

## La sustancia blanca en los trastornos del desarrollo

Ana Guinea-Hidalgo, Javier Tirapu-Ustároz

**Resumen.** La sustancia blanca supone el principal conector entre distintas regiones cerebrales, ayudando a que trabajen de forma unificada y concertada. En su estudio, las imágenes con tensor de difusión son una técnica idónea para detectar el grado de integridad de estas fibras. Actualmente, se les otorga un papel relevante en el desarrollo y patofisiología de diferentes trastornos del desarrollo, y éste ha sido el objetivo del presente trabajo. En la revisión de trastornos como el autismo, la dislexia o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, se ha encontrado una afectación clara de ciertas fibras, sobre todo en el fascículo longitudinal superior arqueado y la red temporoparietal (relacionados con la regulación de la conducta motora y atencional), el cuerpo caloso (que garantiza el intercambio eficaz y rápido de información entre los hemisferios cerebrales) y regiones del cíngulo (que guardarían relación con la cognición social y la autoconciencia).

**Palabras clave.** Autismo. Dislexia. Fascículo longitudinal superior. Sustancia blanca. TDAH. Tensor de difusión.

Clínica Ubarmin.  
Fundación Argibide.  
Pamplona, Navarra, España.

**Correspondencia:**  
Dra. Ana Guinea Hidalgo.  
Clínica Ubarmin. Fundación  
Argibide. Elcano, s/n. E-31486  
Elcano (Navarra).

**E-mail:**  
a.guinea@fundacionargibide.org

**Aceptado tras revisión externa:**  
25.05.11.

**Cómo citar este artículo:**  
Guinea-Hidalgo A, Tirapu-Ustároz J.  
La sustancia blanca en los trastornos  
del desarrollo. Rev Neurol 2011;  
53: 361-71.

© 2011 Revista de Neurología

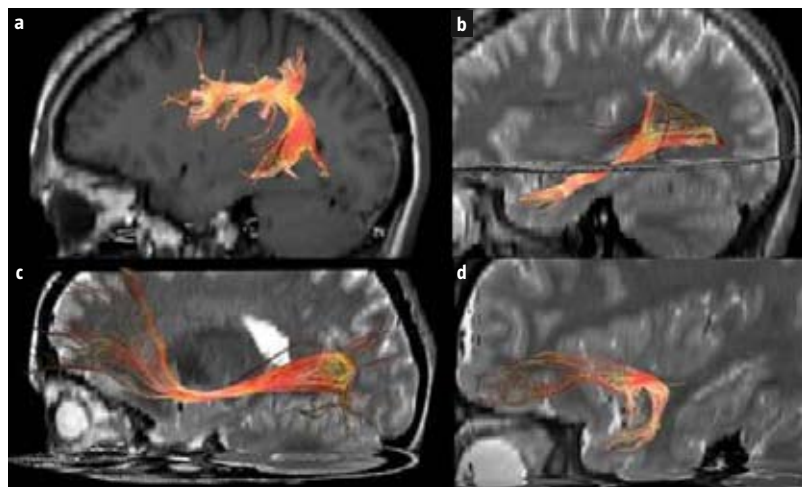
La sustancia blanca (SB) desempeña un papel fundamental en la generación de vías de cohesión y conexión en el cerebro [1] y supone un factor importante en el desarrollo de funciones cognitivas, motoras, conductuales y emocionales [2]. Está formada por haces de fibras mielinizadas que viajan entre ambos hemisferios y dentro de cada uno de ellos, así como en el bulbo raquídeo y el cerebelo. Las principales vías de SB podrían dividirse en tres grandes grupos [3]. Por un lado, las fibras de proyección eferentes y aferentes; las más importantes son las talamocorticales, las corticoespinales y las corticobulbares. El segundo grupo lo forman las fibras comisurales, que conectan los hemisferios cerebrales, como el cuerpo caloso, la comisura anterior y la hipocampal. Por último, las fibras de asociación, que conectan áreas cerebrales dentro de cada hemisferio; entre ellas, el fascículo longitudinal superior, el fascículo frontooccipital, superior e inferior, el cíngulo y el fascículo uncinado (Fig. 1).

La imagen del tensor de difusión (DTI) es una técnica idónea para valorar la SB de manera no invasiva, permitiendo detectar el grado de integridad de las fibras. Traza las vías de la SB usando los principios de difusión del agua; debido a su mínima resistencia, las moléculas del agua se mueven de manera más rápida en paralelo a las fibras nerviosas que en perpendicular; a este fenómeno se le denomina anisotropía de difusión. Una de las variables que se analiza es la anisotropía fraccionada (AF),

que aporta información sobre la esfericidad de la difusión [4]; se mueve entre valores de 0 a 1, siendo la máxima puntuación la mayor integridad de las fibras de la SB [5]. La reducción en la AF podría reflejar reducciones en la mielinización, lesiones axonales o una disminución de la cohesión de las fibras. La morfología basada en el vóxel es una técnica estadística de análisis de neuroimagen que es capaz de identificar las diferencias morfológicas de cada área en relación con la concentración de la sustancia negra y la SB [6].

Con estas técnicas es posible conocer de forma más precisa el desarrollo de la SB. La maduración de la SB depende del crecimiento del volumen y la mielinización axonal, y no sigue un crecimiento lineal ni uniforme a lo largo del cerebro. El proceso de mielinización comienza en el útero a partir del segundo trimestre de gestación, y no termina hasta décadas después. Así, en el primer año de vida parecen darse los cambios más significativos, siendo el proceso de mielinización el más dominante durante esta etapa [7]. Después del segundo año de vida, los cambios continúan, aunque de forma más sutil [8]. Especialmente, la mielinización sigue una dirección rostro-caudal y desde las zonas centrales hasta la periferia; se inicia en las áreas de proyección, comenzando por el lóbulo occipital, hasta las de asociación (lóbulo frontal) [7], siendo ésta una posible explicación de la tardía adquisición de las funciones ejecutivas [9]. La DTI ha provisto de información específica acerca de

**Figura 1.** Principales fascículos cerebrales: a) Fascículo longitudinal superior; b) Fascículo longitudinal inferior; c) Fascículo frontooccipital; d) Fascículo uncinado (imágenes cedidas por el Dr. Álvarez-Linera, Ruber Internacional, Madrid).



