



Naturalis

Repositorio Institucional
<http://naturalis.fcnym.unlp.edu.ar>

Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Naturales y Museo



Cambios morfológicos en el neurocráneo humano durante la ontogenia

Anzelmo, Marisol

Doctor en Ciencias Naturales

Dirección: Sardi, Marina Laura

Co-dirección: Pucciarelli, Héctor Mario

Facultad de Ciencias Naturales y Museo
2015

Acceso en:

<http://naturalis.fcnym.unlp.edu.ar/id/20160412001461>



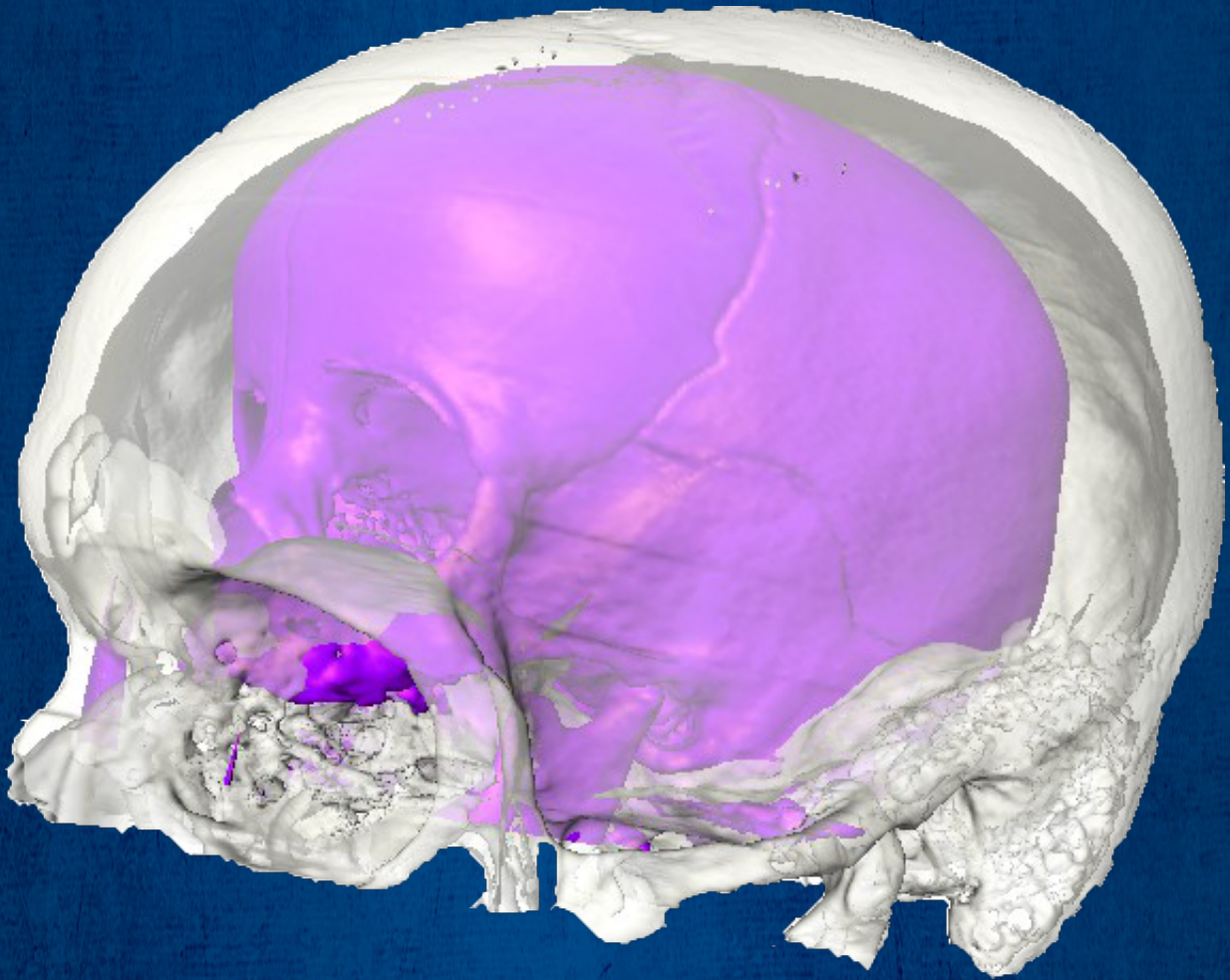
Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional



Naturalis

Repositorio Institucional
FCNyM - UNLP

CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN EL NEUROCRÁNEO HUMANO DURANTE LA ONTOGENIA



MARISOL ANZELMO

Facultad de Ciencias Naturales y Museo,
UNLP
2015

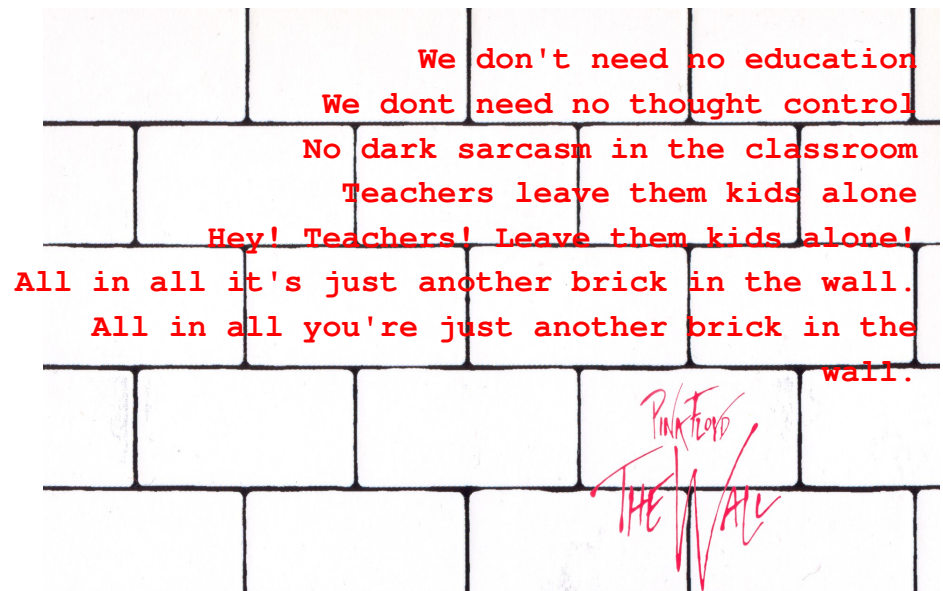
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
Y MUSEO

CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN EL NEUROCRÁNEO
HUMANO DURANTE LA ONTOGENIA
LICENCIADA MARISOL ANZELMO
-2015-

DIRECTORA MARINA LAURA SARDI

CODIRECTOR HÉCTOR MARIO PUCCIARELLI

Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Naturales
Facultad de Ciencias Naturales y Museo
Universidad Nacional de La Plata



(ésto es solo otro ladrillo en la pared...)

Agradecimientos

A Marina Sardi, directora de esta tesis. Porque después de muchos desencuentros hemos podido finalmente encontrarnos. Su enseñanza fue mucho más allá de los cráneos y de la ontogenia. Por haberme escuchado y comprendido. Por su predisposición a negociar el trabajo cotidiano. Por la confianza. Por transmitirme sus experiencias de vida y asesorarme en las peores crisis, laborales y personales. Por tratarme como un par, una compañera más de laburo, más allá de nuestra relación vertical, que se transformó en el día a día en una cuestión solo formal.

A Héctor Mario Pucciarelli, codirector de esta tesis. Un revolucionario del campo de la Antropología Biológica, orgullo total para mi ser una más de los tantos tesisistas que ha formado. Su experiencia y dedicación fueron de mis mayores estímulos.

A Cristina Muñe de Pucciarelli. Su trabajo puntilloso y detallista me han permitido terminar esta tesis, desligarme de realizar el trabajo más odioso y denso en momentos de colapso mental. Sin ella la culminación de esta tesis hubiese sido imposible.

A Jimena Barbeito-Andrés, Mema para tod@s. Que decir de ella, su ayuda fue hasta el último momento, más allá de las distancias y de toda el agua que pasó debajo del puente. De esas personas siempre dispuestas a darte una mano sin pedirte nada a cambio, NADA! Brillante intelectualmente, y principalmente brillante como persona.

A Fernando Ventrice, quien me cedió desinteresadamente su riquísima base de datos. Quien me enseñó casi todo lo que sé sobre tomografías, quien me respondió los miles de mails enviados en momentos de desesperación a altas horas de la noche. Sin él esta tesis era impensable.

A Fernando Ramírez Rossi, sin el cual nunca hubiera llegado a la División. Un mail perdido de mis épocas de alumna y la total predisposición, no solo a responderme, sino también a asesorarme y a facilitarme el contacto con quienes serían mis futuros formadores. De la gente buena.

A Lumila Menendez y Fede Lotto. De dos vecinos de laboratorio, encontré dos amigos. De esas personas con las que charlas de todo, convivientes que han logrado que la pesadez del trabajo cotidiano se amenice.

A las pibas de la “Casa de Gran Hermano”, porque de un hogar hicimos un confesionario, quienes me guiaron en lo laboral, y me estabilizaron en lo personal. Quienes hicieron que llegar a casa sea de lo más grato, para compartir grandes charlas entre cervezas.

A los camaradas del Partido, quienes me ayudaron a salir del aislamiento y de la soledad del trabajo cotidiano para enmarcarme en la a veces terrible casi nefasta realidad social. Y lo más importante, quienes me enseñaron a luchar.

Esta tesis fue realizada gracias al financiamiento que a través de distintas becas y subsidios, otorgaron la Universidad nacional de La Plata, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

Resumen

El neurocráneo ha sido evaluado principalmente en individuos adultos y se ha demostrado que es una estructura ampliamente variable entre especies homínidas y entre poblaciones humanas. Una parte importante de estas variaciones se atribuyeron a modificaciones de sus matrices funcionales -órganos, tejidos y cavidades asociadas a las estructuras óseas-. La superficie interna del neurocráneo está en contacto directo con el encéfalo, pero su superficie externa conecta con la faringe, músculos relacionados con la postura y, sobre sus laterales, con la mandíbula y músculos relacionados con la masticación.

El conocimiento sobre los cambios ontogénicos del neurocráneo necesita ser profundizado. El objetivo del presente trabajo es analizar la variación y covariación de diferentes rasgos del neurocráneo -espesor óseo, regiones sagital y lateral, superficies interna y externa- desde el nacimiento hasta la adultez en una muestra de una población humana contemporánea. Conocer la ontogenia de determinadas estructuras anatómicas permite inferir los factores del desarrollo responsables de generar la morfología adulta así como elaborar hipótesis sobre el grado de integración entre diferentes estructuras. Se espera así aportar elementos para discutir aspectos de la diversificación morfológica en el linaje humano.

Para la realización de este trabajo se utilizó una base de datos de 138 imágenes craneales de tomografía computada de individuos de 0 a los 31 años y de ambos sexos. A partir de las imágenes se obtuvieron una serie de datos morfométricos: 1) volumen endocraneano (VE); 2) se realizó un relevo simultáneo y automático del espesor de múltiple regiones de la bóveda. A partir de estas múltiples medidas se obtuvo para cada individuo un promedio del espesor (PE) de toda la bóveda, un polígono de frecuencias relativas (PFR) que indica la forma de la distribución del espesor, y mapas topográficos que por una escala de diferentes colores muestran las variaciones de espesor entre diferentes regiones; 3) configuración de *landmarks* y *semilandmarks* sobre la superficie interna y externa de las regiones sagital y lateral de la bóveda y la base del neurocráneo. Las coordenadas de *landmarks* y *semilandmarks* fueron analizadas por herramientas de la Morfometría Geométrica por lo que se obtuvo una variable de tamaño -*Centroid Size*, CS- independiente de variables de forma -coordenadas Procrustes-.

Las variaciones ontogénicas de 1-3 se evaluaron por diferentes metodologías

estadísticas y de visualización: (A) Para resumir en pocas variables la variación y covariación de los rasgos de la forma se realizó un Análisis de Componentes Principales sobre las coordenadas Procrustes, obteniendo ejes ortogonales entre sí -los Componentes Principales (Cps)-; (B) Para reconstruir la trayectoria ontogénica completa de las regiones sagital y lateral del neurocráneo se realizó un *ajuste smoothing* del CS y los Cps versus la edad; (C) Para caracterizar la trayectoria ontogénica y detectar variaciones en las tasas de cambio del (a) VE, (b) una medida promedio del espesor (PE) para toda la bóveda, (c) tamaño y la (d) forma de las regiones sagital y lateral de la bóveda y base del neurocráneo se realizó un análisis de regresión lineal entre grupos ontogénicos contiguos -infancia/niñez-juventud, juventud-adolescencia, adolescencia-aduldez-; (D) Para evaluar el tiempo de cambio de a-d se realizó un Análisis de Kruskal-Wallis del valor promedio de cada variable para cada grupo ontogénico subadulto respecto del adulto; (E) Para evaluar la covariación durante la ontogenia de los cambios de forma de las superficies interna y externa se realizó un Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales; (F) Para evaluar dimorfismo sexual en las trayectorias ontogénicas se realizó análisis de regresión entre grupos ontogénicos contiguos con el sexo como variable de agrupamiento; (G) Los cambios en la PFR y en los mapas topográficos del espesor se evaluaron por una comparación visual entre diferentes grupos ontogénicos. Las variaciones ontogénicas de la forma de las regiones sagital y lateral y la covariación entre las superficies se visualizaron mediante deformaciones de *wireframe*.

Los resultados obtenidos para las variaciones ontogénicas del espesor mostraron que el PE se incrementa durante la ontogenia hasta el inicio de la adultez. Las tasas más aceleradas de cambio sin embargo se detectaron durante los primeros 6 años de la vida postnatal. Las variaciones en el PE se asociaron con el VE solo en el período comprendido entre infantes y jóvenes, pero no en los momentos más tardíos de la ontogenia. Los PFR adquirieron una forma más plana a lo largo de la ontogenia probablemente debido a un incremento en la variación del espesor dentro de los individuos. Sin embargo, el patrón adulto de disposición del espesor, en el que la región lateral muestra menor espesor que las regiones cercanas al plano sagital, se detectó desde la infancia.

Los resultados para las variaciones ontogénicas de las regiones sagital y lateral de la bóveda indicaron que el tamaño y la forma de ambas regiones tuvieron sus principales variaciones durante la infancia y la niñez. En los momentos más tardíos de la ontogenia las tasas de cambio fueron menores. En la región sagital el tamaño maduró más tardíamente

que la forma -a los 11 y 7 años respectivamente-. En la región lateral el crecimiento fue significativo solo durante los primeros 6 años de vida, mientras que la forma mostró cambios hasta los momentos más tardíos de la adolescencia. El cambio de la forma entre infantes y jóvenes estuvo asociado con el incremento del VE en las dos regiones. A su vez, los momentos de la ontogenia en los cuales las variaciones del tamaño y la forma fueron significativas mostraron una asociación con los cambios del PE.

Los resultados de las variaciones durante la vida postnatal de las regiones de la base indicaron al igual que en la bóveda que en ambas los cambios morfológicos más importantes ocurrieron durante la infancia y la niñez. En la región sagital, en este caso como se detectó en la bóveda el tamaño maduró más tardíamente que la forma -a los 11 y antes de los 6 años respectivamente-. En la región lateral se presentó el mismo patrón, con crecimiento y desarrollo significativo hasta fines y principios de la etapa juvenil, respectivamente. Al igual que en la bóveda, el cambio de la forma entre infantes y jóvenes estuvo asociado con el incremento del VE en las dos regiones.

Los resultados del Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales entre el endo y ectocráneo demostraron que la asociación entre las superficies es semejante en ambas regiones, siendo sin embargo mayor en la bóveda que en la base. En la región sagital fue más evidente que las principales variaciones ontogénicas de la forma fueron compartidas por ambas superficies lo que indicaría que los mismos factores del desarrollo actuarían sobre las superficies generando covariación. En los laterales sin embargo la variación conjunta de las superficies dependió también de otros factores no relacionados con el desarrollo.

Los resultados del análisis de dimorfismo sexual demostraron que solo el tamaño de las regiones sagital y lateral varía entre hombres y mujeres. Las diferencias surgen durante la ontogenia postnatal por diferencias en las tasas y tiempos de crecimiento entre los sexos, con los hombres alcanzando un mayor tamaño durante la adultez que las mujeres. La trayectoria de cambio ontogénico del PE, la distribución y el patrón de disposición del espesor, y las trayectorias de desarrollo de las regiones no mostraron dimorfismo sexual.

A partir de los resultados obtenidos se concluye que el crecimiento cerebral podría ser un factor importante responsable del incremento y del patrón de disposición del espesor óseo así como integrador de las variaciones morfológicas de las regiones sagital y lateral durante momentos tempranos de la ontogenia. Otros factores tal como el desarrollo de los senos paranasales, de la musculatura masticatoria, osteogénesis a nivel de las sincondrosis,

e interacción entre estructuras óseas podrían explicar los cambios más tardíos del neurocráneo.

La principal contribución de la presente tesis es que provee un conjunto de resultados sobre las variaciones ontogénicas y la covariación de diferentes rasgos del neurocráneo, favoreciendo de esta manera la elaboración de inferencias sobre los factores del desarrollo implicados en generar la morfología adulta y contribuyendo a la comprensión de la variabilidad filogenética.

Abstract

The neurocranium has been studied mainly in adult individuals and a wide variation has been found in this structure among hominid species and human populations. An important part of this variation is attributed to modifications in the functional matrices – organs, tissues and cavities related to bony structures-. Neurocranial inner surface is in contact with the brain, but the outer surface connects with the pharynges, postural muscles and, laterally, with the mandible and masticatory muscles.

The knowledge of neurocranium ontogenetic changes needs to be deepened. This work aims to analyze variation and covariation of different neurocranial traits –bone thickness, sagittal and lateral regions, inner and outer surfaces- from birth to adulthood in a human contemporary sample. Knowing the ontogenetic patterns of certain anatomical structures allows us to infer which developmental factors are responsible for adult morphology and to formulate hypothesis on the magnitude of integration between different structures. Thus, it is expected that this work offers some elements to discuss some aspects of morphological diversification in the human lineage.

Here, a dataset of 138 computed tomography cranial images of individuals from 0 to 31 years of both sexes was used. From these images a set of morphometric data was obtained: a) endocranial volume (EV); 2) vault images were analyzed by thickness semiautomatic measurement and for each individual a thickness mean measure (TMM) and its coefficient of variation, relative frequency polygon (RFP) that show thickness distribution, and a topographic map that show thickness arrangement through a chromatic scale were obtained; 3) configuration of landmarks and semilandmarks on the inner and outer surfaces of the sagittal and lateral regions of the base and vault. Landmarks and semilandmarks coordinates were analyzed using geometric morphometrics to obtain a size variable –centroid size, CS- independent from shape variables –Procrustes coordinates-.

Ontogenetic variation related to points 1-3 was assessed using different statistical and visual methods: (A) To summarize shape variation and covariation a Principal Component Analysis was carried out on Procrustes coordinates and, as a result, mutually orthogonal axes -Principal Components (Pcs)- were obtained; (B) To infer complete ontogenetic

trajectories of neurocranial sagittal and lateral regions, a smoothing spline of CS and Pcs versus the age was implemented; (C) To characterize the ontogenetic trajectory and to detect variation in the change rate of (a) EV, (b) TMM, (c) size and (d) shape in sagittal and lateral regions of the neurocranial vault and base, a linear regression analysis was carried out between consecutive ontogenetic groups –infancy/youth-, youth-adolescence, adolescence-adulthood-; (D) To evaluate the time of change of points a-d a Kruskal-Wallis analysis was used where the mean value of each variable for each subadult ontogenetic group was compared to the adult one; (E) To describe the covariation between shape traits of the inner and outer surfaces throughout ontogeny a Partial Least Squares Analysis was used; (F) To assess sexual dimorphism in ontogenetic trajectories a regression analysis with consecutive ontogenetic groups was carried out using the sex as the grouping variable; (G) Changes in RFP and topographic maps of the thickness were visually assessed by comparing different ontogenetic groups. Visualization of ontogenetic variation in the shape of sagittal and lateral regions and the covariation between surfaces was provided by wireframe's deformations.

Results on ontogenetic variation of the thickness showed that TMM increased during the ontogeny until the beginning of the adulthood. However, the most accelerated rates of change were detected during the first 6 years of postnatal life. AT variation was associated with the EV only during the period between infancy and youth, being independent in later ontogenetic stages. RFP took a flat form throughout ontogeny probably due to the increase in the variation of thickness among individuals. Nevertheless, the adult pattern of thickness distribution, where the lateral region shows less thick than the sagittal ones, was found from infancy.

Ontogenetic variation in the sagittal and lateral region of the vault indicated that the size and shape of both regions displayed their main changes during the infancy and the youth. During later ontogenetic stages, change rates were lower. In the sagittal region, size matured later than shape -11 and 7 years, respectively-. In the lateral region, growth was significant only during the first 6 years of life, while shape showed changes until the latest adolescence. Shape change between infant and juvenile individuals was related to the

increase of the EV in both regions. Additionally, those ontogenetic stages when size and shape were significant, they were associated with changes in AT.

Results on ontogenetic variation of the base were similar to those described for the vault since the main morphological changes were found during the infancy and youth. As found for the vault, in the sagittal region of the base size matured later than shape -11 and 6 years respectively-. The same pattern was found in the lateral region, with significant growth and development until the end and beginning of the youth, respectively. Similarly to the vault, shape changes in the base between infant and juvenile individuals were associated with the increase of EV in both regions.

Partial Least Squares analyses between inner and outer surfaces demonstrated that their covariation is similar in both regions although it is stronger for the vault than for the base. In the sagittal region, it was more evident that main ontogenetic shape variation was shared by both surfaces, indicating that the same developmental factors would be involved in the generation of covariation on both surfaces. However, laterally coordinated variation between surfaces depended also on other non-developmental factors.

Results on sexual dimorphism showed that only size in the sagittal and lateral regions varies between male and female groups. These differences arise during postnatal ontogeny due to differences in the rates and timing of growth between sexes, with males reaching a larger size during adulthood than females. Ontogenetic trajectory of AT, as well as the distribution and the pattern of disposition of the thickness, and the developmental trajectories of the regions did not show sexual dimorphism.

In general, from the results of this work it is possible to conclude that brain growth could be an important factor responsible for the increase of the bone thickness and of their pattern of disposition as well. Brain might also act as an integrating factor of morphological variation of the sagittal and lateral regions during the first stages of life. Other factors such as the development of paranasal sinuses, masticatory muscles, synchondrosis ossification, and the interaction of bony structures could explain later changes in the neurocranium.

The main contribution of this thesis is to provide a set of results on ontogenetic variation

and covariation of different neurocranial traits that propitiates the elaboration of inferences about those developmental factors potentially involved in the production of adult morphology and contribute to the understanding of phylogenetic variability.

Tabla de Abreviaturas

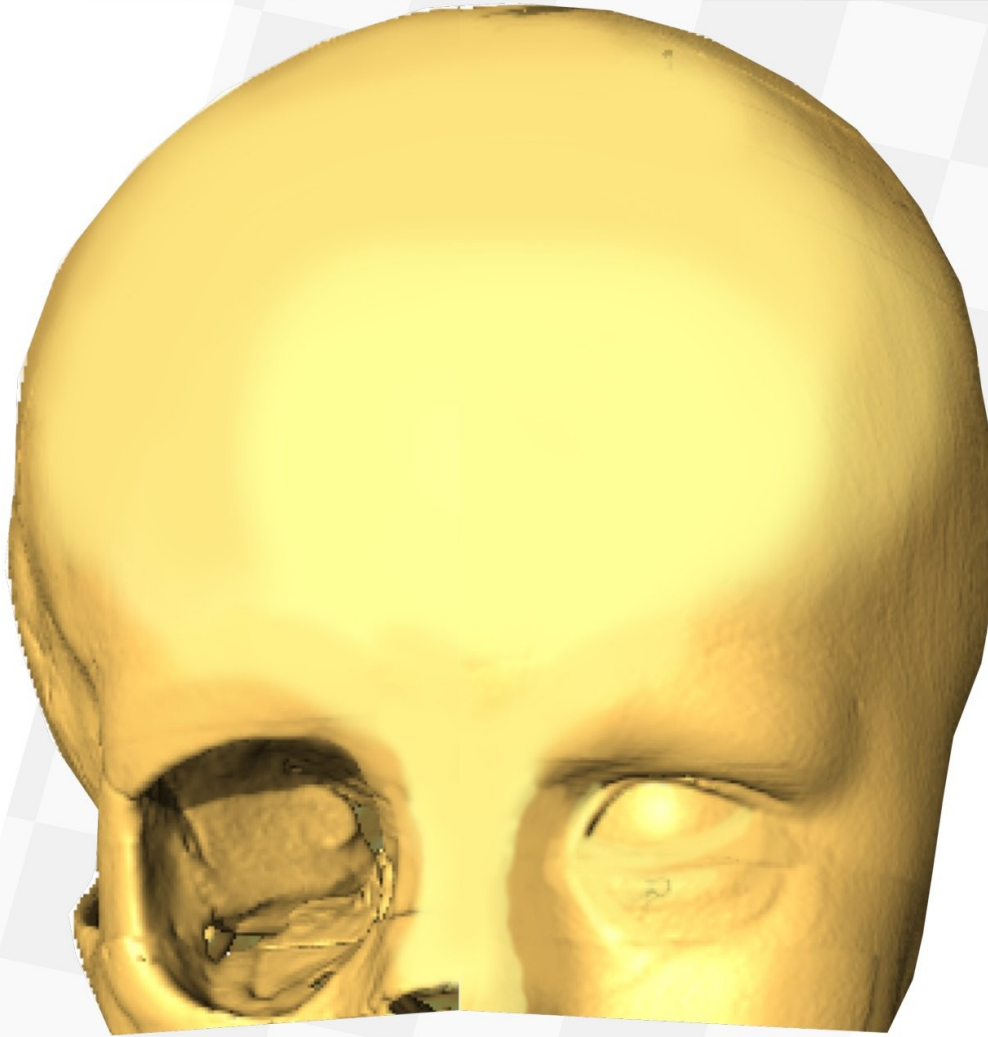
Abreviatura	Definición
ACP	Análisis de Componentes Principales
AGP	Análisis Generalizado Procruste
Cp	Componente Principal
CS	<i>Centroid Size</i>
CV	Coefficiente de Variación
DE	Desvío Estandar
DS	Dimorfismo Sexual
EBC	Espesor de la Bóveda Craneana
EM	Error de Medición
HMF	Hipótesis de la Matriz Funcional
HSAM	Homo sapiens Anatómicamente Modernos
MG	Morfometría Geométrica
PE	Promedio de Espesor
PFR	Polígonos de Frecuencia Relativa
PLS	<i>Partial Least Square</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
VE	Volumen Endocraneano

ÍNDICE

1-Presentación.....	1
2-Anatomía del neurocráneo.....	5
2.1 Anatomía en el sujeto adulto.....	6
2.2 Anatomía en el sujeto infantil.....	16
2.3 Órganos y tejidos relacionados con el neurocráneo.....	17
3-Ontogenia del neurocráneo.....	21
3.1 Conceptos básicos.....	22
3.2 Embriogénesis y ontogenia prenatal.....	22
3.3 Ontogenia posnatal.....	26
3.3.1 Mecanismos de crecimiento y desarrollo.....	26
3.3.2 Trayectorias de ontogenia postnatal.....	29
3.3.3 Dimorfismo sexual en las trayectorias ontogénicas del neurocráneo y del cráneo en general.....	30
3.3.4 Ontogenia de los órganos asociados al neurocráneo.....	32
3.4 Teorías sobre la ontogenia de las estructuras craneanas.....	33
3.5 Principales factores extrínsecos relacionados con los cambios morfológicos del neurocráneo.....	35
3.6 Integración y modularidad ontogénica.....	37
4-Filogenia del neurocráneo.....	40
4.1 Cambios evolutivos en la morfología craneana.....	41
4.2 Factores relacionados con los cambios evolutivos de cráneo.....	43
4.3 Interacción entre evolución ontogénica y filogénica.....	45
5-Objetivos.....	47
5.1 Objetivo General.....	48
5.2 Objetivos Específicos.....	49
6-Materiales y métodos.....	51
6.1 La muestra.....	52
6.2 Procedimientos para obtención de las imágenes de TC.....	53
6.3 Segmentación y reconstrucción 3D de las imágenes de TC.....	55
6.4 Obtención de datos morfométricos.....	56
6.4.1 Volumen Endocraneano (VE).....	57
6.4.2 Espesor de la Bóveda Craneana (EBC).....	58
6.4.3 Configuración de <i>landmarks</i> y <i>semilandmarks</i>	59
6.4.3.1 <i>Landmarks</i> y <i>semilandmarks</i> de la región sagital del neurocráneo.....	62
6.4.3.2 <i>Landmarks</i> y <i>semilandmarks</i> de la región lateral del neurocráneo.....	68

6.5 Análisis Estadísticos.....	71
7-Cambios ontogénicos del espesor de la bóveda craneana.....	79
7.1 Objetivos e hipótesis.....	80
7.2 Métodos.....	81
7.2 Resultados.....	83
7.3 Resumen de resultados y contrastación de hipótesis.....	91
8-Cambios de tamaño y forma del neurocráneo.....	94
8.1 Objetivos e hipótesis.....	95
8.2 Métodos.....	99
8.3 Resultados.....	102
8.4 Resumen de resultados y contrastación de hipótesis.....	124
9-Discusión.....	130
10-Conclusiones y Perspectivas Futuras.....	158
Anexo.....	165
Bibliografía.....	171

CAPÍTULO 1



PRESENTACIÓN

IMAGEN: Reconstrucción 3D a partir de múltiples cortes bidimensionales de tomografía computada de diferentes tejidos de la cabeza. Izquierda: tejidos blandos. Derecha: tejido óseo.

Esta tesis constituye un estudio de crecimiento y desarrollo de una de las estructuras que se ha considerado como más relevante en la evolución humana, el neurocráneo. El análisis ontogénico de una estructura anatómica permite conocer el momento en que alcanza la morfología adulta y sus relaciones con otras estructuras, así como elaborar inferencias sobre los factores responsables de su variación y covariación. Muchos de los cambios filogenéticos observados en el fenotipo se han producido por variaciones en las trayectorias ontogénicas por lo que su análisis puede ayudar a comprender las importantes modificaciones que se detectan en la morfología de diferentes especies homínidas.

El neurocráneo es una estructura ampliamente variable, tanto filogenética como ontogenéticamente. Se asume que dicha variación es principalmente el resultado del aumento del cerebro. El mayor tamaño cerebral explicaría la disminución del espesor de los huesos de la bóveda en los humanos modernos en relación con otras especies homínidas; a su vez produciría una mayor covariación entre diferentes rasgos morfológicos por lo que el neurocráneo sería una estructura altamente integrada (Lieberman et al., 2002; Hallgrímsson et al., 2007; Lieberman, 2011; Barbeito et al., 2012; Anzelmo et al., 2013; Balzeau, 2013). Sin embargo, los huesos del neurocráneo son también afectados por estructuras óseas adyacentes y músculos, por hormonas y por rasgos neumáticos, entre otros.

En esta tesis, se analizan las trayectorias ontogénicas de diferentes rasgos con el propósito de inferir la influencia de diferentes factores sobre las variaciones del neurocráneo de los seres humanos y generar conocimiento útil para discutir distintos aspectos del desarrollo y la evolución de nuestra especie. Específicamente se evaluaron los cambios ontogénicos en la distribución y disposición del espesor de los huesos de la bóveda, así como las trayectorias ontogénicas de crecimiento y desarrollo de estructuras sagitales y laterales del neurocráneo y la covariación ontogénica de las superficies endocraneana y ectocraneana.

En el **capítulo 2** se presenta la anatomía del neurocráneo. En primer lugar se describe la anatomía que caracteriza a un individuo adulto, indicando los límites entre el neurocráneo y el esqueleto facial y entre la bóveda y la base. Se detallan los caracteres más relevantes de las regiones sagital y lateral, tanto de la superficie interna como externa, y aquellos que se desarrollan entre ambas superficies. Posteriormente se describen las particularidades anatómicas del cráneo de un recién nacido. Finalmente, se hace una síntesis de la anatomía de los tejidos y órganos relacionados a las estructuras óseas de las regiones sagital y lateral.

En el **capítulo 3** se describen los procesos de crecimiento y desarrollo pre y postnatales implicados en generar las particularidades morfológicas del neurocráneo, así como de los tejidos y órganos asociados, en los seres humanos. También se describen diferentes teorías sobre la ontogenia craneofacial; se enfatiza especialmente en la “Hipótesis de la Matriz Funcional” ya que constituye el principal soporte teórico para la formulación de hipótesis que guían esta tesis. Finalmente, se aportan elementos teóricos y empíricos acerca de la covariación entre rasgos del neurocráneo y que constituirían módulos de menor jerarquía.

En el **capítulo 4** se presenta una breve descripción de los cambios que ha sufrido el neurocráneo durante la evolución homínida. También se detallan las particularidades morfológicas del neurocráneo de los seres humanos modernos en relación con otras especies. Se presenta el modelo Evo-Devo (Evolución+Desarrollo) a fin de destacar la importancia de los estudios ontogénicos para la comprensión de procesos de evolución filogénica.

El objetivo general así como una serie de objetivos específicos se presentan en el **capítulo 5**.

En el **capítulo 6** se presentan los materiales y los métodos utilizados. Primero, se describe la muestra utilizada y se justifica la categorización etaria seleccionada para la realización de algunos análisis. Segundo, se definen los procedimientos para la obtención de las imágenes de tomografía computada usadas en esta tesis así como los fundamentos

técnicos acerca del uso de tomografías computadas. Tercero, se describe el proceso de segmentación por el cual se obtuvieron imágenes tridimensionales del neurocráneo a partir de las imágenes bidimensionales originales de tomografía computada. En cuarto lugar, se presentan las variables morfométricas obtenidas. Finalmente se detalla una serie de análisis estadísticos útiles para evaluar los cambios ontogénicos.

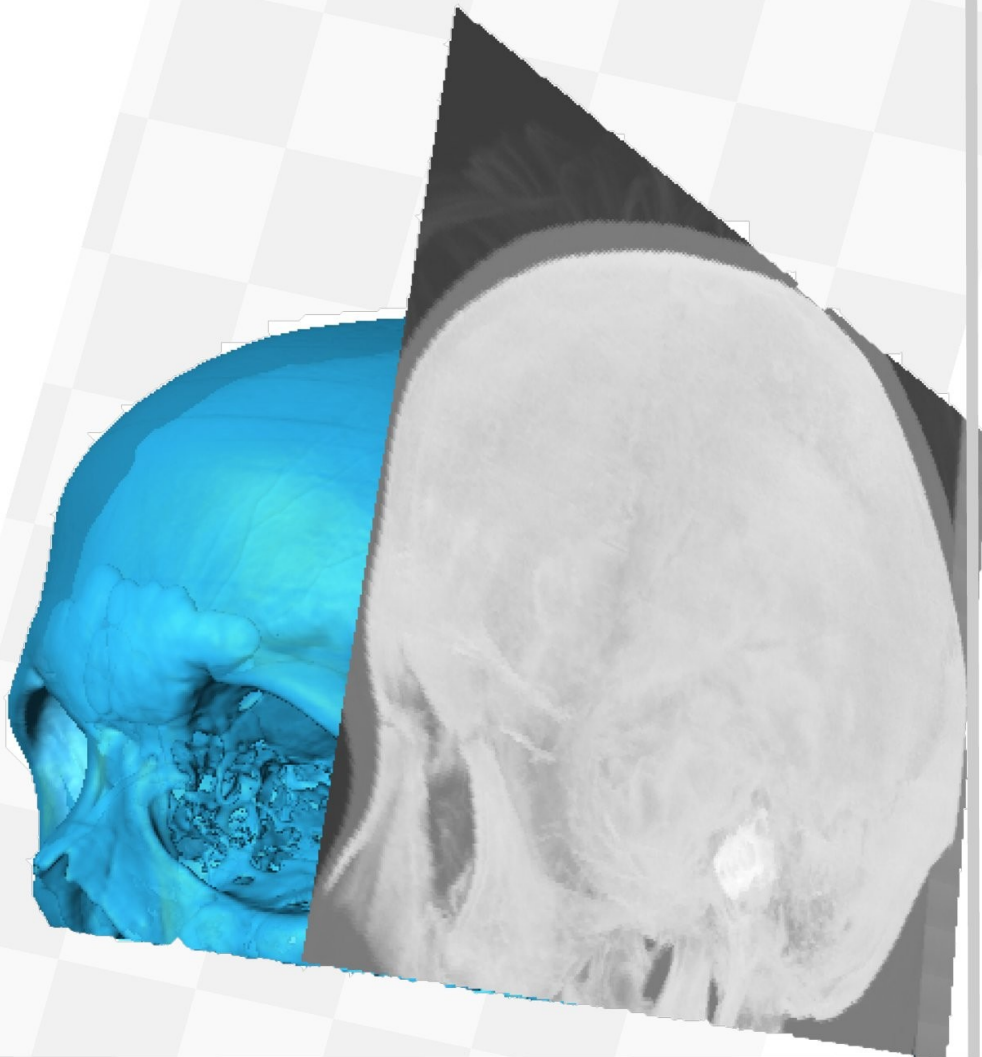
En los **capítulos 7 y 8** se presentan los análisis con expectativas, hipótesis y resultados de las variaciones ontogénicas del espesor óseo y de la morfología en las regiones sagital y lateral y de las superficies interna y externa.

En el **capítulo 9** se discuten los resultados obtenidos en los dos capítulos precedentes principalmente enfatizando en los factores del desarrollo responsables de los cambios morfológicos del neurocráneo. Finalmente, se discute el aporte de la variación ontogénica para comprender la variación entre especies homínidas.

En el **capítulo 10** se presenta una serie de líneas de investigación a ser trabajadas a futuro las cuales pueden ayudar a reforzar algunos de los resultados presentados en esta tesis.

Se incorpora un **ANEXO** que aborda cuestiones metodológicas relacionadas con el relevo de puntos morfométricos.

CAPÍTULO 2



ANATOMIA DEL NEUROCRÁNEO

IMAGEN: Hacia la izquierda se muestra un imagen bidimensional del cráneo humano. Hacia la derecha se muestra la reconstrucción 3D de la misma estructura anatómica que permite recuperar dimensiones de análisis ausentes en una imagen 2D.

2.1 Anatomía en el sujeto adulto

2.1.1 Composición del neurocráneo y anatomía de sus estructuras óseas

El neurocráneo es la porción del cráneo que soporta y protege al encéfalo. Se conforma por los huesos frontal, parietales, occipital, temporales, etmoides y esfenoides (Fig. 2.1a-c). Algunos huesos pueden describirse según sus porciones principales (Aiello y Dean, 2002; Ricard, 2005). El frontal se constituye por una porción vertical o escama y por otra horizontal o lámina orbitaria cuya cara ventral forma el techo de las órbitas y cuya cara dorsal forma la fosa anterior de la base del cráneo. Esta lámina orbitaria se encuentra dividida en su porción sagital por un orificio en el cual se articula el hueso etmoides. Los parietales son dos huesos cuadriláteros que forman la mayor parte de las paredes laterales del neurocráneo. El occipital constituye la porción posterior del neurocráneo y, en su parte inferior, presenta un ancho orificio oval, el agujero occipital o *foramen magnum*. Dicho hueso se divide en cuatro porciones según su posición respecto del *foramen*. Anteriormente se observa la apófisis basilar, que articula con los temporales y el esfenoides; lateralmente se encuentran dos cóndilos que articulan con la primera vértebra cervical; posteriormente hay una escama que articula con los parietales y temporales. La escama del occipital, a su vez, puede ser dividida por la línea nugal superior en dos porciones, superior e inferior, las cuales difieren en los tipos de osificación: la porción superior tiene osificación intramembranosa, mientras que la inferior, también conocida como plano nugal, se caracteriza por una osificación de tipo endocondral (ver Capítulo 3).

Los temporales se encuentran en la región lateral del neurocráneo. Cada temporal está formado por tres partes: una escama que articula con los parietales, con el occipital y con estructuras faciales tales como el hueso cigomático y la mandíbula; una apófisis mastoides; y una

pirámide petrosa que se proyecta desde la porción escamosa y forma parte del piso del neurocráneo.

El etmoides es un hueso que se encuentra en el orificio sagital de la lámina orbitaria. El mismo se conforma por: una lámina horizontal o cribosa, que se encuentra perforada por una veintena de pequeños agujeros para el pasaje de los filetes olfatorios. La lámina cribosa es dividida por una lámina vertical que en su porción superior constituye la apófisis *crista galli* y cuya parte inferior contribuye a formar el tabique de las fosas nasales. Además presenta dos masas laterales que soportan los cornetes olfatorios. El esfenoides se ubica en el piso del neurocráneo y se constituye por tres partes: un cuerpo central ahuecado por el desarrollo de la silla turca que aloja a la glándula pituitaria; dos pares de alas, las alas menores, que articulan con la lámina orbitaria del frontal y con la lámina cribosa del etmoides, y las alas mayores, cuya cara anterior forma la pared posterior de las órbitas; y las apófisis pterigoides, que se proyectan hacia abajo, atrás y afuera, y sobre las cuáles se inserta musculatura relacionada con la masticación.

El neurocráneo tiene una subdivisión principal en dos estructuras, bóveda y base, que constituyen el techo y el piso neurocraneano, respectivamente (Sperber, 2001; Lieberman, 2011; Barbeito-Andrès et al., 2015; Fig. 2.2). La bóveda se conforma por la escama del frontal, los parietales, la porción superior de la escama del occipital, la escama de los temporales y las alas mayores del esfenoides (Fig. 2.2). Son huesos planos con una configuración histológica de dos tablas de hueso compacto superficiales, interna y externa, y entre medio de ellas una capa de hueso esponjoso conocida como diploe (Fig. 2.3) (Sperber, 2001). La principal función de la bóveda es cubrir y proteger al cerebro (Ricard, 2005).

La base del cráneo está conformada por la porción horizontal del hueso frontal, las apófisis mastoides, las pirámides petrosas y la parte más inferior de la escama de los temporales, los huesos esfenoides y etmoides y la porción de la escama del occipital correspondiente al

plano nucal (Fig. 2.2). La base del cráneo está implicada en varias funciones, como la de favorecer la articulación de la cabeza con el cuello, proveer un sostén para el cerebro y una plataforma desde la cual el esqueleto facial crece, articular la mandíbula con el cráneo, y acomodar la faringe (Ricard, 2005).

Más allá de la división comúnmente aceptada de bóveda y base, pueden realizarse otras subdivisiones basadas en diferentes criterios, tales como las de las regiones sagital y lateral, o anterior, media y posterior (no considerada en esta tesis), o interna y externa, entre otras. Las razones de la división elegida se exponen en los capítulos siguientes.

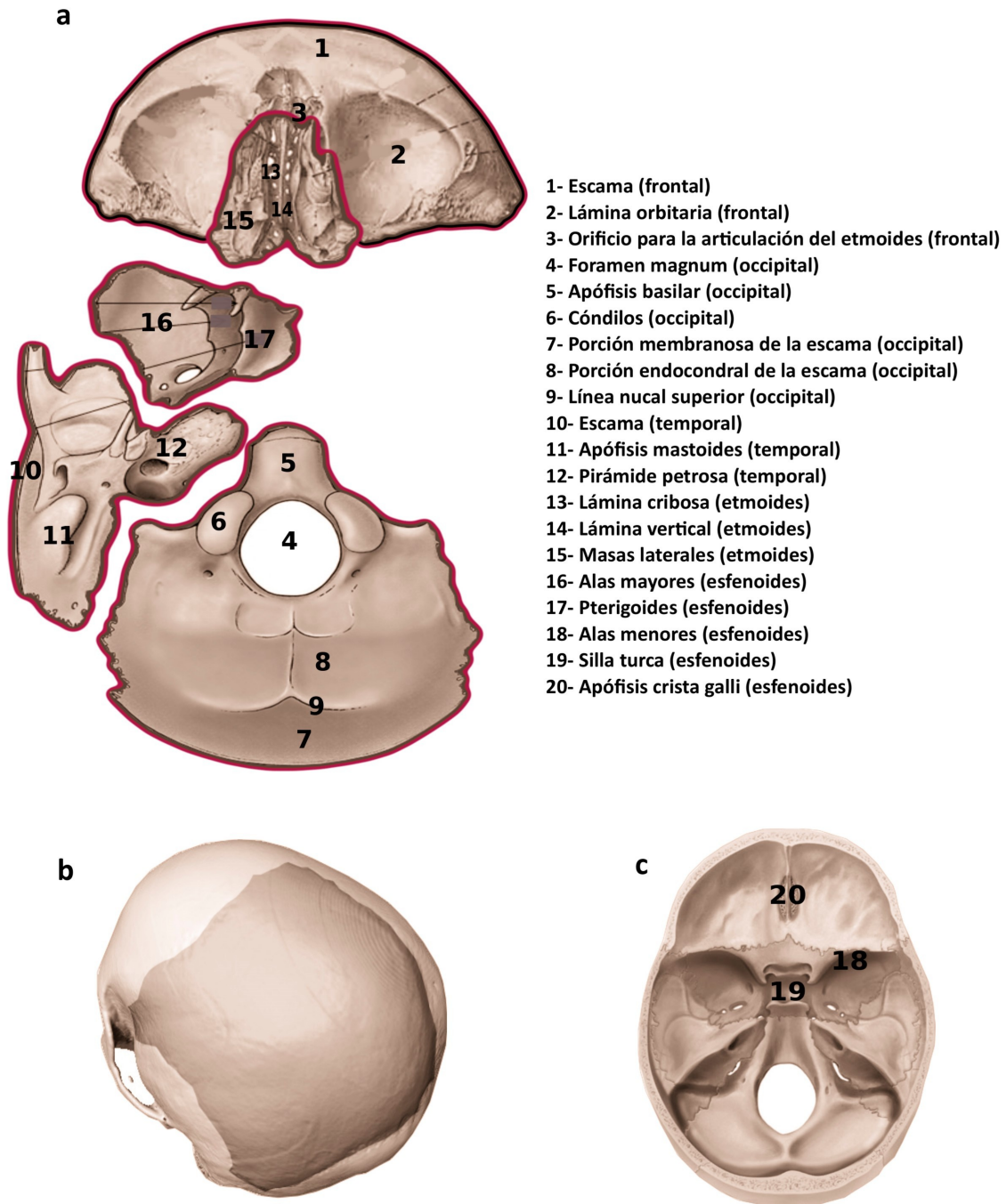


Fig. 2.1 Neurocráneo en (a) vista inferior, (b) vista superior, reflejando los parietales, y (c) vista superior de la base. La referencia indica las partes en las que se dividen los huesos.

2.1.2 Región sagital

La región sagital, de acuerdo con esta tesis, involucra estructuras ubicadas en el plano sagital. Si bien es una región limitada, se trata de un plano ampliamente descrito en estudios ontogénicos y evolutivos (Bookstein et al., 1999; Bookstein et al., 2003; Balzeau, 2006). En la figura 2.3 se muestran los rasgos más importantes de las superficies externa e interna (según Ricard, 2005)

Superficie externa. En el frontal se detecta una prominencia conocida como glabella la cual se presenta como el punto más anterior de dicho hueso. A nivel de los parietales, y separando ambos huesos, corre con una orientación anteroposterior la sutura sagital. En el occipital, y delimitando las porciones superior e inferior, se detecta la protuberancia occipital externa, sitio de inserción del ligamento nucal y del músculo trapecio. Sobre la apófisis basilar se encuentra el tubérculo faríngeo sobre el cual se inserta la aponeurosis faríngea.

Superficie interna. La bóveda presenta un canal para el seno sagital superior. Los senos son canales venosos triangulares o cilíndricos que recorren la pared craneana. Los bordes del seno sagital se unen hacia la región anterior del frontal y se transforman en una cresta, la cresta del frontal. Tanto sobre el seno como sobre la cresta tiene inserción la hoz del cerebro o *falx cerebri*. Dicho seno se extiende posteriormente hasta la protuberancia occipital interna, sobre quien se inserta el techo del encéfalo o *tentorium cerebelli*.

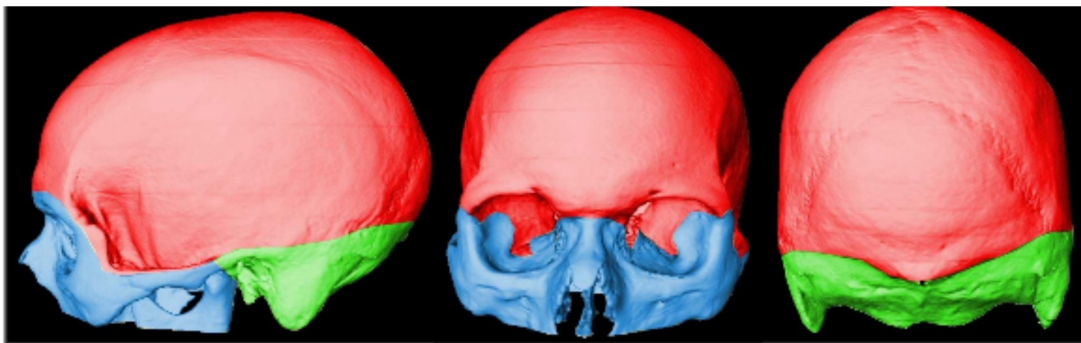


Fig. 2.2 Subdivisiones mayores del cráneo: bóveda (rojo), base (verde) y esqueleto facial (azul), en vista lateral (izquierda), anterior (centro), y posterior (derecha).

En la base, anterior al *foramen magnum*, en el cuerpo del esfenoides, se encuentra la fosa hipofisiaria que aloja a la glándula pituitaria. Por su forma, esta fosa también recibe el nombre de silla turca ya que posee una elevación sobre su margen anterior y posterior, el *tuberculum sellae* y el *dorsum sellae*, respectivamente.

Adelante del esfenoides se encuentra la lámina vertical del etmoides que tiene en su parte superior a la apófisis *crista galli*. Hacia adelante de la apófisis se detecta el foramen ciego o *foramen caecum* el cual es atravesado por la vena emisaria. Tanto la apófisis como el *foramen* sirven como punto de inserción del *falx cerebri*.

La apófisis basilar del occipital en conjunto con la articulación con el hueso esfenoides forma una región con una pendiente pronunciada, conocida como cliva del occipital. Sobre la cliva se sitúa la protuberancia del tallo cerebral.

2.1.3 Región lateral

Según esta tesis, la región lateral involucra todas las estructuras hacia los lados del plano sagital. Se trata de una región que no ha sido explorada lo suficiente en estudios evolutivos por la dificultad de obtener un plano homólogo. Por ese motivo se incluye aquí una descripción de diversos rasgos. En la figura 2.4 se muestran los caracteres más importantes en las superficies externa e interna (según Ricard, 2005)

Superficie externa. En el hueso frontal, hacia los laterales de la glabella y por encima de las cavidades orbitarias, se encuentran dos crestas óseas, los arcos superciliares. En este hueso, así como en el parietal, se encuentran dos eminencias, izquierda y derecha, que son áreas en las que durante la ontogenia prenatal se inicia la osificación de cada hueso (ver Capítulo 3).

