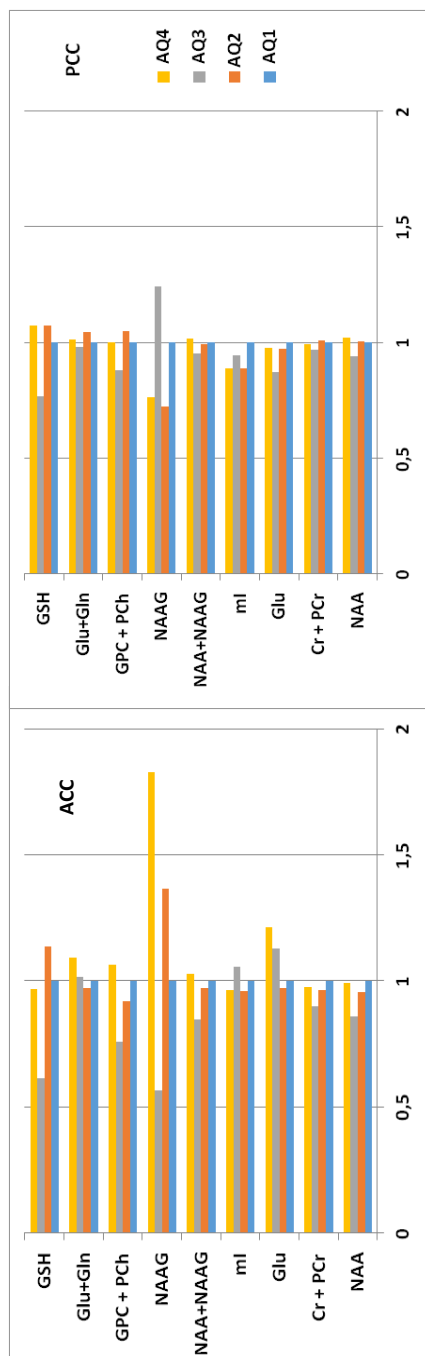


Figura 4.1.1.2 Gráfico de barras agrupadas. Contribución de cada metabolito dentro de los grupos AQ1, AQ2, AQ3 y AQ4 en el ACC y PCC. N-acetil aspartate (NAA), Creatina+fosfocreatina (Cr + PCr), Glutamato (Glu), Glutamato+Gutamina (Glu+Gln), Glicerofosfocolina+fosfatidil-Choline (GPC+PCh), Mito-inositol (ml), N-acetilaspártato+N-acetilaspártidilglutamato (NAA+NAAG), N-acetilaspártidilglutamato (NAAAG), Glutacion (GSH). Valores Normalizados de las concentraciones absolutas (mM).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

También calculamos las proporciones relativas de NAA/Cr, NAA/mI, y NAA/Cho para cada grupo AQ y área cerebral (ver Tabla 4.1.1.2) considerando cada metabolito como marcador de la actividad a nivel neuronal en: NAA/Cr (**Neurona/Energía**); NAA/mI (**Neurona/actividad astrocítica**); y NAA/Cho (**Neurona/intercambio de membrana**) revelando un significativo aumento de la actividad metabólica en el PCC.

La proporción relativo NAA/Cho se mostró significativamente aumentada en los cuatro grupos, AQ1, AQ2, AQ3, y AQ4, lo cual nos hizo sugerir la presencia de una alta tasa metabólica cerebral característica del PCC, donde el flujo sanguíneo cerebral y el ritmo metabólico es aproximadamente superior al 40% de la media total en el cerebro humano sano (Leech et al., 2012).

Tabla 4.1.1.2 Proporciones relativas NAA/Cr, NAA/mI, y NAA/Cho, entre ACC y PCC en los grupos AQ1, AQ2, AQ3 y AQ4.

AQ	NAA/Cr	p	NAA/mI	p	NAA/Cho	p
AQ1						
ACC	1.41		1.99		4.93	
PCC	1.55	0.10	2.08	0.25	6.90 ↑	.0004
AQ2						
ACC	1.33		1.86		4.77	
PCC	1.52 ↑	.0002	2.18 ↑	.0003	6.47 ↑	< .0001
AQ3						
ACC	1.40		1.64		6.20	
PCC	1.48	0.29	1.99	0.69	7.48 ↑	0.06
AQ4						
ACC	1.43		2.33	0.68	4.49	
PCC	1.58 ↑	0.05	2.24		7.00 ↑	< .0001

De las diferencias en las medias de proporción relativa de NAA/Cho entre ACC y PCC, se desprende la siguiente relación que identifica de forma característica los grupos,

$$A3 > A4 > A1 > A2$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

donde, en PCC la proporción de NAA/Cho se mostró más significativamente aumentada en AQ2 y AQ4 respecto de AQ1 (considerado como grupo de referencia-control), que en el grupo AQ3. Una posible explicación a esto sería su relación con la distribución de los sujetos de estudio dentro del espectro que a su vez, respondería sugerentemente a las preguntas que nos planteamos acerca de las diferencias en el funcionamiento de las redes, Ejecutiva central (CEN), Saliencia (SN), y por defecto (DMN) en todo el amplio rango del espectro autista.

Al representar gráficamente estas proporciones relativas NAA/Cr, NAA/mI y NAA/Cho (ver Figura 4.1.1.3) se observaron las características más relevantes en cuanto a la variabilidad metabólica en los principales nodos de la red DMN (PCC) y la red SN (ACC). Allí se distingue objetivamente una disminución de la significación de la proporción NAA/Cho en el grupo AQ3 respecto al grupo AQ1, que podría estar relacionada con la hipoconectividad descrita en los estudios referenciados en esta Tesis entre los nodos ACC y PCC en las personas con TEA. Mientras que en los grupos AQ2 y AQ4, el aumento de NAA/Cho respecto de AQ1 es muy significativo. Además, se hizo notorio que solo el grupo AQ2 mostró diferencias significativas en las proporciones relativas de NAA/Cr y NAA/mI, que no se observaron en ninguno de los otros grupos. Estos resultados nos llevan a considerar que el grupo AQ2, sería el grupo con más alteraciones metabólicas y describiría de forma neurofisiológica las características observables en los sujetos que lo conforman.

Nuestros resultados sugieren la utilidad del AQ-Test al caracterizar a los sujetos dentro del amplio espectro del autismo. Así mismo, nos sugiere que en el PCC la tasa metabólica significativamente aumentada normalmente en todos los sujetos dentro del rango AQ representada por la proporción NAA/Cho, está muy aumentada en los sujetos del grupo AQ2 y AQ4 y estaría relacionada a un hipermetabolismo mientras que, por el contrario en AQ3 ésta proporción está muy disminuida sugiriendo la presencia de un hipometabolismo.

Tanto el hipometabolismo como el hipermetabolismo presente en el PCC de los grupos AQ3 y AQ2, AQ4 respectivamente indican su posible relación con los fallos en la conectividad funcional de la DMN en los sujetos con TEA.

En el siguiente punto vamos a desarrollar la aplicación clínica del mapa neurometabólico obtenido en nuestro estudio a 3 casos representativos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

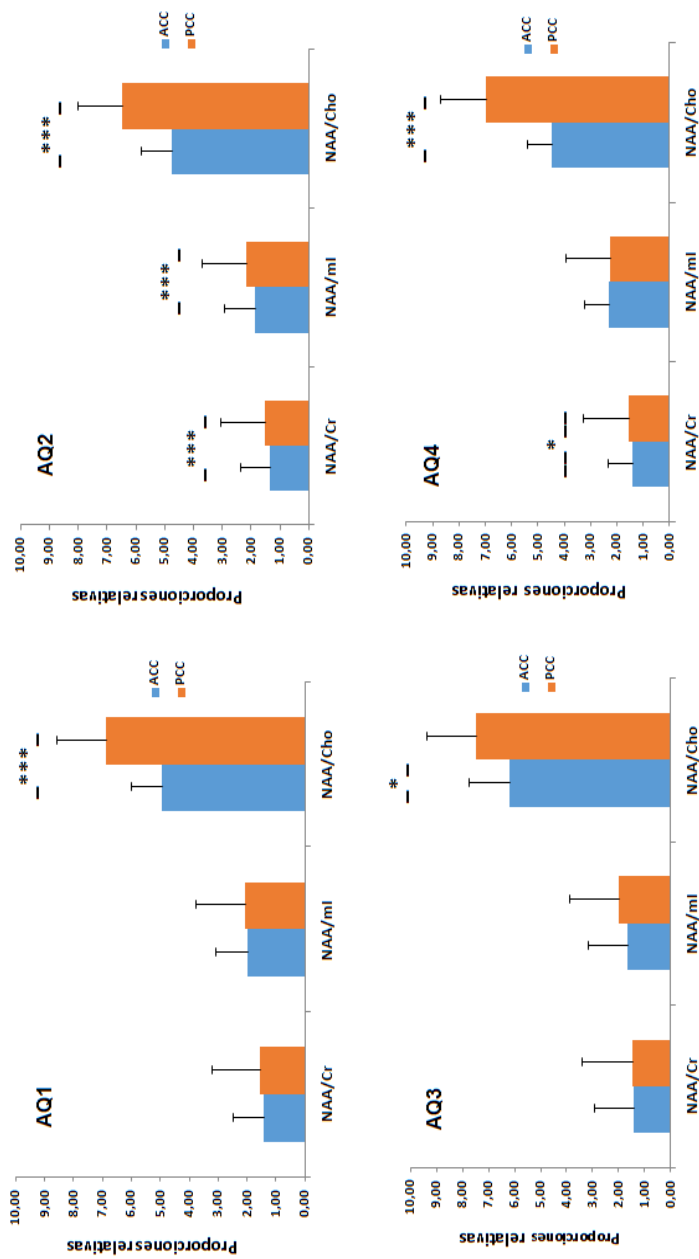


Figura 4.1.1.3 Diferencias entre ACC y PCC de las medias de las Proporciones NAA/Cr, NAA/ml, y NAA/Cho en los grupos AQ1, AQ2, AQ3, y AQ4. El grupo AQ1 (rojo) es tomado como referente o control. ANOVA *P=0.05; **P=0.001; ***P=0.0001

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

4.1.2 Uso en clínica de la investigación con espectroscopia en TEA.

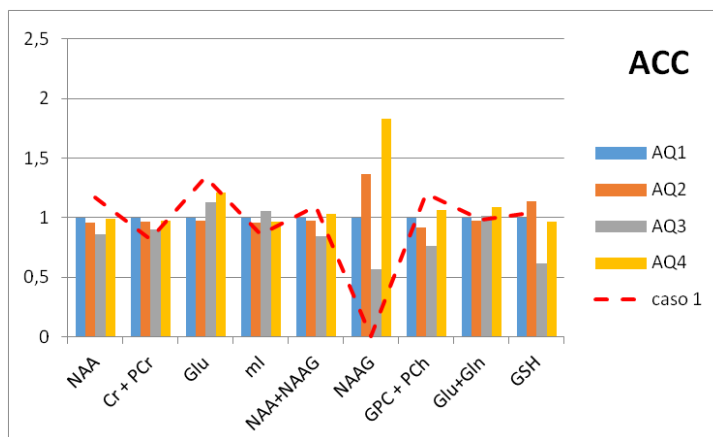
Con el patrón neurometabólico propuesto (ver Figura 4.1.1.2) realizamos diversas pruebas de su aplicación en clínica para determinar la pertenencia de un sujeto "X" a uno de los grupos que conforman dicho patrón según sus resultados de espectroscopia, como una herramienta útil para identificar el TEA mediante la ¹H-ERM.

A los casos estudiados se les aplicó el AQ-test, para tener la puntuación que los identificaba con un grupo específico AQ1, AQ2, AQ3, y AQ4 y así comprobar su concordancia con los resultados obtenidos en la espectroscopia. Los casos más relevantes se detallan a continuación:

CASO n° 1

Sujeto: hombre
 Edad: 23 años, con diagnóstico de autismo a los 5 años.
 AQ-Test: 38
 Lenguaje: Verbal, ecolalia retardada funcional
 Educación: Adaptada
 Neurología: Epilepsia, desde los 6 hasta los 16 años

¹ H-ERM/[mM]	NAA (%SD)	Cr (%SD)	Glu (%SD)	mI (%SD)	NAA+NAAG (%SD)	NAAG (%SD)	Cho (%SD)	Glx (%SD)	GSH (%SD)
ACC	11.81(6)	6.34(7)	12.85(10)	5.31(6)	11.91(6)	0.10(6)	2.4(6)	15.44(10)	3.34(7)
PCC	10.7(3)	7.45(11)	10.68(5)	5.26(5)	11.32(3)	0.62(3)	1.58(4)	13.17(7)	1.89(8)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

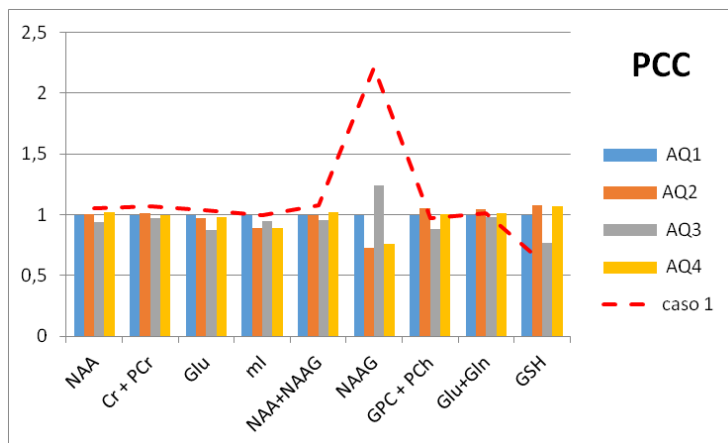


Figura 4.1.1.4 Mapa metabólico del sujeto "caso 1".

CASO n° 2 → Hermanos

Hermano 1: hombre

Edad: 13 años, sin diagnóstico claro.

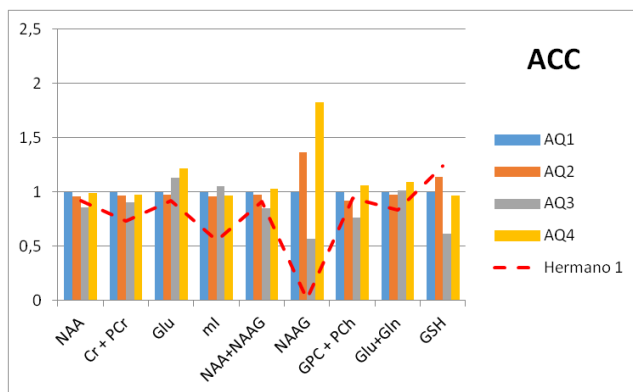
AQ-Test: 40

Lenguaje: Verbal (palabras), ecolalia no funcional

Educación: Adaptada

Neurología: Sin antecedentes reportados

¹ H-ERM/[mM]	NAA (%SD)	Cr (%SD)	Glu (%SD)	mI (%SD)	NAA+NAAG (%SD)	NAAG (%SD)	Cho (%SD)	Glx (%SD)	GSH (%SD)
ACC	9.78 (4)	5.69(5)	8.84(8)	3.41(9)	9.73(4)	0.05(4)	1.88(5)	13.04(6)	3.97(10)
PCC	10.56 (3)	6.81(11)	11.39(4)	4.34(5)	11.19(3)	0.63(3)	1.70(3)	17.52(3)	3.73(7)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

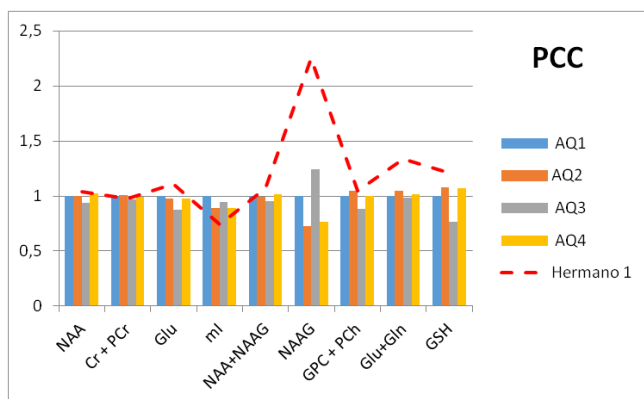
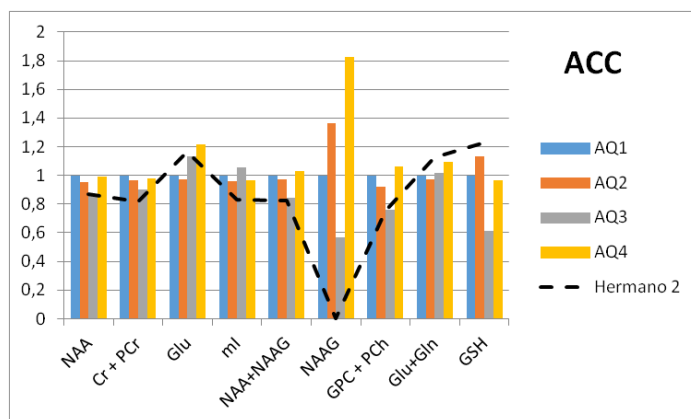


Figura 4.1.1.5 Mapa metabólico del sujeto "hermano 1"

Hermano 2: hombre
 Edad: 10 años
 AQ-Test: 8
 Lenguaje: Verbal típico
 Educación: Básica regular
 Neurología: Hiperactivo

¹ H-ERM/[mM]	NAA (%SD)	Cr (%SD)	Glu (%SD)	mI (%SD)	NAA+NAAG (%SD)	NAAG (%SD)	Cho (%SD)	Glx (%SD)	GSH (%SD)
ACC	8.86(3)	6.55(11)	11.81(4)	4.76(5)	8.93(3)	0.07(3)	1.61(4)	17.63(4)	3.96(7)
PCC	11.44(3)	7.12(12)	13.27(4)	4.89(4)	11.45(3)	0.01(3)	1.55(4)	17.63(3)	4.09(6)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

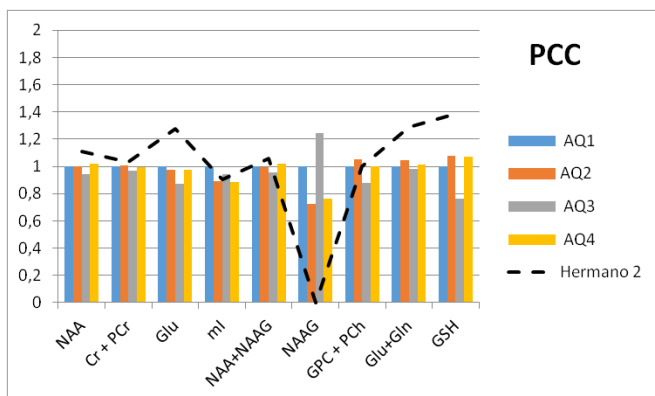


Figura 4.1.1.5 Mapa metabólico del sujeto "hermano 2"

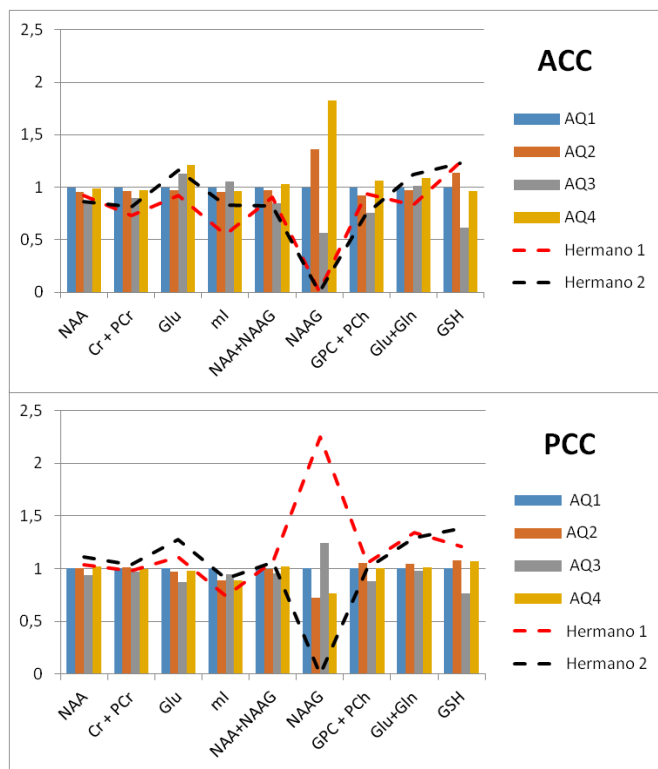


Figura 4.1.1.6 Mapa metabólico de ambos hermanos 1 y 2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CASO n° 3

Sujeto: hombre
 Edad: 23 años,
 AQ-Test: 10
 Lenguaje: Verbal funcional típico
 Educación: Universitaria
 Neurología: Sin antecedentes

¹ H-ERM/[mM]	NAA (%SD)	Cr (%SD)	Glu (%SD)	mI (%SD)	NAA+NAAG (%SD)	NAAG (%SD)	Cho (%SD)	Glx (%SD)	GSH (%SD)
ACC	9.74(6)	5.31(5)	6.72(14)	6.43(7)	10.52(5)	0.78(7)	1.14(8)	10.46(15)	2.14(8)
PCC	6.35(5)	7.55(5)	7.41(14)	5.81(6)	6.37(5)	0.02(5)	1.52(7)	7.41(14)	1.85(10)

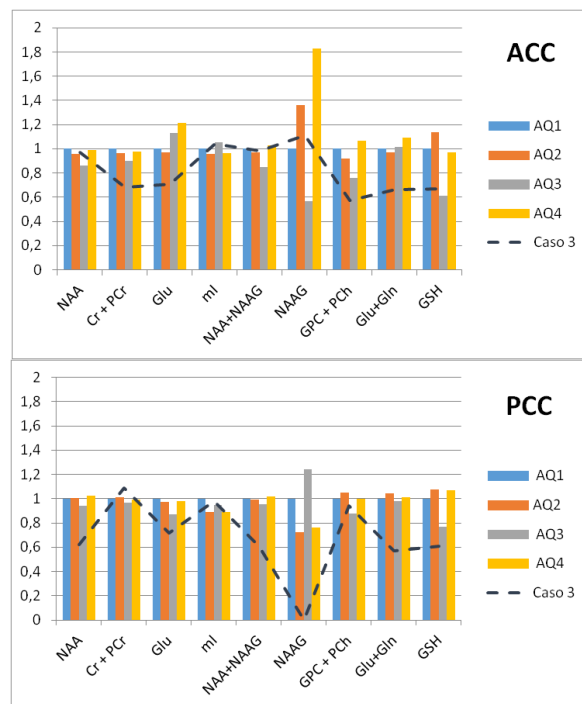


Figura 4.1.1.7 Mapa metabólico de un sujeto sin TEA.

A la luz de los resultados obtenidos en los casos estudiados, se deducen las marcadas diferencias que existen en el sustrato neuroquímico entre los dos nodos (ACC y PCC), tanto en sujetos con TEA como en sujetos normotípicos. Por otro lado, el caso de los hermanos nos hace pensar que la influencia del aumento de NAAG en PCC, como la causa que diferenciaría el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

neurodesarrollo entre los dos sujetos y nos lleva a sugerir la desregulación del metabolismo de este neuropéptido como el responsable del neurodesarrollo aberrante en TEA.

Los resultados obtenidos por ¹H-ERM y AQ-test medidos en cada caso clínico están detallados en la Tabla 4.1.2.1.

Tabla 4.1.2.1 Casos clínicos con aplicación del mapa metabólico y AQ-test.

Sujeto	Puntuación del AQ-Test realizado	AQ-Test situado por (NAAG) mM en ACC y PCC
1	38 (AQ4)	AQ3 en ACC y AQ3 en PCC
Hermano 1	40 (AQ4)	AQ3 en ACC y AQ3 en PCC
Hermano2	8 (AQ1)	AQ3 en ACC y AQ2 en PCC
3	10 (AQ1)	AQ2 en ACC y AQ2 en PCC

Tanto en el “Hermano 2” como en el “sujeto 3” la puntuación obtenida en el AQ-Test los sitúa en el grupo AQ1 sin embargo, sus características neurometabólicas indican lo contrario. Según la concentración de NAAG el “Hermano 2” está identificado como grupo AQ3 en el ACC y como grupo AQ2 en el PCC mientras que el “sujeto 3” está identificado como grupo AQ2 tanto en el ACC como en el PCC.

Por otro lado, tenemos que el “Hermano 1” y el “sujeto 1” con una puntuación obtenida en el AQ-Test que los sitúan en el grupo AQ4, contrariamente según la concentración de NAAG están en el grupo AQ3 en el ACC y el PCC. Nótese que la diferencia existente entre el “Hermano 2” sin TEA y el “Hermano 1” diagnosticado con TEA está en el PCC, donde el “Hermano 1” tiene AQ3 y el “Hermano 2” tiene AQ2.

Los estudios realizados con hermanos de sujetos con TEA han revelado cierta carga genética que les predispone a desarrollar los trastornos (Ozonoff et al., 2011). Es interesante observar esta similitud metabólica entre ambos “Hermanos 1 y 2” en el ACC considerando que este nodo es central en la red de Saliencia al tiempo que se aprecia la similitud entre el “hermano 2” y el “sujeto 3” en el PCC considerando que esta área es central en la red DMN.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Otro punto destacable en estos resultados fue el hecho de que el cuestionario del AQ-Test de los sujetos con TEA fue respondido por los padres mientras que en el caso del “Hermano 2” y el “sujeto 3” respondieron ellos mismos al cuestionario. No obstante, ante la disponibilidad de ambas herramientas para decidir si hay o no TEA en un sujeto, nosotros le damos más peso a la espectroscopía por las razones presentadas anteriormente. Recordemos que ya habíamos comentado el hecho de que el grupo AQ2 resultó tener la mayor variabilidad neurometabólica y está nombrado como “grupo AQ2 = media población normal”. La claridad con la que el mapa metabólico puede ubicar a un sujeto dentro del grupo AQ correspondiente según sus características neurometabólicas en ACC y PCC es mayor si lo comparamos con el resultado que se obtiene al responder directamente el cuestionario del AQ-Test.

Queremos aclarar que por ahora esta aplicación es sólo una herramienta de investigación que podría aplicarse en el desarrollo de nuevos tratamientos tanto farmacológicos como psicológicos más específicos para TEA.

4.1.3 La neurotoxicidad por glutamato en las cortezas del cíngulo asociada al TEA

Otro punto de consideración en nuestros estudios por espectroscopia fue la hipótesis de la desregulación en el metabolismo glutamatérgico mencionado en la introducción de esta Tesis como una de las causas de la etiología del TEA. Analizamos en ACC y PCC las concentraciones absolutas de glutamato en los grupos TEA y DT y en los grupos AQ1, AQ2, AQ3, y AQ4 considerando que este aminoácido es el principal responsable de la neurotoxicidad en el SNC.

En la Tabla 4.1.3.1 se resumen los resultados obtenidos, tanto de las concentraciones absolutas (mM) como de las proporciones relativas, donde se observó un aumento significativo de glutamato (12.10 ± 3.92 mM), así como un aumento significativo de la proporción relativa de NAA/NAAG (33.6 ± 32.2), (aminoácido/neuromodulador) en el ACC en TEA lo que sugiere una neurotoxicidad debida a la acumulación de glutamato en este nodo y que funcionalmente afectaría a la red SN. Mientras que, en el PCC no se observaron diferencias significativas entre los grupos TEA y DT. Estos resultados fueron presentados al Congreso Internacional “*THE LANCET Neurology Conference, 2016. UK.*”

La proporción relativa NAA/NAAG fue de nuestra consideración debido a que ambos metabolitos (aminoácido/neuromodulador) están presentes en el metabolismo glutamatérgico en el cerebro.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.1.3.1 Diferencias de las concentraciones absolutas y las proporciones relativas entre los grupos TEA y DT.

	TEA[mM] n=19	DT[mM] n=41	p
ACC			
NAA + NAAG	9.78 (0.49)	10.47 (0.29)	*p = .02
NAA	9.37 (1.36)	9.93 (1.60)	n.s.
NAAG	0.41 (0.27)	0.55 (0.13)	n.s.
Glu	12.10 (3.92)	10.54 (5.64)	*p = .02
Cho	2.08 (0.14)	2.08 (0.13)	n.s.
Cr	6.98 (1.56)	7.40 (1.87)	n.s.
mI	5.40 (0.78)	5.25 (0.27)	n.s.
GSH	3.08 (0.48)	3.75 (1.21)	*p = .05
GSH/Cr	0.45 (0.14)	0.52 (0.17)	n.s.
Glx/(P)Cr	2.32 (0.71)	2.12 (0.26)	n.s.
Glu/(P)Cr	1.74 (0.29)	1.46 (0.44)	n.s.
NAAG/NAA	0.05 (0.13)	0.05 (0.05)	n.s.
NAA/NAAG	33.6(32.2)	7.5(4.1)	*p= .05
PCC			
NAA + NAAG	10.80 (0.86)	11.05 (0.68)	n.s.
NAA	10.47 (1.39)	10.75 (0.20)	n.s.
NAAG	0.34 (0.53)	0.32 (1.38)	n.s.
Glu	10.22 (3.19)	10.71 (2.06)	n.s.
Cho	1.55 (0.44)	1.61 (0.38)	n.s.
Cr	6.72 (0.90)	6.99 (0.42)	n.s.
mI	4.98 (0.68)	5.13 (1.94)	n.s.
GSH	3.43 (1.33)	3.23 (0.80)	n.s.
GSH/Cr	0.50 (0.15)	0.48 (0.11)	n.s.
Glx/(P)Cr	2.05 (0.35)	2.05 (0.29)	n.s.
Glu/(P)Cr	1.51 (0.29)	1.54 (0.40)	n.s.
mI/(P)Cr	0.75 (0.03)	0.74 (0.32)	n.s.
NAAG/NAA	0.03 (0.06)	0.03 (0.03)	n.s.
NAA/NAAG	18.6(15.5)	20.0(22.5)	n.s.

Nota: (mM), milimolar; NAA, N-acetilaspártato; Cho, Colina; NAAG, N-acetil-aspartil-glutamato; Glx, Glutamato/glutamina/GABA-CH2; (P)Cr, Creatina; mI, Mio-inositol; *p < 0.05, Corrección Bonferroni.

Para realizar el cálculo de la proporción relativa NAA/NAAG fue tomado en consideración el valor de la cota de Cramér Rao (< 20%) fijada para nuestros estudios aplicando que la proporción relativa de NAA respecto a NAAG es:

$$NAA(\%SD) / NAAG(\%SD) = X(\%SD)$$

Donde al sustituir el valor de NAAG por (NAA+NAAG)-NAA nos queda la siguiente relación,

$$NAA(\%SD) / (NAA+NAAG)(\%SD) - NAA(\%SD) = X(\%SD)$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

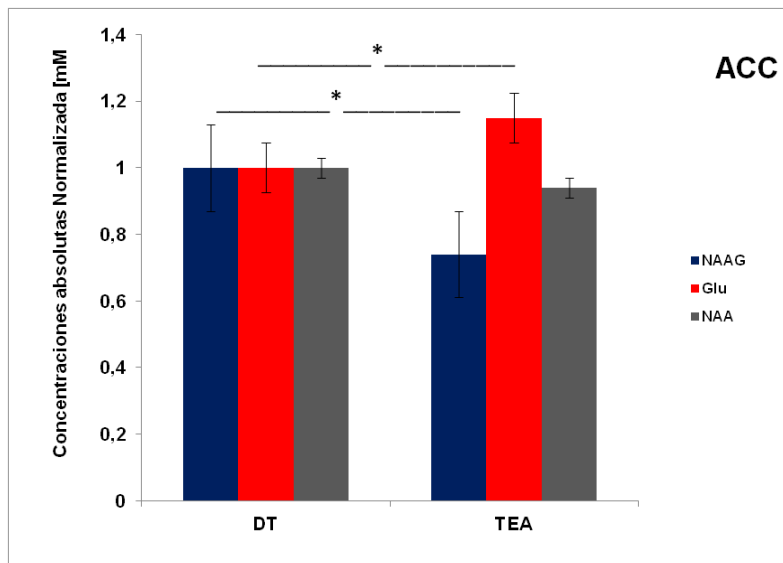
2017/07/18 14:28:28

El cálculo de %SD (cota de Cramér Rao) para el valor calculado de la concentración de NAAG viene expresado por,

$$\begin{aligned}
 &_{NAA}(\%SD) + [_{(NAA+NAAG)}(\%SD) - _{NAA}(\%SD)] = x(\%SD) \\
 &A + (B - C) = D
 \end{aligned}$$

Donde,

Al sustituir cada variable por su valor numérico se observó que los valores de la cota de Cramér Rao determinados no superaron el 20%SD prefijado como óptimo, lo que nos permitió realizar los cálculos de las proporciones relativas. Considerando, que una de las rutas metabólicas del glutamato es el metabolismo tri-celular (NAAG, NAA, Glu) donde están involucradas las neuronas, los astrocitos, y los oligodendrocitos del sistema nervioso central (mencionado en la introducción), procedimos a evaluar las concentraciones absolutas de los metabolitos cerebrales (NAAG), (NAA) y (Glu), las cuales mostraron diferencias significativas en ACC entre TEA y DT (ver Tabla 4.1.3.1), donde el glutamato estaba significativamente aumentado (12.10 ± 3.92) mM; (*p = 0.02) y el (NAAG) disminuido (0.41 ± 0.27) mM; (*p = 0.02) (ver figura 4.1.3.1) en el grupo con TEA, sugiriéndonos una desregulación metabólica del sistema NAAG en el ACC, contrariamente al PCC donde no se observaron diferencias significativas.