los cambios en la microestructura cerebral con la maduración. Así, Hagmann et al [1] sugieren que la maduración de la SB consigue una mayor integración en las redes neuronales y, por tanto, un decremento de la segregación ente estructuras. Estos resultados destacarían el papel fundamental que el desarrollo de la SB tiene en la conectividad cerebral y, como resultado, la importancia del estudio de estas estructuras para detectar anomalías tempranas en el grado de sincronía o integración. Barnea-Goraly et al [2] encontraron un aumento de los valores de AF en relación con edades comprendidas entre los 6 y los 19 años, en áreas prefrontales, la cápsula interna, vías que se extienden por los ganglios basales, el tálamo y el fascículo arqueado. En la misma línea, Lebel et al [10] han realizado un estudio sobre los cambios con la edad en el cuerpo calloso, con sujetos desde 5 a 59 años. Encuentran, por un lado, que los valores de la AF siguen una maduración en forma de U invertida (curva de Poisson); así, se incrementan durante la niñez, la adolescencia y la época adulta temprana, alcanzan su nivel más alto y comienzan a descender entonces a lo largo de la etapa adulta tardía, de una manera más lenta que al incrementarse. Estos resultados son coherentes con los encontrados en estudios anteriores [11,12]. Por su parte, la media de difusión sigue una curva opuesta; así, decrece hasta la etapa adulta y comienza a aumentar a partir de entonces. En 1996, Giedd et al [13] plantearon que la cantidad de sustancia gris (SG)

aumenta hasta los 11 años en las niñas y hasta los 13 en los niños. Después de estas edades, la SG se reduce, mientras que la SB sigue incrementándose.

Nagy et al [14] realizaron un estudio mediante DTI para valorar el nivel de mielinización y el grosor axonal en niños de 8 a 18 años. Sus resultados demostrarían que el desarrollo de capacidades cognitivas específicas durante el último período de la infancia correlaciona con la maduración de la SB en distintas áreas cerebrales. Así, encontraron que el desarrollo de la memoria de trabajo visuoespacial se asociaría con el aumento de la AF en el lóbulo frontal izquierdo tanto superior como inferior, mientras que el aprendizaje de lectura solo correlacionaría con la maduración de la SB en el lóbulo temporal izquierdo. Counsell et al [15] plantearon que los problemas en el neurodesarrollo de niños nacidos prematuros se relacionarían con anomalías microestructurales tempranas en algunas regiones de la SB, no objetivables por las técnicas de neuroimagen convencionales. Entre estas regiones aparecen el cuerpo calloso, cuya AF correlaciona linealmente con un índice de neurodesarrollo, y el cíngulo, el fórnix, la comisura anterior y el fascículo uncinado, que correlacionarían con la capacidad de coordinación ojo-mano y que son áreas también implicadas en otras funciones cognitivas, como la atención, las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo.

### Sustancia blanca en trastornos del espectro autista

En los últimos años se incorpora el término trastornos del espectro autista, a partir de la aportación de Wing y Gould [16], con el que parece adecuar los aspectos ya aceptados en la denominación trastornos generalizados del desarrollo a la realidad clínica; así, el término trastornos del espectro autista resalta la noción dimensional de un 'continuo' (no una categoría), en el que se altera cualitativamente un conjunto de capacidades en la interacción social, la comunicación y la imaginación. Esta semejanza no es incompatible con la diversidad del colectivo: diversos trastornos; diversa afectación de los síntomas clave, desde los casos más acentuados a aquellos rasgos fenotípicos rozando la normalidad; desde aquellos casos asociados a discapacidad intelectual marcada, a otros con alto grado de inteligencia; desde unos vinculados a trastornos genéticos o neurológicos, a otros en los que aún no somos capaces de identificar las anomalías biológicas subyacentes.

Muchos estudios basados tanto en neuroimagen estructural como funcional han analizado las alte-

raciones neuroanatómicas y posibles alteraciones patofisiológicas en el autismo. Así, en un reciente estudio que revisa la bibliografía existente sobre este tema publicada entre 1997 y 2007 [17], se plantean como hechos más congruentes el aumento del volumen cerebral, que afecta tanto a la SB como a la SG, sobre todo en los lóbulos parietal, temporal y frontal, con un tamaño más normalizado en el lóbulo occipital. Así un estudio de Hoeft et al [18] en el que se comparaban un grupo de sujetos con autismo idiopático, controles y sujetos con síndrome X frágil, encontraron un aumento del tamaño cerebral en la región frontal medial y orbital, el polo temporal, la amígdala y el cíngulo dorsal (regiones muy ligadas al cerebro social) con respecto a controles, y éstos mostraron un mayor tamaño con respecto a niños con síndrome X frágil. Tres estudios longitudinales han demostrado que el volumen cerebral es normal-bajo en el nacimiento, para producirse un crecimiento rápido y desproporcionado entre los 6 meses y los 2 años, encontrándose un patrón igual de crecimiento en la amígdala entre los 2 y los 4 años (relacionada con la cognición social y la atención dirigida) [19-21]. Las hipótesis manejadas en la actualidad para explicar este aumento del tamaño cerebral son básicamente tres: incremento de la neurogénesis, decremento de la muerte neuronal en la fase de poda y producción anormal de tejido no neuronal, como las células gliales [22].

Este cambio volumétrico global es sugestivo de una afectación difusa en las redes y circuitos neurales, producida en el neurodesarrollo temprano. Este número excesivo de neuronas puede reflejar una sobreconectividad focal o local, en detrimento de interacciones de grupos neuronales a 'larga distancia'. Más concretamente, en estudios de neuroimagen funcional, se ha observado una activación anormal en los lóbulos temporales y en la amígdala, regiones implicadas en el lenguaje, la comunicación y la cognición social. También se ha hallado una hiperactivación del córtex visual, aunque la mirada va dirigida a objetos más que a rostros humanos. En esta línea, un estudio reciente de Lange et al [23] ha planteado que la microestructura de la SB en el giro temporal superior y el polo temporal se encuentra afectada en el autismo, regiones implicadas en el lenguaje, el procesamiento emocional y la cognición social. Mengotti et al [24] han estudiado a 20 niños autistas utilizando técnicas de morfometría basada en vóxeles e imágenes de difusión, con el fin de estudiar el neurodesarrollo de la SB y la SG. Sus hallazgos principales son que los niños autistas presentan un incremento en la SB en el giro frontal inferior derecho, el giro fusiforme derecho, el área mo-