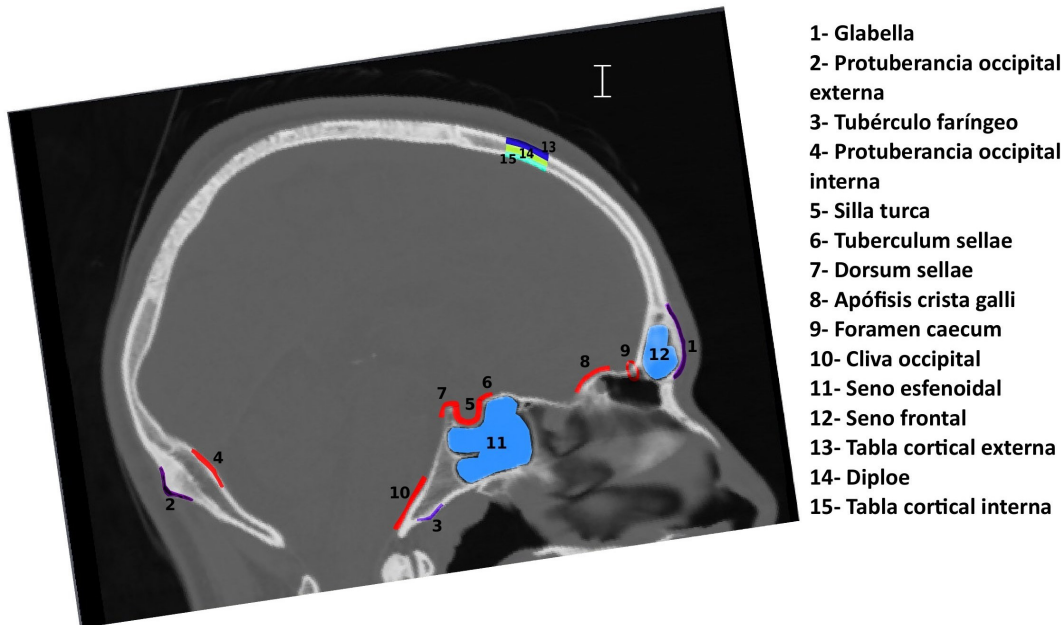
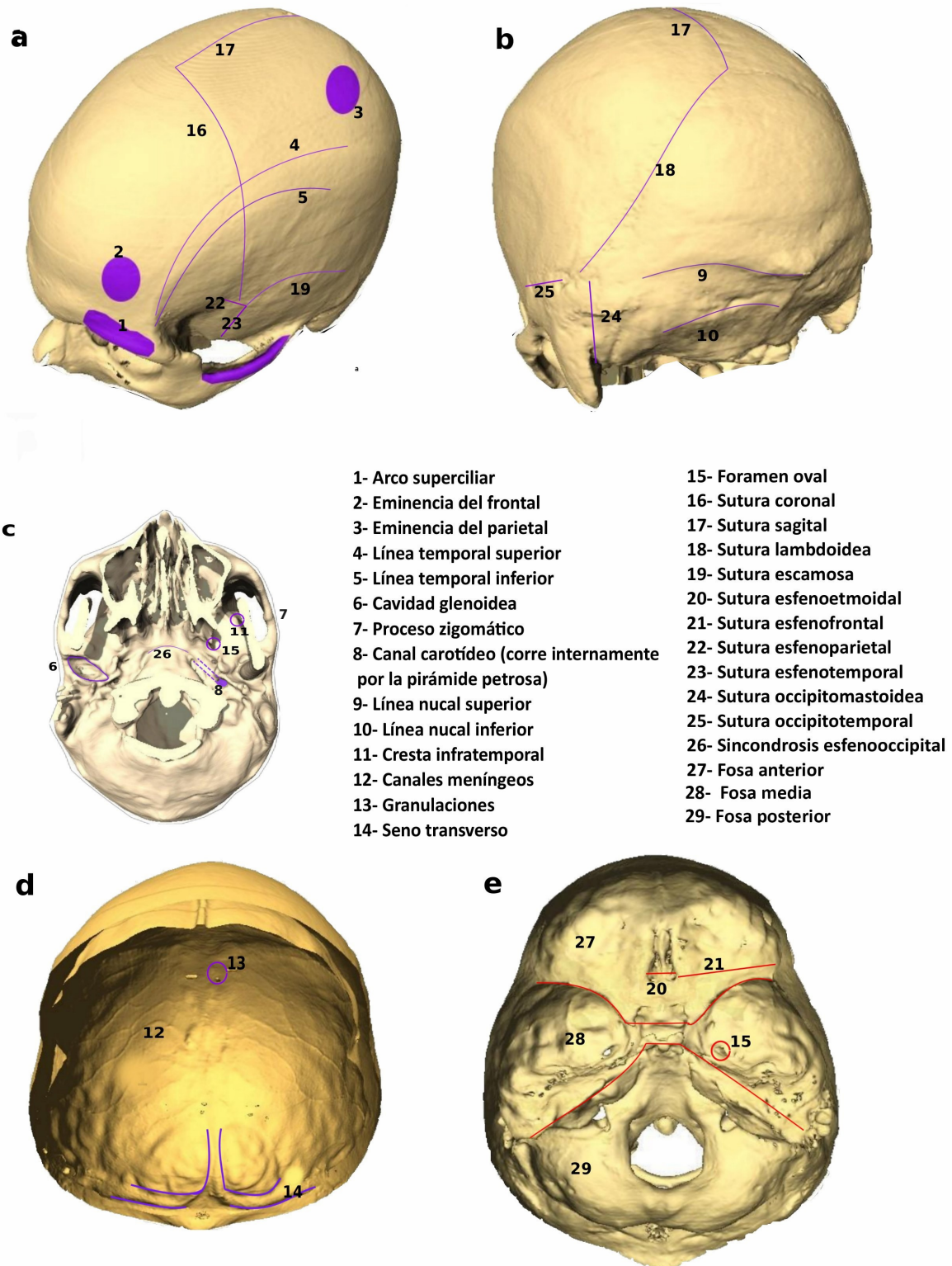


Fig. 2.3 Corte sagital del neurocráneo. La referencia indica los principales caracteres delimitados por las superficies externa e interna.

Las paredes laterales del neurocráneo también se caracterizan por la presencia de las líneas temporales inferior y superior. La línea temporal superior sirve de inserción a la fascia del músculo temporal, mientras que en la línea temporal inferior se inserta el borde superior del mismo músculo.

Sobre el hueso temporal se detecta la cavidad glenoidea y, por delante de ésta, la eminencia articular. Ambas forman parte de la articulación con los cóndilos mandibulares. También sobre el temporal hay un proceso cigomático que conecta con el hueso cigomático. Este proceso representa un punto de inserción del músculo masetero que, al igual que el músculo temporal, se relaciona con la masticación.

La pirámide petrosa del temporal contiene en su interior al canal carotídeo. Este canal tiene una apertura en el ápice del petroso y sobre la superficie ectocraneana de la base de la pirámide. El mismo es recorrido por plexos nerviosos y vasos sanguíneos encargados de la irrigación del encéfalo.



- 1- Arco superciliar
- 2- Eminencia del frontal
- 3- Eminencia del parietal
- 4- Línea temporal superior
- 5- Línea temporal inferior
- 6- Cavity glenoidea
- 7- Proceso zigomático
- 8- Canal carotídeo (corre internamente por la pirámide petrosa)
- 9- Línea nuchal superior
- 10- Línea nuchal inferior
- 11- Cresta infratemporal
- 12- Canales meníngeos
- 13- Granulaciones
- 14- Seno transverso
- 15- Foramen oval
- 16- Sutura coronal
- 17- Sutura sagital
- 18- Sutura lambdoidea
- 19- Sutura escamosa
- 20- Sutura esfenoetmoidal
- 21- Sutura esfenofrontal
- 22- Sutura esfenoparietal
- 23- Sutura esfenotemporal
- 24- Sutura occipitomastoidea
- 25- Sutura occipitotemporal
- 26- Sincondrosis esfenooccipital
- 27- Fosa anterior
- 28- Fosa media
- 29- Fosa posterior

Fig. 2.4 Principales caracteres laterales (i.e. hacia los lados del plano sagital) de las superficies externa (a-c) e interna (d-e) del neurocráneo.

Sobre el occipital se detecta la línea nugal superior la cual irradia lateralmente desde la protuberancia occipital externa. Esta línea aporta la inserción a los músculos trapecio y esplenio. En la porción inferior de la escama del occipital se detecta la línea nugal inferior, sobre la cual se insertan los músculos rectos posteriores mayor y menor. Entre ambas líneas se insertan los músculos complejos, esplenios y oblicuo menor. Todos estos músculos con inserción a nivel de la escama occipital están relacionados con el mantenimiento de la postura. Sobre la apófisis basilar, y a cada uno de los lados del tubérculo faríngeo, se encuentran las crestas neurales sobre las cuales se inserta el músculo recto menor anterior.

A nivel de las alas mayores del esfenoides destaca la presencia de la cresta infratemporal que marca el límite entre la superficie temporal e infratemporal de dicho hueso. Esta cresta sirve como punto de inserción del músculo pterigoides lateral. Sobre las apófisis pterigoides se origina la inserción del músculo pterigoideo medio relacionado con la masticación, así como el tensor del velo del palatino involucrado en la tensión del velo del paladar.

Superficie interna: El hueso frontal presenta canales por los cuales corren los vasos meníngeos. Sobre este hueso también se detectan una serie de depresiones para las granulaciones de la membrana meníngea aracnoides. Estas granulaciones son sitios donde el líquido cefalorraquídeo retorna a los senos venosos de la región intracraneana.

De la misma forma que en el frontal, el parietal presenta canales y granulaciones. En el occipital, e irradiando hacia los laterales desde la protuberancia occipital interna, se detecta el seno transversal que limita, internamente, la bóveda de la base del cráneo.

La superficie endocraneana de la base del cráneo puede ser dividida en tres fosas craneanas: anterior, media y posterior, las cuales se encuentran por encima, por detrás y por debajo de las cavidades orbitarias, respectivamente (Fig. 2.4d). La fosa craneal anterior sostiene a los lóbulos frontales y a los bulbos olfatorios internamente. La misma

se conforma por la porción horizontal del hueso frontal y el hueso etmoides. La fosa media se extiende desde las alas menores del esfenoides al borde superior de la pirámide petrosa del temporal. Esta fosa sostiene a los lóbulos temporales. La fosa craneal posterior se inicia con el borde superior de la porción petrosa del temporal hasta la inserción del *tentorium cerebelli*. Es la más grande y la más profunda de las tres fosas y sostiene al cerebelo y al tallo cerebral.

2.1.4 Caracteres relevantes entre las superficies interna y externa

En el diploe se detecta la formación de senos de aire que son cavidades que se desarrollan, principalmente, en el interior de regiones espesas. Se ha postulado que el desarrollo de los senos favorecería la eliminación de hueso innecesario entre las regiones internas y externas (Enlow y Hans, 1990). En el neurocráneo hay dos senos principales: uno se encuentra sobre el hueso frontal, por encima de la glabella y con un tamaño que es variable entre individuos; el otro se desarrolla en el cuerpo del esfenoides (Fig. 2.3).

La base del cráneo se caracteriza por la presencia de casi una docena de forámenes atravesados por vasos sanguíneos y nervios que comunican el cerebro con la cara o bien con el resto del cuerpo. Todos los forámenes yacen cerca de la región sagital de la base, en la fosa media. Se puede destacar la presencia, a nivel de las alas mayores del esfenoides, del foramen oval y el espinoso o redondo menor (Fig. 2.4). Ambos forámenes dan pasaje al nervio mandibular y a la arteria meníngea menor.

2.1.5 Articulaciones

Las suturas son importantes sitios de crecimiento del neurocráneo (ver Capítulo 3). Separando el hueso frontal de los parietales se

encuentra la sutura coronal (Fig. 2.4). Los huesos parietales se articulan entre sí por la sutura sagital y estos conectan con el occipital a través de la sutura lambdoidea (Fig. 2.4). La sutura escamosa implica una superposición de la escama del temporal sobre los huesos parietales (Fig. 2.4).

Otras suturas son la esfenofrontal, entre los huesos esfenoides y frontal, la esfenoparietal, entre el ala mayor del esfenoides y el parietal, la esfenotemporal, entre el ala mayor del esfenoides y la escama del temporal (Fig. 2.4). El occipital articula con la porción mastoidea del temporal a través de la sutura occipitomastoidea y con los parietales a través de la sutura occipitoparietal (Fig. 2.4).

Las sincondrosis articulan huesos de osificación endocondral de la base del cráneo. La más importante es la esfenooccipital, entre el cuerpo del esfenoides y la apófisis basilar del occipital (Fig. 2.4) ya que la misma representa el principal centro de crecimiento en longitud de la base del cráneo en la ontogenia postnatal (ver Capítulo 3).

2.2 Anatomía del sujeto infantil

En el neurocráneo de un recién nacido, el hueso frontal se divide en dos porciones separadas en la región sagital por la sutura metópica, la cual se fusiona a los dos años dando origen a un hueso frontal único. Las cuatro principales porciones del occipital (ver apartado 2.1.1) se encuentran divididas en el neonato por sincondrosis (Sperber, 2001; Aiello y Dean, 2002; Ricard, 2005).

Al nacimiento algunos huesos del neurocráneo están separados por fontanelas en los sitios donde en el cráneo adulto se desarrollan suturas. Hay seis fontanelas principales: la anterior, entre ambas porciones del hueso frontal y los parietales; la posterior, en la intersección entre ambos parietales y la escama del occipital; dos fontanelas anterolaterales, izquierda y derecha, en la intersección entre el ala mayor del esfenoides, la escama del temporal, el parietal y el

frontal; dos fontanelas posterolaterales, izquierda y derecha, en la intersección entre el occipital, el parietal y el temporal (Sperber, 2001)

El neurocráneo de un neonato también se caracteriza por el escaso desarrollo de los puntos de inserción muscular, tal como las líneas temporales y nucales, y por la ausencia casi total de los senos.

2.3 Órganos y tejidos relacionados con el neurocráneo

La superficie interna del neurocráneo está en contacto directo con el encéfalo. El encéfalo consta de tres partes: cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo (Aiello y Dean, 2002; Fig. 2.5a). El cerebro es la parte más importante y se divide por una hendidura sagital incompleta en dos porciones laterales, los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho, los cuales se unen a través del cuerpo calloso (Fig. 2.5b). Por debajo del cuerpo calloso se localizan una serie de estructuras sagitales como el hipotálamo, glándula pituitaria, glándula pineal, tálamo, ganglio basal (Aiello y Dean, 2002; Fig. 2.5b).

La superficie de los hemisferios presenta una configuración rugosa, siendo denominado cada uno de los pliegues como circunvoluciones, mientras que los espacios profundos entre los pliegues se los conoce como cisuras (Fig. 2.5b). Cada uno de los hemisferios laterales se subdivide en lóbulos que llevan el nombre del hueso con el que se encuentran en contacto, tales como los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal (Fig. 2.5c). Cada uno de ellos, a su vez, se conforma por áreas menores que se diferencian funcionalmente.

El cerebelo es una estructura que se ubica debajo del lóbulo occipital (Fig. 2.5a-c). El mismo se conforma por un cuerpo central alargado en sentido anteroposterior y dos alas dispuestas lateralmente a él denominadas lóbulos cerebelosos. Al igual que el cerebro, la superficie cerebelar se caracteriza por la presencia de circunvoluciones y cisuras.

El tronco del encéfalo se constituye como una región intermedia entre el cerebro y cerebelo y la médula espinal (Fig. 2.5a, c). Se conforma por tres estructuras menores que son el mesencéfalo, la protuberancia anular y el bulbo raquídeo (Fig. 2.5c). En esta región la materia gris se dispone formando núcleos dentro de la materia blanca contrariamente a lo que ocurre en el cerebro y cerebelo. En relación con el tronco del encéfalo hay 12 pares de nervios craneanos que atraviesan los diferentes forámenes de la base del cráneo.

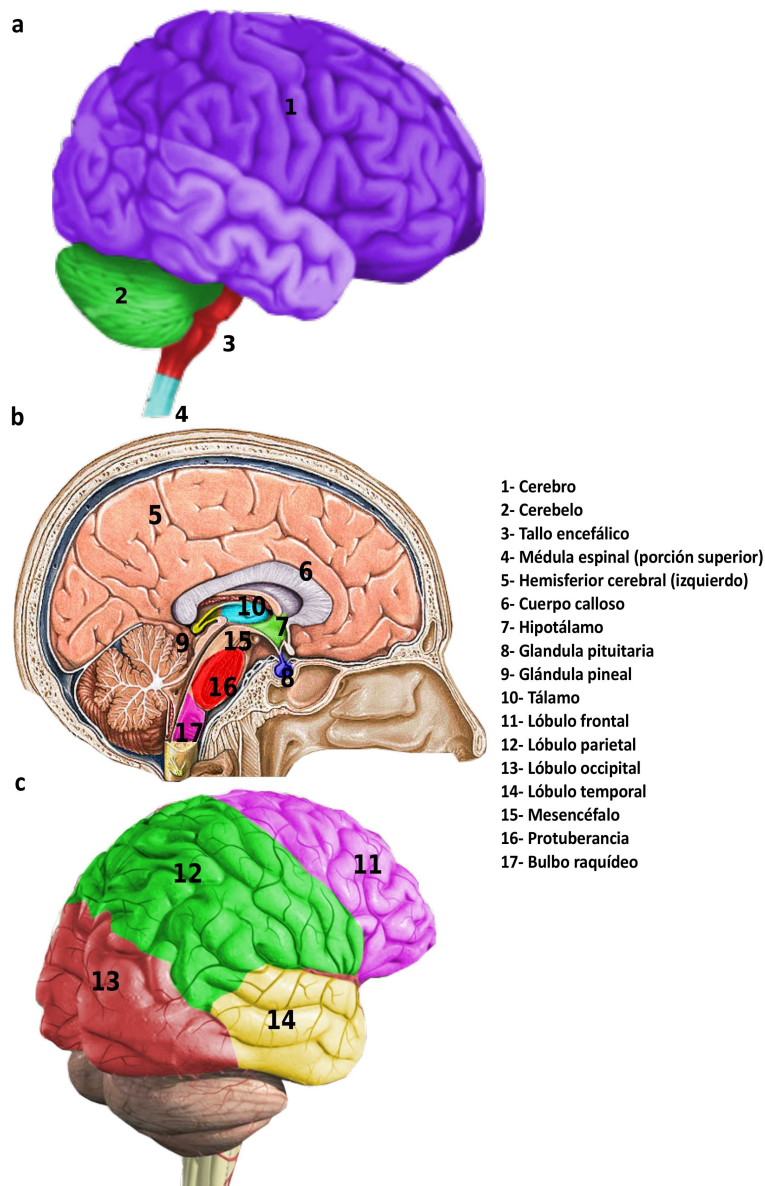


Fig. 2.5 Anatomía del encéfalo. En (a) se muestra la principal división del encéfalo. En (b) se muestra un corte sagital del encéfalo mostrando las estructuras sagitales. En (c) se muestra la disposición de los lóbulos del cerebro. Modificado de: Netter's Atlas of Surgical Anatomy for CPT Coding.

El encéfalo está recubierto por tres capas de tejidos llamadas meninges. Desde la más externa hasta la más interna son, la duramadre, la aracnoides y la piamadre. La duramadre preserva conexiones con la superficie interna del neurocráneo a través del *tentorium cerebelli* y el *falx cerebelli* y *falx cerebri*, que son paquetes de fibras fuertemente asociadas al sistema sutural (Fig. 2.6) (Sperber, 2001). Estos paquetes de fibras dividen la cavidad intracraneana en compartimentos cada uno de los cuales aloja una parte del encéfalo. El *tentorium cerebelli* forma el “techo” de la fosa craneana posterior, cubriendo al cerebelo y sosteniendo por debajo a los lóbulos occipitales del cerebro (Fig. 2.6). El *falx cerebelli* y *cerebri* son una capa fibrosa con forma de hoz que corre por la línea media de la bóveda separando los dos hemisferios cerebrales y cerebelares. Entre la duramadre y la aracnoides circula líquido cefalorraquídeo.

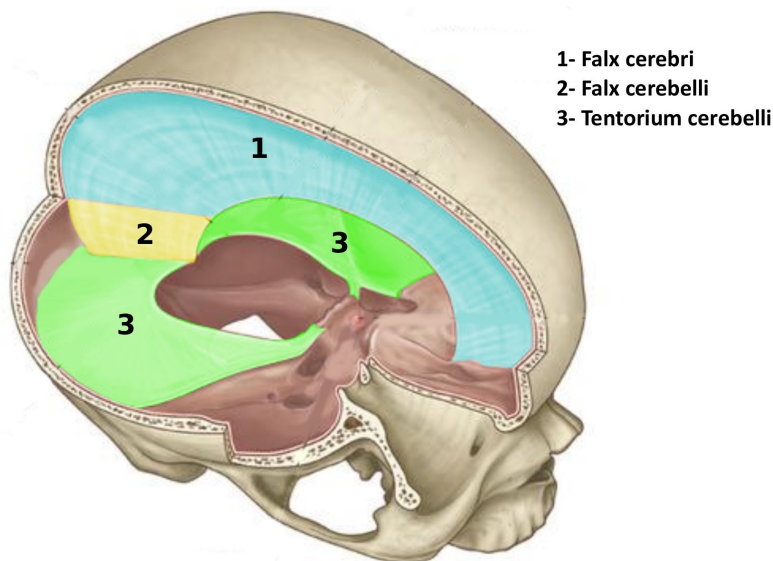


Fig. 2.6 Extensiones de la membrana meníngea duramadre. Modificado de: Gray´s Anatomy for Students, 2nd Edition.

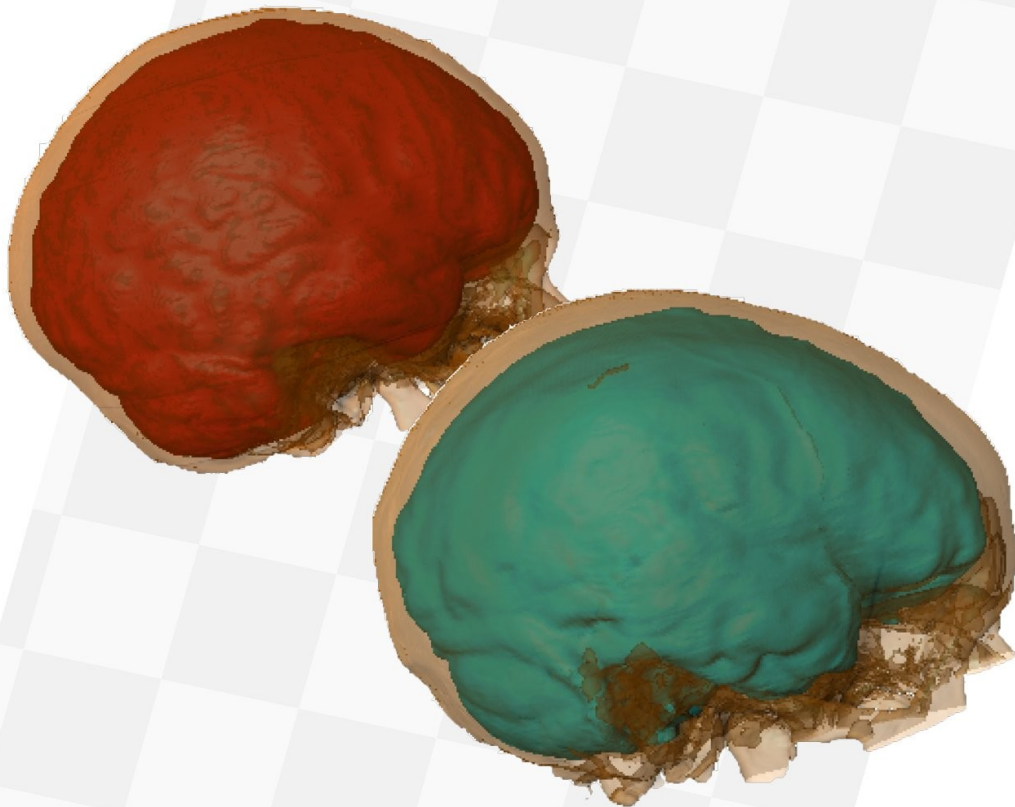
La sangre es conducida al cerebro por dos arterias principales, la arteria carótida interna y la arteria vertebral. La primera alimenta a la mayoría del cerebro, mientras que la segunda alimenta al cerebelo, al tallo cerebral y al piso del cerebro. Las venas del encéfalo se integran en

la membrana duramadre para formar senos venosos los cuales recogen la sangre del cerebro para pasarla a la vena yugular interna. Los senos sagital superior e inferior drenan el cerebro, mientras que los senos cavernosos drenan la base craneana anterior. Todos los senos, a su vez, drenan a los senos sigmoideos los cuales salen del cráneo a nivel de las venas yugulares (Ricard, 2005)

Mientras que la superficie interna del neurocráneo está en contacto directo con la superficie encefálica y las membranas meníngeas y vasos sanguíneos que lo rodean, sobre la superficie externa se insertan una serie de músculos relacionados con la masticación y la postura. Hay cuatro músculos principales relacionados con la masticación: el masetero, el temporal, los pterigoideos medio y lateral (Aiello y Dean, 2002). Tanto el temporal como el masetero son dos músculos que se insertan sobre la mandíbula y que tienen como función favorecer su elevación. El primero se origina sobre la línea temporal inferior mientras que el segundo lo hace sobre el arco zigomático (Fig. 2.4a). Si bien el masetero no se inserta sobre el neurocráneo, se acepta que está integrado con el temporal. Los músculos pterigoideos también tienen inserción sobre la mandíbula aunque el pterigoideo medio se origina sobre las apófisis pterigoideas del esfenoides mientras que el pterigoideo lateral lo hace sobre la cresta infratemporal del mismo hueso (Fig. 2.4c). Musculatura de menor importancia se inserta sobre el frontal y se relaciona con la mímica y los movimientos orbitarios.

Otros órganos en relación con la superficie ectocraneana se vinculan con la respiración, cartílagos, tejidos linfáticos, globo ocular y mucosas. Así por ejemplo la región sagital de la superficie externa de la base del cráneo está en contacto con la cavidad nasal y con tejidos linfáticos de la nasofaringe tal como las amígdalas.

CAPÍTULO 3



ONTOGENIA DEL NEUROCRÁNEO

IMAGEN: Reconstrucción 3D del neurocráneo de un niño (superior) y de un adulto (inferior). Con color se resalta la morfología de la superficie endocraneana.

3.1 Conceptos básicos

En el análisis de la ontogenia de una estructura anatómica, la evaluación de su crecimiento refiere a los cambios en tamaño que la misma experimenta con la edad, y la de su desarrollo a las variaciones en las proporciones relativas de sus partes, es decir, a los cambios en la forma entre diferentes momentos etarios (Gould, 1977). Analizar la trayectoria ontogénica de una estructura implica conocer los cambios tanto en tamaño como en forma que la misma experimenta a lo largo de la vida. De acuerdo con distintos rasgos madurativos, por ejemplo la erupción dentaria, la ontogenia postnatal humana se puede dividir en: infancia-niñez, desde el nacimiento hasta los 5 años; juventud, desde los 6 a los 11 años; adolescencia, entre los 12 y 17 años; adultez, que incluye individuos de más de 17 años (Bogin, 1999).

Una importante proporción de la variación ontogénica de la forma puede depender de la variación en el tamaño. A este tipo de cambio morfológico se lo conoce como alometría (Gould, 1966; Klingenberg, 1998). Cuando se analizan individuos del mismo período ontogénico, frecuentemente adultos se describen alometrías estáticas. Al analizar los cambios en forma que están asociados al cambio en tamaño en individuos en crecimiento se describe una alometría ontogénica: mientras los individuos crecen y aumentan de tamaño, cambia la forma principalmente porque diferentes estructuras presentan distintos patrones de crecimiento.

3.2 Embriogénesis y ontogenia prenatal

Los huesos del neurocráneo se forman a partir de una membrana mesenquimática que rodea al cerebro. Esta membrana tiene dos láminas, una interna, endomeninge, conformada por células derivadas de la cresta neural, y otra externa, ectomeninge, que se forma de células de la cresta neural y del mesodermo paraxial. A partir de la endomeninge se diferencian

dos membranas meníngeas que cubren el encéfalo, piamadre y aracnoides. De la lámina más interna de la ectomeninge se origina la duramadre, mientras que por condrogénesis y osteogénesis de su capa más externa se forman los huesos del neurocráneo (Sperber, 2010).

En la bóveda, los huesos parietales y el esfenoideas se originan de la ectomeninge derivada del mesodermo, el frontal y la porción escamosa del temporal surgen de aquella derivada de las células de la cresta neural, mientras que la escama del occipital se origina de la ectomeninge conformada por células tanto de la cresta neural como del mesodermo (Morris-Kay y Wilkie, 2005; Yoshida et al., 2008). A partir de las células de esta membrana mesenquimática embrionaria se originan células osteogénicas que finalmente formarán los huesos de la bóveda siendo éste un tipo particular de osificación conocido como intramembranoso. La osificación del mesénquima comienza en centros llamados blastemas mesenquimáticos. Cada uno de los huesos se forman a partir de un número diferente de blastemas: el frontal y los parietales se originan de un par de blastemas para cada hueso que se detectan en la región correspondiente a las eminencias; la porción membranosa de la escama del occipital surge desde dos blastemas, mientras que desde uno y cuatro lo hacen la porción escamosa y el anillo timpánico del temporal, respectivamente (Opperman, 2000)

Los blastemas se evidencian desde el segundo mes luego de la concepción, exceptuando aquellos que darán origen al anillo timpánico los cuales aparecen recién durante el quinto mes (Sperber, 2010). En el cuarto mes desde la concepción los huesos craneanos comienzan a aproximarse uno a otro y se inicia la formación de las suturas. Aunque hay formación de hueso a nivel de las suturas antes del nacimiento, éstas se transforman en un sitio principal de crecimiento recién durante la ontogenia postnatal.

En la base del cráneo la osificación se inicia en el segundo mes con la formación de una serie de cartílagos a partir del mesénquima. Por osificación

de estos cartílagos se dará origen a cada uno de los huesos siendo éste un tipo de osificación denominada endocondral (Fig. 3).

En función de su posición respecto de la notocorda embrionaria, estos cartílagos se dividen en precordales y poscordales (Fig. 3). Mientras que los primeros se originan a partir del mesénquima cuyas células provienen de la cresta neural, los segundos surgen de células mesodérmicas (Szabo-Rogers et al., 2010).

Desde la región anterior hacia la posterior, cada uno de los cartílagos osifican dando origen a las siguientes formaciones óseas: del mesetmoides se forma la lámina perpendicular del hueso etmoides y la apófisis *crista galli* que surge de su borde superior, mientras que de la cápsula nasal surgen los cuerpos laterales del mismo hueso; del presfenoides y posesfenoides se forma la porción anterior y posterior del cuerpo del esfenoides, respectivamente; de los cartílagos orbitoesfenoides y aliesfenoides es que surgen las alas menores y mayores del esfenoides, respectivamente; del paracordal se forma el basioccipital y la parte más anterior de los cóndilos occipitales, mientras que de los esclerótomos del occipital surge la porción más posterior de los cóndilos así como el plano nuczal del occipital; de la osificación de la cápsula ótica se forma la porción petrosa del temporal (Sperber, 2010; Lieberman, 2011).

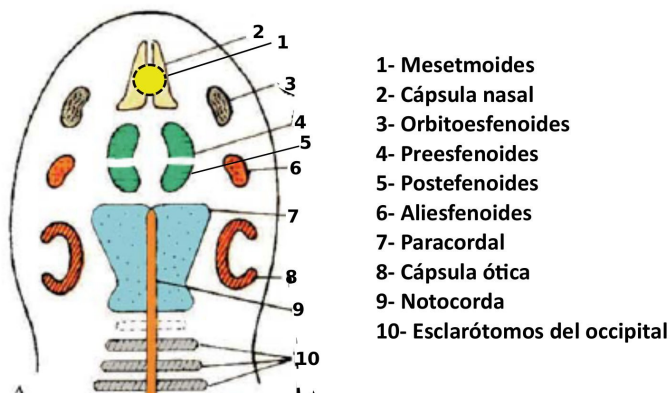


Fig. 3 Cartílagos de la base del cráneo.

La formación de hueso se inicia en diferentes momentos de la ontogenia prenatal en los distintos elementos cartilagosos (Bach-Petersen y Kjaer, 1993; Larsen, 2001; Sperber, 2010): en el segundo mes sobre los aliesfenoides y orbitoesfenoides con la aparición de dos centros por cartílago; en el tercer mes sobre la región occipital, con la aparición de dos centros sobre la porción endocondral de la escama, dos sobre la región correspondiente a los laterales del *foramen magnum*, y uno en el basioccipital. En el cuarto mes se detectan catorce centros sobre la porción petrosa del temporal, tres sobre el presfenoides y cuatro sobre el posesfenoides. La osificación de la lámina perpendicular del etmoides y de la apófisis *crista galli* se produce desde un único centro el que se detecta en el noveno mes. Es evidente que los elementos de la base del cráneo siguen un patrón de osificación, comenzando los cartílagos laterales más tempranos que los elementos sagitales

Durante el tercer trimestre de la vida prenatal el neurocráneo del embrión humano experimenta importantes cambios morfológicos. En este período la bóveda incrementa su longitud, se eleva en su región posterior mientras que la región del frontal se desplaza hacia adelante (Sardi et al., 2007). La base del cráneo también aumenta su longitud, con mayores tasas de cambio sobre la región anterior que sobre la posterior, e incrementa su ancho (Zumpano y Richtsmeier, 2003; Morimoto et al., 2008). También se detectan importantes variaciones en el ángulo basicraneano de la región sagital. Éste se refiere al grado de flexión entre las porciones anterior y posterior a la fosa hipofisiaria (Lieberman y McCarthy, 1999). Antes de que se inicie el proceso de osificación, el ángulo de la base del cráneo se flexiona, oscilando entre los 150° en el primer mes y los 115° en el tercer mes. Posteriormente, se retroflexiona alcanzando valores de entre 125° y 130° los cuales se mantienen durante la ontogenia postnatal (Morimoto et al., 2008; Sperber, 2010). Esta retroflexión se asocia a otros cambios en la base del cráneo, como un movimiento anterosuperior de su porción más anterior, un

acortamiento de su región posterior y un desplazamiento hacia arriba del basion combinado con un incremento de la altura del esfenoides (Morimoto et al., 2003; Jeffery y Spoor, 2004). Otro cambio que ocurre sobre las porciones laterales de la base es la orientación de las pirámides petrosas. Estas comienzan teniendo una orientación sagital pero durante la vida prenatal giran hasta adquirir una posición más coronal con un ángulo de aproximadamente 135º-140º respecto de la línea media (Jeffery y Spoor, 2002).

El último trimestre de la ontogenia prenatal del neurocráneo presenta altas tasas de incremento del tamaño. Sin embargo, al momento del nacimiento las estructuras anteriores del neurocráneo están más retrasadas respecto del tamaño adulto que las medias y posteriores (Sardi y Ramírez Rozzi, 2005).

3.3 Ontogenia posnatal

3.3.1 Mecanismos de crecimiento y desarrollo

Los cambios morfológicos del neurocráneo durante la ontogenia postnatal se producen principalmente por osteogénesis en las suturas y sincondrosis y por procesos de reabsorción y depositación ósea sobre las superficies óseas (Enlow, 1990; Sperber, 2010).

La bóveda crece principalmente por osteogénesis en las suturas (Baer, 1954; Sperman, 2001; Lieberman, 2011). Una sutura se conforma por los bordes de dos estructuras óseas, constituidos por una gran cantidad de células osteoprogenitoras y osteoblásticas y por tejido mesenquimático entre ellos. Aunque no es completamente conocido en qué medida la producción de nuevo hueso intrasutural es producida por estímulos intrínsecos o por factores externos, la mayoría de la evidencia sugiere que es estimulada por la presión intracraneana sobre la duramadre que responde produciendo

factores de señalamiento que activan o inhiben a los osteoblastos sobre el tejido sutural (Opperman et al., 1993, 1995; Kim et al., 1998). =

Los huesos de la bóveda también crecen por deposición ósea sobre la superficie interna y externa por lo que experimentan cambios de espesor durante la ontogenia postnatal. El espesor se define como la distancia entre las superficies interna (endocráneo) y externa (ectocráneo) de los huesos. Con el nacimiento los huesos presentan una configuración unilaminar. Más tarde, y en la medida en que la bóveda se vasculariza, las tablas corticales internas y externas se diferencian porque el diploe se desarrolla entre ellas (Sicher y DuBrul, 1970). Aunque algunos estudios han indicado que el espesor de los huesos de la bóveda se incrementa hasta la edad adulta (Todd, 1924; Roche, 1953; Adeloje et al., 1975; Gauld, 1996), Lynnerup (2001) y Lynnerup et al. (2005) no detectaron correlaciones del espesor total y del espesor del diploe con la edad. Las bases del desarrollo del espesor permanecen escasamente conocidas.

Además del incremento en el espesor, sobre el hueso frontal se detecta un remodelado óseo en la región glabelar y en el arco supraorbitario. La tabla externa de esta región crece independientemente de la tabla interna y lo hace en conjunto con el esqueleto facial y con las órbitas. A medida que la tabla externa crece hacia delante de la tabla interna, el espacio entre las dos tablas es colonizado por osteoclastos que reabsorben el hueso bilateralmente generando un ahuecamiento que forma los senos frontales (Brown et al., 1984).

En la base de cráneo, sobre la región sagital el incremento en longitud ocurre principalmente a nivel de tres sincondrosis: la esfenooccipital, la medioesfenoidal y la esfenoetmoidal. Cada sincondrosis se conforma por células que tienen capacidad de producir nuevo cartílago -condrogénesis- el cual, posteriormente, se osifica. Esta condrogénesis se ha tradicionalmente atribuido a un potencial de crecimiento intrínseco de cada sincondrosis más que a una respuesta secundaria a estímulos externos (Opperman et al.,

2005). Sin embargo, Wang y Mao (2002) encontraron que la aplicación de fuerzas exógenas sobre la base del cráneo en grupos de conejos jóvenes resultó en un incremento significativo de diferentes medidas relevadas a nivel de las sincondrosis y en una proliferación de los condrocitos. Los efectos de la estimulación mecánica sobre la base de cráneo no han sido aun extensamente investigados.

La sincondrosis medioesfenoidal se fusiona alrededor del momento del nacimiento en los seres humanos por lo que no contribuye a la ontogenia postnatal (Hayashi, 2003). La esfenotmoidal es un importante centro de producción de cartílago hasta los 6 años (Ford, 1958). La sincondrosis esfenoccipital representa el principal centro de crecimiento de la base durante la ontogenia postnatal y se fusiona después de la pubertad (Scott, 1958).

A diferencia de lo que sucede en el plano sagital, el crecimiento en longitud de la parte lateral de la base del cráneo ocurre en diferentes suturas que tienen una orientación coronal, como la frontoesfenoidal, la esfenotemporal y la occipitomastoidea (Enlow, 1990). La base también aumenta su ancho durante la vida postnatal. Esto ocurre por un lado por remodelado óseo, con la superficie interna de los huesos siendo reabsortiva y la superficie externa depositaria, y, por otro, por osteogénesis a nivel de las suturas con algún componente de orientación anteroposterior, como la frontoetmoidal, la esfenotemporal, y la occipitomastoidea (Enlow, 1990). Las tres fosas de la base craneana también aumentan en profundidad lo que ocurre principalmente por remodelado, con reabsorción en el piso endocraneano y depositación en el ectocraneano (Enlow, 1990).

Uno de los cambios más importantes de la base del cráneo durante la ontogenia son aquellos que ocurren en el ángulo sagital. Como fue mencionado en el apartado 3.2 de este capítulo, el ángulo tiene cambios importantes en la ontogenia prenatal. Después del nacimiento y hasta los dos años de vida postnatal la base se flexiona en alrededor de 10° para luego

permanecer estable. Los cambios en el ángulo de la base ocurren en parte por crecimiento sobre las sincondrosis. La flexión es generada por una condrogénesis más rápida en la cara superior de la sincondrosis, mientras que la extensión es el resultado de un patrón opuesto (Lieberman, 2011).

Como se describió en el apartado 3.2, la rotación de las pirámides petrosas se inicia en la ontogenia prenatal pero continúa en la vida postnatal. Durante este último período, las pirámides rotan coronalmente unos 10°-15° para promediar los 125° (Spoor, 1997). Un posible mecanismo implicado en esta rotación coronal es la depositación que ocurre en la sutura occipitomastoidea o en la sincondrosis esfenopectosa.

Durante la vida postnatal también cambia la posición del *foramen magnum*. Éste adquiere una ubicación más anterior y esto ocurre por remodelado, con reabsorción sobre el borde anterior y depositación sobre el borde posterior del agujero (Enlow, 1990; Sperber, 2001).

3.3.2 Trayectorias de ontogenia postnatal

El cráneo humano se caracteriza porque sus estructuras de menor nivel, el neurocráneo y el esqueleto facial, alcanzan la morfología adulta en diferentes momentos de la ontogenia (Enlow, 1990; Bastir y Rosas, 2004). Es conocido que los mecanismos responsables de los cambios morfológicos del neurocráneo actúan principalmente durante la ontogenia temprana. Contrariamente, el esqueleto facial presenta cambios morfológicos hasta la ontogenia tardía. El neurocráneo se expande rápidamente durante los dos primeros años de vida alcanzando casi el 90% de su tamaño final con el inicio de la juventud. El esqueleto facial, sin embargo, muestra variaciones importantes aún durante la adolescencia (Enlow, 1990; Humphrey, 1998; Sperber, 2010).

Las estructuras de menor nivel dentro del mismo neurocráneo, a su vez, presentan trayectorias ontogénicas divergentes. La bóveda muestra

cambios en tamaño y en forma hasta el inicio de la adolescencia (Bastir et al., 2006). El seno frontal, sin embargo, presenta cambios hasta momentos más tardíos de la ontogenia siguiendo una trayectoria semejante a la del esqueleto facial (Tillier, 1977).

La base de cráneo se ha tradicionalmente considerado como una estructura con una maduración temprana (Buschang et al., 1983). Esta afirmación se basa en análisis de las variaciones de su angulación. Recientes estudios de morfometría geométrica de la región sagital así como de estructuras de la región lateral han detectado cambios morfológicos hasta la adolescencia así como trayectorias ontogénicas divergentes entre ambas regiones (Bastir et al., 2006). Los cambios tardíos de la base del cráneo se han atribuido a su conexión directa con estructuras faciales (Bastir et al., 2006). Los cóndilos de la rama mandibular articulan con la cavidad glenoidea ubicada sobre los laterales de la base (ver Capítulo 2). La mandíbula sigue el patrón facial de crecimiento y desarrollo mostrando cambios en el tamaño y en la forma hasta los 15 años (Bastir et al., 2006).

3.3.3 Dimorfismo sexual en las trayectorias ontogénicas del neurocráneo y del cráneo en general

En los seres humanos una importante proporción de la variación morfológica entre los individuos es debida al dimorfismo sexual (DS), es decir, a diferencias en la expresión de ciertos rasgos entre hombres y mujeres. La mayoría de los elementos óseos de los individuos adultos presenta DS en el tamaño y la forma aunque el grado en que éste se expresa varía entre las distintas unidades anatómicas (O`Higgins et al., 1990; Rosas y Bastir, 2002; Schaefer et al., 2004; Gonzalez, 2008; Gonzalez et al., 2009)

El cráneo es una de las estructuras más dimórficas. Los hombres se caracterizan por tener mayor tamaño general, mayor proyección de la glabella, así como mayor desarrollo de las apófisis mastoideas, de los arcos

superciliares y de las regiones de inserción muscular que las mujeres (Buikstra y Ubelaker 1994; Walrath et al., 2004; Rogers 2005; Gonzalez, 2008).

Es conocido que parte del DS detectado en los adultos se debe a que los sexos difieren en sus trayectorias ontogénicas (Baughan y Demirjian, 1978; Gonzalez, 2008; Strand-Vidarsdóttir y O`Higgins, 2011; Anzelmo et al., 2013). Las diferencias en el tiempo y en la tasa de crecimiento y desarrollo constituyen la base del DS craneano. Una importante proporción del dimorfismo en forma en algunas estructuras craneanas es debido a diferencias en las trayectorias de alometría ontogénica entre los sexos (Strand-Vidarsdóttir et al., 2001; Anzelmo et al., 2013): los hombres crecen más y durante más tiempo por lo que adquieren un mayor tamaño y, en consecuencia, diferencias en la forma con respecto a las mujeres (Strand-Vidarsdóttir et al., 2001; Bulygina et al., 2006; Anzelmo et al., 2013). A este mecanismo ontogénico se lo conoce como escalamiento ontogénico y es un proceso fundamental que interviene en el DS craneano de distintas especies primates (Cochard, 1985; Cheverud y Richtsmeier, 1986; Leigh y Cheverud, 1991; Ravosa, 1991; Berge y Penin, 2004; Schaefer et al., 2004) y también de los seres humanos (Bulygina et al., 2006).

Dado que los distintos módulos que constituyen el cráneo no siguen el mismo patrón temporal de cambio ontogénico (i.e. momento de inicio y finalización del crecimiento y desarrollo), el DS se expresa en diferentes momentos de la ontogenia según la estructura. Es esperable que el DS en el neurocráneo sea observable desde etapas tempranas del desarrollo postnatal e incluso prenatal, dado que los huesos que lo componen alcanzan una importante proporción de su maduración morfológica alrededor de los 6 años (Humphrey, 1998). Por el contrario, en los huesos faciales el dimorfismo se desarrollaría postnatalmente y se incrementaría durante la pubertad (Bulygina et al., 2006).

Se ha establecido que los elementos que maduran a edades tempranas presentan menores grados de dimorfismo sexual que aquellos con cambios hasta etapas tardías de la ontogenia (Humphrey, 1998). Escasos trabajos han evaluado el DS en estructuras del neurocráneo; sin embargo, han demostrado que éste presenta importantes diferencias entre hombres y mujeres (Stewart, 1934; Ricklan y Tobias, 1986; Rushton, 1992, 1994) debido a diferencias en el crecimiento y desarrollo (Ventrice, 2011). Por ejemplo, el endocráneo muestra DS en el tamaño durante toda la ontogenia postnatal, mientras que la forma varía significativamente entre los sexos solo durante los primeros 6 años de vida. Las tasas de crecimiento y desarrollo de las mujeres son mayores durante la infancia aunque alcanzan la maduración morfológica más tempranamente que los hombres (Ventrice, 2011). En otras estructuras neurocraneanas se desconoce si los sexos difieren en sus trayectorias ontogénicas.

3.3.4 Ontogenia de los órganos asociados al neurocráneo

Los principales órganos asociados al neurocráneo son el encéfalo y los músculos. El encéfalo exhibe un desarrollo temprano con un marcado incremento de tamaño durante los 3 primeros años de vida postnatal. A continuación, su tasa de crecimiento se desacelera y después de los 6 años muestra cambios menores (Guihard-Costa y Ramírez Rozzi, 2004; Lenroot y Giedd, 2006; Giedd et al., 2009; Ventrice, 2011). De acuerdo con un análisis de morfometría geométrica de diferentes *landmarks* relevados sobre la superficie encefálica se ha demostrado que su forma cambia, al igual que el tamaño, principalmente durante la infancia y la niñez. Sin embargo, el encéfalo continua presentando cambios morfológicos de menor magnitud hasta la adultez (Ventrice, 2011).

En el Capítulo 2 se indicaron las principales regiones anatómicas en las que se puede dividir el encéfalo. Estas estructuras de menor nivel presentan

algunas diferencias en sus funciones y en su desarrollo. Por ejemplo, un estudio reciente de las variaciones ontogénicas de la materia gris -cuerpo de las neuronas- que constituye la superficie de los lóbulos cerebrales demuestra que ésta tiene una trayectoria de cambio no lineal con un incremento antes de la adolescencia y un decrecimiento en el período postadolescente (Giedd et al., 1999). Aunque este patrón es compartido las trayectorias son variables entre los lóbulos, con el frontal y los parietales mostrando un incremento hasta los 12 años, el temporal hasta los 16, y en el occipital detectándose un aumento al menos hasta los 20 años (Giedd et al., 1999).

A diferencia del encéfalo que experimenta un crecimiento importante durante los primeros años de vida, la musculatura asociada al neurocráneo presenta una menor proporción de tamaño adulto al nacimiento y su crecimiento se extiende durante un período mayor. Sin embargo, adquiere mayor importancia después de la erupción del primer molar deciduo, en asociación con la mayor importancia que adquiere en la masticación (Sperber, 2010), y con el desarrollo puberal, el cual influye en el DS en el tamaño muscular (Raadsheer et al., 1996).

3.4 Teorías sobre la ontogenia de las estructuras craneanas

En los apartados anteriores de este capítulo se describieron los principales cambios morfológicos que experimenta el neurocráneo a lo largo de la ontogenia así como los diferentes mecanismos relacionados con los mismos. Históricamente se han postulado diferentes teorías que proponen a diferentes factores como los responsables de generar las variaciones ontogénicas del neurocráneo en particular y del cráneo en general (Carlson, 1985, 2005, 2014). Hasta la primera mitad del siglo XX predominó una concepción según la cual el crecimiento craneofacial era heredado y

principalmente regulado por un programa genético. Sin embargo, diferentes autores disientían respecto de en qué parte del cráneo se expresaba el patrón complejo de herencia. Weinmann y Sicher (1947) postularon que las suturas y las sincondrosis eran las principales localizaciones en las que ocurría el crecimiento del hueso el cual era regulado genéticamente. Para Scott (1953) era el septo nasal donde ocurría el más importante proceso de osteogénesis siendo las suturas y las sincondrosis solo sitios secundarios y compensatorios de formación y crecimiento de hueso.

Desde la década de 1960 comenzó a predominar un enfoque alternativo que enfatizaba en la plasticidad del crecimiento craneofacial. En este contexto, Melvin Moss postuló una nueva teoría, la Hipótesis de la Matriz Funcional, que sostenía que la herencia y los genes no tenían un rol determinante en el crecimiento del cráneo (1960, 1962, 1968). Una matriz funcional refiere a los tejidos blandos y a los espacios que realizan una determinada función. Cada una de ellas se asocia a una unidad esquelética que son estructuras óseas que soportan a la matriz funcional permitiéndole realizar su función. Cada matriz funcional y sus unidades esqueléticas asociadas conforman un componente funcional. Según esta hipótesis, la morfología del tejido esquelético es una respuesta secundaria, compensatoria y necesaria a eventos y procesos que ocurren previamente en tejidos no esqueléticos específicos a los cuales se encuentran relacionados.

Las matrices funcionales se dividen en dos tipos. Por un lado están las matrices periosteales que constituyen el medioambiente local inmediato de una estructura ósea, tal como músculos, vasos sanguíneos y nervios. Por otro lado están las matrices capsulares que se definen como órganos y espacios que ocupan un complejo anatómico amplio, tal como el cerebro o espacios faríngeos.

En relación con la Hipótesis de la Matriz Funcional, trabajos recientes han destacado sus limitaciones al demostrar que los factores genéticos también influyen sobre la ontogenia de los huesos del cráneo (Moss, 1997;

Lieberman, 2011; Gilbert, 2013). Por ejemplo, las sincondrosis de la línea media de la base del cráneo crecerían por factores intrínsecos (Opperman, 2005).