127

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

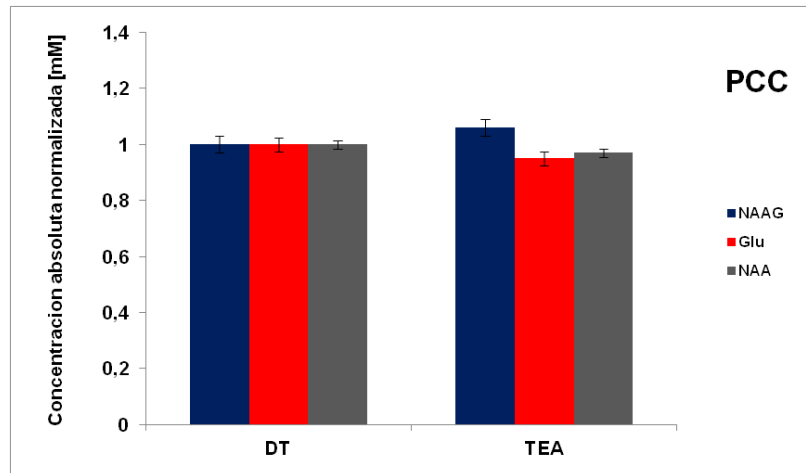


Figura 4.1.3.1 Diferencia de las medias de las concentraciones absolutas normalizadas en ACC y PCC de NAA, NAAG, Glu, en las cortezas del cíngulo de TEA y DT. * $p < 0.05$

En cuanto a las proporciones relativas se observó un aumento significativo de la proporción NAA/NAAG (* $p = 0.05$) solo en el ACC en el grupo TEA, lo que nos sugiere una aumentada actividad neuronal en este nodo que es central en la red SAN.

4.1.4 Desregulación del metabolismo del NAAG en TEA

Ante el hallazgo de una posible desregulación del NAAG en el grupo con TEA, fue conducente evaluar también el sistema NAAG en la población agrupada por el coeficiente AQ (ver Tabla 4.1.1.1), donde se observó un aumento significativo de la concentración de glutamato (13.87 ± 2.13 mM) así como, una disminución significativa en NAAG (0.21 ± 0.46 mM), en el ACC del grupo AQ3 (ver Figura 4.1.4.2a), lo que nos hizo sugerir la desregulación del metabolismo del NAAG desplazado hacia la ruta del catabolismo donde, la toxicidad celular producida por la acumulación de glutamato podría ser la causa de los déficits inherentes a la conectividad de la SN(ACC) y la DMN(PCC) descrita en niños con TEA (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013).



Contrariamente, al analizar el grupo AQ4 se observó un aumento significativo de la concentración de NAAG (0.81 ± 1.39 mM), que nos hizo sugerir que el metabolismo de éste péptido neuromodulador estaría desplazado hacia la ruta del anabolismo. Estadísticamente, el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

análisis de ANOVA mostró una diferencia muy significativa entre las varianzas de los metabolitos entre los grupos AQ3 y AQ4 respecto de AQ1 (**p < 0.0001).

Sorpresivamente, en el PCC el grupo AQ3 mostró tener significativamente aumentada la concentración de NAAG (0.41 ± 0.45 mM), mientras que en el grupo AQ4 la concentración del NAAG (0.30 ± 0.38 mM) estaba significativamente disminuida contrariamente a lo observado en el ACC (ver Figura 4.1.4.2b) sugiriéndonos este hecho, que la desregulación en el metabolismo de NAAG estaba siguiendo la ruta del anabolismo en el grupo AQ3 y la del catabolismo en el AQ4 en el PCC. Estos resultados, nos condujeron a poner una especial atención en estos dos grupos AQ3 y AQ4 los cuales, mostraron tener un comportamiento opuesto en el metabolismo del NAAG entre los nodos ACC y PCC.

Los hallazgos descritos en este punto nos conducen a la aproximación de una nueva hipótesis neurometabólica que señala la desregulación del metabolismo del NAAG en el ACC (nodo central de la red de saliencia) y en el PCC (nodo central de la red por defecto) como posible marcador de la etiología de los trastornos, que describiría las diferentes características observadas en los sujetos dentro del amplio espectro de autismo. Por tanto, nos atrevemos a sugerir el funcionamiento metabólico descrito en estos dos grupos AQ3 y AQ4 como un posible marcador biológico dentro del amplio espectro, que podría identificar neurometabólicamente a los sujetos con TEA. De todos los grupos analizados, AQ1, AQ2, AQ3 y AQ4, el grupo AQ3 parece tener la fisiología más cambiante de los trastornos del espectro de autismo. Estos resultados fueron presentados al Congreso Internacional para la Investigación del Autismo (IMFAR 2017).

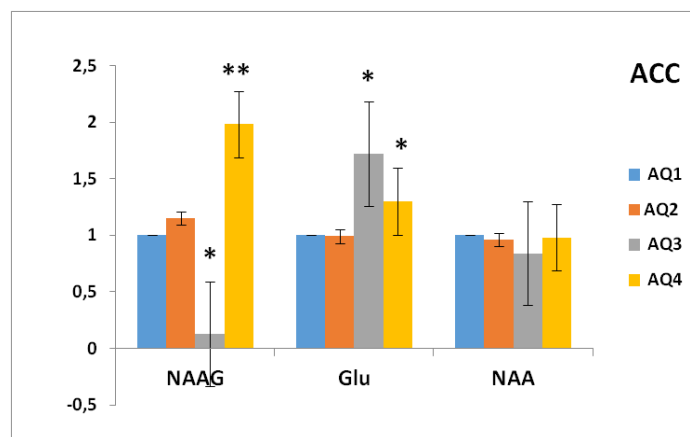


Figura 4.1.4.2.a Representación gráfica normalizada de las concentraciones absolutas (mM) de NAA, NAAG y Glu del metabolismo del NAAG en ACC. Corrección Bonferroni *p < 0.05 ; **p < 0.001

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

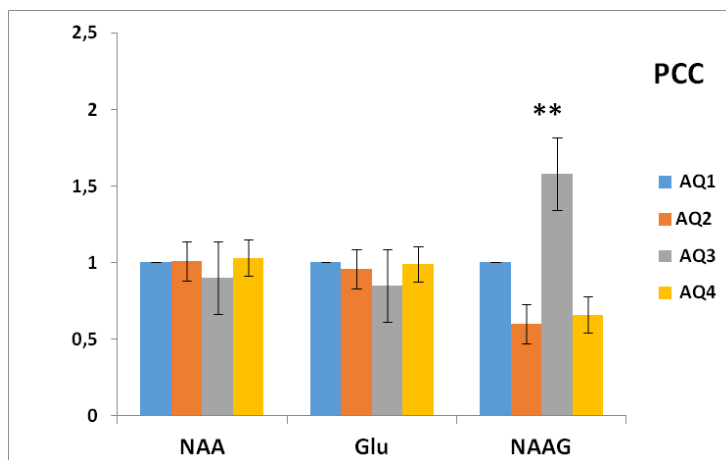


Figura 4.1.4.2.b Representación gráfica normalizada de las concentraciones absolutas (mM) de NAA, NAAG y Glu del metabolismo del NAAG en PCC. Corrección Bonferroni * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

Este aumento significativo de la concentración de NAAG en el grupo AQ3, revela una hipomielinización severa en el PCC, basando nuestra afirmación en los estudios realizados por otros autores donde una elevada concentración del NAAG se vio asociada a una hipomielinización severa en los casos de leucodistrofia hipomielinizante (van der Knaap & Valk, 2005). Además, explicaría la baja conectividad funcional en estado de reposo de la DMN demostrada en TEA (Jung et al., 2014).

Como complemento del análisis estadístico realizamos el correspondiente análisis de regresión (ver Tabla 4.1.4.1) para estimar el grado de correlación de los diferentes grupos de AQ y la variación de la concentración de NAAG, Glu y NAA dentro de cada grupo usando el coeficiente de correlación de pearson. El valor del coeficiente de la correlación de pearson en el ACC mostró que existe una correlación negativa entre la concentración de NAAG y los diferentes grupos AQ (AQ2>AQ1>AQ4>AQ3). Así mismo, los adultos dentro del grupo AQ3, están correlacionados positivamente con el aumento de glutamato (Glu), en mayor proporción que el resto de los grupos como se detalla a continuación: AQ3>AQ1>AQ2>AQ4. Además, el grupo AQ1(control) mostró una correlación positiva con el N-Acetil aspartato (NAA), mientras que el resto de los grupos estaban negativamente correlacionados (AQ2>AQ3>AQ4) con este marcador neuronal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.1.4.1 Resultados de las correlaciones Bivariadas de Pearson de NAAG, NAA, Glu, con el AQ

Coeficiente Correlación de Pearson r			
ACC	NAAG	Glu	NAA
AQ1	-0,18	0,20	0,34
AQ2	-0,15	0,17	-0,13
AQ3	-0,40	0,64	-0,14
AQ4	-0,26	0,11	-0,44
PCC			
AQ1	-0,09	-0,71	0,04
AQ2	0,11	0,27	0,08
AQ3	0,45	0,13	0,13
AQ4	0,29	-0,16	-0,08

En el PCC el coeficiente de correlación de los distintos metabolitos con los grupos AQ mostró una mayor variabilidad, si bien los AQ (AQ3(45%) > AQ4(29%) > AQ2(11%)) exhibieron una correlación positiva con (NAAG) contrariamente a la correlación negativa que mostró en el ACC mientras que en el grupo control AQ1 se mantiene una correlación negativa con este neuromodulador. Así mismo, el Glu exhibió una correlación positiva con (AQ2(27%) > AQ3(13%)) mientras que con los grupos (AQ4>AQ1) estaba correlacionado negativamente contrario a lo observado en el ACC. Finalmente, la correlación de NAA con (AQ3(13%) > AQ2(8%) >AQ1(4%)) fue positiva, contrariamente con el grupo AQ4 que exhibió una correlación negativa. La gráfica de los coeficientes de correlación de Pearson fue elaborada (Figura 4.1.4.3) para una mejor apreciación de estos resultados. Fijándonos en el patrón de correlación del metabolismo de NAAG con el coeficiente de autismo AQ descrito por el grupo AQ1, se pudo discriminar la diferencia del patrón de la correlación descrito por los otros grupos AQ2, AQ3 y AQ4.

- Patrón de correlación entre el metabolismo del NAAG y el AQ

En el ACC los grupos AQ2, AQ3 y AQ4 mantienen el mismo patrón de correlación que en el grupo AQ1 pero con diferencias en la magnitud. Contrariamente en el PCC el patrón de correlación es muy divergente al descrito por el grupo AQ1. En el AQ2 y el AQ3 la diferencia con AQ1 se observó en relación al Glu y NAAG que se correlacionan positivamente mientras que en el AQ4 la correlación fue negativa respecto al NAA y positiva respecto al NAAG totalmente opuestos a AQ1. Una de las causas de la aparente correlación entre las variables

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

podría ser que dos de las variables están relacionadas con una tercera variable lo que explicaría esta variación. Por tanto, para visualizar mejor cuanto afecta una variable a la otra representamos gráficamente las concentraciones de NAA, Glu, y NAAG obtenidas y los correlacionamos con las puntuaciones del AQ en los gráficos de dispersión correspondientes al ACC y PCC.

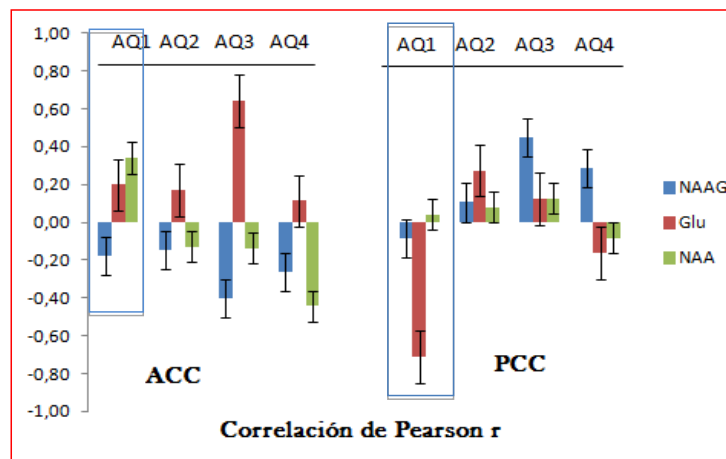


Figura 4.1.4.3 Representación gráfica de los coeficientes de correlación de person entre las variables (NAAG, Glu, NAA) y (AQ1,AQ2,AQ3,y AQ4).

Los datos de las variables se representaron en un diagrama de dispersión donde se mostró la correlación positiva del Glu ($r = 0.64$) con el coeficiente AQ en el ACC (ver Figura 4.1.4.4), sugiriendo la acumulación de este neurotransmisor inhibitorio/excitatorio como uno de los principales responsables del variado fenotipo dentro del espectro de Autismo así como de la hipoconectividad entre la SN-DMN y las redes frontotemporal, visual y motora descritas por (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013) como una característica distintiva de los TEA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

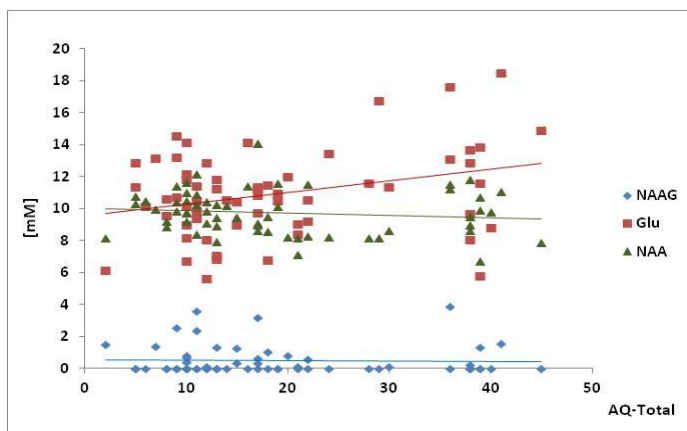
Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Metabolismo NAAG en la corteza del cíngulo anterior a todo lo ancho del AQ-Test



Metabolismo NAAG en corteza del cíngulo posterior a todo lo ancho del AQ-Test

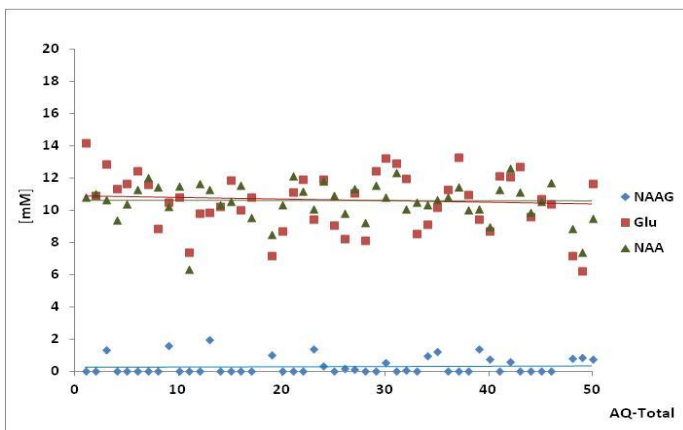


Figura 4.1.4.4 Línea de tendencia de los metabolitos presentes en el metabolismo del NAAG a todo lo ancho del AQ-Test correlacionados con las concentración de NAAG, Glu, y NAA en la corteza del cíngulo anterior y posterior.

4.1.5 Desregulación del metabolismo redox de glutatión en TEA.

Otro hallazgo relevante en este estudio fue la desregulación del metabolismo redox (vinculado principalmente al glutatión en su forma reducida GSH) en el ACC y el PCC. Otros autores han descrito anteriormente que las células astrogliales están implicadas directamente en los niveles de GSH y se ha visto que un compromiso del sistema redox sería la causa de una disminución

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

de las defensas antioxidantes, incrementando la susceptibilidad de éstas células (Heales, Lam, Duncan, & Land, 2004), razonablemente importante para nosotros si consideramos que en el metabolismo tri-celular del NAAG estudiado en el punto anterior están involucrados también los astrocitos. El GSH fue uno de los metabolitos detectado en los estudios de ¹H-ERM realizados en el ACC y el PCC a los sujetos con y sin TEA permitiéndonos estudiar su actividad en ambos nodos.

Los resultados obtenidos (ver Tabla 4.1.3.1), mostraron una disminución significativa de la especie reactiva del glutatión en ACC (3.08 ± 0.48 mM, (*p= 0.048) en el grupo con TEA respecto al grupo control DT (ver Figura 4.1.5.1), lo que nos hizo sugerir el aumento de la susceptibilidad glial en ACC debida a la acumulación de los radicales libres por una desregulación del metabolismo redox en acuerdo a los estudios anteriores realizados por (Rossignol & Frye, 2012, 2014).

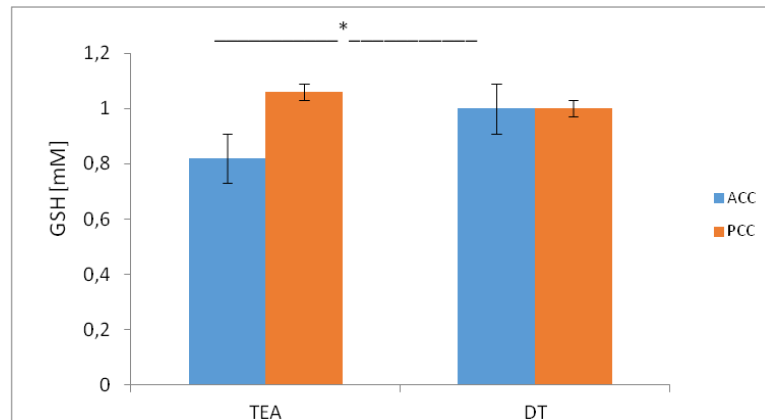


Figura 4.1.5.1 Representación gráfica Normalizada de las medias de las concentraciones absolutas de GSH en ACC y PCC. Diferencias entre los grupos TEA y DT (*p<0.05). One-way ANOVA

Al analizar el patrón metabólico del GSH en el grupo control AQ1 se observó que la concentración de GSH era mas elevada en el ACC que en el PCC como si guardasen una relación directa con el metabolismo y la funciones que se desarrollan desde cada una de las áreas. Sin embargo sólo el grupo AQ3 tenía un patrón totalmente contrario al observado en los grupos AQ1, AQ2 y AQ4 (ver Figura 4.1.4.2). La concentración de GSH en AQ3 estaba significativamente más disminuida (2.21 ± 0.84 mM), (**p= 0.0028) en el ACC que en el PCC lo que sugirió una desregulación del GSH entre los nodos de la red SN-(ACC) y la red DMN-(PCC) con sus posibles consecuencias. Una de las consecuencias descritas a este respecto ha

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

asociado anomalías en el metabolismo redox con la enfermedad mitocondrial en niños con autismo (Frye et al., 2013).

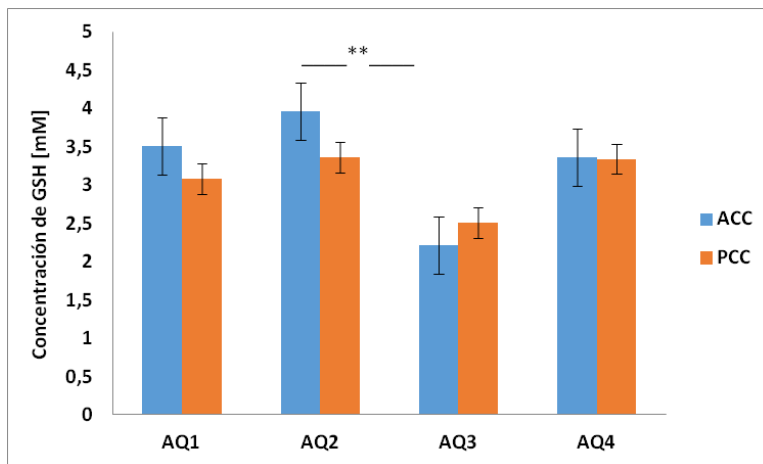


Figura 4.1.5.2 Representación gráfica Normalizada de las medias de las concentraciones absolutas de GSH en ACC y PCC. Diferencias entre los grupos AQ1, AQ2, AQ3, AQ4. (** $p < 0.001$).

Nuestros resultados sugieren que esta disfunción está asociada al ACC de los sujetos pertenecientes al grupo AQ3 dentro del amplio espectro (ver Figura 4.1.4.3). Ya mencionamos anteriormente en la introducción de esta Tesis que el ACC es el principal nodo de la red de saliencia que recientemente ha emergido como una de las redes afectadas en TEA capaz de predecir la severidad de los síntomas (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013) que estaría acorde con nuestro hallazgo.

Profundizando en el análisis representamos gráficamente las medias de las concentraciones absolutas de los metabolitos Cr, mI, Cho, NAA detectados en los estudios de espectroscopía objetivándose las diferencias significativas de las variaciones de los distintos marcadores en los grupos AQ1, AQ2, AQ3 y AQ4 (ver Figura 4.1.5.3). Los trabajos realizados por otros autores han revelado que aunque la disminución de GSH por sí solo no causa la degeneración de las neuronas dopaminérgicas presentes en el circuito cerebral de la motivación responsable del “cambio de atención” que recorre el ACC (vía dopaminérgica mesocortical), podría volver a estas neuronas susceptibles a otros estímulos estresantes y contribuir al daño neuronal como se ha visto en la relación de la concentración GSH – NAA (Martínez-Sámamo et al., 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Por otro lado, también se ha reportado una disminución en las concentraciones de Cho, Cr, ml y NAA en la materia gris del cerebro de niños con TEA (Friedman et al., 2006) concordancia con nuestros resultados.

Patrón energético-neuronal en ACC y PCC dentro del espectro de Autismo

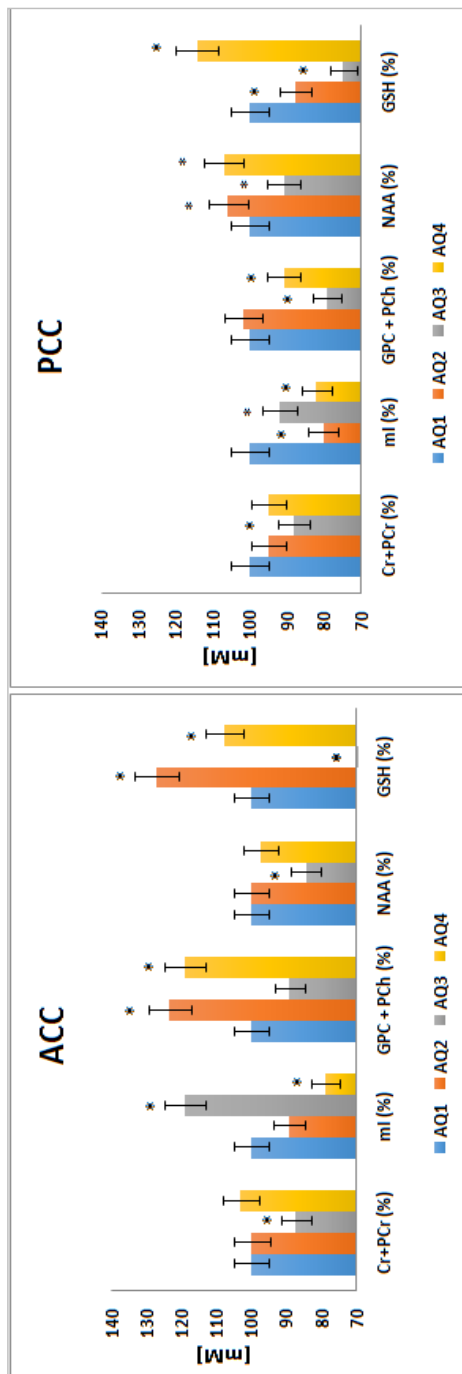


Figura 4.1.5.3. Representación gráfica normalizada de las concentraciones [mM] de los metabolitos presentes en ACC y PCC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

La variabilidad de la concentración de GSH reportada en este estudio, nos condujo a realizar los cálculos de las siguientes proporciones relativas GSH/NAA, GSH/mI, GSH/Cho y GSH/Cr para objetivar su contribución en los diferentes grupos de AQ tanto en ACC como en PCC (ver Tabla 4.1.5.1), considerando cada metabolito de referencia como un marcador metabólico (ver Materiales y Métodos) donde la proporción relativa GSH/Cr mostró una disminución significativa en AQ2, AQ3, y AQ4, respecto al grupo de referencia AQ1 tanto en el ACC como en el PCC, sugiriendo un déficit de la energía a nivel de las células del SNC mientras que, la proporción GSH/mI estaba ligeramente aumentada en AQ2 y AQ4, sugiriendonos un aumento de la actividad astrocítica en estos grupos.

Tabla 4.1.5.1 Actividad metabólica del GSH en ACC y PCC caracterizado por AQ.

Región Cerebro	GSH / Cr		GSH / mI		GSH / NAA		GSH / Cho	
	%	p	%	p	%	p	%	p
ACC								
AQ1	26		8		4		19	
AQ2	↓7	< .0001	11	ns	6	ns	27	ns
AQ3	↓6	< .0001	7	ns	5	ns	26	ns
AQ4	↓7	< .0001	12	ns	5	ns	22	ns
PCC								
AQ1	26		7		4		6	
AQ2	↓7	< .0001	10	ns	4	ns	28↑	< .0001
AQ3	↓7	< .0001	9	ns	5	ns	35↑	< .0001
AQ4	↓7	< .0001	10	ns	5	ns	32↑	< .0001

Destacando que las proporciones relativas (%) de GSH/NAA se mantienen estables en los nodos ACC y PCC a todo lo largo del coeficiente AQ. Sugierentemente, ha sido de nuestra consideración como explicación a este hecho, mencionar la ruta metabólica que sigue el GSH al ser sintetizado por los astrocitos mediante diferentes precursores que provienen del torrente sanguíneo y liberado luego al medio extracelular, donde sirve de sustrato de la ectoenzima γ – glutamil transpeptidasa de membrana plasmática del astrocito generando la cisteinilglicina que sirve como sustrato para la síntesis del GSH por la neurona; y a su vez la glutamina liberada por los astrocitos es usada por las neuronas para generar el glutamato necesario para la síntesis del GSH (Martínez-Sámano et al., 2011) presente en la relación entre astrocito-neurona.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Convenientemente representamos las proporciones estudiadas en un diagrama de dispersión visualizando la tendencia de cada proporción relativa a un marcador específico tanto en el ACC como en el PCC dentro del amplio espectro de autismo es decir, a lo largo de todo el coeficiente AQ (ver Figura 4.1.5.4), donde se objetivó que la proporción GSH/Cr estaba inversamente correlacionada al coeficiente AQ en ambos nodos ACC y PCC, a diferencia de la proporción GSH/Cho que estaba inversamente correlacionada con el AQ en el ACC y directamente correlacionada con el AQ en el PCC lo que sugirió un aumento en la movilidad celular (hipermetabolismo) vinculada a los procesos de degradación y biosíntesis de la membrana representados por la colina y la actividad del glutatión para mantener el equilibrio redox tanto en las neuronas como en los astrocitos revelando el patrón del reservorio energético característico en ambos nodos. El resto de las proporciones estudiadas GSH/mI, y GSH/NAA no mostraron estar correlacionadas con el AQ.

El análisis de correlación de Pearson entre cada proporción (GSH/Cr, GSH/mI, GSH/Cho, y GSH/NAA) y los diferentes grupos AQ (ver Tabla 4.1.5.2) nos sugirió un patrón energético presente en el grupo AQ1 (control) así como las diferencias en el resto de los grupos AQ que caracteriza a los sujetos dentro de los trastornos del espectro de autismo (ver Figura 4.1.5.5).

Tabla 4.1.5.2 Correlación de las proporciones GSH/Cr, GSH/mI, GSH/Cho, y GSH/NAA con los grupos AQ1, AQ2, AQ3, y AQ4, en ACC y PCC.

Correlación de Pearson r				
ACC	GSH/Cr	GSH/mI	GSH/Cho	GSH/NAA
AQ1	0,21	0,24	0,46	0,07
AQ2	-0,32	-0,25	-0,29	-0,44
AQ3	-0,41	-0,77	-0,62	-0,31
AQ4	0,19	0,33	0,88	0,51
PCC				
AQ1	0,02	0,21	-0,43	0,34
AQ2	0,06	0,25	0,16	0,09
AQ3	-0,02	-0,24	0,09	0,3
AQ4	-0,14	-0,32	0,03	-0,17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

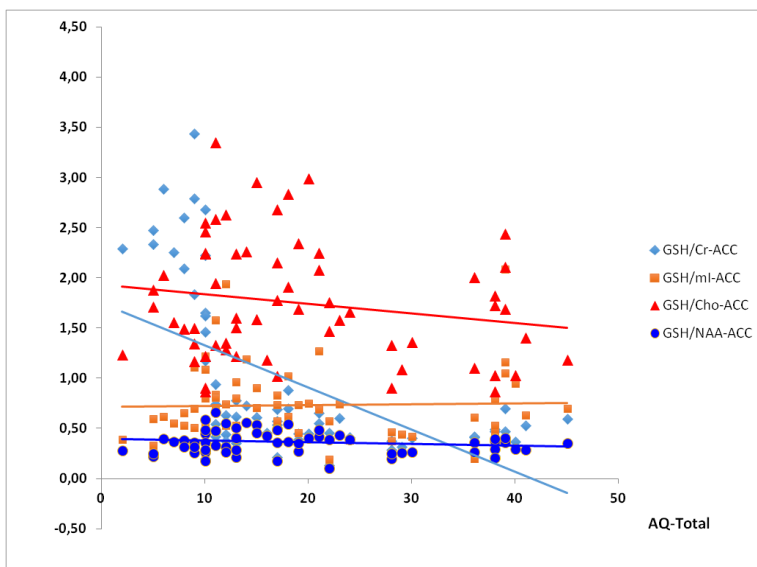
Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Corteza anterior del cíngulo



Corteza posterior del cíngulo

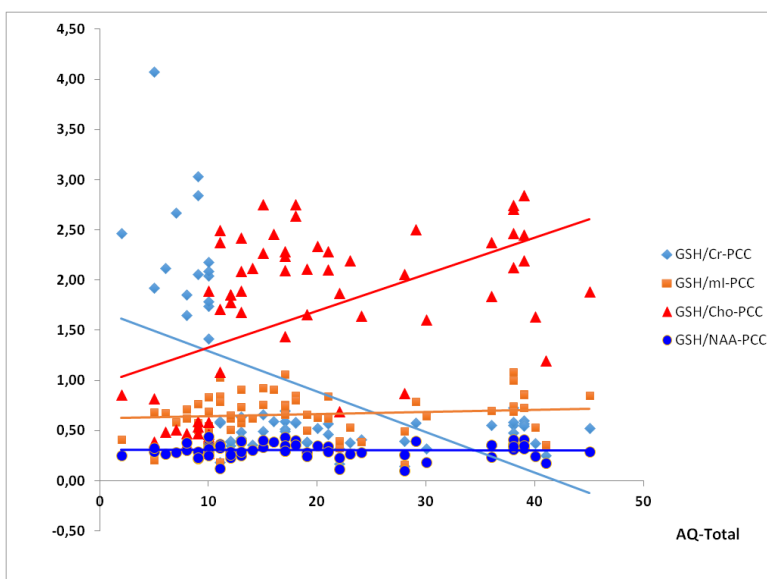


Figura 4.1.5.4 Variabilidad neurometabólica del glutatión en proporción con creatina (Cr), mioinositol (mI), colina (Cho) y N-acetilaspártato (NAA) en los nodos ACC y PCC dentro del rango del AQ

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

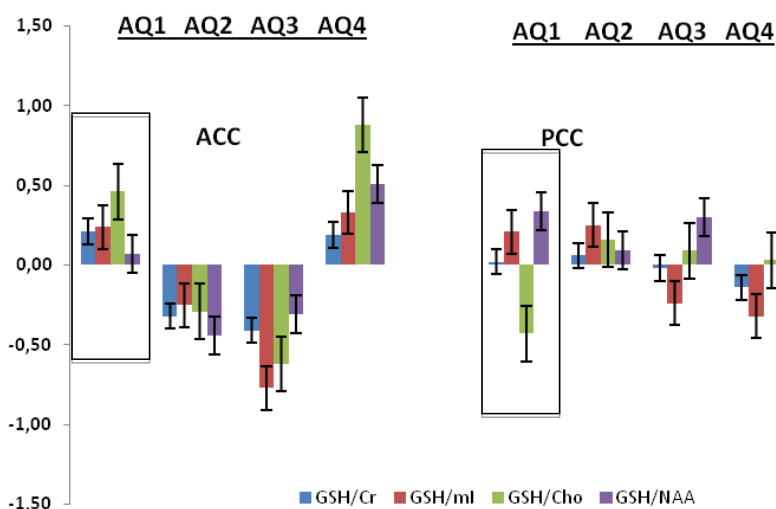


Figura 4.1.5.5 Representación de las correlaciones de Pearson de las proporciones relativas (GSH/Cr, GSH/ml, GSH/Cho, y GSH/NAA) con los grupos AQ1, AQ2, AQ3, y AQ4, en ACC y PCC.

Las diferencias en el patrón energético de AQ1 dentro ACC y PCC es sugerente a la actividad representada por cada metabolito así como a su función en la SN y DMN. Analizando estos resultados para los otros grupos AQ tenemos que en el ACC AQ1 y AQ4 presentaron el mismo patrón diferenciado por las magnitudes de cada proporción mientras que AQ2 y AQ3 presentaron el patrón inverso a AQ1 y AQ4. No ocurrió así en el PCC donde ninguno de los grupos AQ2, AQ3 y AQ4 se parecen entre sí ni tampoco a AQ1 lo que nos permite sugerir que se trata de un gran aporte a la etiología del TEA.

Con estos resultados concluimos nuestro objetivo de estudiar la variabilidad metabólica en las cortezas del cíngulo y consideramos que son muchas las líneas de investigación que se han abierto en consecuencia. A continuación procederemos a presentar los resultados derivados de los estudios de Eye tracking que conforman el segundo objetivo de ésta Tesis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

4.2 Estudio 3: El procesamiento visual en los Trastornos del Espectro de Autismo asociado a la red cerebral de “atención visual” como marcador diagnóstico.

Este estudio fue desarrollado con una muestra dividida en dos grupos TEA y DT con la intención de observar las diferencias en “la atención” presente en el patrón visual entre los sujetos con y sin TEA tanto en adultos como en niños (ver Tabla 4.2.1). A los sujetos que usaban anteojos fue necesario realizarles el registro de la mirada con y sin los anteojos puestos para descartar un sesgo debido a la reflexión del infrarrojo del sistema *eye-tracker* no encontrándose ninguna diferencia en los resultados. Por lo que decidimos nos excluir a estos sujetos del estudio.