tora suplementaria y precentral izquierda, y el hipocampo izquierdo, y presentan un decremento en la SG en el giro frontal inferior derecho y el área motora suplementaria izquierda. En este sentido, cabe señalar el trabajo pionero de Dapretto et al [25] en el que se observa una hipoactivación del sistema de neuronas espejo en el giro frontal inferior, encontrando que una activación en esta área estaba inversamente relacionada con la gravedad de los síntomas de interacción social, lo que nos puede llevar a pensar que el aumento de activación se relaciona con una máxima en el funcionamiento cerebral: 'la activación más intensa puede reflejar un mayor esfuerzo, pero una menor eficacia'. Visto de una forma más genérica, el estudio de Mengotti et al sugiere problemas de conectividad por una alteración en los circuitos frontoparietales con una falta de maduración de la SB en las fases tempranas del desarrollo. Esta hipótesis sería compatible con otros estudios en los que se ha hallado afectación de la integridad de la SB en regiones frontales [26-29]. Esta afectación frontal se relaciona, como ya es sabido, con una afectación de las funciones ejecutivas, atención selectiva, memoria de trabajo y teoría de la mente. Otro estudio de Jou et al [30] con 20 niños autistas utilizando DTI ha corroborado una afectación de la conectividad neural entre el cuerpo calloso/cíngulo y los lóbulos temporales, que afecta a los fascículos longitudinal inferior, frontooccipital y longitudinal superior, fascículos responsables de la conectividad entre la amígdala, el área fusiforme y el surco temporal superior, estructuras, a su vez, implicadas en la percepción de situaciones sociales y la cognición. Shukla et al [31] han utilizado tres medidas diferentes obtenidas con DTI, revelando problemas de desmielinización, lesión axonal y pérdida de cohesión entre la SB. La afectación de la SB corticocortical afecta al fascículo longitudinal inferior (implicado en la valencia emocional de imágenes visuales), el fascículo frontooccipital (relacionado con el reconocimiento visual y la memoria) y el fascículo longitudinal superior arqueado (que une el área de Broca y la de Wernicke). De todos modos, este estudio resulta muy compatible con la afectación de circuitos frontoparietales. Otro trabajo del mismo grupo [32] se ha centrado en el estudio mediante DTI del cuerpo calloso y los sistemas subcorticales, en los que se halla afectado el cuerpo calloso y, en consecuencia, la comunicación interhemisférica, así como el pedúnculo cerebeloso medial y la cápsula interna, afectándose los tractos corticosubcorticales, lo que podíamos relacionar con la afectación sensoriomotora observada en el autismo. Estos resultados son congruentes con los obtenidos por

Barnea-Goraly et al en una pequeña muestra de autistas [33]. La afectación cerebelosa se asocia muy posiblemente con la torpeza motora y los déficits atencionales encontrados en el autismo [34,35]. Un estudio de Alexander et al [36] también ha mostrado que la microestructura y la morfología del cuerpo calloso se ven afectadas en el autismo.

De los estudios revisados utilizando DTI, cuatro plantean áreas de reducción [33,37-39], uno de reducción-activación [27] y uno de incremento de activación [40]. El estudio de Ke et al resulta particularmente interesante, ya que observa una baja AF de la SB en cuatro regiones del hemisferio izquierdo (frontal, giro frontal medial, giro temporal superior y giro frontal inferior) y un incremento en el hemisferio derecho en el córtex prefrontal, el giro temporal medial y el área subgenual. A su vez, en un estudio exploratorio, Barnea-Goraly et al han observado una disminución de la AF en regiones implicadas en la cognición social (giro fusiforme y giro temporal superior), así como en regiones implicadas en la teoría de la mente (córtex prefrontal ventromedial, cíngulo anterior, encrucijada temporoparietal, giro temporal superior y amígdala) [41].

En un reciente metaanálisis sobre los estudios llevados a cabo con morfometría basada en vóxeles para estudiar el autismo comprendidos entre los años 2002 y 2010, se ha encontrado de manera más consistente un incremento de la SB en el fascículo arqueado derecho, en el fascículo frontooccipital inferior izquierdo y en fascículo uncinado [42]. Estos circuitos se encuentran íntimamente relacionados con el lenguaje, la memoria y la cognición social (incluido el procesamiento de las emociones humanas, ya que el fascículo uncinado se considera parte del sistema límbico y afecta a la amígdala, recorriendo un circuito que implica córtex prefrontal, polo temporal y amígdala). Un interesante planteamiento sería intentar relacionar los parámetros encontrados en pruebas con DTI en diferentes regiones cerebrales y su relación con la conducta social. En un trabajo de un grupo japonés [43], se ha encontrado una disminución de la AF en el córtex prefrontal dorsolateral, región temporal superior posterior, región temporoparietal, polo temporal derecho, amígdala, fascículo longitudinal superior, fascículo occipitofrontal, cuerpo calloso y córtex cíngulo. El grado de AF en el córtex prefrontal dorsolateral se relaciona inversamente con la afectación de la cognición social. De este estudio podemos plantear la hipótesis más coherente sobre la afectación en el autismo: se trata de una afectación que implica a la cognición social y a la integración de información, lo que alteraría la 'coherencia cen-

tral'. Así, Frith [44] propuso que el autismo se caracteriza por un desequilibrio específico en la integración de la información en distintos niveles. Una característica del procesamiento normal de la información es la capacidad cognitiva de las personas para conectar la información proveniente de distintas fuentes y construir así un significado integral dentro de un contexto; es lo que describe como 'coherencia central'. Esta activación demostrada en el córtex prefrontal dorsolateral ha sido corroborada por Morgan en un estudio *post mortem* con 13 casos de autismo, encontrando una alteración neuropatológica en una importante proporción de los casos. La presencia temprana de esta alteración puede desempeñar un papel central en la activación microglial, y puede representar una respuesta del sistema neuroinmune que afecta a la conexión sináptica y a la generación de redes neurales, que reflejaría anomalías genético/ambientales que impactan en el desarrollo de grupos neuronales múltiples [45]. En este mismo sentido, otro estudio ha comunicado activación microglial y astrogliar en el cerebelo, el cíngulo anterior y el giro frontal medio [46]. Este dato requiere alguna consideración, ya que los primeros años de vida en el autismo se caracterizan por un sobredesarrollo en el córtex prefrontal dorsolateral y medial [47-49]. Esta activación microglial podría corroborarse por una disminución del factor antiapoptótico y un incremento del proapoptótico [50,51]. La alteración en la muerte neuronal programada podría reflejar una respuesta neuroinmune innata a eventos que ocurren en el cerebro, como una generación temprana de neuronas o un desarrollo aberrante de la conectividad neural.