Se ha propuesto también que las diferentes matrices no constituyen unidades independientes sino que interaccionan con otras matrices y sus unidades esqueléticas asociadas. Enlow (1990) argumentó que el cráneo consiste de una serie de partes cuyo crecimiento y desarrollo debe ajustarse espacialmente con una contraparte estructural. Las partes y sus respectivas contrapartes forman un compartimento que se comporta independientemente de otros compartimentos. Por ejemplo, el neurocráneo anterior formaría un compartimento junto con estructuras faciales y sería independiente del neurocráneo posterior (Lieberman, 2011). Bastir y Rosas (2006) encontraron que las regiones sagital y lateral del cráneo se comportan como compartimentos, cada uno a su vez con sus propias partes y contrapartes, posiblemente por diferencias en las trayectorias ontogénicas.

3.5 Principales factores extrínsecos relacionados con los cambios morfológicos del neurocráneo

La influencia de la Hipótesis de la Matriz Funcional llevó a proponer que los huesos del cráneo son afectados por las presiones ejercidas por los tejidos y órganos asociados (Moss y Young, 1960; Opperman et al., 2005). En el neurocráneo actúan dos principales matrices funcionales: el encéfalo y los músculos masticatorios y posturales (Moss y Young, 1960; Sardi et al., 2006).

Se ha propuesto que el encéfalo tiene un efecto predominante sobre el crecimiento craneano incluso cuando otros factores están alterados. Uno de los principales mecanismos por el cual el encéfalo influencia sobre la morfología neurocraneana es por la estimulación osteogénica que su crecimiento genera a nivel de las suturas. Con la expansión del encéfalo los diferentes huesos se desplazan pasivamente hacia afuera y se separan en

sus suturas. La tensión ejercida sobre la duramadre estimula la producción de factores de señalamiento los que conducen al depósito de hueso nuevo en los bordes suturales (ver apartado 3.3.1).

La influencia del encéfalo sobre la morfología del neurocráneo fue demostrada a partir del desarrollo de ciertas patologías. En la anencefalia (ausencia de cerebro) los huesos no se forman (acrancia) (Zhao et al., 1996; Dambaska et al., 2003; Davies y Durán, 2003; Frey y Hauser, 2003). En la hidrocefalia (aumento de líquido cefalorraquídeo), los huesos se expanden y son más delgados (Morimoto et al., 2003). En la microcefalia (el cerebro no crece) el cráneo es pequeño y las suturas están completamente fusionadas (Chervenak et al., 1984). En un estudio de craniosinostosis -cierre prematuro de suturas- se demostró que se mantiene la asociación global entre el cráneo y el cerebro (Richtsmeier et al., 2006).

Como fue expuesto en el Capítulo 2, la superficie externa del neurocráneo es también punto de inserción de musculatura. Aunque el ectocráneo es modificado por el desarrollo encefálico, ésta también respondería a las fuerzas generadas por los músculos masticatorios y posturales, los cuales no afectarían en el mismo grado a la morfología de la superficie interna (Herring, 1993).

Los estudios experimentales llevados a cabo en diferentes mamíferos demostraron que la contracción muscular estimula la actividad osteogénica (Herring, 1993) tanto en los puntos de inserción muscular (Herring, 1993; Pearson y Lieberman, 2004) como sobre la región sagital (Behrents et al., 1978; Herring y Teng, 2000; Mao, 2002; Byron et al., 2004; Vij y Mao, 2006) al punto tal que en algunas poblaciones con un gran desarrollo de los músculos temporales aparece una cresta sagital (Hylander, 1977).

En los primates no humanos, los músculos bien desarrollados ejercen grandes fuerzas en la superficie ectocraneana y se han relacionado con el desarrollo de las crestas y de las superestructuras (Goswami y Polly, 2010). El neurocráneo de los seres humanos, sin embargo, está construido de forma

tal de proteger al cerebro de las presiones externas (Peterson y Dechow, 2003) por lo que las fuerzas ejercidas por los músculos son bajas en comparación con las encontradas en el esqueleto postcraneano (Hylander et al., 1991; Rawlinson et al., 1995; Ross y Hylander, 1996; Herring y Teng, 2000; Ravosa et al., 2000) y, en consecuencia, lo sería también la respuesta plástica de los huesos a tal presión (Rawlinson et al., 1995).

3.6 Integración y modularidad ontogénica

Los sistemas anatómicos están influenciados por varios factores del desarrollo, funcionales y evolutivos que afectan la morfología y asociación de sus partes o rasgos. Es esperable que aquellos rasgos que están bajo el efecto de los mismos procesos del desarrollo o que tienen la misma funcionalidad estén integrados, es decir, que varíen coordinadamente (Olson y Miller, 1958). Por el contrario, cuando los rasgos son afectados por factores locales se espera que ellos varíen más independientemente, es decir, formen parte de diferentes módulos. Un módulo es definido como una unidad cuyas partes tienen interacciones más fuertes entre ellas que con las partes de otros módulos siendo por tanto más integradas (Klingenberg, 2009).

Aunque el cráneo es una estructura integrada, se pueden reconocer módulos de diferentes niveles jerárquicos. Es ampliamente aceptado que el neurocráneo es un módulo craneal con un cierto nivel de independencia respecto de la cara. Dentro del mismo neurocráneo, la bóveda y la base son reconocidos como módulos de menor jerarquía ya que, como fue previamente detallado, difieren en su origen embriológico así como en las trayectorias de crecimiento y desarrollo posnatal (Cheverud, 1982, 1995; Sardi y Ramírez Rozzi, 2005).

El neurocráneo es afectado por factores externos relacionados con el desarrollo del encéfalo y del aparato masticatorio. Las variaciones ontogénicas del endocráneo se han atribuido a las modificaciones de la

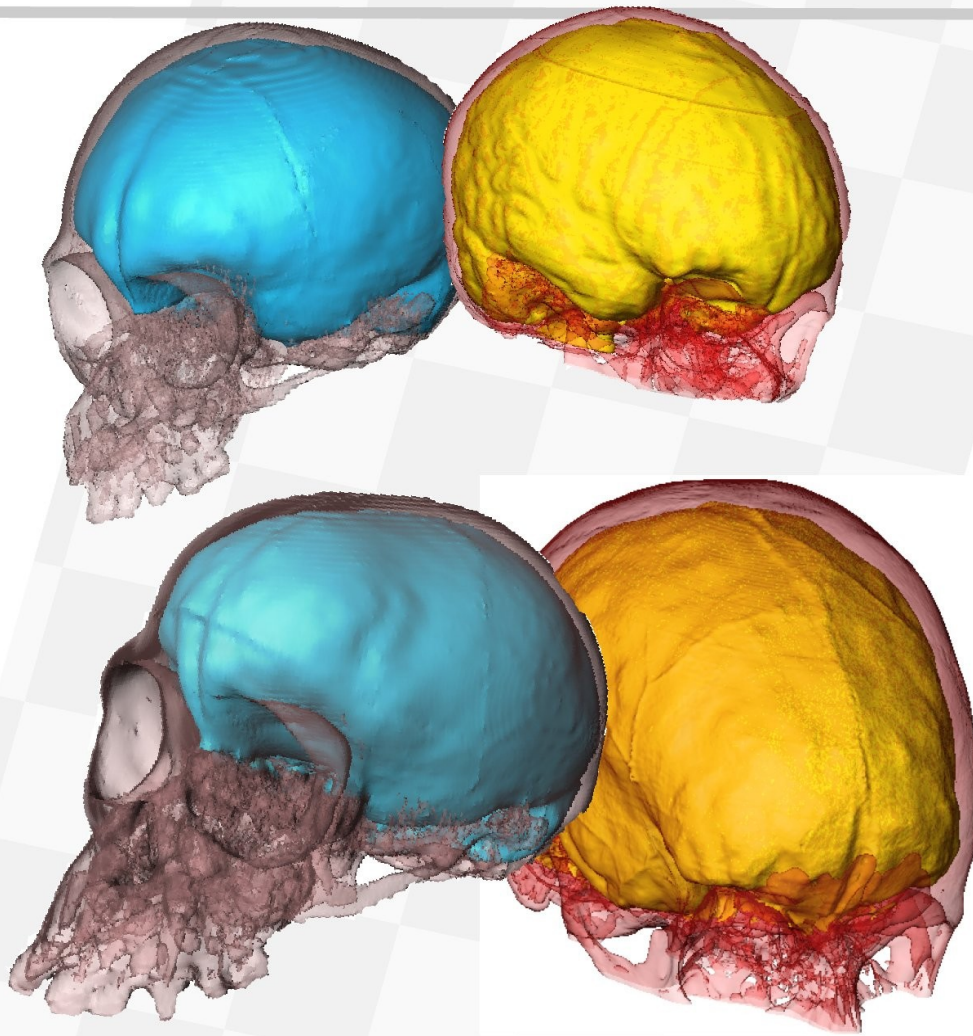
superficie encéfalica con la que se encuentra en contacto directo (Moss y Young, 1960; Neubauer et al., 2009, 2010; Ventrice, 2011). La interdependencia entre ambas superficies es demostrada por el desarrollo de ciertos caracteres, como la hiperostosis frontal interna que consiste en un incremento del espesor de la tabla cortical interna en respuesta a la reducción del tamaño cerebral (Moore, 1953). El encéfalo cambia hasta momentos tardíos de la adultez aunque su influencia y asociación con la superficie endocraneana se preservaría hasta la juventud, momento en que esta última detiene su crecimiento y desarrollo (Ventrice, 2011).

La superficie ectocraneana interactúa con musculatura y estructuras óseas relacionadas con la masticación y la postura. Mientras que en aquellos individuos con un débil espesor óseo los cambios en ambas superficies neurocráneas podrían covariar con aquellos del encéfalo, un mayor desarrollo de los músculos y de las estructuras masticatorias influiría localmente sobre la morfología del ectocráneo sin alterar al endocráneo (Moss y Young, 1960). En este caso el endo y ectocráneo se comportarían independientemente debido a su asociación a diferentes matrices funcionales.

Las matrices funcionales relacionadas con el neurocráneo difieren en los momentos de la ontogenia en que alcanzan su maduración morfológica. En el encéfalo los hemisferios cerebrales laterales crecen hasta momentos más tardíos de la ontogenia que las estructuras sagitales (Enlow, 1990). A su vez, los músculos masticatorios y las estructuras óseas relacionadas con la masticación, con inserción en la región lateral, presentan cambios hasta la adolescencia, momento en que el encéfalo ha alcanzado la maduración en tamaño. Debido a estas diferencias en la ontogenia entre órganos y tejidos sagitales y laterales y a la importante influencia que las matrices funcionales tienen en el desarrollo de los huesos, es esperable que las estructuras sagitales del neurocráneo varíen independientemente de las laterales. Éstos se comportarían como módulos de menor jerarquía alcanzando la morfología

adulta a diferentes edades por su relación con diferentes estructuras. La ontogenia de las estructuras sagitales del neurocráneo ha sido explorada y parece asociada con el desarrollo del cerebro tanto su superficie interna como externa (Bastir et al., 2006). Sin embargo, no ha sido completamente evaluado si los rasgos laterales se disocian en el desarrollo respecto de los sagitales.

CAPÍTULO 4



FILOGENIA DEL NEUROCRÁNEO

IMAGEN: Reconstrucción 3D del neurocráneo de un infante humano (superior izquierda) y chimpancés (superior derecha) y de un adulto humano (inferior izquierda) y chimpancés (inferior derecha). Con color se resalta la morfología de la superficie endocraneana.

4.1 Cambios evolutivos en la morfología craneana

El fenotipo de la especie *Homo sapiens* anatómicamente moderna (HSAM) se detecta en el registro fósil hace aproximadamente 200.000 años y es reconocible por la aparición de algunas novedades evolutivas -autapomorfías-, muchas de ellas en la morfología craneana (Day y Stringer, 1982; Stringer et al., 1984; Groves, 1989; Tattersall, 1992; Lieberman, 1995; Lahr y Wright, 1996; Lieberman et al., 2002; Bruner et al., 2004; Tattersall y Schwartz, 2008).

Algunas de las características particulares del fenotipo craneano de HSAM son:

1) *Disminución y retracción del esqueleto facial*. En comparación con otras especies dentro del género *Homo*, el esqueleto facial de HSAM se encuentra retraído por debajo de la fosa craneana anterior, en gran parte por su menor tamaño. Esta retracción facial se acompaña de otras diferencias, como la presencia de un arco superciliar débil y discontinuo, un acortamiento de la distancia entre la porción posterior del paladar y el *foramen magnum* y una cavidad orbitaria rectangular (más ancha que alta) (Lieberman, 2011).

2) *Mayor flexión de la base de cráneo*. HSAM presenta un alto grado de flexión en el ángulo de la región sagital de la base de cráneo (Aiello y Dean, 2002; Bookstein et al., 2003), el cual promedia los 134° (Lieberman y McCarthy, 1999). Este ángulo es entre 10° y 15° más flexionado que en *Homo erectus*, *Homo heidelbergensis* y *Homo neanderthalensis* (promediando los 141° en los primeros, los 142,5° en los segundos, y los 150° en los terceros). Esta particularidad en el ángulo del basicráneo se asocia a otros cambios de la región sagital, como una inclinación más superior de la base craneana anterior y una mayor longitud de la cliva del occipital (Bookstein et al., 2003).

3) *Diferenciación en rasgos laterales de la fosa media de la base de cráneo*. La fosa media de HSAM se caracteriza por un incremento en la longitud, en el ancho y en la altura (Bastir et al., 2011). Las estructuras

laterales están desplazadas hacia adelante, y se ubican más anteriormente que las estructuras basicraneales de la línea media (Bastir et al., 2008, 2011). Algunos estudios realizados en la base de cráneo demostraron que la morfología de la línea media de HSAM -como su flexión- se detecta en algunos fósiles infantiles de *Australopithecus* y *Homo erectus* (Ross y Henneberg, 1995; Lieberman et al., 2000; Baba et al., 2003). Sin embargo, la morfología lateral del basicráneo aparece recién con HSAM por lo que sería una autapomorfía (Bastir et al., 2008). Estas diferencias en los tiempos evolutivos de aparición de las estructuras de la línea media y laterales del basicráneo humano indicarían diferencias en las tasas de evolución morfológica, y una evolución independiente (Ross y Henneberg, 1995).

4) *Globularidad del neurocráneo*. El neurocráneo de HSAM presenta una morfología globular (Lieberman, 1995; Ponce de León y Zollikofer, 2001; Aiello y Dean, 2002; Lieberman et al., 2002; Bruner et al., 2004; Martínez-Abadías et al., 2009). Ésto se debe principalmente a un aumento de la altura y el ancho acompañado de un acortamiento de la longitud anteroposterior. Según Gunz et al. (2012) es un rasgo que se desarrolla en el primer año de vida postnatal. La esfericidad en el neurocráneo se ha asociado a la aparición de un conjunto de rasgos derivados, tales como parietales largos, anchos y muy curvados, región occipital larga y que no presenta una importante proyección posterior, y escama del frontal relativamente vertical.

5) *Reducción de rasgos robustos*. Un cráneo se define como robusto por poseer huesos de un gran espesor óseo, un arco superciliar espeso tanto en la porción central (supraciliar) como en las porciones laterales (trígono), tuberosidades cigomaxilares (una proyección inferior sobre la región infraorbitaria del malar), líneas nucales bien desarrolladas y la presencia de un toro occipital (una barra horizontal de hueso en la intersección entre el plano nocal y la porción superior de la escama occipital). Otros rasgos de robustez craneana implican el desarrollo de una cresta sagital sobre el hueso frontal y entre los parietales, arcos

cigomáticos espesos y procesos mastoideos muy desarrollados (Lahr y Wright, 1996). En HSAM se observa una disminución en el desarrollo de rasgos robustos (Lahr y Wright, 1996; Aiello y Dean, 2002; Miller, 2010).

A lo largo de la evolución se han producido cambios significativos en el espesor de los huesos de la bóveda craneana mostrando una disminución a través del tiempo. En consecuencia, el espesor de la bóveda craneana ha sido utilizado como un rasgo importante en análisis cladísticos (Gauld, 1996). *Homo habilis* presenta huesos de la bóveda con un espesor relativamente débil (Lieberman, 1996). En *Homo erectus* y *Homo heidelbergensis* el espesor se incrementó siendo éstas las especies con mayores valores dentro del género *Homo*. En neandertales se detecta un nuevo decrecimiento, más aún en HSAM.

4.2 Factores relacionados con los cambios evolutivos del cráneo

La particular morfología craneana de HSAM se ha asociado en gran parte al importante incremento en el tamaño del encéfalo. La encefalización queda reflejada en un aumento del volumen de la superficie interna del neurocráneo -volumen endocraneano, VE-. Mientras que en HSAM el VE es, en promedio, de 1350 cm³, siendo mayor en especies arcaicas de *Homo sapiens* (*Homo neanderthalensis* tiene 1495 cm³), en *Homo erectus* se aproxima a los 970 cm³, y en *Homo heidelbergensis* a los 1263 cm³ (Lieberman y McCarthy, 1999; Baba et al., 2003; Spoor et al., 2007; Lieberman, 2011).

De la misma manera la flexión extrema de la base del cráneo humana ha sido asociada a la evolución del cerebro y a la encefalización (Ford, 1958; Biegert, 1963; Ross y Ravosa, 1993; Ross y Henneberg, 1995; Lieberman et al., 2000). Estos rasgos, a su vez, se asocian a una bóveda más esférica (Ross y Henneberg, 1995; Lieberman et al., 2002, 2004).

La encefalización observada en HSAM se ha atribuido en gran parte al importante incremento del tamaño de los lóbulos temporales

(Semendeferi et al., 2001; Rilling y Seligman, 2002; Schenker et al., 2005). Varios análisis han mostrado que la fosa craneal media es un 20% más ancha y larga en *Homo sapiens* que en otras especies de *Homo* (Bastir et al., 2011). Esto explicaría los cambios disociados entre la región sagital y lateral de la base de cráneo (Rilling y Seligman, 2002; Rilling, 2006). Sin embargo, los lóbulos temporales solo constituyen el 16% del volumen cerebral total (Semendeferi et al., 2001) por lo que un lóbulo temporal más grande por sí solo no puede explicar el importante incremento en el tamaño encefálico. Los lóbulos parietales podrían influenciar tanto a la región sagital como lateral, por lo cual su variación produciría una evolución en conjunto de ambas regiones. Los lóbulos temporales, en cambio, pueden expandirse sin modificar la flexión del basicráneo. En consecuencia, se ha postulado que es la evolución del lóbulo temporal el factor que podría subyacer a los cambios en mosaico de la base de cráneo (Spoor et al., 1999; Lieberman et al., 2002; Bastir et al., 2008). Algunos estudios que analizan el endocráneo sugirieron que un incremento en el tamaño de los lóbulos parietales contribuiría también al aumento en el tamaño del encéfalo (Bruner et al., 2003; Holloway et al., 2003).

Las causas en la variación de la robustez craneofacial no son enteramente conocidas aunque se han postulado varios factores que podrían afectar al mismo. Un neurocráneo más globular, tal y como es observado en los HSAM, podría asociarse a un espesor óseo reducido ya que, en este caso, las presiones ejercidas por fuerzas externas, tal como las de la masticación, se distribuyen homogéneamente. Por el contrario, en bóvedas bajas y alargadas, como aquellas observadas en *Homo erectus* o *Homo heidelbergensis*, el espesor aumenta (Nawrocki, 1991; Baab et al., 2010; Menegaz et al., 2010).

Las variaciones en el espesor óseo también se han asociado a diferencias en las cargas masticatorias (Corruccini, 1999; Lieberman et al., 2004; O'Connor et al., 2005). Como fue previamente detallado (ver Capítulo 3) las cargas masticatorias inducen respuesta osteoblástica

afectando, de esta forma, el espesor de los huesos. Un importante desarrollo de los músculos masticatorios se encuentra en la mayoría de los primates, incluyendo chimpancés y gorilas, así como en algunas especies homínidas, como en los australopitecinos y en los parántropos. Sin embargo, los músculos masticatorios muestran un menor desarrollo en HSAM y en otros miembros fósiles del género *Homo* (Stedman et al., 2004). El menor desarrollo muscular se ha asociado en las poblaciones humanas a menores cargas masticatorias relacionadas con el consumo de una dieta más blanda.

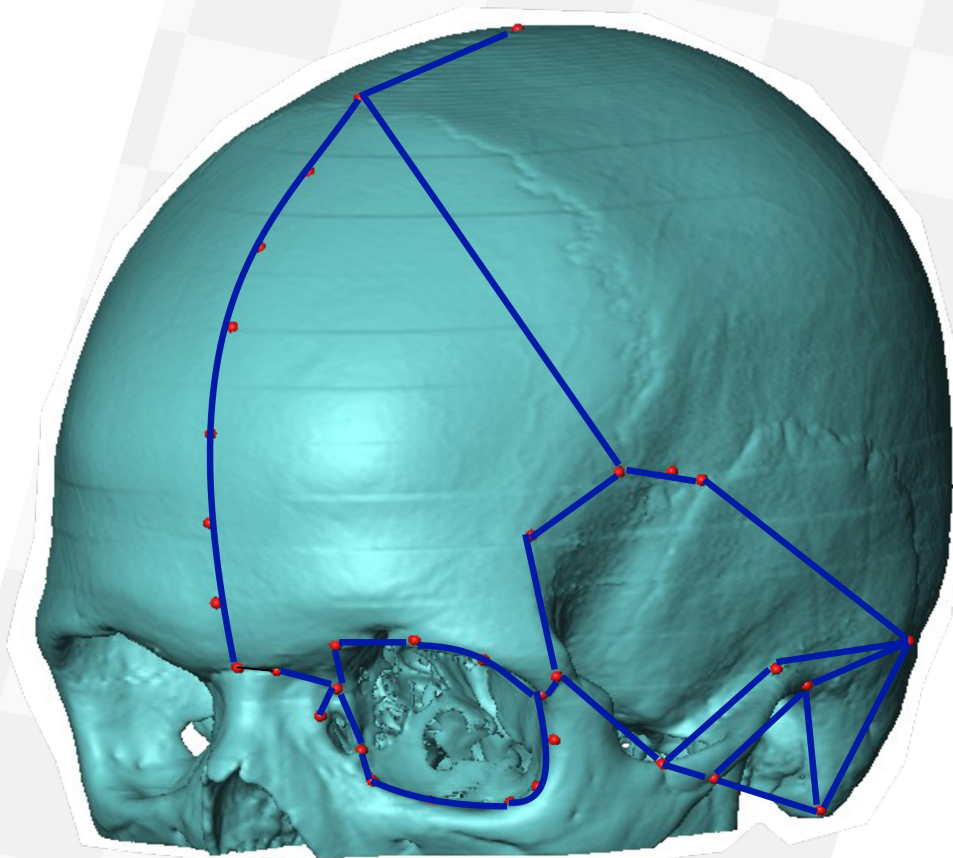
Algunos estudios (Twisselmann, 1941; Kennedy, 1985; Nawrocki, 1991; Nelson y Gauld, 1994) postularon que las variaciones evolutivas en el espesor óseo podrían ser una consecuencia de diferencias en los niveles de hormonas circulantes. Lieberman (1996) sostiene la hipótesis de que la actividad física modifica el espesor: la actividad física eleva los niveles de hormona de crecimiento, y, de esta forma, los huesos de la bóveda incrementan su espesor. En consecuencia, este autor postula que los homínidos más tempranos presentaban mayor espesor de los huesos a causa de mantener un estilo de vida que requería más ejercicio que los homínidos más tardíos (Lieberman, 1996).

4.3 Interacción entre evolución ontogénica y filogénica

Actualmente es aceptado que los cambios filogenéticos de las estructuras anatómicas se producen en parte por modificaciones de las trayectorias ontogénicas de las mismas (Klingenberg, 1998). Las ideas sobre la interacción entre ontogenia y evolución filogénica se sistematizaron hacia fines de la década del '70 cuando comenzó a constituirse un amplio campo disciplinar conocido como evo-devo (*evolutionary developmental biology*), cuyo objetivo principal es explicar la evolución a partir de cambios en el desarrollo (Gilbert, 2003). Desde una perspectiva evo-devo, el fenotipo es el resultado de diversos procesos del desarrollo que actúan entre factores genéticos y ambientales (Jamniczky et al., 2010). Se ha discutido cuáles son estos procesos entre el genotipo y

el fenotipo y se han propuesto diferentes aproximaciones. Hall (2003) postuló un modelo de la “caja negra” que propone que las redes y cascadas de genes conectan el genotipo con unidades morfogénicas, tales como condensaciones celulares. A su vez, procesos epigenéticos como las inducciones embrionarias, interacciones tisulares e integración funcional vinculan las unidades morfogénicas con el fenotipo. Hallgrímsson y Lieberman (2008), sin embargo, proponen un enfoque diferente conocido como “*middle-out*”. Este acercamiento considera que las preguntas sobre la red genética que subyace a estos procesos son relevantes pero se encuentran en otro nivel de análisis. Según estos autores, los procesos del desarrollo están influenciados por una vasta red de genes actuantes, aunque, y a fin de comprender la morfología final de una estructura, es más importante focalizarse en los tiempos de cambio de esa estructura (*i.e.* tasas de crecimiento, inicio y finalización del desarrollo). Este enfoque resulta útil entonces para generar hipótesis acerca de los determinantes de nivel medio de la variación morfológica craneofacial. A su vez evidencia la importancia de estudios que abarquen períodos ontogénicos, ya que es durante la vida prenatal y postnatal temprana cuando se estructuran las principales relaciones entre los rasgos del cráneo.

CAPÍTULO 5



OBJETIVOS

IMAGEN: Reconstrucción 3D del cráneo de un humano moderno con diferentes landmarks y semilandmarks relevados sobre la mitad anterior del neurocráneo y región ocular. Las líneas azules indican las reconstrucciones *wireframe* que permiten analizar variaciones en la forma.

5.1 Objetivo General

Como fue previamente explicado, el encéfalo, así como las meninges y los vasos sanguíneos rodeándolo, se han postulado como las principales matrices funcionales que influirían en las variaciones morfológicas del neurocráneo, principalmente de la superficie endocraneana con la que se encuentran en contacto directo (Bookstein et al., 1999; Neubauer et al., 2009, 2010; Kyriacou y Bruner, 2011; Ventrice, 2011; Bruner et al., 2014).

Sin embargo, el neurocráneo también se asocia a otras matrices funcionales. Sobre la región lateral de la superficie externa de la bóveda y de la base se insertan diferentes músculos relacionados con la masticación, los cuales, a través de fuerzas tensionales y compresivas estimularían la actividad osteogénica sobre el ectocráneo (Herring, 1993). La masticación también ejerce influencia por presiones que se dispersan a los laterales de la base de cráneo por su conexión con los cóndilos mandibulares (Bastir y Rosas, 2006) y hacia la escama del frontal (Bookstein et al., 1999).

El neurocráneo es también influenciado por factores con un efecto sistémico, como lo son las hormonas de crecimiento, las cuales podrían actuar generando variaciones en el espesor de los huesos (Lieberman, 1996; Copes, 2011).

Estas matrices funcionales se caracterizan por presentar diferencias en sus trayectorias de crecimiento y desarrollo durante la ontogenia postnatal. El encéfalo no se comporta como una unidad totalmente integrada, ya que los hemisferios laterales muestran cambios hasta momentos más tardíos que las estructuras sagitales. Los músculos, a su vez, presentan variaciones morfológicas hasta la adolescencia, cuando el encéfalo ha alcanzado su maduración en tamaño y, aunque continúa presentando cambios en forma, los mismos no afectarían a los huesos del neurocráneo (Ventrice, 2011).

Es esperable que las estructuras óseas de la región sagital y lateral, así como las superficies interna y externa del neurocráneo, varíen en sus trayectorias ontogénicas dado que se asocian a matrices funcionales que presentan diferencias en su desarrollo. Sin embargo, los HSAM, en comparación con otras especies primates, homínidas y homíninas presentan un gran desarrollo encéfalico y un débil desarrollo muscular, por lo que la influencia del encéfalo sobre las variaciones morfológicas del neurocráneo

podría ser predominante por sobre la ejercida por las otras matrices asociadas.

El **objetivo general** de esta tesis es analizar los cambios de tamaño y forma de la superficie interna y externa de las regiones sagital y lateral del neurocráneo, así como las variaciones en la distribución y disposición del espesor óseo, desde el nacimiento hasta la adultez en el ser humano.

5.2 Objetivos Específicos

1-Evaluar los cambios de espesor de los huesos de la bóveda durante la ontogenia postnatal. El desarrollo de este objetivo implica:

1a) Analizar los parámetros temporales (tiempo y tasa) de cambio del espesor durante la ontogenia.

1b) Detectar regiones de mayor y menor espesor en la bóveda y conocer si este patrón cambia durante la ontogenia.

2-Evaluar los cambios ontogénicos de las regiones sagital y lateral del neurocráneo. El desarrollo de este objetivo implica:

2a) Obtener las trayectorias de tamaño y forma de cada región.

2b) Estimar los parámetros temporales (tiempo y tasa) de cambio de cada región durante la ontogenia.

2c) Comparar la forma para cada rasgo en diferentes etapas ontogénicas.

2d) Analizar las diferencias de cada variable entre las regiones sagital y lateral.

3-Evaluar el grado de asociación entre rasgos del endocráneo y ectocráneo para las regiones sagital y lateral. Esto implica definir si los cambios de la forma durante la ontogenia ocurren coordinadamente entre las superficies interna y externa y si el grado de asociación entre las superficies difiere entre las regiones sagital y lateral.

4-Evaluar las diferencias entre los sexos. Esto implica definir si los cambios ontogénicos del espesor así como de cada región y superficie dependen del sexo de cada individuo.

5-Inferir la influencia de diferentes factores sobre los cambios ontogénicos del neurocráneo. Los resultados obtenidos serán

discutidos en relación con los cambios ontogénicos de, principalmente, los tejidos blandos asociados al neurocráneo-encéfalo, vasos meníngeos, músculos, etc.-.

El análisis de las trayectorias de cambio ontogénico de los rasgos morfológicos permite inferir los factores que lo influyen, así como postular relaciones entre rasgos según si comparten o no un patrón de crecimiento y desarrollo. Asimismo el análisis ontogénico aporta elementos para comprender la evolución morfológica debido a que una importante proporción de las diferencias interespecíficas se producen por variaciones en las trayectorias ontogénicas.

CAPÍTULO 6



MATERIALES Y MÉTODOS

IMAGEN: Reconstrucción 3D del cráneo de de un humano moderno a partir de los múltiples cortes bidimensionales originales de una tomografía computada

6.1 La muestra

Se utilizó una base de datos de imágenes de tomografía computada (TC). Las mismas incluyen el neurocráneo y la parte superior del esqueleto facial.

La base de datos fue construida en la Fundación para la Lucha de las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina. FLENI es una entidad sin fines de lucro dedicada a la prevención, diagnóstico, asistencia e investigación de las enfermedades neurológicas en individuos de todas las edades. Los pacientes que se atienden en la institución provienen de diferentes regiones del país, mayoritariamente de ámbitos urbanos.

La construcción de esta base fue realizada por el Dr. Fernando Ventrice, quien la utilizó en su tesis doctoral (Ventrice, 2011). La base se conforma por pacientes que se acercaron a FLENI presentando síntomas clínicos con un posible origen neurológico por lo que se les sugirió la realización de una TC. El criterio que se tuvo en cuenta para seleccionar a los pacientes que pasarían a integrar la base es que en sus informes médicos no se hubiera detectado ninguna patología de carácter neurológico. La generación de la base se realizó durante un año. En este período en 138 pacientes no se detectaron patologías, siendo este el número de individuos que conforman esta muestra.

Las imágenes de TC fueron anonimizadas. Este proceso remueve todos los identificadores o códigos que, directa o indirectamente, relacionan una muestra o dato con una persona específica identificable, como el nombre del paciente, fecha de nacimiento, ocupación, etc. A través de la anonimización de las imágenes se contó con el permiso de la institución para el uso de las imágenes con fines de investigación. La anonimización fue realizada con el programa MIPAV (Medical Image Processing and Visualization) (McAuliffe et al., 2001). Sin embargo, se retuvo de cada individuo la información referida a su sexo y edad. El conocimiento del sexo y edad es importante en esta tesis dado que se evalúan trayectorias de

cambio con el incremento de la edad de diferentes estructuras neurocraneanas así como se determina si el sexo de cada individuo es una factor que influye en las características de dichas trayectorias.

La base de datos está conformada por individuos de entre 0 a 32 años de ambos sexos (Tabla 6.1). Para hacer algunos análisis estadísticos la muestra fue dividida en una serie de grupos ontogénicos teniendo en cuenta las etapas del ciclo de vida postuladas por Bogin (1999, 2003). La división está basada en varios rasgos de maduración corporal y comportamental, tal como, el crecimiento cerebral, la erupción dentaria, el desarrollo sexual y cognitivo, etc.

Tabla 6.1 Tamaño muestral por etapa ontogénica y por sexo

Etapa ontogénica (años)	Hombres	Mujeres	Total
Infancia - Niñez (0-5,99)	12	7	19
Juventud (6 - 11,99)	14	11	25
Adolescente (12-17,99)	12	15	27
Adulthood (≥18)	20	47	67
Total	58	80	138

Bogin distinguió entre infantiles (0 a 2 años) y niños (3 a 6 años). Ya que en esta muestra los infantes se encuentran escasamente representados fueron agrupados con los niños para los análisis estadísticos. De esta forma, se definió una etapa ontogénica Infancia-Niñez.

6.2 Procedimientos para obtención de las imágenes de TC

Las imágenes fueron obtenidas con un escáner General Electric LightSpeed RT. En la Figura 6.1 se muestran los elementos principales de un escáner de este tipo. El mismo se conforma de un tubo que emite rayos X que atraviesan la estructura anatómica de interés. Este tubo gira continuamente en una dirección alrededor del paciente mientras que la plataforma sobre la que éste se encuentra recostado

se mueve mecánicamente a través del haz de rayos X. En consecuencia, la radiación transmitida toma la forma de una hélice o espiral. Los rayos X son captados por múltiples filas de anillos de detectores localizados sobre el lado opuesto (Fig. 6.1). El tubo de rayos X y los detectores se ubican en una estructura con forma de rueda, conocida como carcasa, que rota alrededor del paciente. El ángulo de inclinación de la carcasa puede variar, aunque para obtener las imágenes usadas en esta tesis el mismo se mantuvo en 0°, es decir, perpendicular a la posición axial en la que se encuentra el paciente (Fig. 6.1).

La imagen de la estructura anatómica de interés generada por un escáner de TC se conforma de múltiples cortes bidimensionales que permiten la reconstrucción volumétrica de una estructura (Fig. 6.1). Para cada individuo se generaron entre 208 y 304 cortes axiales. Cada corte se constituye como una matriz cuadrada de elementos conocidos como píxeles. Su representación tridimensional se conforma de elementos volumétricos, conocidos como vóxeles, de los diferentes tejidos de la estructura escaneada (Fig. 6.2). En esta tesis, cada corte se conforma de 512 x 512 píxeles y el tamaño de cada vóxel es igual a 0,449 x 0,449 x 0,625 milímetros.

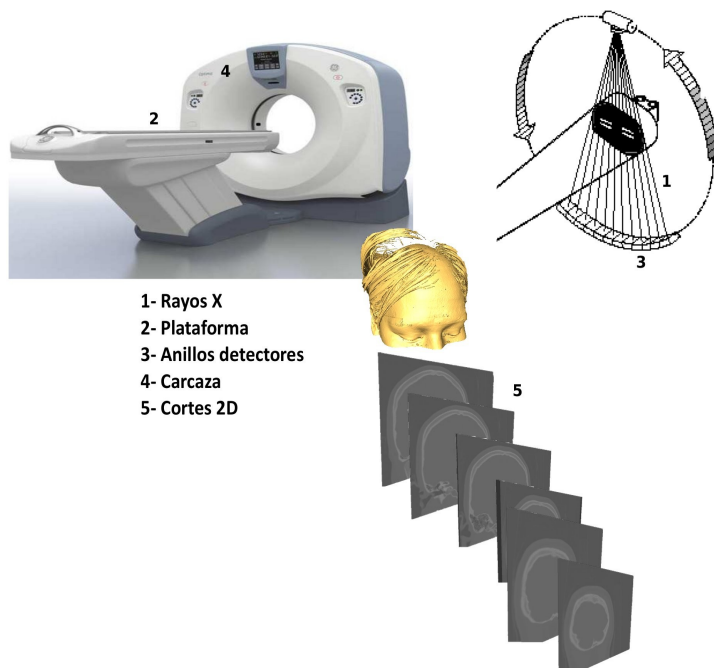


Fig. 6.1 Partes principales de un tomógrafo

6.3 Segmentación y reconstrucción 3D de las imágenes de TC

Las imágenes de TC de cada individuo fueron importadas en la versión de prueba del programa Avizo 6.0 (Science Visualization Group). A partir de las mismas se generaron reconstrucciones superficiales tridimensionales del cráneo de cada individuo. Estas reconstrucciones se realizaron por un procedimiento útil para diferenciar los tejidos conocido como segmentación. La segmentación se define como el agrupamiento de los píxeles de una imagen según comparten alguna característica, tales como intensidad o textura (Pham et al., 2000). Cada uno de estos agrupamientos se denomina clases y permite identificar y diferenciar estructuras o regiones anatómicas de interés en la imagen.

En esta tesis, la segmentación de las imágenes se realizó por una técnica basada en umbrales (Pham et al., 2000). Esta técnica se basa en que a cada vóxel le corresponde un valor de atenuación, que indica el grado de absorción de los rayos X y que varía de tejido a

tejido. A su vez, a cada píxel le corresponde un valor numérico, número TC, medido en unidades Hounsfield (UH). Estas unidades constituyen un promedio de todos los valores de atenuación contenidos dentro del vóxel correspondiente. Este número se compara con el valor de la atenuación del agua que es de 0 UH. A diferentes tejidos le corresponden distintos valores de la escala de UH, siendo la grasa de aproximadamente -84, el músculo de +40, el cerebro de +45 y el hueso de +700 (Spoor et al., 2000).

Por la técnica basada en umbrales se determina un valor de atenuación llamado umbral. Los vóxeles con una atenuación mayor al valor umbral son agrupados en una clase diferente de la de los vóxeles con una atenuación menor. Los primeros formarán parte de la superficie a reconstruir, mientras que los segundos serán parte del exterior de la imagen. La reconstrucción tridimensional de la superficie se realizará por medio de un algoritmo conocido como "*marching cubes*". Una superficie 3D puede ser descrita como un conjunto de triángulos. Por medio de la técnica de umbrales, cada conjunto de 8 vóxeles es subdividido por uno o varios triángulos distinguiendo, así, entre vóxeles que forman parte de la superficie y los que no (Fig. 6.2).

En esta tesis, para generar las reconstrucciones 3D del cráneo se probó con varios valores umbrales hasta encontrar el adecuado tal que permitiera mostrar la máxima cantidad de tejido óseo con la mínima cantidad de distorsión para individuos de diferentes categorías etarias. Se seleccionó un umbral de 1150 UH.

6.4 Obtención de datos morfométricos

Una vez generadas las reconstrucciones 3D, se obtuvieron diferentes tipos de datos:

6.4.1 Volumen endocraneano (VE)

El VE se refiere a la superficie interna del neurocráneo y puede ser usado como un *proxy* del tamaño cerebral. A diferencia de otras medidas de tamaño, tal como el *Centroid Size* (ver adelante), la estimación del volumen de una estructura permite una descripción más exhaustiva del tamaño de la misma, ya que no depende de los *landmarks* seleccionados (ver adelante) y se calcula teniendo en cuenta el total de la estructura.

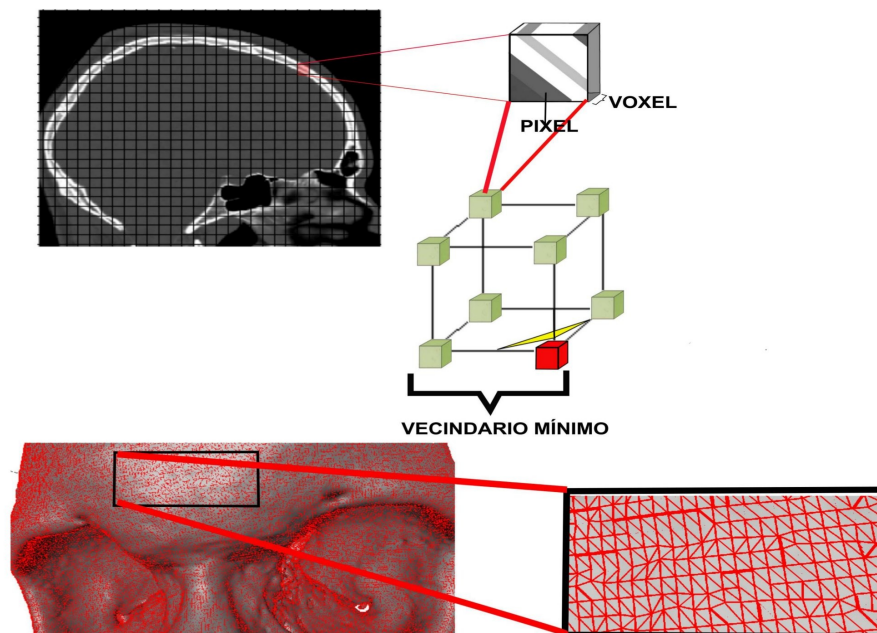


Fig. 6.2 Procedimiento para la obtención de reconstrucciones superficiales tridimensionales del cráneo a partir de los múltiples cortes bidimensionales. Un tejido se define porque sus vóxeles comparten iguales valores de atenuación. Cada ocho vóxeles -agrupamiento conocido como vecindario mínimo- aquellos con una atenuación diferente a la del tejido a reconstruir -de color rojo en la imagen- son aislados por medio de triángulos que, de esta manera, definen el contorno.

Para calcular el VE fue necesario segmentar la superficie del endocráneo. Este procedimiento fue realizado en el programa AVIZO 6.0. La segmentación se realizó por una selección y posterior eliminación de todos los triángulos correspondientes a los senos y estructuras de la superficie externa. Una vez aislada la superficie endocraneana, se calculó automáticamente el VE.

6.4.2 Espesor de la bóveda craneana (EBC)

Para desarrollar el objetivo 1 de esta tesis, a partir de las imágenes 3D del neurocráneo, se aisló la bóveda del resto de las estructuras. La bóveda fue delimitada por tres *landmarks*: glabella (Tabla 6.2), asterion izquierdo y asterion derecho (punto de unión del temporal, parietal y occipital).

Como fue previamente descrito, la TC del neurocráneo de cada individuo se conforma a partir de 208 y 304 cortes bidimensionales. Para aislar la bóveda del resto del cráneo fue necesario rotar los cortes de TC de cada individuo para que al menos uno de ellos pasara por ambos asterions y la glabella (Fig. 6.3); es decir, marcar el límite de la bóveda. Con el programa MIPAV (McAuliffe et al., 2001) se retuvo el conjunto de cortes por encima de dicho límite reteniendo de esta forma solo los cortes de la bóveda y eliminando el resto de las estructuras craneanas. Con el programa AVIZO se realizó una nueva reconstrucción 3D, esta vez solo de la bóveda, siguiendo el mismo procedimiento de segmentación basado en la técnica de umbrales previamente descrita.

En primer lugar, todas las estructuras localizadas entre las superficies endocraneanas y ectocraneanas, como el seno frontal, fueron eliminadas dado que podrían sesgar la medición del espesor. En segundo lugar, el espesor óseo fue calculado con el módulo *Surface Thickness*, que lo computa como la más corta distancia de cada vértice en la dirección de su normal (Fig. 6.3). A través de este procedimiento se obtuvo una medida de espesor para cada vértice calculándose entre 350.000 y 650.000 puntos en cada individuo.

A partir de las medidas de espesor se obtuvieron diferentes datos:

- 1-** Un promedio de espesor (PE) y su desviación estándar (DE), para toda la bóveda. A partir del PE y el DE se calculó un Coeficiente de Variación (CV) ($DE/PE*100$) que es una medida

de variabilidad del espesor de la bóveda de cada individuo escalada al promedio.

- 2- Un polígono de frecuencias relativas (PFR) con amplitud de clases de 0,5 milímetros que muestra la distribución de los valores de espesor óseo en cada individuo.
- 3- Mapa topográfico que muestra las diferencias del espesor entre diferentes regiones de la bóveda, representados a través de una escala de diferentes colores.

6.4.3 Configuración de *landmarks* y *semilandmarks*

A fin de desarrollar el objetivo 2 y 3 de esta tesis, las imágenes de TC fueron analizadas con herramientas de la Morfometría Geométrica (MG). La MG es un método de análisis de la morfología de una estructura anatómica a partir del relevo de coordenadas cartesianas en dos y tres dimensiones de puntos conocidos como *landmarks*. Los *landmarks* son puntos homólogos, reconocibles en todos los especímenes a estudiar (Bookstein, 1991; Dryden y Mardia, 1998). En aquellas estructuras como curvaturas o superficies, sobre las que no se pueden detectar *landmarks*, es posible relevar *semilandmarks*. Estos son puntos no homólogos entre individuos y cuyas coordenadas pueden ser analizadas por procedimientos particulares descritos más adelante.

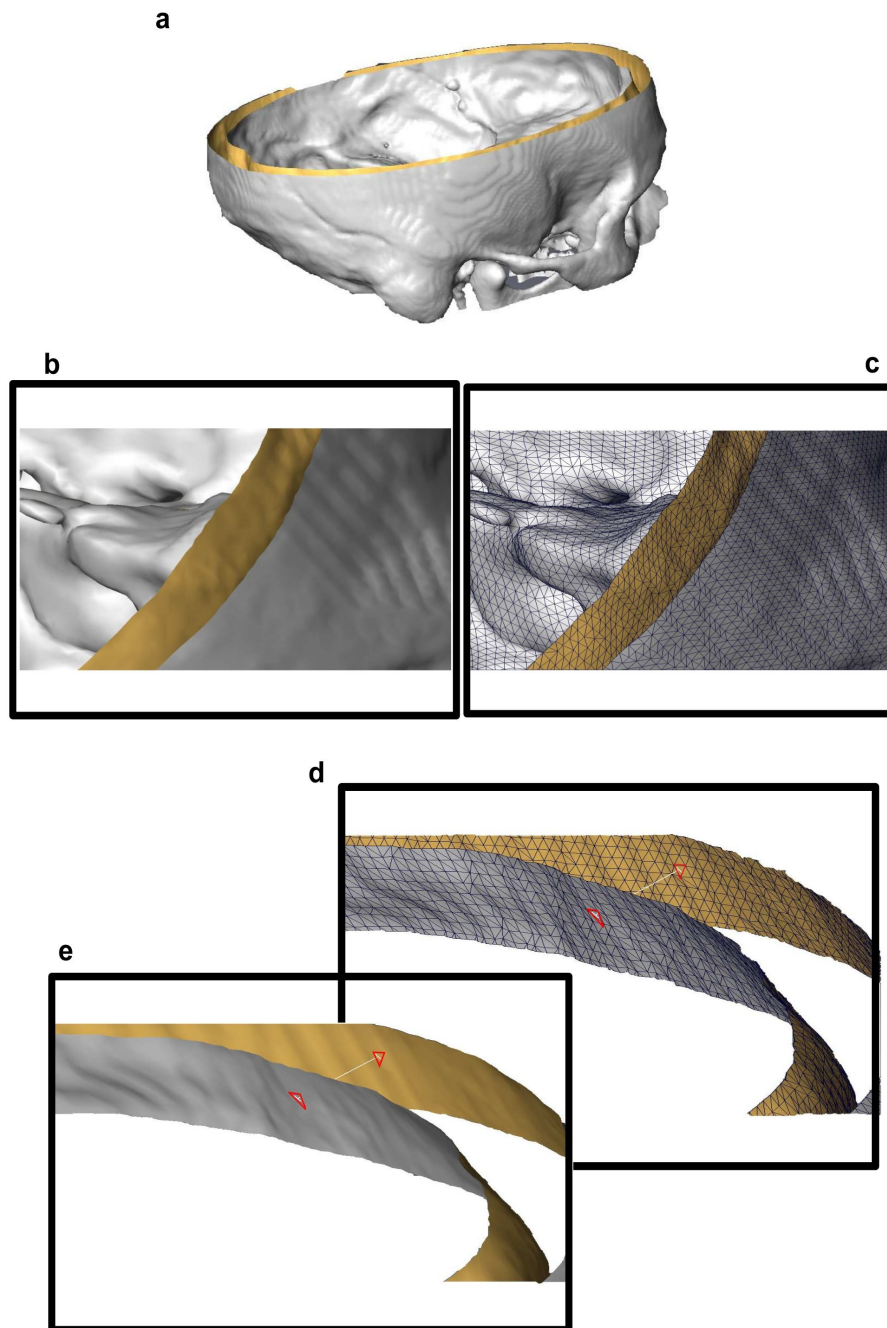


Fig. 6.3 Procedimiento para calcular el espesor óseo de la bóveda. (a) Corte axial de la bóveda mostrando la distinción entre las superficies interna y externa y el espacio intermedio que es la distancia a calcular. (b) Distancia a calcular el espesor óseo. (c) Triangulación a partir de la cual se genera la reconstrucción 3D de la superficie. (d y e) Algoritmo utilizado para calcular el espesor óseo.

Una vez relevados los *landmarks* y obtenidas sus coordenadas crudas, el próximo paso es trasladar y rotar a una posición común las configuraciones de *landmarks* de los diferentes individuos. Este

procedimiento permite realizar la superimposición y facilita la comparación de configuraciones ya que remueve variación asociada con diferencias en su localización, orientación y tamaño ya que son aspectos irrelevantes en una comparación. En el contexto de la MG, la forma se define entonces como toda la información geométrica que permanece cuando los efectos de la localización, de la escala y de la rotación son eliminados de un objeto (Kendall, 1977). Hay varios métodos de superimposición, los cuales difieren en el cómo y en el grado en que esos efectos son removidos.

En esta tesis se utilizó el método de superimposición conocido como Análisis Generalizado de Procrustes (AGP). Con este procedimiento las diferencias en la localización se remueven centrando las configuraciones de *landmarks* de los diferentes especímenes. Para esto hay que calcular el centroide de cada configuración, cuyas coordenadas x- e y- (y z- en los casos en que el relevo de *landmarks* es tridimensional) se obtiene de calcular el promedio de las coordenadas x- e y- (y z-) para todos los *landmarks* de la configuración. Este constituye así el origen de un nuevo sistema de coordenadas.

A partir del centroide se puede también obtener una medida de tamaño para cada espécimen que es el *Centroid Size* (CS). Este se obtiene de calcular la raíz cuadrada de las distancias entre cada *landmark* y el centroide de la configuración (Bookstein, 1991).

La eliminación de las diferencias en la orientación entre dos configuraciones se consigue mediante la rotación de una configuración (la configuración *target* o blanco) sobre su centroide hasta que se minimiza el valor de la sumatoria de las distancia al cuadrado entre sus *landmarks* y aquellos de otra configuración (la configuración de referencia). Es decir, la rotación produce un ajuste de mínimos cuadrado.

Las coordenadas de los *landmarks*, una vez eliminadas las diferencias de localización, escala y orientación entre

configuraciones, se las conoce como coordenadas Procrustes y solo retienen información sobre la forma de los especímenes.

6.4.3.1 Landmarks y semilandmarks de la región sagital del neurocráneo

A fin de obtener información sobre las variaciones morfológicas de la región sagital del neurocráneo se extrajo en cada individuo un plano de corte 2D definido por los puntos nasion, *foramen caecum* y basion (Fig. 6.4). La elección de un plano 2D se basa en que hay muchos estudios que utilizan este plano en comparaciones evolutivas y ontogénicas. Por otro lado, el plano sagital divide una estructura simétrica por lo que añadir una tercera dimensión (eje -z) no aporta información biológica.