Tabla 4.2.1 Datos demográficos de la muestra total de estudio

CARACTERÍSTICAS	TEA (n=13)	DT (n=21)
Edad (años)	13.88 (9.15)	18.12 (10.38)
Sexo (H/M)	12/1	11/10
Usan anteojos	3/13	2/21

La media de los registros de la información mínimo fue de 90% considerado como tiempo mínimo de corte para este estudio aunque en los niños con TEA, especialmente aquellos con impedimento en mantener la atención, a menudo exhibieron más datos faltantes que los controles. Esto puede ocurrir debido a una menor atención visual a los estímulos mostrados en la pantalla o a un parpadeo excesivo, reduciendo el número de sujetos considerados al realizar los análisis. Consideramos también, dividir la población de estudio en dos grupos por edad, (Grupo 1 >18) años y (Grupo 2 <12) años por la relevancia de la maduración del sistema visual en las primeras fases del desarrollo mencionadas en la introducción. Solamente, los sujetos incluidos en el (Grupo 2 > 18) años fueron diferenciados por el AQ-Test, a los que también se les practicó los estudios de ¹H-ERM, no pudiendo alcanzar este objetivo con los sujetos que conforman el (Grupo 1 <12) años por razones de la norma ética aplicada en investigación (ver Tabla 4.2.2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.2.2 Características de la población estudiada con sospecha y cribado para TEA.

Participantes	Eye tracking		H-ERM	
	N	Grupo 1 < 12 años	Grupo 2 > 18 años	Grupo 1 < 12 años
TEA	7	6	0	6
DT	7	14	0	14

Duración Mínima de Fijación de la mirada

Los resultados preliminares obtenidos durante el desarrollo de la tarea de “Eye tracking” con los sujetos estudiados (ver Tabla 4.2.1), revelaron en la trayectoria de la *Gaze-plots* de los sujetos con TEA (n=9) y DT (n=7) sin TEA, diferencias significativas en la fijación de la mirada entre la cara y los objetos (ver Figura 4.2.1) así como, entre los ojos y la boca en la cara. Sugiriéndonos la presencia de un patrón visual diferenciador entre los sujetos con y sin TEA, que podría ser útil para el cribado de los sujetos que están desarrollando los trastornos del espectro de autismo.

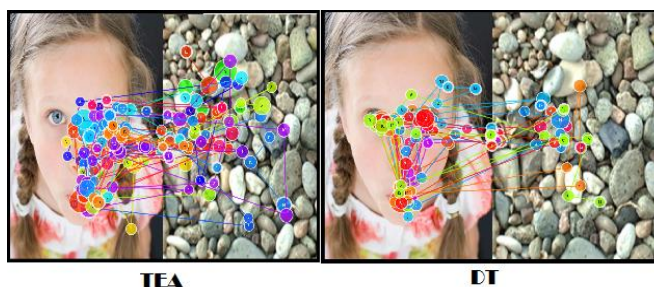


Figura 4.2.1 Diferencias en el gaze plots de la trayectoria de la mirada en el grupo con TEA y el grupo control (DT). ****P<0.001**

Estadísticamente, se comprobó que los sujetos con TEA miraron significativamente menos (**p < 0.001) que los sujetos con DT en la región de los ojos y la boca (Ver Figura 4.2.1) acorde al paradigma de “mirada social” utilizado en la foto, identificada por la figura geométrica del polígono donde se recopilaron todos los datos de “Duración Mín de Fijación” durante el tiempo de la tarea de visualización (ver Figura 3.2.4 en el Capítulo 3).

Aunque, la trayectoria de la mirada nos mostró las diferencias presentes entre los dos grupos TEA y DT, el mapa de calor nos reveló el foco visual dominante según la intensidad del color rojo (mayor tiempo de fijación => mayor intensidad del color rojo); mostrando claras

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

diferencias en el procesamiento de la cara y los objetos entre los sujetos con TEA y DT (ver Figura 4.2.2) que podrían estar relacionadas con el “sistema atencional” descrito por (Petersen & Posner, 2012) (ver Capítulo1).

Por otro lado, en el grupo TEA se detectó el patrón del déficit en “la atención del desplazamiento entre hemicampos visuales” que es regulado por el sistema atencional posterior (descrito en la Tabla 1.6.2.2a,b,c), durante el cambio de atención variable en el tiempo entre la cara y los objetos, permitiéndole desenfocar o enfocar a otra área del mismo campo visual.

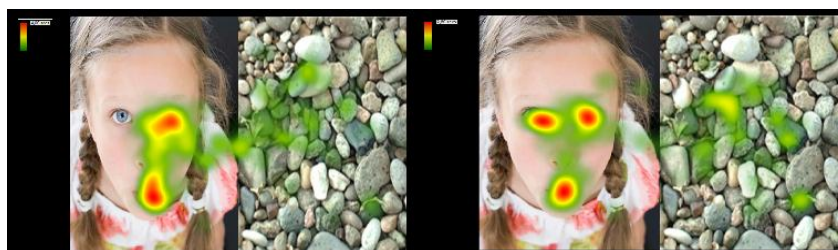


Figura 4.2.2 Mapa de calor que muestra el foco de atención de la mirada de grupo TEA y grupo DT.

Los tiempos de “Duración Mín. de Fijación” registrados durante la trayectoria de la tarea mostraron diferencias significativas entre los grupos TEA y DT. En los sujetos del grupo TEA, se observaron diferentes tiempos de “Duración Mín. de Fijación” en comparación con el grupo DT, llegando a ser significativas en 10ms (*p=0.03), y 30ms (*p=0.03) en TEA y 20ms (*p=0.03), 90ms (**p=0.008) en DT, para el grupo < 12 años. Mientras que, en los grupos TEA y DT > 18 años, estas diferencias se observaron en 50ms (*p=0.003) para TEA, y 40ms (**p=0.004) para el grupo DT, sugiriendo un patrón visual característico detectado en ambos grupos y que varía con la edad (ver Tabla 4.2.2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.2.2 Diferencias de “Duración Mín. de Fijación” de la mirada en la población estudiada. (* $p < 0.05$)

Duración Mín. de Fijación (seg)	TEA %	DT %	p valor
< 12 años			
0.01	11.11	0.0	* $p = .03$
0.02	0.0	22.22	* $p = .03$
0.03	33.33	0.0	* $p = .03$
0.04	0.0	0.0	n.s.
0.05	0.0	0.0	n.s.
0.06	66.66	66.66	n.s.
0.07	77.77	77.77	n.s.
0.08	0.0	0.0	n.s.
0.09	0.0	100	** $p = .008$
> 18 años			
0.01	0.0	0.0	n.s.
0.02	0.0	0.0	n.s.
0.03	46.86	46.86	n.s.
0.04	0.0	57.14	* $p = .03$
0.05	71.43	0.0	** $p = .004$
0.06	85.71	85.71	n.s.
0.07	100	100	n.s.
0.08			n.s.
0.09	0.0	0.0	n.s.

La diferencia entre los grupos TEA y DT (< 12 años) fue significativa (* $p = 0.042$) al aplicar la prueba Chi-cuadrado para la tendencia. Por otro lado, la “Duración Mín. de Fijación” y su correlación con la edad, en cada grupo TEA y DT, nos sugiere un posible marcador en el diagnóstico precoz de los trastornos (ver Figura 4.2.3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

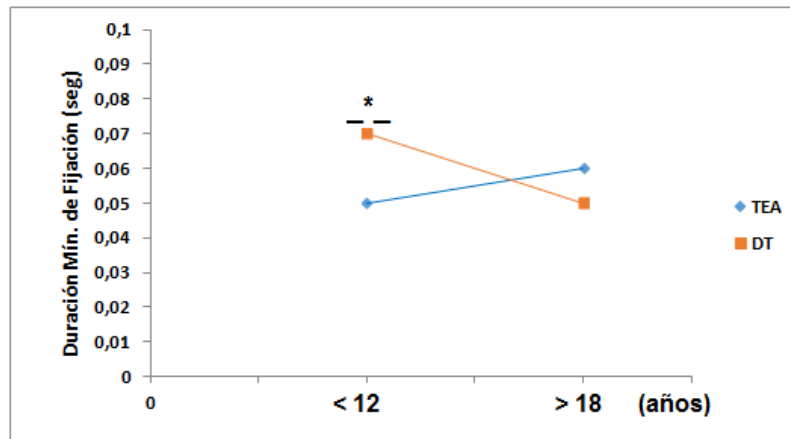


Figura 4.2.3 Tendencia de la media de “Duración Mín. de Fijación” en los sujetos con TEA y DT en los grupos <12 años y >18 años. * $p=0.05$

Revelando que el tiempo de “Duración Mín. de fijación” está correlacionado positivamente ($\rho = 0.821$) con la edad en el grupo con TEA mientras que en el grupo DT mostró estar negativamente correlacionado ($\rho = -0.332$), asociado posiblemente a un déficit en el desarrollo de la “atención conjunta” en los sujetos con TEA (ver Capítulo 1), que va desarrollándose a lo largo de los primeros años de vida con la experiencia de lo vivido (Leekam et al., 2000).

Estudio exploratorio

Estudios recientes, han revelado aumentos sustanciales en la conectividad de las redes lateral visual/parietal (V3) y la DMN, con áreas funcionales espacialmente distribuidas en neonatos sanos durante el primer año de vida (Gao et al., 2015); lo que nos hizo considerar que los sujetos menores de 12 años incluidos en este estudio, no han alcanzado aún las etapas finales del desarrollo y el crecimiento. Por tanto, fue conveniente realizar un estudio exploratorio, para valorar la tendencia de la “Duración Mín. de Fijación” en los sujetos con sospecha y cribado de TEA y los sujetos DT apareados por edad; separando diferentes casos (TEA), para compararlos con sus pares control (DT) (ver Tabla 4.2.3). A continuación, mostramos los resultados pertenecientes a cinco pares de sujetos TEA-DT a las edades de 1.5 ; 4.0 ; 5.0 ; 7.0 ; y 8.0 años.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565 Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.2.3 “Duración Mín de la Fijación” en cinco casos clínicos pareados por edad; (número de casos=5).

Casos N	Edad (años)	Duración Mín de la Fijación (ms) < 12 años	
		TEA	DT
1	1.5	70	30
2	4	60	90
3	5	30	70
4	7	30	70
5	8	70	60

El tiempo de “Duración Mín. de Fijación” en el sujeto con TEA (70 ms), resultó muy aumentado respecto al par DT (30 ms) a los 1.5 años de edad. Por el contrario, a la edad de 5 años se observó muy disminuido (30 ms) respecto a su par DT (70 ms), pero a los 8 años se observó un aumento (70 ms), que lo sitúa incluso por encima del par DT(ver Figura 4.2.4). Este hallazgo, nos hizo considerar la hipótesis que sostiene, el expansivo aumento del tamaño del cerebro en los niños de edad entre (0-5) años con TEA, como la causa de estas variabilidades en el tiempo de “Duración Mín. de la Fijación” (Courchesne et al., 2003); asociado a una disminución de la concentración del NAA en la niñez pero no en la edad adulta.

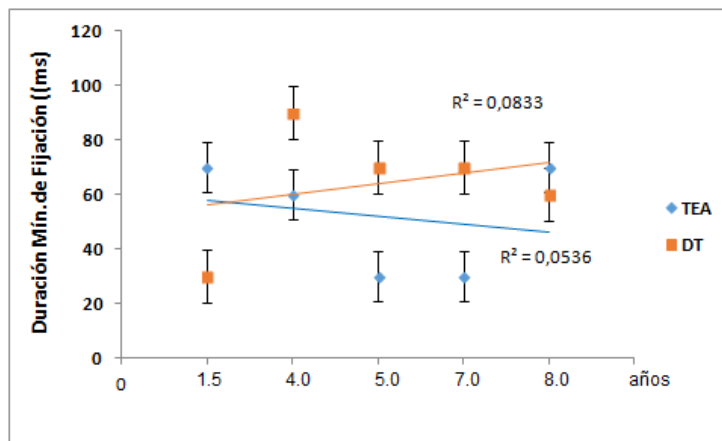


Figura 4.2.4 Diferencias en los tiempos de “Duración Mín. de Fijación” a diferentes edades dentro del grupo (< 12 años).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Así mismo, realizamos el estudio exploratorio en sujetos con TEA del grupo > 18 años apareados con sujetos del grupo DT por diferentes edades (20, 21, 24, 25) años (ver tabla 4.2.4); valorando la tendencia del tiempo de “Duración Mín. de la Fijación” en los sujetos con diagnóstico de TEA, sin variación durante su desarrollo hasta la edad adulta y contrastarlos con los tiempos de “Duración Mín. de Fijación” de los sujetos con DT (ver Figura 4.2.5).

Tabla 4.2.4 “Duración Mín de la Fijación” en cinco casos clínicos pareados por edad; (número de casos=4).

Casos N	Edad (años)	Duración Mín de la Fijación (ms) > 18 años	
		TEA	DT
1	20	60	60
2	21	60	50
3	24	70	50
4	25	50	60

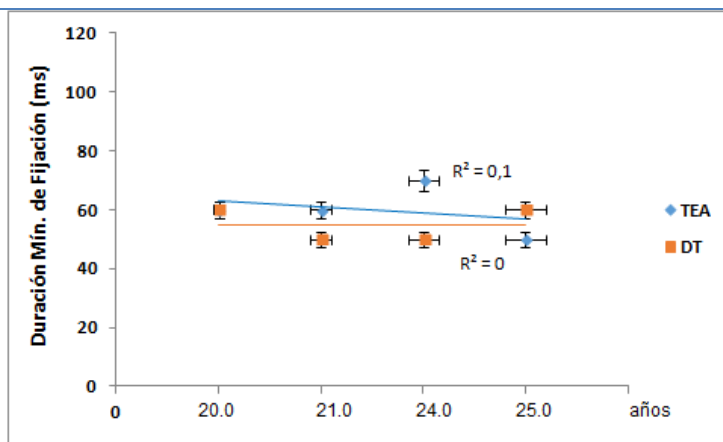


Figura 4.2.5 Diferencias en los tiempos de “Duración Mín. de Fijación” a diferentes edades dentro del grupo (> 18 años).

La tendencia del tiempo de “Duración Mín. de Fijación” en TEA fue disminuir con la edad mientras que, en los sujetos DT la tendencia no mostró cambios, revelando que después de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

alcanzar la edad adulta los sujetos con TEA tienden a igualarse con los sujetos DT, pero continúan disminuyendo el tiempo de “Duración Mín. de Fijación” con la edad. La Figura 4.2.6 revela una aproximación de las fases de la patología del tiempo de “Duración Mín. de Fijación” asociado al desarrollo y crecimiento del cerebro en TEA; mostrando un pico de disminución máximo del tiempo de “Duración Mín. de Fijación” a los 5 años, que es la etapa de crecimiento excesivo del cerebro descrita por (Courchesne et al., 2007).

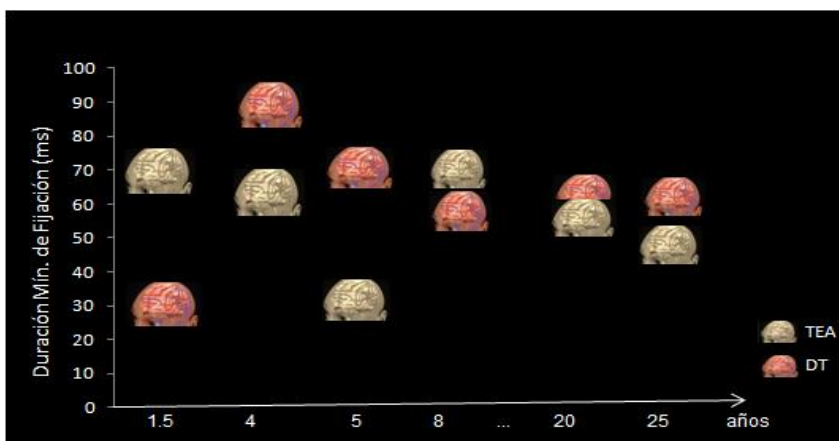


Figura 4.2.6 Estudio exploratorio de las fases de la patología del tiempo de “Duración Mín. de Fijación” asociado al desarrollo y crecimiento del cerebro en TEA.

En este punto, las sugerencias explicativas para este hecho son diversas, sin embargo, la que más se aproxima a nuestros resultados es la hipótesis del expansivo aumento transitorio del tamaño del cerebro en la infancia con un pico aproximadamente a los 5 años, seguido de su detención hacia los 10 años de edad; y que sigue hacia una disminución del tamaño en la edad adulta, que sugiere una posible degeneración.

Nuestros resultados nos revelaron un hallazgo importante, si queremos usar la herramienta eye-tracker para diagnosticar de manera precoz a los niños con sospecha de estar desarrollando TEA. Aunque, una de las limitaciones de este estudio ha sido el escaso número (N) de sujetos estudiados menores de 12 años. Con el grupo > 18 años obtuvimos información adicional en cuanto al sistema visual en TEA, proveniente de los tiempos de “Duración Min. de Fijación” y de la puntuación en el “cambio de atención” obtenida en el AQ-Test (ver sección 4.3); al correlacionarlos con los neurometabolitos detectados por ¹H-ERM. Las proporciones relativas del glutatión y los diferentes marcadores biológicos (creatina, mioinositol, colina y N-acetil-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

aspartato) fueron correlacionadas con el tiempo de “Duración Min. de Fijación” y con el “cambio de atención”

4.3 Correlación del estrés oxidativo con las estructuras corticales ACC y PCC, integrantes de la red atencional visual en adultos con TEA.

El glutatión ha sido identificado como un biomarcador del estrés oxidativo clave en la etiología del TEA (Rossignol & Frye, 2014). Por esto, en este punto del estudio quisimos saber si la desregulación del glutatión estaba correlacionada con los tiempos de “Duración Min. de fijación”, como uno de los principales causantes del daño oxidativo en las estructuras corticales (ACC y PCC) que conforman el sistema de atención visual.

La población participante de este estudio fue el (Grupo 2 > 18 años) por causas éticas, ya que no era posible aplicar la sedación en niños menores de 12 años para poder realizar los estudios de ¹H-ERM. Las proporciones relativas del glutatión con los diferentes marcadores metabólicos detectables por espectroscopia fueron calculadas y los resultados de las correlaciones de Pearson para las proporciones del glutatión (GSH/Cr, GSH/mI, GSH/Cho, GSH/NAA) se muestran en la (Tabla 4.3.1.a).

Tabla 4.3.1 Correlación de Pearson para las proporciones del glutatión (GSH/Cr, GSH/mI, GSH/Cho, GSH/NAA) y el tiempo de duración Min. de fijación (a), y con el (cambio de atención) (b). TEA (n=6); DT (n=14).

Correlación de Pearson				
(a) Duración Min. Fijación	GSH/Cr	GSH/mI	GSH/Cho	GSH/NAA
ACC				
TEA	0.38	-0.60	0.18	0.53
DT	0.07	0.11	-0.15	0.05
PCC				
TEA	0.04	0.12	-0.52	-0.38
DT	0.15	0.06	-0.36	-0.27
(b) Cambio de atención				
ACC				
TEA	-0.27	-0.10	0.62	-0.50
DT	0.16	-0.13	-0.47	-0.50
PCC				
TEA	0.50	0.15	-0.23	0.19
DT	0.27	0.07	0.13	-0.08

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

La representación gráfica de las correlaciones entre las proporciones de glutatión y el tiempo de “Duración Mín. de Fijación”, nos reveló el patrón neurobiológico asociado al estrés oxidativo y cómo afecta al sistema de la atención visual en los nodos del ACC y PCC, de sujetos con TEA (n=6) y DT (n=14) (ver Figura 4.3.1) asociado a uno de los indicadores del daño celular, nos referimos al glutatión. El grupo DT nos mostró el patrón referencial y contrastado con el patrón del grupo TEA, surge la hipótesis de la relación del glutatión con el sistema de “atención visual” aberrante en TEA; donde en el ACC (parte integrante del sistema atencional anterior) mostró una correlación positiva con las proporciones relativas del glutatión contrario a lo observado en el grupo DT que reveló estar negativamente correlacionado en ambos nodos.

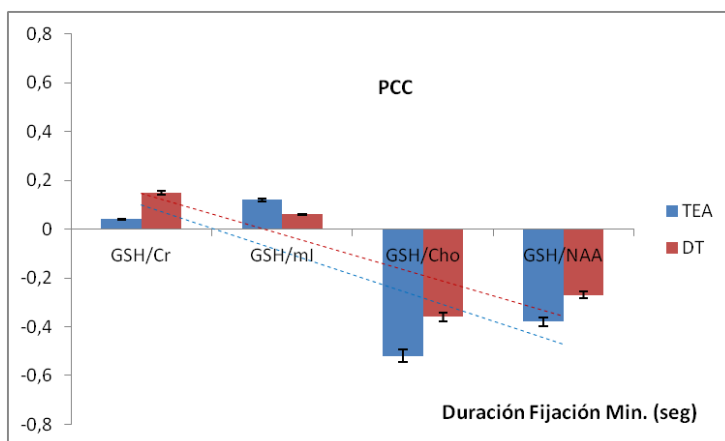
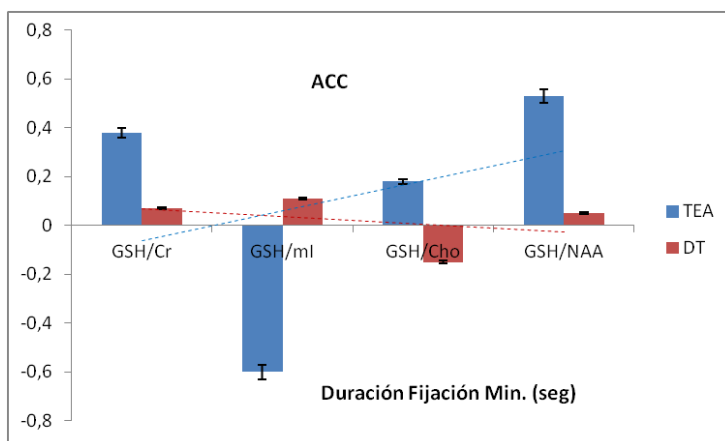


Figura 4.3.1 correlaciones de la duración Min. de fijación con las proporciones GSH/Cr, GSH/ml, GSH/Cho, GSH/NAA en los grupos TEA (n=6) y DT (n=14).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

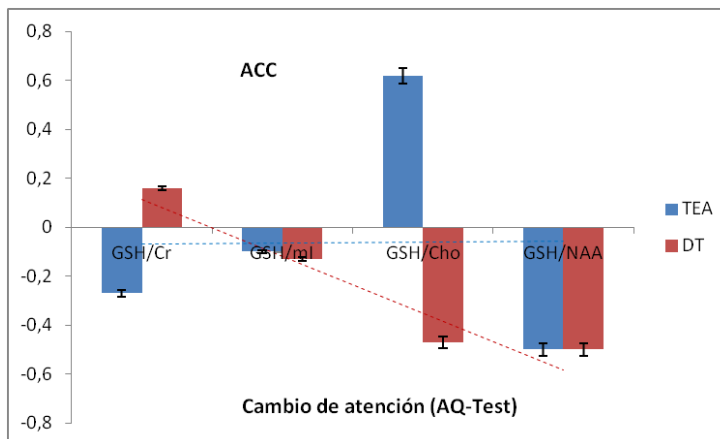
Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Por otro lado, también fue de nuestra consideración valorar si existía alguna correlación entre uno de los ítem de AQ-Test Score, el “attention switching” o “cambio de atención” y la variabilidad de las proporciones del glutatión (ver Tabla 4.3.1b); con la finalidad de determinar cuánto afecta la desregulación del glutatión al “cambio de atención”.

Los resultados de la correlación de Pearson fueron representadas gráficamente, donde se observó que no existe correlación entre el “cambio de atención” y la desregulación del glutatión en el ACC en los sujetos con TEA, revelando un patrón diferente al obtenido con el tiempo de “Duración de fijación”. Estos resultados nos hicieron sugerir, la relación del déficit del “cambio de atención” con las deficiencias en la red de la función ejecutiva; en conformidad con lo descrito por (Pascualvaca et al., 1998); quién demostró, la relación de los déficits en el “cambio de atención” con las deficiencias en la red de la función ejecutiva. Comparativamente, los sujetos del grupo control mostraron que el “cambio de atención” estaba negativamente correlacionado con las proporciones relativas del glutatión en ambos nodos (ver Figura 4.3.2). Por otro lado, recientemente fue demostrado, que las deficiencias de la red ejecutiva en los sujetos con TEA se originan en los lóbulos centrales, siendo uno de sus nodos centrales el ACC (Watanabe & Rees, 2016); lo que sustenta nuestros hallazgos neuroquímicos.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

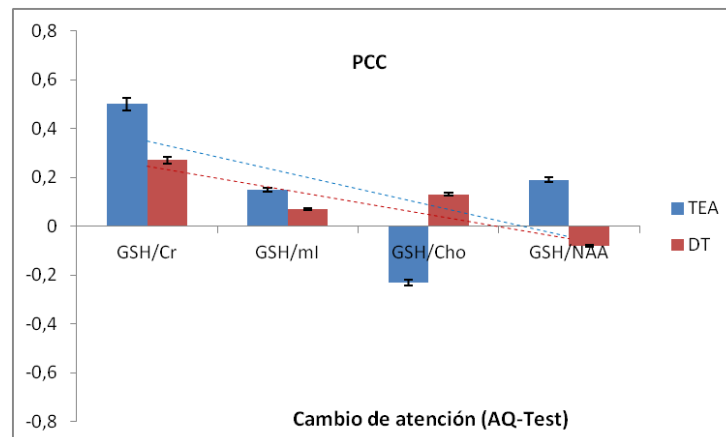


Figura 4.3.2 Correlaciones del ítem del AQ-Test “cambio de atención” y las proporciones relativas del GSH en sujetos del grupo >18 años.

Finalmente, el patrón de correlación observado en sujetos con TEA, mostró la evidencia de la diferencia neurometabólica existente entre los dos nodos ACC y PCC y su relación con la función de las principales redes del cerebro.

4.4 Estudio 4: Validez y fiabilidad del AQ-Test Score (Cuestionario psicométrico del Cociente Autista) en población hispana.

A continuación presentamos los resultados obtenidos al valorar la eficacia de aplicación del AQ-Test en la población participante en los estudios desarrollados en esta Tesis.

La población participante fue dividida en dos grupos, “Casos - Control”. El grupo “casos”, está formado 21 adultos jóvenes, de ambos sexos (Mujeres = 4) y edad media (21.67 ± 4.04) (ver Tabla 4.4.1) y el grupo “control”, por 129 adultos jóvenes, de ambos sexos (Mujeres = 78) y edad media (20.04 ± 2.74). Por comodidad al lector de esta tesis, algunas de las tablas resultantes en este estudio (Tabla 4.4.2 a 4.4.6), están publicadas al final de este apartado. Estos resultados han sido presentados al Congreso Internacional para la Investigación del Autismo (IMFAR 2015).

Tabla 4.4.1 Datos demográficos de la población de estudio

Grupos	Media en años	SD
CONTROL total (n =129)	20.23	3.54
CONTROL Mujer (n = 78)	19.84	1.94
CONTROL Hombre (n = 51)	19.75	1.71
TEA total (n = 21)	21.67	4.04
TEA Mujer (n = 4)	22.25	1.71
TEA Hombre (n = 17)	21.53	4.45

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Puntuaciones del cuestionario por grupo

A la vista de las puntuaciones del test obtenidas en el grupo de los casos (TEA) destacamos como quedan ubicados en el rango por encima de la media y muy alto. Mientras que el grupo con DT quedó ubicado en el rango de la media o debajo, con algunas excepciones como se puede ver en la (Tabla 4.4.2 y 4.4.3).

- *Análisis Estadístico*

Comenzamos este análisis valorando la normalidad de la distribución de la población.

El examen de asimetría absoluta y curtosis para cada variable, no encontró tendencia en los datos de desviarse de la normalidad, *p valor= 0.0354; $R^2= 0.1296$ para el grupo DT y *p valor= 0.0311; $R^2= 0.0822$ para el grupo TEA (ver Figura 4.4.1), lo que nos sugiere la homogeneidad dentro de los grupos establecidos para este estudio.

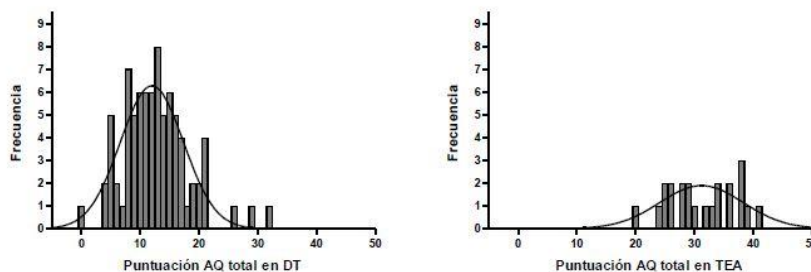


Figura 4.4.1 Frecuencia de la puntuación de AQ total en el grupo TEA y de DT.

Los valores de AQ total fueron analizados separadamente para ambos grupos TEA y DT, donde se observó que sólo el grupo control estaba normalmente distribuido, Kolmogorov-Smirnov $P > 0.10$ y $**P = 0.007$ respectivamente (ver Figura 4.4.2).

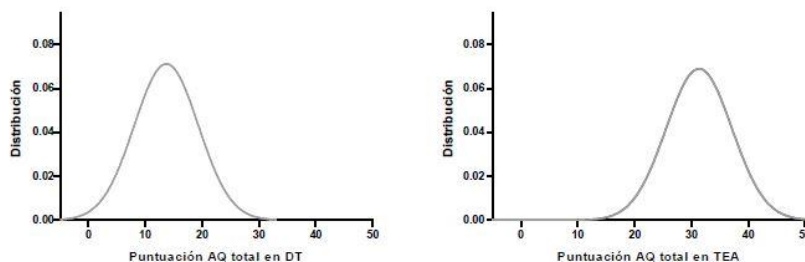


Figura 4.4.2 Distribución de la puntuación AQ total en el grupo TEA y DT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Poder de discriminación del AQ-Test en cada grupo (TEA) y controles (DT)

La distribución de los sujetos dentro de los grupos mostró una diferencia muy significativa $**p = 0.006$ entre grupo, bajo una aproximación Gaussiana, $R^2 = 0.9955$ para DT y $R^2 = 0.9859$ para TEA revelando el poder de discriminación del test en nuestra población.

Los individuos del grupo DT mostraron un valor medio de AQ total bajo $M=13.00$ ($SD=7.07$), comparado con el valor medio de AQ total de los individuos del grupo TEA $M=31.32$ ($SD=5.74$). Así mismo, las diferencias de las medias del AQ total entre los grupos TEA y DT resultaron ser muy significativas (ver Figura 4.4.3) cuando aplicamos el estadístico de Mann-Whitney $*p < 0.0001$

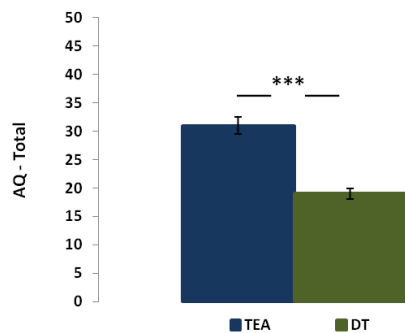


Figura 4.4.3 Diferencia de las medias de las puntuaciones de AQ total entre grupos TEA y DT. Mann-Whitney test. $***p < 0.0001$.

- Puntuación de las subescalas de AQ-Test en cada grupo TEA y DT

Al comparar las medias de las subescalas de AQ total (ver Tabla 4.4.2) del grupo TEA con el grupo DT, mostraron que son significativamente diferentes entre grupos a excepción de la atención al detalle (ver Figura 4.4.4).

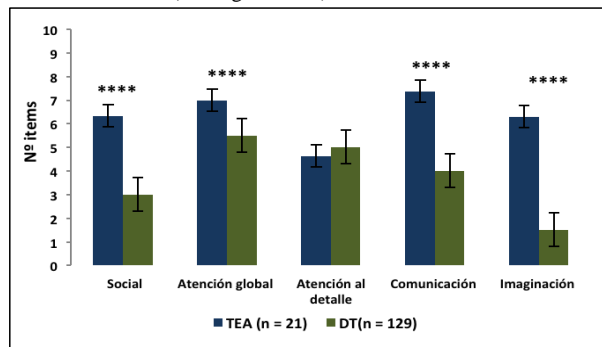


Figura 4.4.4 Comparación de los valores medios de la puntuación de cada subescala entre TEA y DT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

• Poder de discriminación de AQ diferenciado por sexo

La distribución de la puntuación de AQ total obtenida en el grupo control DT, mostró que la diferencia entre hombres y mujeres no llega a ser significativa, mostrando una aproximación Gaussiana, $R^2 = 0.9999$ para DT (Mujeres) y $R^2 = 0.9995$ para DT (Hombres).

Contrariamente, la puntuación de las subescalas de AQ mostraron diferencias entre hombres y mujeres (ver Tabla 4.4.3) dentro de cada grupo, lo que nos sugiere su poder de discriminación relacionado al género. Así mismo, las diferencias de las medias fueron significativas entre los grupos TEA y DT en todas las características menos, en atención al detalle, como se demuestra gráficamente (ver Figura 4.4.5).