Asociada con este desarrollo neuronal anormal y aberrante se encuentra la relación entre la gravedad de los síntomas autísticos y su relación con alteraciones de la SB. Así, niños con autismo muestran una mielinización aumentada, dada su edad, de la SB en el córtex frontal medial bilateral, y una mielinización menor a la esperada en la encrucijada temporoparietal izquierda. La gravedad de los síntomas se relaciona, a su vez, con la afectación frontoparietal izquierda [52]. Esta propuesta de un sobredesarrollo frontal medial y un subdesarrollo frontoparietal suscita la interesante hipótesis de que el autismo no es la consecuencia de un avance o un retroceso del desarrollo cerebral, sino, más bien, una variación en la sincronización y en el tiempo de desarrollo de regiones específicas. Algunos autores ya habían sugerido las desviaciones en el funcionamiento de determinadas regiones cerebrales, que habían planteado que el circuito entre los polos temporales, el surco temporal posterior y el córtex

temporal medial se relaciona con fallos en reconocer cuándo se refieren a tu persona y en la teoría de la mente [53,54]. Es curioso y no casual que, en sujetos autistas, las conductas autorreferenciales se han asociado con una activación temporoparietal [55]. Además de esta encrucijada frontoparietal, se ha incluido en los procesos implicados en la teoría de la mente al córtex frontal medial adyacente y al cíngulo anterior, implicado en conductas afectivas, cognitivas y motoras, además de monitorizar la interacción social, el aprendizaje emocional, el autocontrol, las respuestas al cambio estimular o la coordinación compleja bimanual [56]. De hecho, en el estudio señalado anteriormente de Barnea-Goraly et al [33] utilizando DTI, se señalaba una AF reducida en el cíngulo anterior, el córtex prefrontal ventromedial y la región frontoparietal adyacente al giro temporal superior. En otro estudio se observó un aumento de neuronas en la SB subcortical y una disminución en las regiones corticales. Esto podría relacionarse con un fallo en la migración de estas neuronas hacia las regiones corticales, lo que produciría una afectación de las funciones corticales, ya que estas neuronas se encontrarían 'arrestadas' en la SB subcortical (este proceso ocurre en el desarrollo fetal, entre la 7.<sup>a</sup> y la 18.<sup>a</sup> semanas). [57].

### La sustancia blanca en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una entidad nosológica que engloba síntomas de inatención, impulsividad, falta de autocontrol e hiperactividad motora [58,59]. Los problemas atencionales se centran en las dificultades para seleccionar la información relevante a la que atender y en el mantenimiento de la atención de manera eficaz en la tarea. La impulsividad aparece en dos niveles. El primero, conductual, afecta a su adaptación a las situaciones sociales (no espera su turno en los juegos, no mide riesgos, tiene escasa tolerancia a la frustración). Por otro lado, la impulsividad cognitiva se observa en la tendencia a responder de manera rápida e irreflexiva. La impulsividad se asocia con la incapacidad de autocontrolar su conducta y sus respuestas. Otra de las características es la hiperactividad motora, que no se ve modificada por los requerimientos del entorno.

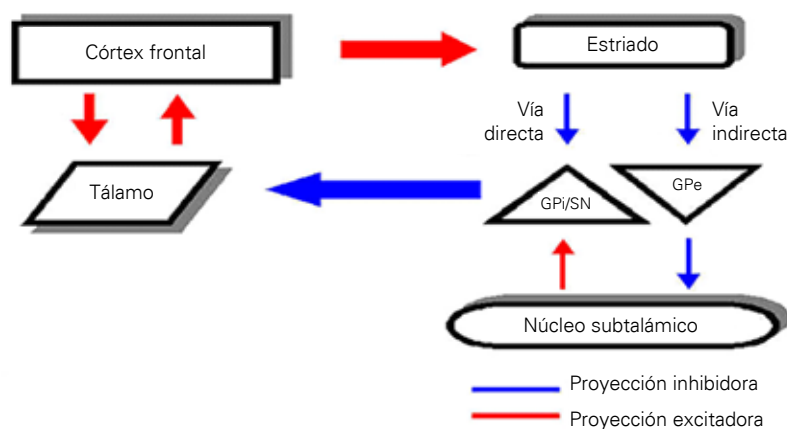
El TDAH no es una entidad psicopatológica única y parece tener una compleja etiología. En este sentido, están apareciendo nuevas perspectivas etiológicas sobre el trastorno que tienden a apartar el foco causal de esta patología en regiones cerebrales

específicas, para centrarse en la disfunción de circuitos y redes neuronales [60].

Principalmente, las investigaciones se han centrado en regiones anteriores, en concreto en las áreas frontales y los circuitos neuronales relacionados. Una de esas vías es la denominada red neuronal por defecto (DMN). La DMN se compone de una serie de regiones cerebrales interconectadas, que son muy activas en reposo, pero que se desactivan durante la realización de tareas cognitivas. Esta red parece tener un papel crucial en la creación y elaboración de los pensamientos que todos tenemos cuando no estamos ocupados en ninguna tarea mental concreta. La DMN comprende el córtex cíngulo posterior, el córtex prefrontal medial y el córtex parietal medial, lateral e inferior [61]. Esta red muestra mayor actividad durante los estados de descanso, y su activación decrece y termina desapareciendo en los de tarea. La otra vía estudiada incluye el córtex prefrontal dorsolateral, la cisura intraparietal y el área motora suplementaria. Ésta se encuentra más activa en las tareas que requieren alerta, preparación para la respuesta y procesos de atención selectiva [62]. Las dos vías correlacionarían negativamente la una con la otra. En el TDAH, se plantea la hipótesis de que existe una disfunción o desconexión entre las diferentes áreas que conforman la DMN, reduciendo su capacidad de modular su actividad e interfiriendo en las vías relevantes en los estados de acción. Una de las perspectivas desde donde se intenta explicar esta disfunción es la persistencia de la actividad en esta red durante la realización de tareas, que se asociaría a un aumento de los tiempos de reacción y a una menor exactitud en la ejecución de tareas atencionales [63]. Kobel et al [64] han encontrado diferencias en la SB en niños con TDAH comparándolos con sujetos controles sin trastorno; los resultados sugieren una correlación positiva entre áreas frontales y parietales con tareas de memoria de trabajo, y una correlación negativa entre la activación del córtex cíngulo anterior y posterior y regiones temporales, que formarían parte de la DMN.

Otra vía extensamente estudiada es el circuito frontoestriado, considerado como uno de los principales factores fisiopatológicos del trastorno. Incluye el córtex prefrontal lateral, el córtex cíngulo dorsal anterior, el núcleo caudado y el putamen [65]. En los estudios se ha encontrado un retraso en la madurez de esta vía en los niños con TDAH, que se asociaría a una disminución en la velocidad de comunicación neuronal [66] y a alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, como, por ejemplo, la falta de inhibición de respuesta [67]. Casey et al [68]

**Figura 2.** Circuito frontoestriado con circuitos inhibitorios y activadores. GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; SN: sustancia negra.



han estudiado esta vía en niños con TDAH mediante DTI durante la realización de tareas de inhibición motora, como el paradigma *go/no go*; los resultados muestran una correlación positiva entre la AF y la ejecución en este tipo de tareas, encontrándose también estos resultados en parientes de niños con el trastorno. Konrad et al [69] han encontrado que en adultos con TDAH también existe alteración en la vía frontoestriada, hallando, además, una correlación positiva entre la integridad de la SB y las puntuaciones en pruebas atencionales y de impulsividad (Fig. 2).