Debido a que ninguno de los cortes originales de TC atravesaba exactamente por los tres puntos seleccionados, se definió un algoritmo para hacer una rotación automática de los cortes originales de forma tal que en todos los individuos al menos un corte quedara alineado con dichos puntos, obteniendo de esta forma imágenes homólogas entre los individuos (Fig. 6.4).

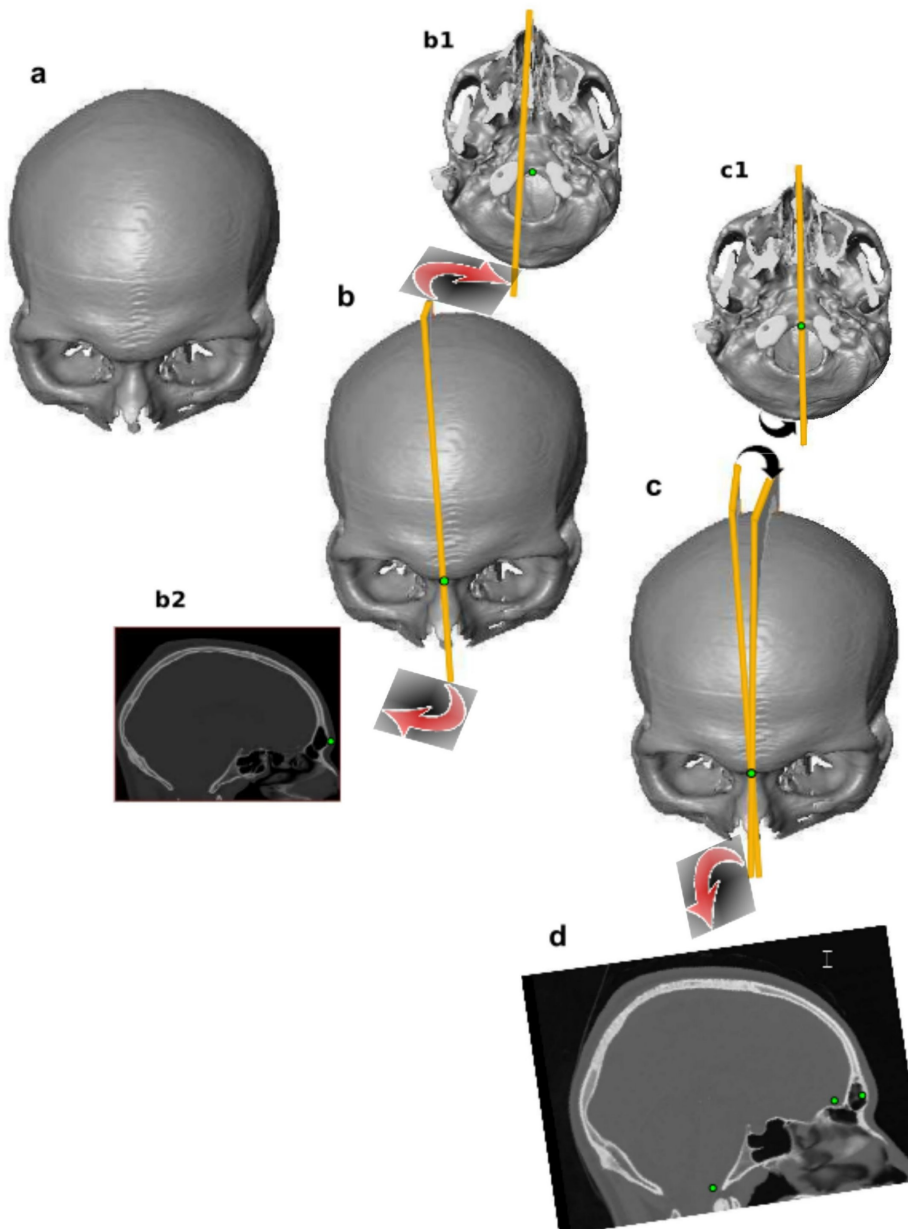


Fig. 6.4 Procedimiento utilizado para la extracción de un plano de corte sagital que atraviesa los puntos nasión-*foramen caecum*-basion. (a) Reconstrucción 3D del cráneo. (b) En (b1) se muestra la orientación de los planos de corte originales previos a su rotación (naranja). Se evidencia que el corte que atraviesa el *landmark* nasion no lo hace por el *landmark* basion. En (b2) se muestra el corte bidimensional obtenido el cual solo cruza por el nasion pero no lo hace ni por el *foramen caecum* ni por el basion. (c) Orientación de los cortes originales y la de los cortes luego de aplicado el algoritmo de rotación. En (c1) se muestra que el mismo corte que atraviesa por el nasion lo hace también por el basion. (d) Foto del plano de corte obtenido después de la rotación de las imágenes. El mismo atraviesa por los tres puntos seleccionados. Naranja: corte de imágenes de TC. Círculos verdes: *landmarks*.

Los cortes 2D extraídos fueron importados y analizados con el paquete de programas morfométricos TPS. Sobre cada una de las

imágenes se relevaron una serie de *landmarks* y *semilandmarks* 2D tantos internos como externos (Tabla 6.2, Fig. 6.5).

Tabla 6.2. *Landmarks* y *semilandmarks* relevados sobre el plano de corte sagital.

Nº	NOMBRE	DEFINICION	Int / Ext	Bov / Base
1	Glabela	Mayor prominencia sobre la región glabelar cuando el cráneo está ubicado según el plano de Frankfurt	Ext	Bov
2	Sml		Ext	Bov
3	Sml		Ext	Bov
4	Sml		Ext	Bov
5	Sml		Ext	Bov
6	Sml		Ext	Bov
7	Bregma	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura coronal	Ext	Bov
8	Sml		Ext	Bov
9	Sml		Ext	Bov
10	Sml		Ext	Bov
11	Sml		Ext	Bov
12	Sml		Ext	Bov
13	Lambda	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura lambdoidea	Ext	Bov
14	Sml		Ext	Bov
15	Sml		Ext	Bov
16	Sml		Ext	Bov
17	Sml		Ext	Bov
18	Sml		Int	Bov
19	Sml		Int	Bov
20	Sml		Int	Bov
21	Sml		Int	Bov
22	Sml		Int	Bov
23	Endobregma	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura coronal del lado interno	Int	Bov
24	Sml		Int	Bov
25	Sml		Int	Bov
26	Sml		Int	Bov
27	Sml		Int	Bov
28	Sml		Int	Bov

29	Endolambda	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura lambdaidea del lado interno	Int	Bov
30	Sml		Int	Bov
31	Sml		Int	Bov
32	Sml		Int	Bov
33	Sml		Int	Bov
34	Inion	Punto de unión entre el plano sagital y las líneas nucales superiores	Ext	Base
35	Sml		Ext	Base
36	Sml		Ext	Base
37	Opistion	Punto de unión entre el plano sagital y el margen inferior del borde posterior del <i>foramen magnum</i>	Ext	Base
38	Basion	Punto de unión entre el plano sagital y el margen inferior del borde anterior del <i>foramen magnum</i>	Ext	Base
39	Esfenobasion	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura esfenooccipital	Ext	Base
40	Hormion	Límite posterior del vómer	Ext	Base
41	Endinion	Punto de unión entre el seno sagital y transversal del lado interno	Int	Base
42	Sml		Int	Base
43	Sml		Int	Base
44	Endopistion	Punto de unión entre el plano sagital y el margen superior del borde posterior del <i>foramen magnum</i>	Int	Base
45	Endobasion	Punto de unión entre el plano sagital y el margen superior del borde anterior del <i>foramen magnum</i>	Int	Base
46	Endoesfenobasion	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura esfenooccipital sobre el lado interno.	Int	Base
47	<i>Dorsum Sellae</i>	Punto sagital sobre la cliva basioccipital inferior al punto en el cual el <i>dorsum sellae</i> se curva posteriormente	Int	Base
48	<i>Sella</i>	Centro de la silla turca	Int	Base
49	Punto Pituitario	Punto sagital ubicado sobre el <i>tuberculum sellae</i> , justo enfrente de la fosa pituitaria	Int	Base
50	Esfenoidal	Punto más posterior y más superior del plano esfenoideo	Int	Base
51	Punto Plano Esfenoideo	Punto de unión entre la crista galli y el plano esfenoideo	Int	Base
52	<i>Foramen Caecum</i>	Punto de unión entre el plano sagital y el borde anterior del <i>foramen caecum</i>	Int	Base

Referencia de los números en Figura 6.5

Int: superficie interna; Ext:superficie externa; Bov: Bóveda

Un paso previo fue analizar el error intraobservador en la localización de cada *landmark*. La metodología utilizada para el cálculo de este error es detallada en el ANEXO.

Además de *landmarks* se relevaron una serie de *semilandmarks* sobre las curvaturas que se extienden de la glabella al bregma, del bregma al lambda y del lambda al opistion, tanto en la superficie externa como interna (Tabla 6.2, Fig. 6.5). A fin de definir la cantidad de *semilandmarks* a relevar se marcó una cantidad densa de puntos de forma tal que reflejaran lo mejor posible la morfología original de cada curvatura. Posteriormente y para determinar la cantidad definitiva de *semilandmarks* se siguió el criterio de MacLeod (1999). Este consiste en calcular la diferencia entre la longitud original de la curvatura, estimada después de marcar una cantidad densa de puntos, y la longitud obtenida después de varias series en las que se marcaron una cantidad diferente de *semilandmarks*. Dicha diferencia es expresada como un porcentaje de error. Se seleccionaron al azar 15 imágenes de diferentes individuos. Sobre las diferentes curvaturas internas y externas del neurocráneo se calculó la longitud del contorno original y la longitud de cada curvatura luego de relevar una cantidad diferente de *semilandmarks*. Se estimó la diferencia entre ambas longitudes y se seleccionó aquella cantidad de *semilandmarks* cuyo error promedio calculado para las 15 imágenes fuera menor al 1% (Fig. 6.5). Los *semilandmarks* brindan información solo en una de sus dimensiones (la que es ortogonal a la curvatura) y no son homologables entre diferentes individuos. Se han desarrollado diferentes metodologías de superimposición cuando se trabaja con configuraciones de *semilandmarks* que evitan que el espaciado entre los mismos tenga una influencia importante en las variaciones de forma entre individuos y que permiten, una vez aplicadas, que los *semilandmarks* puedan ser tratados como *landmarks* en los posteriores análisis estadísticos. Hay dos métodos principales de

superimposición: (1) minimizar la energía de deformación *-bending energy-*, (2) minimizar la distancia Procrustes. Debido a que en esta tesis se está trabajando con una serie ontogénica, la variación morfológica a analizar es extensa. De esta forma, la diferencia entre los resultados usando (1) y (2) es muy pequeña en relación a la variación en la muestra. En esta tesis se seleccionó la metodología (1) que a diferencia de la (2) retiene algo de la variación tangente a la curva.

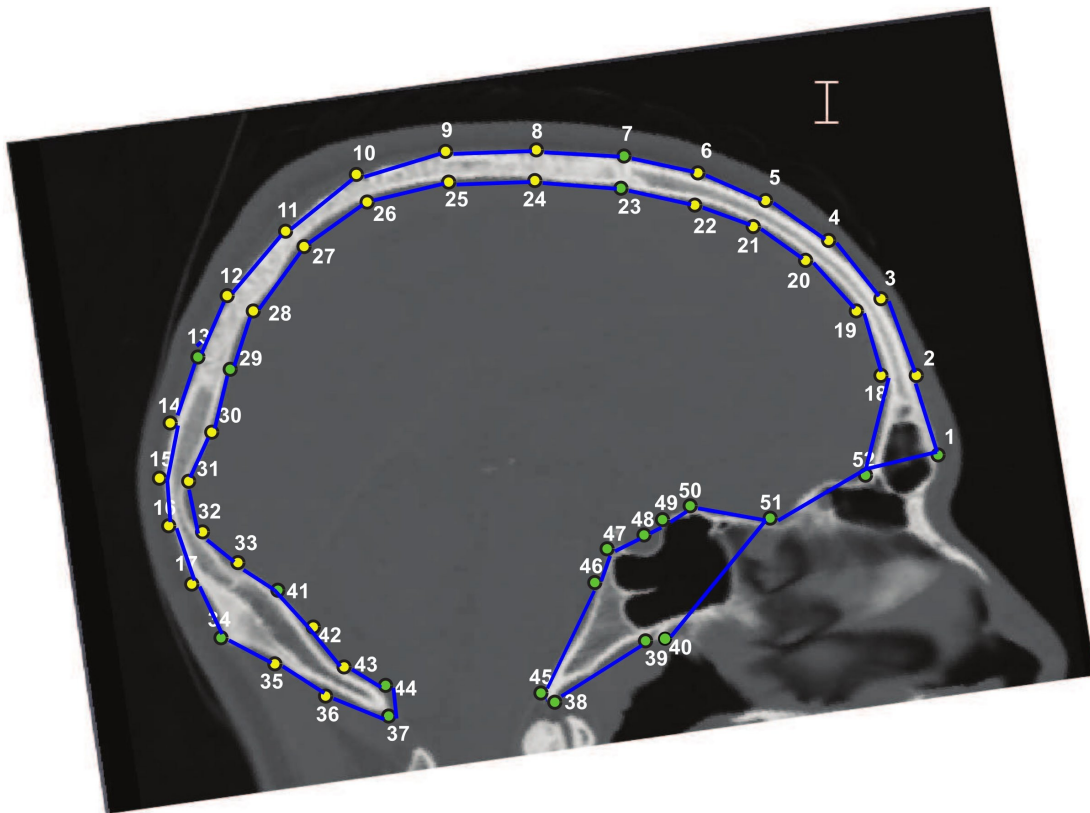


Fig. 6.5 Plano de corte sagital con los landmarks (círculos verdes) y semilandmarks (círculos amarillos) relevados. La denominación de cada uno según su definición se encuentra en la Tabla 6.2. El plano de corte se encuentra inclinado para respetar la orientación del cráneo según el plano de Frankfurt. En el margen superior a la derecha se aprecia un segmento blanco de aproximadamente 1 centímetro en escala real que fue utilizado para escalar las imágenes una vez que las mismas fueron ingresadas en el programa TPS. Los segmentos azules representan el wireframe construido para evaluar variaciones en la forma.

6.4.3.2 Landmarks y semilandmarks de la región lateral del neurocráneo

Al igual que con la línea media, se pretendió extraer un plano de corte coronal bidimensional para analizar las variaciones morfológicas de la región lateral del neurocráneo. Se consideró a la región media del neurocráneo como el área más óptima para el relevo de *landmarks* y *semilandmarks* ya que se trata de una región que permite evaluar la influencia de varios factores, como el crecimiento cerebral y la masticación, sobre los cambios morfológicos del neurocráneo. Esta región incluye la fosa media de la base, la escama del temporal y la región anterior de los parietales (Susan Herring, comunicación personal).

Se probaron numerosos cortes pero no fue posible encontrar uno sobre el cual relevar puntos homólogos entre individuos. El principal problema se relacionó con la variación ontogénica dado que seleccionando diferentes *landmarks* para realizar el corte se representaban estructuras muy diferentes a distintas edades. Estas no eran comparables, especialmente en la base. Por lo tanto, la decisión metodológica fue la de relevar *landmarks* y *semilandmarks* 3D preservando lo mejor posible la correspondencia entre los puntos de las superficies interna y externa (Tabla 6.3, Fig. 6.6).

Tabla 6.3 Landmarks y semilandmarks relevados sobre la región lateral del neurocráneo

Nº	NOMBRE	DEFINICION	Int/Ext	Bov/Base
1	Bregma	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura coronal	Ext	Bov
2	sml		Ext	Bov
3	sml		Ext	Bov
4	sml		Ext	Bov
5	sml		Ext	Bov
6	sml		Ext	Bov

7	sml		Ext	Bov
8	sml		Ext	Bov
9	sml		Ext	Bov
10	Endobregma	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura coronal del lado interno	Int	Bov
11	sml		Int	Bov
12	sml		Int	Bov
13	sml		Int	Bov
14	sml		Int	Bov
15	sml		Int	Bov
16	sml		Int	Bov
17	sml		Int	Bov
18	sml		Int	Bov
19	Ápice medial del Petroso Externo	Vértice de la porción petrosa del temporal	Ext	Base
20	Conducto Carotídeo	Punto más anterior del conducto carotídeo	Ext	Base
21	Foramen Espinoso	Punto más anterior del foramen espinoso	Ext	Base
22	Foramen Oval	Punto más anterior del foramen oval	Ext	Base
23	Esfenotemporal	Punto más externo del surco localizado delante de la cresta esfenotemporal	Ext	Base
24	Parietomastoides	Punto de unión entre la porción mastoidea del temporal, la porción escamosa del temporal y el parietal	Ext	Base
25	Ectoesfenobasion	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura esfenooccipital sobre el lado externo	Ext	Base
26	Punto zigomático Posterior	Punto más posterior del arco zigomático sobre el temporal	Ext	Base
27	Ápice medial del Petroso Interno	Vértice de la porción petrosa del temporal	Int	Base
28	Conducto Auditivo Interno	Punto en el borde superomedial del poro acústico	Int	Base
29	Foramen Espinoso	Punto más anterior del foramen espinoso	Int	Base
30	Foramen Oval	Punto más anterior del foramen oval	Int	Base
31	Ala del Esfenoides	Punto de máxima curvatura del ala mayor del esfenoides	Int	Base
32	Base del Petroso	Punto de encuentro entre el borde posterior de la porción petrosa del temporal y la sutura temporo -occipital	Int	Base

33	Endoesfenobasion	Punto de unión entre el plano sagital y la sutura esenooccipital sobre el lado interno	Int	Base
----	------------------	--	-----	------

Referencia de los números en Figura 6.6

Int: superficie interna; Ext: superficie externa; Bov: Bóveda

Para evaluar el error intraobservador en el relevo de los *landmarks* se utilizó el mismo procedimiento que sobre el plano sagital (ANEXO).

Sobre la bóveda se registraron una serie de *semilandmarks* igualmente espaciados sobre la curvatura que se extiende desde el bregma hasta el punto zigomático posterior -que es el punto más posterior del arco zigomático sobre el temporal- (Fig. 6.6). Para definir la cantidad óptima de *semilandmarks* se siguió nuevamente el criterio de MacLeod (1999).

Previo al tratamiento estadístico, los *semilandmarks* fueron reemplazados a lo largo de las curvas de los contornos usando una interpolación lineal entre los puntos de la curva original (Reddy et al., 2004). A través de este último procedimiento se pretendió evitar que el espaciado entre los *semilandmarks* tenga una influencia importante en la estimación de diferencias en forma entre individuos.

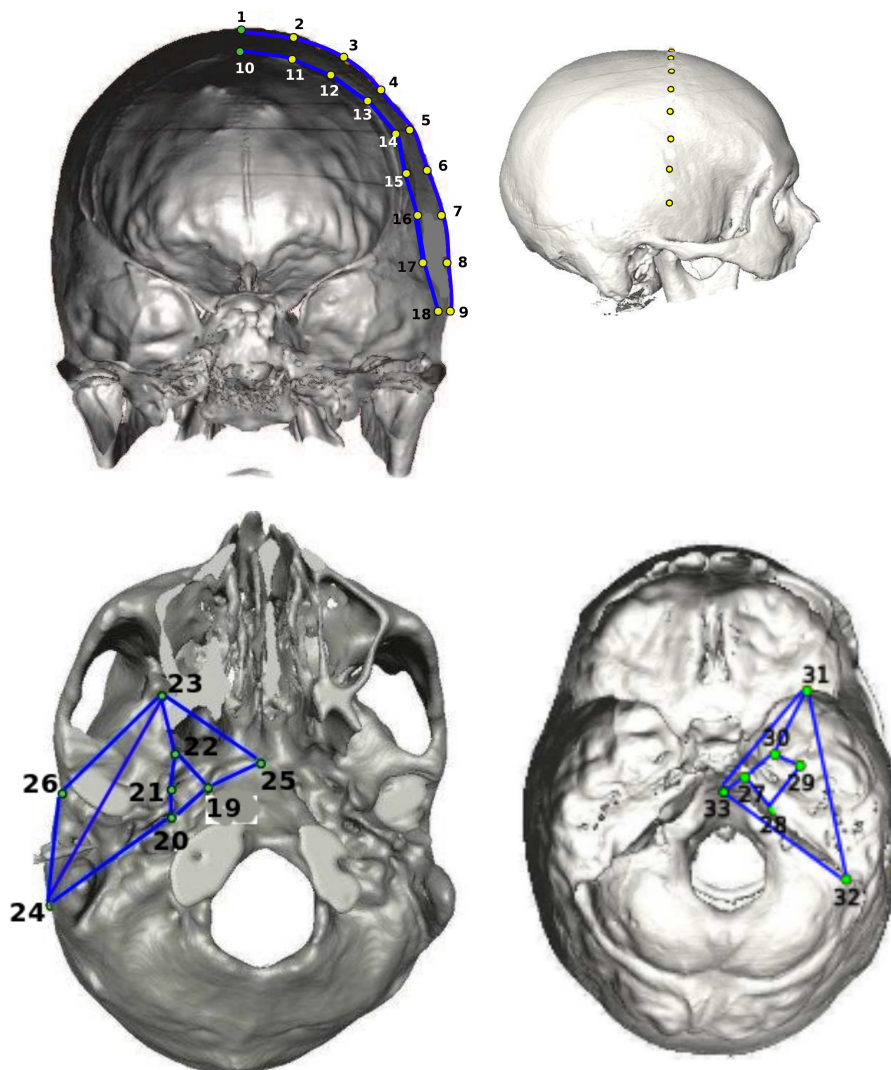


Fig. 6.6 Landmarks (círculos verdes) y semilandmarks (círculos amarillos) 3D relevados sobre la región lateral del neurocráneo. La denominación de cada punto según su numeración y definición se encuentra en la Tabla 6.3. Los segmentos azules representan las reconstrucciones wireframe utilizadas para evaluar los cambios de la forma.

6.5 Análisis estadísticos

El VE, las medidas de espesor, el CS y las coordenadas Procrustes se analizaron con diferentes métodos estadísticos que se presentan a continuación.

Análisis de las Coordenadas Procrustes

En primer lugar se realizó un Análisis de Componentes Principales (ACP). Este es un método multivariado que permite reducir el número de variables originales generando otras nuevas, los Componentes Principales (Cps), que resumen la información original. Además permite revelar patrones en los datos que pueden no ser detectados al analizar las variables separadamente.

Por descomposición espectral de esta matriz se obtienen tantos Cps como variables involucradas en el análisis. Cada Cp es una combinación lineal de las variables originales y posee un valor propio o autovalor que indica cuánta variación original de los datos contiene. Cada uno de los Cps obtenidos son independientes entre sí y ortogonales.

Los Cps tienen un autovalor decreciente desde el primero al último dado que los primeros explican una mayor proporción de la variación. Además de un autovalor, cada Cp tiene un vector propio o autovector el cual se conforma por p coeficientes que indican la contribución de cada variable original sobre el Cp. El análisis de los autovectores es de utilidad para interpretar la información brindada por cada Cp.

En esta tesis, se realizó un ACP sobre las coordenadas Procrustes de las regiones sagital y lateral separadamente a fin de obtener Cps que expliquen los principales rasgos de la variación en la forma. Si bien existen diferentes criterios para retener Cps para análisis posteriores en función de sus autovalores, en esta tesis se retuvieron únicamente los tres primeros Cps que suelen explicar una importante proporción de la variación de los datos.

Se obtuvieron los puntajes además para cada uno de los individuos para los 3 primeros Cps. Las variaciones en la forma representadas por los Cps fueron analizadas como deformaciones *wireframes* de la forma promedio hacia los puntajes de los individuos

de mayor edad. Cada una de estas deformaciones muestra desplazamientos de *landmarks* y *semilandmarks* permitiendo, de esta forma, analizar la información sobre la variación de la forma resumida por cada Cp.

A fin de visualizar el cambio en cada etapa se obtuvo en segundo lugar una visualización de las variaciones en las coordenadas Procrustes entre grupos sucesivos, representadas por deformaciones *wireframes*.

Ajuste *smoothing spline*

Se trata de un método no paramétrico utilizado en esta tesis para ajustar las variables de tamaño y forma del neurocráneo sagital y lateral a la edad. Los métodos no paramétricos son preferibles para describir trayectorias de crecimiento y desarrollo ya que la curva es estimada sin la restricción de ajustarse a una ecuación en particular (Simonoff, 1996). El ajuste consiste en que el rango de la variable x es dividido en segmentos y los valores y son ajustados usando regresiones paramétricas dentro de cada segmento; por lo tanto, el ajuste de y en cualquiera de los segmentos es independiente de los ajustes en los segmentos adyacentes.

El *smoothing spline* requiere de la definición de un parámetro λ de suavizado, que se define de manera tal de preservar un equilibrio entre el ajuste y la varianza original de los datos (Simonoff, 1996). Un valor pequeño de λ produce un ajuste bajo y una varianza alta; un valor alto de λ produce mejores ajustes con varianzas más bajas. En esta tesis se exploraron diferentes valores de λ . Finalmente un valor de $\lambda = 1000$ fue seleccionado por inspección visual ya que las curvas no variaron con valores de λ más pequeños.

El ajuste por *smoothing spline* fue realizado con los individuos sin distinguir por sexo, a fin de facilitar la descripción del patrón

general de cambio en tamaño y forma de las regiones del neurocráneo.

Coefficiente de correlación

El coeficiente r de correlación de Pearson mide el grado de asociación lineal entre dos variables aleatorias (y_1 e y_2). Se trata de un método paramétrico. Su equivalente no paramétrico es el r de Spearman. A través de este análisis se pone a prueba la hipótesis nula de que no hay una asociación lineal entre las variables aleatorias y_1 e y_2 .

El coeficiente r de correlación es una medida de asociación adimensional, por lo que es independiente de las unidades de medición original de las variables. El mismo tiene valores de entre -1 y 1. Cuando más cerca está la correlación de los valores extremos más fuerte es la asociación lineal entre las variables. El signo del coeficiente indica si esta asociación es directa o inversa.

En esta tesis, el coeficiente de correlación se utilizó para detectar Cps que resumieran variación ontogénica de la forma. Así, se evaluó la correlación entre el logaritmo natural de la edad y los Cps obtenidos del ACP realizado con las coordenadas Procrustes de la región sagital y lateral de la bóveda y la base.

Para aplicar la correlación, previamente se evaluó el cumplimiento de una serie de supuestos. El análisis requiere que los datos sean independientes unos de otros y sean obtenidos de forma aleatoria. También es requisito que se distribuyan normalmente. Esto se probó a través de una prueba de Shapiro-Wilks que contrasta la hipótesis nula de que los datos tienen una distribución normal. Cuando los datos no se distribuyeron normalmente se calculó el r de Spearman.

Regresión lineal

Este análisis permite evaluar la relación funcional entre las variables x e y , siendo y la variable respuesta sobre la cual se quieren establecer predicciones, y siendo x la/s variable/s que intentan explicar el comportamiento de y . El modelo de regresión pone a prueba la hipótesis nula de que la variación en y no se explica linealmente por la variación en x .

Por medio de este análisis se pretende encontrar la recta que mejor explique la distribución de los datos de la relación entre x e y . Para encontrar la recta con el mejor ajuste se utiliza el método de los mínimos cuadrados el cual busca una recta que pase por el centro de masa de la distribución (definida por las coordenadas x, y) y que haga mínima la distancia entre el valor observado de y para x , y el valor predicho por el modelo de y para x .

Una de las principales formas de verificar la robustez del modelo es calculando el Coeficiente de Determinación (R^2) que mide la proporción de variabilidad de la variable respuesta explicada por el modelo de regresión. Se trata de una medida adimensional que toma valores entre 0 y 1. Si el ajuste es bueno, R^2 será cercano a 1, y un mal ajuste estará cercano a 0.

En esta tesis se consideraron como variables dependientes: (1) el PE de la bóveda, (2) el VE, (3) el CS de las regiones sagital y lateral de la bóveda y la base, (4) los Cps correlacionados con la edad de la región sagital y lateral de la bóveda y la base. Como variable independiente se utilizó a la edad. Este análisis permitió evaluar la significación de los cambios del espesor, del VE, del tamaño y forma del neurocráneo durante la ontogenia así como reconstruir las trayectorias ontogénicas de cada una de las variables morfológicas.

También se analizó la relación entre el PE y los Cps respecto del VE. Debido a que los cambios ontogénicos del VE son considerados como un *proxy* del crecimiento cerebral, este análisis permitió

evaluar si los cambios de espesor de la bóveda y de la forma del neurocráneo dependen de las variaciones cerebrales. El CS y los Cps de la bóveda fueron también ajustados respecto del PE a fin de evaluar si sus cambios en tamaño y forma dependen de los cambios en el espesor de los huesos.

En todos los casos, los análisis de regresión se realizaron entre grupos ontogénicos contiguos, es decir, infantes/niños-jóvenes, jóvenes-adolescentes, adolescentes-adultos, lo que permitió evaluar cambios en la significación de la relación en diferentes períodos ontogénicos, favoreciendo, de esta forma, detectar variaciones en las tasas de cambio durante la ontogenia.

Previamente a la realización de cada una de las regresiones se evaluó el cumplimiento de una serie de supuestos del modelo. El análisis de regresión requiere: (1) que las observaciones en y sean independientes; y (2) que los residuos del modelo tengan una distribución aleatoria y normal, supuesto evaluado por una prueba de Shapiro-Wilks.

Regresión lineal con variables categóricas

Este método se utiliza cuando se quiere ajustar modelos de regresión para distintos subgrupos. Mediante una única regresión y distinguiendo por subgrupos se logra una mejor estimación del error del modelo.

En primera instancia, la/s variable/s categóricas deben ser codificadas para ser incluidas en la regresión. Si la variable categórica tiene solo dos categorías, se codifican como 0 y 1, asignándole el valor 0 a una de las dos categorías que se utiliza como referencia.

La fórmula de la recta de regresión con variables categóricas tiene alguna diferencia respecto de la de una regresión lineal simple, ya que se introducen nuevos parámetros a la ecuación, como el

término de interacción entre la variable categórica y la variable independiente.

Con este modelo se ponen a prueba varias hipótesis nulas. En primer lugar, se prueba la hipótesis nula de que las pendientes de las categorías son paralelas. Si no se rechaza esta hipótesis, entonces se prueba la hipótesis nula de que las ordenadas al origen de las categorías son iguales.

En esta tesis este método se utilizó para evaluar dimorfismo sexual independientemente para los períodos entre la infancia/niñez-juventud, juventud-adolescencia, y adolescencia-adulthood. Se utilizó el PE, el VE, el CS y los Cps de las regiones sagital y lateral de la bóveda y la base como variables independientes, la edad como variable dependiente y el sexo como variable categórica.

Análisis de Kruskal-Wallis

Es un método no paramétrico que permite evaluar la hipótesis de que k muestras independientes proceden de la misma población o de poblaciones idénticas con la misma mediana. Es semejante al Análisis de la Varianza (ANOVA) aunque, y a diferencia de éste, puede aplicarse cuando los datos no se distribuyen normalmente o cuando las varianzas de las diferentes muestras no son homogéneas.

Kruskal-Wallis se basa en el cálculo de un estadístico H . Para esto, el total de las observaciones se ordenan de menor a mayor y se les asignan rangos desde 1 hasta n . A continuación se obtiene la suma de los rangos de los elementos de cada muestra, R_j y se halla el rango promedio. Si la hipótesis nula de que las diferentes muestras provienen de la misma población es cierta, es de esperar que el rango promedio sea aproximadamente igual para las k muestras; cuando las sumas de los rangos sean muy diferentes es un indicio de que H_0 es falsa.

En esta tesis este análisis se utilizó para evaluar las diferencias entre cada grupo subadulto respecto del adulto del PE, VE, CS y Cps de las regiones sagital y lateral de la bóveda y la base. Se eligió este método en lugar de un ANOVA dado que las varianzas de los grupos fueron heterogéneas (probado a través de un test de Levene). De esta manera, permitió detectar y comparar el momento de maduración de cada uno de estos rasgos del neurocráneo así como definir los tiempos de cambio de cada uno de ellos. A fin de obtener mayor precisión del momento de maduración, los jóvenes y adolescentes fueron subdivididos en grupos de edad menores con un adecuado tamaño muestral.

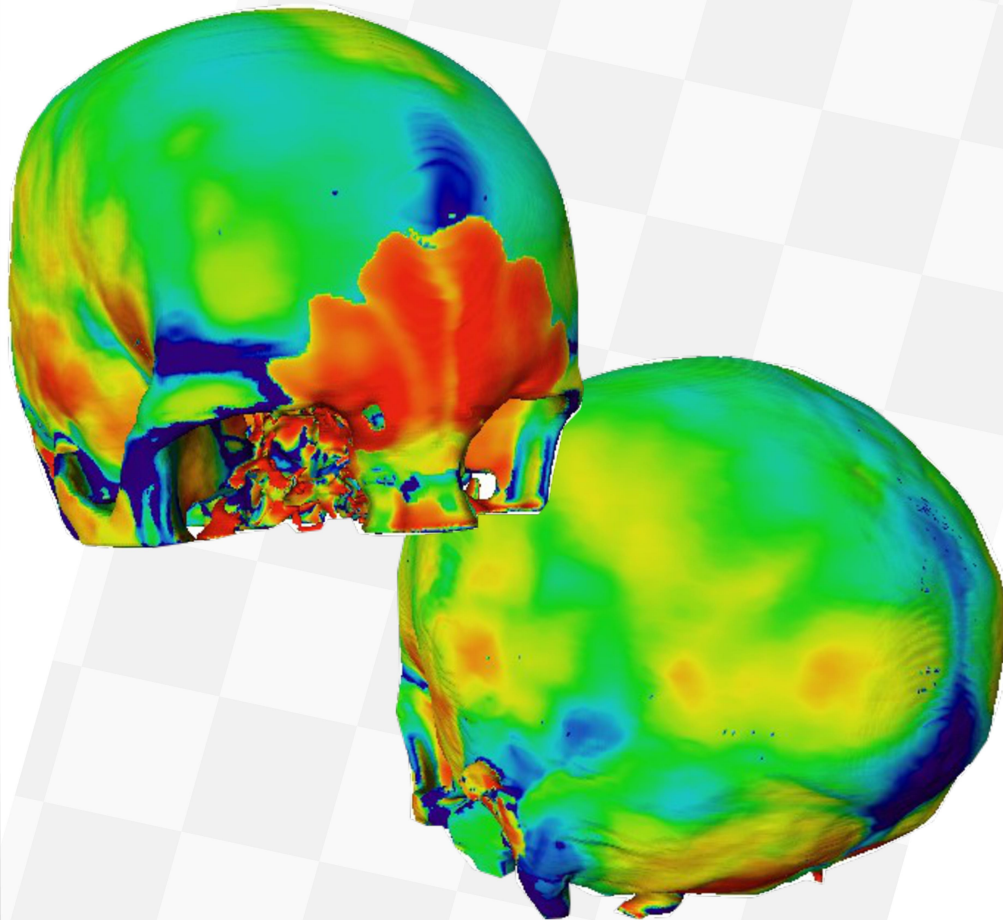
Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales (*Partial Least Square*)

Es una técnica estadística empleada para explorar la covariación entre dos conjuntos (bloques) de variables (Rohlf y Corti, 2000; Bookstein et al., 2003).

El procedimiento consiste en extraer por bloque una combinación lineal de las variables originales. Se obtiene un par de combinaciones lineales (PLS) que maximizan la correlación entre los bloques. Luego se buscan otros pares de combinaciones lineales que maximicen la correlación entre bloques bajo la condición de que cada una de ellas sea ortogonal e independiente de la anterior. El primer par extraído (PLS1) es aquel que maximiza la correlación entre los dos bloques de variables. Por este método también se obtiene un coeficiente de correlación (coeficiente R_v) que es una medida de asociación total entre los bloques de variables.

En esta tesis este método se utilizó para evaluar la covariación entre las superficies interna y externa. Los bloques se componen de las coordenadas Procrustes de las superficies externa e interna. Se compararon las regiones sagital y lateral de la bóveda y la base.

CAPÍTULO 7



CAMBIOS ONTOGÉNICOS DEL ESPESOR DE LA BÓVEDA CRANEANA

IMAGEN: Mapa topográfico del espesor del cráneo humano en vista anterior (arriba) y posterior (abajo). Las diferencias en los colores indican diferentes milímetros de espesor.

7.1 Objetivo e hipótesis

En este capítulo se analizarán los cambios durante la ontogenia postnatal del espesor de los huesos de la bóveda. A partir de los antecedentes presentados en el Capítulo 3 sobre las variaciones ontogénicas de la bóveda y del espesor y los factores que se han postulado que estarían implicados en generar estos cambios, se plantea una serie de hipótesis y expectativas.

1) Se sabe que la bóveda es afectada por factores del desarrollo, tal como hormonas, que tienen el efecto sistémico de promover crecimiento somático y esquelético. Es esperable entonces que el EBC se incremente con la edad, como fue sugerido por estudios previos (Todd, 1924; Roche, 1953, Adeloje et al., 1975; Gauld, 1996).

Hipótesis 1 (H1): El EBC se incrementa con la edad

2) Se sugiere que el encéfalo es un importante factor que influye en la morfología de la bóveda (Moss y Young, 1960; Neubauer et al., 2009; Ventrice, 2011). Es esperable, entonces, que los cambios en el EV estén asociados a las variaciones en el EBC.

Hipótesis 2 (H2): Los cambios en el EBC están asociados con los cambios en el VE

3) Debido a que la bóveda es afectada por matrices funcionales como el encéfalo, músculos, vasos sanguíneos, etc. (Moss y Young, 1960), que difieren en sus tiempos y tasas de crecimiento, se espera observar variación regional en el espesor dentro de los individuos y un cambio en su disposición (i.e. en el mapa topográfico) a lo largo de la ontogenia.

Hipótesis 3a (H3a): El grado de distribución o regionalización del EBC cambia durante la ontogenia

Hipótesis 3b (H3b): El patrón de disposición u ordenamiento de mayores y menores espesores cambia durante la ontogenia

7.2 Métodos

Para probar las hipótesis se utilizaron los datos obtenidos a partir del relevo semiautomático y simultáneo del espesor de la bóveda: PE y su DE, los PFR individuales y los mapas topográficos. También se utilizó la medida de VE.

Para probar H1, se realizó un análisis de regresión lineal entre grupos ontogénicos contiguos: infantes/niños-jóvenes, jóvenes-adolescentes, adolescentes-adultos con el PE como variable dependiente y la edad como variable independiente. También se realizó un análisis de Kruskal-Wallis de la diferencia en el valor promedio del PE para cada uno de los grupos ontogénicos subadultos respecto del adulto. Los mismos análisis se realizaron para probar H2 con el VE como variable independiente para evaluar la relación alométrica con el PE, previa evaluación de la variación ontogénica del VE.

El análisis de DS en las trayectorias se realizó mediante un análisis de regresión entre grupos ontogénicos contiguos con el PE y VE como variable dependiente, la edad, como variable independiente, y el sexo como variable de agrupamiento. Por medio de este análisis se pueden evaluar variaciones significativas en las pendientes de las líneas de regresión entre los sexos según el término de interacción (edad*sexo). Si no es significativo, las pendientes de las trayectorias de cambio no difieren entre los sexos. También se evaluó la significación del término de agrupamiento (sexo), que indica si las ordenadas al origen de las líneas de regresión para cada sexo son significativas.

Para probar H3a se representaron los PFR a través de una escala común para todos los individuos. La forma y amplitud de un polígono son consideradas un indicador de variación individual. Los cambios en

la variación intraindividual a lo largo de la ontogenia se evaluaron también con el coeficiente de variación (CV) (PE/DE) que permite evaluar si la variación está escalada al PE.

La variación en la disposición del espesor durante la ontogenia (H3b) se probó a través de una comparación visual de los mapas topográficos en diferentes períodos etarios. Dos tipos de escalas cromáticas fueron usadas para representar los mapas topográficos de cada individuo, una común a todos los individuos y una particular para cada individuo.

La escala cromática común permitió mostrar cambios en las diferencias de espesor entre regiones durante la ontogenia. La escala común se extiende desde 1,5 a 11,5 milímetros y cada intervalo de 2 milímetros fue representado con diferentes colores a fin de resaltar variaciones en los mapas topográficos. Con el uso de una escala común se espera que la bóveda de un individuo con leves diferencias en el espesor entre regiones presente un mapa topográfico con una coloración más homogénea ya que su bóveda presenta espesores concentrados en uno o pocos intervalos de la escala. Por el contrario, se espera que la bóveda de un individuo con importantes diferencias en el espesor entre regiones presente una coloración más heterogénea ya que su bóveda tiene espesores de diferentes intervalos de la escala.

La escala cromática particular para cada individuo permitió evaluar variación en el patrón de disposición del espesor durante la ontogenia. Por patrón de disposición se entiende la ubicación sobre la bóveda de las regiones de mayor y de menor espesor. La escala particular se construyó de forma tal que represente clases de espesor con frecuencias mayores al 5% y se conformó por los mismos colores para diferentes individuos. Se espera que si diferentes individuos presentan un patrón de disposición del espesor semejante, los mapas topográficos representados con una escala particular serán también semejantes.

Aunque H3b se probó a partir del análisis de todos los individuos de la muestra, a fin de facilitar la visualización, solo se

muestran cuatro individuos por grupo de edad, dos de cada sexo, representativos del patrón de disposición del espesor detectado dentro de cada grupo.

7.3 Resultados

La trayectoria ontogénica del PE con la edad no es lineal (Fig. 7.1a). El análisis de regresión entre grupos ontogénicos contiguos indicó que la relación entre ambas variables es significativa en todos los períodos ontogénicos (Fig. 7.1a). La prueba de Kruskal-Wallis mostró que infantes y niños, jóvenes y los grupos adolescentes más tempranos se diferenciaron significativamente de los adultos (Tabla 7.1). Estos resultados indicaron entonces que el espesor de la bóveda presenta cambios importantes hasta momentos tardíos de la ontogenia.

En cuanto a las diferencias entre los sexos, el análisis de regresión lineal indicó que las pendientes de cambio del espesor y las ordenadas al origen no difieren significativamente en ningún momento de la ontogenia (Fig. 7.1a). Esto demuestra que no hay dimorfismo en el espesor, contrariamente a lo que ocurre en otros rasgos del cráneo.

De esta forma, durante la ontogenia, importantes tasas de cambio del EBC se detectan en infantes, niños, jóvenes y adolescentes (Fig. 7.1a). Después de este período, las tasas de cambio del espesor desaceleran y se enlentecen durante la adultez (Fig. 7.1a). Hombres y mujeres superponen su distribución a lo largo de la trayectoria (Fig. 7.1a).

Los cambios del VE durante la ontogenia postnatal son mostrados en la figura 7.1b. La regresión entre grupos ontogénicos indicó que entre infantes-niños y jóvenes las trayectorias de cambio son significativas (Fig. 7.1b). El análisis de Kruskal-Wallis demostró que sólo durante los 6 primeros años de vida el VE varió significativamente respecto del de los adultos (Tabla 7.2). La distribución por sexo muestra que en hombres y mujeres los

principales cambios se producen desde la infancia hasta la etapa juvenil; sin embargo, los hombres muestran cambios entre juveniles y adolescentes, aunque no las mujeres (Fig. 7.1b). El análisis de regresión indicó diferencias significativas en las pendientes de cambio entre los sexos entre juveniles y adolescentes, y las ordenadas al origen variaron muy significativamente entre juveniles y adolescentes, y adolescentes y adultos (Fig. 7.1b).

La trayectoria alométrica del EBC se muestra en la figura 7.1c. Los resultados de la regresión indicaron una asociación positiva muy significativa solo en el período comprendido por los dos primeros grupos ontogénicos (Fig. 7.1c).

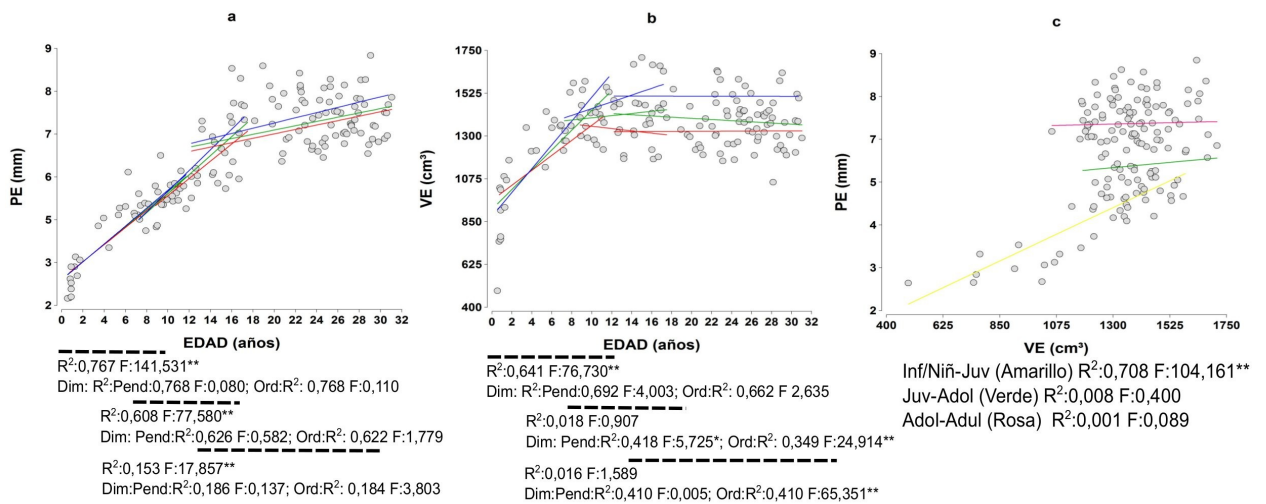


Fig. 7.1 Distribución de los individuos para el promedio de espesor (PE) (a) y el volumen endocraneano (VE) (b) versus la edad. Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre grupos ontogénicos contiguos. Rojo: mujeres, azul: hombres, verde: promedio. En la parte inferior se muestran los valores R² (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión sin distinguir por sexo y de la regresión con el sexo como variable categórica para evaluar dimorfismo (Dim) para grupos contiguos (0-12 años: infantes/niños-jóvenes; 6-18 años: jóvenes-adolescentes; 12-32 años: adolescentes-adultos). Pend: pendiente, Ord: ordenada al origen. *p<0,05; **p<0,01.

Los cambios ontogénicos en la distribución de frecuencias relativas son mostrados en la figura 7.2. Consistentemente con los resultados previos (Tabla 7.1, Fig. 7.1a), desde la infancia a la adultez, los huesos se hacen más espesos ya que los individuos de los grupos más tardíos se desplazan hacia mayores valores de la escala (Fig. 7.2). Los hombres y las mujeres no difieren en la distribución del espesor considerando las clases modales de ambos sexos en cada grupo (Fig. 7.2).

Tabla 7.1 Análisis de Kruskal-Wallis de los grupos subadultos respecto del adulto para el promedio de espesor de la bóveda

Etapa ontogénica (años)	n	H	p
Infancia-Niñez (0-5,99)	19	77,302	0,000**
Juventud 1 (6-7,99)	8	51,365	0,000**
Juventud 2 (8-9,99)	8	41,875	0,000**
Juventud 3 (10-11,99)	9	40,608	0,000**
Adolescente 1 (12-13,99)	9	12,008	0,000**
Adolescente 2 (14-15,99)	11	5,634	0,018*
Adolescente 3 (16-17,99)	7	0,027	0,870

H Estadístico de Kruskal-Wallis

* p<0,05

** p<0,01

Tabla 7.2 Análisis de Kruskal-Wallis de los grupos subadultos respecto del adulto para el volumen endocraneano

Etapa ontogénica (años)	n	H	p
Infancia-Niñez (0-5,99)	19	22,478	0,000**
Juventud 1 (6-7,99)	8	0,037	0,847
Juventud 2 (8-9,99)	8	1,453	0,228
Juventud 3 (10-11,99)	9	0,422	0,516
Adolescente 1 (12-13,99)	9	0,380	0,537
Adolescente 2 (14-15,99)	11	3,077	0,079
Adolescente 3 (16-17,99)	7	0,986	0,321

H Estadístico de Kruskal-Wallis

* p<0,05

** p<0,01

La forma de los PFR permitió realizar una estimación de la variación dentro de los individuos. Los infantes y los niños se expandieron en un rango más pequeño de clases de espesor que los adultos. Durante los primeros seis años de vida hay un importante cambio en la forma de los PFR. Los infantes (desde el nacimiento hasta los 2 años de edad) tienen PFR con una forma más estrecha que los niños (desde 3 a 6 años), los cuales presentan una forma más similar a la de los jóvenes. Las clases con frecuencias por encima del 5% se expanden desde 1,75 a 4 milímetros en infantes mientras que en niños se expanden de 3 a 6,75, en jóvenes de 3,25 a 7, en adolescentes de 4,5 a 8,5, y en adultos de 5,25 a 9,5 (Fig. 7.2). Hacia

la ontogenia tardía, las clases con mayor frecuencia presentaron mayores valores de espesor, pero las clases de menor espesor estuvieron también representadas en adultos. En consecuencia, los polígonos de los individuos adultos presentan una forma más chata que la de los subadultos.

Sin embargo, el CV no indicó el incremento de la variación intraindividual a lo largo de la ontogenia (Fig. 7.3). Esto sugiere que la variación intraindividual en el EBC a lo largo de la ontogenia está escalada con respecto al PE.

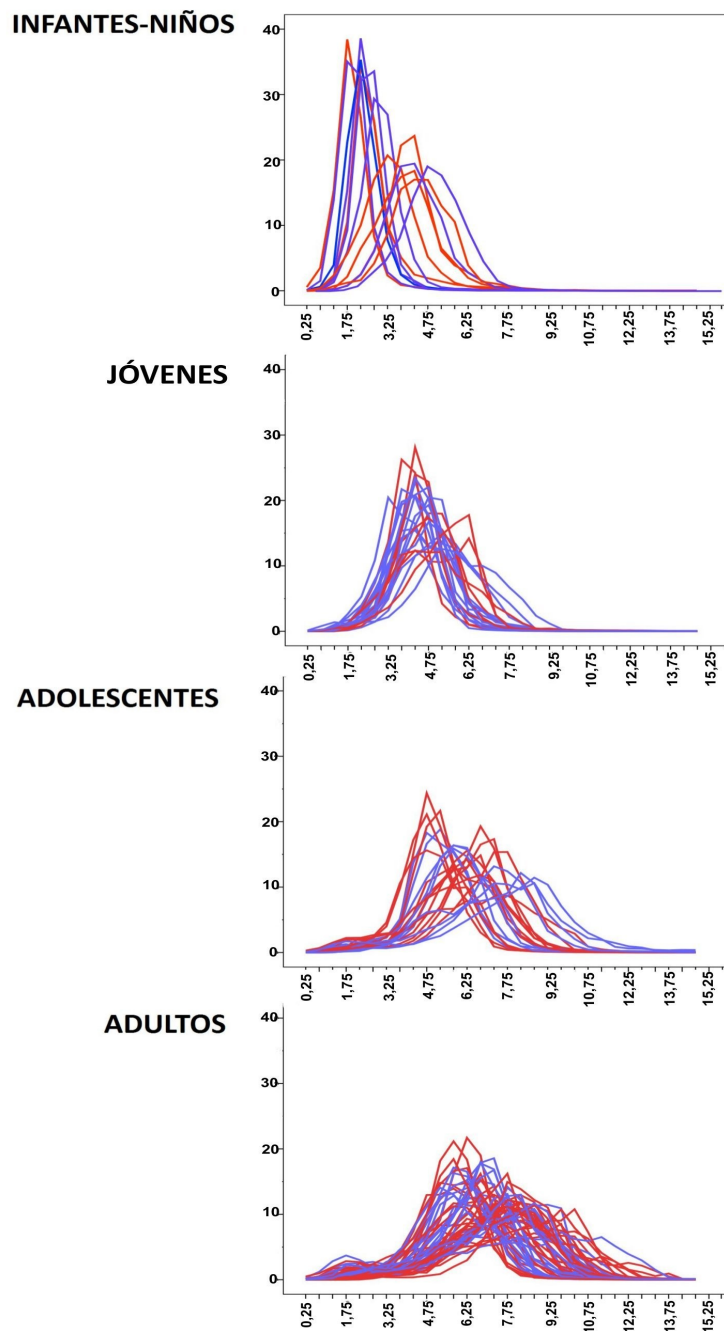


Fig. 7.2 Polígonos de frecuencia relativa de la distribución del espesor óseo individual en hombres (azul) y en mujeres (rojo) por etapas ontogénicas.