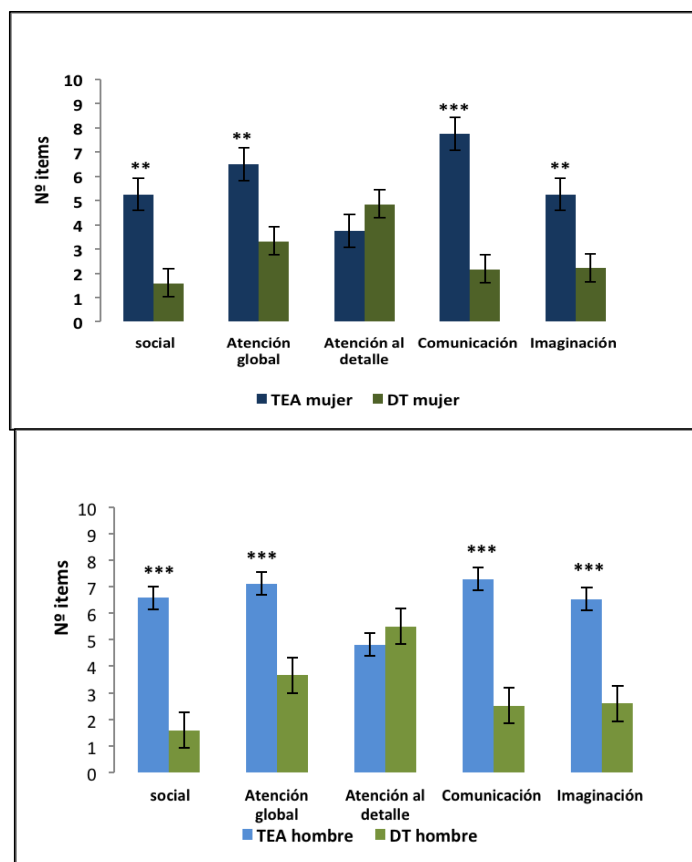


Figura 4.4.5 Diferencia de las medias de las subescalas de AQ entre TEA y DT, en los grupos por sexo.
 *** $p < 0.0001$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Los resultados obtenidos para las mujeres al comparar las puntuaciones de AQ total de TEA (28.50 ± 3.70) con DT (14.15 ± 4.88), son significativamente diferentes $***P = 0.0005$, así como para los hombres TEA (32.47 ± 6.10) al compararlos con los DT (15.86 ± 6.19) $P < 0.0001$ (ver Figura 4.4.6)

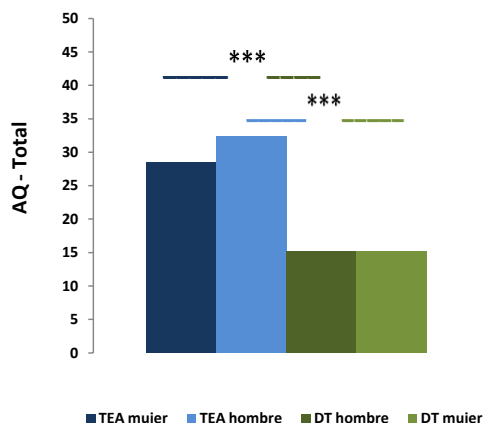


Figura 4.4.6 Diferencias por sexo de medias de las puntuaciones totales de AQ entre los grupos.

- *Fiabilidad del test AQ*

El análisis de la confiabilidad del test, se realizó aplicando el coeficiente de confiabilidad *Alfa de Cronbach* (Cronbach, 1951; Martínez Carazo, 2011; Oviedo & Campo-Arias, 2005) que es actualmente el más utilizado.

En cuanto a la fiabilidad, los resultados obtenidos con el coeficiente α de Cronbach nos indicaron la homogeneidad de los ítems, es decir, que existe una gran consistencia interna, por ello podemos suponer que las respuestas están relacionadas con lo que los ítems expresan o son indicadores del rasgo. Las consistencias internas para el grupo TEA y el grupo DT, por separado, oscilaron entre los valores aceptables de 0.9 y 1.0

La Tabla 4.4.7 muestra el resumen de los valores de la media, desviación estándar y *Alfa de Cronbach* tanto del AQ total como los de cada subescala.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.4.7 Coeficiente de confiabilidad Alfa de Cronbach aplicado a la validez del test aplicado en la población participante de los estudios en esta tesis.

AQ	Control (n = 129)		TEA (n = 21)	
	M ± SD	α Cronbach (z)	M ± SD	α Cronbach (z)
Total (50 ítems)	19 ± 7.07	1.00	31.32 ± 5.74	1.00
Habilidades sociales (10 ítems)	3 ± 2.83	0.99	6.33 ± 2.54	0.99
Atención global (10 ítems)	5.5 ± 2.12	0.99	7.00 ± 1.41	0.99
Atención al detalle (10 ítems)	5 ± 2.83	0.99	4.62 ± 1.91	0.99
Comunicación (10 ítems)	4 ± 1.41	0.99	7.38 ± 1.75	0.99
Imaginación (10 ítems)	1.5 ± 0.71	0.93	6.29 ± 1.82	0.99

- *Validez referida al criterio del test*

En este caso uno de los objetivos fundamentales del trabajo consistió en estudiar el grado en que las puntuaciones totales en el cuestionario AQ-Test diferenciaban a los dos grupos diagnósticos que conforman la muestra principal. El correspondiente t test, donde la variable independiente es el grupo diagnóstico y la variable dependiente las puntuaciones del cuestionario mostró una diferencia muy significativa entre los grupos TEA y DT (****p < 0.0001).

Algunos resultados interesantes fueron: a) los dos grupos de la muestra principal diferenciados por sexo, obtuvieron puntuaciones medias significativamente diferentes, b) Los sujetos con diagnóstico de TEA obtuvieron siempre las medias de las puntuaciones significativamente más altas en cada subescala, menos en las puntuaciones de la subescala “atención al detalle” respecto al grupo DT donde no consiguieron diferencias significativas y por el contrario las medias fueron más bajas. Este hecho nos sugirió una de las características más distintivas en TEA, nos referimos al “ensimismamiento” que muestran al observar un objeto.

- *Punto de corte del test AQ*

En el contexto de diagnóstico clínico, nos interesó estudiar el grado en que las puntuaciones del cuestionario sirven para clasificar de forma fiable a una persona dentro o fuera del Trastorno del Espectro de Autismo estableciendo una determinada puntuación como punto de corte, de tal manera que si la puntuación de una persona supera dicho punto de corte la clasificamos en el grupo con TEA, mientras que si se encuentra por debajo de dicho punto de corte concluimos que no tiene dicho trastorno.

El Punto de corte recomendado en el diseño original de este test (S. Baron-Cohen et al., 2001), fue de “32” pero, este resultado solamente representó el 47% de los sujetos con una puntuación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

AQ > 32 atribuible precisamente a la variabilidad de las características en la población dentro del espectro de autismo.

- *Especificidad – sensibilidad del Test*

El análisis de la curva ROC se muestra en la (Tabla 4.4.8) al final de este estudio, donde se determinó la exactitud diagnóstica del AQ-Test, y nos permitió fijar el punto de corte dentro de la escala de puntuación, en el que se alcanzó una especificidad y sensibilidad > 90% en el rango entre (22 y 24) respectivamente (ver Figura 4.4.7) dentro de la población estudiada, fijando así el nuevo punto de corte para nuestra población. Sin embargo, en la etapa de cribado argumentamos que la sensibilidad debe destacarse sobre la especificidad a fin de asegurar que las personas con TEA no son eliminadas accidentalmente.

En este caso parece que una puntuación de corte inferior puede de hecho ser más útil, con el fin de maximizar la sensibilidad más allá del 90%, lo que nos hace sugerir que el instrumento actual puede tener una validez diagnóstica excelente (Tabla 4.4.8).

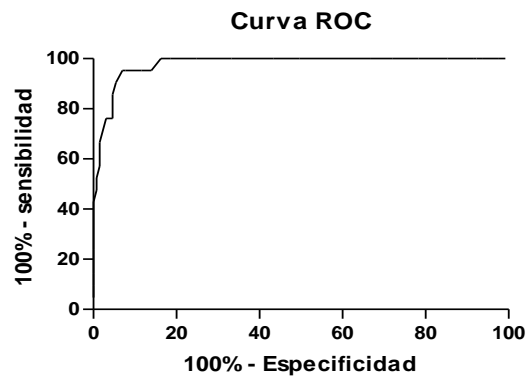


Figura 4.4.7 Gráfico de la Curva ROC del AQ-Test como herramienta diagnóstica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

TABLAS

Tabla 4.4.2 Puntuación del Cociente de Autismo (AQ) en el grupo con TEA diferenciados por sexo y edad, (n =21)

Cociente Autista AQ en grupo TEA						
Nº	Sexo	Edad	Bajo (0-10)	Media (11-22)	Sobremedia (23-31)	Muy alto (32-50)
1	M	23			28	
2	H	28			28	
3	H	22			25	
4	M	20			29	
5	H	27			26	
6	H	22			30	
7	H	25		20		
8	H	26				34
9	M	24				33
10	H	26				32
11	H	25				38
12	H	22			25	
13	H	19				38
14	H	20			26	
15	H	21				39
16	H	17				41
17	M	22			24	
18	H	16				36
19	H	20			29	
20	H	11				34
21	H	19				36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.4.3 Puntuación del Cociente de Autismo (AQ) en el grupo DT diferenciados por sexo y edad, (n =129).

Cociente Autista AQ en grupo DT						
Nº	Sexo	Edad	Bajo (0-10)	Media (11-22)	Sobre media 23-31	Muy alto 32-50
1	V	19		14		
2	V	21		14		
3	V	19				33
4	M	19		17		
5	M	23	10			
6	M	19		12		
7	M	19		14		
8	M	19		16		
9	M	19		11		
10	M	19		15		
11	M	22		14		
12	M	19		16		
13	V	19		18		
14	M	19	6			
15	V	19	6			
16	V	21				30
17	M	19		11		
18	M	19	1			
19	M	19	6			
20	V	19		13		
21	V	18		14		
22	M	18		12		
23	M	17		12		
24	M	18		17		
25	V	18		18		
26	V	20		18		
27	V	21	5			
28	M	20	6			
29	V	20	10			
30	M	20		19		
31	M	21	9			
32	M	21		20		
33	M	22	7			
34	V	22		11		
35	M	22		13		
36	M	22		15		
37	V	22		21		
38	V	22		22		
39	M	18	6			
40	M	18	9			
41	V	18	5			
42	V	23	7			
43	V	19	9			
44	M	19	9			
45	M	18		11		

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Cociente Autista AQ en grupo DT						
Nº	Sexo	Edad	Bajo (0-10)	Media (11-22)	Sobre media 23-31	Muy alto 32-50
46	M	20		12		
47	V	19		13		
48	M	20		13		
49	V	19		13		
50	M	19		14		
51	M	19		15		
52	M	19		16		
53	M	18		20		
54	V	21		22		
55	V	19			27	
56	V	20	9			
57	V	19		14		
58	V	19		15		
59	V	25		16		
60	M	19		16		
61	M	18		17		
62	V	19	10			
63	M	22	10			
64	M	24		15		
65	M	20		11		
66	M	19		22		
67	M	23	8			
68	M	22		11		
69	M	21	10			
70	V	18		17		
71	M	20		12		
72	M	20		17		
73	V	18		14		
74	V	18		16		
75	M	18		22		
76	M	18	9			
77	M	19		13		
78	M	19		12		
79	M	28		21		
80	M	21	9			
81	M	20		18		
82	V	19		20		
83	V	20			27	
84	V	21		13		
85	V	19		13		
86	V	18		17		
87	V	20		11		
88	V	18		15		
89	V	22		13		
90	V	21			28	
91	M	19		18		
92	M	19		14		
93	M	20	10			
94	V	18		21		
95	V	20		11		
96	M	25		14		
97	M	24		17		
98	V	23		17		
99	M	23		17		

161

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Cociente Autista AQ en grupo DT						
Nº	Sexo	Edad	Bajo (0-10)	Media (11-22)	Sobre media 23-31	Muy alto 32-50
100	M	26		16		
101	V	21		14		
102	V	22	10			
103	M	22		16		
104	M	22		17		
105	M	22		16		
106	M	21		19		
107	M	21		22		
108	M	21		12		
109	M	22	9			
110	M	21		14		
111	M	24		15		
112	V	22		13		
113	V	18		18		
114	V	22		16		
115	V	20			25	
116	V	20		18		
117	M	19	10			
118	V	19		16		
119	M	21		15		
120	M	22			24	
121	M	19		17		
122	M	19		16		
123	M	19			28	
124	M	24			23	
125	M	20		16		
126	V	19		19		
127	M	20	10			
128	M	21		18		
129	M	24			24	

Tabla 4.4.4 Valores medios de las puntuaciones en las diferentes subescalas de AQ en el grupo TEA y DT

Subescalas AQ	TEA (n = 21)	DT (n = 129)
Habilidades sociales (10 ítems)	6,33	3
Atención global (10 ítems)	7,00	5,5
Atención al detalle (10 ítems)	4,62	5
Comunicación (10 ítems)	7,38	4
Imaginación (10 ítems)	6,29	1,5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.4.5 Media de las puntuaciones de las diferentes subescalas de AQ para mujeres y hombres en el grupo TEA y DT.

Subescalas AQ	TEA mujer	TEA hombre	DT mujer	DT hombre
Habilidades sociales (10 ítems)	5,25	6,59	1,59	1,59
Atención global (10 ítems)	6,50	7,12	3,32	3,67
Atención al detalle (10 ítems)	3,75	4,82	4,85	5,51
Comunicación (10 ítems)	7,75	7,29	2,18	2,51
Imaginación (10 ítems)	5,25	6,53	2,22	2,59

Tabla 4.4.6 Comparación de la Media de las puntuaciones de las diferentes subescalas de AQ para mujeres y hombres en el grupo TEA y DT.

Subescalas AQ	TEA hombre	DT hombre
Habilidades sociales (10 ítems)	6,59	1,59
Atención global (10 ítems)	7,12	3,67
Atención al detalle (10 ítems)	4,82	5,51
Comunicación (10 ítems)	7,29	2,51
Imaginación (10 ítems)	6,53	2,59
	TEA mujer	DT mujer
Habilidades sociales (10 ítems)	5,25	1,59
Atención global (10 ítems)	6,50	3,32
Atención al detalle (10 ítems)	3,75	4,85
Comunicación (10 ítems)	7,75	2,18
Imaginación (10 ítems)	5,25	2,22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 4.4.8 Informe detallado de las estadísticas de diagnóstico para el cociente de autismo AQ-Test Score, y capacidad discriminativas de las puntuaciones de corte.

Punto de corte Cut-Off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
1	100	0
2	100	0
3	100	0.8
5	100	2.3
6	100	6.2
7	100	7.7
8	100	8.7
9	100	14.7
10	100	21.7
11	100	27.9
12	100	33.3
13	100	41.0
14	100	50.3
15	100	56.5
16	100	66.6
17	100	75.1
18	100	81.4
19	100	83.7
20	95.2	86.0
21	95.2	88.3
22	95.2	92.2
23	95.2	93.0
24	90.5	94.5
25	85.7	95.4
26	76.9	95.4
27	76.2	96.9
28	66.7	98.5
29	57.1	98.5
31	52.4	99.2
32	47.6	99.2
33	42.9	100
35	33.3	100
37	23.8	100
38	14.2	100
39	9.5	100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

40	4.7	100
41	0	100
42	0	100
43	0	100
44	0	100
45	0	100
46	0	100
47	0	100
48	0	100
49	0	100
50	0	100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CAPITULO 5

166

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

DISCUSIÓN GENERAL

Hallazgos e Implicaciones

5.1 Establecimiento de la ¹H-ERM como técnica diagnóstica en TEA

Tomando como base la hipótesis, del expansivo aumento del tamaño del cerebro en niños con TEA (Courchesne et al., 2003), y que se ha visto relacionado con una disminución transitoria del NAA en la niñez, pero no en la edad adulta, nos atrevimos a utilizar la espectroscopia del protón debido al auge que ha tenido en los últimos años tanto en la investigación, como en el diagnóstico clínico y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas (Esquizofrenia, trastorno Bipolar, etc.) y neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, y Huntington). Además, se ha visto que una disminución del pico del espectro de NAA en una área específica del cerebro, puede estar presente en ausencia de anomalías de la MRI_3D (Connelly et al., 1998; Hetherington et al., 2002), dejando un precedente importante de la utilidad de la espectroscopia en el estudio de los TEA.

La puesta a punto de la técnica ¹H-ERM, fue necesaria para ser utilizada en los estudios desarrollados en esta tesis, con la finalidad de ser implementada a posteriori, como método diagnóstico precoz en TEA. Debido a la gran variabilidad de resultados, que respaldan esta técnica como eficaz y fiable en la práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de múltiples patologías que van desde la isquemia cerebral hasta la diferenciación de tumores.

Los ensayos desarrollados, nos permitieron decidir cuál era el mejor TE y TR para obtener unos espectros de calidad (alta señal/ruido). Para ello, fue modificado el enfoque convencional de emplear unos TE= 270 y 135ms utilizados en clínica, donde los principales metabolitos observados son: N-Acetil aspartato, colina, creatina, lactato y glicina, por el empleo de un TE = 23 ms mucho más corto y un TR= 1070, lo que nos permitió observar metabolitos adicionales como el glutamato, glutamina, glutatión y mioinositol. Estos metabolitos pueden ser utilizados como biomarcadores de la densidad, función y homeostasis neuronal y axonal con el pico de la señal del N-Acetil-aspartato y como biomarcador glial con el pico de la señal del mioinositol. Además, otro biomarcador importante es el glutatión, el cual ha sido descrito últimamente como responsable en el daño mitocondrial.

167

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Un hito importante en esta tesis, lo constituye el hallazgo de la desregulación metabólica del N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG), reportada en el ACC y el PCC, que justificaría el hipofuncionamiento de las redes de saliencia, la DMN, y las redes fronto temporal, visual y motora reportados en estudios anteriores (Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013); confirmando las diferencias funcionales y neuroquímicas, existentes entre ACC y PCC en TEA. Por otro lado, estudios más recientes de espectroscopia, han sugerido que los cambios dinámicos de la concentración de N-acetil-aspartato (NAA) uno de los precursores del NAAG en las neuronas, indican que los niveles de NAA pueden reflejar una disfunción neuronal, más que una pérdida de éstas (Govindaraju et al., 2000), marcando la diferencia entre TEA y las enfermedades neurodegenerativas, lo que apoyaría nuestros resultados.

Aunque, los resultados de espectroscopia obtenidos en el PCC son difícil de contrastar con otros autores, debido a que la bibliografía científica en TEA carece de datos obtenidos mediante esta técnica, en la corteza del cíngulo posterior, según el estudio de metanálisis que referenciamos a continuación (Aoki, Kasai, et al., 2012). Sin embargo, la desregulación funcional de los nodos ACC y PCC, componentes centrales de las redes fundamentales del procesamiento en el cerebro humano (es decir la SAN y la DMN descritos por *Doyle-Thomas et al., 2015*, como la causa principal del deterioro cognitivo-social en TEA), apoyan la desregulación metabólica entre ACC y PCC descrita en esta tesis, como una posible explicación etiológica del TEA.

Otros autores, han demostrado que el PCC exhibe una complejidad dendrítica muy por debajo de la presente en el ACC (Schüz & Miller, 2003), lo que explicaría las diferencias metabólicas existentes entre las dos regiones en TEA. Sugiriendo, que este hallazgo, es un importante aporte a la etiología de TEA; que demuestra la actividad metabólica en PCC vinculada al funcionamiento de la red por defecto.

Los metabolitos utilizados como marcadores según su función dentro del sistema nervioso central es decir, 1) NAA, marcador neuronal y 2) Cr, Cho y mI como indicadores de la formación de ATP, integridad de la membrana celular (Turnover) y, transducción de señales celulares, útil en la evaluación de la maduración cerebral respectivamente, describieron el patrón metabólico hallado en los sujetos con TEA revelando, la actividad neuroquímica entre los nodos ACC y PCC de la SAN y la DMN.

Aunque el aumento de la proporción NAA/Cr en PCC, no ha sido reportado antes en personas con TEA, esta región ha sido muy estudiada con espectroscopia RM en la enfermedad de Alzheimer donde, en estadios tempranos se ha visto que, la proporción NAA/Cr está significativamente disminuida (Hattori, Abe, Sakoda, & Sawada, 2002), contrariamente a nuestros resultados en los grupos AQ2 y AQ4.

168

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

5.2 Desregulación de glutamato en TEA

El aumento significativo de la concentración de glutamato en el ACC, en personas adultas con TEA descrito en nuestro estudio, está en consonancia con los resultados de estudios anteriores (ver Tabla 5.1.2.1). Se sabe que, la excitotoxicidad inducida por una desregulación de glutamato en el cerebro, contribuye a un gran número de trastornos como la isquemia, epilepsia, traumatismos craneoencefálicos, demencia asociada al sida y a la aparición de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Hynd et al., 2004), de Huntington (Estrada-Sánchez et al., 2009), de Parkinson (Caudle & Zhang, 2009), entre otras (Young et al., 2010). Sin embargo, no ha sido el caso con TEA, a pesar de que diferentes estudios previos han descrito una desregulación de glutamato en ACC (Tabla 5.1.2.1).

Tabla 5.1.2.1 Resumen de resultados previos en espectroscopia RM en TEA y sus autores.

Estudio	Muestra	Nº TEA/DT	Métodos	Región	Hallazgo
(Bernardi et al., 2011)	Adultos alto funcionamiento	14/14	3T	Der. ACC	Glx ↓
(Bejjani et al., 2012)	Niños	8/10	1.5T PRESS	pACC	Glx ↑
(Joshi et al., 2013)	Adolescentes varones edad (12-17) años	7/7	4T	ACC	Glu ↑
(Tebartz van Elst et al., 2014)	Adultos alto funcionamiento	14/29	3T	ACC	Glu ↓

Nota: T, Tesla; CSI, Imagen por desplazamiento químico; Der, Derecho; PRESS, Secuencia de pulsos, ACC, Corteza anterior del cíngulo; pACC, Pregenua corteza anterior del cíngulo; Glx, Glutamato+glutamina; Glu, Glutamato.

Como se dijo anteriormente, el aumento de glutamato está relacionado con la toxicidad en el cerebro (Parsons, Danysz, & Quack, 1998), y su exceso puede tener consecuencias patológicas, debidas a la desregulación en las concentraciones de Ca^{2+} intracelular. Además, existe un delicado equilibrio entre los mecanismos que permiten la entrada de Ca^{2+} fisiológica y aquellos que limitan el exceso intracelular para evitar los procesos neurodegenerativos y que el desequilibrio entre ambos puede determinar la pérdida de la viabilidad neuronal (Foster, 2007).

El resultado de nuestro estudio sugiere, que este aumento en los niveles de glutamato en ACC, podría estar implicado en las causas de los trastornos dentro del espectro de autismo. Si bien, por un lado el glutamato junto a la glutamina, están en estrecho equilibrio metabólico donde la glutamina es transformada en glutamato por la glutamina sintetasa o glutaminasa en las vesículas de almacenamiento de las neuronas presinápticas; las cuales migran hacia la membrana celular y por un proceso de exocitosis el glutamato es excretado a la hendidura

169

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

sináptica a través de las diferentes rutas de la *neurotransmisión glutamatergica* (recaptación glial, recaptación presináptica, agonismo AMPA, agonismo NMDA, agonismo de los receptores Kainato y Quisqualato, y el agonismo metabotrópico activando el segundo mensajero cAMP) (ver Figura 5.1.2.1).

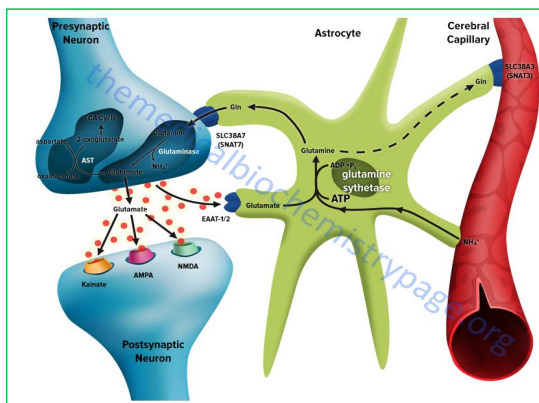


Figura 5.1.2.1 Ciclo del glutamato-glutamina en el cerebro (fuente: <http://themedicalbiochemistrypage.org/>)

Por otro lado, los efectos neurotóxicos del glutamato han sido asociados fundamentalmente a la excesiva activación de los denominados receptores NMDA (ver Figura 5.1.2.2), puesto que son los más permeables a Ca^{2+} , y actúan de forma cooperativa con los receptores de tipo AMPA-Kainato, fundamentalmente permeables a sodio (Salińska, Danysz, & Lazarewicz, 2005).

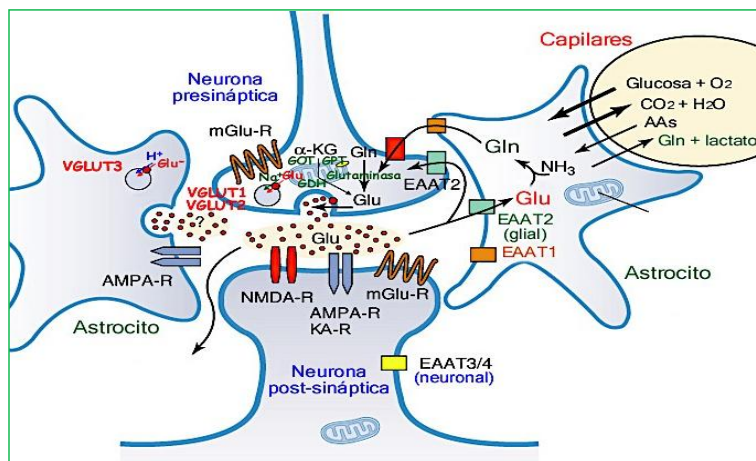


Figura 5.1.2.2 Vías de exocitosis y recaptación del glutamato en el SNC en mamíferos (fuente: UCM. Grupo Neurobiología Molecular <http://pendientedemigracion.ucm.es/>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

También se ha descrito, que la reducción de la expresión de alguno de los transportadores axolemales para glutamato, dependiente de Na^+/K^+ (García-López, 1999), produce un aumento significativo de la concentración extracelular de glutamato (Medina-Ceja, Guerrero-Cazares, Canales-Aguirre, Morales-Villagrán, & Feria-Velasco, 2007) sugiriendo otra explicación al aumento de este metabolito en TEA.

Tomando en cuenta lo dicho anteriormente, es importante, para acercarnos a una explicación certera de la posible causa de este aumento de glutamato en el ACC de las personas con TEA, considerar la multiplicidad de concentraciones de este neurotransmisor según su ubicación en el tejido cerebral (ver Tabla 5.1.2.2) así como, las diferentes rutas metabólicas que recorre dentro de la neurotransmisión glutamatérgica (Medina Marín & Escobar, 2002).

Tabla 5.1.2.2 Concentraciones de glutamato en condiciones de reposo.

CONCENTRACIÓN DE GLUTAMATO	UBICACIÓN
600 - 1 μmol	Espacio extracelular
10 mmoles	Citoplasma presináptico
100 mmoles	Vesículas de almacenamiento
Concentración Sodio dependiente	Gradiente espacio extracelular/ espacio presináptico
Bomba ATPasa	Gradiente vesículas de almacenamiento/ Citoplasma celular

El ACC desempeña un papel importante en el cambio de “la atención”, durante la operación de la memoria de trabajo²⁰ (Papazian, Alfonso, & Luzondo, 2006) además de ser parte de la DMN, que relaciona la corteza anterior con la corteza posterior del cíngulo (M. E. Raichle et al., 2001) por lo que, a la luz de la investigación descrita arriba, nos atrevemos a sugerir que un desequilibrio de la neurotransmisión glutamatérgica afectaría de forma negativa el regular funcionamiento de la DMN en las personas con TEA.

5.3 Desregulación del metabolismo N-Acetil-aspartil-glutamato en TEA

Otro de nuestros hallazgos, fue una aparente desregulación en el metabolismo el NAAG que a su vez, está estrechamente vinculado al equilibrio de glutamato en la ruta glutamatérgica en el

²⁰ Baddeley describe la memoria de trabajo (MT) como un mecanismo de almacenamiento temporal que permite retener algunos datos de información en la mente, compararlos, contrastarlos, o en su lugar, relacionarlos entre sí. Se responsabiliza del almacenamiento a corto plazo, a la vez que manipula la información necesaria para los procesos cognitivos de alta complejidad, mediante nuevas reorganizaciones cognitivas cada vez de mayor amplitud Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

cerebro humano (Baslow, 2000, 2010). Sin embargo, aunque el desequilibrio del metabolismo del NAAG ha sido descrito en una gran variedad de trastornos neurosiquiátricos y neuropatológicos (Bergeron, Coyle, Tsai, & Greene, 2005; Tsai, 1995) no se ha descrito en los trastornos del espectro de autismo, por lo que este hallazgo representaría un hito importante en la etiología del TEA.

La ruta metabólica que sigue este neuropéptido en las células nerviosas se divide en dos procesos conjugados, el catabolismo y el anabolismo. Donde, la reacción catabólica libera energía, que a su vez, es utilizada por la reacción anabólica para recomponer los enlaces químicos para formar la proteína. Ambos procesos están acoplados puesto que uno depende del otro. El NAAG es liberado al espacio extracelular sinápticamente, donde es inactivado por las dos peptidasas localizadas en la célula glial (ver Figura 5.1.3.2) llamadas glutamato carboxipeptidasa II y III (GCPII, GCPIII) (Zhou, Neale, Pomper, & Kozikowski, 2005), y recaptado por la neurona post sináptica a través del receptor NMDA.

En resumen, el aumento en la concentración de glutamato en el ACC de los sujetos con TEA, nos indicaría que la desregulación del equilibrio del NAAG estaría mayoritariamente dirigida por la ruta “2” sugiriendo una hiperfunción del receptor mGlu_{2/3}, así como la hipofunción de los receptores GCPII y GCPIII en la ruta “1”. Contrariamente en el PCC, la acumulación de NAAG nos indica que este neuropéptido se podría estar acumulando por la hipofunción de GCPII y GCPIII en la ruta “1” y que explicaría metabólicamente la disfunción tanto de la red de saliencia como de la DMN en las personas con TEA.

Este neuropéptido además de ser la causa de la hipoconectividad entre las principales redes, nos muestra una diana farmacológica muy atractiva para futuras investigaciones, considerada anteriormente por los estudios realizados por Jessen y sus colaboradores, que sugieren la determinación de la concentración de NAAG como crucial para lograr una mayor comprensión de la disfunción glutamatérgica y para la evaluación de los modos de acción de nuevos fármacos (Jessen et al., 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

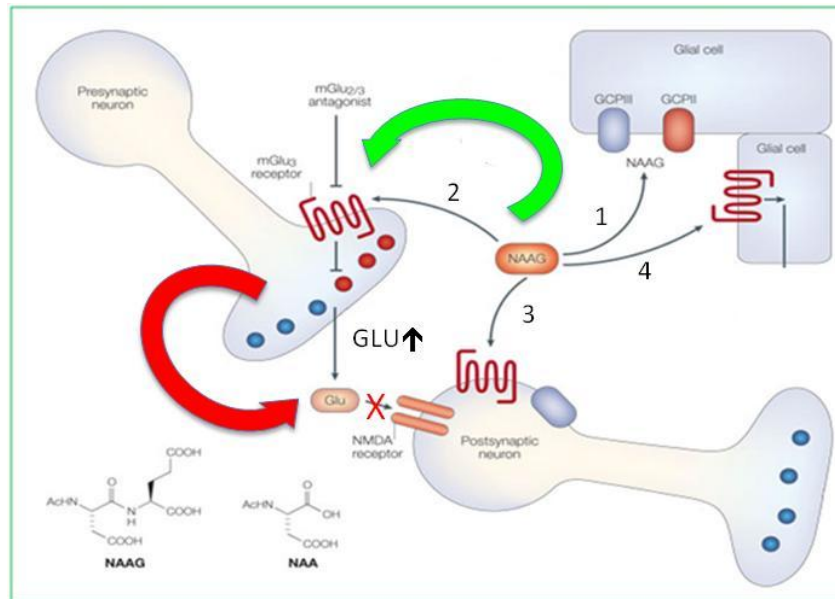


Figura 5.1.3.2 Mecanismo de acción de NAAG en la terminal pre y post sináptica. Modificado de (Zhou et al., 2005).

En base a la referencia anterior, y ante el hallazgo reportado en nuestros estudios de la disminución significativa de la concentración de NAAG en el ACC y una aumento significativo en PCC en TEA, podemos sugerir la desregulación del NAAG y en consecuencia de toda su ruta metabólica, (es decir, todo lo que ella conlleva, ya que están involucrados el aminoácido NAA, el neurotransmisor excitatorio-inhibitorio Glu, y el neuropéptido-neuromodulador NAAG, además de las enzimas), como la causa principal del desequilibrio neuroquímico que sustentaría la etiología de los trastornos del espectro de autismo.

5.4 Desregulación del metabolismo redox del glutatión en TEA

La disminución significativa de GSH en ACC y PCC, mostrado en nuestros resultados en el grupo AQ3, están en concordancia con los estudios de espectroscopia de resonancia magnética en esquizofrenia, donde han mostrado por un lado, una disminución significativa de GSH en el fluido cerebrospinal y por otro lado, una disminución del 50% en la corteza frontal (Raffa et al., 2009). Cabe destacar, que en un principio, la esquizofrenia fue considerada una de las comorbilidades en el autismo (DSM-I y DSM-II).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Interesantemente, el glutatión es considerado una neurohormona - neuromodulador, porque posee características que le confieren esta propiedad. Entre ellas están que, ha sido detectado en el espacio extracelular; su liberación se estimula en cortes cerebrales; se une específicamente a receptores extracelulares que generan cascadas de señalización en astrocitos; promueve la inducción de corrientes de sodio en la neocorteza y por último, se une a la γ - glutamil-cisteína produciendo cisteína y 5-oxoprolina, ésta última es convertida en glutamato vía la enzima 5-oxoprolinasa (Janaky et al., 1999), lo que nos hizo sugerir que este neuromodulador podría estar influenciando el aumento de glutamato detectado en ACC en TEA (ver Figura 5.1.3.3).

