

Evaluación de la Conectividad Funcional Relacionada con Procesos Cognitivos en Trabajadores Expuestos a Vapores de Tolueno y Derivados

A. F. Ponce Martínez^{1*}, A. Hernández Medina^{1,2}, V. E. Olalde Mathieu³, A. Morales Guadarrama²

¹Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Ingeniería, Querétaro, México

²Universidad Autónoma Metropolitana – I, Ciencias Básicas e Ingeniería, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica, Ciudad de México, México

³Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Neurobiología, Querétaro, México

*aponce26@alumnos.uaq.mx

Abstract— The term “occupational exposure” is used when a person gets in touch with vapors of toluene or its derivatives in their work environment. The occupational exposure to toluene vapors represents a risk for people’s health, because due to its chemical properties, toluene threatens mainly the nervous system. Different studies have reported some alteration of cognitive and affective processes, such as empathy and working memory, due to occupational exposure to toluene. The present work proposes a seed based functional connectivity study of a group of workers occupationally exposed to toluene vapors using resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) in brain regions related to empathy and executive control using the CONN Toolbox. It was found that there are differences in the functional connectivity of the anterior insula and the caudate nucleus with other regions of the brain related to empathy and working memory when compared to a control group, and some possible effects of these differences were explored.

Palabras clave— Conectividad funcional, empatía, exposición ocupacional, rs-fMRI, tolueno.

I. INTRODUCCIÓN

El tolueno (metilbenceno) es un hidrocarburo altamente volátil empleado como solvente en procesos industriales y en aplicaciones domésticas [1]. Se denomina exposición ocupacional al fenómeno de inhalación no intencional de vapores de sustancias derivadas del tolueno en un ambiente laboral. Entre las diversas afectaciones atribuidas a la exposición ocupacional de tolueno, se ha reportado deterioro de distintos procesos cognitivos y afectivos, como la empatía y la memoria de trabajo [2,3]. En el presente trabajo se

propone emplear técnicas de rs-fMRI para realizar un estudio de conectividad funcional (CF) mediante un análisis de correlación basado en vóxel semilla (SCA) [2], que consiste en seleccionar una región de interés (ROI) y determinar su relación con otras regiones del cerebro mediante el cálculo de la correlación temporal lineal. También permiten obtener un mapeo estadístico paramétrico, que consiste en tomar la señal de la semilla seleccionada y utilizar un modelo lineal general para estimar los parámetros que podrían explicar los datos, usando un campo gaussiano aleatorio para las comparaciones e inferencias [2]. Se implementó un estudio SCA de tipo *seed-to-voxel* de áreas relacionadas con empatía y memoria de trabajo, realizando un contraste entre un grupo de personas expuestas ocupacionalmente y un grupo control.

II. METODOLOGÍA

Se utilizó una base de datos propiedad de investigadores del Instituto de Neurobiología, UNAM, que contiene imágenes estructurales-anatómicas de alta resolución y funcionales en estado de reposo de dos grupos de sujetos: un grupo de 15 sujetos (8 mujeres) con una media de edad de 31.5 años ($\sigma=7.20$) expuestos de forma ocupacional a derivados del tolueno con 5 o más años de exposición en jornadas laborales de al menos 20 horas por semana (grupo de *participantes expuestos*); y 15 sujetos control pareados por sexo, edad y escolaridad (grupo *control*).

Las imágenes fueron obtenidas con un equipo de resonancia magnética 3.0 Teslas marca Philips

Achieva con una antena de 32 canales. Las imágenes funcionales en estado de reposo fueron adquiridas con una secuencia sensible al efecto BOLD con contraste tipo T2*. Se le pidió al sujeto que mantuviera los ojos abiertos evitando dormirse. El análisis de CF de los sujetos SCA para el cual se utilizó la paquetería de funciones CONN soportada por Matlab ®. Se realiza un estudio SCA por su simplicidad e interpretabilidad [3].

A. Pre-procesamiento

El pre-procesamiento de las imágenes de resonancia magnética se hizo de acuerdo al estándar descrito por Whitfield-Gabrieli y Nieto-Castanon [4], el cual consistió de los siguientes pasos:

- Segmentación y remoción de tejidos no cerebrales (cráneo y meninges).
- Realineación funcional (haciendo un nuevo muestreo mediante interpolación *b-spline* con la primera imagen como referencia).
- Corrección del desfase temporal en la adquisición.
- Segmentación de los diferentes tejidos (materia blanca, materia gris, etc.).
- Normalización al espacio estándar.