Los mapas topográficos con una escala cromática particular para cada individuo indican que los patrones de disposición del EBC son compartidos por individuos de diferentes grupos ontogénicos y de ambos sexos (Fig. 7.4). En el hueso frontal, los valores de menor espesor se detectaron sobre la región supraocular. El borde más posterior del frontal, cercano a la sutura coronal, presentó los valores de mayor espesor, así como la línea media.

Sobre la región media de la bóveda (temporal y parietal), el espesor se incrementó desde la escama del temporal hacia la sutura sagital, estando las regiones más espesas ubicadas en ambos lados de la porción posterior de la sutura sagital. Sin embargo, se observa una línea de menor espesor la cual coincide con la sutura sagital. Aunque la pared lateral de la bóveda fue la región de menor espesor, en particular alrededor de la región ptérica, ésta exhibe un patrón complejo de disposición del espesor. El hueso occipital mostró los valores de mayor espesor en la porción superior de la sutura lambdaidea y a lo largo de la línea media. Ambos lados del occipital son de menor espesor que la línea media del hueso.

Los infantes (Fig. 7.4a) mostraron algunas diferencias respecto de este patrón debido a que las regiones de la línea media de la bóveda fueron de menor espesor que las paredes laterales lo que se relaciona con que preservan fontanelas y suturas abiertas.

En segundo lugar, y a fin de evaluar los cambios en las diferencias de espesor entre regiones de la bóveda, se obtuvo un mapa topográfico usando una escala cromática común para todos los individuos de diferentes grupos ontogénicos (Fig. 7.5). Las diferencias regionales se incrementaron durante la ontogenia (Fig. 7.5). En consecuencia, los infantes mostraron un mapa topográfico más homogéneo que los grupos más tardíos ya que sus bóvedas son menos variables (Fig. 7.5).

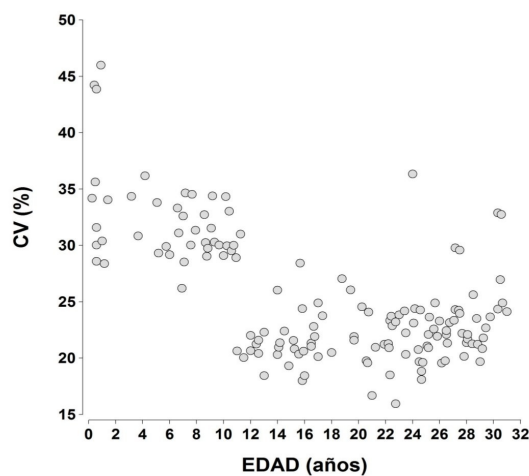


Fig. 7.3 Distribución de los individuos para el coeficiente de variación (CV) versus la edad.

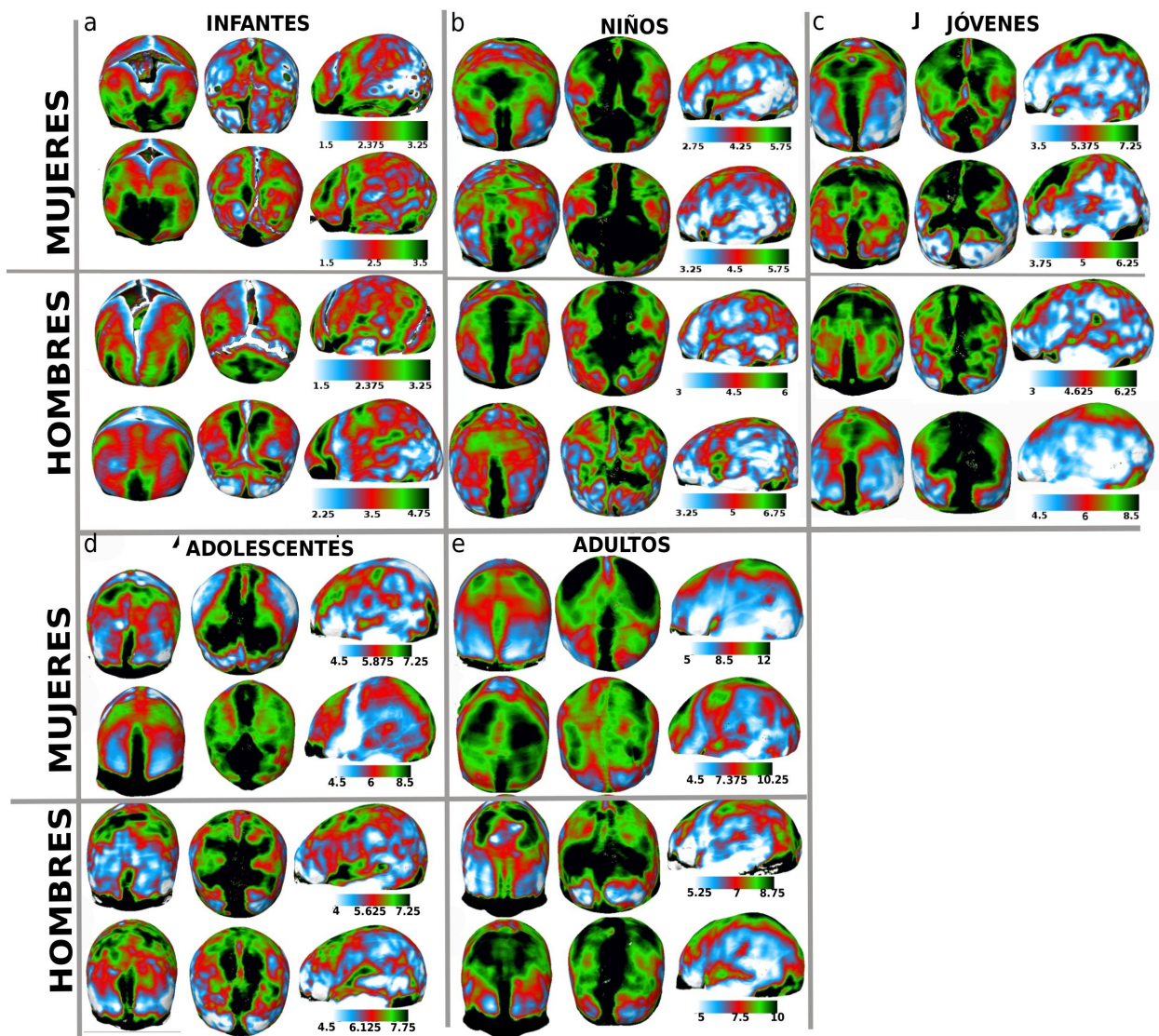


Fig. 7.4 Mapa topográfico del espesor de la bóveda representado por una escala cromática particular para cada individuo, expresado en milímetros de espesor en las diferentes etapas ontogénicas. Los valores inferior y superior de cada escala particular limitan las clases de espesor con frecuencias superior al 5%. En la vista frontal (izquierda) se muestra el hueso frontal y la mitad superior de ambos parietales. La vista posterior (centro) muestra el hueso occipital y la mitad posterior de los parietales. La vista lateral (derecha) muestra la pared craneana izquierda.

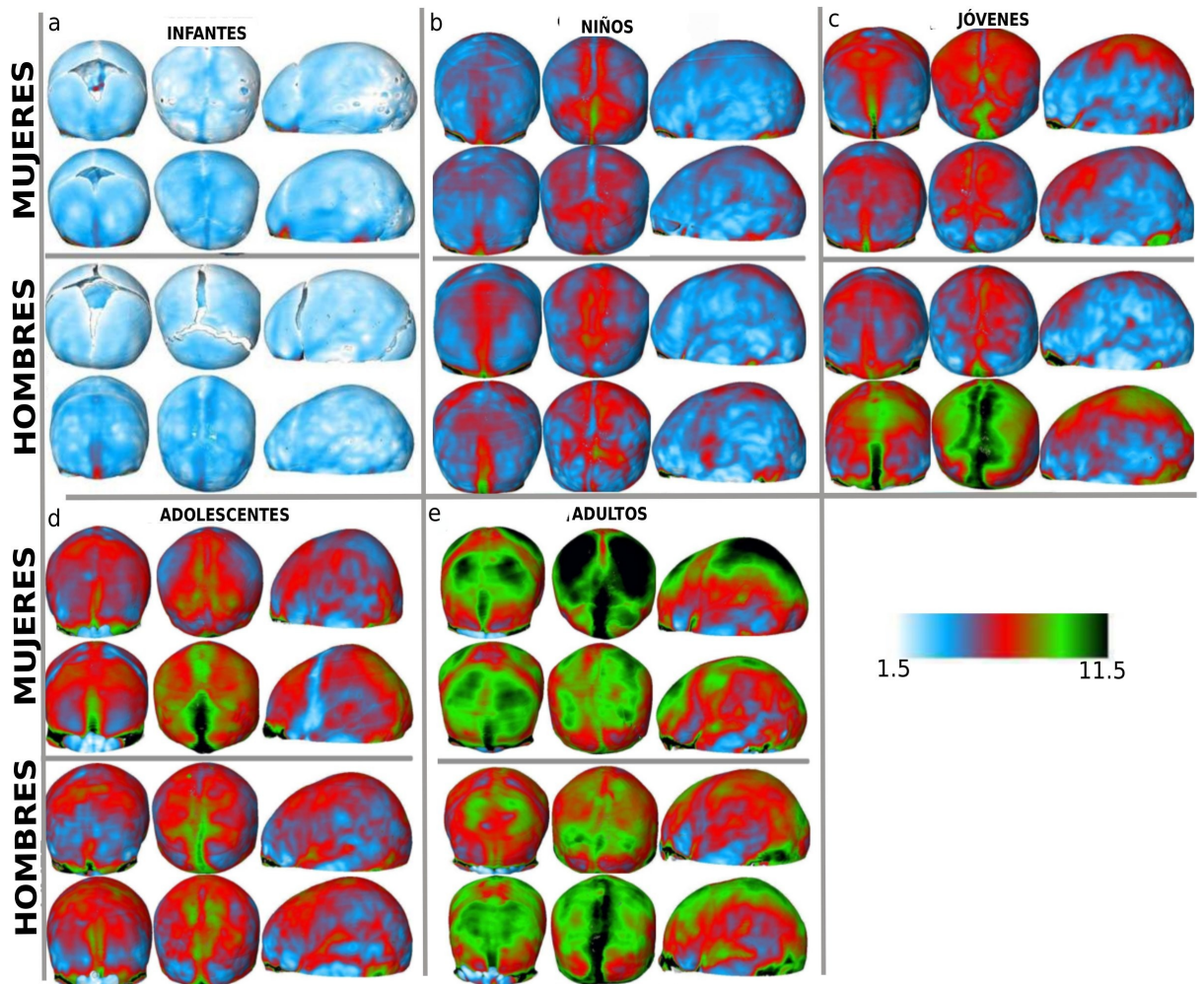


Fig. 7.5 Mapa topográfico del espesor de la bóveda representado por una escala cromática común para todos los individuos, expresado en milímetros de espesor en las diferentes etapas ontogénicas. Los valores inferior y superior de cada escala particular limitan las clases de espesor con frecuencias superior al 5%. En la vista frontal (izquierda) se muestra el hueso frontal y la mitad superior de ambos parietales. La vista posterior (centro) muestra el hueso occipital y la mitad posterior de los parietales. La vista lateral (derecha) muestra la pared craneana izquierda.

7.4 Resumen de resultados y contrastación de hipótesis

Los resultados de este estudio indicaron que el EBC sufre cambios importantes durante la ontogenia postnatal, con similares cambios ontogénicos en hombres y mujeres (Tabla 7.1, Fig. 7.1a). El espesor de los huesos aumenta siguiendo una trayectoria ontogénica no lineal (Fig. 7.1a) la cual es más pronunciada durante la infancia. De esta manera, H1 no puede ser rechazada. La asociación entre el espesor y el VE ofrece algunas pistas sobre la posible influencia del crecimiento

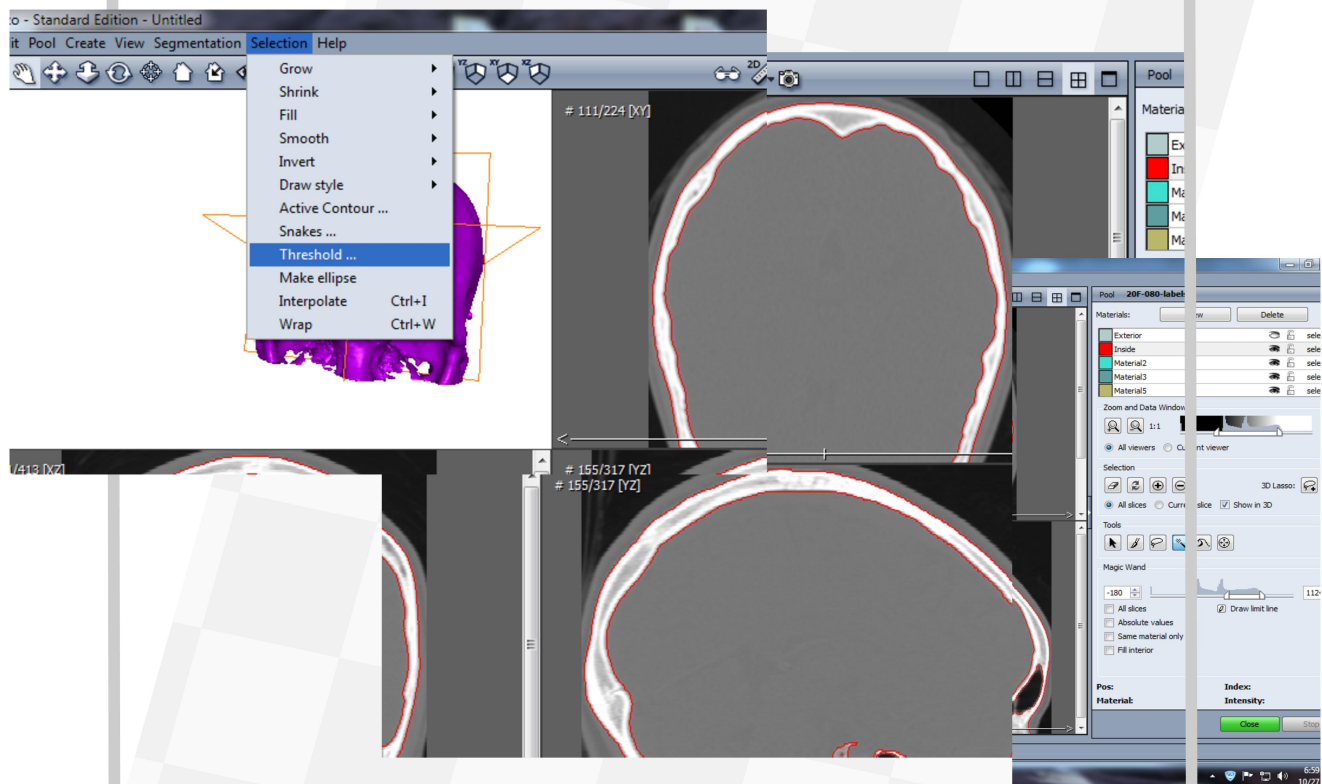
cerebral en el EBC. Aunque los resultados sugieren que las trayectorias ontogénicas de ambas variables difieren (Tabla 7.1, Fig.7.1 a, b), durante la ontogenia temprana el EBC y EV tienen un aumento pronunciado y los cambios del EBC durante infancia, la niñez y la etapa juvenil podrían depender en parte del aumento del EV (Tabla 7.1, Fig. 7.1c). Sin embargo, el crecimiento del endocráneo cesa con el inicio de la juventud (Tabla 7.1, Fig. 7.1b) mientras que el EBC muestra cambios hasta el inicio de la edad adulta (Tabla 7.1; Fig. 7.1c). Según estos resultados H2 no puede ser rechazada, al menos para el período ontogénico extendido desde la infancia a la etapa juvenil, pero es rechazada para etapas posteriores.

Los PFR proporcionan dos tipos de evidencia. En primer lugar, el desplazamiento de los individuos mayores a través de una escala común expresa que el EBC se incrementa durante la ontogenia afectando a la mayoría de las regiones de la bóveda. En los adultos, las clases modales del espesor presentan valores más altos que los individuos más jóvenes (Fig. 7.2). En segundo lugar, el cambio en la forma de los PFR (Fig. 7.2) -con un aplanamiento hacia los grupos más tardíos- indicaría un aumento de la variación dentro de los individuos; los valores del EBC se distribuyen en los individuos adultos a través de un rango de clases más amplio que en los grupos más jóvenes. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela debido a que los cambios en los CV no expresaron esta tendencia en la variación interna (Fig. 7.3). Esto sugiere que la variación escalada a la media sigue siendo muy similar a través de la ontogenia. Los mapas topográficos sugieren que la variación intraindividual del espesor entre las regiones de bóveda aumenta durante la ontogenia (Fig. 7.5). Los adolescentes y adultos (Fig. 7.5d, e) tienen un mapa topográfico con más heterogeneidad de colores que los grupos más jóvenes (Fig. 7.5a, b, c) dado que más clases de espesor de la escala común están representados. Según estos resultados H3a no se puede rechazar.

Sin embargo, el patrón de disposición del espesor es similar entre individuos de diferentes etapas etarias (Fig. 7.4). Entonces, H3b se rechaza. Las principales características del patrón de EBC,

centrándose en adultos (Fig. 7.4e), se puede describir como: 1) a lo largo de la línea media, mayor espesor detectado en la región glabelar superior y en el frontal posterior cerca de la sutura coronal, a ambos lados de la sutura sagital en el parietal posterior, y a lo largo de la línea media del occipital. Este patrón se detecta claramente desde la infancia; sin embargo, los infantes muestran las regiones más finas alrededor de las suturas y las fontanelas abiertas; 2) las paredes laterales son, en general, más delgadas que la línea media.

CAPÍTULO 8



CAMBIOS DE TAMAÑO Y FORMA DEL NEUROCRÁNEO

IMAGEN: Procedimiento para segmentación del cráneo humano en el programa AVIZO.

8.1 Objetivos e hipótesis

En este capítulo se analizaron los cambios morfológicos durante la ontogenia postnatal de las regiones sagital y lateral. A partir de los antecedentes presentados en el capítulo 3 sobre las variaciones ontogénicas del neurocráneo y los factores potencialmente implicados en generar estos cambios, se plantean a continuación una serie de hipótesis y expectativas:

1) La trayectoria ontogénica de cambio en tamaño y forma de la región sagital del neurocráneo ha sido previamente explorada y estaría asociada con el desarrollo del encéfalo (Bastir et al., 2006). Sin embargo, aún no ha sido extensamente evaluado si la región lateral del neurocráneo varía independientemente de la sagital. En el capítulo 7 se observó que las regiones sagital y lateral presentan diferentes configuraciones del espesor óseo: los mayores espesores se localizaron en la región sagital mientras que los laterales presentaron una configuración compleja y de menor espesor. Es factible además que la variación de los rasgos laterales del neurocráneo responda a diferentes demandas funcionales ya que los músculos y las estructuras óseas relacionadas con la masticación podrían ser factores importantes influenciando la morfología del neurocráneo además del encéfalo y esto afectaría a las trayectorias ontogénicas.

Hipótesis 1 (H1): Las regiones sagital y lateral del neurocráneo se comportan como módulos del desarrollo independientes mostrando una disociación espacio-temporal

Es esperable que ambas regiones difieran en la edad en que alcanzan la morfología adulta. En particular, se prevé que las estructuras laterales alcanzarán la morfología adulta más tardíamente que las estructuras sagitales por su asociación directa con matrices funcionales con un desarrollo más tardío (Bastir y Rosas, 2005; Bastir et al., 2006; Neaux et al., 2013).

De la misma manera, si intervienen diferentes factores, se espera que ambas regiones muestren variación en diversas direcciones espaciales, es decir, que el patrón de cambio en forma no esté coordinado.

2) La bóveda y la base del cráneo son dos módulos de menor jerarquía dentro del neurocráneo (Martínez-Abadías et al., 2012; Barbeito-Andrés et al., 2015). La bóveda se ha postulado como una estructura con una alta integración en los seres humanos, principalmente porque sus cambios morfológicos han sido asociados a la influencia de un único factor, el crecimiento del cerebro (Barbeito-Andrés et al., 2012; Anzelmo et al., 2013). La base del cráneo por el contrario tendría variaciones que serían el resultado de la influencia de múltiples factores lo que generaría una menor covariación entre los rasgos morfológicos. Así es que se ha demostrado que las tres fosas se comportan como módulos independientes (Bruner et al., 2004). De la misma forma, las estructuras sagitales y laterales diferirían en sus trayectorias ontogénicas debido a una mayor asociación de las primeras con componentes cerebrales, y de las segundas con músculos y partes óseas relacionados con la masticación (Bastir y Rosas, 2005; Bastir et al., 2006).

Hipótesis 2 (H2): La integración ontogénica entre las regiones sagital y lateral es diferente en la bóveda y en la base del cráneo

La integración entre las regiones se estimó a través de la comparación de las trayectorias ontogénicas. Es esperable que en la bóveda craneana las trayectorias de tamaño y forma de las regiones sean semejantes, con cambios principalmente significativos en los seis primeros años de vida, en coincidencia con las principales modificaciones del cerebro. En la base del cráneo por el contrario se esperan trayectorias morfológicas divergentes.

3) Una importante proporción de la variación en la forma adulta

es debido a diferencias en el tamaño, es decir, a variación alométrica. En comparaciones filogenéticas muchas de las diferencias en la forma del neurocráneo entre especies homínidas se han atribuido a modificaciones en el tamaño cerebral (Bruner et al., 2003; Lieberman 2011; Martínez Abadías et al., 2012). De igual manera, la expansión cerebral durante la ontogenia podría explicar una significativa parte de los cambios de la forma que sufren las estructuras óseas que lo rodean (Bastir et al., 2006; Neubauer et al., 2009; Barbeito et al., 2015). La variación alométrica de la forma del neurocráneo durante la ontogenia ha sido escasamente evaluada (Neubauer et al., 2009). Consecuentemente, se evaluó la influencia del incremento del tamaño del encéfalo, medido a partir del VE, sobre los cambios de la forma del neurocráneo durante la ontogenia.

Hipótesis 3 (H3): El cambio en forma del neurocráneo depende de las variaciones ontogénicas del VE. Esta hipótesis se puso a prueba en:

H3a) Región sagital de la bóveda

H3b) Región sagital de la base

H3c) Región lateral de la bóveda

H3d) Región lateral de la base

Por los argumentos previamente expuestos en el planteo de H1 y H2, es esperable que no se rechace H3a, b, c y sí se rechace H3d.

4) Otra variable relacionada al tamaño es el espesor óseo, pudiendo ser un importante factor que influya sobre las variaciones de la forma de los huesos, principalmente, de su superficie externa (Bookstein et al., 1999; Balzeau et al., 2011). En el capítulo 7 se demostró que el PE de la bóveda se incrementa significativamente durante la ontogenia postnatal. En este capítulo se evaluará la influencia que este incremento del espesor tiene sobre los cambios de la forma de los huesos de la bóveda.

Hipótesis 4 (H4): El cambio en forma de la bóveda depende de las variaciones ontogénicas del PE. Esta hipótesis se puso a

prueba en:

H4a) Región sagital de la bóveda

H4b) Región lateral de la bóveda

Los resultados obtenidos en el capítulo 7 demostraron que la variación en el espesor entre diferentes regiones de la bóveda aumenta durante la ontogenia. También se demostró que la región sagital presenta un mayor espesor que los laterales, un patrón que se detecta al menos desde la niñez. Esta diferencia, generada durante la ontogenia postnatal, puede ser causadas por variaciones en las trayectorias de incremento del espesor entre las regiones. Debido a estas variaciones en el espesor entre las estructuras sagitales y laterales, es esperable que el grado de asociación del PE y la forma varíe entre las regiones.

5) Trabajos previos han sugerido que las variaciones morfológicas de la superficie interna del neurocráneo son un reflejo de las variaciones del encéfalo debido a la conexión directa que mantienen a través de las membranas meníngeas (Moss y Young, 1960; Neubauer et al., 2009; Ventrice, 2011). Sobre el ectocráneo, sin embargo, también se insertan diferentes músculos que podrían generar modificaciones de la superficie externa sin alterar la superficie interna (Herring, 1993). Moss y Young (1960) propusieron que ambas superficies del neurocráneo podrían funcionar como componentes funcionales independientes debido a su asociación a diferentes matrices funcionales. Sin embargo, no fue probado empíricamente. Es esperable, entonces, que el ectocráneo y el endocráneo se comporten como módulos del desarrollo independientes.

Hipótesis 5 (H5): Las superficies interna y externa del neurocráneo se comportan como módulos del desarrollo

independientes. Esta hipótesis se puso a prueba en:

H5a) Región sagital de la bóveda

H5b) Región sagital de la base

H5c) Región lateral de la bóveda

H5d) Región lateral de la base

Es esperable que la covariación entre los cambios ontogénicos de ambas superficies sea menor en la región lateral que en la sagital, y menor aún en la base que en la bóveda.

6) Debido a que ha sido demostrado que las variaciones morfológicas de las principales matrices funcionales asociadas al neurocráneo, que son el encéfalo y los músculos difieren entre los sexos durante la ontogenia (Raadsheer et al., 1996; Lenroot y Giedd, 2006; Ventrice, 2011), es esperable que las trayectorias de las regiones sagital y lateral muestren diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Hipótesis 6 (H6): Las trayectorias ontogénicas del neurocráneo difieren entre hombres y mujeres. Esta hipótesis se puso a prueba en:

H6a) Región sagital de la bóveda

H6b) Región sagital de la base

H6c) Región lateral de la bóveda

H6d) Región lateral de la base

8.2 Métodos

Para probar las hipótesis, una serie de *landmarks* y *semilandmarks* fueron relevados sobre las regiones sagital y lateral de ambas superficies de la bóveda y la base. Una descripción detallada se encuentra en el capítulo 6. Las coordenadas obtenidas para cada uno de los puntos relevados fueron analizadas por herramientas de la morfometría geométrica (ver Capítulo 6).

Para probar H1 se realizó un AGP, separado para las regiones sagital y lateral, con las coordenadas de todos los *landmarks* y *semilandmarks*. Del AGP se obtuvo una variable estimadora del tamaño de cada región, el CS, independiente de variables indicadoras de la forma, las coordenadas Procrustes.

Los cambios ontogénicos de cada región fueron evaluados mediante un ajuste por *smoothing spline* con la edad como variable independiente. Para analizar tamaño, el CS se utilizó como variable dependiente. Para evaluar forma, en primer lugar con las coordenadas Procrustes se realizó un ACP. Posteriormente, por un análisis de correlación se detectaron Cps que resumieron variación en forma ontogénica. Estos Cps fueron utilizados como variables dependientes en el ajuste *smoothing spline*. También se representó gráficamente la distribución de los individuos según su CS y su puntaje para los Cps. La visualización de la variación en forma hacia la adultez fue mostrada como cambios en la posición relativa de los *landmarks* y *semilandmarks* a través de deformaciones *wireframe*.

Para probar H2 se realizó un AGP separadamente para la bóveda y la base de cada región y se realizaron los siguientes análisis.

1a) Análisis de regresión lineal, con el CS como variable dependiente y la edad como variable independiente, entre grupos ontogénicos contiguos.

1b) Análisis de Kruskal-Wallis del CS para cada uno de los grupos ontogénicos subadultos respecto del adulto.

1c) ACP con las coordenadas Procrustes.

1d) Cálculo de un coeficiente de correlación de los Cps respecto de la edad transformada en logaritmo.

1e) Gráficos de distribución de los individuos según su puntaje para los Cps que estuvieron correlacionados con la edad. La visualización de la variación en forma hacia la adultez fue mostrada como cambios en la posición relativa de los *landmarks* y *semilandmarks* a través de deformaciones *wireframe*.

1f) Análisis de regresión lineal, con los puntajes de los Cps -que se

asociaron significativamente con la edad según el análisis (1e)- como variable dependiente y la edad como variable independiente, entre grupos ontogénicos contiguos.

1g) Análisis de Kruskal-Wallis de los puntajes de los Cps correlacionados con la edad de cada grupo subadulto respecto del adulto.

Para evaluar H3 se repitieron los análisis f-g, en este caso usando los puntajes de los Cps asociados significativamente con la edad como variable dependiente, y el EV como variable independiente. El mismo procedimiento fue seguido para probar H4 aunque en este caso se utilizó el PE como variable independiente y el CS y los Cps de las regiones sagital y lateral sólo de la bóveda.

Para probar H5, con las coordenadas Procrustes de las superficies internas y externas de la bóveda y base de cada región se hizo un Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales PLS a fin de evaluar la covariación entre los cambios ontogénicos de la forma del endocráneo y ectocráneo. Uno de los bloques de variables estuvo conformado por las coordenadas Procrustes de la superficie externa, y el otro bloque por los de la superficie interna. También se realizaron gráficos de distribución de los individuos según su puntaje para los PLS -ejes de covariación-. La visualización de la covariación morfológica fue mostrada como cambios en la posición relativa de los *landmarks* y *semilandmarks* a través de deformaciones *wireframe* desde la forma media hacia los puntajes de los individuos de mayor edad, en el caso de los PLS que mostraron una diferenciación por grupos de edad, y hacia el extremo positivo en el caso de aquellos que no lo hicieron. También se calculó el coeficiente R_v dentro de cada grupo ontogénico a fin de detectar variaciones en el grado de covariación entre superficies.

Para probar H6 se realizó un análisis de regresión, con el CS y los puntajes de los Cps - correlacionados significativamente con la edad- como variable dependiente, la edad como variable independiente, y el sexo como variable de agrupamiento. El análisis se realizó independientemente para los períodos comprendidos entre

grupos ontogénicos contiguos.

8.3 Resultados

Variaciones ontogénicas de las regiones sagital y lateral del neurocráneo

Cambios ontogénicos del tamaño: En la figura 8.1 se muestra la distribución de los individuos para los cambios en tamaño de las regiones sagital (a) y lateral (b) con el aumento de la edad así como el ajuste *smoothing spline*. Se produce un aumento importante en ambas regiones durante los dos primeros años de vida, con una disminución de la variación durante la niñez. En la región sagital el tamaño continúa incrementándose durante la etapa juvenil aunque no lo hace de manera importante en los grupos ontogénicos posteriores (Fig. 8.1a). Contrariamente, en la región lateral, en los jóvenes se visualiza una estabilización en el crecimiento aunque se detecta un nuevo incremento en los grupos más tardíos (Fig. 8.1b). El coeficiente R^2 indicó una fuerte asociación entre ambas variables en las dos regiones, aunque la misma fue mayor sobre la región sagital que en la lateral.

Cambios ontogénicos de la forma: Los tres primeros Cps resumieron el 54,245% y el 45,469% de la variación en forma en las regiones sagital y lateral, respectivamente. La variación explicada por cada Cp individual fue semejante en ambas regiones (Tabla 8.1). El Cp1 fue el único eje en ambas regiones con una correlación con la edad por encima de 0,5 siendo esta asociación altamente significativa (Tabla 8.1).

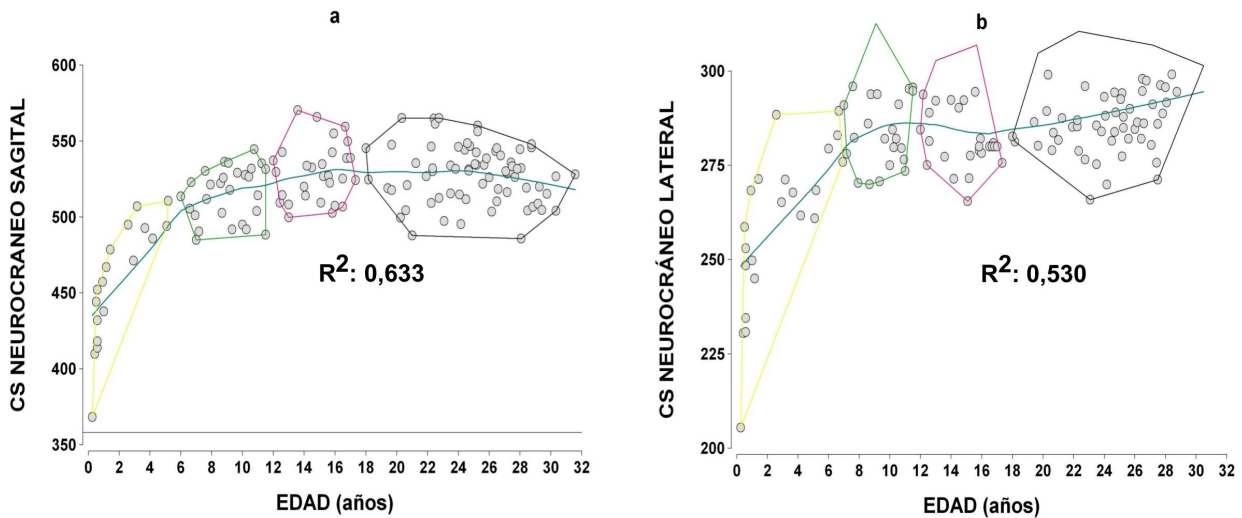


Fig. 8.1 Distribución de los individuos según el *Centroid Size* (CS) del neurocráneo sagital (a) y lateral (b) versus la edad. La línea verde oscura indica el ajuste por *smoothing spline* con $\lambda=1000$. R^2 : Coeficiente de determinación del ajuste. Contornos, amarillo: infantes-niños, verde claro: jóvenes, rosa: adolescentes, negro: adultos.

La visualización de las deformaciones wireframe hacia la adultez indica que el neurocráneo sagital se incrementa en longitud mientras que disminuye su altura durante la ontogenia. El ángulo entre las paredes superior e inferior de la escama del frontal del mismo hueso se agudiza al igual que aquella entre las porciones escamosa y nucal del hueso occipital, el parietal pierde la forma globular de la infancia y se hace más plano, los huesos se incrementan en espesor, y la porción de la base anterior al foramen magnum y hasta el tuberculum sellae se desplaza hacia abajo (Fig. 8.2a). El análisis de la región lateral de la bóveda también muestra que disminuye la forma globular característica de los individuos de menor edad con las paredes del parietal volviéndose más planas e incrementando el espesor óseo (Fig. 8.2c). La fosa media de la base del cráneo a su vez aumenta en longitud y ancho (Fig. 8.2c). Se aprecia que estos cambios de la forma son pronunciados en la infancia y la niñez (Fig. 8.2a, c). Los mismos continúan en la etapa juvenil, e incluso, en momentos más tardíos como la adolescencia (Fig. 8.2a, c). El coeficiente R^2 fue alto en ambas regiones aunque ligeramente mayor en la región lateral que en la sagital.

Tabla 8.1 Variación explicada por los Componentes Principales (Cps) del neurocráneo y correlación respecto del logaritmo de la edad

Cp	SAGITAL		LATERAL	
	% de Variación	r	% de Variación	r
Cp1	25,139	0,694**	23,644	0,782 **
Cp2	18,453	-0,079	12,640	0,311**
Cp3	10,653	0,294**	9,185	0,033

r Coeficiente de correlación de Pearson

** $p < 0,01$

Otros Cps también resumieron variación ontogénica (Cp3 sagital y Cp2 lateral) aunque la asociación con la edad fue menor (Tabla 8.1). El Cp3 sagital indica cambios principalmente sobre la región del occipital, con una proyección hacia atrás de la escama de dicho hueso y la adquisición de una posición horizontal del plano nuczal hacia la adultez (Fig. 8.2b). El Cp2 de la región lateral muestra también en este caso un incremento del espesor de los huesos de la bóveda así como un importante desplazamiento del bregma y endobregma (Fig. 8.2d). En la base se aprecia un incremento del ancho de la fosa media por un desplazamiento del cigomático posterior, del parietomastoideo y del punto interno sobre la base de la pirámide petrosa (Fig. 8.2c).

La distribución de los puntajes individuales y el ajuste *smoothing spline* muestra que los cambios resumidos por el Cp3 de la región sagital se producen principalmente entre la infancia, niñez y juventud (Fig. 8.2b). En el caso de la región lateral, sin embargo, las variaciones del Cp2 se detectan principalmente durante la etapa juvenil (Fig. 8.2d).

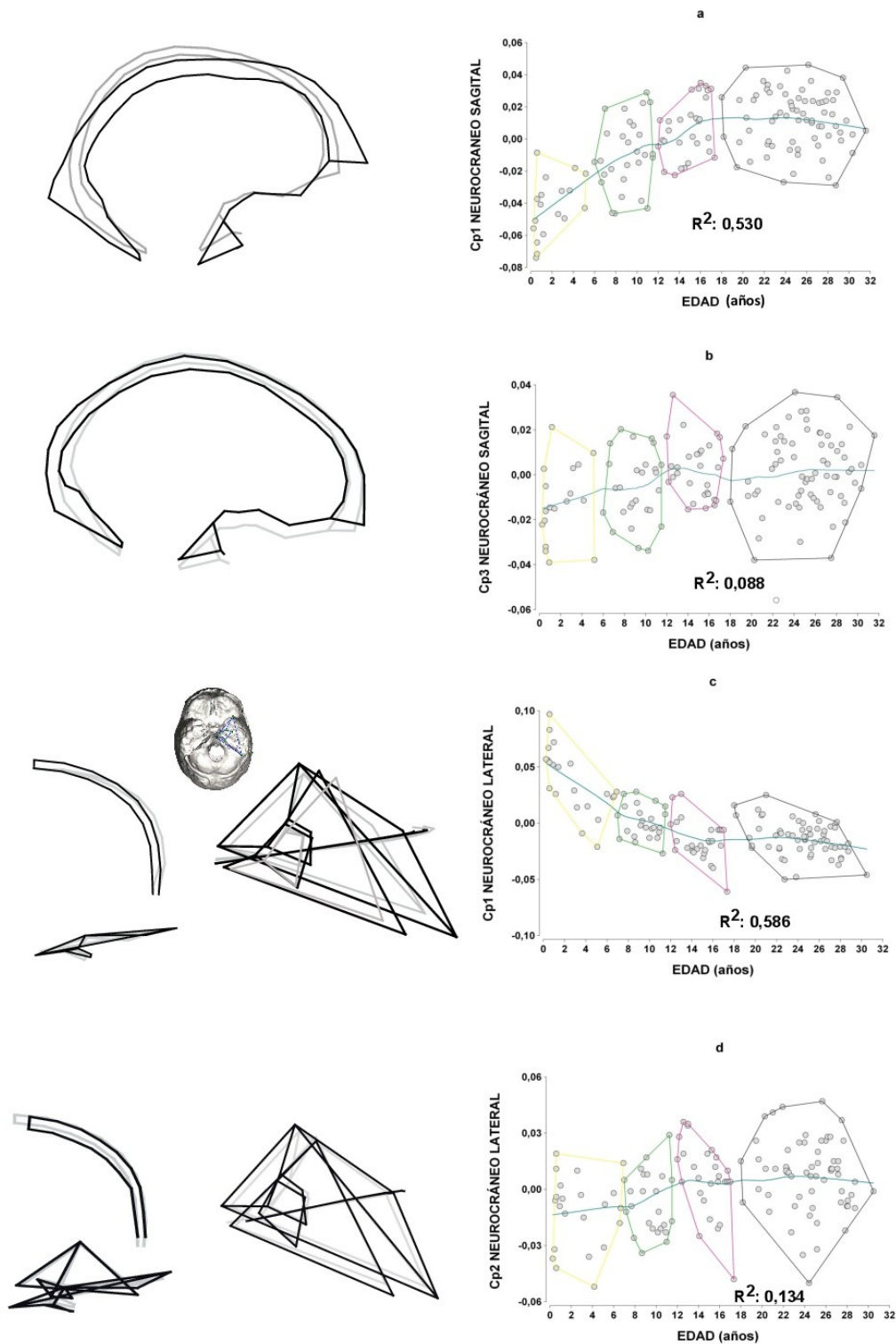


Fig. 8.2 Distribución de los individuos para los Componentes Principales (Cps) del neurocráneo sagital (a, b) y lateral (c, d) que se correlacionaron con la edad. La línea verde oscura indica el ajuste por *smoothing spline* con $\lambda=1000$. R^2 : Coeficiente de determinación del ajuste. Contornos, amarillo:infantes-niños, verde claro:jóvenes, rosa:adolescentes, negro:adultos. A la izquierda se muestran las deformaciones *wireframe* desde la forma promedio (gris) hacia los individuos adultos (negro). Para la región lateral se muestran las deformaciones en vista coronal (izquierda) y en vista superior (derecha).

Variaciones ontogénicas de la bóveda

Cambios ontogénicos del tamaño: La distribución de los individuos para los cambios en tamaño con la edad indica un importante aumento durante la infancia y la niñez en ambas regiones (Fig. 8.3a, b). En la región sagital el incremento de tamaño es menor durante la juventud, y no se detectan cambios importantes durante la adolescencia y la adultez (Fig. 8.3a). En la región lateral sin embargo no habría un crecimiento importante después de los 6 años de edad (Fig. 8.3b). El análisis de regresión indicó cambios significativos desde la infancia hasta la adolescencia en la región sagital y entre la infancia y la juventud en la lateral (Fig. 8.3a, b). En esta última región también se detectó un cambio significativo entre adolescentes y adultos, aunque la bondad de ajuste del modelo de regresión fue muy baja (Fig. 8.3b).

El análisis de Kruskal-Wallis mostró resultados semejantes, con diferencias muy significativas de los infantes, niños y jóvenes de entre 6 y 7 años y entre 10 y 11 años respecto del adulto en la región sagital (Tabla 8.2). En la región lateral la maduración en el tamaño se alcanzaría más tempranamente, durante los primeros 6 años de vida (Tabla 8.2).

En la figura 8.3 también se muestran las trayectorias de crecimiento para hombres y mujeres separadamente. Para las estructuras sagitales los hombres mostraron crecimiento hasta momentos más tardíos de la ontogenia, incluso hasta el período extendido entre la etapa juvenil y adolescente; las mujeres, sin embargo, cambiaron significativamente durante la infancia y la niñez (Fig. 8.3a). El análisis de regresión con el sexo como variable categórica indicó que las pendientes de cambio difieren significativamente entre los sexos desde la infancia hasta la adolescencia (Fig. 8.3a). Las ordenadas al origen se vuelven muy significativas desde la etapa juvenil y hasta la adultez (Fig. 8.3a). En el caso de la región lateral, durante los primeros 6 años de vida, que es el principal momento de crecimiento, las pendientes no variaron

significativamente entre hombres y mujeres, aunque sí lo hicieron en el período extendido desde la adolescencia a la adultez (Fig. 8.3b).

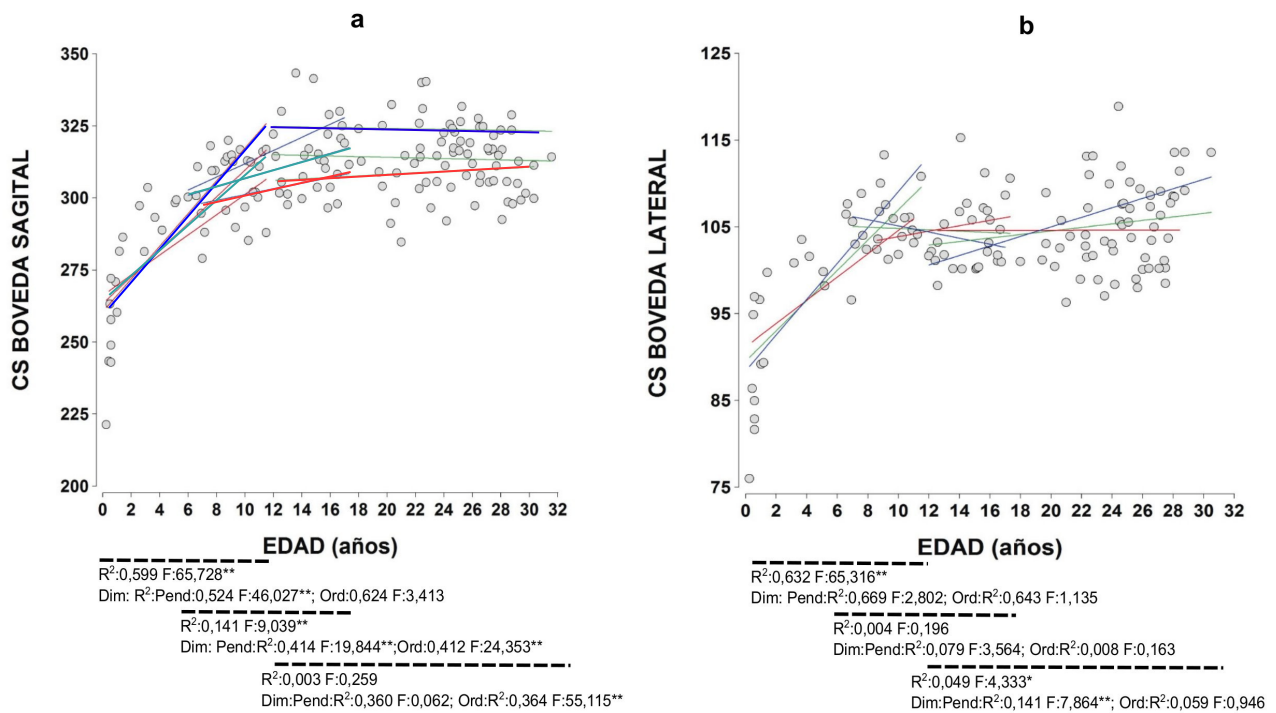


Fig. 8.3 Distribución de los individuos para el Centroid Size (CS) de la bóveda sagital (a) y lateral (b) versus la edad. Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. Rojo: mujeres, azul: hombres, verde: promedio. En el sector inferior se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión sin distinguir por sexo y de la regresión con el sexo como variable categórica para evaluar dimorfismo (Dim) para grupos contiguos (0-12 años: infantes/niños-jóvenes; 6-18 años: jóvenes-adolescentes; 12-32 años: adolescentes-adultos). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabla 8.2 Análisis de Kruskal-Wallis de los grupos subadultos respecto del adulto para el *Centroid Size* de la bóveda

Etapa ontogénica (años)	n	SAGITAL		LATERAL	
		H	p	H	p
Infancia-Niñez (0-5,99)	19	44,104	0,0001**	28,709	0,0001**
Juventud 1 (6-7,99)	8	12,076	0,0001**	0,017	0,897
Juventud 2 (8-9,99)	8	1,810	0,179	0,625	0,429
Juventud 3 (10-11,99)	9	5,875	0,015*	0,092	0,762
Adolescente 1 (12-13,99)	9	0,085	0,770	3,395	0,065
Adolescente 2 (14-15,99)	11	0,025	0,875	0,006	0,938
Adolescente 3 (16-17,99)	7	0,057	0,811	0,007	0,933

H Estadístico de Kruskal-Wallis

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

En cuanto a la relación entre los cambios del tamaño respecto del incremento del PE durante la ontogenia, la asociación fue altamente

significativa entre la infancia y la etapa juvenil en ambas regiones (Fig. 8.4a, b). En la región sagital también se detectó una asociación significativa entre los jóvenes y adolescentes aunque la bondad de ajuste del modelo de regresión fue bastante baja (Fig. 8.4a).

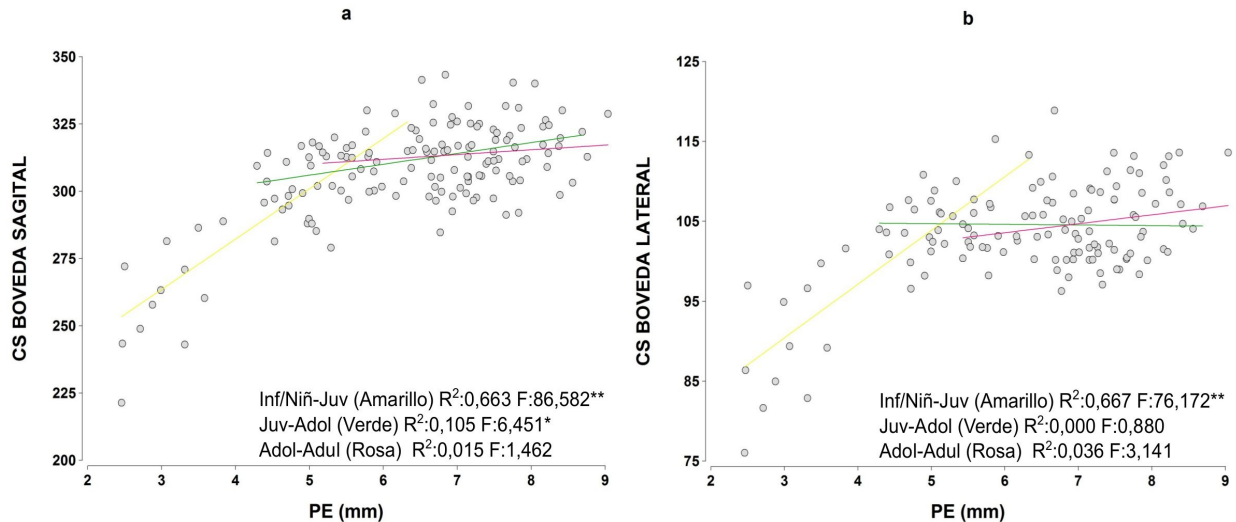


Fig. 8.4 Distribución de los individuos para el Centroid Size (CS) de la bóveda sagital (a) y lateral (b) versus el promedio de espesor (PE). Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. También se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Cambios ontogénicos de la forma: En la región sagital, de los tres primeros Cps solo el Cp1 mostró una asociación (r) muy significativa con la edad, mayor a 0,5 (Tabla 8.3). Los cambios generales de la forma indican que con el aumento de la edad la bóveda se achata y se alarga en sentido anteroposterior. Se observa una disminución en el ángulo entre las paredes anterior y superior de la escama del frontal. El parietal se achata y se alarga, mientras que la escama del occipital se acorta y se proyecta hacia atrás. También se evidencia que hacia la adultez los huesos de la bóveda tienen un aumento de su espesor (Fig. 8.5a).

En la región lateral, de los tres primeros Cps, el Cp2 fue el único eje que mostró una asociación con la edad (r) superior al 0,5 (Tabla 8.3). Este eje principalmente muestra que en los individuos de menor edad la región lateral de la bóveda se caracteriza por ser más globular en relación con el de los individuos mayores. Con el incremento de la edad, el ángulo entre las porciones superior e inferior del parietal aumenta y el mayor ancho detectado sobre este

perfil se desplaza hacia abajo (Fig. 8.5b). Los huesos también experimentan un incremento en el espesor, siendo mayor sobre la región lateral cercana a la línea media (Fig. 8.5b).