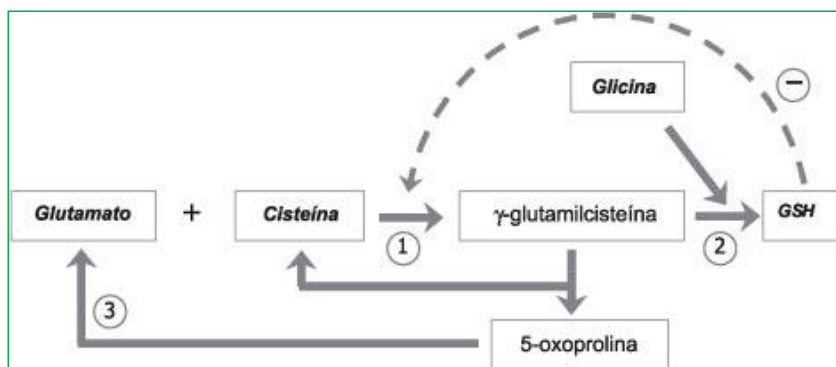


Figura 5.1.3.3 Etapas de la síntesis metabólica de GSH.

Por otro lado, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación se han señalado como causas determinantes en la aparición de TEA (Rossignol & Frye, 2014), como se puede observar en el resumen de los hallazgos de investigación reseñados en la siguiente (Tabla 5.1.4.1), y que están directamente asociados al GSH (Heales et al., 2004). Por tanto, un desequilibrio en los niveles de GSH en los nodos ACC y PCC, podría contribuir a la disminución de defensas antioxidantes y por lo tanto incrementar la susceptibilidad de los astrocitos, generando una deficiente defensa glial (Rossignol & Frye, 2014), con el consecuente daño neuronal existente en TEA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tabla 5.1.4.1 Resumen de las investigaciones de alteraciones de GSH – GSSG en TEA.

Autor	Tipo de estudio	Marcadores del estrés oxidativo
(James et al., 2004; James et al., 2006)	Caso-control	GSH ↓, GSSG ↑, GSH/GSSG ↓
(James et al., 2009)	Células linfoblastoides de niños con TEA	Reserva de GSH mitocondrial ↓
(Bowers et al., 2011)	Genético en niños Con TEA	GLRX3
(Adams et al., 2011)	Niños (5-16 años) Ingesta de suplementos de vitaminas y minerales	GSH ↓
(Rose et al., 2012)	Caso-control adultos	GSH ↓, GSH/GSSG ↓

Conscientes de que la técnica de ¹H-MRS cuenta con una diversidad de parámetros (TE, TR), como una de sus desventajas a la hora de confirmar resultados científicos; sin embargo, nos ha permitido estudiar un área muy importante a nivel cognitivo (social-emocional) (Crossman & Neary, 2002; Papez, 1937; Marcus E Raichle, 2010; M. E. Raichle et al., 2001) nos referimos a la corteza posterior del cíngulo. Nuestros estudios metabólicos en el PCC pueden ser contrastados con los estudios de fMRI, que demuestran que la corteza del cíngulo posterior presenta anomalías funcionales (Chiu et al., 2008; Leech et al., 2012; Leech & Sharp, 2014; Oblak, Rosene, Kemper, Bauman, & Blatt, 2011; Vogt, Rosene, & Pandya, 1979) en personas con TEA. Enfatizando, en la importancia de nuestros hallazgos que sugieren una vía metabólica hasta ahora desconocida en la que sería muy beneficioso profundizar.

Aunque, la señal de estos metabolitos es inherentemente baja, y requiere muchos promedios y campos de visión extremadamente limitados. Sin embargo, la obtención de los espectros de los metabolitos específicos es de gran relevancia para entender las alteraciones químicas que se suceden en el amplio espectro de autismo.

5.5 El procesamiento visual en los Trastornos del Espectro de Autismo como marcador asociado a la red atencional posterior en TEA.

La relación del sistema límbico, con las fuertes respuestas emocionales evocadas durante el desarrollo de las tareas de contacto visual en las personas con TEA, ha sido descrita anteriormente en estudios de resonancia magnética funcional por (Kawashima et al., 1999), así como la responsabilidad de la corteza del cíngulo posterior en la percepción y direccionalidad de la mirada, que respaldan los resultados neurometabólicos de nuestro estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565 Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA Fecha 2017/06/30 20:00:26
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

ERNESTO PEREDA DE PABLO 2017/07/18 14:28:28
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Lo que nos hace sugerir la hipótesis de que el sistema visual en TEA se encuentra afectado por una desregulación en el metabolismo del NAAG intrínseco del PCC, fundamentalmente influenciado por el aumento de los niveles de este péptido en los sujetos pertenecientes al grupo AQ3 y la disminución del nivel en los grupos AQ2 y AQ4. A la luz de los resultados obtenidos en nuestro estudio con “Eye tracking”, tenemos que decir que, aun cuando lucen prometedores, queda un largo camino de investigación por recorrer antes de reconocer este nuevo sistema, como una alternativa novedosa y económica para el diagnóstico precoz de personas dentro del espectro de autismo.

5.6 Validación del AQ-Test Score (cuestionario psicométrico del Cociente Autista) en población hispana.

El AQ-Test Score ha demostrado ser una herramienta valiosa en nuestros estudios en adultos, por lo que consideramos la idoneidad del test en el cribado de la población dado sus excelentes resultados de fiabilidad. Así mismo, el método empleado para estimar la validez de construcción del cuestionario AQ dentro de la población hispana, participante de los estudios desarrollados en esta Tesis fue el de los estudios relacionados con los criterios, que implican la diferenciación de grupos, donde pretendidamente, se evaluó la capacidad del cuestionario para poder diferenciar dos o más grupos así como, los cocientes de validez, ya que, el cuestionario se aplicó a un grupo de sujetos en los que se estudian criterios relacionados con el constructo teórico del mismo.

Con la aplicación de este cuestionario a la población de estudio, cumplimos con un procedimiento estandarizado característico de los test psicométricos mediante el cual se pudo medir las características autistas como un atributo de las personas, con la ayuda del sistema numérico. En nuestros estudios el cuestionario del AQ se utilizó como un instrumento de medición auxiliar, para una mejor toma de decisiones a la hora de diferenciar los sujetos con TEA, reflejando su fiabilidad (consistencia interna) a través del coeficiente de *Alfa de Crombach*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CAPITULO 6

177

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta Tesis se resumen a continuación:

1. En esta tesis se ha validado el cuestionario AQ-Test Score en la población hispana. Se ha demostrado que el AQ-Test es una herramienta valiosa en relación con el cribado de la población dado sus excelentes resultados de fiabilidad. En nuestros estudios el cuestionario del AQ se utilizó como un instrumento de medición auxiliar, para una mejor toma de decisiones a la hora de diferenciar los sujetos con TEA, reflejando su fiabilidad (consistencia interna) a través del coeficiente de Alfa de Crombach.
2. Se ha puesto a punto en esta tesis una técnica de análisis de la mirada basada en el sistema de eye-tracker, con el objeto de utilizar esta herramienta como marcador temprano de TEA. Los resultados obtenidos al aplicar esta metodología nos ha permitido observar cambios en los parámetros fundamentales de la mirada que están relacionados con la severidad de los síntomas dentro del espectro de autismo. Se ha encontrado que en el ACC (que forma parte del sistema atencional anterior) está positivamente correlacionado al estrés oxidativo asociado al glutatión, que es considerado marcador del daño celular.
3. Se ha adaptado y se ha puesto a punto un protocolo de ¹H-ERM de vóxel único en ACC y PCC asociado a LCMoel con el objetivo de hacer un diagnóstico bioquímico del TEA y que pueda ser utilizado como un posible biomarcador de TEA.
4. Se ha encontrado una disminución significativa de la concentración de NAAG en el ACC y un aumento significativo en PCC en sujetos con TEA. Esta desregulación del NAAG y en consecuencia de toda su ruta metabólica, (es decir, todo lo que ella conlleva, ya que están involucrados el aminoácido NAA, el neurotransmisor excitatorio-inhibitorio Glu, y el neuropéptido-neuromodulador NAAG, además de las enzimas), luce como una posible causa del desequilibrio neuroquímico presente en los trastornos del espectro de autismo, que podría ser el origen del hipofuncionamiento de las redes de saliencia, la DMN, y las redes fronto temporal, visual y motora reportados por otros autores, confirmando las diferencias funcionales y neuroquímicas, existentes entre ACC y PCC en TEA.
5. En este trabajo encontramos que las personas con TEA (pertenecientes a los grupos AQ2 y AQ4) presentaban una proporción NAA/Cr alta en PCC, lo que contrasta con los bajos niveles encontrados en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

178

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

6. Se encontró una disminución significativa de GSH en ACC y PCC, mostrado en nuestros resultados en el grupo AQ3, que están en concordancia con los estudios de espectroscopia de resonancia magnética en sujetos con esquizofrenia, donde han mostrado por un lado, una disminución significativa de GSH en el fluido cerebroespinal y por otro lado, una disminución del 50% en la corteza frontal.

7. Este desequilibrio en los niveles de GSH en ACC y PCC, podría contribuir a la disminución de defensas antioxidantes y por lo tanto incrementar la susceptibilidad de los astrocitos, generando una deficiente defensa glial, contribuyendo con el daño neuronal existente en TEA motivado por el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación que se han señalado como causas determinantes en la aparición de TEA.

8. Se encontró un aumento significativo de la concentración de glutamato en el ACC, en personas adultas con TEA. Se sabe que el aumento del glutamato está relacionado con la toxicidad en el cerebro y su exceso puede tener consecuencias patológicas, debidas a la desregulación en las concentraciones de Ca_{2+} intracelular. Esto nos permite conjeturar que este aumento en los niveles de glutamato en ACC, sería una posible causa de los trastornos dentro del espectro de autismo, bien sea por desregulación del Ca_{2+} intracelular o por la neurotoxicidad debida a la excesiva activación de los receptores NMDA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

CONCLUSIONS

The main conclusions of this thesis are summarized below:

1. This thesis has validated the AQ-Test Score questionnaire in the Hispanic population. AQ-Test has been shown to be a valuable tool in population screening given its excellent reliability results. In our studies, the AQ questionnaire was used as an auxiliary measurement instrument for better decision making in differentiating subjects with ASD, reflecting their reliability (internal consistency) through the Crombach Alpha coefficient.
2. This thesis has been developed a technique of eye analysis based on the eye-tracker system, in order to use this tool as an early marker of TEA. The results obtained in applying this methodology have allowed us to observe changes in the fundamental parameters of the gaze that are related to the severity of the symptoms within the spectrum of autism. It has been found that in the ACC (which is part of the anterior attentional system) it is positively correlated to the oxidative stress associated with glutathione, which is considered a marker of cellular damage.
3. A single voxel H-ERM protocol in ACC and PCC associated with LCModel has been adapted and developed with the aim of making a biochemical diagnosis of ASD and that can be used as a possible biomarker of ASD.
4. A significant decrease in NAAG concentration has been found in ACC and a significant increase in PCC in subjects with ASD. This deregulation of the NAAG and consequently of its entire metabolic pathway (i.e. all that it entails, since the amino acid NAA, the excitatory-inhibitory neurotransmitter Glu, and the neuropeptide-neuromodulator NAAG, in addition to the enzymes) , Appears as a possible cause of the neurochemical imbalance present in autism spectrum disorders, which could be the origin of the hypofunction of the salience networks, the DMN, and the temporal, visual and motor fronto networks reported by other authors, confirming the Functional and neurochemical differences between ACC and PCC in ASD.
5. In this study we found that people with ASD (belonging to groups AQ2 and AQ4) had a high NAA / Cr ratio in PCC, which contrasts with the low levels found in patients with Alzheimer's disease.
6. We found a significant decrease in GSH in ACC and PCC, shown in our results in the AQ3 group, which are in agreement with the studies of magnetic resonance spectroscopy in subjects with esquizofrenia, where they have shown, on the one hand, a significant decrease Of GSH in the spinal fluid and, on the other hand, a 50% decrease in the frontal cortex.

180

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

7. This imbalance in GSH levels in ACC and PCC, could contribute to the decrease of antioxidant defenses and therefore increase the susceptibility of astrocytes, generating a glial defense deficiency, contributing to the neuronal damage existing in TEA motivated by the Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation which have been identified as determining causes in the occurrence of ASD.

8. A significant increase in glutamate concentration was found in ACC, in adults with ASD. It is known that the increase of glutamate is related to the toxicity in the brain and its excess could have pathological consequences, due to the deregulation in the concentrations of intracellular Ca²⁺. This allows us to conjecture that this increase in glutamate levels in ACC would be a possible cause of disorders within the autism spectrum either by deregulation of intracellular Ca²⁺ or by neurotoxicity due to excessive activation of NMDA receptors.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

DIRECCIONES FUTURAS

1. El metabolismo aberrante del neuropéptido NAAG, y su vinculación al metabolismo cerebral compartido entre neuronas, oligodendrocitos y astrocitos, ha tomado importancia en las enfermedades tanto psiquiátricas como neurodegenerativas, y nos conducen a seguir investigando esta vía metabólica como causa nueva y fundamental en TEA.

2. El estudio de los receptores de glutamato, se presenta ambicioso al permitir un mayor conocimiento del funcionamiento del sistema nervioso en las personas con trastornos del espectro de autismo, que abrirá las puertas para el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces para tratar esta patología desde la desregulación de la neurotransmisión glutamatérgica.

3. Actualmente, se han sintetizado numerosos antagonistas de los receptores NMDA con la finalidad de disminuir la entrada de calcio a través de las dianas de los receptores AMPA-Kainato y NMDA y disminuir el efecto excitotóxico de glutamato en el cerebro pero, su desarrollo clínico se ha visto obstaculizado por la aparición de efectos adversos importantes que dificultarían su implantación en terapéutica.

4. Así mismo, se ha visto aumentando, el interés de la comunidad científica sobre los antagonistas del receptor NMDA, que se ha centrado principalmente en este tipo de antagonistas no competitivos y de baja afinidad tomando como referencia la estructura química de la memantina (usado actualmente en EA), que ofrece una base para la síntesis de compuestos que puedan aportar mejoras en este sentido. Además, la estructura tridimensional del receptor NMDA está aún por determinar, puesto que se trata de la combinación de cuatro subunidades diferentes que conforman el receptor, lo que dificulta enormemente esta tarea.

Desde, el trabajo presentado en esta tesis, consideramos que la investigación en TEA ha dado un paso importante dentro la comunidad científica, así como, la inminente continuidad en el desarrollo de nuevos estudios que nos permitan ampliar el conocimiento de los hallazgos aquí reportados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

AGRADECIMIENTOS ACKNOWLEDGEMENTS GRATIDÃO TACK

When I got the degree in Industrial Chemistry in 1984, he had no more idea where it would take me all the knowledge acquired, although it was clear that develop as a professional, in the workplace industry was imminent for me. Since then my journey through the world of scientific research has been arduous, long in years, silently, I learned to look for the why and wherefore of so many chemical reactions in all species and realms of nature and beings living, to meet face to face with the greatest of my challenges: the Human Brain. Today I want to thank everyone who helped me to develop this thesis.

Cuando obtuve el título universitario de Química Industrial en el año de 1984, no tenía ni la mayor idea de donde me llevaría todo el conocimiento adquirido, aunque sí tenía claro que desarrollarme como profesional, en el campo laboral de la industria era inminente para mí. Desde entonces mi caminar por el mundo de la investigación científica ha sido arduo, y largo en años, de forma silenciosa, aprendí a buscar el porqué y para qué de tantas y tantas reacciones químicas en todas las especies y reinos de la naturaleza y los seres vivos, hasta encontrarme de frente con el mayor de mis retos: El Cerebro Humano. Hoy quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a elaborar esta tesis.

Al personal de IMETISA que de alguna manera se han visto implicados en esta tesis, y en particular al personal técnico de Resonancia Magnética, Miguel Rueda, José María, Mary Luz, Rubén y Santiago, porque un trabajo como el actual requiere de la colaboración, muchas veces imperceptible e inconsciente, de multitud de profesionales empleados en los más diversos campos.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Cristian Modroño y el Dr. Francisco Marcano, empleado de Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas del SEGAI y del Laboratorio de Neuroquímica y Neuroimagen, respectivamente, por haber compartido conmigo el día a día de este trabajo aportando buenas dosis de ilusión y apoyo, haber confiado en la espectroscopia, y haber alimentado la importancia de este estudio.

A Estefanía Hernández, amiga y excelente compañera de trabajo por aportarme todo su conocimiento en neurofisiología.

183

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

A todos mis compañeros y compañeras del grupo de neuroquímica y neuroimagen, por el tiempo compartido.

A los estudiantes de medicina por toda su colaboración en los estudios, principalmente a Manuel, Beatriz, Pedro, y Marcos.

Al personal médico del hospital Universitario de Canarias (HUC) en especial a los doctores Julio Plata, José Ramón Muñíz y Lucio Díaz Flores por haber compartido sus amplios conocimientos y por su imprescindible ayuda para entender el terreno en que estaba trabajando.

Al Dr. José Luis González Mora, Catedrático en Fisiología por su rigor científico y por guiarme en el campo del trabajo científico universitario y la colaboración interdisciplinaria nacional e internacional.

Gracias a todos los chicos y chicas que de forma voluntaria participaron en este estudio. A las asociaciones (APANATE, ASPERTEN y ALDIS) que representan y atienden a la población con trastorno del espectro de autismo por brindarme su confianza y apoyo, y por hacer que merezca la pena. A la Fundación ROVIRALTA por haber financiando durante tres años este estudio, depositando en él toda su confianza y apoyo.

A todos los que me han ayudado y no he recordado en estos agradecimientos, por el doble mérito de ayudarme pasando desapercibidos.

A los directores de esta tesis (Doctores J.L. González-Mora y Francisco Marcano). Por orientarme en un campo a veces difícil y confuso, por su alta perspectiva y por apoyar en todo momento la evolución de la investigación.

Muito obrigada Dra. Ana Maria Sebastião por me permitir trabalhar no Instituto de Medicina Molecular e pelo seu interesse em minha pesquisa.

Graças Dra. Maria José Diógenes por sua amizade e bem-vindo.

Graças Cátia, Nádia, Anna e Tatiana para ensinar as técnicas de comunicação neuronal e sinaptopatías.

Obrigado João, Catarina, Tatiana, Catia, Rebecca, Ana, Rita, Rui compartilhada pela cidade eo tempo de Português.

Jag vill uttrycka mitt varmaste tack till Ulrika Åden och Nelly Padilla, för att ni har gett mig möjligheten att arbeta vid Karolinska Institutet.

184

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Tack Ulrika. Du är en härlig och snäll person. Tack för att du intresserar dig i mitt projekt och i mitt liv.

Tack Hedvig, Lina, Jenny, Eva, Jennifer, Lena, Gustaf, Penilla, Helena, Cecilia och alla dem som varje dag vi delade lunch som en möjlighet att lära känna och lära sig det svenska språket. Tack så mycket för all din hjälp.

Gracias a Arturo, mi esposo, por ser mi ayuda idónea en estos largos años de investigación y sobre todo en estos últimos cinco años, compartiendo todas mis alegrías, tristezas, frustraciones y sobretodos, las reconfortantes celebraciones.

Gracias a Arturo, mi hijo, por ser mi principal inspiración en esta aventura investigadora que iniciamos juntos hace 20 años.

Gracias a Adriana, mi hija, por ser mi consejera y amiga fiel durante tantos años de incertidumbre.

Llegado este tiempo de mi vida, solo quiero seguir investigando sobre éste, cada vez menos desconocido llamado *Autismo*. Aunque debo poner un punto y seguido al defender esta tesis doctoral. El futuro de esta línea de investigación brilla como la luz del alba que aumenta a medida que transcurren las horas del día, y espero con alegría, ese gran día en que los resultados presentados en esta tesis sean la llave que abre la vía del bienestar físico de muchos.

Carmen Jiménez

185

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, A. E., Nair, A., Keown, C. L., Datko, M., Jahedi, A., Fishman, I., et al. (2015). Patterns of atypical functional connectivity and behavioral links in autism differ between default, salience, and executive networks. *Cerebral Cortex*, bhv191.
- Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., et al. (2011). Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & metabolism*, 8(1), 1.
- Aitken, K. J., & Trevarthen, C. (1997). Self/other organization in human psychological development. *Development and psychopathology*, 9(04), 653-677.
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends in cognitive sciences*, 4(7), 267-278.
- Almandoz, T. (2003). Guía práctica para profesionales de resonancia magnética.
- Andrew, T. D. (2007). Eye tracking methodology: Theory and practice: Springer.
- Aoki, Y., Abe, O., Yahata, N., Kuwabara, H., Natsubori, T., Iwashiro, N., et al. (2012). Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2.
- Aoki, Y., Kasai, K., & Yamasue, H. (2012). Age-related change in brain metabolite abnormalities in autism: a meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Translational Psychiatry*, 2.
- Asperger, H. (1944). Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 117(1), 76-136.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., et al. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*, 53(1), 247-256.
- Association, A. P. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). Washington, DC: American psychiatric association, 143-147.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Association, A. P. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®: Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5®*: American Psychiatric Pub.
- Association, A. P. (2015). DSM-5 autism spectrum disorder fact sheet. 2013. *Online document at: <http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum>, 20.*
- Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Allison, C. (2008). The autism spectrum quotient: Children's version (AQ-Child). *Journal of autism and developmental disorders*, 38(7), 1230-1240.
- Bacchelli, E., & Maestrini, E. (2006). *Autism spectrum disorders: molecular genetic advances*. Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M., et al. (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain*, 121(5), 889-905.
- Baio, J. (2012). Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries. Volume 61, Number 3. *Centers for Disease Control and Prevention*.

186

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Barfuss, H., Fischer, H., Hentschel, D., Ladebeck, R., Oppelt, A., Wittig, R., et al. (1990). In vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy of humans with a 4 t whole-body magnet. *NMR in Biomedicine*, 3(1), 31-45.
- Baron-Cohen, S. (2005). *La gran diferencia: Cómo son realmente los cerebros de hombres y mujeres*: Editorial AMAT.
- Baron-Cohen, S., Allen, J., & Gillberg, C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *The British Journal of Psychiatry*, 161(6), 839-843.
- Baron-Cohen, S., Hoekstra, R. A., Knickmeyer, R., & Wheelwright, S. (2006). The autism-spectrum quotient (AQ)—Adolescent version. *Journal of autism and developmental disorders*, 36(3), 343-350.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., & Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *The British Journal of Psychiatry*, 165(5), 640-649.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians (vol 31, pg 5, 2001). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(6), 603-603.
- Baruth, J. M., Wall, C. A., Patterson, M. C., & Port, J. D. (2013). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy as a Probe into the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorders (ASD): A Review. *Autism Research*, 6(2), 119-133.
- Baslow, M. H. (2000). Functions of N-Acetyl-L-Aspartate and N-Acetyl-L-Aspartylglutamate in the Vertebrate Brain. *Journal of neurochemistry*, 75(2), 453-459.
- Baslow, M. H. (2002). Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system: an analytical review. *Neurochemistry international*, 40(4), 295-300.
- Baslow, M. H. (2010). Evidence that the tri-cellular metabolism of N-acetylaspartate functions as the brain's "operating system": how NAA metabolism supports meaningful intercellular frequency-encoded communications. *Amino acids*, 39(5), 1139-1145.
- Batki, A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Connellan, J., & Ahluwalia, J. (2000). Is there an innate gaze module? Evidence from human neonates. *Infant Behavior and Development*, 23(2), 223-229.
- Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International journal of developmental neuroscience*, 23(2), 183-187.
- Bejjani, A., O'Neill, J., Kim, J. A., Frew, A. J., Yee, V. W., Ly, R., et al. (2012). Elevated Glutamatergic Compounds in Pregenuel Anterior Cingulate in Pediatric Autism Spectrum Disorder Demonstrated by H-1 MRS and H-1 MRSI. *Plos One*, 7(7).
- Bench, C., Frith, C., Grasby, P., Friston, K., Paulsu, E., Frackowiak, R., et al. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31(9), 907-922.
- Bergeron, R., Coyle, J. T., Tsai, G., & Greene, R. W. (2005). NAAG reduces NMDA receptor current in CA1 hippocampal pyramidal neurons of acute slices and dissociated neurons. [10.1038/sj.npp.1300559]. *Neuropsychopharmacology*, 30, 7-16.
- Bernardi, S., Anagnostou, E., Shen, J., Kolevzon, A., Buxbaum, J. D., Hollander, E., et al. (2011). In vivo H-1-magnetic resonance spectroscopy study of the attentional networks in autism. *Brain Research*, 1380, 198-205.
- Bjartmar, C., Battistuta, J., Terada, N., Dupree, E., & Trapp, B. D. (2002). N-acetylaspartate is an axon-specific marker of mature white matter in vivo: A biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve. *Annals of Neurology*, 51(1), 51-58.
- Blair, R., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122(5), 883-893.

187

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Bock, D. D., Lee, W.-C. A., Kerlin, A. M., Andermann, M. L., Hood, G., Wetzel, A. W., et al. (2011). Network anatomy and in vivo physiology of visual cortical neurons. *Nature*, 471(7337), 177-182.
- Bottomley, P., Hardy, C., Cousins, J., Armstrong, M., & Wagle, W. (1990). AIDS dementia complex: brain high-energy phosphate metabolite deficits. *Radiology*, 176(2), 407-411.
- Bowers, K., Li, Q., Bressler, J., Avramopoulos, D., Newschaffer, C., & Fallin, M. D. (2011). Glutathione pathway gene variation and risk of autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 3(2), 132.
- Brito, A. R., Vasconcelos, M. M., Domingues, R. C., Hygino da Cruz, L. C., Jr., Rodrigues, L. d. S., Gasparetto, E. L., et al. (2009). Diffusion Tensor Imaging Findings in School-Aged Autistic Children. *Journal of Neuroimaging*, 19(4), 337-343.
- Brothers, L. (2002). The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Foundations in social neuroscience*, 367-385.
- Brown, M. S., Singel, D., Hepburn, S., & Rojas, D. C. (2013). Increased Glutamate Concentration in the Auditory Cortex of Persons With Autism and First-Degree Relatives: A 1H-MRS Study. *Autism Research*, 6(1), 1-10.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279-296.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network - Anatomy, function, and relevance to disease. *Year in Cognitive Neuroscience 2008*, 1124, 1-38.
- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annual review of neuroscience*, 21(1), 149-186.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D., Keane, J., Scott, S. K., Owen, A. M., Christoffels, I., et al. (2002). Reading the mind from eye gaze. *Neuropsychologia*, 40(8), 1129-1138.
- Campo, J. T., & Landsberger, H. (1959). HAWTHORNE REVISITED." Management and the Worker", its Critics and Developments in Humans Relations in Industry: JSTOR.
- Cangro, C., Namboodiri, M., Sklar, L., Corigliano-Murphy, A., & Neale, J. (1987). Immunohistochemistry and biosynthesis of N-acetylaspartylglutamate in spinal sensory ganglia. *Journal of neurochemistry*, 49(5), 1579-1588.
- Capdevila-Cirera, A., Baquero-Munera, M., & Pujol Nuez, J. (2000). ¿ Hacia dónde vamos con la neuroimagen. *Rev Neurol*, 31(8), 789-796.
- Carlsson, M. (1998). Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. *Journal of neural transmission*, 105(4-5), 525-535.
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological psychiatry*, 57(2), 126-133.
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125(8), 1839-1849.
- Castillo, M., & Kwock, L. (1999). Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 10(2), 104-113.
- Castillo, M., Kwock, L., & Mukherji, S. K. (1996). Clinical applications of proton MR spectroscopy. *American journal of neuroradiology*, 17, 1-16.
- Castillo, M., Smith, J. K., & Kwock, L. (2001). Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal lobe seizures. *American journal of neuroradiology*, 22(1), 152-157.
- Caudle, W. M., & Zhang, J. (2009). Glutamate, excitotoxicity, and programmed cell death in Parkinson disease. *Experimental neurology*, 220(2), 230-233.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Chiu, P. H., Kayali, M. A., Kishida, K. T., Tomlin, D., Klinger, L. G., Klinger, M. R., et al. (2008). Self responses along cingulate cortex reveal quantitative neural phenotype for high-functioning autism. *Neuron*, 57(3), 463-473.
- Clarke, D. D., & Sokoloff, L. (1999). Regulation of cerebral metabolic rate.
- Collins, P. (2016). *The remediation of oculomotor and attentional deficits of children with ADHD: identifying and training control mechanisms based on ocular data*. University of Nottingham.
- Connelly, A., Van Paesschen, W., Porter, D., Johnson, C., Duncan, J., & Gadian, D. (1998). Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 51(1), 61-66.
- Cooley, E. L., & Morris, R. D. (1990). Attention in children: A neuropsychologically based model for assessment.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1990). Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science*, 248(4962), 1556.
- Corrigan, N. M., Shaw, D. W., Estes, A. M., Richards, T. L., Munson, J., Friedman, S. D., et al. (2013). Atypical developmental patterns of brain chemistry in children with autism spectrum disorder. *JAMA psychiatry*, 70(9), 964-974.
- Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *Jama*, 290(3), 337-344.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., et al. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56(2), 399-413.
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A. J., et al. (1994). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behavioral neuroscience*, 108(5), 848.
- Courvoisie, H., Hooper, S. R., Fine, C., Kwock, L., & Castillo, M. (2004). Neurometabolic functioning and neuropsychological correlates in children with ADHD-H: preliminary findings. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16(1), 63-69.
- Cramer, H. (1946). *Mathematical methods of statistics* Princeton University Press USA.
- Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *psychometrika*, 16(3), 297-334.
- Crossman, A. R., & Neary, D. (2002). *Neuroanatomía: texto y atlas en color*: Masson.
- Curatolo, A., d'Arcangelo, P., Lino, A., & Brancati, A. (1965). DISTRIBUTION OF N-ACETYL-ASPARTIC AND N-ACETYL-ASPARTYL-GLUTAMIC ACIDS IN NERVOUS TISSUE. *Journal of neurochemistry*, 12(4), 339-342.
- Curtis, H., & Schnek, A. (2006). *Invitación a la Biología*: Ed. Médica Panamericana.
- Cusminsky, M., Lejarraga, H., Mercer, R., Martell, M., & Fescina, R. (1993). Evaluación del crecimiento del niño. *Manual de crecimiento y desarrollo del niño*, 2.
- Darnell, J. E., Lodish, H., & Baltimore, D. (1990). *Molecular cell biology* (Vol. 2): Scientific American Books New York.
- De Giacomo, A., & Fombonne, E. (1998). Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European child & adolescent psychiatry*, 7(3), 131-136.
- De Graaf, R. A. (2013). *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*: John Wiley & Sons.
- de Lara, A. C. M. (2010). Is it Possible to Extract Metabolic Pathway Information from In Vivo H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Data? *arXiv preprint arXiv:1008.2521*.
- Debanne, D., Daoudal, G., Sourdet, V., & Russier, M. (2003). Brain plasticity and ion channels. *Journal of Physiology-Paris*, 97(4), 403-414.
- del Pozo, C. M., & Martinot-Luyo, C. ESPECTROSCOPIA RESONANCIA MAGNÉTICA.
- Delabarre, E. B. (1898). A method of recording eye-movements. *The American Journal of Psychology*, 9(4), 572-574.
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual review of neuroscience*, 18(1), 193-222.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Director, S. V. S., & Campayo, J. G. espectroscópica de la memantina en el tratamiento de la fibromialgia.
- Domesick, V. B. (1970). The fasciculus cinguli in the rat. *Brain research*, 20(1), 19-32.
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in cognitive sciences*, 12(3), 99-105.
- Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., et al. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50(5), 799-812.
- Doyle-Thomas, K. A., Lee, W., Foster, N. E., Tryfon, A., Ouimet, T., Hyde, K. L., et al. (2015). Atypical functional brain connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Annals of neurology*, 77(5), 866-876.
- Duncan, J. (2005). Prefrontal cortex and Spearman's g. *Measuring the mind: Speed, control, and age*, 249-272.
- Ecker, C., Suckling, J., Deoni, S. C., Lombardo, M. V., Bullmore, E. T., Baron-Cohen, S., et al. (2012). Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 195-209.
- Elgar, K., Campbell, R., & Skuse, D. (2002). Are you looking at me? Accuracy in processing line-of-sight in Turner syndrome. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 269(1508), 2415-2422.
- Elison, J. T., Paterson, S. J., Wolff, J. J., Reznick, J. S., Sasson, N. J., Gu, H., et al. (2013). White Matter Microstructure and Atypical Visual Orienting in 7-Month-Olds at Risk for Autism. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 899-908.
- Estrada-Sánchez, A. M., Montiel, T., Segovia, J., & Massieu, L. (2009). Glutamate toxicity in the striatum of the R6/2 Huntington's disease transgenic mice is age-dependent and correlates with decreased levels of glutamate transporters. *Neurobiology of disease*, 34(1), 78-86.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 78(6), 447-455.
- Farah, M. J., Wilson, K. D., Drain, M., & Tanaka, J. N. (1998). What is "special" about face perception? *Psychological review*, 105(3), 482.
- Foster, T. C. (2007). Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging cell*, 6(3), 319-325.
- Franco, J. G., De Pablo, J., Gaviria, A. M., Sepúlveda, E., & Vilella, E. (2014). Movimientos de seguimiento ocular lento y esquizofrenia: revisión de la literatura. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 89(9), 361-367.
- Friedman, S. D., Shaw, D. W. W., Artru, A. A., Dawson, G., Petropoulos, H., & Dager, S. R. (2006). Gray and white matter brain chemistry in young children with autism. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 786-794.
- Frith, C. D., & Frith, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science*, 286(5445), 1692-1695.
- Frith, U., & De Vignemont, F. (2005). Egocentrism, allocentrism, and Asperger syndrome. *Consciousness and cognition*, 14(4), 719-738.
- Frye, R., Delatorre, R., Taylor, H., Slaterry, J., Melnyk, S., Chowdhury, N., et al. (2013). Redox metabolism abnormalities in autistic children associated with mitochondrial disease. *Translational psychiatry*, 3(6), e273.
- Gabis, L., Huang, W., Azizian, A., DeVincent, C., Tudorica, A., Kesner-Baruch, Y., et al. (2008). H-1-magnetic resonance spectroscopy markers of cognitive and language ability in clinical subtypes of autism spectrum disorders. *Journal of Child Neurology*, 23(7), 766-774.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Gao, W., Alcauter, S., Elton, A., Hernandez-Castillo, C. R., Smith, J. K., Ramirez, J., et al. (2015). Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations. *Cerebral cortex*, 25(9), 2919-2928.
- Gao, W., Zhu, H., Giovanello, K. S., Smith, J. K., Shen, D., Gilmore, J. H., et al. (2009). Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(16), 6790-6795.
- García-López, M. (1999). Transportadores axolemales para la captación de neurotransmisores. *Rev. Neurol*, 29, 1056-1063.
- García-Segura, J., Izal, E., & Viaño, J. (2000). Aplicaciones de la espectroscopía por resonancia en el estudio de la epilepsia. *Rev Neurol Clin*, 1, 303-325.
- Gauthier, I., Curran, T., Curby, K. M., & Collins, D. (2003). Perceptual interference supports a non-modular account of face processing. *Nature neuroscience*, 6(4), 428-432.
- Gillberg, C., Ehlers, S., Schaumann, H., Jakobsson, G., Dahlgren, S. O., Lindblom, R., et al. (1990). Autism under age 3 years: A clinical study of 28 cases referred for autistic symptoms in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31(6), 921-934.
- Gliga, T., Elsabbagh, M., Hudry, K., Charman, T., Johnson, M. H., & Team, B. (2012). Gaze Following, Gaze Reading, and Word Learning in Children at Risk for Autism. *Child Development*, 83(3), 926-938.
- Goh, S., Dong, Z., Zhang, Y., DiMauro, S., & Peterson, B. S. (2014). Mitochondrial Dysfunction as a Neurobiological Subtype of Autism Spectrum Disorder Evidence From Brain Imaging. *Jama Psychiatry*, 71(6), 665-671.
- Goldman-Rakic, P. S. (1984). Modular organization of prefrontal cortex. *Trends in Neurosciences*, 7(11), 419-424.
- González, L., & Velásquez, J. D. (2012). Una aplicación de herramientas de Eye tracking para analizar las preferencias de contenido de los usuarios de sitios web. *Revista de Ingeniería de Sistemas*, 26(1), 95-118.
- Govindaraju, V., Young, K., & Maudsley, A. A. (2000). Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine*, 13(3), 129-153.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258.
- Guze, B. H. (1991). MAGNETIC-RESONANCE SPECTROSCOPY - A TECHNIQUE FOR FUNCTIONAL BRAIN IMAGING. *Archives of General Psychiatry*, 48(6), 572-574.
- Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*: Elsevier Health Sciences.
- Hattori, N., Abe, K., Sakoda, S., & Sawada, T. (2002). Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 13(1), 183-186.
- Haykin, S. (1994). *Neural networks, a comprehensive foundation*.
- Heales, S. J., Lam, A. A., Duncan, A. J., & Land, J. M. (2004). Neurodegeneration or neuroprotection: the pivotal role of astrocytes. *Neurochemical research*, 29(3), 513-519.
- Hennig, J., Pfister, H., Ernst, T., & Ott, D. (1992). Direct absolute quantification of metabolites in the human brain with in vivo localized proton spectroscopy. *NMR in biomedicine*, 5(4), 193-199.
- Hetherington, H., Gadian, D., & Ng, T. (2002). Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy: Technical issues. *Epilepsia*, 43(s1), 25-31.
- Hobson, R. P. (1995). *Autism and the development of mind*: Psychology Press.
- Huey, E. B. (1900). On the psychology and physiology of reading. I. *The American Journal of Psychology*, 11(3), 283-302.
- Hynd, M. R., Scott, H. L., & Dodd, P. R. (2004). Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*, 45(5), 583-595.