En otros estudios se ha encontrado una menor AF en circuitos motores, atencionales y de funcionamiento ejecutivo, como el fascículo longitudinal superior (tracto que conecta el lóbulo frontal con los lóbulos parietal, occipital y temporal, y que regula la conducta motora y atencional), el giro cingulado y el tracto corticoespinal, relacionado, en concreto, con los problemas de inhibición motora [66, 69,70]. El cuerpo calloso es otra de las vías cuyo crecimiento parece estar afectado; así, en un reciente estudio [71] se han evidenciado anomalías en el desarrollo de las regiones más anteriores del cuerpo calloso en niños y adolescentes con TDAH diestros. Por su parte, Cao et al [72] han obtenido resultados similares, encontrando una AF disminuida en la porción anterior del cuerpo calloso.

Otras investigaciones incluyen regiones cerebrales posteriores en el estudio del TDAH. Así, Pavuluri et al [73] han centrado el retraso madurativo en fibras que conectan el córtex prefrontal con el tron-

co encefálico, u otras que proveen de conexión interhemisférica en regiones posteriores. Los resultados del grupo de Kobel ya comentados también sugieren una implicación fundamental del lóbulo temporal en la patofisiología del TDAH [64]. Además de la reducción de la AF en la parte anterior del cuerpo calloso, Cao et al [72] han encontrado diferencias significativas en el istmo, que es la porción del cuerpo calloso formada por fibras de asociación en la parte inferior del lóbulo temporal. Otros estudios se han centrado en el cerebelo y su implicación en funciones cognitivas, como los procesos de atención alternante, la memoria de trabajo verbal, el aprendizaje implícito, las funciones ejecutivas y la regulación emocional. Ashtari et al [74] han encontrado alteraciones en la integridad de la SB en áreas del cerebelo, valoradas en función de la AF de circuitos cerebelares. En la misma línea, Mackie et al [75] han descubierto una reducción en el volumen de la vermis del cerebelo en su porción superior; anteriormente, Castellanos et al [76] también habían encontrado, entre otras evidencias, una disminución del volumen general del cerebelo.

### La sustancia blanca en la dislexia

La lectura es una habilidad cognitiva compleja que requiere un procesamiento multidimensional de símbolos visuales, sonidos del habla y entidades lingüísticas. La dislexia está caracterizada por un déficit específico y significativo del desarrollo de la capacidad de leer, que no se explicaría por el nivel intelectual, por problemas de agudeza visual o por una escolarización inadecuada [58]. Pueden estar afectados la capacidad de comprensión lectora, el reconocimiento de palabras leídas, la capacidad de leer en voz alta y el rendimiento en actividades que requieren leer.

Al igual que ha ocurrido con el TDAH, en la dislexia ha habido un creciente interés por los problemas de conectividad cerebral en los niños con esta dificultad. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que la dislexia tiene una base neurológica (como no podría ser de otro modo), planteándose la existencia de una disfunción en los tractos de la SB que conectan áreas posteriores (temporoparietales) y frontales [77]. Estos hallazgos se han replicado en numerosas investigaciones. Por ejemplo, en un estudio utilizando DTI en adultos con problemas de lectura se encontró que se da una disminución bilateral de la AF en regiones temporoparietales [78]. La AF de las regiones temporoparietales correlacionaba de manera significativa con la

capacidad lectora. Los autores apuntan que, ya que la mielinización interviene en una rápida conducción de los potenciales de acción, la SB parece relacionarse con la velocidad en el procesamiento de la percepción, especialmente en los cambios de estímulos auditivos y en los estímulos visuales de movimiento, aspectos ambos involucrados en la lectura. Estos hallazgos se han replicado posteriormente; entre otros, Niogi et al [79] encontraron una importante correlación entre la AF de la SB en regiones temporoparietales y la ejecución en tests estandarizados de lectura, y Deutsch et al [80] encontraron similares resultados en una muestra de niños; la AF en esta región correlacionaba de manera significativa con medidas de lectura, deletreo y en la velocidad de denominación. En la misma línea, un reciente estudio [81] ha encontrado, entre otros hallazgos, diferencias en la AF en estas regiones; para ello, han comparado a niños entre 7 y 16 años con dislexia con sujetos control.

Entre otras regiones estudiadas está el cuerpo caloso. En un estudio [82], se examinaron las diferencias microestructurales en el esplenio del cuerpo caloso entre pacientes adultos con problemas de lectura y sujetos con adecuadas habilidades lectoras. El esplenio contiene fibras de SB interhemisféricas que conectan los lóbulos occipital, parietal y temporal. Los sujetos disléxicos presentaron una mayor AF y difusión axial que los no disléxicos. Esto podría explicarse por el hecho de que los lectores normales muestran una importante lateralización del procesamiento ortográfico, mientras que los sujetos con problemas disléxicos muestran una activación bilateral durante la lectura; los autores hablan de una lateralización anormal en la dislexia. Estos resultados se han obtenido en otro estudio posterior [83]. Para Gabrieli [84], estos resultados destacarían que las vías de la SB son débiles en el hemisferio izquierdo, pero las proyecciones interhemisféricas son muy fuertes, lo que podría reflejar una dependencia atípica del hemisferio derecho en la lectura de los sujetos con dislexia.

Carter et al [85] demostraron una disminución de la AF en la SB de la zona perisilviana izquierda en sujetos con dislexia entre 10 y 14 años. Encontraron una disminución de la AF en el fascículo longitudinal superior izquierdo y una anormal orientación de las fibras del fascículo longitudinal superior derecho (una mayor proporción de fibras orientadas de áreas superiores a inferiores en los sujetos disléxicos, mientras que en los controles predominaban las fibras orientadas en una dirección anterolateral). Estas anomalías también han sido encontradas por Rimrodt et al [81], evidenciando diferen-

cias en la AF del grupo clínico frente al control en el giro frontal inferior izquierdo. Un caso llamativo es el publicado por Rauschecker et al [86], quienes describieron el caso de una chica tratada con radioterapia a los 5 años por un tumor maligno. La radiación le produjo una necrosis en tejidos que afectó a la SB. A los 15 años presentaba una dislexia profunda. Mediante DTI, encontraron alteraciones especialmente en el fascículo longitudinal superior y el fascículo arqueado en ambos hemisferios. Otras vías, como la corticoespinal y la occipitofrontal, estaban intactas. Los autores plantean que los déficits lectores se relacionaban con las alteraciones en las vías del fascículo longitudinal izquierdo.

La microestructura de la SB parece sufrir modificaciones como producto de la intervención psicopedagógica para los problemas de lectura. Keller et al [87] realizaron un estudio con DTI en niños en edades comprendidas entre los 8 y 12 años de edad, realizando mediciones antes y después de una intervención psicopedagógica. Tras el entrenamiento (durante 100 horas, después de seis meses), se objetivó un aumento en la AF en las mismas regiones, y este aumento correlacionaba con el decremento de la difusión axonal, sugiriendo que se daba un aumento de la mielinización. Más allá, el aumento de la AF también correlacionaba de manera positiva con la habilidad de decodificación fonológica.