Tabla 8.3 Variación explicada por los Componentes Principales (Cps) de la bóveda y correlación respecto del logaritmo de la edad

Cp	SAGITAL		LATERAL	
	% de Variación	r	% de Variación	r
Cp1	31,009	0,686**	29,462	0,445**
Cp2	28,076	0,115*	23,42	0,671**
Cp3	13,358	0,127	9,85	-0,052

r Coeficiente de correlación de Pearson

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

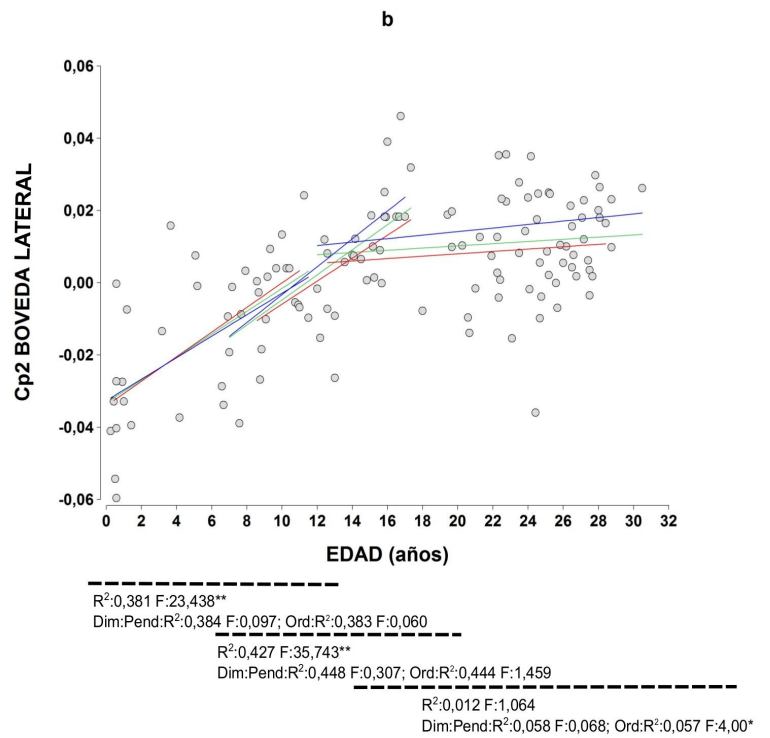
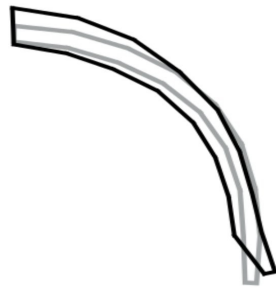
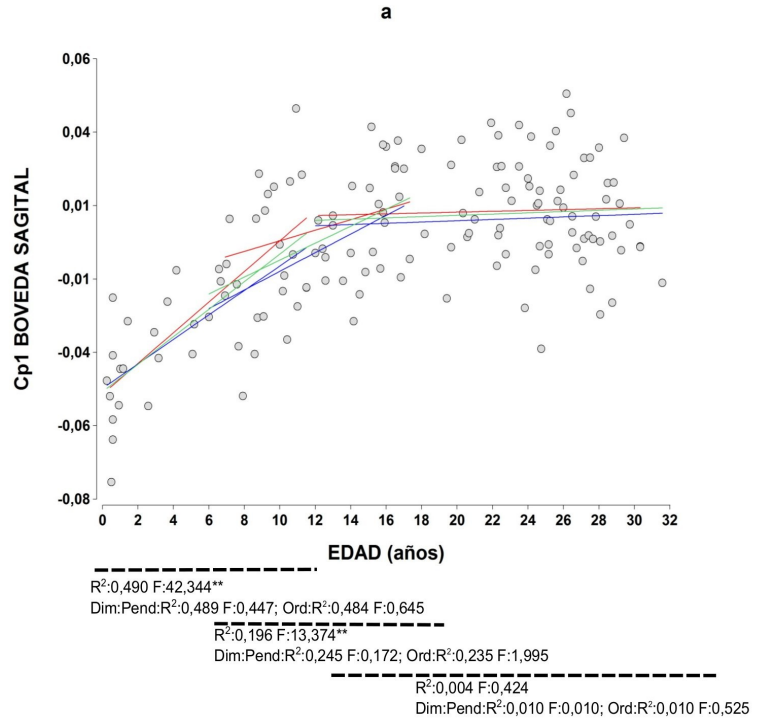


Fig. 8.5 Distribución de los individuos para los Componentes Principales (CS) de la bóveda sagital (a) y lateral (b) correlacionados con la edad. Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. Rojo: mujeres, azul: hombres, verde: promedio. En el sector inferior se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión sin distinguir por sexo y de la regresión con el sexo como variable categórica para evaluar dimorfismo (Dim) para grupos contiguos (0-12 años: infantes/niños-jóvenes; 6-18 años: jóvenes-adolescentes; 12-32 años: adolescentes-adultos). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

La distribución de los puntajes de los individuos para el Cp1 de la región sagital y el Cp2 de la región lateral indica que la forma de la bóveda cambia principalmente entre la infancia y la niñez, con menores variaciones en la etapa juvenil (Fig. 8.5a, b). Se detectaron pendientes de cambio significativas en el período entre la infancia y la juventud y entre jóvenes y adolescentes en ambos ejes (Fig. 8.5a, b). El análisis de Kruskal-Wallis indicó sin embargo que mientras la forma de las estructuras sagitales madura entre los 6 y los 7 años, en la región lateral lo hace en la adolescencia temprana (12-13 años) (Tabla 8.4).

Las pendientes de cambio no mostraron diferencias significativas entre los sexos (Fig. 8.5a, b). Solo se detectó una variación significativa en la ordenada al origen de la trayectoria extendida desde adolescentes a adultos en la región lateral con un valor de R^2 sin embargo muy bajo (Fig. 8.5b).

Tabla 8.4 Análisis de Kruskal-Wallis de los grupos subadultos respecto del adulto para los Componentes principales de la bóveda

Etapa ontogénica (años)	n	SAGITAL		LATERAL	
		H	p	H	p
Infancia-Niñez (0-5,99)	19	48,054	0,000**	29,368	0,000**
Juventud 1 (6-7,99)	8	10,18	0,00**	21,738	0,000**
Juventud 2 (8-9,99)	8	3,788	0,052	12,855	0,000**
Juventud 3 (10-11,99)	9	3,246	0,072	4,458	0,035*
Adolescente 1 (12-13,99)	9	2,865	0,091	10,715	0,001**
Adolescente 2 (14-15,99)	11	0,802	0,370	0,01	0,922
Adolescente 3 (16-17,99)	7	0,685	0,408	3,108	0,065

H Estadístico de Kruskal-Wallis

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

En la figura 8.6 se muestran los desplazamientos de los *landmarks* y *semilandmarks* de la configuración media entre grupos ontogénicos sucesivos. En la región sagital (Fig. 8.6) los cambios más tardíos, que se detectan en la etapa juvenil (Tabla 8.4; Fig. 8.5a), implican principalmente una proyección hacia delante de la porción más anterior de la superficie externa del frontal, el parietal se achata

principalmente en su porción posterior, y la escama del occipital se acorta. Los huesos continúan incrementando su espesor. En la región lateral (Fig. 8.6), después de los 6 años, se observa un incremento del espesor óseo así como una continuación del incremento del ancho de la bóveda indicada por un desplazamiento de los *semilandmarks* más inferiores.

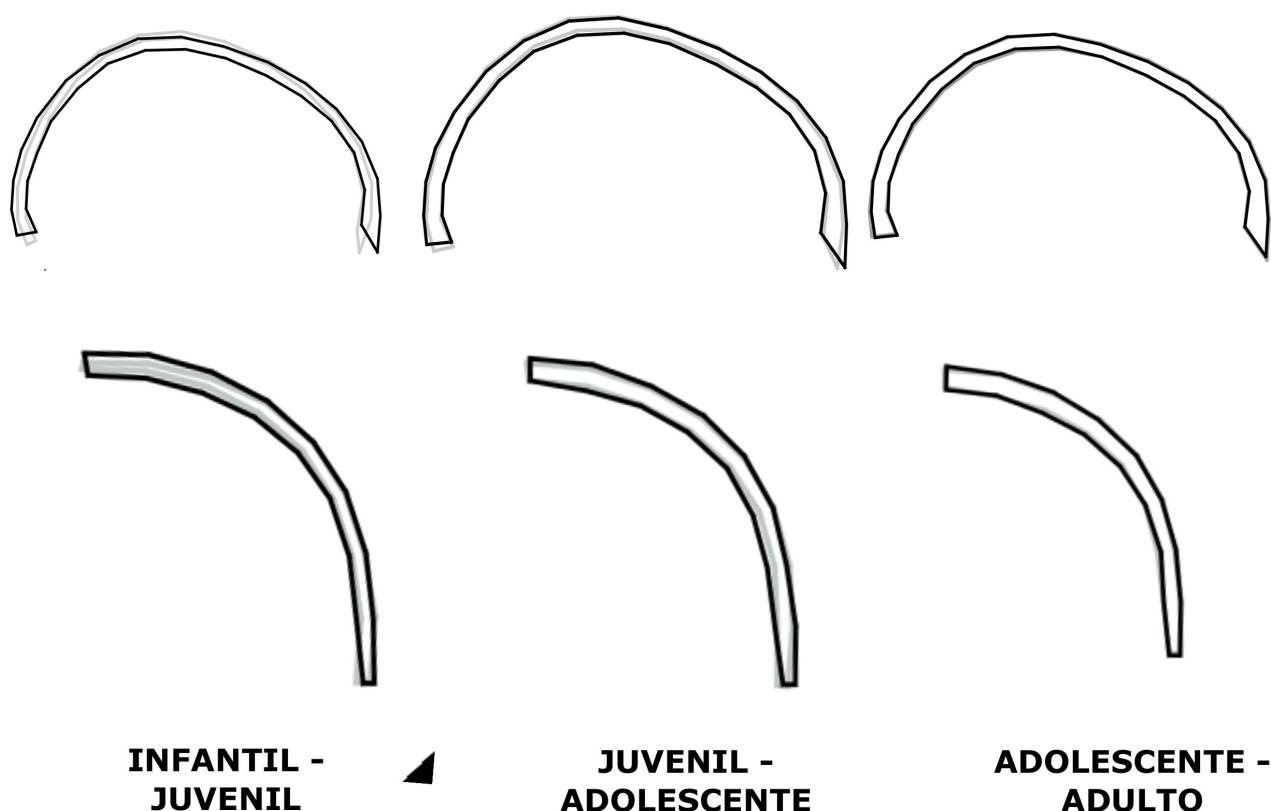


Fig. 8.6 Deformación *wireframe* entre etapas ontogénicas sucesivas para la región sagital (arriba) y lateral (abajo) de la bóveda. Con gris se muestran los grupos ontogénicos menores y con negro los grupos ontogénicos mayores.

En cuanto a la variación alométrica de la forma, los cambios más tempranos, entre la infancia y la juventud, se asociaron muy significativamente con el incremento del VE (Fig. 8.7 a, b). Las variaciones en el VE explicaron algo más que el 20% de la variación en la forma en este momento de la ontogenia en ambas regiones. El espesor óseo también se asoció significativamente con los cambios de la forma durante la ontogenia, aunque explicó una mayor proporción de la variación desde la infancia hasta la juventud cercana al 36% en la sagital y al 42% en la región lateral (Fig. 8.8 a, b). Entre juveniles y adolescentes la asociación al PE fue muy significativa en

ambas regiones, con valores de R^2 menores a los detectados en el período entre infantiles y juveniles (0,151 y 0,312 en las regiones sagital y lateral respectivamente). Entre adolescentes y adultos hubo una asociación solo significativa con un valor de R^2 bajo en ambas regiones (0,044 en la región sagital y 0,064 en la región lateral) (Fig. 8.8 a, b).

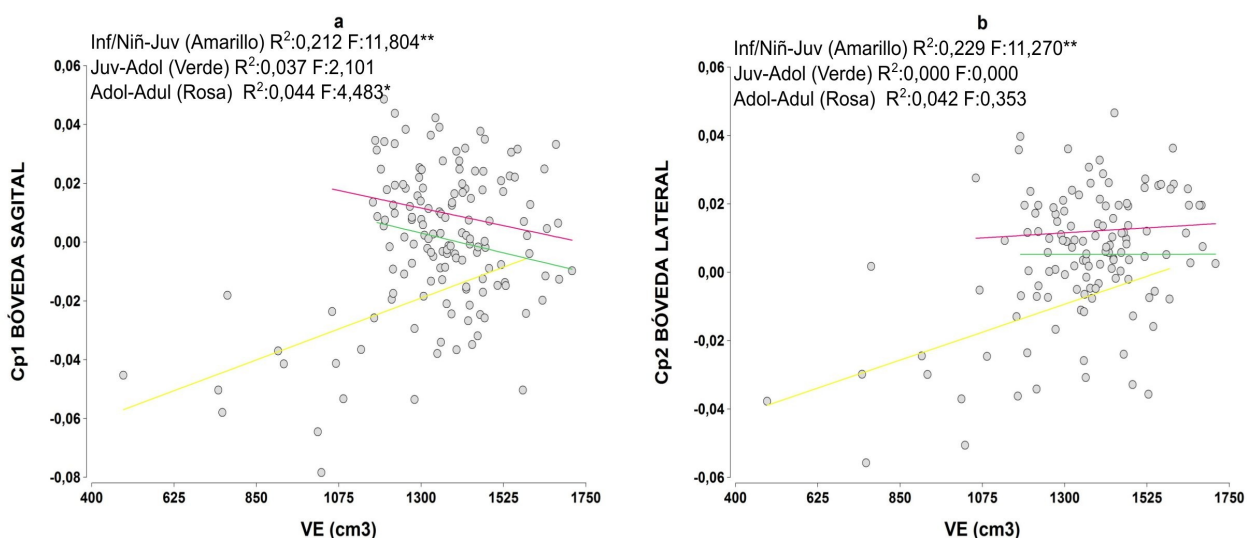


Fig. 8.7 Distribución de los individuos para los Componentes Principales (Cps) de la bóveda versus el volumen endocraneano (VE). Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. También se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

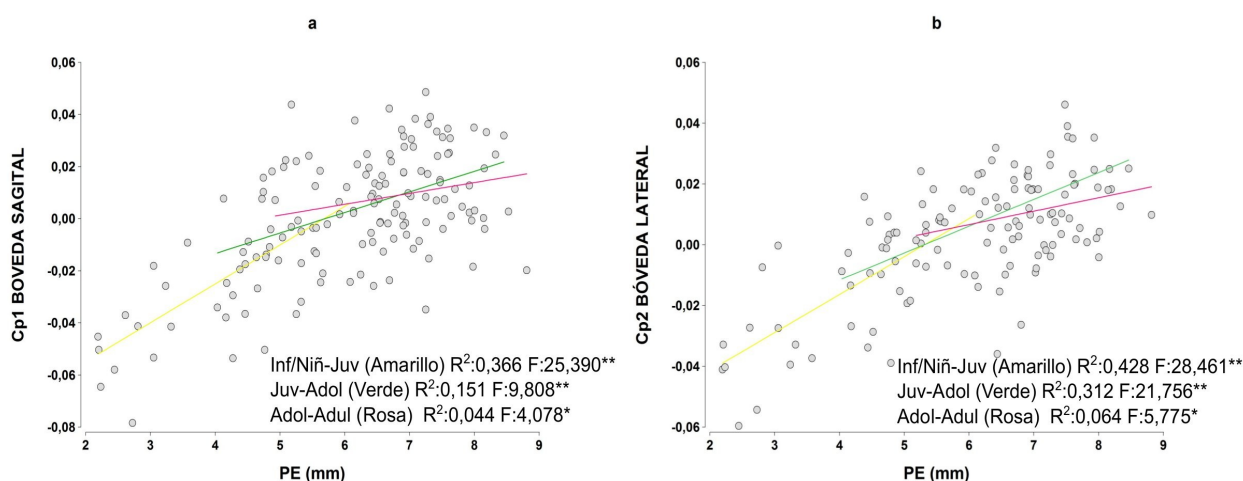


Fig. 8.8 Distribución de los individuos para los Componentes Principales (Cps) de la bóveda sagital (a) y lateral (b) versus el promedio de espesor (PE). Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. También se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

El análisis de Mínimos Cuadrados Parciales demostró que la covariación entre las superficies es muy alta, con coeficiente R_v de

0,853 y 0,8001 en las regiones sagital y lateral, respectivamente. Sin embargo, entre regiones se detectaron algunas diferencias. En la sagital los dos primeros ejes (PLS 1 y 2) explicaron casi el 90% de la asociación entre rasgos y de forma semejante (PLS1=44,710% y PLS2=42,315%). Los puntajes de los individuos además mostraron una diferenciación por grupos de edad (Fig. 8.9a, c) lo que indicaría que ambos ejes resumen covariación de la forma que dependería de factores del desarrollo. El primer eje resumió variación particular de cada hueso a lo largo de la ontogenia, como la proyección hacia adelante del frontal, la disminución de la forma globular del parietal el cual se hace más plano principalmente por cambios en su porción posterior, o la disminución en la longitud de la escama del occipital (Fig. 8.9a). El segundo eje sin embargo resumió cambios más generales de la forma de la bóveda con el incremento de la edad, como el aumento en la longitud y la reducción en la altura (Fig. 8.9c). En la región lateral el PLS 1 explicó el 67,868% de la covariación, mientras que el PLS 2 el 20,286%. A diferencia de lo detectado sobre la región sagital, en este caso el primer eje no mostró una diferenciación por grupos de edad mientras que sí lo hizo el segundo eje (Fig. 8.9 b, d). Este segundo eje indicó que los principales rasgos de covariación entre las superficies son debidos a una pérdida de globularidad de la bóveda y a un desplazamiento hacia abajo de la región en la que se detecta el mayor ancho (Fig. 8.9d).

El análisis de covariación por grupos ontogénicos indicó una alta y significativa correlación en todos los grupos. Los valores de R_v en la región sagital fueron en infantes-niños de 0,945, en jóvenes de 0,922, y en adolescentes de 0,9001. En la región lateral fueron en infantes-niños de 0,952, en jóvenes de 0,947, y en adolescentes de 0,925. Solo se detectó una disminución de este coeficiente durante la adultez, tanto en la región sagital (R_v adulto:0,760) como en la lateral (R_v adulto:0,700).

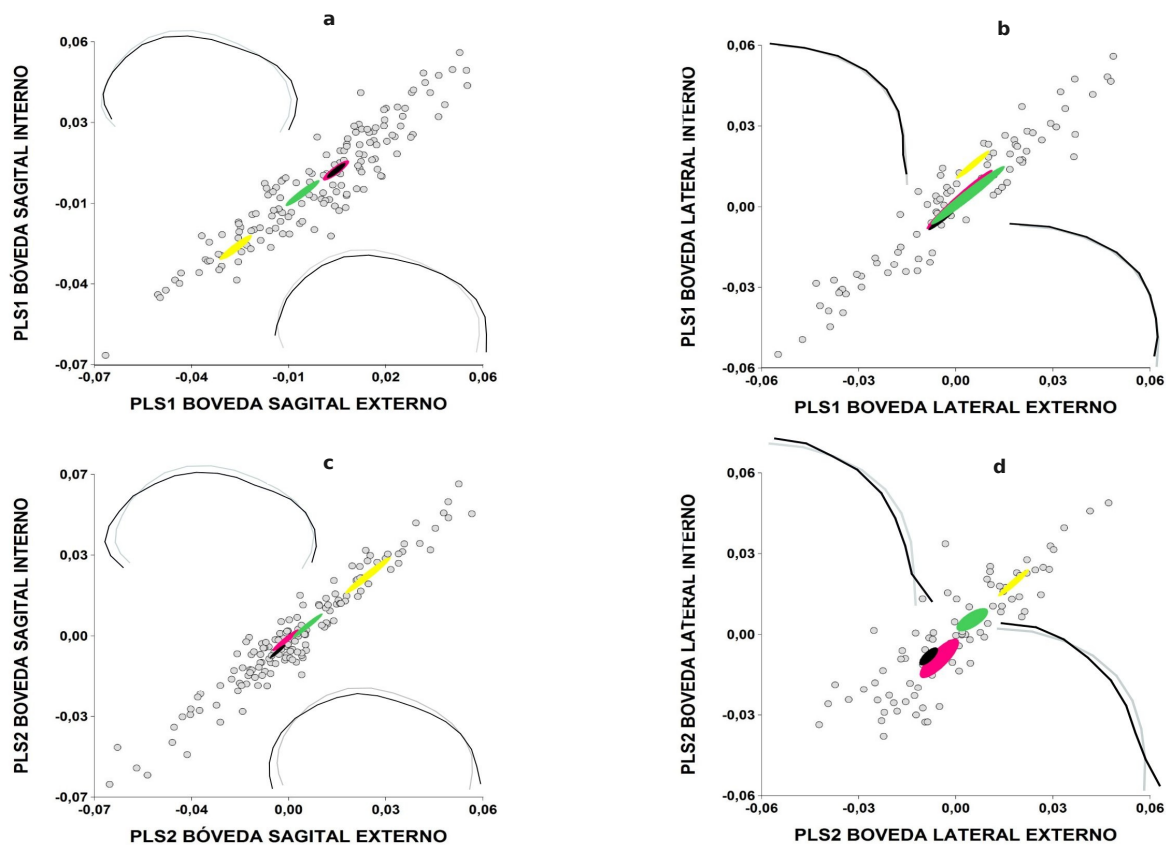


Fig. 8.9 Distribución de los individuos para el primero y segundo Partial Least Square (PLS) de la bóveda. Los círculos representan las elipses de confianza (25%) para cada grupo ontogénico. Amarillo: infantes-niños, verde claro: jóvenes, rosa: adolescentes, negro: adultos. Las deformaciones *wireframe* representan los cambios de la forma promedio (gris) hacia la adultez (negro). En el caso de los PLS que no resumen covariación ontogénica se representan de la forma promedio (gris) hacia los extremos positivos (negro).

Variaciones ontogénicas de la base

Cambios ontogénicos del tamaño: La figura 8.10 muestra que la trayectoria ontogénica del tamaño en ambas regiones es no lineal, con un incremento pronunciado en los dos primeros años de vida. Durante la niñez y la juventud las tasas de cambio son menores (Fig. 8.10a, b). Desde la adolescencia no se detecta un aumento importante (Fig. 8.10a, b). El análisis de regresión entre grupos ontogénicos contiguos indicó cambios muy significativos desde la infancia hasta la adolescencia en ambas regiones (Fig. 8.10a, b). En la región lateral también se detectó un cambio significativo entre adolescentes y adultos, aunque la bondad de ajuste del modelo de regresión fue muy baja (Fig. 8.10b). El análisis de Kruskal-Wallis

indicó resultados semejantes, con diferencias muy significativas respecto del tamaño adulto hasta los momentos más tardíos de la etapa juvenil (Tabla 8.5).

En la figura 8.10 también se muestran las trayectorias de crecimiento para hombres y mujeres separadamente. El análisis de regresión con el sexo como variable categórica indicó que las pendientes de cambio son compartidas por los sexos para el caso de la región sagital, aunque se detectaron diferencias en las ordenadas al origen entre jóvenes y adolescentes, y entre adolescentes y adultos (Fig. 8.10a). En la región lateral, se detectaron diferencias solo significativas en el período extendido entre la infancia y la juventud, que es el principal momento de crecimiento (Fig. 8.10b). Las pendientes y las ordenadas al origen también variaron muy significativamente entre adolescentes y adultos (Fig. 8.10b).

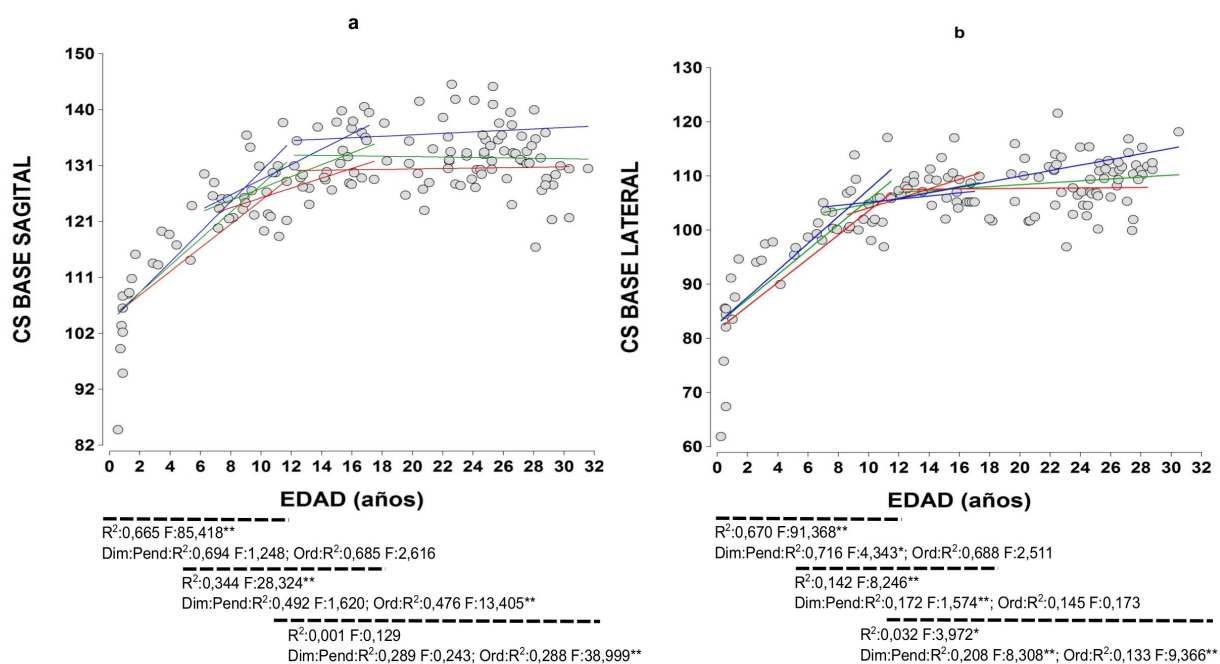


Fig. 8.10 Distribución de los individuos para el *Centroid Size* (CS) de la base sagital (a) y lateral (b) versus la edad. Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. Rojo: mujeres, azul: hombres, verde: promedio. En el sector inferior se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión sin distinguir por sexo y de la regresión con el sexo como variable categórica para evaluar dimorfismo (Dim) para grupos contiguos (0-12 años: infantes/niños-jóvenes; 6-18 años: jóvenes-adolescentes; 12-32 años: adolescentes-adultos). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabla 8.5 Análisis de Kruskal-Wallis de los grupos subadultos respecto del adulto para el *Centroid Size* de la base

Etapas ontogénicas (años)	n	SAGITAL		LATERAL	
		H	p	H	p
Infancia-Niñez (0-5,99)	19	52,859	0,000**	57,075	0,000**
Juventud 1 (6-7,99)	8	10,683	0,001**	16,470	0,000**
Juventud 2 (8-9,99)	8	5,677	0,017*	3,455	0,063
Juventud 3 (10-11,99)	9	7,915	0,005**	7,669	0,006**
Adolescente 1 (12-13,99)	9	1,276	0,259	0,153	0,696
Adolescente 2 (14-15,99)	11	0,009	0,925	0,221	0,639
Adolescente 3 (16-17,99)	7	0,617	0,432	1,659	0,198

H Estadístico de Kruskal-Wallis

* p<0,05

** p<0,01

Cambios ontogénicos de la forma: Los tres primeros Cps explicaron el 50,070% y 42,777% de la variación en la forma de las regiones sagital y lateral, respectivamente. La distribución de la variación entre los tres primeros Cps fue semejante en ambas regiones (Tabla 8.6). De los tres primeros Cps solo el Cp1 mostró una correlación con la edad superior al 0,5 (Tabla 8.6). Los cambios generales de la forma indican que con el aumento de la edad la placa cribosa cambia su orientación adquiriendo una posición más vertical debido a un desplazamiento superior del *foramen caecum*. El cuerpo del esfenoides cambia su forma por un incremento de su altura posterior, debido a un aumento de la distancia entre el endo y ectoesfenobasion y un acercamiento entre este último punto y el hormion. La cliva occipital incrementa su longitud y su espesor. Sobre el plano nucal se detecta un cambio en la relación entre el inión y el endinion, con un importante desplazamiento hacia arriba y afuera del primero, y en sentido inferior del segundo. Esta porción del occipital también incrementa su espesor con el aumento de la edad (Fig. 8.11a).

En la región lateral, el Cp1 principalmente muestra que hacia la adultez la fosa media incrementa su longitud y ancho. Se detecta un aumento importante de la distancia entre el esfenotemporal y el zigomático posterior, por un desplazamiento hacia adentro del

primero y hacia afuera del segundo.

Tabla 8.6 Variación explicada por los Componentes Principales (Cps) de la base y correlación respecto del logaritmo de la edad

Cp	SAGITAL		LATERAL	
	% de Variación	r	% de Variación	r
Cp1	25,081	-0,520**	21,247	0,666**
Cp2	13,966	0,386**	11,992	-0,22**
Cp3	11,033	0,194*	9,543	0,110

r Coeficiente de correlación de Pearson

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

La distribución de los puntajes de los individuos para el Cp1 de las regiones indica que la forma de la base cambia principalmente en el período extendido entre la infancia y la juventud (Fig. 8.11a, b) sin variaciones importantes durante la adolescencia y la adultez (Fig. 8.11a, b). El análisis de regresión indicó resultados semejantes, con pendientes significativas entre infantiles y juveniles en ambas regiones (Fig. 8.11a, b). En la región lateral también fue significativa la pendiente entre adolescentes y adultos, aunque la bondad de ajuste en este caso fue muy baja ($R^2=0,077$). El análisis de Kruskal-Wallis indicó que solo la forma de los infantes y niños difiere muy significativamente de la de los adultos (Tabla 8.7). En la región lateral los jóvenes más tempranos también variaron significativamente respecto de la forma adulta (Tabla 8.7). En ninguna de las dos regiones se detectaron diferencias significativas en las pendientes u ordenadas al origen entre los sexos (Fig. 8.11a, b).

En la figura 8.12 se muestran los desplazamientos de los *landmarks* y *semilandmarks* de la configuración media entre grupos ontogénicos sucesivos. Se evidencia que en las dos regiones los cambios ontogénicos de la forma, resumidos por el Cp1 y previamente descritos (ver arriba), se producen principalmente durante los 6 primeros años de la vida postnatal (Fig. 8.12). Cambios menos importantes se detectan entre juveniles y adolescentes: en la región sagital éstos involucran principalmente el incremento en el

espesor del plano nuchal y un aumento de la altura sobre la porción posterior del cuerpo del esfenoides (Fig. 8.12). En la región lateral principalmente se detecta un desplazamiento del esfenotemporal sobre la superficie externa y del punto sobre la base de la pirámide petrosa en la superficie interna de la fosa media (Fig. 8.12).

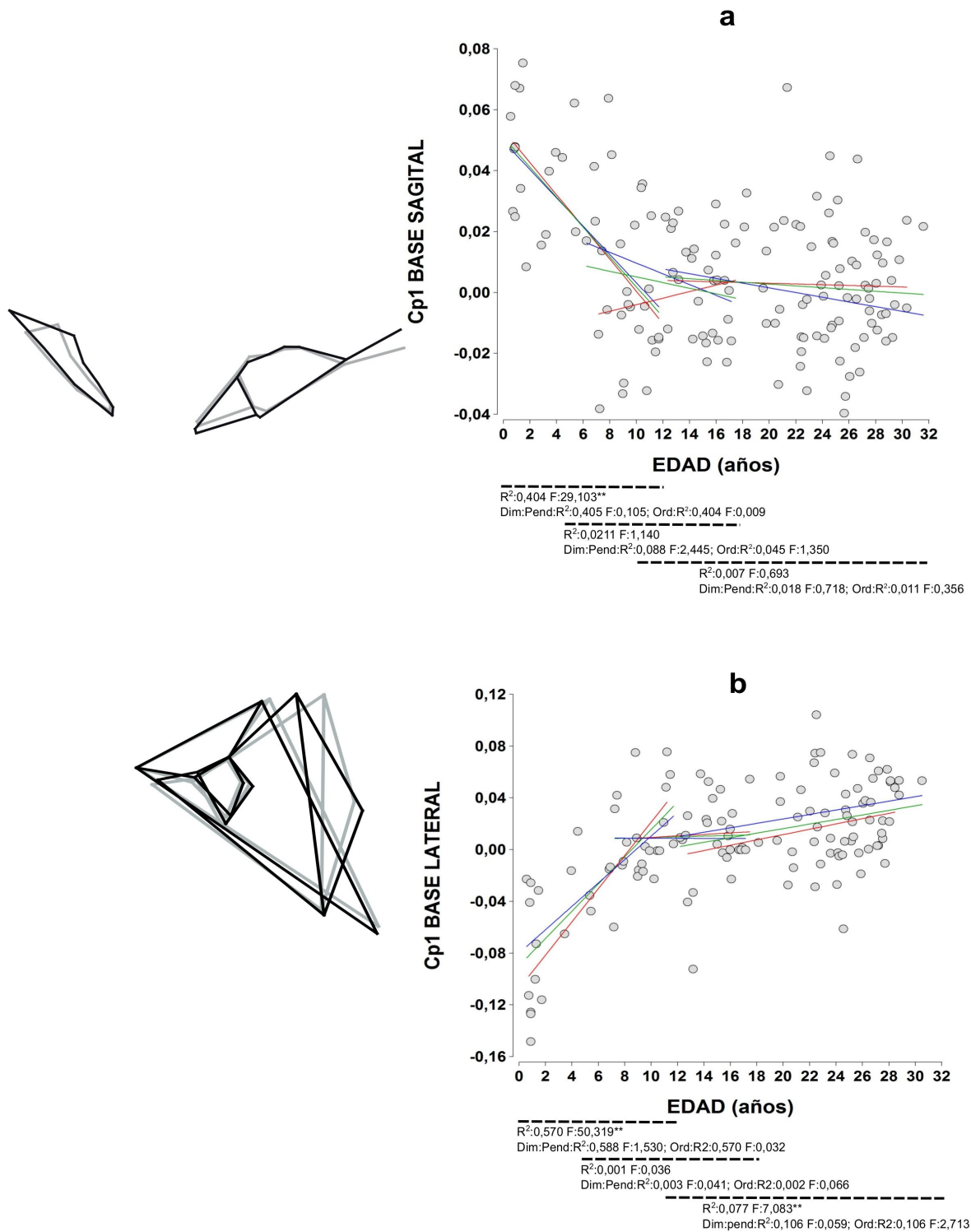


Fig. 8.11 Distribución de los individuos para los Componentes Principales (Cps) de la base correlacionados con la edad. Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. Rojo: mujeres, azul: hombres, verde: promedio. En el sector inferior se muestran los valores R^2 (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión sin distinguir por sexo y de la regresión con el sexo como variable categórica para evaluar dimorfismo (Dim) para grupos contiguos (0-12 años: infantes/niños-jóvenes; 6-18 años: jóvenes-adolescentes; 12-32 años: adolescentes-adultos). Se muestran las deformaciones *wireframe* desde la forma promedio (gris) hacia la adultez (negro). En la región lateral se muestra la vista superior de la base.* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabla 8.7 Análisis de Kruskal-Wallis de los grupos subadultos respecto del adulto para los Componentes Principales de la base

Etapas ontogénicas (años)	n	SAGITAL		LATERAL	
		H	p	H	p
Infancia-Niñez (0-5,99)	19	30,422	0,000**	37,584	0,001**
Juventud 1 (6-7,99)	8	1,143	0,285	4,360	0,037*
Juventud 2 (8-9,99)	8	0,200	0,655	3,778	0,052
Juventud 3 (10-11,99)	9	0,005	0,946	0,048	0,826
Adolescente 1 (12-13,99)	9	2,943	0,086	2,629	0,105
Adolescente 2 (14-15,99)	11	0,121	0,728	0,506	0,477
Adolescente 3 (16-17,99)	7	0,388	0,534	0,762	0,383

H Estadístico de Kruskal-Wallis

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

En cuanto a la variación alométrica, los cambios más tempranos, entre la infancia y la juventud, se asociaron muy significativamente con el incremento del VE (Fig. 8.13 a, b). Las variaciones en el VE explicaron alrededor del 30% de la variación en la forma en este momento de la ontogenia en ambas regiones. Entre adolescentes y adultos también se encontró una asociación significativa aunque en este caso la bondad de ajuste del modelo fue muy baja (del 4,8% en ambas regiones) (Fig. 8.13a, b).

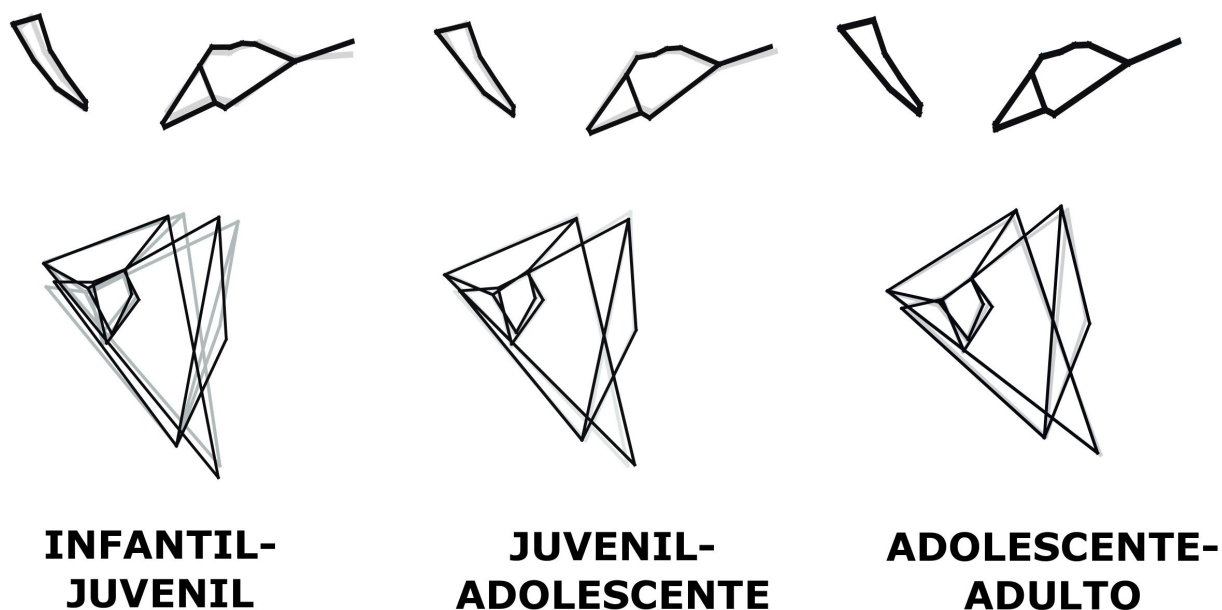


Fig. 8.12 Deformación *wireframe* entre etapas ontogénicas sucesivas para la región sagital (arriba) y lateral (abajo) de la base. Con gris se muestran los grupos ontogénicos menores y con negro los grupos ontogénicos mayores.

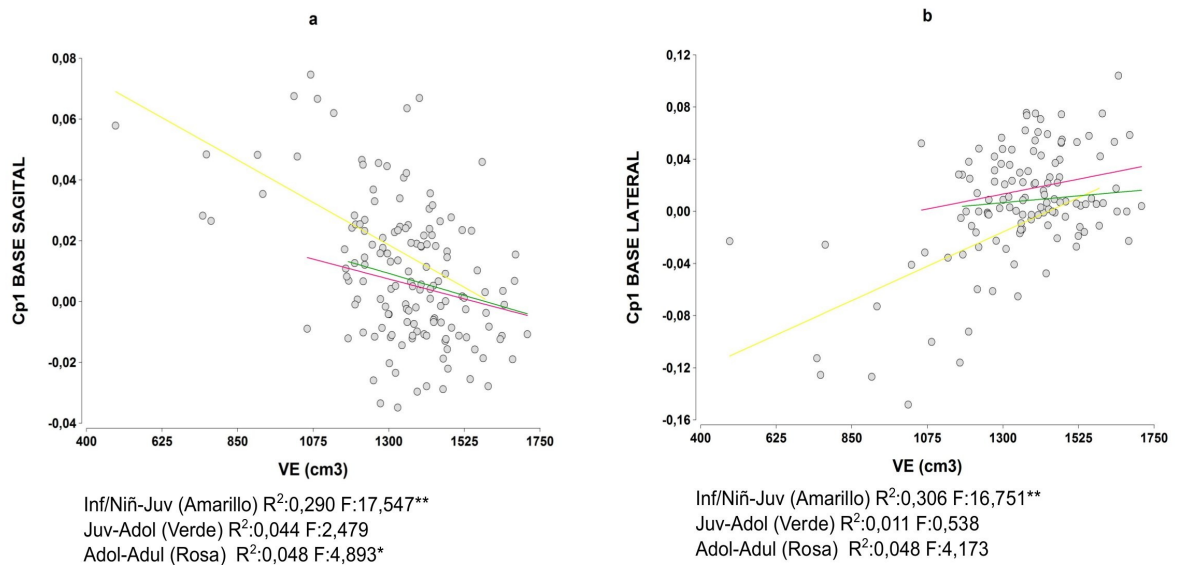


Fig. 8.13 Distribución de los individuos para los Componentes Principales (Cps) de la base versus el volumen endocraneano (VE). Las líneas indican los ajustes de regresión lineal entre etapas ontogénicas contiguas. También se muestran los valores R² (Coeficiente de determinación) y el estadístico F de la regresión.*p<0,05; **p<0,01.

El análisis de Mínimos Cuadrados Parciales demostró que la covariación entre las superficies es significativa aunque el coeficiente Rv en ambas regiones fue menor que el detectado en la bóveda: 0,242 en la región sagital y 0,190 en la región lateral. Sin embargo, entre regiones se detectaron algunas diferencias. En la sagital los dos primeros ejes (PLS1 y PLS2) explicaron casi el 70% de la asociación entre rasgos y de manera semejante (PLS1=38,711% y PLS2=30,621%). Los puntajes de los individuos además mostraron una diferenciación por grupos de edad (Fig. 8.14a, c) lo que indicaría que ambos ejes resumen covariación de la forma que dependería de factores del desarrollo. El primer eje indicó que en las dos superficies durante la ontogenia la longitud del plano nucal se incrementa al igual que la de la cliva occipital. Esta última, además, cambia su orientación y se hace más vertical. La longitud del plano esfenoideo aumenta y la placa cribosa modifica su orientación por un desplazamiento superior del *foramen caecum* (Fig. 8.14a). El PLS2 de esta misma región capta una covariación entre superficies semejante a la del primer eje (Fig. 8.14c).

En la región lateral el primer eje explicó el 73,028% de la

covariación, mientras que el segundo solo el 8,710%. Solo en el PLS1 los puntajes de los individuos mostraron una diferenciación por grupos de edad indicando que la asociación entre los rasgos de la forma resumidos por este eje depende de factores del desarrollo. Este eje demuestra que con el incremento de la edad los *landmarks* más anteriores de la fosa media (el esfenotemporal en la superficie externa y el ala del esfenoides (en la superficie interna) se desplazan hacia adentro. Estos mismos puntos, además, acortan su distancia respecto del ecto y endoesfenobasiación.

El Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales por grupos ontogénicos indicó una alta y significativa covariación en todos los grupos. En la región sagital los valores de Rv fueron en infantes-niños 0,612, en juveniles de 0,652, en adolescentes de 0,6001, y en adultos de 0,589. En la región lateral, sin embargo, Rv fue más variable a lo largo de la ontogenia, con valores de 0,554 en la infancia-niñez y de 0,519 en la juventud. En la adolescencia el mismo mostró un incremento (Rv:0,757) para volver a disminuir en la adultez (Rv:0,454).

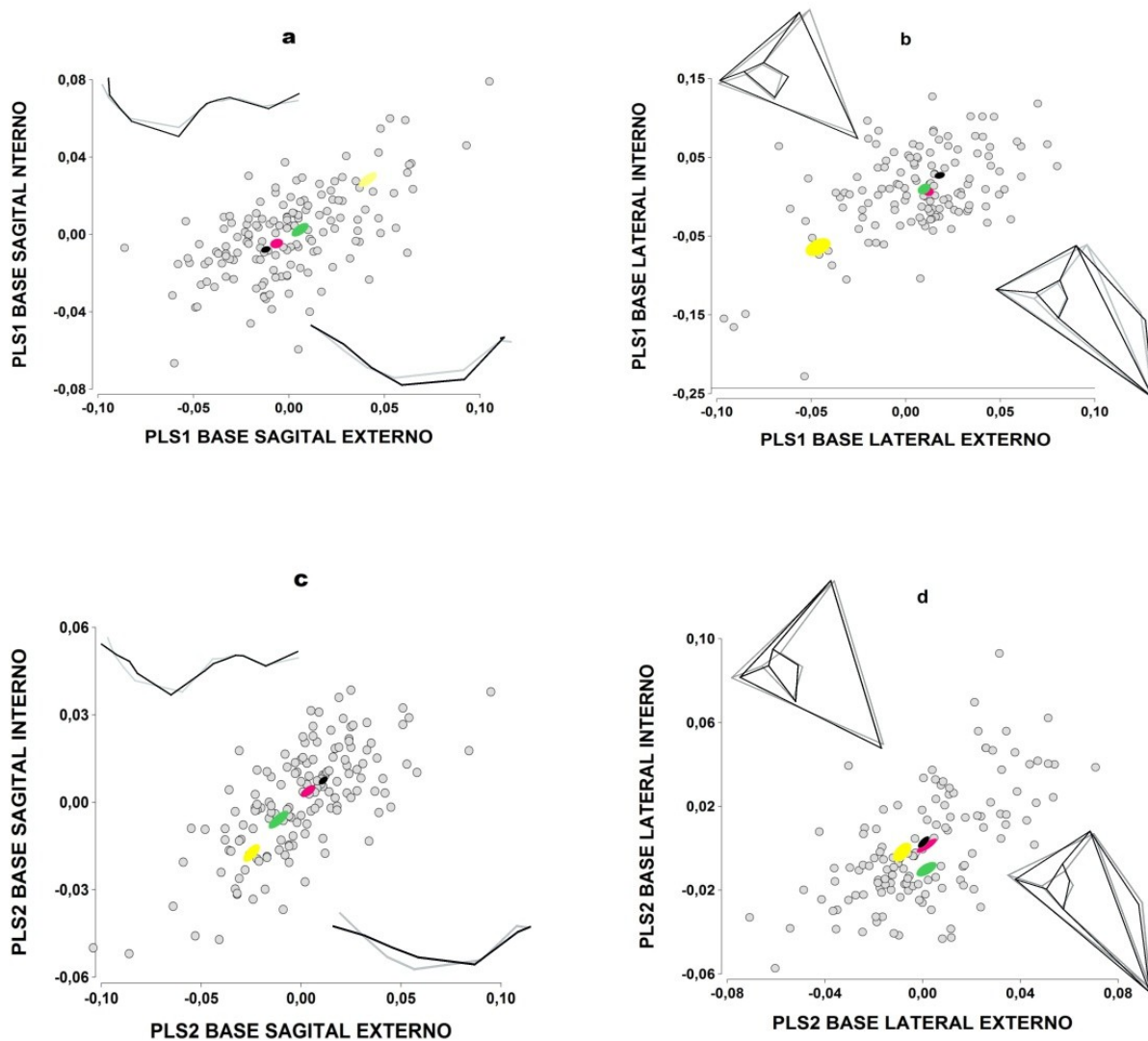


Fig. 8.14 Distribución de los individuos para el primero y segundo Partial Least Square (PLS) de la base. Los círculos representan las elipses de confianza (25%) para cada grupo ontogénico. Amarillo: infantes-niños, verde claro: jóvenes, rosa: adolescentes, negro: adultos. Las deformaciones wireframe representan los cambios de la forma promedio (gris) hacia la adultez (negro). En el caso de los PLS que no resumen covariación ontogénica se representan de la forma promedio (gris) hacia los extremos positivos (negro).

8.4 Resumen de resultados y contrastación de hipótesis

Los resultados encontrados en esta tesis indicaron que hay algunas diferencias en la trayectoria de crecimiento entre las regiones sagital y lateral del neurocráneo. En ambas los principales cambios en tamaño se detectaron en el período que comprende a infantes y a niños (Fig. 8.1). En la región sagital también se evidenció un aumento en los jóvenes y variaciones menores en los grupos más tardíos (Fig. 8.1a). Las estructuras laterales no mostraron un incremento importante durante la etapa juvenil y adolescente aunque un nuevo

aumento del tamaño de esta región se detecta después de los 16 años (Fig. 8.1b). Las trayectorias de crecimiento, entonces, diferirían entre ambas regiones después de los 6 años de edad, con la región sagital cambiando hasta la etapa juvenil y la lateral mostrando un nuevo incremento en momentos tan tardíos como la etapa adulta.

En cuanto a los cambios de la forma, el análisis de las trayectorias demostró que no hay diferencias importantes entre las regiones sagital y lateral. Los tres primeros Cps capturaron más variación en las estructuras sagitales (54,245%) que en las laterales (45,469%), aunque la variación entre los tres ejes se distribuyó de manera semejante en ambas regiones (Tabla 8.1). En las regiones sagital y lateral el Cp1 fue el eje que mayor asociación presentó con la edad (Tabla 8.1). Aunque se detectaron otros Cps correlacionados con la edad (Cp3 de la región sagital y Cp2 de la región lateral) (Tabla 8.1), el coeficiente R^2 del ajuste por *smoothing spline* demostró que en ambos casos la variación de la forma explicada por el incremento de la edad fue menor al 1,5% (Fig. 8.2b, d).

Dado que el Cp1 es el principal eje que resume variación y covariación entre rasgos, su importante asociación con la edad demuestra que el desarrollo postnatal explica una importante proporción de la variación morfológica tanto de la línea media como de la región lateral del neurocráneo. Ambas regiones podrían presentar algún grado de integración durante la ontogenia, principalmente durante los primeros años de vida cuando se detectan los principales cambios de la forma. Los patrones de variación también reflejaron que ambas regiones muestran un cambio ontogénico coordinado. El Cp1 representó principalmente cambios en el desarrollo vinculado a la pérdida de globularidad. También indicó que con el incremento de la edad los huesos de la bóveda aumentan en su espesor. Sobre la base del cráneo de la región sagital se evidenció que el plano nucal adquirió una posición más horizontal, que la cliva occipital incrementó su longitud y que la lámina cribiforme cambió hacia una orientación más vertical. La base lateral experimentó un incremento en el ancho así como en la longitud.

En síntesis, las regiones sagital y lateral mostraron altas tasas de crecimiento durante la infancia y la niñez aunque más tardíamente las trayectorias divergieron. En cuanto a la forma, en ambas regiones se observaron cambios importantes en infantes, niños y jóvenes los cuáles indicaron que durante la ontogenia el neurocráneo experimenta un incremento en longitud y ancho así como también un aumento en el espesor de los huesos.