Posteriormente, se realizó una corrección de ruido en las señales dependientes del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD) que se obtienen de los datos de rs-fMRI. Para la corrección se estimaron posibles efectos de confusión basados en componentes anatómicos (aCompCor), además de un filtrado de frecuencias temporales tipo paso de banda, con lo que se eliminaron las frecuencias temporales por debajo de 0.008 Hz y por encima de 0.09 Hz de la señal BOLD.

B. Análisis de conectividad funcional

Se implementó un análisis de CF de tipo *seed-to-voxel*, con el cual se buscó representar el nivel de CF entre una ROI y el resto de los vóxeles mediante el cálculo de la correlación entre la señal BOLD de la ROI y la señal BOLD de cada vóxel restante. Dado que se ha relacionado la exposición ocupacional a vapores de tolueno con afectaciones en procesos de empatía y memoria de trabajo (la cual forma parte de las funciones ejecutivas), se escogieron como ROI la ínsula anterior bilateral (AI) y el núcleo caudado bilateral (CN), ya que se relacionan con la red base de la empatía y la red

de funciones ejecutivas, respectivamente [3,7]. Posteriormente, se obtuvieron los mapas de conectividad promedio para cada grupo y se realizó un contraste para buscar diferencias significativas en la conectividad entre ambos grupos de sujetos mediante una prueba *t-student*, se tomaron como significativas las comparaciones que obtuvieron un valor de significancia *p-value* corregido < 0.05 mediante el algoritmo False Discovery Rate (FDR).

III. RESULTADOS

i. Contraste $P > C$

Se encontraron diferencias de CF entre grupos. En la *Tabla 1* se muestran las regiones en las que se encontró mayor conectividad (diferencia significativa) con las ROI (AI y CN) en el grupo de participantes expuestos (P) que en el grupo control (C). La *Figura 1* muestra ilustraciones de los resultados mencionados.

Tabla 1
ROI que presentaron mayor conectividad en el grupo de participantes expuestos que el grupo control.

ROI	Área P>C	p-value
AI-l	FP-r	0.002
AI-r	FP-r	0.00147
CN-l	SMG-r	0.001
CN-r	MFG-r	0.00123

Abreviaturas: Ínsula Anterior Izquierda (AI-l), Ínsula Anterior Derecha (AI-r), Núcleo Caudado Izquierdo (CN-l), Núcleo Caudado Derecho (CN-r), Polo Frontal Derecho (FP-r), Giro Supramarginal Derecho (SMG-r) Giro Frontal Medial Derecho (MFG-r). En la columna *Área P>C* se menciona con que áreas se obtuvo mayor CF. La columna *p-value* muestra el resultado corregido por FDR.

ii. Contraste $P < C$

En la *Tabla 2* se mencionan las regiones en las que se encontró menor conectividad (diferencia significativa) con las ROI (AI y CN) en el grupo de participantes expuestos (P) que en el grupo control (C). En la *Figura 2* se incluyen ilustraciones de los resultados mencionados.

Tabla 2
ROI que presentaron menor conectividad en el grupo de participantes expuestos que el grupo control.

ROI	Área P<C	p-value
AI-l	SFG-l	0.012566
	PreCG	0.002
AI-r	PoCG	0.0128
CN-r	CG-a	0.004567
	PaC-r	0.004567

Abreviaturas: Giro Frontal Superior Izquierdo (SFG-l), Giro Precentral bilateral (PreCG), Giro Post-Central (PoCG), Giro Cingulado Anterior (CG-a), Giro Paracingulado Derecho

(PaC-r). En la columna *Área P<C* se menciona con que áreas se obtuvo menor CF. La columna *p-value* muestra el resultado corregido por FDR.

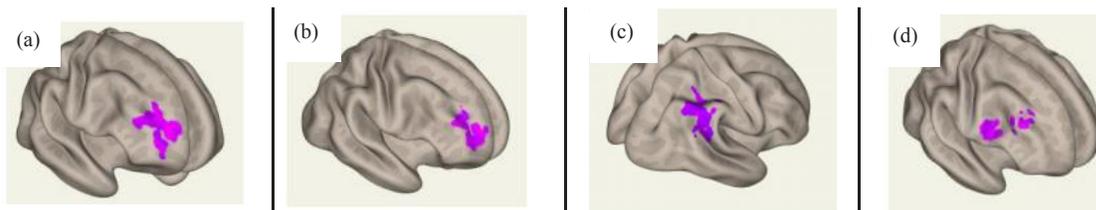


Fig. 1. Áreas en las que se encontraron diferencias significativas con el contraste $P > C$. (a) Se muestran en morado regiones del FP-r que presentaron mayor CF con la AI-l. (b) Se muestran en morado regiones del FP-r que presentaron mayor CF con la AI-r. (c) Se muestran en morado regiones del SMG-r que presentaron mayor CF con el CN-l. (d) Se muestran en morado regiones del MFG-r que presentaron mayor CF con el CN-r.