## La sustancia blanca en otros trastornos del desarrollo

Es poca la literatura científica sobre la SB y trastornos como el síndrome del aprendizaje no verbal, trastorno del aprendizaje procedimental, dislexia, acalculia o amnesia del desarrollo. En este punto introduciremos brevemente algunas investigaciones sobre la SB en relación con otros trastornos del neurodesarrollo.

### Trastorno de aprendizaje no verbal

El trastorno del aprendizaje no verbal estaría caracterizado, en palabras de Rourke et al [88], por cuatro niveles de alteración jerarquizados. El primero haría referencia a déficits perceptivos táctiles y visuales, en habilidades psicomotoras complejas y al enfrentarse a situaciones novedosas. Secundarios a éstos se encuentran los déficits en la atención táctil y visual y en la conducta exploratoria. En tercer lugar, las dificultades en la memoria visual y táctil, en la formación de conceptos, en la solución de problemas y en la capacidad de verificar hipótesis. Fi-

nalmente, derivado de todo lo anterior, se dan dificultades significativas en las dimensiones pragmática y de contenido del lenguaje. El mismo autor propuso años antes [89] el 'modelo de la SB' como un intento de explicar este trastorno; plantea que la SB estaría poco desarrollada o sería disfuncional, especialmente en el hemisferio derecho (especializado en la adquisición de nuevas funciones) o en las vías de comunicación de ambos hemisferios (por ejemplo, ante una agenesia del cuerpo caloso). Para el autor, esta teoría se sustenta en dos hechos; el primero es que el síndrome aparece en muchos sujetos que presentan alteraciones en el hemisferio derecho, por lo que estas alteraciones serían suficientes para presentar el síndrome. Por otro lado, los sujetos con trastorno de aprendizaje no verbal muestran alteraciones de la SB en regiones de integración interhemisférica, que dificultarían el acceso a sistemas del hemisferio derecho, por lo que la afectación de la SB podría tomarse como necesaria para producir el trastorno del aprendizaje no verbal. Plantea que la afectación de la SB está en función de la cantidad destruida o disfuncional, el estado del desarrollo de la persona, y el desarrollo y mantenimiento de la conducta aprendida.

### Desarrollo psicomotor

Las habilidades visuconstructivas parecen asociarse con la integridad de la SB en el esplenio y el resto del cuerpo caloso, mientras que la función psicomotora sólo se asociaría con el esplenio [90].

### Discalculia

Supone una alteración de la capacidad de aprendizaje de la aritmética, no explicable por un retraso mental o por una falta de escolarización adecuada [58]. En los niños con esta dificultad, parece existir una reducción del volumen de la SB en la corteza temporoparietal derecha, el fascículo longitudinal inferior y el fascículo frontooccipital inferior. Las fibras que conectan la circunvolución fusiforme derecha con la SB temporoparietal podrían ser una fuente de vulnerabilidad para los trastornos del aprendizaje del cálculo [91].

### Espasmofemia

Los resultados de un estudio de Watkins et al [92] revelaban un volumen reducido de SB en el córtex premotor ventral en las personas con tartamudeo estudiadas. Plantean que la SB en esta área conecta, por un lado, con el córtex temporal superior y el pa-

rietal inferior, integrando las áreas de planificación articular y de *feedback* sensorial. Por otro lado, conecta con el córtex motor primario, encargado de los movimientos articulatorios. Estas bases neurológicas podrían explicar las características propias del trastorno: frecuente repetición o prolongación de sonidos, sílabas o palabras, o frecuentes pausas que interrumpen la fluencia del discurso.

## Conclusiones

La SB ha sido estudiada en diferentes trastornos neuronales agudos, como traumatismos craneoencefálicos o accidentes cerebrovasculares, considerándose crucial en la génesis de déficits funcionales secundarios a ellos [93]. Esta revisión pone en primer plano la importancia cada vez más relevante que se le está dando a la SB en el desarrollo y patoplastia de diversos trastornos del neurodesarrollo, debido a su implicación directa con diferentes funciones cognitivas (lenguaje, atención, memoria, funciones ejecutivas) [94]. El planteamiento actual lleva a pensar que algunos trastornos no se deben sólo (aunque también) a lesiones o afectación en determinadas regiones cerebrales, sino que otra clave muy relacionada con ellos es la velocidad de procesamiento y, sobre todo, la conectividad de diferentes áreas cerebrales que se encuentran 'distantes', pero que deben trabajar de forma unificada y concertada para producir una 'coherencia central' que permita la emisión de una conducta coherente fruto de esa sincronía y adaptativa desde una perspectiva de biología evolutiva.

De hecho, actualmente se consideran muchos los trastornos mentales cuyo 'culpable' es el circuito frontoestriado, bajo cuya afirmación subyace la idea de que la base de los trastornos es la conversión de conductas aberrantes en hábitos, pero, tal vez, otro problema sea la falta de sincronización de estas áreas y la conectividad entre ellas. Así, por ejemplo, algunos síntomas psiquiátricos, como los delirios, podrían resultar de la búsqueda de coherencia ante situaciones en las que el sistema produce asociaciones espurias ('cuando fumo las nubes se mueven') y se establece una relación causal entre una conducta y una observación. Por lo tanto, algunos síntomas de trastornos mentales pueden guardar relación con una hipo o hiperconectividad entre circuitos, produciendo alteración en procesos como los que ocurren en la inhibición latente en la psicosis.

Pero, centrándonos en el trabajo que hemos revisado, podemos concluir que la etiología de los trastornos del desarrollo infantil guarda una estre-



cha relación con la SB. Hecho, por otra parte, lógico, dados los procesos ontógenicos de maduración cerebral descritos en la introducción. En esta revisión queda patente que, cuando estudiamos distintos trastornos, como el autismo, la dislexia o el TDAH, se ha encontrado afectación clara en ciertos fascículos (sobre todo, el longitudinal superior arqueado) en la red temporoparietal, el cuerpo calloso y las regiones del cíngulo.