Las trayectorias morfológicas de las regiones mostraron sin embargo un comportamiento diferente al detectado en el análisis de todo el neurocráneo cuando se distinguió entre bóveda y base. En el caso de la bóveda, para el tamaño, se repite el patrón detectado para todo el neurocráneo, con trayectorias diferentes entre las regiones. Tanto en las estructuras sagitales como laterales los principales cambios se detectaron en la infancia y la niñez (Tabla 8.1, Fig. 8.3). La región sagital mostró también un incremento en los jóvenes, los cuales no se detectaron en la región lateral (Tabla 8.1, Fig. 8.3). Posteriormente, el crecimiento sobre las estructuras sagitales se estabiliza (Fig. 8.3a), mientras que los laterales muestran un incremento significativo entre adolescentes y adultos (Fig. 8.3b). Las trayectorias de desarrollo de las regiones también mostraron algunas diferencias. En la región sagital el Cp1 fue el eje que mayor asociación presentó con la edad (Tabla 8.1) demostrando que la principal variación de la forma de esta región se debe al desarrollo. En la región lateral, sin embargo, el Cp1 mostró una asociación débil con la edad, mientras que el Cp2 fue el más correlacionado (Tabla 8.1). Las principales variaciones en ambas regiones se detectaron en la infancia y la niñez (Fig. 8.5a, b). Las estructuras sagitales mostraron cambios hasta el inicio de la etapa juvenil (Tabla 8.4; Fig. 8.5a), mientras que los laterales tuvieron variaciones significativas hasta la adolescencia (Tabla 8.4; Fig. 8.5b).

En la base del cráneo los cambios ontogénicos del tamaño fueron semejantes entre las regiones. En ambas los cambios ocurrieron hasta los momentos más tardíos de la etapa juvenil (Tabla 8.5). Las estructuras laterales mostraron un crecimiento entre adolescentes y

adultos aunque el ajuste R^2 para este período ontogénico fue muy bajo (Fig. 8.10b). Los cambios de la forma mostraron algunas diferencias entre las regiones. En la sagital, las principales variaciones ocurrieron durante la infancia y la niñez (Tabla 8.7, Fig. 8.11a). En la lateral, los cambios fueron pronunciados durante los primeros 6 años de vida (Tabla 8.7, Fig. 8.11b) y el análisis de Kruskal-Wallis indicó variaciones significativas de los juveniles más tempranos respecto de los adultos (Tabla 8.7). El análisis de regresión no detectó variaciones significativas entre juveniles y adolescentes aunque sí entre adolescentes y adultos (Fig. 8.11b).

Según estos resultados H1 no se puede rechazar. Las más pronunciadas diferencias entre las regiones se detectaron sobre la bóveda ya que el tamaño de la región sagital maduró más tardíamente que el de la lateral sucediendo lo inverso en el caso de la forma -en la región sagital maduró en los jóvenes más tempranos mientras que en la lateral lo hizo durante la adolescencia-. H2 tampoco se rechaza aunque las expectativas asociadas a esta hipótesis no se cumplen ya que en la bóveda las trayectorias de las regiones fueron diferentes y mostraron cambios hasta después de los 6 años. Contrariamente en la base se detectaron semejantes momentos de maduración del tamaño y la forma entre las regiones sagital y lateral.

En las estructuras de la línea media como en las laterales se registró una importante asociación de los Cps con el incremento del VE durante la ontogenia (Figs. 8.7, 8.13). El VE mostró un cambio significativo durante la infancia y la niñez (ver Capítulo 7), mientras que las variaciones de la forma de ambas regiones de la bóveda y la base se extendieron hasta momentos más tardíos (Tablas 8.3, 8.7, Figs. 8.5a, b, 8.11b). La única excepción se detectó sobre la región sagital de la base cuyos cambios de la forma se detectaron solo durante los 6 primeros años de vida (Tabla 8.7, Fig. 8.11a). De esta manera, la relación alométrica se evidenció en el período extendido desde la infancia hasta la juventud. La hipótesis (H3) que postula que los cambios de la forma dependen de los cambios en el VE no puede

ser rechazada para ninguna de las dos regiones, al menos para los infantes y los niños.

Los cambios en tamaño y forma de la bóveda de la regiones también estuvieron asociados al incremento durante la ontogenia del PE (Figs. 8.4, 8.8). Es más, la variación alométrica de la forma fue en una mayor proporción explicada por los cambios del espesor de los huesos que el incremento del VE (Figs. 8.7, 8.8). De esta manera, H4 no puede ser rechazada.

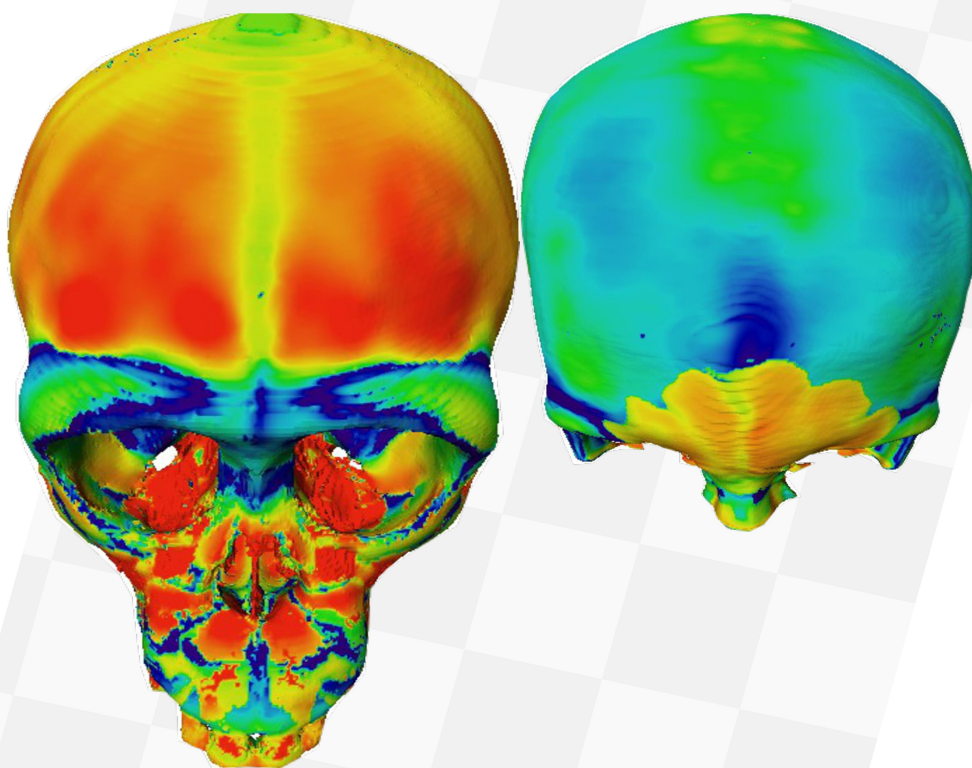
El análisis de covariación entre superficies demostró un patrón semejante en ambas regiones, con una mayor integración entre el endocráneo y ectocráneo en la bóveda que en la base, aunque significativa en ambos casos, y con valores de covariación total entre superficies semejantes entre ambas regiones. La distribución de los puntajes de los individuos para el primer eje de covariación indicó una estructuración según grupos ontogénicos -excepto para la región lateral de la bóveda- con los infantes y niños mostrando mayor diferenciación respecto de los grupos más tardíos. Esto demostraría que una importante proporción de la covariación entre superficies depende de factores del desarrollo. La hipótesis (H5) que postulaba un comportamiento independiente para ambas regiones se rechaza ya que se encontró una importante integración entre ambas superficies. Tampoco se cumple la expectativa de una menor covariación en la región lateral que en la región sagital. Por el contrario, se demostró que la principal diferenciación es entre la bóveda y la base, con una mayor integración en la primera que la segunda.

En cuanto al DS, el mismo se expresa de una manera diferente entre las regiones sagital y lateral. El tamaño mostró diferencias importantes entre los sexos. En la región sagital, la trayectoria extendida entre adolescentes y adultos, momento de la ontogenia en el que ya no se detectó un incremento en el tamaño, indicó diferencias significativas entre los hombres y las mujeres en las ordenadas al origen. Estas diferencias encontradas en momentos tardíos se producen durante la ontogenia postnatal. En la bóveda las

diferencias aparecen en la ontogenia temprana por diferencias en las pendientes de crecimiento entre los sexos (Fig. 8.3a). En la base del cráneo aparecen más tardíamente, en el período extendido entre jóvenes y adolescentes, momento en el que se detectaron diferencias en las ordenadas al origen (Fig. 8.10a). En la región lateral, en el período extendido entre adolescentes y adultos, las trayectorias mostraron diferencias en las pendientes: las mujeres no muestran cambios importantes en este período, aunque sí los hombres. En la bóveda las diferencias aparecieron tardíamente en la ontogenia, después de la adolescencia (Fig. 8.3b), mientras que en la base las diferencias en pendiente entre los sexos se detectaron desde la ontogenia más temprana (Fig. 8.10b).

A diferencia de lo encontrado con el tamaño, la forma no mostró diferencias importantes entre los sexos (Figs. 8.5, 8.11). De esta manera, H6 no se rechaza para el tamaño aunque sí para la forma.

CAPÍTULO 9



DISCUSIÓN

IMAGEN: Mapa topográfico del espesor del cráneo en chimpancés (derecha) y humanos (izquierda). Las diferencias en los colores indican diferentes milímetros de espesor.

Desde hace más de un siglo, la variación en la morfología humana ha llamado la atención de los antropólogos. El neurocráneo, por ser la estructura que contiene al cerebro -órgano considerado clave en la evolución humana- ha sido una estructura privilegiada en los estudios observacionales y experimentales.

Hasta hace pocos años, los estudios evolutivos se realizaban mayoritariamente con individuos adultos. Esto ocurrió en parte por razones conceptuales, ya que con el advenimiento de la Teoría Sintética de la Evolución la embriología se desarrolló marginalmente a la biología evolutiva. Además, los estudios de crecimiento y desarrollo han tendido a detectar desviaciones en el patrón normal y el único rasgo craneométrico considerado ha sido el perímetro cefálico, que es ampliamente utilizado en los primeros años de vida de un niño para predecir el volumen cerebral. Por otro lado, existe una limitación metodológica ya que por su menor preservación en el registro fósil y por un sesgo en la conformación de colecciones craneanas en las primeras etapas de la Antropología, difícilmente se cuenta con individuos subadultos que permitan reconstruir una trayectoria adecuada. Con la formulación del modelo Evo-Devo se han multiplicado los estudios evolutivos de crecimiento, bajo el supuesto de que la evolución morfológica resulta de la evolución de los mecanismos de desarrollo. Así conocer la ontogenia de determinadas estructuras anatómicas puede ayudar a comprender la evolución en el linaje humano (Klingenberg, 1998) o entre poblaciones humanas (Sardi y Ramírez Rozzi, 2012). Es en este marco que se inscribe esta tesis.

Por lo expuesto arriba, el neurocráneo ha sido evaluado principalmente en individuos adultos y se ha demostrado que es una estructura ampliamente variable entre homínidos y entre poblaciones humanas con distintos modos de subsistencia e historia poblacional o con presencia de deformación craneana (Harvati y Weaver, 2006). La mayoría de los estudios que analizan la evolución en el género *Homo* se han concentrado en rasgos como la globularidad y la flexión de la base. De allí que se cuente con mucha información de la variación en

el plano sagital (Bookstein et al., 1999, 2003; Lieberman et al., 2000; Balzeau et al., 2006). La variación en rasgos laterales se desconoce, tal vez por los mismos motivos que dificultaron su análisis en esta tesis, es decir, la imposibilidad de encontrar un plano homólogo entre individuos (ver Capítulo 6). Las excepciones son los trabajos de Bastir y Rosas (2005), Bastir et al. (2006), y Neaux et al. (2013) sobre los rasgos laterales de la base, y Anzelmo et al. (2013) sobre rasgos laterales de la bóveda. Ambos estudios analizan el cráneo en norma lateral, por lo que resulta desconocida la variación de las estructuras laterales tomando como anclaje el plano sagital.

Otros estudios evolutivos o de variación entre poblaciones humanas se han concentrado en rasgos ectocraneanos a partir de la toma de mediciones lineales e índices o bien a partir del registro de *landmarks* en contornos o en rasgos de robustez. Recientemente, con la incorporación masiva de tecnologías médicas a los estudios antropológicos, surgen estudios de estructuras internas (e.g. endocráneo) (Neubauer et al, 2009, 2010; Durrleman et al., 2012; Sardi et al., 2014) conjuntamente con relevos exhaustivos de datos sobre la superficie analizadas (Neubauer et al., 2009, 2010; Durrleman et al., 2012). Otros estudios incorporaron TCs para el relevo del espesor óseo en sectores particulares del cráneo (Balzeau, 2006, 2013).

Las interpretaciones de la variación observada han variado con los marcos teóricos asumidos y con las aproximaciones metodológicas. Los investigadores han buscado tradicionalmente comparar, clasificar y proponer reglas de construcción subyacentes que permitiesen comprender la generación de la diversidad morfológica. En la medida en que se le acordó mayor importancia a las interacciones epigenéticas entre tejidos y estructuras, formuladas como Hipótesis de la Matriz Funcional o teoría de la Contraparte, se proveyeron explicaciones más dinámicas y, con ello, la oportunidad de formular hipótesis.

En este sentido, el principal aporte de esta tesis es el de haber realizado una aproximación exhaustiva a estructuras sagitales y

laterales, internas y externas, basada en hipótesis derivadas de lo que se conoce sobre las matrices funcionales. Los resultados obtenidos se discuten a continuación en función de un análisis de las semejanzas y diferencias de las trayectorias ontogénicas a fin de postular patrones de modularidad e integración entre los diferentes rasgos del neurocráneo y elaborar inferencias sobre potenciales factores del desarrollo influenciando en sus cambios. De los resultados obtenidos se elaborarán también conclusiones que contribuirán a la comprensión de los cambios evolutivos del neurocráneo.

9.1 Modularidad entre los rasgos morfológicos del neurocráneo: una perspectiva ontogénica

Si bien se ha propuesto que el neurocráneo es altamente integrado (Barbeito-Andrés et al., 2015) es también aceptado que existe un cierto grado de modularidad (Bruner et al., 2004; Bastir y Rosas, 2005; Bastir et al., 2006; Neubauer et al., 2009; Barbeito-Andrés et al., 2015). Ésta puede inferirse a partir de la observación de las trayectorias ontogénicas de diferentes estructuras.

Los resultados obtenidos en esta tesis mostraron que el espesor de los huesos así como la morfología de las regiones sagital y lateral presentan una trayectoria que no es lineal, con modificaciones en las tasas de cambio durante la ontogenia. Los cambios más importantes se detectaron durante los primeros 6 años de la vida postnatal (Tablas 7.1, 8.2, 8.4, 8.5, 8.7; Figs. 7.1a, 8.1, 8.2, 8.3, 8.5, 8.10, 8.11). Los rasgos analizados maduraron sin embargo en momentos diferentes de la ontogenia lo que demostraría que los mismos presentan diferentes tiempos de cambio. Estos resultados podrían indicar que los distintos caracteres fenotípicos del neurocráneo tienen una variación coordinada en los momentos más tempranos de la ontogenia, mientras que la divergencia en las trayectorias se produciría más tardíamente por lo que su asociación variaría a lo largo de la ontogenia postnatal. En este contexto, los factores del

desarrollo serían responsables de generar algunos de los patrones modulares del neurocráneo detectados en la adultez.

Trabajos previos demostraron que las variaciones de la fosa media lateral de la base del cráneo se correlacionan con aquellas de la rama mandibular con la cual se conecta a través de la articulación de esta última con la cavidad glenoidea (Bastir y Rosas, 2005). Según los términos del principio de la parte y contraparte (Enlow, 1990), las regiones sagital y lateral de la base del cráneo se han postulado como módulos independientes: la fosa media y la rama mandibular constituirían la parte y contraparte de un compartimento cuyos cambios serían independientes de los de las estructuras de la línea media de la base del cráneo (Bastir y Rosas, 2005; Bastir et al., 2006; Lieberman, 2011).

Bastir y colaboradores (2006) observaron que este patrón sagital-lateral es generado durante la ontogenia postnatal por variaciones en las trayectorias de crecimiento y desarrollo de las regiones. El análisis ontogénico del neurocráneo sin distinguir entre bóveda y base demostró que el tamaño de ambas regiones se incrementa con la edad aunque con un patrón de cambio diferente, con variaciones hasta la etapa juvenil en la región sagital e incluso durante la adultez en la región lateral (Fig. 8.1); las trayectorias de desarrollo, representadas por el Cp1, que fue el eje de variación que mayor asociación tuvo con la edad en ambas regiones (Tabla 8.1), fueron más semejantes: el ajuste por *smoothing spline* indicó al menos dos momentos de cambio, con modificaciones de la forma antes de los 16 años, y sin variaciones luego de esta edad (Fig. 8.2a, c). El neurocráneo sin embargo no puede ser considerado como una unidad consistente ya que se constituye por unidades morfológicas con un comportamiento modular durante el desarrollo (Neubauer et al., 2009; Sperber, 2010; Lieberman, 2011; Barbeito-Andrés et al., 2015). La bóveda y la base son dos componentes de menor nivel que se diferencian en su embriología, en su desarrollo y evolución. Un análisis de la relación espacial y temporal entre las estructuras sagitales y laterales distinguiendo entre la bóveda y la base arroja

resultados menos sesgados.

En la bóveda craneana las regiones mostraron diferencias en las trayectorias de crecimiento y desarrollo. En la región sagital el tamaño presentó variaciones hasta momentos más tardíos (10-11 años) que la forma (la cual madura a los 6-7 años) (Tablas 8.2, 8.4; Figs. 8.3a, 8.5a, respectivamente). Bastir et al. (2006) encontraron resultados semejantes para el tamaño aunque detectaron una maduración mucho más tardía de la forma (hacia fines de la etapa juvenil). Esta discrepancia en los resultados puede deberse a que estos autores incluyeron en el análisis al nasion que tiene contacto directo y posiblemente sea influenciado por el crecimiento del esqueleto facial superior extendiendo en consecuencia la trayectoria de desarrollo hasta el inicio de la adolescencia. La región lateral, en cambio, presentó un comportamiento muy diferente al del resto de los rasgos del neurocráneo: a la vez que mostró la maduración más temprana del tamaño (durante la infancia-niñez) (Tabla 8.2, Fig. 8.3b), la forma de esta región tuvo cambios significativos hasta momentos tempranos de la adolescencia (12-13 años) (Tabla 8.4, Fig. 8.5b). Contrariamente, en un trabajo previo, Anzelmo y colaboradores (2013) analizaron el cambio ontogénico de la forma de las regiones sagital y lateral de la bóveda. Detectaron un cambio coordinado entre las regiones con una maduración entre los 10 y 11 años. Las diferencias respecto de los resultados aquí encontrados puede deberse a que realizaron un relevo de *landmarks* y *semilandmarks* tridimensionales solo sobre la superficie externa, y a que seleccionaron puntos muy diferentes de la región lateral, abarcando desde el frontal hasta la sutura lambdoidea.

El EBC también mostró diferente desarrollo en las regiones sagital y lateral (Figs. 7.4, 7.5). Al igual que en esta tesis, Peterson y Dechow (2002, 2003), Laurent et al. (2012) y Marsh (2013) analizando solo individuos adultos observaron un incremento del espesor óseo desde las región lateral de la bóveda hacia la sagital. Como se demuestra en esta tesis, este patrón sagital-lateral se evidencia desde los primeros años de la vida postnatal. Posiblemente

las mayores tasas de aumento del espesor sobre la región sagital respecto de la lateral sea la que produce el importante incremento del espesor durante la infancia (Fig. 7.1a), así como el cambio en la forma de los PFR que indicaría una mayor diferenciación en el espesor entre sectores de la bóveda (Fig. 7.2).

El aumento del espesor de los huesos continuó hasta el inicio de la etapa adulta (Fig. 7.1a) una vez que el tamaño y la forma de las regiones dejaron de variar significativamente. Estos resultados coinciden con los obtenidos por trabajos previos que demostraron que el EBC es un rasgo que varía hasta momentos tardíos de la ontogenia (Todd, 1924; Roche, 1953; Adeloje et al., 1975). El aumento del espesor óseo afectaría a la mayoría de las regiones de la bóveda, tal como es demostrado por los PFR con un desplazamiento de los individuos de mayor edad a través de una escala común (Fig. 7.2). La variabilidad intraindividual en el espesor también aumenta a lo largo de la ontogenia como lo sugiere el cambio de la forma de los PFR (Fig. 7.2) y la mayor heterogeneidad de colores detectada en los mapas topográficos de los individuos de mayor edad (Fig. 7.5), aunque sin modificarse el patrón de disposición del espesor (Fig. 7.4). Estos resultados demostrarían que las tasas de cambio de espesor difieren entre las regiones lo que posiblemente sea generado en parte por mayores tasas de aumento del espesor de la región sagital que de la lateral contribuyendo de esta manera al mantenimiento de un patrón de diferenciación entre las regiones durante la vida postnatal. A su vez esta diferencia en el espesor regional podría explicar en parte las trayectorias ontogénicas ya que, como lo demostraron los resultados de esta tesis, el aumento del espesor óseo se asocia significativamente con los cambios en tamaño y forma de las regiones tanto entre la infancia y la juventud, como entre la juventud y la adolescencia (Figs. 8.4, 8.8).

El análisis de las trayectorias ontogénicas de las regiones de la base permitió detectar una maduración más tardía del tamaño que de la forma. Las estructuras sagitales y laterales crecieron significativamente hasta la juventud tardía (10-11 años) (Tabla 8.5;

Fig. 8.10), mientras que la forma maduró tempranamente en ambas regiones (durante la infancia-niñez en la sagital, y entre los 6-7 años en la lateral) (Tabla 8.7, Fig. 8.11). Este resultado difiere de lo encontrado por Bastir y colaboradores (2006), quienes observaron que el tamaño en la región sagital de la base madura durante la adolescencia temprana (entre los 12 y 13 años) mientras que los laterales lo hacen más tardíamente, entre los 16 y 17 años. Respecto del análisis de la forma, y al igual que los resultados aquí encontrados, Bastir et al. (2006) detectaron una maduración temprana de la región sagital de la base a los 7,7 años, mientras que los laterales mostraron una maduración hacia el final de la etapa juvenil (11,7 años). La maduración temprana de la forma de la base en ambas regiones posiblemente se asocia a que en esta tesis se relevaron estructuras ectocraneanas, en contacto directo con las estructuras faciales, pero también sobre el endocráneo, en contacto directo con la superficie cerebral y posiblemente afectada por sus variaciones tempranas (Neubauer et al., 2009). El Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales indicó que si bien la covariación entre ambas superficies fue significativa, la misma fue mucho menor que la detectada entre las superficies de la bóveda (R_v : 0,242 y 0,190 para las regiones sagital y lateral de la base). Los resultados obtenidos en esta tesis difieren de lo esperado, de que la región lateral presentara cambios hasta momentos más tardíos de la ontogenia que las estructuras de la línea media debido a su asociación directa con estructuras faciales, ya que ambas regiones compartieron trayectorias de crecimiento y presentaron similares trayectorias de desarrollo. Además la base creció hasta momentos tardíos de la etapa juvenil aunque la forma maduró muy tempranamente, antes de los 7 años. Algunas investigaciones de la ontogenia prenatal de la base del cráneo demostraron una cierta resistencia a los cambios ante estímulos mecánicos de las estructuras sagitales (Jeffery y Spoor, 2002; Jeffery, 2003) concluyendo que ésta es una región estable o poco variable (Bastir y Rosas, 2005). Si bien en esta tesis se encontró que las variaciones de la forma de la región sagital de la base fueron

significativas solo en los primeros 6 años de vida, el tamaño tuvo cambios hasta el inicio de la adolescencia, y las trayectorias ontogénicas no mostraron importantes diferencias respecto de las de la región lateral. De esta manera, aquí se demuestra la plasticidad de ambas regiones de la base del cráneo con importantes cambios ocurriendo durante la ontogenia postnatal.

Moss y Young (1960) postularon que en el hueso frontal de la bóveda después de que se desarrolla el diploe con la consecuente diferenciación de las tablas corticales hacia los 4 años de la vida postnatal (Sperber, 2010), las superficies interna y externa presentarían un comportamiento disociado ya que responderían a distintas demandas funcionales: el endocráneo sería afectado exclusivamente por el crecimiento cerebral, mientras que la morfología del ectocráneo sería también influenciada por las fuerzas musculares y el desarrollo del aparato masticatorio (Moss y Young, 1960). Dicho fenómeno podría ocurrir también en las restantes regiones de la bóveda, las cuales presentan una semejante configuración histológica a la detectada en el hueso frontal y sitios de inserción muscular. En este contexto sería esperable las trayectorias ontogénicas del endo y ectocráneo sean divergentes, al menos desde el momento en que se desarrolla el diploe.

La covariación entre las superficies de la bóveda fue analizada previamente aunque solo en la región sagital del hueso frontal y en individuos adultos de diferentes especies homínidas (Bookstein et al., 1999), encontrándose una disociación evolutiva de la morfología interna y externa. En esta tesis se realizó un estudio ontogénico de la covariación entre las superficies incluyendo regiones que no fueron previamente analizadas. En la bóveda la asociación entre las superficies fue muy fuerte y significativa, siendo semejante entre las regiones (R_v sagital=0,853; R_v lateral=0,8001) y no detectándose una diferencia importante entre los grupos etarios (con valores de R_v superiores a 0,7). En la base del cráneo el coeficiente R_v fue igualmente significativo aunque mucho menor que el detectado en la bóveda tanto en la región sagital ($R_v=0,242$) como en la lateral

($R_v=0,190$). Probablemente este bajo coeficiente sea consecuencia del relevo de una cantidad diferente de *landmarks* en las superficies.

La disgregación de la covariación por ejes sin embargo mostró algunas diferencias entre las regiones. En la región sagital los principales aspectos de la variación de las superficies -resumidos por el Cp1 de la bóveda y de la base (Figs. 8.5a, 8.11a)- ocurrieron coordinadamente durante la ontogenia, tal como lo indicó el PLS1 (Figs. 8.9a, 8.14a). Los puntajes de los individuos para los dos primeros ejes de esta región, que resumieron conjuntamente casi el 90% y el 70% de la covariación de la forma en la bóveda y la base respectivamente, mostraron una diferenciación por grupos ontogénicos (Figs. 8.9a, c; 8.14a, c) lo que indicaría que en la región sagital del neurocráneo las trayectorias de desarrollo de las superficies son compartidas y que además los cambios ontogénicos determinan los principales aspectos de la covariación entre el endo y ectocráneo.

Al igual que en la región sagital, en el primer eje de la región lateral de la base, que resumió el 70,028% de la covariación, los puntajes de los individuos se diferenciaron por grupos de edad (Fig. 8.14b). Sin embargo en la región lateral de la bóveda, los principales rasgos de la variación ontogénica de la forma de las superficies, resumidos por el Cp2 (Fig. 8.5b), también ocurrieron coordinadamente aunque los mismos representaron solo el 20% de la covariación, tal como lo indicó el PLS 2 (Fig. 8.9d). El PLS1 de esta región resumió el 67,868% de la covariación y los puntajes de los individuos no mostraron una diferenciación por grupos de edad, lo que indicaría que en la región lateral la más importante covariación entre las superficies no se generaría por factores del desarrollo. Posiblemente el PLS1 refleje variación de las superficies relacionada con el relevo de *landmarks* y *semilandmarks* sobre un plano coronal. Como fue detallado en el capítulo 6, no fue posible obtener un plano de corte coronal homólogo debido a la importante variabilidad interindividual de la región.

En conclusión las superficies del neurocráneo covarían durante

la ontogenia posiblemente por compartir semejantes trayectorias de cambio al ser afectadas por los mismos factores del desarrollo. Además, y contrariamente a lo esperado, no se detectaron diferencias importantes entre las regiones. De esta manera el análisis de las trayectorias ontogénicas de las regiones sagital y lateral del neurocráneo sin distinguir entre las superficies resulta adecuado ya que no representa un sesgo en los resultados obtenidos.

Resumiendo, los resultados de esta tesis mostraron que el EBC y la morfología de las regiones sagital y lateral presentan algunas diferencias en sus trayectorias ontogénicas. La región lateral tuvo trayectorias de desarrollo que se extendieron en el tiempo de cambio respecto de las de la región sagital, tanto en la bóveda como en la base. Los cambios en tamaño sin embargo maduraron más tempranamente que en la región sagital -como en la bóveda- o en simultáneo -como en la base del cráneo-. Contrariamente a los resultados esperados no se detectó un patrón claro en el que la región lateral presenta un mayor espesor y cambios morfológicos extendidos hasta la adolescencia tardía como sería de esperar si la misma se asociara con las estructuras faciales y si tuviera una fuerte influencia de los músculos masticatorios. Siguiendo esta línea de resultados, el Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales indicó que la covariación entre las superficies fue significativa y la de la región lateral fue semejante a la detectada en la región sagital, tanto en la bóveda como en la base.

La secuencia temporal de maduración contribuye a la emergencia de un comportamiento modular entre los diferentes componentes fenotípicos (Klingenberg, 2003; Bastir y Rosas, 2005, 2006). Así también su evaluación permite definir los factores con un efecto sistémico -como hormonas- y localizado -como las matrices funcionales asociadas al neurocráneo- responsables de la mayor o menor asociación entre los rasgos morfológicos.

9.2 Una interpretación funcional

Las trayectorias ontogénicas así como la localización de los cambios permiten realizar inferencias sobre los factores involucrados en sus diferencias. La HMF brinda un marco conceptual capaz de explicar las variaciones ontogénicas de las estructuras neurocraneanas ya que postula que estas son una consecuencia de su interacción local con los órganos y tejidos blandos con los que se encuentran asociados, sin descartar otros factores de influencia sistémica, ni las interacciones con estructuras adyacentes (Teoría de la Contraparte). Sin embargo, los factores influirían de modo diferencial en diferentes etapas ontogénicas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los principales cambios en tamaño y forma de todas las estructuras analizadas se producen durante la infancia y la niñez. Trabajos previos obtuvieron los mismos resultados ya que encontraron que más del 90% del tamaño de diferentes regiones neurocraneanas se alcanza antes de los 7 años de la vida postnatal (Sardi y Ramírez Rozzi, 2005, 2007).

En los primeros años de la vida postnatal, además de los pronunciados cambios de la morfología del neurocráneo, se producen importantes modificaciones del esqueleto facial y postcraneano (Humphrey, 1998) y aumenta el tamaño de los músculos y de los tejidos adiposo y linfoide (Sperber, 2010). Sin embargo las mayores tasas de cambio en este momento de la ontogenia son las del tamaño del cerebro (Lenroot y Giedd, 2006; Ventrice, 2011). En la infancia y la niñez las estructuras faciales alcanzan menos del 70% del tamaño adulto (Humprey, 1998; Sardi y Ramírez Rozzi, 2005; Bastir et al., 2006). Contrariamente el cerebro de individuos recién nacidos posee un 30% del tamaño del adulto (DeSilva y Lesnik, 2006). Durante los primeros años de vida experimenta un incremento importante alcanzando el 80% a los 2 años y el 95% a los 6 años (Lenroot y Giedd, 2006; Giedd et al., 2009; Ventrice, 2011).

El notable aumento temprano del cerebro se asume como factor principal en las variaciones morfológicas de las estructuras óseas que

lo rodean (Moss y Young, 1960; Opperman et al., 1993; Richtsmeier et al., 2006). Esto se relacionaría con la asociación significativa obtenida entre todas las variables analizadas con respecto del VE en el período extendido entre infantes y jóvenes (Figs. 7.1c, 8.7, 8.13, respectivamente). A medida que el cerebro se expande ejerce cargas mecánicas sobre las suturas estimulando la actividad osteogénica a este nivel y, de esta manera, influenciando los cambios morfológicos de las estructuras óseas de su alrededor (Moss y Young, 1960; Moss, 1962; Enlow y Hans, 1996; Lieberman et al., 2000; Opperman et al., 2005; Sperber, 2010). Esto encuentra apoyo en modelos de craneosinostosis -cierre prematuro de suturas- en los que se ha demostrado que existe una fuerte interacción entre el cerebro y el cráneo (Richtsmeier et al., 2006). Richtsmeier y colaboradores (2006) encontraron que, aún cuando las suturas sagital y coronal cierran prematuramente, el tamaño del cráneo así como la asociación general entre éste y el cerebro no son afectados; esto sugiere que el cerebro tiene un efecto predominante en el crecimiento del neurocráneo incluso cuando otros factores afectan a las estructuras sagitales o laterales (Richtsmeier et al., 2006).

El importante aumento del espesor detectado en los momentos más tempranos de la ontogenia (Fig. 7.1a) podría estar asociado con el crecimiento general de la masa ósea del esqueleto debido a factores sistémicos tales como hormonas y nutrición (Lieberman, 1996; Ballabriga, 2000; Hall, 2005). La evidencia hormonal sin embargo es contradictoria. En un estudio experimental realizado por Lieberman (1996) se detectó un aumento del espesor de los huesos en aquellos animales ejercitados diariamente. Este autor infirió sería una consecuencia del aumento de la hormona de crecimiento que presenta un efecto sobre los huesos. Por el contrario, Copes (2011) no encontró diferencias importantes en los niveles de IGF-1, factor asociado a la hormona del crecimiento, entre un grupo de ratones controles y ejercitados. Por lo tanto, factores con acción local, tal como el crecimiento cerebral, pueden explicar mejor los cambios en el EBC en los primeros años de vida. La influencia potencial del

tamaño del cerebro en el EBC fue previamente evaluada. Copes (2011) detectó una escasa correlación entre el espesor óseo y la capacidad craneal en los seres humanos adultos aunque Balzeau (2013) comparó los individuos adultos de diferentes especies de homínidos y observó una correlación positiva y significativa entre el EBC y el VE.

Uno de los factores que contribuye al aumento del espesor es el desarrollo del diploe (Sicher y Dubrul, 1970; Sperber, 2010). Hasta el momento se desconoce la función del diploe, pero se ha asumido que es una respuesta a la expansión del cerebro dado que los huesos de la bóveda actúan como una fuerte barrera protegiéndolo y el diploe permite reducir el peso del cráneo sin reducir proporcionalmente su fuerza (Goldsmith, 1972).

En esta tesis se demostró que durante la ontogenia es evidente un patrón de disposición del EBC (Figs. 7.4, 7.5). Como se ha detectado en trabajos anteriores (Laurent et al., 2011; Marsh, 2013), sectores adyacentes del plano sagital son más espesos que la región lateral, como el frontal posterior, los parietales posteriores cerca de la sutura sagital y el hueso occipital. Marsh (2013) concluyó que el mayor espesor sagital es un patrón predominante en los seres humanos modernos. El mayor espesor a lo largo de la línea media coincide con la separación entre ambos hemisferios cerebrales. Es probable que este incremento en el espesor permita que los huesos se adapten al espacio vacío entre los hemisferios, donde se alojan los vasos meníngeos y donde se inserta el *falx cerebri*. Estudios previos en individuos con hidrocefalia demostraron que cuando el cerebro se incrementa debido a la acumulación anormal de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos, los huesos de la bóveda son delgados (Morimoto et al., 2003). A la inversa, cuando los niños hidrocefálicos fueron sometidos a procedimientos para drenar el líquido excesivo, la bóveda se volvió notablemente espesa debido a la disminución del tamaño del cerebro (Moseley et al., 1966; Anderson et al., 1970; Lucey et al., 2003). Un mecanismo similar podría actuar localmente generando regiones más espesas en aquellos sitios en

que el cerebro tiene menor desarrollo o está ausente. Las interacciones dinámicas entre el EBC y el cerebro pueden también explicar que algunas de las regiones más delgadas de la bóveda, que se encuentra sobre el hueso occipital a ambos lados del plano sagital, sean las fosas cerebrales (Figs. 7.4, 7.5), cuyo desarrollo sigue la protrusión de los lóbulos occipitales.

La relación entre el tamaño del cerebro y el EBC sin embargo no es sencilla, ya que en los infantes-niños la bóveda craneana se vuelve más espesa con el aumento del VE, pero bajo la influencia de ciertas patologías que aumentan la capacidad craneal (por ejemplo, hidrocefalia) los huesos de la bóveda se vuelven más delgados. Además, a lo largo de la evolución hominina el tamaño del cerebro ha aumentado y el EBC ha disminuido (Balzeau, 2013). Esto sugiere que varios mecanismos, no sólo el cerebro, podrían intervenir en el desarrollo del espesor de la bóveda.

La expansión cerebral podría también explicar las variaciones morfológicas de las regiones sagital y lateral. El cerebro crece principalmente en sentido posterior a causa del aumento del tamaño del lóbulo frontal y del achatamiento de los lóbulos parietales (Trinkaus y LeMay, 1982; Ventrice, 2011). Esto conduce a la pérdida de la forma globular que caracteriza al recién nacido favoreciendo un incremento en longitud del neurocráneo con importantes cambios detectados a nivel de la escama del occipital (Figs. 8.1a, 8.3a, 8.6, 8.11a, 8.12). El sitio de crecimiento más activo se encuentra sobre la sutura lambdoidea donde la tasa de crecimiento es frecuentemente mayor que sobre las restantes suturas (Trinkaus y LeMay, 1982). Esto se evidencia en que desde la infancia a la adultez la región cercana a la sutura lambdoidea es de mayor espesor que aquella cercana a la sutura coronal (Figs. 7.4, 7.5). La expansión cerebral también estimula la formación de hueso en las suturas que corren con un sentido anteroposterior -por ejemplo, la sutura sagital entre los parietales- lo que permite el incremento en ancho de la bóveda. La osteogénesis en las suturas conduce a que disminuya la curvatura de los huesos volviéndolos más planos (Enlow, 1990), lo que también

favorecería la pérdida de la globularidad neurocraneana (Figs. 8.1, 8.3, 8.6).

Sobre la base del cráneo, y a diferencia de lo que sucede en la bóveda donde los huesos crecen en espesor por depositación ósea en ambas superficies, el crecimiento del cerebro activa procesos de reabsorción de la superficie endocraneana con depositación sobre la superficie externa (Enlow, 1990). Esto explicaría al desplazamiento en sentido inferior de la base y el incremento de la longitud de la cliva occipital por depositación ósea en el margen anterior del *foramen magnum* produciendo un cambio en la orientación de este último (Fig. 8.1a). Un importante centro de crecimiento es la sincondrosis esfenooccipital (Enlow y Hans, 1996; Coben, 1998; Nakamura et al., 1999). Esta sincondrosis permite la elongación de la base de cráneo mediante osificación endocondral, produciendo el desplazamiento primario del esfenoides y el occipital (Michejda, 1972; Enlow y Hans, 1996). Algunos autores han postulado que la osteogénesis a este nivel del neurocráneo se produce en respuesta a la presión ejercida por el crecimiento de las matrices funcionales asociadas, como el cerebro (Wang y Mao, 2002; Wy et al., 2008), aunque también se ha propuesto que esta sincondrosis tendría un potencial de crecimiento intrínseco y no dependería de los órganos y tejidos asociados (Petrovic y Charlier, 1967; Servoss, 1973; Kuroda et al., 1981).

La fosa media de la región lateral de la base del cráneo sostiene al lóbulo temporal. Se ha sugerido que el volumen de esta fosa escala isométricamente con el del lóbulo indicando integración en el desarrollo lo que podría asociarse a su común origen embriológico (endo y ectomeninge, respectivamente) (Richtsmeier et al., 2006; Sperber, 2010). El incremento del tamaño de este lóbulo durante la ontogenia sin embargo conduce a importantes modificaciones de toda la región lateral del neurocráneo y no solo de la fosa media (Bastir y Rosas, 2008). A medida que crece estimula la osteogénesis sutural y de esta manera favorecería el importante incremento en ancho que experimenta la fosa durante la ontogenia (Figs. 8.2b, 8.11b, 8.12) así como también podría influenciar el cambio en la localización del

mayor ancho de la bóveda, el cual se desplaza desde la región más superior de las paredes del parietal hacia abajo, detectándose cerca de la sutura con el hueso temporal (Figs. 8.2b, 8.5b, 8.6). La fosa media también se expande anteriormente mediante reabsorción de su superficie anterior y depósito sobre la sutura esfenofrontal influyendo así sobre la fosa anterior que se desplaza hacia adelante, proporcionando espacio para el desarrollo facial. Este proceso también favorecería el incremento en la longitud del neurocráneo.

De esta manera, tempranamente en la ontogenia, el crecimiento del cerebro podría ser un factor que integre la morfología de las regiones, mostrando éstas cambios coordinados por efecto de una alometría ontogénica (Lieberman et al., 2000; Hallgrímsson et al., 2007; Porto et al., 2009; Barbeito-Andrés et al., 2015). La alometría ha sido considerada como un factor de integración global en tanto afecta conjuntamente regiones diferentes (Chernoff y Magwene, 1999; Klingenberg, 2009). Bastir y Rosas (2009) analizaron la ontogenia de la base del cráneo y encontraron que entre el nacimiento y la erupción del primer molar puede ser considerado como un período de integración. En este momento de la ontogenia las alas mayores del esfenoides y la porción petrosa del temporal se integran con los rasgos morfológicos de la línea media. Neubauer et al. (2009) demostraron que este fenómeno afecta también a la superficie endocraneana. Es posible, entonces, que en los primeros años de vida el desarrollo de la bóveda y la base esté coordinado o integrado posiblemente por el efecto alométrico del crecimiento cerebral, aún si ambas estructuras muestran diferentes orígenes embriológicos y patrones morfogenéticos.

En etapas posteriores a la niñez las trayectorias ontogénicas de los rasgos analizados cambian, disminuyendo sus tasas, aunque muchas continúan siendo significativas. No obstante el cerebro ya no muestra aumentos de tamaño en etapas posteriores. De hecho, el volumen cerebral disminuye conjuntamente con reducciones en la sustancia gris (Giedd et al., 2009, Franke et al., 2012). Coincidentemente, el aumento del VE finaliza durante la niñez (Tabla

7.2, Fig. 7.1b). Por ello es necesario proponer otros factores que afectarían la morfología ya que, como observó Ventrice (2011), la superficie endocraneana y el cerebro covarían durante la infancia y la niñez pero ambas estructuras siguen trayectorias diferentes durante la ontogenia más tardía. El cerebro continúa cambiando en forma durante la adolescencia y la adultez, probablemente debido a la pérdida de materia gris alrededor de la pubertad aunque estos cambios no se corresponden con los de la superficie endocraneana (Lenroot y Giedd, 2006; Ventrice, 2011).

Uno de los rasgos que varía hasta el inicio de la edad adulta es el EBC (Tabla 7.1, Figs. 7.1a, 7.2). Los cambios posteriores a los 6 años implicaron un incremento del PE (Fig. 7.1a, Tabla 7.1) y la adquisición de una forma más plana de los PFR lo que indicaría un aumento de la diferencia de espesor entre las regiones (Fig. 7.2). Sin embargo no se observó un cambio en el patrón de disposición del espesor preservándose el establecido en los primeros años de la vida postnatal caracterizado por presentar un mayor espesor en la región sagital de la bóveda que en sus paredes laterales (Fig. 7.4). Como fue explicado previamente este patrón detectado tempranamente podría ser explicado por la expansión cerebral. El mismo sin embargo podría ser mantenido en momentos más tardíos de la ontogenia por alguna influencia de las cargas musculares. Trabajos anteriores demostraron que la masticación es un factor importante que afecta al tamaño de los músculos masticatorios (Copes, 2011) y a la morfología craneofacial de los seres humanos (Beecher y Corruccini, 1981; Bowier y Hylander, 1981; Spencer y Ungar, 2000; Menegaz et al., 2010). Menegaz et al. (2010) y Copes (2011) probaron experimentalmente la relación entre la morfología craneofacial y la dieta. Menegaz et al. (2010) detectaron un aumento del espesor del hueso frontal en conejos con una dieta dura y Copes (2011) encontró que ratones hembra con una dieta blanda tenían una reducción del EBC en relación a un grupo control.

Como fue observado en otros mamíferos, las fuerzas de la contracción muscular pueden ser mayores sobre las sutura sagital

que sobre las paredes laterales de la bóveda (Arenque y Teng, 2000). Los músculos masetero y temporal ejercen presión sobre las suturas interfrontal y interparietal, respectivamente (Behrents et al., 1978). En relación a otras especies de mamíferos, los primates tienen una fusión temprana de las suturas de la bóveda y, por lo tanto, las cargas musculares se transmitirían principalmente a lo largo de la línea media, estimulando la actividad osteogénica y el consecuente incremento del espesor sobre la región sagital (Peterson y Dechow, 2003; Marsh, 2013).

El mayor espesor óseo de la región sagital de la bóveda frente a la lateral podría explicar los cambios significativos del tamaño de la primera hasta momentos tardíos de la juventud (Tabla 8.2, Figs. 8.3a, 8.4a), mientras que la segunda no mostró cambios importantes en el tamaño más allá de los primeros 6 años de vida (Tabla 8.2, Fig. 8.3b). Mientras que el análisis del crecimiento del VE refleja los cambios promedio de las diferentes regiones del endocráneo, y, en consecuencia de la superficie cerebral, es conocido que distintas partes del cerebro tienen diferentes tasas y tiempos de cambio (Enlow, 1990; Giedd et al., 2006). Gogtay et al. (2004), en un análisis de las trayectorias ontogénicas de la corteza de los hemisferios cerebrales, diferenciaron entre regiones con un patrón de cambio temprano y tardío. Entre las primeras se encontrarían los lóbulos parietales, mientras que entre las segundas, los temporales (ver adelante). Es posible que el crecimiento hasta momentos tan tempranos de la ontogenia de la región lateral se deba a su asociación directa con el lóbulo parietal.

La región sagital de la base del cráneo, al igual que la bóveda, mostró aumento del tamaño hasta la juventud tardía (Fig. 8.10a). Este crecimiento podría producirse en la sincondrosis esfenooccipital. La osteogénesis a este nivel continúa una vez que el crecimiento cerebral cesó y el cierre de la sincondrosis se produce entre los 12 y los 15 años en asociación con la pubertad (Enlow, 1990; Sperber, 2010). La independencia entre el crecimiento de la base del cráneo y del cerebro fue también demostrada por estudios experimentales que

encontraron que aún después de ser aislada de las estructuras de su alrededor, la sincondrosis no solo continuó creciendo sino que además lo hizo a tasas semejantes (Petrovic y Charlier, 1967; Servoss, 1973; Kuroda et al., 1981).

La región lateral de la base del cráneo también mostró cambios en el tamaño hasta momentos tardíos de la etapa juvenil (Fig. 8.10b, Tabla 8.5). Esta extensión del crecimiento postnatal posiblemente se relacione al momento de maduración morfológica de los lóbulos temporales (Enlow y Hans, 1996; Lieberman et al., 2000; Bastir y Rosas, 2005; Bastir et al., 2011). Trabajos previos han sugerido que el lóbulo temporal y la fosa craneal media alcanzan su maduración morfológica varios años más tarde que el lóbulo frontal y que la fosa craneal anterior, cuyo crecimiento se completa alrededor de los 5 y 6 años (Enlow y Hans, 1996). El crecimiento tardío de los lóbulos temporales desplaza al lóbulo frontal hacia adelante lo que genera tensión en las suturas entre ambas áreas favoreciendo así el crecimiento en sentido anterior del neurocráneo (Enlow y Hans, 1996).

A diferencia del tamaño, la forma del neurocráneo continúa modificándose inclusive hasta la adolescencia. Esta disociación temporal del tamaño y la forma en la ontogenia ya se ha demostrado para algunas estructuras craneanas (Bastir et al., 2006). Los cambios más tardíos del neurocráneo implicaron principalmente una variación importante en la región del frontal cercana a la glabella, con una importante proyección hacia adelante de la superficie externa y un incremento del espesor, contribuyendo de esta manera a la pérdida de globularidad del neurocráneo (Fig. 8.6). Después de los 7 años en el diploe de la región cercana a la glabella se comienza a visibilizar el seno frontal que comienza a formarse después del primer año de vida (Enlow y Hans, 1996; Sperber, 2001). También durante la juventud se generó un incremento en el espesor en regiones no neumatizadas del neurocráneo, principalmente sobre las estructuras de la línea media, tal como en la región posterior del parietal y sobre la porción superior del plano nucal sobretodo por un desplazamiento hacia atrás del inion

(Fig. 8.6). Estos cambios tardíos serían producto de variaciones localizadas que se darían por lo menos hasta el comienzo de la adolescencia, es decir incluso una vez que el crecimiento del cerebro ha cesado. De esta manera, el incremento en el espesor influiría en parte sobre estas variaciones tardías de la forma tal como lo demuestra la asociación muy significativa entre ambas variables en el período comprendido entre jóvenes y adolescentes (Fig. 8.8a).

La ontogenia de la base del cráneo fue tradicionalmente descrita a partir de las variaciones en el ángulo de la línea media medido entre la porción anterior y posterior a la *sella* (Lieberman y McCarthy, 1999; McCarthy, 2001; Bastir, 2004). Este ángulo madura muy tempranamente en el desarrollo, aproximadamente a los 2 años de la vida postnatal (Lieberman y McCarthy, 1999). Los resultados de esta tesis encontraron que los principales cambios de la región sagital de la base ocurren durante la infancia y la niñez aunque la morfología de esta región no puede ser completamente descrita por analizar solo los cambios angulares. Bastir y colaboradores (2006) detectaron cambios de las estructuras sagitales hasta la finalización de la niñez en concordancia con el tiempo de maduración del lóbulo frontal. De esta manera, los cambios en la línea media se han asociado a la influencia que las variaciones cerebrales ejercen sobre el tejido óseo (Bastir y Rosas, 2006; Bastir et al., 2006). En la figura 8.12 se aprecia sin embargo el desplazamiento de algunos *landmarks* entre juveniles y adolescentes. El *hormion* y el *ectoesfenobasion* acortan su distancia incrementando la altura de este posiblemente como una respuesta a la neumatización del cuerpo del esfenoides debido al desarrollo del seno esfenoidal (Enlow y Hans, 1996). También se detecta un aumento del espesor óseo a nivel del plano nucal del hueso occipital principalmente en su región más superior por un desplazamiento hacia atrás del *inion*. Estos cambios se producirían independientemente de la maduración morfológica del cerebro. La detección de una maduración temprana de la forma de esta región podría deberse al análisis conjunto de la superficie endocraneana y ectocraneana. Si bien la superficie endocraneana sostiene a

diferentes estructuras de la masa cerebral, el ectocráneo está en contacto directo con la faringe y con el esqueleto facial superior mientras que los huesos cambian su espesor debido al desarrollo de los senos paranasales. Esto indicaría que las variaciones morfológicas de la línea media son más complejas que lo previamente postulado y que múltiples factores podrían afectar su trayectoria ontogénica.

Los cambios en forma de la región lateral de la bóveda se extendieron hasta la adolescencia (Fig. 8.5b) aunque la misma presentó cambios en el tamaño solo en los primeros años de vida (Fig. 8.3b). De esta manera, su desarrollo entre juveniles y adolescentes no dependería de factores alométricos aunque sus cambios más tardíos podrían deberse a variaciones en el espesor óseo localizadas sobre la porción más lateral del hueso parietal (Fig. 8.6) como lo indicó la asociación muy significativa de la forma con el PE en este período ontogénico (Fig. 8.8b).

En la región lateral de la base del cráneo, las variaciones más tardías involucraron un desplazamiento hacia atrás del cigomático posterior y un desplazamiento hacia adentro del esfenotemporal, incrementándose de esta manera la distancia entre ambos *landmarks* (Fig. 8.12). Los cambios más tardíos de la región lateral ocurrieron principalmente sobre su porción más externa y más alejada de las estructuras de la línea media. Terhune et al. (2013) encontraron que estos cambios ontogénicos del hueso temporal son compartidos por diferentes especies homínidas; los mismos influirían sobre la orientación de la cavidad glenoidea por lo que la maduración temprana de esta región favorecería el ajuste espacial de estructuras faciales, como la mandíbula, que crecen más lentamente y durante un período de tiempo más extendido (Buschang et al., 1983; Enlow y Hans, 1996).