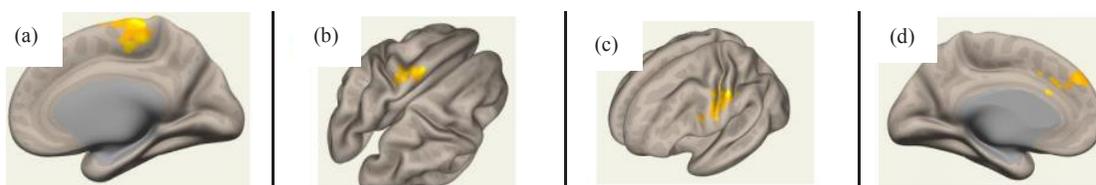


Fig. 2. Áreas en las que se encontraron diferencias con el contraste $P < C$. (a) Se muestran en amarillo regiones del PreCG-r que presentaron mayor CF con la AI-l. (b) Se muestran en amarillo regiones del SFG-l que presentaron mayor CF con la AI-l. (c) Se muestran en amarillo regiones del PoCG-l que presentaron mayor CF con la AI-l. (d) Se muestran en amarillo regiones del CG-a y del PaC-r que presentaron mayor CF con CN-r.

IV. DISCUSIÓN

i. Contraste $P > C$

Se encontró que la CF entre la AI-l y el FP-r es mayor en el grupo de participantes expuestos que en el grupo control, al igual que la conectividad entre la AI-r y el FP-r.

La AI (bilateral) forma parte de la red base de la empatía y se relaciona con la experiencia y la evaluación del dolor [6], mientras que el FP-r se relaciona con el razonamiento moral y social, la toma de decisiones y la autorregulación del comportamiento [7].

Estos resultados podrían relacionarse con antecedentes de trabajos de investigación recientes donde los participantes expuestos del grupo de trabajadores expuestos presentaron mayor preocupación empática según el índice de reactividad interpersonal [5], ya que regiones relacionadas con la evaluación del dolor están más conectadas funcionalmente a zonas asociadas con razonamiento social y autorregulación, lo cual podría sugerir que existe un mayor control

regulatorio y que esto, a su vez, favorece el incremento de la respuesta empática.

Asimismo, se encontró que la CF entre el CN-r y el MFG-r en el grupo de participantes expuestos es mayor que en el grupo control, al igual que la conectividad entre el CN-l y las secciones anterior y posterior del SMG-r.

El CN-r se ha relacionado con funciones como aprendizaje, memoria y procesamiento de recompensas [8], mientras que el MFG-r se relaciona con el procesamiento de la información espacial [9] y el SMG se ha relacionado con procesos de regulación perceptual y procesamiento semántico y fonológico [10].

Esto podría relacionarse con los resultados de un estudio reciente; se encontró que el grupo de personas expuestas presentó menor desempeño en tareas de memoria de trabajo según la batería de pruebas BANFE [5], pues podría indicar que la memoria de trabajo se apoya en mayor medida de mecanismos de procesamiento espacial, semántico y fonológico, es decir, se tomen otras vías como posible compensación.

ii. Contraste $P < C$

El grupo de participantes expuestos presentó una menor CF entre la AI-l y zonas del PreCG y el SFG-l. De igual forma, la AI-r en el grupo de participantes expuestos presentó menor conectividad con el PoCG-l.

El PreCG, aunque es principalmente un área motora, se ha relacionado con la percepción de las emociones [11], el PoCG está relacionado con la integración somatosensorial y con la abstracción de las emociones [12], y el SFG-l se ha relacionado con el control cognitivo y la modulación de la respuesta empática [9].

Esta menor conectividad podría estar favoreciendo el incremento encontrado en la CF con áreas frontales del cerebro, permitiendo que exista una mayor interacción con áreas relacionadas con atención y procesos regulatorios cognitivos, que a su vez estén aumentando la expresión de preocupación empática reportada en estudios previos [5].