Esto no nos debería extrañar, conociendo la alta comorbilidad entre autismo y dislexia o Asperger y TDAH. La revisión de la bibliografía denota que las conductas son más eficaces cuando existe una buena conexión interhemisférica que produzca un intercambio rápido y recursivo de información entre ambos hemisferios (cuerpo calloso), que la red temporoparietal debe ser eficaz porque se halla implicada en aspectos atencionales complejos y en la memoria de trabajo, que la afectación del fascículo longitudinal superior une regiones frontotemporoparietales, y que es muy importante la capacidad del cerebro para trabajar con diferente tipo de información (verbal, visual, espacial...) de forma coordinada. Los hallazgos en el cíngulo y regiones adyacentes pueden guardar relación con la cognición social y la autoconciencia, además de procesos implicados en el funcionamiento ejecutivo. Estos resultados destacarían el papel fundamental que el desarrollo de la SB tiene en la conectividad cerebral y, como resultado, la importancia del estudio de estas estructuras para detectar anomalías tempranas en el grado de sincronía o integración que subyace a algunos trastornos del neurodesarrollo y en la maduración cerebral. No debemos olvidar que lo que hace eficaz al hombre sobre otras especies es, básicamente, su capacidad de predicción y su capacidad de conectar diferentes áreas cerebrales, que, a su vez, deben tener un desarrollo armónico entre todas ellas (un sujeto con una hipertrofia de una región en detrimento de las otras es un *idiot savant*). El hombre es básicamente eficaz por su capacidad de predicción, rapidez en el procesamiento de información procedente de diferentes fuentes (aunque no hemos hallado referencia en esta revisión, creemos que el tálamo desempeña un papel relevante en esta función), equilibrio armónico de funciones y conectividad entre estas regiones equilibradas.

### Bibliografía

- Hagmann P, Sporns O, Madan N, Cammoun L, Pienaar R, Wedeen VJ, et al. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 19067-72.
- Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, et al. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1848-54.
- Filley C. *The behavioural neurology of white matter*. New York: Oxford University Press; 2001.
- Richardson FM, Price CJ. Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. *Brain Struct Funct* 2009; 213: 511-23.
- Mori SW, Nagae-Poetscher LD, Van Zijl PC. *MRI atlas of human white matter*. Amsterdam: Elsevier; 2005.
- Junqué C. Valoración del daño axonal difuso en los traumatismos craneoencefálicos. *Escritos de Psicología* 2009; 2: 54-64.
- Gao W, Lin W, Chen Y, Gerig G, Smith JK, Jewells V, et al. Temporal and spatial development of axonal maturation and myelination of white matter in the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 290-6.
- Faria AV, Zhang J, Oishi K, Li X, Jiang H, Akhter K, et al. Atlas-based analysis of neurodevelopment from infancy to adulthood using diffusion tensor imaging and applications for automated abnormality detection. *Neuroimage* 2010; 52: 415-28.
- Klingberg T, Vaidya CJ, Gabrieli JD, Moseley ME, Hedehus M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport* 1999; 10: 2817-21.
- Lebel C, Caverhill-Godkewitsch S, Beaulieu C. Age-related regional variation of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 2010; 52: 20-31.
- Hasan KM, Ewing-Cobbs L, Kramer LA, Fletcher JM, Narayana PA. Diffusion tensor quantification of the macrostructure and microstructure of human midsagittal corpus callosum across the lifespan. *NMR Biomed* 2008; 21: 1094-101.
- McLaughlin NC, Paul RH, Grieve SM, Williams LM, Laidlaw D, DiCarlo M, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum: a cross-sectional study across the lifespan. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25: 215-21.
- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex* 1996; 6: 551-60.
- Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1227-33.
- Counsell SJ, Edwards AD, Chew AT, Anjari M, Dyet LE, Srinivasan L, et al. Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. *Brain* 2008; 131: 3201-8.
- Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11-29.
- Ulay HT, Ertugrul A. Neuroimaging findings in autism: a brief review. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20: 164-74.
- Hoelt F, Walter E, Lightbody AA, Hazlett HC, Chang C, Piven J, et al. Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile X syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatr* 2011; 68: 295-305.
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003; 290: 337-44.
- Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1366-76.
- Mosconi MW, Cody-Hazlett H, Poe MD, Gerig G, Gimpel-Smith R, Piven J. Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 509-16.
- Verhoeven JS, De Cock P, Lagae L, Sunaert S. Neuroimaging of autism. *Neuroradiology* 2010; 52: 3-14.
- Lange N, DuBray MB, Lee JE, Froimowitz MP, Froehlich A, Adluru N, et al. Atypical diffusion tensor hemispheric asymmetry in autism. *Autism Res* 2010; 3: 350-8.
- Mengotti P, D'Agostini S, Terlevic R, De Colle C, Biasizzo E, Londero D, et al. Altered white matter integrity and development in children with autism: a combined voxel-based

- morphometry and diffusion imaging study. *Brain Res Bull* 2011; 84: 189-95.
25. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006; 9: 28-30.
  26. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 323-6.
  27. Ke X, Tang T, Hong S, Hang Y, Zou B, Li H, et al. White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Res* 2009; 1265: 171-7.
  28. Keller TA, Kana RK, Just MA. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007; 18: 23-7.
  29. Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2659-65.
  30. Jou RJ, Jackowski AP, Papademetris X, Rajeevan N, Staib LH, Volkmar FR. Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorders: preliminary evidence of abnormal neural connectivity. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 153-62.
  31. Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 286-95.
  32. Shukla DK, Keehn B, Lincoln AJ, Müller RA. White matter compromise of callosal and subcortical fiber tracts in children with autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 1269-78.
  33. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 323-6.
  34. Penn HE. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. *Child Neuropsychol* 2006; 12: 57-79.
  35. Allen G, Courchesne E. The cerebellum and non-motor function: clinical implications. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 207-10.
  36. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage* 2007; 34: 61-73.
  37. Keller TA, Kana RK, Just MA. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007; 18: 23-7.
  38. Lee JE, Chung MK, Lazar M, DuBray MB, Kim J, Bigler ED, et al. A study of diffusion tensor imaging by tissue-specific, smoothing-compensated voxel-based analysis. *Neuroimage* 2009; 44: 870-83.
  39. Thakkar KN, Polli FE, Joseph RM, Tuch DS, Hadjikhani N, Barton JJ, et al. Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain* 2008; 131: 2464-78.
  40. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, et al. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage* 2007; 37: 40-7.
  41. Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, et al. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1848-54.
  42. Radua J, Via E, Catani M, Mataix-Cols D. Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychol Med* 2010; 16: 1-12.
  43. Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, Kira R, Shigeto H, Hara T, et al. Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Res* 2010; 1362: 141-9.
  44. Frith U. Mind blindness and the brain in autism. *Neuron* 2002; 32: 969-79.
  45. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 368-76.
  46. Zimmerman AW, Jyonouchi H, Comi AM, Connors SL, Milstien S, Varsou A, et al. Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 195-201.
  47. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 57: 245-54.
  48. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 1-9.
  49. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2002; 59: 184-92.
  50. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Realmuto GM, Jalali-Mousavi M. Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum. *Neuroreport* 2001; 12: 929-33.
  51. Fatemi SH, Halt AR. Altered levels of Bcl2 and p53 proteins in parietal cortex reflect deranged apoptotic regulation in autism. *Synapse* 2001; 42: 281-4.
  52. Carmody DP, Lewis M. Regional white matter development in children with autism spectrum disorders. *Dev Psychobiol* 2010; 52: 755-63.
  53. Choudhury S, Charman T, Blakemore SJ. Mentalizing and development during adolescence. In Haan M, Gunnar MR, eds. *Handbook of developmental social neuroscience*. New York: Guilford Press; 2009. p. 159-74.
  54. Frith CD, Frith U. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 2006; 50: 531-4.
  55. Carmody DP, Lewis M. Brain activation when hearing one's own and others' names. *Brain Res* 2006; 1116: 153-8.
  56. Frith U, Frith C. The biological basis of social interaction. *Curr Direct Psychol Sci* 2001; 10: 151-5.
  57. Simms ML, Thomas L, Kemper TL, Timbie CM, Bauman ML, Blatt GJ. The anterior cingulate cortex in autism: heterogeneity of qualitative and quantitative cytoarchitectonic features suggests possible subgroups. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 673-84.
  58. Organización Mundial de la Salud. Décima revisión de la clasificación internacional de los trastornos mentales y del comportamiento, CIE-10. Madrid: Meditor; 1992.
  59. Servera M, Bornas X, Moreno I. Hiperactividad infantil: conceptualización, evaluación y tratamiento. In Caballo V, Simón MA, eds. *Manual de psicología infantil y del adolescente*. Madrid: Pirámide; 2008. p. 401-33.
  60. Konrad K, Eickhoff S. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 904-16.
  61. Schilbach L, Eickhoff SB, Rotarska-Jagiela A, Fink GR, Vogeley K. Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the 'default system' of the brain. *Conscious Cogn* 2008; 17: 457-67.
  62. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 1: 977-86.
  63. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 2006; 9: 971-8.
  64. Kobel M, Bechtel N, Specht K, Klarhöfer M, Weber P, Scheffler K, et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? *Psychiatry Res* 2010; 83: 230-6.
  65. Emond V, Joyal C, Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale* 2009; 35: 107-14.
  66. Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodge SM, Valera EM, et al. Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: a DT-MRI study connections. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1210-20.