191

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Jacob, R. J. (1991). The use of eye movements in human-computer interaction techniques: what you look at is what you get. *ACM Transactions on Information Systems (TOIS)*, 9(2), 152-169.
- James, S. J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D. W., et al. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1611-1617.
- James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., et al. (2006). Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141(8), 947-956.
- James, S. J., Rose, S., Melnyk, S., Jernigan, S., Blossom, S., Pavliv, O., et al. (2009). Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *The FASEB Journal*, 23(8), 2374-2383.
- Janaky, R., Ogita, K., Pasqualotto, B., Bains, J., Oja, S., Yoneda, Y., et al. (1999). Glutathione and signal transduction in the mammalian CNS. *Journal of neurochemistry*, 73(3), 889-902.
- Javal, E. (1879). *Essai sur la physiologie de la lecture*. Paper presented at the Annales D'Oculistique.
- Jessen, F., Fingerhut, N., Sprinkart, A. M., Kühn, K.-U., Petrovsky, N., Maier, W., et al. (2011). N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and N-acetylaspartate (NAA) in patients with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, sbr127.
- Jones, D. K., Christiansen, K., Chapman, R., & Aggleton, J. (2013). Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia*, 51(1), 67-78.
- Joshi, G., Biederman, J., Wozniak, J., Goldin, R. L., Crowley, D., Furtak, S., et al. (2013). Magnetic resonance spectroscopy study of the glutamatergic system in adolescent males with high-functioning autistic disorder: a pilot study at 4T. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(5), 379-384.
- Jou, R. J., Jackowski, A. P., Papademetris, X., Rajeevan, N., Staib, L. H., & Volkmar, F. R. (2011). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorders: preliminary evidence of abnormal neural connectivity. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(2), 153-162.
- Jung, M., Kosaka, H., Saito, D. N., Ishitobi, M., Morita, T., Inohara, K., et al. (2014). Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Molecular autism*, 5(1), 1.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8), 1811-1821.
- Kaiser, M. D., Hudac, C. M., Shultz, S., Lee, S. M., Cheung, C., Berken, A. M., et al. (2010). Neural signatures of autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(49), 21223-21228.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of neuroscience*, 17(11), 4302-4311.
- Kawashima, R., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Ito, K., et al. (1999). The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. *Brain*, 122(4), 779-783.
- Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). Functional abnormalities of the default network during self-and other-reflection in autism. *Social cognitive and affective neuroscience*, 3(2), 177-190.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., & Volkmar, F. (2003). The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 358(1430), 345-360.

192

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Komogortsev, O. V., Gobert, D. V., Jayarathna, S., Koh, D. H., & Gowda, S. M. (2010). Standardization of automated analyses of oculomotor fixation and saccadic behaviors. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(11), 2635-2645.
- Kreis, R., Ernst, T., & Ross, B. D. (1993). Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(4), 424-437.
- Kwock, L. (1998). Clinical proton magnetic resonance spectroscopy: basic principles. *Clinical applications of MR spectroscopy*. Mukherji SK, ed. Wiley-Liss, New York, 1-32.
- Lee, J. E., Chung, M. K., Lazar, M., DuBray, M. B., Kim, J., Bigler, E. D., et al. (2009). A study of diffusion tensor imaging by tissue-specific, smoothing-compensated voxel-based analysis. *Neuroimage*, 44(3), 870-883.
- Lee, K., Eskritt, M., Symons, L. A., & Muir, D. (1998). Children's use of triadic eye gaze information for "mind reading.". *Developmental psychology*, 34(3), 525.
- Leech, R., Braga, R., & Sharp, D. J. (2012). Echoes of the Brain within the Posterior Cingulate Cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(1), 215-222.
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137, 12-32.
- Leekam, S. R., López, B., & Moore, C. (2000). Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental psychology*, 36(2), 261.
- Leslie, A. M., & Frith, U. (1987). Metarepresentation and autism: How not to lose one's marbles. *Cognition*, 27(3), 291-294.
- Levitt, J. G., O'Neill, J., Blanton, R. E., Smalley, S., Fadale, D., McCracken, J. T., et al. (2003). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of the brain in childhood autism. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1355-1366.
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297.
- Lizardo, O. A. C. (2009). Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia). *Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia)*, 14(1), 58-68.
- Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Bullmore, E. T., Sadek, S. A., Pasco, G., Wheelwright, S. J., et al. (2010). Atypical neural self-representation in autism. *Brain*, 133(2), 611-624.
- Lopez-Bayghen, E., & Ortega, A. (2010). [Glial cells and synaptic activity: translational control of metabolic coupling]. *Revista de neurologia*, 50(10), 607-615.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., et al. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 30(3), 205-223.
- Lord, C., Rutter, M., & Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 24(5), 659-685.
- LuH, K. E., Butter, C. M., & Buchtel, H. A. (1986). Impairments in orienting to visual stimuli in monkeys following unilateral lesions of the superior sulcal polysensory cortex. *Neuropsychologia*, 24(4), 461-470.
- Luria, A. R. (1979). El cerebro humano y los procesos psíquicos. *Barcelona: Fontanella*, 38.
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., & Menon, V. (2013). Default Mode Network in Childhood Autism: Posteromedial Cortex Heterogeneity and Relationship with Social Deficits. *Biological Psychiatry*, 74(3), 212-219.
- López-Bayghen, E., Rosas, S., Castelán, F., & Ortega, A. (2007). Cerebellar Bergmann glia: an important model to study neuron–glia interactions. *Neuron glia biology*, 3(02), 155-167.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Mark, L. P., Prost, R. W., Ulmer, J. L., Smith, M. M., Daniels, D. L., Strottmann, J. M., et al. (2001). Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *American journal of neuroradiology*, 22(10), 1813-1824.
- Martínez Carazo, P. C. (2011). El método de estudio de caso Estrategia metodológica de la investigación científica. *Revista científica Pensamiento y Gestión*(20).
- Martínez-Sámano, J., Torres-Durán, P. V., & Juárez-Oropeza, M. A. (2011). El glutatión y su asociación con las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral. *Revista de Educación Bioquímica*, 30(2), 56-67.
- Mazefsky, C. A., & Oswald, D. P. (2006). The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*, 10(6), 533-549.
- McCarthy, G., Puce, A., Gore, J. C., & Allison, T. (1997). Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(5), 605-610.
- Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 535-549.
- Medina Marín, A., & Escobar, M. (2002). Sistema glutamatérgico, primera parte: Sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Revista colombiana de Psiquiatría*, 31(3), 193-218.
- Medina-Ceja, L., Guerrero-Cazares, H., Canales-Aguirre, A., Morales-Villagrán, A., & Feria-Velasco, A. (2007). Características estructurales y funcionales de los transportadores de glutamato: su relación con la epilepsia y el estrés oxidativo. *Rev Neurol*, 45(6), 341-352.
- Michaelis, T., Merboldt, K., Bruhn, H., Hänicke, W., & Frahm, J. (1993). Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 187(1), 219-227.
- Miller, B. L. (1991). A REVIEW OF CHEMICAL ISSUES IN H-1-NMR SPECTROSCOPY - N-ACETYL-L-ASPARTATE, CREATINE AND CHOLINE. *Nmr in Biomedicine*, 4(2), 47-52.
- Minshew, N. J., Luna, B., & Sweeney, J. A. (1999). Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology*, 52(5), 917-917.
- Moffett, J. R., Arun, P., Ariyannur, P. S., & Namboodiri, A. M. A. (2013). N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. *Frontiers in neuroenergetics*, 5, 11-11.
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., et al. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 47(2), 764-772.
- Motulsky, H. (2014). *Intuitive biostatistics: a nonmathematical guide to statistical thinking*: Oxford University Press, USA.
- Mufson, E. J., & Pandya, D. N. (1984). Some observations on the course and composition of the cingulum bundle in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 225(1), 31-43.
- Munoz, D. P., & Guitton, D. (1991). Control of orienting gaze shifts by the tectoreticulospinal system in the head-free cat. II. Sustained discharges during motor preparation and fixation. *J Neurophysiol*, 66(5), 1624-1641.
- Nair, A., Treiber, J. M., Shukla, D. K., Shih, P., & Müller, R.-A. (2013). Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: a study of functional and anatomical connectivity. *Brain*, 136(6), 1942-1955.
- Neale, J. H., Bzdega, T., & Wroblewska, B. (2000). N-Acetylaspartylglutamate: the most abundant peptide neurotransmitter in the mammalian central nervous system. [10.1046/j.1471-4159.2000.0750443.x]. *J. Neurochem.*, 75, 443-452.
- Nery, F. G., Stanley, J. A., Chen, H.-H., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Monkul, E. S., et al. (2009). Normal metabolite levels in the left dorsolateral prefrontal cortex of unmedicated major depressive disorder patients: A single voxel H-1 spectroscopy study. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 174(3), 177-183.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *NeuroImage: Clinical*, 7, 732-741.
- Oblak, A. L., Rosene, D. L., Kemper, T. L., Bauman, M. L., & Blatt, G. J. (2011). Altered posterior cingulate cortical cytoarchitecture, but normal density of neurons and interneurons in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Autism Research*, 4(3), 200-211.
- Olsen, A. (2012). The tobii i-vt fixation filter. *Tobii Technology*.
- Oviedo, H. C., & Campo-Arias, A. (2005). Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Revista colombiana de psiquiatría*, 34(4), 572-580.
- Owen, S. F., Tuncdemir, S. N., Bader, P. L., Tirko, N. N., Fishell, G., & Tsien, R. W. (2013). Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature*, 500(7463), 458-462.
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., et al. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 128(3), e488-e495.
- Page, L. A., Daly, E., Schmitz, N., Simmons, A., Toal, F., Deeley, Q., et al. (2006). In vivo H-1-magnetic resonance spectroscopy study of amygdala-hippocampal and parietal regions in autism. *American Journal of Psychiatry*, 163(12), 2189-2192.
- Papazian, O., Alfonso, I., & Luzondo, R. (2006). Trastornos de las funciones ejecutivas. *Revista de neurología*, 42(3), 45-50.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743.
- Parsons, C. G., Danysz, W., & Quack, G. (1998). Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. [10.1358/dnp.1998.11.9.863689]. *Drug News Perspect.*, 11, 523-569.
- Pascualvaca, D. M., Fantie, B. D., Papageorgiou, M., & Mirsky, A. F. (1998). Attentional capacities in children with autism: Is there a general deficit in shifting focus? *Journal of autism and developmental disorders*, 28(6), 467-478.
- Passani, L. A., Vonsattel, J. P., & Coyle, J. T. (1997). Distribution of N-acetylaspartylglutamate immunoreactivity in human brain and its alteration in neurodegenerative disease. [10.1016/S0006-8993(97)00784-1]. *Brain Res.*, 772, 9-22.
- Passe, T. J., Charles, H. C., Rajagopalan, P., & Krishnan, K. R. (1995). NUCLEAR-MAGNETIC-RESONANCE SPECTROSCOPY - A REVIEW OF NEUROPSYCHIATRIC APPLICATIONS. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19(4), 541-563.
- Pastore, A., Piemonte, F., Locatelli, M., Russo, A. L., Gaeta, L. M., Tozzi, G., et al. (2001). Determination of blood total, reduced, and oxidized glutathione in pediatric subjects. *Clinical chemistry*, 47(8), 1467-1469.
- Pease, A. (2006). Comunicación no verbal ("El Lenguaje del Cuerpo"): Barcelona: Ed. Amat.
- Pelphrey, K. A., Morris, J. P., & McCarthy, G. (2005). Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain*, 128(5), 1038-1048.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience*, 35, 73.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2006). Efferent association pathways originating in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 498(2), 227-251.
- Piaget, L. (1987). Etapas del desarrollo cognitivo. *Editorial. Seix Barrol. Abreviado reimpresso./1896-1987*.
- Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 101-109.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Pioro, E. P., Antel, J. P., Cashman, N. R., & Arnold, D. L. (1994). Detection of cortical neuron loss in motor neuron disease by proton magnetic resonance spectroscopic imaging in vivo. *Neurology*, 44(10), 1933-1933.
- Plude, D. J., Enns, J. T., & Brodeur, D. (1994). The development of selective attention: A life-span overview. *Acta psychologica*, 86(2), 227-272.
- Polsek, D., Jagatic, T., Cepanec, M., Hof, P. R., & Simic, G. (2011). RECENT DEVELOPMENTS IN NEUROPATHOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS. *Translational Neuroscience*, 2(3), 256-264.
- Posner, M. I., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in neurosciences*, 17(2), 75-79.
- Proctor, W., & Yu, F. (1951). On the nuclear magnetic moments of several stable isotopes. *Physical review*, 81(1), 20.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(6), 672-679.
- Pugliese, L., Catani, M., Arneis, S., Dell'Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., Murphy, C., et al. (2009). The anatomy of extended limbic pathways in Asperger syndrome: A preliminary diffusion tensor imaging tractography study. *Neuroimage*, 47(2), 427-434.
- Rademacher, J., Galaburda, A., Kennedy, D., Filipek, P., & Caviness, V. (1992). Human cerebral cortex: localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(4), 352-374.
- Raffa, M., Mechri, A., Othman, L. B., Fendri, C., Gaha, L., & Kerkeni, A. (2009). Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(7), 1178-1183.
- Raichle, M. E. (2010). The brain's dark energy. *Scientific American*, 302(3), 44-49.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & 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.
- Rajmohan, V., & Mohandas, E. (2007). The limbic system. *Indian journal of psychiatry*, 49(2), 132.
- Rao, M., Stewart, N. J., Norquay, G., Griffiths, P. D., & Wild, J. M. (2016). High resolution spectroscopy and chemical shift imaging of hyperpolarized ¹²⁹Xe dissolved in the human brain in vivo at 1.5 tesla. *Magnetic resonance in medicine*, 75(6), 2227-2234.
- Rodriguez, J. I., & Kern, J. K. (2011). Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron glia biology*, 7(2-4), 205-213.
- Rose, S., Melnyk, S., Pavliv, O., Bai, S., Nick, T., Frye, R., et al. (2012). Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Translational Psychiatry*, 2(7), e134.
- Rosignol, D. A., & Frye, R. E. (2012). A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular psychiatry*, 17(4), 389-401.
- Rosignol, D. A., & Frye, R. E. (2014). Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Frontiers in physiology*, 5, 150.
- Rudie, J. D., & Dapretto, M. (2013). Convergent Evidence of Brain Overconnectivity in Children with Autism? *Cell Reports*, 5(3), 565-566.
- Rudkin, T. M., & Arnold, D. L. (1999). Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Archives of Neurology*, 56(8), 919-926.
- Ruggieri, V. (2006). Procesos atencionales y trastornos por déficit de atención en el autismo. *Rev Neurol*, 42(Supl 3), S51-56.

196

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Salibi, N., & Brown, M. A. (1998). *Clinical MR spectroscopy*: Wiley.
- Salińska, E., Danysz, W., & Łazarewicz, J. W. (2005). The role of excitotoxicity in neurodegeneration. *Folia Neuropathologica*, 43(4).
- Salmaso, D., & Longoni, A. M. (1985). Problems in the assessment of hand preference. *Cortex*, 21(4), 533-549.
- Salthouse, T. A., & Ellis, C. L. (1980). Determinants of eye-fixation duration. *The American journal of psychology*, 207-234.
- Sarachana, T., Xu, M., Wu, R.-C., & Hu, V. W. (2011). Sex hormones in autism: androgens and estrogens differentially and reciprocally regulate RORA, a novel candidate gene for autism. *PLoS one*, 6(2), e17116.
- Sato, D., Lionel, A. C., Leblond, C. S., Prasad, A., Pinto, D., Walker, S., et al. (2012). SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 90(5), 879-887.
- Schaer, M., Ottet, M.-C., Scariati, E., Dukes, D., Franchini, M., Eliez, S., et al. (2013). Decreased frontal gyrification correlates with altered connectivity in children with autism.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. (2009). *Fiber pathways of the brain*: OUP USA.
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2), 125-141.
- Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2011). Bridging the gap between MRI and postmortem research in autism. *Brain research*, 1380, 175-186.
- Schüz, A., & Miller, R. (2003). *Cortical areas: unity and diversity*: CRC Press.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., et al. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience*, 27(9), 2349-2356.
- Shattock, P., Barthélemy, C., Fuentes, J., Van der Gaag, R., & Visconti, P. (2000). Descripción del autismo. *Asociación Internacional Autismo Europa, Descripción del autismo*, 1-14.
- Shukla, D. K., Keehn, B., Smylie, D. M., & Mueller, R.-A. (2011). Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 49(5), 1378-1382.
- Siesjo, B. K. (1978). Brain energy metabolism.
- Snell, R. S. (2007). *Neuroanatomía clínica*: Ed. Médica Panamericana.
- Soares, D. P., & Law, M. (2009). Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clinical Radiology*, 64(1), 12-21.
- Sokoloff, L., & Kety, S. (1960). Regulation of cerebral circulation. *Physiological reviews. Supplement*, 4, 38-44.
- Sonksen, P. M., Wade, A. M., Proffitt, R., Heavens, S., & Salt, A. T. (2008). The Sonksen logMAR test of visual acuity: II. Age norms from 2 years 9 months to 8 years. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 12(1), 18-22.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(34), 12569-12574.
- Tebartz van Elst, L., Maier, S., Fangmeier, T., Endres, D., Mueller, G. T., Nickel, K., et al. (2014). Disturbed cingulate glutamate metabolism in adults with high-functioning autism spectrum disorder: evidence in support of the excitatory/inhibitory imbalance hypothesis. *Molecular psychiatry*, 19(12), 1314-1325.
- Tek, S., Jaffery, G., Fein, D., & Naigles, L. R. (2008). Do Children With Autism Spectrum Disorders Show a Shape Bias in Word Learning? *Autism Research*, 1(4), 208-222.
- Tkáč, I., Öz, G., Adriany, G., Uğurbil, K., & Gruetter, R. (2009). In vivo 1H NMR spectroscopy of the human brain at high magnetic fields: metabolite quantification at 4T vs. 7T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(4), 868-879.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Tofts, P. S., & Wray, S. (1988). A critical assessment of methods of measuring metabolite concentrations by NMR spectroscopy. *NMR in Biomedicine*, 1(1), 1-10.
- Torelló Millet, T. (2010). Estudio de la ecotoxicidad del hierro en células neuronales.
- Trevarthen, C. (2004). Infancy, mind in.
- Tsai, G. (1995). Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52, 829-836.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., et al. (2013). Saliency network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA psychiatry*, 70(8), 869-879.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective.
- Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G., & Noble, M. (1993). PROTON NUCLEAR-MAGNETIC-RESONANCE SPECTROSCOPY UNAMBIGUOUSLY IDENTIFIES DIFFERENT NEURAL CELL-TYPES. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 981-989.
- Valk, S. L., Di Martino, A., Milham, M. P., & Bernhardt, B. C. (2015). Multicenter mapping of structural network alterations in autism. *Human brain mapping*, 36(6), 2364-2373.
- van der Knaap, M. S., & Valk, J. (2005). Myelination and retarded myelination. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*, 37-65.
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of neurology*, 57(1), 67-81.
- Vasconcelos, M. M., Brito, A. R., Domingues, R. C., Hygino da Cruz, L. C., Jr., Gasparetto, E. L., Werner, J., et al. (2008). Proton magnetic resonance spectroscopy in school-aged autistic children. *Journal of Neuroimaging*, 18(3), 288-295.
- Verma, A., Saraswat, V. A., Radha Krishna, Y., Nath, K., Thomas, M. A., & Gupta, R. K. (2008). In vivo 1H magnetic resonance spectroscopy-derived metabolite variations between acute-on-chronic liver failure and acute liver failure. *Liver International*, 28(8), 1095-1103.
- Visser, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 604-625.
- Vogt, B. A., Rosene, D. L., & Pandya, D. N. (1979). THALAMIC AND CORTICAL AFFERENTS DIFFERENTIATE ANTERIOR FROM POSTERIOR CINGULATE CORTEX IN THE MONKEY. *Science*, 204(4389), 205-207.
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., et al. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Human brain mapping*, 35(4), 1284-1296.
- Watanabe, T., & Rees, G. (2016). Anatomical imbalance between cortical networks in autism. *Scientific Reports*, 6.
- Weissman, D. H., Roberts, K., Visscher, K., & Woldorff, M. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature neuroscience*, 9(7), 971-978.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). SEVERE IMPAIRMENTS OF SOCIAL-INTERACTION AND ASSOCIATED ABNORMALITIES IN CHILDREN - EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9(1), 11-29.
- Wroblewska, B., Santi, M. R., & Neale, J. H. (1998). N-Acetylaspartylglutamate activates cyclic-AMP coupled metabotropic glutamate receptors in cerebellar astrocytes. [10.1002/(SICI)1098-1136(199810)24:2<172::AID-GLIA2>3.0.CO;2-6]. *Glia*, 24, 172-180.
- Wroblewska, B., Wroblewski, J. T., Pshenichkin, S., Surin, A., Sullivan, S. E., & Neale, J. H. (1997). N-Acetylaspartylglutamate selectively activates mGluR3 receptors in transfected cells. *J. Neurochem.*, 69, 174-182.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

- Yamasue, H., Kuwabara, H., Kawakubo, Y., & Kasai, K. (2009). Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain, and autism. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(2), 129-140.
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., et al. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 106(3), 1125-1165.
- Young, K. W., Piñon, L. G., Bampton, E. T., & Nicotera, P. (2010). Different pathways lead to mitochondrial fragmentation during apoptotic and excitotoxic cell death in primary neurons. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 24(5), 335-341.
- Zhou, J., Neale, J. H., Pomper, M. G., & Kozikowski, A. P. (2005). NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy. [10.1038/nrd1903]. *Nat Rev Drug Discov*, 4(12), 1015-1026.
- Zoccatelli, G., Alessandrini, F., Beltramello, A., & Talacchi, A. (2013). Advanced magnetic resonance imaging techniques in brain tumours surgical planning. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 6(3A), 403.
- Özdemir, M. B., Akça, H., Erdoğan, Ç., Tokgün, O., Demiray, A., Semin, F., et al. (2012). Protective effect of insulin and glucose at different concentrations on penicillin-induced astrocyte death on the priner astroglial cell line. *Neural regeneration research*, 7(24), 1895.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

APENDICES

200

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

APENDICE I

Espectroscopia de Resonancia Magnética

1 Fundamentos físicos de la imagen por resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos y, se refiere también a la familia de métodos científicos que explotan este fenómeno para estudiar moléculas (ej. Espectroscopia de RMN). Los dos elementos esenciales que componen un sistema de resonancia magnética son un campo magnético de gran intensidad y una señal de radio frecuencia.

La imagen por resonancia magnética (en inglés, Magnetic Resonance Image) MRI; se basa en la propiedades de los núcleos de algunos átomos, en particular, los de los átomos de hidrógeno, que contienen un único protón. Las frecuencias a las cuales resuena un núcleo atómico (dentro de una molécula) son directamente proporcionales a la fuerza del campo magnético ejercido (ver Figura 1.1), de acuerdo con la ecuación de la frecuencia de Precesión de Larmor (De Graaf, 2013).

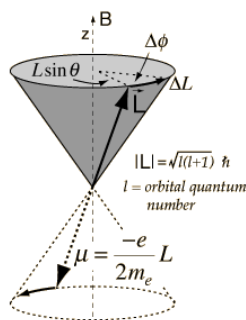


Figura 1.1 Precesión de Larmor.

Cuando se coloca un momento magnético m en un campo magnético B experimenta un par que se puede expresar en forma de un producto vectorial,

$$\tau = \mu \times B \quad \text{Ecuación 1}$$

Para un momento magnético estático o un bucle de corriente clásico este par tiende a alinear el momento magnético con el campo magnético B , de modo que representa una configuración con

201

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

su nivel más bajo de energía. Pero si el momento magnético surge del movimiento de un electrón en órbita alrededor del núcleo, el momento magnético es proporcional al momento angular del electrón. El par ejercido entonces, produce un cambio en el momento angular que es perpendicular a ese momento angular, causando una precesión del momento magnético alrededor de la dirección del campo magnético (Precesión de Larmor). En el caso nuclear, el momento angular involucrado, es el momento angular intrínseco I asociado con el spin nuclear (ver Figura 1.2).

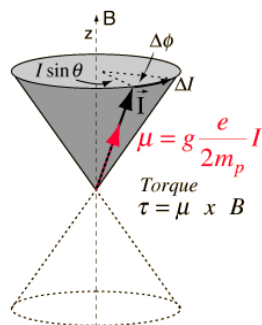


Figura 1.2 Precesión de Larmor asociada con el spin nuclear.

Cuando se ejerce un par perpendicular al momento angular L , produce un cambio en el momento angular DL que es perpendicular a L , causando un precesión alrededor del eje z . Llamando al ángulo de precesión “ ϕ ”, podemos describir el efecto del par como sigue:

$$\tau = \frac{\Delta L}{\Delta t} = \frac{L \sin \theta \Delta \phi}{\Delta t} = |\mu B \sin \theta| = \frac{e}{2m_e} = LB \sin \theta \quad \text{Ecuación 2}$$

donde,

La velocidad angular de precesión (frecuencia Larmor) es:

$$\omega_{\text{Larmor}} = \frac{d\phi}{dt} = \frac{e}{2m_e} B \quad \text{Ecuación 3}$$

Estas relaciones de un bucle de corriente finito, se extienden a los dipolos magnéticos de las órbitas de electrones, al momento magnético intrínseco asociado con el spin del electrón y otro con los spines nucleares.

La frecuencia angular asociada a un “flip de spin”, una absorción o emisión resonante, involucrando estados cuánticos de spin se describe de forma general como:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

$$W = gB$$

Ecuación 4

donde g es la relación giromagnética. Tomemos en cuenta que esta frecuencia es dos veces más alta que la frecuencia de Larmor (ω_{Larmor}) descrita arriba a causa del volteo de spin, con un cambio de energía $\Delta E = 2mB$. Esta transición de spin nuclear de los núcleos colocados en un campo magnético, es el fundamento de la Resonancia Magnética Nuclear (en inglés Nuclear Magnetic Resonance, NMR). En nuestro caso B es el campo generado por el imán con forma de tubo del equipo de resonancia donde los spines tienen una tendencia muy pequeña de alienarse paralelamente a B pero, debido a la gran cantidad de átomos que hay en los tejidos biológicos se produce un campo magnético detectable. Esta magnetización puede entenderse como un vector de dos componentes: uno longitudinal (paralelo al campo magnético) y otro transversal (perpendicular al campo magnético).

Cuando los protones, inmersos en un campo magnético externo B , son sometidos a una señal de radiofrecuencia perpendicular al campo y con una frecuencia igual a su frecuencia de precesión, absorben energía en un proceso conocido como "Excitación". Y, únicamente los protones cuya precesión tiene la misma frecuencia que tiene el pulso electromagnético intercambiarán energía con éste. La excitación se traduce fundamentalmente en dos aspectos: los espines sincronizan su precesión y además, aquellos espines en estado de baja energía pueden absorber más energía y saltar temporalmente a un estado de alta energía. Los pulsos de radiofrecuencia determinan una rotación del vector de magnetización respecto a la del campo magnético principal, conocida como "flip angle".

El proceso contrario a la excitación se denomina "relajación" y se produce en cuanto cesa la señal de radiofrecuencia (RF), entonces los protones regresan a su alineación original (antes de la aplicación del pulso de excitación RF), liberando la energía electromagnética absorbida durante el proceso de excitación al entorno molecular, al medio circundante recuperándose el vector de magnetización longitudinal (spin-red o lattice). Simultáneamente, los protones se desfasan (dejan de ir acompañados) y disminuye el vector transversal. Estos dos procesos son simultáneos pero independientes. Esta señal es la que se capta y se interpreta generando unas imágenes formadas por unidades tridimensionales llamadas Vóxeles (del inglés volumetric pixel).

Cada vóxel tiene una intensidad determinada que depende de la señal de resonancia. La relajación se mide en los tiempos T_1 (relajación longitudinal) y depende de la relación entre el protón y el medio (existen medios de distinta estructura molecular, viscosidad, etc.) que lo rodea (es el tiempo que tarda en recuperarse el 63% de su magnetización longitudinal) que será diferente para cada tejido porque no todos los protones se relajan al mismo tiempo.

203

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

El T2 (relajación transversal) que depende de la relación entre el protón y los protones vecinos, mide el tiempo que los protones permanecen en fase después del pulso de RF (es el tiempo que tarda en perderse el 63% de la magnetización transversal de su valor inicial). El T2 también se denomina relajación spin-spin o protón-protón, porque los protones pierden la coherencia de fase y dejan de ir acompasados (sincrónicamente) (ver Figura 1.3.).

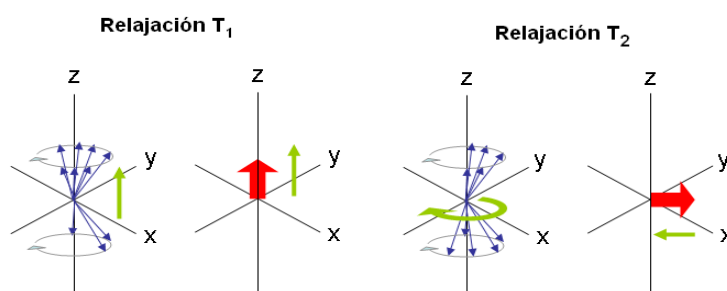


Figura 1.3 Tiempos de relajación T1 y T2 donde se muestra el vector de magnetización longitudinal y transversal de los núcleos sometidos al campo magnético (fuente: <https://www.google.se>)

Cada protón es influido por los pequeños campos magnéticos de los núcleos vecinos que favorecen el desfase, y estos junto a la DP (densidad protónica), descrita por el número de átomos que han entrado en resonancia, son las principales medidas que determinan la intensidad de la señal y el contraste de las imágenes obtenidas. Cada tejido biológico tiene su propio T1, T2 y DP.

Al ajustar las secuencias de pulsos electromagnéticos se pueden obtener diferentes imágenes, potenciando ciertos tipos y propiedades de relajación. Los dos parámetros esenciales que se modifican para obtener estas potenciaciones son: el tiempo de repetición (TR o repetition time), que es el intervalo temporal entre pulsos de excitación sucesivos y el tiempo de eco (TE o tiempo echo), que es el intervalo temporal entre el pulso de excitación y el registro de la señal.

La manipulación del TE y el TR permite obtener imágenes de diferentes características, en función de los intereses del investigador o clínico. Así, por ejemplo, las imágenes potenciadas en T1 se obtienen a unos TR (< 500 ms) y TE (< 30 ms) cortos.