Por otro lado, se encontró que la CF entre el CN-r y el CG-a es menor en el grupo de participantes expuestos que en el grupo control, al igual que entre el CN-r y el PaC-r. El CG-a se ha relacionado con el procesamiento del valor costo-recompensa y la resolución de conflictos [13], mientras que el PaC forma parte de la red de control ejecutivo y se relaciona con regulación cognitiva y afectiva.

Como ya se mencionó, se encontró en estudios previos que el grupo de participantes expuestos presentó un menor desempeño en memoria de trabajo que el grupo control [5], y esto podría relacionarse con la menor CF que presentó el grupo de participantes expuestos en este proyecto entre áreas relacionadas con la memoria como el CN-r y regiones relacionadas con la resolución de conflictos y toma de decisiones como el CG-a.

V. CONCLUSIÓN

Se encontraron diferencias significativas en la CF entre participantes expuestos ocupacionalmente a sustancias derivadas del tolueno y un grupo control. Específicamente, se encontraron diferencias en la conectividad de la AI (bilateral) y el CN (bilateral) con distintas regiones del cerebro. La AI y el CN se relacionan con la red

base de la empatía y la red de control ejecutivo, respectivamente, lo cual permitió explorar algunos posibles efectos de la exposición ocupacional a tolueno en procesos cognitivos.

Se implementó un análisis de tipo *seed-to-voxel* para exploración de la CF con el objetivo de crear bases para llegar a una caracterización completa de la exposición ocupacional a sustancias derivadas de tolueno en trabajos futuros.

REFERENCIAS

- [1] S. L. Cruz, M. T. Rivera-García, and J. J. Woodward, "Review of Toluene Actions: Clinical Evidence, Animal Studies, and Molecular Targets," *J. Drug Alcohol Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, 2014, doi: 10.4303/jdar/235840.
- [2] W. R. Shirer, H. Jiang, C. M. Price, B. Ng, and M. D. Greicius, "Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination," *Neuroimage*, vol. 117, pp. 67–79, 2015, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.015.
- [3] K. A. Smitha *et al.*, "Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks," *Neuroradiol. J.*, vol. 30, no. 4, pp. 305–317, 2017, doi: 10.1177/1971400917697342.
- [4] S. Whitfield-Gabrieli and A. Nieto-Castanon, "Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks," *Brain Connect.*, vol. 2, no. 3, pp. 125–141, 2012, doi: 10.1089/brain.2012.0073.
- [5] D. Atilano-Barbosa, "Estructura cerebral de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles evaluadas mediante resonancia magnética," Universidad Nacional Autónoma de México, 2020.
- [6] V. E. Olalde-Mathieu, "Caracterización de la conectividad funcional cerebral relacionada a componentes de la respuesta empática," Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.
- [7] A. Slachevsky Ch. *et al.*, "Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación," *Rev. Chil. Neuropsiquiatr.*, vol. 43, no. 2, pp. 109–121, 2005, doi: 10.4067/s0717-92272005000200004.
- [8] M. R. Delgado, V. A. Stenger, and J. A. Fiez, "Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus," *Cereb. Cortex*, vol. 14, no. 9, pp. 1022–1030, 2004, doi: 10.1093/cercor/bhh062.
- [9] W. Li *et al.*, "Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections," *Neuroimage*, vol. 78, pp. 46–58, 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.011.
- [10] I. Deschamps, S. R. Baum, and V. L. Gracco, "On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: Evidence from rTMS studies," *Neuropsychologia*, vol. 53, no. 1, pp. 39–46, 2014, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.015.
- [11] S. Bae, K. D. Kang, S. W. Kim, Y. J. Shin, J. J. Nam, and D. H. Han, "Investigation of an emotion perception test using functional magnetic resonance imaging," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 179, p. 104994, 2019, doi: 10.1016/j.cmpb.2019.104994.
- [12] J. Fu *et al.*, "Functional connectivity impairment of postcentral gyrus in relapsing-remitting multiple sclerosis with somatosensory disorder," *Eur. J. Radiol.*, vol. 118, no. February, pp. 200–206, 2019, doi: 10.1016/j.ejrad.2019.07.029.
- [13] M. A. J. Apps and N. Ramnani, "The anterior cingulate gyrus signals the net value of others' rewards," *J. Neurosci.*, vol. 34, no. 18, pp. 6190–6200, 2014, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2701-13.2014.