67. Capilla-González A, Fernández-González S, Campo P, Maestú F, Fernández-Lucas A, Mulas F, et al. La magnetoencefalografía en los trastornos cognitivos del lóbulo frontal. *Rev Neurol* 2004; 39: 183-8.
68. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC, Tonev ST, et al. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1729-36.
69. Konrad A, Dielentheis TF, El Masri D, Bayerl M, Fehr C, Gesierich T, et al. Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 912-9.
70. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, Ager JR, Luders E, Phillips OR, et al. Reduced white matter integrity in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport* 2008; 19: 1705-8.
71. Gilliam M, Stockman M, Malek M, Sharp W, Grenstein D, Lalonde F, et al. Developmental trajectories of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 839-46.
72. Cao Q, Sun L, Gong G, Lv Y, Cao X, Shuai L, et al. The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a combined morphometric and diffusion tensor MRI study. *Brain Res* 2010; 15: 172-80.
73. Pavuluri M, Yang S, Kaminen K, Passarotti A, Srinivasan G, Harral E, et al. DTI study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 586-93.
74. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 448-55.
75. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 647-55.
76. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
77. Temple E. Brain mechanisms in normal and dyslexic readers. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 178-83.
78. Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, et al. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000; 25: 493-500.
79. Nogi SN, McCandliss BD. Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2178-88.
80. Deutsch GK, Dougherty RF, Bammer R, Siok WT, Gabrieli JD, Wandell B. Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex* 2005; 41: 354-63.
81. Rimrodt SL, Peterson DJ, Denckla MB, Kaufmann WE, Cutting LE. White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia. *Cortex* 2010; 46: 739-49.
82. Frye RE, Hasan K, Xue L, Strickland D, Malmberg B, Liederman J, et al. Splenium microstructure is related to two dimensions of reading skill. *Neuroreport* 2008; 19: 1627-31.
83. Odegard TN, Farris EA, Ring J, McColl R, Black J. Brain connectivity in non-reading impaired children and children diagnosed with developmental dyslexia. *Neuropsychologia* 2009; 47: 1972-7.
84. Gabrieli JD. Dyslexia: a new synergy between education and cognitive neuroscience. *Science* 2009; 325: 280-3.
85. Carter JC, Lanham DC, Cutting LE, Clements-Stephens AM, Chen X, Hadzipasic M, et al. A dual DTI approach to analyzing white matter in children with dyslexia. *Psychiatry Res* 2009; 172: 215-9.
86. Rauschecker AM, Deutsch GK, Ben-Shachar M, Schwartzman A, Perry LM, Dougherty RF. Reading impairment in a patient with missing arcuate fasciculus. *Neuropsychologia* 2009; 47: 180-94.
87. Keller TA, Just MA. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron* 2009; 64: 624-31.
88. Rourke BP, Ahmad SA, Collins DW, Hayman-Abello BA, Hayman-Abello SE, Warriner EM. Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 309-39.
89. Rourke BP. Introduction: the NLD syndrome and the white matter model. In Rourke BP, ed. *Syndrome of nonverbal learning disabilities. Neurodevelopmental manifestations*. London: Guilford Press; 1995. p. 1-26.
90. Fryer SL, Frank LR, Spadoni AD, Theilmann RJ, Nagel BJ, Schweinsburg AD, et al. Microstructural integrity of the corpus callosum linked with neuropsychological performance in adolescents. *Brain Cogn* 2008; 67: 225-33.
91. Rykhlevskaia E, Uddin LQ, Kondos L, Menon V. Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 1-13.
92. Watkins KE, Smith SM, Davis S, Howell P. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain* 2008; 131: 50-9.
93. Guimarães JS, Freire MAM, Lima RR, Souza-Rodrigues RD, Costa AMR, Dos Santos CD, et al. Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca. *Rev Neurol* 2009; 48: 304-10.
94. Tirapu-Ustárrroz J, Luna-Lario P, Hernández-Goñi P, García-Suescun I. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Rev Neurol* 2011; 52: 725-42.

### White matter in developmental disorders

**Summary.** The white matter is the main connection between different regions of the brain and helps them to work in a unified, coordinated way. Diffusion tensor imaging is an ideal technique with which to study it in order to detect the degree of integrity of these fibres. Nowadays, they are considered to play a significant role in the development and pathophysiology of different developmental disorders, and the aim of this study was to examine this role. On reviewing disorders such as autism, dyslexia or attention deficit hyperactivity disorder, certain fibres were found to be clearly involved. This was especially the case of the (arcuate) superior longitudinal fasciculus and the temporal-parietal network (related with the regulation of motor and attentional behaviour), the corpus callosum (which ensures the efficient and swift exchange of information between the hemispheres of the brain) and cingulate regions (which would be related with social cognition and self-consciousness).

**Key words.** ADHD. Autism. Diffusion tensor imaging. Dyslexia. Superior longitudinal fasciculus. White matter.