Las conexiones de la sustancia blanca tienen un T1 largo y se ven blancas, mientras que las de la sustancia gris tienen un T1 corto y aparecen grises en las imágenes potenciadas en T1. Este tipo de imágenes se suelen utilizar para obtener imágenes anatómicas de alta resolución. También podemos obtener imágenes potenciadas en T2 con TR (> 1500 ms) y TE (> 144 ms) largos, o las potenciadas en densidades protónicas (con TR largo y TE corto) (ver Figura 1.4.).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

1.1 Calidad de la imagen por resonancia magnética

Una imagen diagnóstica y de calidad es la que obtiene un equilibrio entre la relación señal/ruido y la resolución espacial, en un tiempo de adquisición aceptable, evitando el mayor número de artefactos. Es importante recordar que cualquier cambio realizado en los parámetros, afecta principalmente a uno de los criterios de calidad de imagen, nos referimos al tiempo de adquisición y este a su vez influye siempre sobre los demás de diversos modos. Desde las primeras imágenes con secuencias de 12-15 minutos hasta hoy, los avances desarrollados se han dirigido a disminuir el tiempo de las secuencias (una secuencia > 6 minutos favorece la aparición de artefactos) (Almandoz, 2003).

El tiempo total de adquisición se define como: la duración necesaria para la adquisición de una imagen y se puede calcular de la siguiente manera.

$$TA = TR \times N \times NEX \quad \text{Ecuación 5}$$

donde,

TR= Tiempo de repetición

N= Número de pasos de codificación de fase

NEX= Número de excitaciones o adquisiciones de los datos

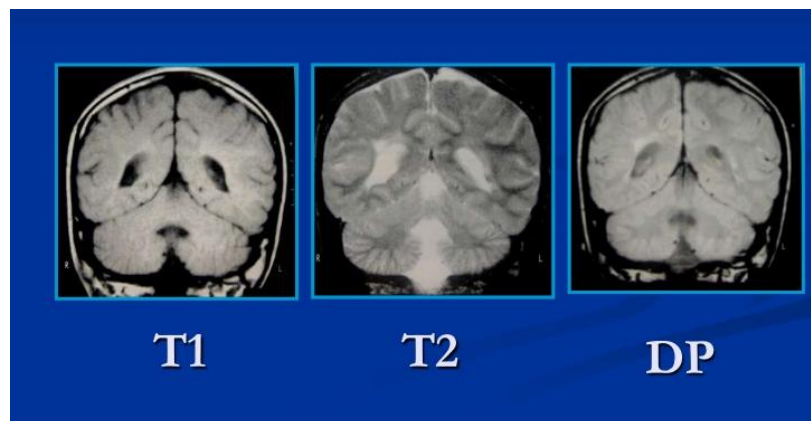


Figura 1.4 Secuencias en T1, T2 y DP de un mismo paciente (fuente: <https://www.google.se>)

205

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

1.2 Parámetros de ¹H-ERM

Como se mencionó en el apartado de la introducción, la espectroscopia por resonancia magnética (¹H-ERM) es una técnica que permite el estudio del metabolismo cerebral “in vivo” y entrega información bioquímica “no invasiva” de los tejidos.

La ¹H-ERM registra las señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral, mediante el estudio de los núcleos atómicos del hidrógeno, por encontrarse éste, en concentraciones suficientes para ser detectados (el 90 % del volumen del cerebro está compuesto por agua y es el principal vehículo de las transmisiones electroquímicas) y estudiados por esta técnica.

En el estudio de ¹H-ERM los núcleos atómicos de hidrógeno (1H) son sometidos a un campo magnético (CM) uniforme y reciben pulsos de radiofrecuencia (RF) a 90°, lo que determina su rotación desde el eje z al eje x, y al suspender el pulso el núcleo de hidrógeno regresa a su posición energética original.

La variación de voltaje que esto produce se denomina FID (“free induction decay”) y es detectada por el receptor y decodificada usando el algoritmo de la transformada de Fourier. El resultado es una gráfica o espectro en donde cada pico se caracteriza por:

- a) Frecuencia de resonancia: Bajo la influencia de un campo magnético externo, las cargas de los electrones que rodean al núcleo crean un débil campo opuesto, que produce un efecto de escudo sobre el núcleo, por tanto se dice que el núcleo está protegido o apantallado. Este apantallamiento (Proctor & Yu, 1951), es muy importante desde el punto de vista experimental ya que el campo magnético efectivo, que siente un protón dentro de una molécula, es siempre menor que el campo externo, y por lo tanto, para que el núcleo entre en resonancia dicho campo externo debe ser mayor (ver Figura 1.2.1).

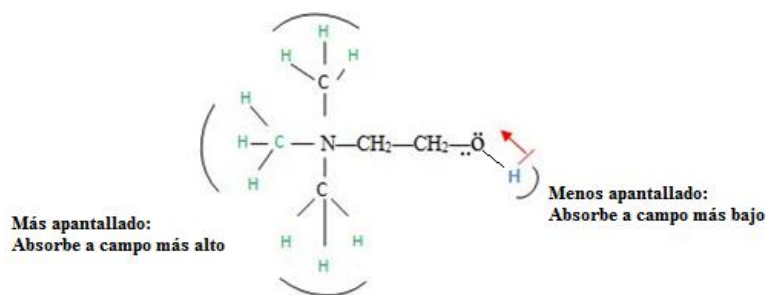


Figura 1.2.1 Apantallamiento de los protones en la molécula de la Colina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Decimos entonces que por la variabilidad de apantallamiento de los diferentes protones dentro de una misma molécula, éstos resuenan a diferentes combinaciones de frecuencia y campo magnético.

- b) Desplazamiento químico (σ): La frecuencia de resonancia (rotación) de un núcleo particular es proporcional a la fuerza del CM que experimenta, debido a que en diferentes ambientes químicos la densidad de los electrones y por lo tanto el CM varían, los núcleos de hidrógeno de distintos compuestos van a resonar a frecuencias discretamente diferentes. Estas pequeñas diferencias de frecuencias de resonancia se denominan “chemical shift” (Castillo et al., 1996; Rudkin & Arnold, 1999) y convencionalmente se representan en el eje de las x, de derecha a izquierda, expresadas en partes por millón o ppm (1 Hz por millón de Hz de la frecuencia del resonador). El desplazamiento químico (σ) identifica el radical en que se encuentra el núcleo independientemente del valor del campo magnético.

Observando a que frecuencia resuenan o cambian de posición los núcleos, se puede determinar entonces a que molécula corresponden (Ver Figura 1.2.2). De esto se entiende que a mayor potencia del equipo, la frecuencia (Hz) va en aumento y es posible separar mejor los distintos elementos metabólicos que tienen frecuencias de resonancia muy próxima entre sí. Intensidad del pico: Está determinada por la altura o el área bajo la curva y es directamente proporcional al número de núcleos que contribuyen a su formación en un volumen particular, es decir, depende de la concentración del metabolito (Rudkin & Arnold, 1999), sin constituir una medida directa de éste (García-Segura, Izal, & Viaño, 2000).

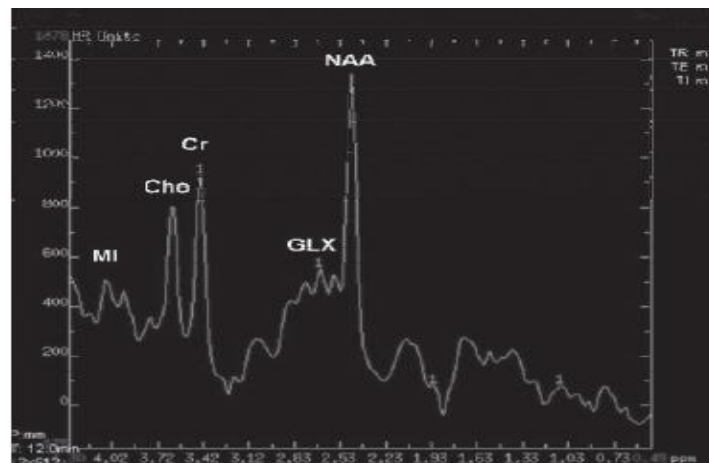


Figura 1.2.2 Espectro de protón en cerebro humano sano (fuente: <https://www.google.se>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

La cuantificación de los datos espectrales se puede estimar en términos relativos de cocientes metabólicos (en base a la creatina), es decir, relaciones entre las intensidades de los diferentes picos (ej: NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, etc.). Sin embargo, el uso de las relaciones, no necesariamente asume que uno de los metabolitos deba ser constante. Además, los cocientes de un metabolito, no representan todas las diferencias posibles, si se usa un solo denominador específico (como es el caso con la creatina), pudiéndose comparar otras relaciones (ej: Cho/NAA, NAA/mI, etc), asumiendo que las señales registradas en todos los sujetos se obtuvieron en la misma unidad de scanner y utilizando el mismo protocolo (Miller, 1991; Nery et al., 2009; Soares & Law, 2009).

- c) Secuencias de eco estimulado: Para obtener un espectro se utilizan secuencias de pulso, que no son más que una serie de pulsos de radiofrecuencia y de gradientes de campo magnético que se activan a tiempos determinados para obtener la señal de resonancia. Las secuencias de pulsos que se aplican a la adquisición de espectros de protón en la clínica son:
- Secuencia spin-echo, (SE, PRESS, PRIME)
 - Secuencia de eco estimulado (STEAM)
- d) Secuencias de imágenes de desplazamiento químico o de imágenes espectroscópicas con excitación selectiva de un volumen (“Chemical shift imaging” o “spectroscopy imaging” SE-CSI, STEAM-CSI, CSI-híbridas.

Los tiempos de eco largo más utilizados corresponden A 135-144 ms y 270-288 ms, mientras que entre los tiempos de eco cortos podemos destacar 25-45 ms para la secuencia SE y 10-30 ms para la STEAM. Aunque la secuencia SE produce una relación señal-ruido doble de la secuencia STEAM, en esta tesis se requiere visualizar el mayor número posible de compuestos. Un ejemplo lo representa el mioinositol ($\sigma = 3.56$ ppm muy cercano a la señal del agua $\sigma = 4.82$ ppm) considerado un importante marcador en las enfermedades neurodegenerativas.

1.3 Obtención de los espectros

La obtención de un espectro “in vivo” requiere de tres pasos imprescindibles e invariables:

- a) Posicionamiento de la bobina en la región en la cual se quieren obtener los espectros,
 - b) Homogenización del campo magnético en la zona de interés,
 - c) Supresión del agua y,
 - d) Obtención del espectro.
- a) *Posicionamiento de la antena o bobina*

208

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Consiste en asegurar que la zona a estudiar esté situada correctamente dentro del volumen de observación de la bobina mediante la obtención de una serie de imágenes rápidas, las cuales servirán posteriormente para la localización del voxel de interés. Las antenas son dispositivos que se utilizan para detectar la señal emitida por los tejidos. Pueden ser transmisoras (envían los pulso de RF que excitan los tejidos), Receptoras (captan la señal que emiten los tejidos) o transmisoras-receptoras (envían los pulsos de RF y captan la señal que emiten los tejidos), y poseen formas diferentes que se utilizan según la morfología y el tamaño de la zona anatómica que se quiere estudiar (Ver figura 1.3.1).

Las ondas de RF necesarias para excitar los protones (generador de radiofrecuencia) deben ser pulsos de muy corta duración, aplicados a una frecuencia igual a la frecuencia de precesión de los núcleos que se pretenden excitar y con una amplitud de pico a pico de varios cientos de voltios. En nuestro estudio usamos la antena para cabeza de un diseño muy extendido que se conoce como jaula de pájaro (en inglés Head birdcage coil).

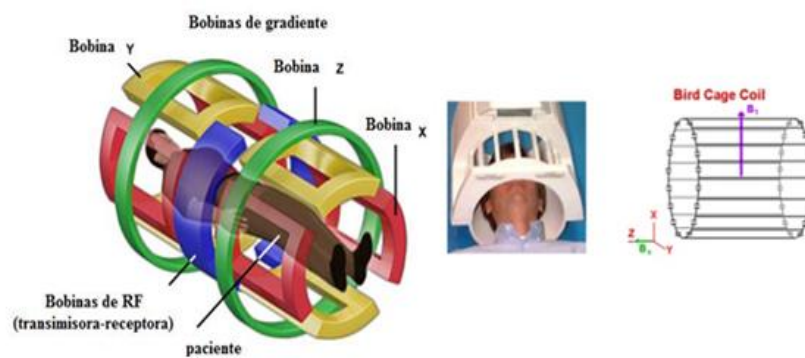


Figura 1.3.1 Bobinas de gradientes utilizadas en estudios de resonancia magnética (fuente: <https://www.google.se>)

b) Homogenización del campo magnético

Los tejidos y órganos de distintas personas, presentan diferente susceptibilidad magnética que causa cambios en la intensidad del campo magnético. Cuando estos cambios se producen dentro del volumen a estudiar, un núcleo en una determinada célula presenta una variación en sus frecuencias de resonancia, dando origen a un espectro de picos muy anchos y de menor intensidad. Este problema se soluciona colocando la bobina en el centro del imán o muy cerca de él, para así obtener la mayor homogeneidad del campo magnético. Por esta causa los equipos

209

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

de resonancia magnética ya vienen equipados con un conjunto de bobinas que generan gradientes de campo magnético, la corriente que circula por estas bobinas se varía de manera que se compensen las inhomogeneidades del campo principal.

La intensidad, homogeneidad y estabilidad del campo magnético generado por el imán (componente básico de un equipo de RM) determinan la sensibilidad (mínima cantidad de señal que podemos distinguir del ruido), y resolución máximas de este componente. La potencia del campo magnético se mide en unidades Tesla (T) que oscila entre 0.2 y 3.0 T en los imanes que se utilizan en la práctica clínica. Los electroimanes que operan en la mayoría de los equipos de RM, son superconductores a la temperatura del helio líquido (-269 °C), a la cual las bobinas del material conductor conducen sin resistencia y con un consumo mínimo de corriente eléctrica.

Su principal ventaja radica en la capacidad de generar un campo magnético muy potente, homogéneo y estable.

c) Supresión de la señal del agua

La supresión de la señal del agua es necesaria, debido a su abundancia en el parénquima cerebral, ya que enmascararía al resto de las otras moléculas presentes, y que son el objeto de nuestro estudio. Existen diversos métodos de adquisición de desplazamiento químico, siendo uno de ellos el de saturación. En este método se aplica un pulso de saturación a una frecuencia selectiva antes de la secuencia estándar (secuencia espín-eco). El pulso de saturación rota a cero la magnetización Z del agua y la secuencia espín-eco aplicado luego no la detecta.

d) Obtención del espectro del volumen seleccionado. Constitución del espectro.

La obtención de un espectro es más manual y los parámetros deben optimizarse experimentalmente mediante estudios previos con personas voluntarias. Para diseñar un protocolo de ¹H-ERM se deben tener en cuenta una serie de factores. Una vez hecha la selección correcta del núcleo de observación, que en nuestro estudio es el hidrógeno (1H), y de la bobina en función de la región a estudiar (el cerebro) tanto para la obtención como su respectivo postproceso tomando en cuenta la uniformidad de las señales o excitaciones que generan (128 señales de promedio para obtener un espectro adecuado para su interpretación).

También es necesario escoger el adecuado tipo de secuencia de pulso a estudiar y localizar la región a explorar teniendo en cuenta sus características y limitaciones técnicas. El tamaño del voxel se decidirá en función del núcleo de observación, de la concentración de los metabolitos

210

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

que se desean detectar y del tamaño de la zona de estudio. Así mismo, las dimensiones actuales de los vóxel (volúmenes) son variables, desde 1x1x1 cm (1cm³) a 3x3x3x (27 cm³).

1.4 Procesado de espectros de RM

Para la interpretación de los espectros se puede recurrir al análisis cualitativo, semicuantitativo (uso de integrales y tasa de los metabolitos de interés) o cuantitativo. El análisis cuantitativo en la práctica clínica no es práctico, si se usan secuencias multivoxel, por el tiempo y esfuerzo necesarios para su postprocesado. Requiere el uso de referencias externas o internas, y las correcciones que afectan la intensidad de los picos, tales como la carga de la antena, efectos de volumen parcial, efectos de susceptibilidad regional, tiempos de relación y espectros ruidosos con pobre separación de los picos obtenidos a 1.5 Tesla (Salibi & Brown, 1998).

Antes del procesado, es necesario adquirir la FID. La corrección de las corrientes de Foucault (corriente parásita, conocidas como corrientes “torbellino” o Eddy-current (ECC) en inglés) son necesarias debido a que, cuanto más fuerte sea el campo magnético aplicado, mayores serán las corrientes de Foucault y los campos opositores generados; utilizando la misma referencia FID con la misma secuencia en el single-vóxel usado, pero sin supresión de agua.

Además, de la mejora de la línea base y formas lineales, por lo general ECC reduce grandemente la corrección de la fase de orden cero (Ver Figura 1.4.1). Estos datos de referencia son almacenados automáticamente con los datos del single-voxel con supresión de agua en el almacenamiento de parámetros y memoria masiva en el Disco. El procesado del conjunto de datos obtenidos mediante la técnica de adquisición de un solo voxel, se realiza mediante la plataforma de software SAGE (Spectroscopy Analysis by General Electric) o LC Model (Provencher, 1993).

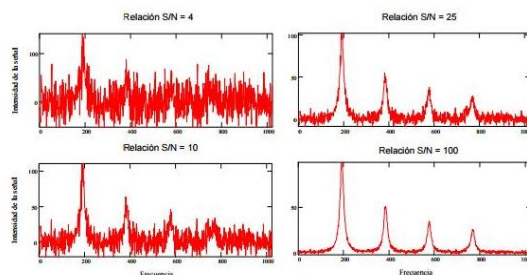


Figura 1.4.1 Espectro formado por cuatro picos lorentzianos con relaciones señal/ruido (S/N) 4, 10,25 y 100 respectivamente (fuente: <https://www.google.se>)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Por tanto, la lectura de los datos y los parámetros (abrir o importar) de los archivos del experimento es el primer paso. Seguidamente, antes de aplicar la transformada de Fourier (TF) los datos son manipulados en el dominio del tiempo, realizando el llenado de ceros y Apodizado (reducción de efecto del tiempo finito de medida) respectivos; y por último, se ejecuta la transformación de la FID (dominio del tiempo) para obtener el espectro (dominio de frecuencia), con la respectiva corrección de fase del espectro, corrección de línea base y la calibración del desplazamiento químico con la referencia usada (ver Figura 1.4.2).

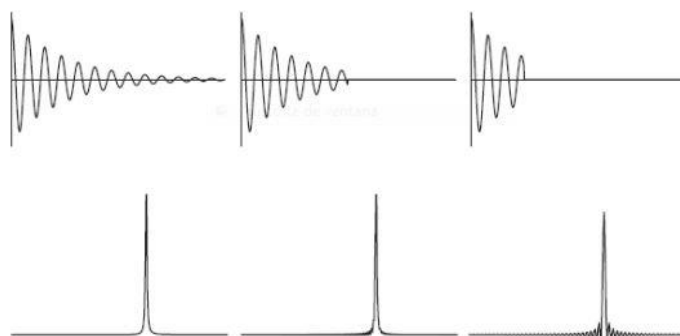


Figura 1.4.2 Artefactos “sinc-wiggles” en los picos espectrales debido a la truncación de la FID. En la izquierda la FID prácticamente alcanza el cero no apreciándose artefactos de truncación. No así en la derecha donde la truncación es fuerte y los artefactos son ya importantes (fuente: <https://www.google.se>)

Finalmente el análisis del espectro muestra las señales de cada metabolito presente en el cerebro según su desplazamiento químico (ppm).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

APENDICE II

Sistema Eye-Tracker TX300

1 Descripción del sistema de Eye tracking Tobii TX300 utilizado

El eye-tracker Tobii TX300, consiste en un monitor de 23 pulgadas, que tiene incorporado dos emisores infrarrojos y un sensor de luminosidad. Este equipo posee una resolución temporal (frecuencia para la adquisición de imágenes) de 300 Hz con un margen de error de 0.5° (ver Figura 1.1). La imagen capturada por la cámara se utiliza para identificar la reflexión de la fuente de luz sobre la córnea (brillo) y la pupila y así calcular un vector formado por el ángulo entre las reflexiones de la córnea y la pupila. La dirección de ese vector, se combina con otras características geométricas de la reflexión, las cuales relacionan un objeto con su reflexión haciéndolos simétricos, congruentes, similares, y coincidentes sobre la recta de reflexión que se utiliza para calcular la dirección de la mirada (ver Figura 1.2).

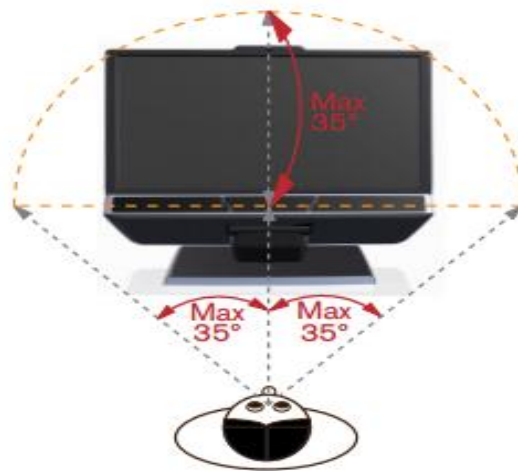


Figura 1.1 Distribución del ángulo máximo de la mirada detectable por el Tobii Pro TX300. (Fuente <http://www.tobiipro.com/siteassets/tobii-pro/user-manuals/tobii-pro-tx300-eye-tracker-user-manual.pdf>)

213

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

El sistema de *Eye tracking* Tobii-Studio, utiliza dos tipos de filtros de fijación (Tobii fixation *filter* y *clearview*) para almacenar los datos de las fijaciones en bruto (Olsen, 2012).

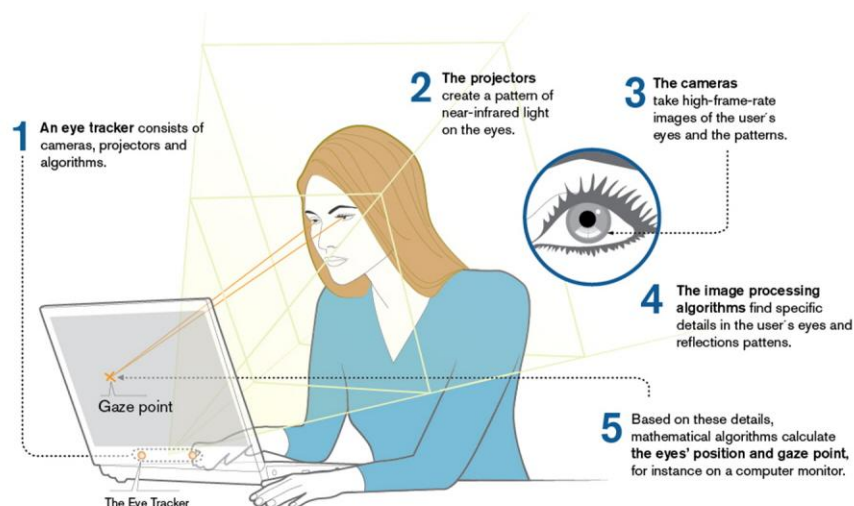


Figura 1.2 Esquema de trabajo de eye-tracker Tobii (fuente: <http://www.tobii.com>)

Este sistema *eye-tracker* de alto rendimiento está formado por unos sensores de diseño personalizados, un hardware diseñado para ser un sensor de alto rendimiento y se compone de proyectores personalizados diseñados a medida, sensores de imagen y óptica, así como un tratamiento personalizado con algoritmos embebidos. Finalmente los algoritmos avanzados que interpretan el flujo de imágenes generados por los sensores que constituyen la capa de aplicación que permite el uso de la herramienta de forma personalizada.

- *Calibración*

La calibración previa del sistema de eye-tracker es determinante para los resultados en cada sujeto; este procedimiento de calibración consiste en hacer que el sujeto mire en los puntos específicos en la pantalla del tobii representados por una esfera de color rojo en movimiento hacia diferentes direcciones de la pantalla, conocidos como puntos de calibración (ver figura 1.3). Durante este período varias imágenes de los ojos se recogen y analizan utilizando la herramienta de <configuración “X”> (configuración de pantalla integrada en Tobii TX300) la cual, mide y agrega correctamente información proveniente del usuario al rastreador de ojos integrado en el eye-tracker, utilizando las características de los ojos del usuario junto con un modelo anatómico interno del ojo en 3D que permite calcular datos precisos de la mirada.

214

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Este modelo incluye información acerca de la forma, refracción de la luz y propiedades de reflexión de las diferentes partes de los ojos (la cornea, la colocación de la fovea, etc.).

El sistema de rastreo ocular incluido en la cámara de escena especificado en el sistema Tobii Studio cuenta con dos patrones de calibración, uno con “nueve puntos” y otro con “cinco puntos” que pueden ser seleccionados previamente. Este rastreador ocular siempre está calibrado contra una superficie bidimensional, haciendo que todos los datos de rastreo ocular sean en dos dimensiones. El área de visualización activa (parámetro de la herramienta de configuración X), en una configuración de cámara de escena es siempre 25% más grande que el tamaño de la rejilla de calibración real, y el estímulo que intenta seguir debe encajar siempre dentro de esta área (ver Figura 1.3) para considerar que el sistema está calibrado y aseguramos unos resultados óptimos.

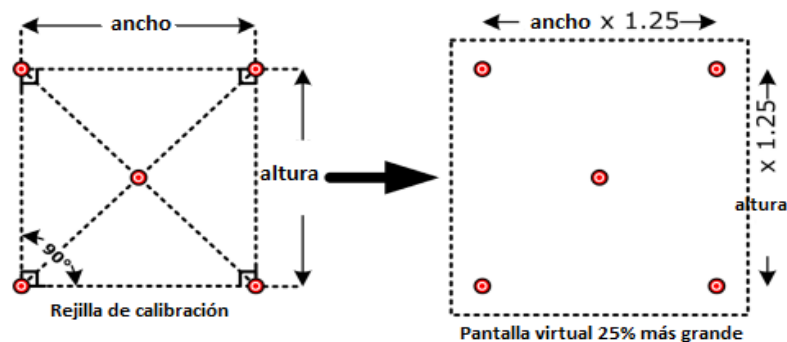


Figura 1.3 Modelo de calibración en el Tobii TX300

- *Análisis de los resultados*

El análisis del seguimiento ocular se basa en el supuesto de que existe una relación entre las fijaciones, nuestra mirada, y lo que estamos pensando acerca de lo que estamos mirando, de allí su importancia para la investigación neurosicológica. Este equipo, tiene la capacidad de registrar la mirada cada 8 ms, aportando la información necesaria para el análisis. Los parámetros medidos por el eye-tracker son:

- Duración de la fijación
- Duración Mín. de la fijación
- Sácadas

Finalmente, las fijaciones pueden interpretarse dependiendo del contexto y de los objetivos del estudio a desarrollar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

APENDICE III

Cuestionario AQ-Test Score

AQ-Test Score

Cuestionario nº. _____

La participación en el estudio tiene carácter voluntario y altruista.

El estudio comprende:

- Cuestionarios escritos.
- Pruebas de Resonancia Magnética, RM.

El estudio tiene como finalidad exclusiva la investigación en el marco del Trastorno del Espectro Autista, TEA.

El estudio es absolutamente confidencial y se siguen las recomendaciones y disposiciones vigentes, tanto éticas como legales, para este tipo de trabajos de investigación.

Los datos personales se recogen únicamente a efectos de valoración en relación con el test y como medio de control de los participantes en las sucesivas pruebas.

El tratamiento de datos y los resultados se plantean de forma global, no individualizada.

Nombre:

Apellidos:

Edad: Sexo:

Estudios: Curso:.....

Hobbies:

Teléfono:

Enfermedades importantes que padece o haya padecido y medicación en curso:

.....

.....

Lateralidad: Derecho Zurdo Ambidiestro

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

TEA

AQ-Test Score

Cuestionario nº. _____

Cómo rellenar el cuestionario:

- **Lea atentamente cada enunciado y señale el grado de acuerdo o desacuerdo con él.**
- **El cuestionario consta de 50 preguntas.**
- **Por favor, contéstelas todas.**

217

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

		Acuerdo Total	Acuerdo Parcial	Desacuerdo Parcial	Desacuerdo Total
1	Prefiero hacer cosas con otras personas, en lugar de hacerlas solo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Prefiero hacer las cosas de la misma manera una y otra vez.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	Si intento imaginar algo, me resulta muy fácil construir una imagen en mi mente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	Con frecuencia me quedo tan profundamente absorto en un tema que pierdo de vista todo lo demás.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	A menudo percibo ligeros sonidos que los demás no aprecian.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	A menudo me fijo en las matrículas de los coches u otras cadenas de información similares.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	A menudo otras personas me comentan que lo que he dicho es de mala educación, sin embargo a mí no me lo me parece.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	Cuando leo un relato puedo imaginarme con claridad cómo podrían ser los personajes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	Me fascinan las fechas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	En un grupo social puedo llevar con facilidad el hilo de las diferentes conversaciones de la gente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	Me encuentro cómodo en las situaciones sociales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	Suelo darme cuenta de detalles que otras personas pasan por alto.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	Prefiero ir a una biblioteca antes que a una fiesta.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

218

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

		Acuerdo Total	Acuerdo Parcial	Desacuerdo Parcial	Desacuerdo Total
14	Me resulta fácil inventarme historias.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	Me siento más atraído por las personas que por las cosas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16	Tiendo a tener intereses muy intensos y me molesto si no los puedo ejercer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17	Me gusta la cháchara social.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18	Cuando hablo, no siempre es fácil para los demás meter baza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19	Me fascinan los números.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20	Cuando leo novelas, encuentro difícil entender las intenciones de los personajes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21	No me gusta especialmente leer novelas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22	Encuentro difícil hacer nuevos amigos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23	Continuamente me doy cuenta de patrones en las cosas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24	Prefiero ir antes al teatro que a un museo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25	No me molesta que mi rutina diaria sea interrumpida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26	A menudo me ocurre que no sé cómo mantener una conversación.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27	Encuentro fácil "leer entre líneas" cuando alguien me habla.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

219

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

		Acuerdo Total	Acuerdo Parcial	Desacuerdo Parcial	Desacuerdo Total
28	Suelo concentrarme más en la visión general que en los pequeños detalles.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29	No soy bueno recordando números de teléfono.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30	Normalmente no observo los pequeños detalles de una situación o de la apariencia de una persona.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31	Soy capaz de darme cuenta si una persona que me está escuchando se aburre.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32	Encuentro fácil hacer más de una cosa a la vez.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33	Al hablar por teléfono, no estoy seguro de cuándo es mi turno para hablar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34	Me gusta hacer cosas de forma espontánea.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35	A menudo soy el último en entender la gracia de un chiste.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36	Encuentro fácil adivinar lo que una persona está pensando o sintiendo simplemente mirando su cara.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37	En caso de ser interrumpido puedo volver a lo que estaba haciendo de forma muy rápida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38	Soy bueno en la chachara social.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39	La gente a menudo me dice que vuelvo una y otra vez sobre el mismo tema.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40	En mi infancia me gustaba jugar a fingir o simular con otros niños.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

220

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

		Acuerdo Total	Acuerdo Parcial	Desacuerdo Parcial	Desacuerdo Total
41	Me gusta coleccionar información sobre categorías de cosas (por ejemplo tipos de coches, pájaros, trenes, plantas, etc.).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
42	Me cuesta imaginarme cómo me sentiría siendo otra persona.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43	Me gusta planear con cuidado todas las actividades en las que participo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44	Me gustan las ocasiones sociales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45	Encuentro difícil adivinar las intenciones de otras personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46	Las situaciones nuevas me generan ansiedad.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47	Me gusta conocer gente nueva.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48	Soy un buen diplomático.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49	No soy bueno recordando las fechas de nacimiento de la gente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50	Encuentro muy fácil jugar con niños a juegos que implican fingir o simular.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Fecha _____

221

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

APENDICE IV

Publicaciones y Comunicaciones a Congresos Internacionales y Europeos

IMFAR 2014

11/12/2018 2014 International Meeting for Autism Research: Metabolite Alterations in Youth with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Proton MR Spectroscopy Study

INSAR
 International Society
 for Autism Research

17335
Metabolite Alterations in Youth with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Proton MR Spectroscopy Study
 Friday, May 16, 2014
 Atrium Ballroom (Marriott Marquis Atlanta) - Cingular

C. D. Jimenez-Espinoza, Physiology, Universidad de La Laguna, Laboratorio de Neuroquímica y Neuroimagen, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Background:
 Previous studies have investigated different patient populations and ¹H-MRS techniques; it is difficult to draw definitive conclusions regarding the metabolic abnormalities in patients with autism spectrum disorders (ASDs).

Objectives:
 The purpose of this study was to assess the role of proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in the detection of changes in cerebral metabolite levels in youth autistic.

Methods:
 The case-control study included 10 right-handed youth (median age, 22 years ± 2.2), and 10 healthy age matched healthy controls (median age, 20.6 years ± 2.2). The diagnosis of autism was established by neurologist, psychiatrist and psychologist in every case. The Autism Spectrum Quotient (AQ), designed by Baron-Cohen et al. to assess Autistic Spectrum traits in intellectually competent adults in both the general population and the Autism Spectrum community. Imaging was performed on a 3.0-T scanner utilizing a single-voxel point-resolved spectroscopy technique. The volume of interest (VOI) was located in the bilateral anterior cingulate, and bilateral posterior cingulate. Peak areas and ratios to creatine (Cr) of N-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), and myo-inositol (mI) were analyzed.

Results:
 We showed lower N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr), N-acetylaspartate/myo-inositol (NAA/mI), Choline/Creatine (Cho/Cr), and myo-inositol/Creatine (mI/Cr) in the bilateral anterior cingulate in the study group comparing with healthy controls. The ratio of N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr), N-acetylaspartate/myo-inositol (NAA/mI), and Choline/Creatine (Cho/Cr) was increased in youth autistic in the bilateral posterior cingulate, in contrast the ratio myo-inositol/Creatine (mI/Cr) was decreased.

Conclusions:
¹H MRS can provide important information regarding abnormal brain metabolism. Differences in NAA/Cr, NAA/mI, Cho/Cr, and mI/Cr may contribute to the pathogenesis of autism.

See more of: Brain Function
 See more of: Brain Function (fMRI, fMRS, EEG, ERP, MEG)

Start
<https://imfar.coflex.com/imfar/2014/abstractprogram/Paper17335.html>

222

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

IMFAR 2015

3 2015 International Meeting for Autism Research: Autism-Spectrum Quotient (AQ): A Preliminary Study of Its Diagnostic Validity in a Clinical Spanish Sample, More Than a Psychometric Test?

INSAR
 International Society
 for Autism Research

**18536
 Autism-Spectrum Quotient (AQ): A Preliminary Study of Its Diagnostic Validity in a Clinical Spanish Sample, More Than a Psychometric Test?**

Friday, May 15, 2015 [View Abstract](#)
 Imperial Ballroom (Grand America Hotel)

C. D. Jimenez de Espinoza¹ and **J. L. González-Mora²**, (1)Physiology, University of La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain, (2)University of La Laguna, La Laguna, Spain

Background: Autism is defined in terms of abnormalities in social and communication development, in the presence of marked repetitive behavior and limited imagination (American Psychiatric Association [APA], 1994). The cultural background can greatly influence how an individual perceives and presents with psychiatric symptoms, as well as impacts diagnosis and treatment. Establishing who is "affected" and who is not, or the degree to which the accepted standardized diagnostic criteria for ASD condition are applicable to a given patient will lead to better diagnosis.

Objectives: Screening for possibly affected individuals within the typical population, would allow us to refine this diagnostic tool in order to make a diagnosis more consistent with the intrinsic characteristics of ASD.

Methods: This study encompassed two different samples (ASD and TD); they were aged between 17 and 25 years. The first group (TD) consisted of 129 students from the La Laguna University, Tenerife, Spain. During the break of one of their classes, the students were asked to complete the AQ. Students were recruited from the fields of humanities (law and philology; n = 46) and natural sciences (including medicine; n = 83). All participants in the Autistic-high functioning group (n = 21) had a diagnosis and recruited through (APANATE, ALDIS, ASPERTEV). The Autism Spectrum Quotient (AQ) was developed by Baron-Cohen et al. (2001) and translated into Spanish by Betty Trabal, Editorial Amat, S.L., Barcelona, (2005).

Results: The Total AQ score and its subscales were assessed for normality through an examination of absolute skew and kurtosis score for each variable; the data was significant not found to deviate from normality. *P = .04; R² = .13 (TD group) and *P = .03; R² = .08 (ASD group), respectively (Figure 1). AQ Total values distribution were analyzed separately for both groups, TD and ASD, which found that was normally distributed, Kolmogorov-Smirnov P > 0.10 respectively (Figure 2). We found that TD individuals had a lower Total AQ score of M = 19 (SD = 7.07), compared to ASD individuals Total AQ score of M = 31.32 (SD = 5.74); this difference was significant, P < .0001 (Figure 3). The discrimination power of the AQ test case and control groups show a significant difference **P = 0.006 and both groups show a Gaussian

er.confer.com/imfar/2015/abstractprogram/Paper18536.html

223

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

IMFAR 2016

2016 International Meeting for Autism Research: Phenotypic Plasticity in the Cingulate Cortex in Autism Spectrum Disorders: Target on Etiology?

INSAR
 International Society
 for Autism Research

20944 Phenotypic Plasticity in the Cingulate Cortex in Autism Spectrum Disorders: Target on Etiology?

Thursday, May 12, 2016: 11:30 AM-1:30 PM
 Hall A (Baltimore Convention Center) angular

C. D. Jimenez de Espinoza¹, F. Marcano² and J. L. González-Mora³, (1)San Cristobal de La Laguna, Universidad de La Laguna, Lab. Neuroquímica y Neuroimagen., Santa Cruz de Tenerife, Spain, (2)Research units ULL, Magnetic Resonance Center IMETISA, La Laguna, Spain, (3)Neurochemistry and neuroimage laboratorie, University of La Laguna, La Laguna, Spain

Background: Phenotypic plasticity is the ability of the human brain to change its morphological patterns, interactions in its sensory modalities and patterns of release of neurotransmitters. In previous studies, we observed changes in the levels of the neurotransmitters in the cingulate cortex in adult autism spectrum disorders (ASD) using ¹H-MRS techniques and this led us to further investigate these changes.

Objectives: The purpose of this study was the detection of a possible secretion pattern of specific neurotransmitters in the cingulate cortex in adults with Autism Spectrum Disorder.

Methods: In this case-control study, *in vivo* single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy signals (¹H-MRS) were recorded in 12 right-handed young adults with ASD (median age, 22 years ± 2.2), and 19 typically developing (TD) controls (mean age, 22.80 ± 3.25) who were well matched for age, IQ and different AQ score groups: (AQ1=0-10; AQ2=11-22; AQ3=23-31) and AQ4=32-50. The diagnosis of autism was established by a neurologist, psychiatrist and psychologist in every case. The Autism Spectrum Quotient (AQ) designed by Baron-Cohen et al., 2001 to assess autistic spectrum traits in intellectually competent adults in both the general population and the Autism Spectrum community. Imaging was performed on a 3.0-T scanner using a single-voxel point-resolved spectroscopy technique. The volume of interest (VOI) was located in the anterior and posterior bilateral cingulate cortex. The absolute concentrations of creatine + phosphocreatine (Cr+Pcr), N-acetyl-aspartate (NAA), N-acetyl-aspartate+N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAA+ NAAAG), N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAAG), glycerophosphocholine + phosphatidylcholine (GPC+PCh), myo-inositol (mi), glutamate (Glu) and glutamate+glutamine (Glu+Gln) were processed by the LC Model 6.2-3A.

Results: A significant increase glutamate + glutamine (Glu+Gln) was observed, $F=20.77$; $t=4.73$, in the subject group with AQ3 = 23-31 between the bilateral anterior cingulate cortex (ACC) and the posterior bilateral cingulate cortex (PCC). While, this group (AQ3 = 23-31) showed a significant increase in the level of glutamate (Glu) in the anterior cingulate cortex (ACC), $F=23.43$; $t=4.06$, compared with the

rcorfe.com/imfar/2016/abstractProgram/Paper20944.html

224

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

IMFAR 2017

INSAR
 International Society
 for Autism Research

25025 Enzyme Kinetics of N-Acetyl-Aspartylglutamate in the Cingulate Cortices in ASD: A 1H-MRS Model

Thursday, May 11, 2017: 5:30 PM-7:00 PM
 Golden Gate Ballroom (Marriott Marquis Hotel)

C. D. Jimenez-Espinoza¹, F. Marcano² and J. L. González-Mora², (1)San Cristobal de La Laguna, University of La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain, (2)Physiology, University of La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Background: The L-glutamate (Glu) and L-acetyl-aspartate (NAA) are products of N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) which require the participation of neurons, oligodendrocytes and astrocytes. On the one hand, NAAG is synthesized from NAA and Glu by an NAAG synthase, forming a dedicated pool of Glu that also cannot be further metabolized, and on the other hand, NAAG is then hydrolyzed by NAAG peptidase releasing Glu which activates the mGluR3 receptor. Enzymes stabilize transition states for reactions, and thus lower the activation energy required. A common measure for how much a reaction is sped up is called the rate enhancement, equal to the ratio of the catalyzed rate to the uncatalyzed rate. This ratio varies widely, ranging from one (which is technically no longer an enzyme - merely a protein) to 1.4×10^{17} for orotidine-monophosphate decarboxylase (an enzyme involved in DNA synthesis). At high concentrations, some substrates also inhibit the enzyme activity. Substrate inhibition occurs with about 20% of all known enzymes. It happens when two molecules of substrate can bind to the enzyme, and thus block activity. Altered NAAG metabolism has been described, in some neurological conditions but not in autism spectrum disorders (ASD). Our previous studies using proton-Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) in bilateral anterior (ACC) and posterior cingulate cortex (PCC) have described the altered neurometabolic patterns in adults with ASD.

Objectives: To study the enzyme kinetics of NAAG in vivo, using 1H-MRS.

Methods: Single-voxel (1H-MRS) in bilateral ACC and PCC, in 19 adults with a clinical diagnosis of ASD and 41 controls, matched for age, gender. Autism quotients (AQ) score were assessed. The affinity between enzymes and substrates associated with NAAG was measured. The Michaelis-Menten constant is calculated. One-way ANOVA and Bonferroni correction were applied.

Results: The ASD group had a significant increase of Km (NAA) = $[5.79 \times 10^6 \text{ (mM)}]$; $R^2 = -27.05$ compared with controls (TD) in ACC.

Conclusions: Altered enzyme kinetics N-acetyl-aspartylglutamate levels were found in cingulate cortices by 1H-MRS in individuals with ASD, suggesting new therapeutic avenues.

Start

Browse by Day

Disclosure Index

Author Index

Meeting Information

When: - 13, 2017
 May 10
Where:
 Marriott Marquis Hotel
 San Francisco, CA

225

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

XXXVIII SECF 2016

J Physiol Biochem (2016) 72 (Suppl 1):S1–S111
DOI 10.1007/s13105-016-0508-2



ABSTRACT

Abstracts of the XXXVIII Congress of the Spanish Society of Physiological Sciences (SECF), 13-16 September 2016, Zaragoza, Spain

J Physiol Biochem (2016) 72 (Suppl 1):S1–S111

S89

well as superoxide dismutase activity (SOD), in cerebrospinal fluid might be correlated to AD occurrence.

Methods: We have obtained cerebrospinal fluids from well-defined AD patients ($n=9$) and control patients ($n=7$). Atomic elements (Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn and Zn) were measured by flame or graphite furnace atomic absorption spectrometry. SOD activity was measured spectrophotometrically.

Results: We have observed that K and Fe concentrations were significantly increased in the cerebrospinal fluid of AD individuals, while the concentration of Zn was decreased, compared to controls. Also, we observed that total proteins as well as total superoxide dismutase were increased in cerebrospinal fluids of AD.

Conclusions: We have demonstrated disturbances in the concentrations of K, Fe and Zn, total protein and SOD activity in AD subjects, compared to controls. Therefore ionic markers and their relationship with classical and oxidative stress biomarkers could provide new diagnostic tools for AD.

Alzheimer disease, biomarkers, electrolytes, superoxide dismutase, trace elements

P2-22

IMBALANCE GLUTAMATERGIC COMPOUNDS IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX IN ADULTS AUTISM SPECTRUM DISORDER - DEMONSTRATED BY ^1H MRS

Carmen D. Jimenez De Espinoza ⁽¹⁾, Francisco Marciano Serrano ⁽²⁾, José Luis González-Mora ⁽³⁾

⁽¹⁾ Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ⁽²⁾ IMETISA/Hospital Univ.de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ⁽³⁾ Universidad de La Laguna/IMETISA/Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Background: The L-glutamate (Glu) and L-acetyl-aspartate (NAA) are products of N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) which require the participation of neurons, oligodendrocytes and astrocytes. On the one hand, NAAG is synthesized from NAA and Glu by an NAAG synthase, forming a dedicated pool of Glu that also cannot be further metabolized, and on the other hand, NAAG is then hydrolyzed by NAAG peptidase releasing Glu which activates the GRM3 receptor. Altered NAAG metabolism has been described, in some neurological conditions but not in autism spectrum disorders (ASD). Our previous studies using proton-Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H -MRS) in bilateral anterior (ACC) and posterior cingulate cortex (PCC) have described the altered neurometabolic patterns in adults with ASD.

Aim: To compare NAAG, NAA, and Glu concentrations in the ACC and PCC in adults with ASD and typically developed (control) individuals.

Methods: Single-voxel (^1H -MRS) in bilateral ACC and PCC, in 19 adults with a clinical diagnosis of ASD and 41 controls, matched for age, gender. Autism quotients (AQ) score were assessed. One-way ANOVA and Bonferroni correction were applied.

Results: The ASD group had a significant increase in glutamate [12.10 ± 3.92 (mM)] $^*p=0.02$; as well as a significant decrease in N-acetyl-aspartyl-glutamate [9.78 ± 0.49 (mM)] $^*p=0.02$; compared with controls.

Conclusions: Altered N-acetyl-aspartyl-glutamate levels were found by MRS in individuals with ASD, suggesting new therapeutic avenues.

Autism spectrum disorders, Human Brain, imaging, spectroscopy

P2-23

NEUROMETABOLIC DIFFERENCE BETWEEN ANTERIOR AND POSTERIOR CINGULATE CORTEXES IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS: TARGET ON ETIOLOGY?

Carmen D. Jimenez - Espinoza ⁽¹⁾, Francisco Marciano ⁽²⁾, José Luis González-Mora ⁽³⁾

⁽¹⁾ Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ⁽²⁾ IMETISA/Hospital Univ. de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ⁽³⁾ Universidad de La Laguna/IMETISA/Hospital Univ. de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Background: Phenotypic plasticity is the ability of the human brain to change its morphological patterns, interactions in its sensory modalities and patterns of release of neurotransmitters. Metabolic abnormalities of the posterior cingulate cortex (PCC) are seen in autistic spectrum disorders. In general, studies have also demonstrated reductions in functional connectivity. These reductions are particularly prominent in the PCC, compatible with an abnormality in local circuit inhibitory processing (Oblak et al., 2011).

Aim: To study the metabolic changes in the anterior (ACC) and posterior cingulate cortexes (PCC) in adults with ASD compared with typically developed individuals.

Methods: In this case-control study, *in vivo* single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy signals (^1H -MRS) were recorded in 12 right-handed young adults with ASD (median age, 22 years \pm 2.2), and 19 typically developing (TD) controls (mean age, 22.80 \pm 3.25) who were well matched for age, and different AQ score. The Autism Spectrum Quotient (AQ) designed by Baron-Cohen et al., 2001 to assess Autistic Spectrum traits in intellectually competent adults in both the general population and the Autism Spectrum community. Imaging was performed on a 3.0-T scanner using a spectroscopy technique. The volume of interest (VOI) was located in the posterior cingulate cortex (as an important part of the Default Mode Network -DMN) and the anterior cingulate cortex. The absolute concentrations of creatine + phosphocreatine (Cr+PCr), N-acetyl-aspartate (NAA), N-acetyl-aspartate+N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAA+NAAG), N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG), Glycero-phosphocholine + phosphatidylcholine (GPC+PCh), myo-inositol (mI), glutamate (Glu) and glutamate + glutamine (Glu+Gln) were processed by the LC Model 6.2-3A.

Results: After the previous comparisons we decided to perform comparisons between anterior and posterior cingulate cortexes on each group. In these analyses we found metabolic differences between the two regions (ACC and PCC) specifically in the ASD group. Although each region has different functions the

Springer

226

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

control group reveals that metabolically maintain a balance, and that in the ASD group is not. Our findings shown significant lower NAA/Cr ($p=0.002$) and NAA/Cho ($p=0.001$) ratios in ACC compared with PCC in ASD group. While TD group shown no significant neurometabolic difference between ACC vs. PCC. One-way ANOVA and Bonferroni Multiple Comparison Test, $P < 0.05$ were applied to perform the statistical analysis.

Conclusions: The ASD group has a highly metabolic PCC. The elucidation of the etiology of this difference is a research goal for our team.

Posterior and anterior cingulate cortices; phenotypic plasticity; proton magnetic resonance spectroscopy

P2-24

LIPID PEROXIDATION INDUCED BY CUMENE HYDROPEROXIDE PRODUCES SYNAPTIC DEPRESSION IN RAT PRIMARY MOTOR CORTEX NEURONS

Livia Carrascal ⁽¹⁾, Ricardo Pandillo-Díaz ⁽¹⁾, M^a Eugenia Martín-Pachón ⁽¹⁾, German Barrionuevo ⁽²⁾, Pedro Núñez-Abades ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Department of Physiology, University of Seville, Seville, Spain;

⁽²⁾ Department of Neuroscience, University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States

Pyramidal neurons of the motor cortex layer V that regulate voluntary control of the motor output are selectively degenerated in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). A minority of ALS cases have genetic origin due to multiple missense mutations in the cytosolic Cu/Zn superoxide dismutase 1 gene. ALS is, however, a predominantly sporadic disorder probably triggered by multiple mechanisms. Protein misfolding and aggregation, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport and neurofilament aggregation, oxidative stress and lipid peroxidation has been proposed as cellular mechanism linked to motor neuron degeneration in this pathology. To understand how lipid peroxidation induces neuronal damage, whole-cell patch-clamp recordings in voltage clamp mode were obtained from pyramidal neurons of the motor cortex layer V in rat brain slices and changes in synaptic transmission were studied. Lipid peroxidation was induced by the administration of Cumene Hydroperoxide (10 mM HC), a stable organic oxidizing agent that is known to penetrate into the inner hydrophobic part of the membrane lipid bilayer, causing extensive peroxidation of the lipid. Spontaneous (sEPSC) and miniature excitatory postsynaptic currents (mEPSC) were analyzed in control condition, and after CH application to the bath. Frequency, amplitude and EPSC shape parameters were measured. CH induced a decrease in sEPSC frequency that persists even after washout. However, there was no significant difference in event amplitude caused by CH. To determine the relative contribution of presynaptic mechanisms underlying decreased sEPSC frequency and the kinetics of neurotransmitter release, TTX was added to observe action potential-independent release only. We found a decrease in mEPSC frequency indicating that the decrease in EPSC is AP-independent. A decrease in mEPSC frequency indicates a decreased release indicative of a presynaptic mechanism. No change in amplitude or time-to-peak was found in mEPSC but decay times were shortened during CH application. This latter

finding correlates with the decrease in membrane time constant found in current clamp experiments after CH application, which could be due to postsynaptic effects of the CH. Altogether, our patch-clamp data suggest that the functional changes induced by CH upon pyramidal neurons of the motor cortex layer V are due to pre- and postsynaptic mechanisms. We conclude that both the decrease in membrane time constant (which in turn may shorten decay times of the EPSCs), and the decrease of the EPSC frequency produce a synaptic depression onto pyramidal neurons of the motor cortex in oxidative stress condition that is caused by lipid peroxidation.

Amyotrophic Lateral Sclerosis, Cumene hydroperoxide, Lipid peroxidation, Patch clamp, Pyramidal neurons, Synaptic transmission.

P2-25

LOCAL INHIBITION OF ADAM17/TACE PROMOTES NEUROGENESIS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

Noelia Geribaldi-Doldán, Manuel Carrasco, Maribel Murillo-Carretero, Juan Pedro Muñoz-Miranda, Francisco García-Cozar, Carmen Romero-Grimaldi, Gema García-Aguirre, Juan José Ramos-Rodríguez, María Sánchez-García, Alvaro Vidal-Suárez, Valme Del Río-García, Carmen Castro

Facultad de Medicina, Cádiz, Spain

Neural precursors cells (NPCs) are activated in central nervous system in response to different types of injuries. Traumatic brain injuries are accompanied by a rapid neurogenic response inside neurogenic niches. However, this response does not contribute to the generation of new neurons within the damaged area since injuries contribute to the generation of a non-neurogenic environment around the lesion area. Previously, we have demonstrated the role of the sequential activation of ADAM17/TGF α /EGFR signaling cascade in the generation of a gliogenic environment within brain lesions. In here, we demonstrated that chronic local infusion of a general metalloprotease inhibitor, increases the number of neuroblasts around the lesion. In addition we have created a lentivirus containing an ADAM17 negative-dominant mutant (ADAM17^{A215-476}). Adult male mice were anesthetized and controlled mechanical injuries that produced discrete lesions restricted to the gray matter in the primary motor cortex were performed. Mice were divided in 3 groups, either receiving a local injection of ADAM17^{A215-476}, an empty lentivirus or vehicle only. The efficacy of this therapy tool was tested at 14 and 28 days after the injury and the injection of the lentiviral vector. Local injection of this virus dramatically increased the number of neuroblasts in damaged cortical regions 14 days after injury. Those neuroblasts were able to generate new mature neurons at 28 days after injury. We have identified the phenotype of these new neurons as cholinergic, GABAergic. We conclude that ADAM17 can be targeted in order to develop new therapeutic tools for the treatment of traumatic brain injury.

This work was funded by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad MINNECO (grant number: BFU2015-68652-R), Consejería de Economía Innovación, Ciencia y Empleo, Junta de



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

The Lancet Neurology Conference 2016

The Lancet Neurology Conference | Poster Program

Poster Program

Poster Session

Thursday, October 20th 2016, 13:00-14:00

Friday, October 21st 2016, 13:30-14:00

[P.001]	Changes in the sympathetic innervation of the gut in rotenone-treated mice as a possible early biomarker for Parkinson's disease M. Arnhold ¹ , Y.F. Dening ² , M. Chapin ³ , E. Arévalo ² , M. Schwarz ² , H. Reichmann ² , G. Gille ² , R.H.W. Funk ² , F.J. Pan-Montojo ^{4*} , ¹ Klinikum Universität München, Germany, ² TU-Dresden, Germany, ³ University of Melbourne, Australia
[P.002]	How does white matter connectivity differ between the vascular and degenerative pre-dementia? Y.Y. Yu ^{1,2} , L.X. Liang ³ , X.Y. Xie ⁴ , C.G. Chen ⁴ , L.X. Li ⁵ , W.X. Wang ⁶ , S.Y. Sun ⁷ , Y.C. Yin ⁸ , G.G. Gong ⁹ , H.Y. Han ^{10*} , ¹ Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University, China, ² Beijing Institute for Brain Disorders, China, ³ Beijing Normal University, China, ⁴ XuanWu Hospital of Capital Medical University, China
[P.003]	Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in mild cognitive impairment with depression Y.X. Li ¹ , B. Jing ¹ , H. Liu ² , Y. Han ^{1*} , ¹ Tangshan Gangren Hospital, China, ² XuanWu Hospital of Capital Medical University, China
[P.004]	Disrupted white matter structural connectome in individuals with subjective cognitive decline W.X.N. Wang ¹ , S.N. Shu ^{2*} , B.Q.H. Bi ^{2*} , H.Y. Han ^{1,3*} , ¹ XuanWu Hospital of Capital Medical University, China, ² Beijing Normal University, China, ³ Cognitive Neuroscience and Learning & IDG/McGovern Institute for Brain Research, China, ⁴ Beijing Institute for Brain Disorders, China
[P.005]	Olfactory impairment and traumatic brain injury in blast-injured combat troops: a prospective, controlled clinical trial M.S. Xydakis ^{1,2*} , L.P. Mulligan ^{1,2*} , A.B. Smith ^{1,2*} , C.H. Olson ¹ , D.M. Lyon ¹ , L. Belluscio ³ , ¹ Uniformed Services University of Health, USA, ² Walter Reed National Military Medical Center, USA, ³ National Institutes of Health, USA
[P.006]	EEG activity of chronic cerebral hypoperfusion rats at different time points and cholinergic versus non-cholinergic contributions N. Azam, Z. Hassan*, ¹ Universiti Sains Malaysia, Malaysia
[P.007]	Quantitative T2, T2* and T2*-MRI in patients with ischaemic leukoaraiosis for detection of microstructural changes and chronic hypoxia M. Wagner ^{1*} , M. Helfrich ² , O.C. Singer ² , R. Deichmann ³ , A. Jurcoane ² , E. Hattingen ² , ¹ Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden, Germany, ² University Hospital Bonn, Germany, ³ University Hospital Frankfurt, Germany
[P.008]	Altered metabolism of N-acetyl-aspartyl-glutamate in the cingulate cortex in autism spectrum disorders: a target for understanding the aetiology of neurodegenerative diseases C. Jiménez-Espinoza ^{1,2*} , F. Marcato ³ , N. Padilla ^{1,2*} , U. Åden ^{1,2*} , J.L. González-Mora ¹ , ¹ University of La Laguna, Spain, ² Karolinska Institutet, Sweden
[P.009]	Tracking regional connectivity dynamics in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease Y.S. Sun ^{1,2*} , Z.J.Z. Zhu ³ , X.Y.L. Li ^{1,2*} , H.J.N. Niu ³ , Y.H. Han ^{1,2*} , ¹ Xuan Wu Hospital of Capital Medical University, China, ² Beijing Institute for Brain Disorders, China, ³ Beijing Normal University, China
[P.010]	CSF and blood biomarkers in presymptomatic frontotemporal dementia J.C. van Swieten ^{1,2*} , H.H. Meeter ³ , J.L. Panman ³ , E.G.P. Dopper ³ , C. Barro ⁴ , J. Kuhle ⁵ , C.E. Teunissen ² , J.D. Rohrer ⁶ , A. On behalf of the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) ⁶ , ¹ Erasmus MC, The Netherlands, ² VU University Medical Center, The Netherlands, ³ University Hospital Basel, Switzerland, ⁴ University College London, UK
[P.011]	Substantia nigra diffusion parameters in newly diagnosed Parkinson's patients: should fractional anisotropy be considered a biomarker? T. Roheiser ¹ , K. Good, R. Leslie, J. Fisk, R. McKelvey, K. Rockwood, M. Khan, K. Schaffer, B. Rusak, H. Robertson, ¹ Dalhousie University, Canada
[P.012]	Non-Gaussian diffusion MRI reveals white matter alteration in subjective cognitive decline W.C. Wu ^{1,2*} , T.F. Chen ² , Y.F. Chen ² , ¹ National Taiwan University, Taiwan, ² National Taiwan University Hospital, Taiwan
[P.013]	Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in mild cognitive impairment with depression Y.X. Li ^{1,2*} , B. Jing ¹ , Y. Han ^{1*} , ¹ Tangshan Gangren Hospital, China, ² XuanWu Hospital of Capital Medical University, China, ³ Capital Medical University, China

228

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

The Lancet Neurology Conference | Poster Program

[P.063]	A fast automated diagnosis system for autism spectrum disorders based on eye tracking technology A. China Manrique de Lara ^{1,2} , C. Jimenez-Espinoza ¹ , J.L. González-Mora ^{1,2} , ¹ University of Massachusetts, USA, ² University of La Laguna, Spain
[P.064]	Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI) project: a trial ready cohort to study Alzheimer biomarkers in Down syndrome. M. Carmona-Iragui ^{1,2,3} , L. Videla ² , S. Fernández ² , B. Benejam ² , V. Camacho ¹ , S. González-Ortiz ¹ , A. Lleó ¹ , R. Blesa ¹ , S. Videla ² , J. Fortea ^{2,3} , ¹ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, UAB, Spain, ² Fundació Catalana Síndrome de Down, Spain, ³ Hospital del Mar, Spain
[P.065]	Diagnosis of mild Alzheimer's disease with eye movement analysis during reading G. Fernández ^{1,2,3} , F. Manes ^{2,3} , D. Orozco ¹ , M. Schumacher ^{2,3} , L. Castro ^{1,3,4} , D. Agamroni ^{1,5} , ¹ Universidad Nacional del Sur, Argentina, ² CONICET, Argentina, ³ INECO, Argentina, ⁴ Clinica Bahiense, Argentina, ⁵ IME, Argentina, ⁶ CIC, Argentina
[P.066]	Predictive value of MRI brain volumetric measures on neuropsychological scores of patients with mild cognitive impairment N. Salvadori ¹ , L. Farotti ¹ , L. Biscetti ² , M. Russo ¹ , P. Eusebi ¹ , E. Chiari ² , P. Floridi ¹ , R. Tarducci ² , P. Calabresi ^{1,4} , L. Parnetti ¹ , ¹ Section of Neurology, University of Perugia, Italy, ² Perugia General Hospital, Medical Physics Unit, Italy, ³ General Hospital, Neuroradiology Unit, Italy, ⁴ IRCCS Fondazione Santa Lucia, Italy
[P.067]	MBG myocardial scintigraphy for identification of premotor Parkinson's disease during a negative DAT scan period R. Sakakibara ¹ , F. Tateno, M. Kishi, Y. Tsubasaki, Y. Alba, H. Tateno, T. Ogata, Toho University, Japan
[P.068]	Is the relationship between retinal nerve fibre layer thickness and cognitive performance explained by genetic or environmental factors? A twin study C.J. Hammond ¹ , E. Jones-Odeh, E. Yonova-Doing, E. Bloch, K.M. Williams, C. Steves, King's College London, UK
[P.069]	Unrecognised influenza encephalopathy and subsequent neurodegeneration A.M.W. Porter, retired, UK
[P.070]	Childhood cognitive ability and incident dementia: follow up of participants in the 1932 Scottish Mental Survey into the tenth decade T.C. Russ ¹ , J. Hannah ¹ , G.D. Batty ^{1,2} , C.C. Booth ¹ , I.J. Deary ¹ , J.M. Starr ¹ , ¹ University of Edinburgh, UK, ² Greater Glasgow & Clyde Nursing Homes Medical Practice, NHS Greater Glasgow & Clyde, UK, ³ Department of Epidemiology and Public Health, UCL, UK
[P.071]	Radon exposure does not explain geographical variation in dementia risk in the Scottish Mental Survey 1932 cohort T.C. Russ ¹ , T. Clemens ^{1,2} , J. Hannah ¹ , G.D. Batty ¹ , C.C. Booth ¹ , C. Dibben ^{1,2} , I.J. Deary ¹ , J.M. Starr ¹ , ¹ University of Edinburgh, UK, ² Administrative Data Research Centre (Scotland), UK, ³ Greater Glasgow & Clyde Nursing Homes Medical Practice, NHS, UK, ⁴ University College London, UK
[P.072]	Risk factors for vascular dementia in geriatric outpatients of a second-level hospital in northeastern Mexico: a case-control study A. Barba-Marines ^{1,2} , S. Gomez-Garcia ^{1,3} , J.C. Davila-Valero ¹ , S. Sanchez-Lopez ¹ , ¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico, ² Universidad Autónoma de Nuevo León, Mexico, ³ Universidad de Monterrey, Mexico
[P.073]	Neurodegenerative diseases and their relationship to neuropsychiatric symptoms in older adults: a cross-sectional study J.R. Vazquez-Flores ¹ , G. Guajardo-Alvarez ¹ , S. Gomez-Garcia ^{1,2} , R.A. Sobrino-Martinez de Arredondo ¹ , J.C. Davila-Valero ¹ , S. Sanchez-Lopez ^{1,2} , ¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico, ² Universidad de Monterrey, Mexico
[P.074]	Nodding syndrome: SSPE-like neurodegenerative disorder? An exploratory case-control study P.S. Spencer ¹ , R. Mazumder ¹ , V.S. Palmer ¹ , ¹ Oregon Health & Science University, USA, ² University of California, Los Angeles, USA, ³ Makerere University, Uganda, ⁴ Gulu University, Uganda, ⁵ Oregon State University, Uganda
[P.075]	Western Pacific ALS-PDC: a disappearing environmental neurodegenerative disease linked to cycad toxins C.E. Garner ¹ , G.E. Kisby ¹ , V.S. Palmer ¹ , P.S. Spencer ^{1,2} , ¹ Radikal Therapeutics, West Tilbury, USA, ² Western University of Health Sciences, College of Osteopathic Medicine of the Pacific, USA, ³ Oregon Health & Science University, USA
[P.076]	Relation between Parkinson's disease and migraine: focus on cognitive behavioral and neurophysiological shared aspects M. Buonfiglio ¹ , F. Di Sabato, University of Rome, Italy
[P.077]	The clinical overlap of rapidly progressing neurodegenerative diseases A. Papp ¹ , A. Kovács, A. Horváth, A. Kamondi, A. Szűcs, National Institute of Clinical Neuroscience, Hungary

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

Artículo pendiente de impresión

http://mhsj.pradec.eu/index.php?option=com_acpp&view=acpparticle&Itemid=16&id=575&volume_id=71

Dear Reviewer, please fill out this form and send the completed review to publications@pradec.eu. In case there are any remarks, please write them on the second page of this form. The review will be given anonymously to the author of the original work.

MHSJ, PRADEC Publishing | www.mhsj.pradec.eu


MHSJ peer review form

Homepage: / www.mhsj.pradec.eu / PRADEC Publishing standards
 Indexed by APPLatforms: www.academicpublishingplatforms.com
 Google scholar profile: <https://scholar.google.com/citations?user=oxlq/rwAAAA&hl=en>

Title: Heterogeneity neurochemistry in cingulate cortex in adults with Autism Spectrum Disorders: A Proton MR spectroscopy study

Final conclusion:

publish publish with minor revision publish with major revision reject



230

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5


Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA


Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28

APENDICE V

 Universidad de La Laguna

 Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal

CEIBA
Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia de Conocimiento
Universidad de La Laguna. 38071, La Laguna
ceiba@ull.es

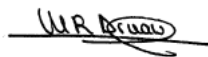
Proyecto de Investigación: "Espectroscopia RM aplicada a mejorar la eficacia del diagnóstico clínico en personas con trastorno del espectro autista"
Investigador Principal: Carmen Dolores Jiménez de Espinoza
Organismo: Ministerio de Ciencia e Innovación
Número de Registro: CEIBA2013-0056

En su reunión del 13 de febrero de 2013, el Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal de la Universidad de La Laguna ha revisado el proyecto de investigación arriba mencionado. Tras adecuada deliberación emite el siguiente informe:

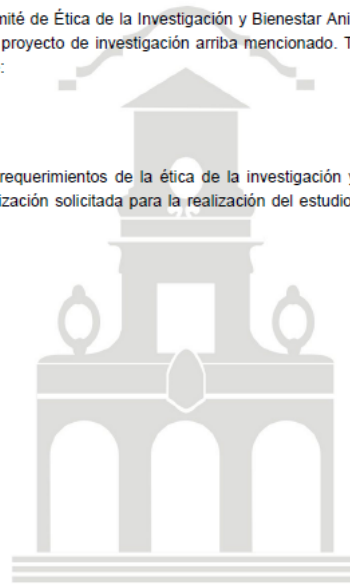
Pendiente

Por tanto el proyecto presentado satisface los requerimientos de la ética de la investigación y el Comité emite un informe positivo y da la autorización solicitada para la realización del estudio en los términos propuestos.

La Secretaria del CEIBA



Dr. María Rosa Amau
En La Laguna, a 13 de febrero de 2013



Página 1

Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal.
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia de Conocimiento. Universidad de La Laguna. 38071, La Laguna.

231

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 974565

Código de verificación: Oy7VhDN5

Firmado por: CARMEN DOLORES JIMENEZ DE ESPINOZA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 2017/06/30 20:00:26

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

2017/07/18 14:28:28