En conclusión, los resultados obtenidos en esta tesis permiten proponer que el crecimiento del cerebro es un factor importante que influiría en la morfología del neurocráneo al menos durante la infancia y la niñez. Sin embargo esta estructura tendría un patrón de cambio ontogénico más complejo que el de tipo neural -que implica variación

hasta únicamente los 6 años de vida (Baughan et al., 1983) ya que extendiende el crecimiento y el desarrollo hasta momentos más tardíos. Los cambios más tardíos del neurocráneo podrían deberse al crecimiento extendido de algunas regiones cerebrales -como el del lóbulo temporal que afecta a la morfología de la región lateral-, a la neumatización de algunas porciones de la región sagital y a variaciones de la forma relacionadas con el incremento del espesor óseo. Las estructuras óseas y musculares relacionadas con la masticación podrían también influenciar sobre la morfología del neurocráneo -por ejemplo, estimulando el incremento del espesor óseo en la región sagital- aunque no lo suficientemente como para generar un patrón de variación completamente independiente y diferente entre las regiones ni para modificar la integración entre endocráneo y ectocráneo. Esteve-Altava y colaboradores (2015) estudiaron la modularidad cefálica de los humanos modernos por medio de una nueva metodología basada en el análisis de redes anatómicas incluyendo tanto estructuras óseas como tejidos blandos. Detectaron un módulo conformado por el occipital, el parietal y el temporal y los músculos temporal, masetero y pterigoides cuya variación sería independiente de la de otro módulo constituido por el frontal, el etmoides y esfenoides y los músculos frontal y otros relacionados con la mímica. La covariación entre los huesos y los músculos se justificaría por compartir un común origen embriológico. De esta manera los músculos asociados al neurocráneo tendrían una mayor influencia generando un patrón modular anterior-posterior que sagital-lateral.

9.3 Dimorfismo sexual en el neurocráneo: un enfoque ontogénico

A diferencia de lo que sucede con el esqueleto facial, el DS en la morfología del neurocráneo ha sido escasamente analizado (Varela et al., 1990; Bastir y Rosas, 2002; Schaeffer et al., 2004; Bulygina et al., 2006; Ventrice, 2011; Cocilovo et al., 2013). Menos conocidos son aún los mecanismos que actúan durante la ontogenia postnatal

generando las diferencias detectadas en la adultez. Los resultados de esta tesis contribuyen en este último aspecto por analizar las diferencias en las trayectorias de crecimiento y desarrollo de hombres y mujeres para distintos aspectos del neurocráneo.

En la región sagital el tamaño de los individuos de mayor edad fue dimórfico para la trayectoria extendida entre adolescentes y adultos (Figs. 8.3a, 8.10a). Este dimorfismo se generaría tempranamente en la ontogenia por diferencias en las tasas de cambio, tal como lo indicaron las variaciones significativas en las pendientes de la bóveda, así como también por una extensión en el crecimiento por parte de los hombres con cambios más importantes que las mujeres entre jóvenes y adolescentes (Figs. 8.3a, 8.10a). Estos resultados diferirían de lo encontrado en trabajos previos. Bulygina y colaboradores (2006) analizaron el DS en las trayectorias de crecimiento del esqueleto facial y del plano sagital del hueso frontal. Estos autores encontraron que en el esqueleto facial el DS se desarrolla postnatalmente y se incrementa con la edad debido en parte a una extensión en el crecimiento de los hombres. Contrariamente, para la porción del neurocráneo analizada -hueso frontal- se detectaron diferencias tempranas entre los sexos, las cuales se mantendrían estables en los momentos más tardíos de la ontogenia, concluyendo, de esta manera que el DS en el tamaño del neurocráneo se establece prenatalmente. La diferencia respecto de lo obtenido en esta tesis puede deberse a que aquí se incluyeron en el análisis otras porciones del plano sagital, además de que se analizaron las variaciones en el tamaño de la base del cráneo. Bastir y Rosas (2002) demostraron que el DS en el tamaño del esqueleto facial conduce a una reorganización espacial del sistema craneofacial afectando la morfología de la base del cráneo contribuyendo posiblemente a la generación de DS en la ontogenia postnatal.

Las diferencias entre los sexos en las trayectorias de crecimiento de la región sagital del neurocráneo se asemejan a aquellas para el VE (Fig. 7.1b) lo que podría indicar una importante influencia del crecimiento cerebral en la producción de dimorfismo en esta región

del neurocráneo.

En la región lateral las trayectorias de crecimiento de hombres y de mujeres presentaron un mayor solapamiento tanto en la bóveda (Fig. 8.3b) como en la base (Fig. 8.10b). Las pendientes de cambio difirieron muy significativamente durante el período extendido entre adolescentes y adultos, por cambios observados en los hombres, siendo por tanto responsables de las variaciones significativas en la trayectoria durante este período sin distinguir entre los sexos (Figs. 8.1b, 8.3b, 8.10b). Por el análisis de Kruskal-Wallis sin embargo se detectaron diferencias significativas respecto del adulto solo en infantes y niños para la bóveda y los jóvenes más tardíos en el caso de la base. Es probable que estos cambios tardíos observados solo en los hombres sean un artefacto metodológico.

Las trayectorias de desarrollo de las regiones sagital y lateral no mostraron diferencias significativas entre los sexos (Figs. 8.5a, b; 8.11a, b). Una importante proporción del DS en la forma del cráneo ha sido atribuido al escalamiento ontogénico, proceso por el cual el dimorfismo se genera por la extensión de los hombres respecto de las mujeres de una trayectoria de crecimiento común con la consecuente diferenciación entre los sexos en la forma alométrica (Leight y Cheverud, 1991). Si bien este sería un importante mecanismo generador de dimorfismo facial (Bastir y Rosas, 2002; Bulygina et al., 2006; Anzelmo et al., 2012) no lo sería a nivel del neurocráneo ya que las diferencias significativas en el tamaño no se reflejaron en la forma. Schaeffer et al. (2004) analizaron la influencia del componente alométrico en la generación de DS entre diferentes especies de primates. Estos autores demostraron que la proporción en la que el DS depende de la alometría es influenciada por el grado de diferencias entre los sexos en el tamaño, con valores altos en gorilas y bonobos y con una disminución importante en *Homo sapiens*. Bastir y Rosas (2002) realizaron un estudio de DS en una muestra de humanos adultos e igualmente encontraron que el efecto del tamaño sobre las diferencias en la forma entre hombres y mujeres era importante en el cráneo aunque más en el esqueleto facial que sobre

el neurocráneo.

Para el EBC no se detectaron diferencias entre los sexos, ni en la trayectoria de cambio del PE (Fig. 7.1a) ni en la variación y disposición del espesor (Figs. 7.2, 7.4, 7.5). Resultados similares fueron obtenidos por Smith y colaboradores (1985) quienes no encontraron DS en una muestra de humanos y por Balzeau (2013) en homínidos. Como fue detallado en el apartado 9.2, el crecimiento cerebral, y en menor medida el desarrollo muscular, explicarían los cambios ontogénicos de la morfología del neurocráneo. La ausencia de DS en la forma así como en el EBC sugiere sin embargo alguna prudencia en la definición de los factores actuantes ya que se ha demostrado que los sexos difieren en el tamaño del cerebro (Ventrice, 2011) y de los músculos (Raadsheer et al., 1996). Estudios adicionales que evalúen la relación directa entre la variación en la morfología del neurocráneo, el EBC, y el crecimiento cerebral y muscular son necesarios.

9.4 Análisis ontogénico de la morfología del neurocráneo: implicancias para la interpretación de sus variaciones evolutivas

En un contexto evolutivo, el *Homo sapiens* se caracteriza por un bajo EBC (Nawrocki, 1991; Lieberman, 1996) y un patrón particular de distribución y disposición del espesor en relación a otros homínidos (Balzeau, 2013) y a otros primates (Gauld, 1996) que como fue descrito previamente (Balzeau, 2013, Marsh, 2013) y como es demostrado en esta tesis (Figs. 7.4, 7.5) implica que las paredes laterales sean menos espesas que la región sagital.

Los humanos modernos también se caracterizan por tener un neurocráneo con una forma más globular, una mayor flexión de la base del cráneo y un mayor tamaño de las fosas craneales anterior y media (Stringer et al., 1981; Tattersall, 1992; Lahr, 1996; Lieberman et al., 2002). Lieberman y colaboradores (2002) y Martínez-Abadías et al. (2012) consideraron que este conjunto de caracteres ha evolucionado coordinadamente por lo que la alteración en uno de

ellos afectaría la morfología del resto. Bastir y colaboradores (2008) y Bastir y Rosas (2008) sin embargo demostraron que las estructuras sagitales y laterales -al menos de la base del cráneo- tendrían tasas de evolución diferentes. La región sagital ha mostrado una cierta estabilidad al cambio a través del tiempo. Algunos rasgos como la flexión de la base del cráneo de diferentes especies homíninas (australopitecinos, *Homo ergaster*, *Homo heidelbergensis*, *Homo neandertalensis*) se encontraron dentro del rango de variación de los humanos modernos (Ross y Henneberg, 1995; Baba et al., 2003; Bastir y Rosas, 2008). No sucede lo mismo con la morfología de la región lateral que muestra un claro patrón evolutivo en el cual los homíninos fósiles difieren de los humanos modernos (Bastir y Rosas, 2008). Según este patrón la fosa media se proyecta hacia adelante respecto de las estructuras sagitales, rasgo que constituye una autapomorfía de *Homo sapiens* (Stringer, 2001; Lieberman et al., 2002; Bastir et al., 2008).

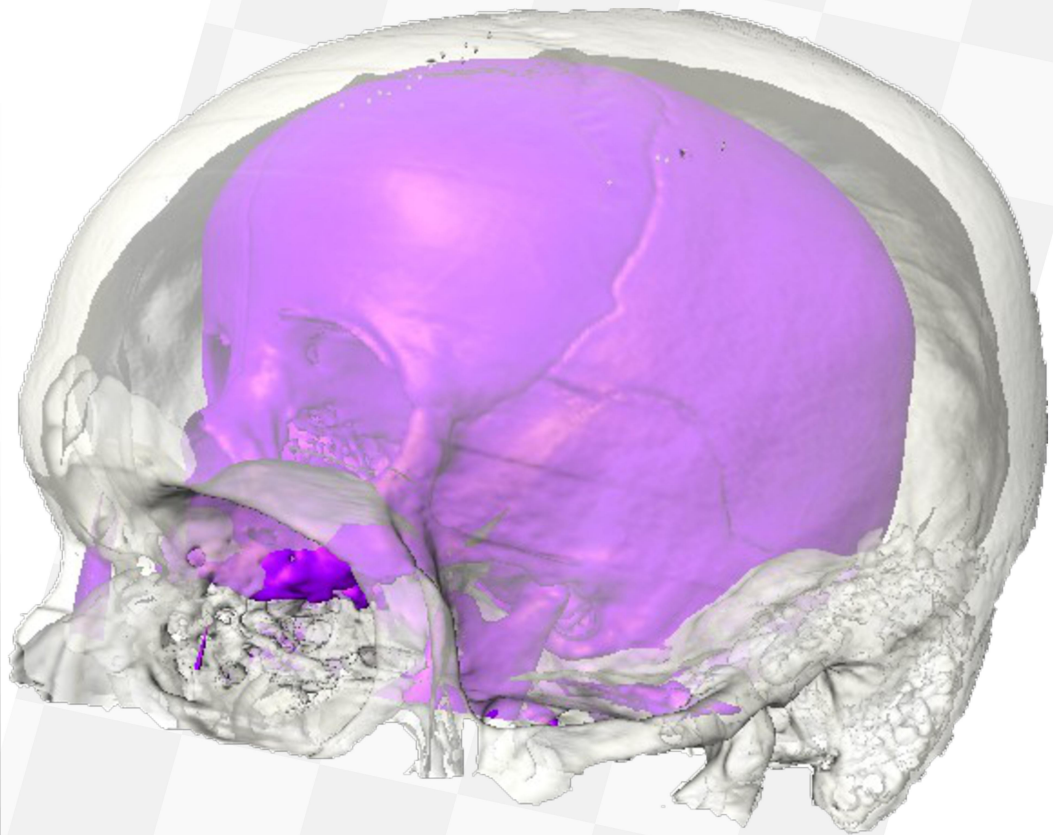
Todos estos autores coinciden en atribuir las variaciones evolutivas del neurocráneo a las variaciones del cerebro. Algunos consideraron al incremento de la altura de los lóbulos parietales como el principal factor responsable de la particular morfología del neurocráneo de humanos modernos (Bruner et al., 2003) así como del patrón de disposición del espesor detectado en los adultos (Balzeau, 2013). Bastir y Rosas (2008) sin embargo se focalizaron en la importancia del incremento en el tamaño de los lóbulos temporales. Postularon que mientras el incremento del lóbulo parietal podría influenciar la posición del lóbulo temporal, e indirectamente la morfología de la fosa media, también lo haría sobre la flexión de la base del cráneo afectando de esta manera simultáneamente a las regiones sagital y lateral. El lóbulo temporal sin embargo podría expandirse sin modificar a la región sagital por lo que explicaría la evidencia anatómica que demuestra una evolución independiente de ambas regiones. Lieberman et al. (2002) también consideran al incremento del tamaño del lóbulo temporal como el factor que explicaría los cambios de la fosa media -y que generaría

indirectamente modificaciones de la fosa anterior- aunque a su vez podría subyacer el incremento de la flexión de la base del cráneo.

La relevancia de un análisis ontogénico como el realizado en esta tesis es que brinda evidencia para considerar los múltiples factores del desarrollo implicados en generar la variación morfológica. Los resultados demostraron que si bien las trayectorias entre las regiones no coinciden exactamente, las diferencias entre las mismas no fueron remarcables. Los principales cambios del espesor y de la forma y tamaño de las regiones se detectaron tempranamente y la morfología adulta se estableció mayoritariamente antes de la finalización de la etapa juvenil -excepto por la forma de la región lateral de la bóveda y del espesor que presentaron cambios hasta la adolescencia tardía-. De estos resultados se concluye que el cerebro podría ser un factor determinante de la morfología neurocraneana y, por tanto, podría haber tenido un rol primordial en generar sus cambios evolutivos.

En una especie encefalizada y con bajo desarrollo de los músculos neurocraneanos como los humanos modernos las diferencias entre las regiones sagital y lateral, tanto en el espesor como en su tamaño y forma, pueden más bien ser explicadas por variaciones entre las regiones cerebrales que afectaría a las estructuras óseas de su alrededor (Bastir et al., 2005, 2008). En este contexto, las estructuras óseas y los músculos relacionados con la masticación podrían no ser un factor lo suficientemente fuerte como para generar importantes modificaciones de las estructuras laterales independientemente de aquellas de la región sagital. Previamente se ha demostrado que la influencia de los músculos sobre la superficie externa del neurocráneo es baja en comparación con aquella encontrada en el esqueleto postcraneano (Rawlinson et al., 1995). En otras palabras, la menor influencia de los músculos en el cráneo explicaría porque el neurocráneo es una estructura bastante integrada en los seres humanos.

CAPÍTULO 10



CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

IMAGEN: Reconstrucción 3D del cráneo de un individuo infante (violeta) y adulto (gris)

A través de esta tesis se buscó conocer las trayectorias de cambio morfológico de diferentes rasgos del neurocráneo. Se realizó un análisis exhaustivo de las variaciones del EBC, se evaluaron los cambios de tamaño y forma de las estructuras sagitales y laterales, la covariación de las superficies interna y externa, y la importancia de las variaciones ontogénicas en la generación de DS. A partir de los resultados obtenidos se elaboraron inferencias sobre un potencial comportamiento modular de los rasgos neurocraneanos analizados y se postularon posibles factores del desarrollo. Para ésto último se utilizó como marco de referencia la HMF que propone que la morfología de las estructuras esqueléticas es una respuesta secundaria, compensatoria y necesaria a eventos y procesos que ocurren previamente en las matrices funcionales -tejidos, órganos blandos y cavidades- específicas con las que se asocian.

Todos los rasgos analizados mostraron sus principales tasas de cambio durante los primeros 6 años de la vida postnatal. El incremento del tamaño del cerebro podría influenciar los cambios morfológicos más tempranos así como favorecer una variación coordinada entre los diferentes caracteres fenotípicos del neurocráneo. Las trayectorias mostrarían una divergencia desde la etapa juvenil con los diferentes rasgos analizados mostrando una maduración en diferentes momentos de la ontogenia. Contrariamente a lo esperado, no se detectó un patrón claro con la región lateral presentando un mayor espesor y cambios morfológicos extendidos hasta la adolescencia tardía como sería de esperar si la misma presentará una importante asociación con las estructuras faciales y si tuviera una fuerte influencia de los músculos masticatorios. Siguiendo esta línea de resultados, el Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales indicó que la covariación entre las superficies fue significativa y la de la región lateral fue semejante a la detectada en la región sagital, tanto en la bóveda como en la base.

El cerebro sería un factor predominante sobre la morfología

neurocraneana y las diferencias en el crecimiento entre diferentes regiones cerebrales podrían explicar las variaciones en las trayectorias ontogénicas de las distintas regiones del neurocráneo. No se descarta sin embargo que este último sea afectado por los músculos y estructuras faciales relacionados con la masticación, aunque podrían ejercer una mayor influencia sobre las estructuras sagitales que en las laterales, por ejemplo, generando un incremento del espesor óseo de la región sagital una vez finalizado el crecimiento cerebral.

El DS se detectó en el tamaño del neurocráneo y el mismo sería el producto de una combinación de diferencias en las tasas y tiempo de crecimiento entre los sexos. La forma y el espesor sin embargo no fueron dimórficos lo que demostraría que al menos en el neurocráneo el escalamiento ontogénico no sería un mecanismo importante generando DS en la forma.

A partir de la realización de esta tesis se desprenden una serie de líneas de investigación a ser abordadas a futuro.

(1) *Análisis de los cambios ontogénicos en la morfología del neurocráneo de diferentes poblaciones humanas.* Si bien en los últimos años se reconoce la relevancia de una aproximación ontogénica para comprender la diferenciación entre poblaciones o especies, existen muy pocos trabajos donde se compare la ontogenia craneofacial entre poblaciones humanas. Más aún, a excepción del trabajo de Sardi y Ramírez Rozzi (2012) que compara las trayectorias ontogénicas del neurocráneo entre europeos y africanos sub-saharianos, otros trabajos se han restringido a estructuras faciales (Strand-Vidarsdottir et al., 2002; Bernal et al., 2006). A partir de análisis realizados con muestras de individuos adultos se ha demostrado que la morfología del neurocráneo varía entre poblaciones humanas (Howells, 1973; Beals, 1984). Sin embargo, queda como un punto pendiente a analizar la importancia de las trayectorias ontogénicas en generar

la variación detectada en la adultez.

El encéfalo se ha considerado el principal órgano que influencia la superficie endocraneana del neurocráneo con la que se encuentra en contacto directo (Neubauer et al., 2009, 2010, Ventrice, 2011). Sin embargo, el ectocráneo se encuentra asociado con diferentes músculos y estructuras óseas relacionadas con la masticación que no afectarían a la superficie interna aunque generarían cambios locales en la superficie externa (Herring, 1993).

Algunos autores han sugerido que la diferencia fenotípica entre poblaciones es una respuesta epigenética durante la ontogenia a diferencias en la dieta (Sardi et al., 2006; Perez y Monteiro, 2009). Es aceptado que la transición desde una forma de vida basada en la caza y la recolección a una basada en la producción de alimentos condujo a una gracilización del cráneo debido posiblemente a la disminución de las cargas musculares asociadas al consumo de dietas más blandas (Sardi et al., 2004; González-José et al., 2005). Otras poblaciones, tal como aquellas que habitaron la Patagonia, basaron su subsistencia en la caza de camélidos salvajes y tuvieron una forma de vida nómada. En estos grupos las dietas fueron más duras que en los agricultores o que en las poblaciones industriales con una dieta moderna. Las altas fuerzas de la masticación resultantes de dietas más duras explicarían la particular morfología de estas poblaciones caracterizada por un mayor tamaño del cráneo y el desarrollo de numerosos rasgos robustos (Lahr y Wright, 1996; Sardi, 2002; Bernal et al., 2006).

En este contexto cabe esperar que determinados rasgos del neurocráneo difieran entre ciertas poblaciones y que además difieran las trayectorias ontogénicas.

(2) *Desarrollo de nuevas perspectivas metodológicas para el análisis de las estructuras craneanas.* Los estudios previos que

han evaluado la variación morfológica craneana de seres humanos lo han hecho principalmente mediante el uso de la morfometría geométrica (ver Capítulo 6). Frente a la morfometría clásica, que se basa en el cálculo de distancias lineales, una de las principales ventajas de la morfometría geométrica es que el tamaño y la forma de una estructura se pueden analizar independientemente. Sin embargo, hay ciertas regiones anatómicas (por ejemplo, la bóveda del neurocráneo) que se caracterizan por la escasa presencia o la total carencia de *landmarks*. Otra limitación de la morfometría geométrica es que pretende describir la morfología a partir de una serie limitada de puntos discretos.

Los avances en las tecnologías de visualización, tales como tomografía computada, resonancia magnética, microscopía láser confocal y sincrotrón, están produciendo cambios en el estudio de las formas biológicas, contribuyendo a desarrollar el campo de la “antropología virtual” (Weber, 2015). Esto se ve favorecido por las tecnologías computacionales, que permiten la reconstrucción virtual de una estructura en 3D y su observación de modo no invasivo ni destructivo, haciendo posible los estudios microanatómicos e histológicos en grandes muestras. Las tecnologías multiplicaron los caracteres porque se visualizan estructuras antes inaccesibles y porque se obtienen mayor cantidad de datos de cada objeto. Un objeto reconstruido por cientos de miles de vóxeles requiere para su comparación de métodos alternativos (Durlemann et al., 2012, Balzeau et al., 2013; Anzelmo et al., 2015). Un vóxel es la mínima unidad tridimensional a partir de las cuales se reconstruye la estructura anatómica de interés. Por estos motivos, trabajos recientes han comenzado a desarrollar nuevas herramientas metodológicas para la obtención, análisis y representación de la morfología.

Los principales avances en esta materia se han dado en el estudio del cerebro a partir de imágenes de resonancia magnética

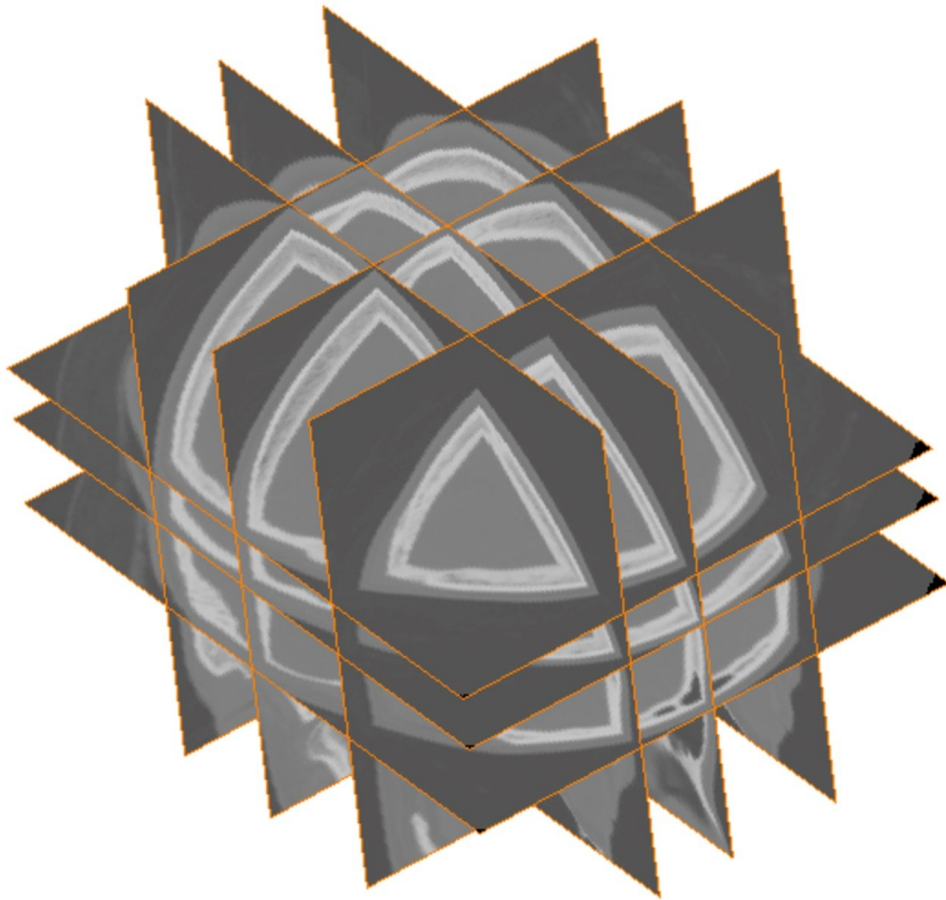
(Sowell et al., 2004; Thompson et al., 2004) frente a la complejidad de la morfología y la necesidad de efectuar una adecuada evaluación clínica. Se trata de una nueva técnica estadística conocida como Mapeo Estadístico Paramétrico (Statistical Parametric Mapping, SPM) la cual fue originalmente desarrollada para evaluar cambios regionales en el espesor de la corteza cerebral, densidad de la materia gris, etc. SPM es un enfoque que analiza automática y simultáneamente los miles de vóxeles que conforman una imagen.

Si bien este método se desarrolló para detectar casos patológicos, actualmente se lo aplica a fin de caracterizar el desarrollo normal del cerebro (Gogtay et al., 2004; Sowell et al., 2004). La aplicación de esta técnica requiere de una serie de transformaciones espaciales de manera tal que las imágenes de cada individuo formen parte del mismo espacio anatómico de referencia. Las imágenes individuales son sometidas así a un procedimiento de normalización espacial. Éste es un proceso automático que deforma las imágenes individuales eliminando las diferencias en la orientación y en el tamaño general, reteniendo información sobre variaciones regionales (Rorden et al., 2012). El algoritmo en que se basa consiste en la deformación de cada imagen individual respecto de una imagen estándar o modelo llamada *template* previamente construida a partir de generalmente una muestra de individuos adultos jóvenes en los que no se ha detectado ninguna patología. Cada imagen 3D se representa como un conjunto de miles de distancias lineales y estas distancias son homólogas entre individuos, lo que permite su comparación.

Una vez normalizadas las imágenes, SPM representa las diferencias regionales entre individuos a través de un mapeo de diferentes gradientes de colores de las distancias que representa la estructura. Una ventaja de SPM es que permite obtener mapas

promedio de, por ejemplo, grupos de edad o poblaciones diferentes. Estos mapeos pueden indicar diferencias regionales en la tasa de cambio de un rasgo entre grupos y puede obtenerse la significación estadística de esta tasa de cambio (Sowell, 2004). Otra ventaja, comparada con los métodos basados en *landmarks*, radica principalmente en que permite obtener datos de una manera automática y con una total cobertura de la estructura analizada sin quedar limitada a la información brindada por una serie de puntos discretos. La obtención de los mapeos de colores también favorece la visualización de los cambios. Si bien SPM ha sido utilizado para evaluar la variación en tejidos blandos, aún no ha sido aplicado al análisis de estructuras óseas.

ANEXO



ERROR INTRA OBSERVADOR

IMAGEN: Múltiples planos de corte bidimensionales del cráneo humano

A1 El error de observación en morfometría

Las variaciones morfológicas registradas sobre los restos óseos pueden ser debidas a dos fuentes: (A) variabilidad propia del objeto de estudio; (B) variabilidad introducida por el propio investigador al realizar el relevo de datos. Esta última depende del entrenamiento y estado de ánimo del sujeto que realiza las mediciones, de la claridad en la definición de las variables a relevar, y de los instrumentos de medición utilizados (Yezerinac et al., 1992; Arnqvist y Mastensson, 1998). En estudios ontogénicos como el que se realizó en esta tesis puede dificultarse el registro de datos en regiones de intersección entre suturas que en momentos tempranos de la ontogenia se constituyen por fontanelas -que se registran como espacios vacíos entre las suturas-. Por otra parte, el relevo de datos en sitios de inserción muscular puede complicarse dado que los mismos pueden ser fáciles de localizar en individuos adultos pero no en subadultos debido a su escaso desarrollo.

Mientras (A) es la variabilidad que se quiere conocer, (B) es considerada como error de medición (EM). El EM es entendido como la desviación del valor verdadero de medición de una variable (Arnqvist y Mastensson, 1998). El mismo introduce dos tipos de problemas en los análisis morfológicos: (1) incrementa la varianza fenotípica total de la forma; (2) hay una asociación del EM de variables distintas por lo que en caso de detectarse una correlación entre las mismas se dificulta determinar en qué medida refleja una asociación real entre las dos variables o una asociación entre sus errores.

En esta tesis la variación en la forma es analizada a partir del relevo de *landmarks* (ver Capítulo 6). Para tales datos, el origen primario del EM es su localización errónea que tendrá consecuencias en los subsecuentes análisis geométricos y estadísticos resultando en EM de las variables de forma.

Debido al efecto negativo que tiene el EM sobre el análisis de los

datos morfométricos, su impacto debe ser minimizado. Para esto, es necesario definir estrategias que permitan cuantificar y evaluar el EM a fin de evaluar su influencia sobre los datos siendo interpretados. Uno de los principales métodos que le permiten al investigador definir la precisión en el relevo de datos es mediante la evaluación de la similitud entre mediciones repetidas de una misma variable (Yezerinac et al., 1992). Los beneficios de tomar medidas repetidas radica en que permite conocer la magnitud relativa del error de medición de varias variables y en que incrementa la potencia de los análisis estadísticos por decrecer el impacto del error de medición.

A2 Evaluación del error intraobservador con la muestra de Tomografías Computadas

En esta tesis, para contabilizar y depurar el EM se seleccionaron al azar 14 individuos de diferentes edades (Tabla A1). Los landmarks de las regiones sagital y lateral utilizados en esta tesis (ver Capítulo 6, Tabla 6.2, 6.3) se relevaron en dos oportunidades separadas temporalmente (15 días aproximadamente). Se decidió no evaluar el EM sobre los semilandmarks debido a que los mismos, después de relevados, fueron sometidos a un procedimiento de deslizado bending energy que los relocalizó respecto de su ubicación original (ver Capítulo 6).

Sobre las configuraciones de *landmarks* de los diferentes individuos se hizo un Análisis Generalizado Procrustes independientemente para cada serie de medición obteniendo para los ejes -x, -y, (y -z para las coordenadas tridimensionales) de cada *landmark* coordenadas ajustadas. Para contabilizar el EM se realizó una prueba de t pareada usando las coordenadas de cada eje como variable independiente y cada serie de medición como variable de agrupamiento. Se utilizó la prueba de t pareada ya que los datos de las distintas muestras no son independientes entre sí dado que pertenecen al mismo individuo.

Tabla A1 Individuos seleccionados para realizar el cálculo del Error intraobservador

Individuo	Edad (años)	Sexo
1	0,50	m
2	0,58	f
3	0,92	f
4	8,58	f
5	9,08	m
6	9,17	m
7	10,75	f
8	11,00	f

9	19,67	m
10	20,67	f
11	21,00	m
12	21,25	m
13	22,75	f
14	27,83	f

En las tablas A2 y A3 se muestran los resultados obtenidos de la prueba de t pareada para los landmarks de las regiones sagital y lateral respectivamente. Solo en dos landmarks se detectaron diferencias significativas entre las series (en el eje -y del endobregma de la región sagital y en los ejes -x y -z del zigomático posterior de la región lateral). Con estos landmarks que fueron problemáticos para su relevo, se revisó nuevamente su definición y fueron nuevamente relevados y contabilizado su EM hasta que las diferencias entre las series dejaran de ser significativas.

Tabla A2 Prueba de t pareada de las coordenadas Procrustes de los *landmarks* de las región sagital

Landmark	N°	x	y
Nasion	1	0,34	-0,44
Glabella	2	-0,59	-0,72
Bregma	3	-0,55	-2,01
Lambda	4	1,76	-1,95
Inion	5	1,39	1,61
Endopistion	6	0,91	0,89
Foramen Caecum	7	-0,60	-1,56
Endobregma	8	-0,55	-2,65*
Endolambda	9	0,29	-1,74
Endinion	10	2,00	2,02
Plano Esfenoideo Anterior	11	-0,06	-1,15
Plano Esfenoideo Posterior	12	1,36	-0,37

Punto Punto Pituitario	13	-0,96	1,35
Sella	14	-0,68	2,05
Dorsum Sellae	15	-0,59	-1,35
Endoesfenobasion	16	-0,88	0,55
Exoesfenobasion	17	0,30	-1,60
Endobasion	18	-0,38	-0,20
Hormion	19	-1,28	0,79
Exoopistion	20	-0,22	0,53
Hipobasion	21	-0,89	1,76

En cada celda se muestran los valores de t
*p<0,05

Tabla A3 Prueba de t pareada de las coordenadas Procrustes de los *landmarks* de las región lateral

Landmark	Nº	x	y	z
Bregma	1	-0,68	1,39	-1,68
Endobregma	10	1,23	-1,40	2,56
Apice medial del Petroso Externo	19	-2,05	0,44	1,78
Conducto Carotídeo	20	2,46	-0,57	-0,44
Foramen Espinoso	21	-0,66	3,44	2,44
Foramen Oval	22	1,76	0,66	0,32
Esfenotemporal	23	0,76	0,44	-0,24
Parietomastoides	24	-2,34	-0,24	0,44
Ectoesfenobasion	25	0,65	2,50	2,35
Punto Zigomático Posterior	26	3,58*	3,01	4,00*
Apice medial del Petroso Interno	27	-1,67	2,58	-2,00
Conducto Auditivo Interno	28	2,09	-1,34	2,10
Foramen Espinoso	29	-2,11	2,44	-0,55
Foramen Oval	30	2,00	1,45	2,11
Ala del Esfenoides	31	0,66	-2,44	1,00
Base del Petroso	32	0,41	0,23	-2,57
Endoesfenobasion	33	2,45	0,48	2,51

En cada celda se muestran los valores de t
*p<0,05

BIBLIOGRAFÍA

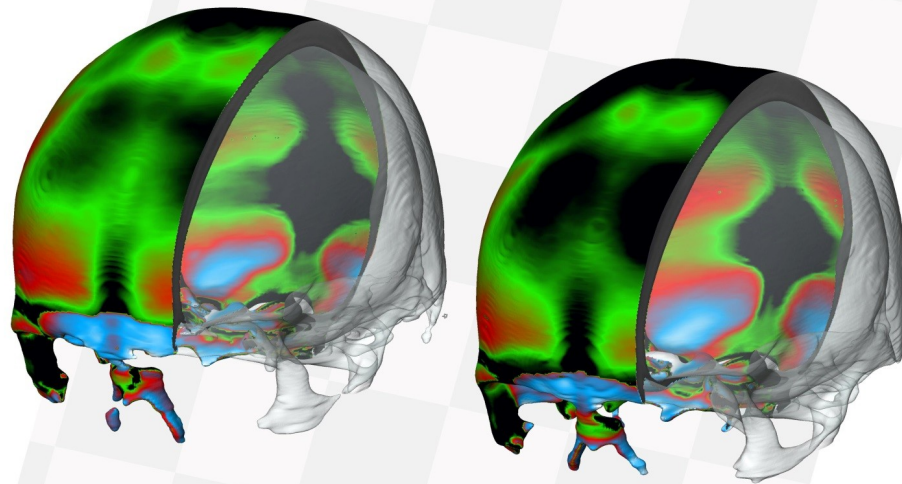


IMAGEN: Cráneo masculino (izquierda) y femenino (derecha) mostrando la superficie endo y ectocraneana y los mapas topográficos de las diferencias de espesor entre regiones

Adeloye A, Kattan KR, Silverman FN. 1975. Thickness of the normal skull in the American blacks and whites. *Am J Phys Anthropol* 43(1):23-30.

Aiello LC, Dean MC. 2002. An introduction to human evolutionary anatomy. London: Academic Press.

Anderson RA, Conway HF, Peplinski AJ. 1970. Gelatinization of corn grits by roll cooking, extrusion cooking and steaming. *Staerke* 22:130-135.

Anzelmo M, Sardi ML, Barbeito-Andrés J, Pucciarelli HM. 2012. Alometrías ontogénicas y dimorfismo sexual facial en dos poblaciones humanas modernas. *Rev Arg Antrop Biol* 14(1):89-100.

Anzelmo M, Barbeito-Andrés J, Ventrice F, Pucciarelli HM, Sardi ML. 2013. Ontogenetic patterns of morphological variation in the ectocranial human vault. *Anat Rec* 296:1008-1015.

Arnqvist G., Martensson T. 1998. Measurement error in geometric morphometrics: empirical strategies to assess and reduce. *Acta Zool Acad Sci Hung* 44:73-96.

Baab KL, Freidline SE, Wang SL, Hanson T. 2010. Relationship of cranial robusticity to cranial form, geography and climate in *Homo sapiens*. *Am J Phys Anthropol* 141(1):97-115.

Baba H, Aziz F, Kaifu Y, Suwa G, Kono RT, Jacob T. 2003. *Homo erectus* calvarium from the Pleistocene of Java. *Science* 299(5611):1384-1388.

Bach-Petersen S, Kjaer I. 1993 Ossification of lateral components in the human prenatal cranial base. *J Craniofac Genet Dev Biol* 13(2):76-82.

Baer MJ. 1954. Patterns of growth of the skull as revealed by vital staining. *Hum Biol* 26(2):80-126.

Ballabriga A. 2000. Morphological and physiological changes during growth: an update. *Eur J Clin Nutr* 54 Suppl 1:S1-6.

Balzeau A. 2006. Are thickened cranial bones and equal participation of the three structural bone layers autapomorphic traits of *Homo erectus*? *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 18:145-163.

Balzeau A. 2013. Thickened cranial vault and parasagittal keeling: correlated traits and autapomorphies of *Homo erectus*? *J Hum Evol* 64(6):631-644.

- Balzeau A, Grimaud-Hervé D, Sémah F. 2006. Characteristics and variation of the temporal bone pneumatization in Asian *Homo erectus*. *EurASEAA* 21-27.
- Barbeito-Andrés J, Ventrice F, Anzelmo M, Pucciarelli HM, Sardi ML. 2015. Developmental covariation of human vault and base throughout postnatal ontogeny. *Ann Anat* 197:59-66.
- Bastir M. 2004. A geometric morphometric analysis of integrative morphology and variation in human skulls with implications for the Atapuerca-SH hominids and the evolution of Neandertals. Structural and systemic factors of morphology in the hominid craniofacial system. Doctoral Dissertation. Madrid: Departamento de Antropología, Universidad Autónoma de Madrid.
- Bastir M, Rosas A. 2004. Facial heights: evolutionary relevance of postnatal ontogeny for facial orientation and skull morphology in humans and chimpanzees. *J Hum Evol* 47:359-381.
- Bastir M, Rosas A. 2005. Hierarchical nature of morphological integration and modularity in the human posterior face. *Am J Phys Anthropol* 128(1):26-34.
- Bastir M, Rosas A. 2006. Correlated variation between the lateral basicranium and the face: a geometric morphometric study in different human groups. *Arch Oral Biol* 51(9):814-824.
- Bastir M, Rosas A. 2008. Mosaic evolution, integration and modularity: evolution of the human cranial base. *Am J Phys Anthropol* 134:65.
- Bastir M, Rosas A. 2009. Mosaic evolution of the basicranium in *Homo* and its relation to modular development. *Evol Biol* 36(1):57-70.
- Bastir M, O'Higgins P, Rosas A. 2005. Human evolution: relationships between the basicranium and the face. *Ann Hum Biol* 32:790.
- Bastir M, Rosas A, O'Higgins P. 2006. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull. *J Anat* 209:637-654.
- Bastir M, Rosas A, Lieberman DE, O'Higgins P. 2008. Middle cranial fossa anatomy and the origins of modern humans. *Anat Rec* 291(2):130-140.
- Bastir M, Rosas A, Gunz P, Peña-Melian A, Manzi G, Harvati K, Kruszynski R, Stringer C, Hublin JJ. 2011. Evolution of the base of the brain in highly encephalized human species. *Nat Commun* 2:588.
- Baughan B, Demirjian A. 1978. Sexual dimorphism in the growth of the cranium. *Am J Phys Anthropol* 49(3):383-390.

Baughan B, Demirjian A. 1978. Sexual dimorphism in the growth of the cranium. *Am J Phys Anthropol* 49(3):383-390.

Baughan B, Demirjian A, Levesque GY, Lapalme-Chaput L. 1979. The pattern of facial growth before and during puberty, as shown by French-Canadian girls. *Ann Hum Biol* 6: 59-76.

Beecher RM, Corruccini RS. 1981. Effects of dietary consistency on craniofacial and occlusal development in the rat. *Angle Orthod* 51:61-69.

Beals KL, Smith CL, Dodd SM. 1983. Climate and the evolution of brachycephalization. *Am J Phys Anthropol* 62:425-437.

Behrents RG, Carlson DS, Abdelnour T. 1978. In vivo analysis of bone strain about the sagittal suture in *Macaca mulatta* during masticatory movements. *J Dent Res* 57:904-908.

Berge C, Penin X. 2004. Ontogenetic allometry, heterochrony, and interspecific differences in the skull of African apes, using tridimensional Procrustes analysis. *Am J Phys Anthropol* 124:124-138.

Bernal V, Perez SI, Gonzalez PN. 2006. Variation and causal factors of craniofacial robusticity in Patagonian hunter-gatherers from the Late Holocene. *Am J Hum Biol* 18:748-765.

Biegert J. 1963. The evaluation of characteristics of the skull, hands, and feet for primate taxonomy. En: Washburn SL, editor. *Classification and human evolution*. Chicago: Aldine. p 116-145.

Bogin B. 1999. *Patterns of human growth*. Cambridge: Cambridge University Press.

Bogin B. 2003. The human pattern of growth and development in paleontological perspective. En: Thompson JL, Krovitz GE, Nelson AJ, editores. *Patterns of growth and development in the genus Homo*. Cambridge: Cambridge University Press. p 15-44.

Bookstein FL. 1991. *Morphometric tools form landmark data: geometry and biology*. Cambridge, Cambridge University Press.

Bookstein FL, Gunz P, Mitteroecker P, Prossinger H, Schaefer K, Seidler H. 2003. Cranial integration in *Homo*: singular warps analysis of the midsagittal plane in ontogeny and evolution. *J Hum Evol* 44:167-187.

Bookstein F, Schafer K, Prossinger H, Seidler H, Fieder M, Stringer C, Weber GW, Arsuaga JL, Slice DE, Rohlf FJ, Recheis W, Mariam AJ, Marcus LF. 1999. Comparing frontal cranial profiles in archaic and modern *Homo* by morphometric analysis. *Anat Rec* 257:217-224.

Bouvier M, Hylander WL. 1981. Effect of bone strain on cortical bone structure in macaques (*Macaca mulatta*). *J Morphol* 167(1):1-12.

Brown WA, Molleson TI, Chinn S. 1984. Enlargement of the frontal sinus. *Ann Hum Biol* 11:221-226.

Bruner E. 2004. Geometric morphometrics and paleoneurology: brain shape evolution in the genus *Homo*. *J Hum Evol* 47(5):279-303.

Bruner E, Manzi G, Arsuaga JL. 2003. Encephalization and allometric trajectories in the genus *Homo*: evidence from the Neandertal and modern lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:15335-15340.

Bruner E, Rangel de Lázaro G, de la Cuétara JM, Martín-Loeches M, Colom R, Jacobs HIL. 2014. Midsagittal brain variation and MRI shape analysis of the precuneus in adult individuals. *J Anat* 224(4):367-376.

Bruner E, Saracino B, Passarello P, Ricci F, Tafuri M, Manzi G. 2004. Midsagittal cranial shape variation in the genus *Homo* by geometric morphometrics. *Coll Antropol* 28:99-112.

Buikstra J, Ubelaker D. 1994. Standards for data collection from human skeletal remains. Fayetteville: Arkansas Archaeological Survey Research Series 44.

Bulygina E, Mitteroecker P, Aiello L. 2006. Ontogeny of facial dimorphism and patterns of individual development within one human population. *Am J Phys Anthropol* 131(3):432-443.

Buschang PH, Baume RM, Nass GG. 1983. A craniofacial growth maturity gradient for males and females between 4 and 16 years of age. *Am J Phys Anthropol* 61(3):373-381.

Byron CD, Borke J, Yu J, Pashley D, Wingard CJ, Hamrick M. 2004. Effects of increased muscle mass on mouse sagittal suture morphology and mechanics. *Anat Rec* 279:676-684.

Carlson DS. 1985. Craniofacial biology as "normal science". En: Johnston LE, editor. *New vistas in orthodontics*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Carlson DS. 2005. Theories of craniofacial growth in the postgenomic era. *Sem Orthod* 11:172-183.

Chernoff B, Magwene PM. 1999. Morphological integration: forty years later. En: Olson EC, Miller RL, editores. *Morphological integration*. Chicago: The University of Chicago. p 319-353.

Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, Hobbins JC. 1984. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet*

Gynecol 149:512–517.

Cheverud JM. 1982. Phenotypic, genetic, and environmental morphological integration in the cranium. *Evolution* 36:499–516.

Cheverud JM. 1995. Morphological integration in the saddle-back tamarin (*Saguinus fuscicollis*) cranium. *Am Nat* 145:63–89.

Cheverud JM, Richtsmeier JT. 1986. Finite element scaling applied to sexual dimorphism in rhesus macaque (*Macaca mulatta*) facial growth. *Syst Zool* 35:381–399.

Cochard LR. 1985. Ontogenetic allometry of the skull and dentition of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). En: Jungers WL, editor. *Size and scaling in primate biology*. Nueva York: Plenum Press. P 231–256.

Cocilovo J, Fuchs M, O'brien T, Varela H. 2013. Sexual dimorphism in prehispanic populations of the Cochabamba Valleys, Bolivia. *Advances in Anthropology* 3 (1): 10-15. [http:// www.scirp.org/journal/aa](http://www.scirp.org/journal/aa). doi:10.4236/aa.2012.

Copes LE. 2011. Comparative and experimental investigations of cranial robusticity in Mid-Pleistocene hominins. Arizona: Arizona State University.

Corruccini RS. 1999. How anthropology informs the orthodontic diagnosis of malocclusion's causes. Lewiston: Edwin Mellen Press.

Dambska M, Schmidt-Sidor B, Maslinska D, Laure-Kamionowska M, Kosno-Kruszewska E, Deregowski K. 2003. Anomalies of cerebral structures in acranial neonates. *Clin Neuropathol* 22(6):291–295.

Davies BR, Durán M. 2003. Malformations of the cranium, vertebral column, and related central nervous system: morphologic heterogeneity may indicate biological diversity. *Birth Defects Research (Part A)* 67(8):563–571.

Day MH, Stringer CB. 1982. A reconsideration of the Omo Kibish remains and the erectus-sapiens transition. En: de Lumley MA, editor. *L'Homo erectus et la Place de L'Homme de Tautavel Parmi les Hominidés fossiles*. Nice: Centre National de la Recherche Scientifique. p 814–846.

DeSilva J, Lesnik J. 2006. Chimpanzee neonatal brain size: implications for brain growth in *Homo erectus*. *J Hum Evol* 51:207–212.

Dryden IL, Mardia KV. 1998. *Statistical shape analysis*. Chichester: Wiley.

Durrleman S, **Fletcher T**, **Gerig G**, **Niethammer M**. 2012. Spatio-temporal image analysis for longitudinal and time-series image data. Proceedings Second International Workshop, STIA 2012, Held in Conjunction with MICCAI 2012. Francia.

Enlow DH. 1990. Facial growth. Philadelphia: WB Saunders.

Enlow DH, Hans MG. 1996. Essentials of facial growth. Philadelphia: WB Saunders.

Esteve-Altava B, Diogo R, Smith C, Boughner JC, Rasskin-Gutman D. 2015. Anatomical networks reveal the musculoskeletal modularity of the human head. Sci Rep. doi: 10.1038/srep08298.

Ford EHR. 1958. Growth of the human cranial base. Am J Orthod 44:498-506.

Frey L, Hauser WA. 2003. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia 44(Suppl 3):4-13.

Gauld SC. 1996. Allometric patterns of cranial bone thickness in fossil hominids. Am J Phys Anthropol 100(3):411-426.

Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci 2(10):861-863.

Giedd JN, Lalonde FM, Celano MJ, White SL, Wallace GL, Lee NR, Lenroot RK. 2009. Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 48(5):465-470.

Gilbert SF. 2003. Evo-Devo, Devo-Evo, and Devgen-Popgen. Biol Philos 18:347-352.

Gilbert SF. 2013. Developmental biology. Massachusetts: Sinauer Press.

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent III TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101(21):8174-8179.

Goldsmith RS. 1972. Biomechanics of head injury. En: Fung YC, Perrone N, Anliker M, editores. Biomechanics, its foundations and objective. Englewood Cliffs, Nueva York: Prentice-Hall.

Gonzalez P. 2008. Morfometría geométrica aplicada al análisis del dimorfismo sexual en restos óseos humanos de individuos adultos y subadultos. Tesis Doctotal. La Plata: Universidad Nacional de la Plata.

Gonzalez PN, Bernal V, Perez SI. 2011. Analysis of sexual dimorphism of craniofacial traits using geometric morphometric techniques. *Int J Osteoarchaeol* 21(1):82-91.

González-José R, Neves W, Lahr MM, González S, Pucciarelli H, Hernández Martínez M, Correal G. 2005. Late Pleistocene/Holocene craniofacial morphology in Mesoamerican Paleoindians: implications for the peopling of the New World. *Am J Phys Anthropol* 128:772-780.

Gould SJ. 1966. Allometry and size in ontogeny and phylogeny. *Biol Rev* 41:587-640.

Gould SJ. 1977. *Ontogeny and phylogeny*. Cambridge: Harvard University Press.

Goswami A, Polly PD. 2010. The influence of modularity on cranial morphological disparity in carnivora and primates (Mammalia). *PLoS One* 5(3):e9517.

Groves CP. 1989. *A theory of human and primate evolution*. Oxford: Oxford University Press.

Guihard-Costa A-M, Ramírez-Rozzi F. 2004. Growth of the human brain and skull slows down at about 2.5 years old. *C R Palevol* 3:397-402.

Hall BK. 2003. *Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms*. *Int J Dev Biol* 47:491-495.

Hallgrímsson B, Lieberman DE. 2008. Mouse models and the evolutionary developmental biology of the skull. *Integr Comp Biol* 48(3):373-384.

Hallgrímsson B, Lieberman DE, Young NM, Parsons T, What S. 2007. Evolution and covariance in the mammalian skull. En: *Novartis Found Symp* 284. *Tinkering: the microevolution of development*. Chichester: John Wiley & Sons. p 164-190.

Harvati K, Weaver TD. 2006. Human cranial anatomy and the differential preservation of population history and climate signatures. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 288(12):1225-1233.

Hayashi I. Morphological relationship between the cranial base and dentofacial complex obtained by reconstructive computer tomographic images. *Eur J Orthod* 2003; 25: 385-91.

Herring SW. 1993. Epigenetic and functional influences on skull

growth. En: Hanken J, Hall BK, editores. The skull. Chicago: University of Chicago Press. p 156-206.

Herring SW, Teng S. 2000. Strain in the braincase and its sutures during function. *Am J Phys Anthropol* 112(4):575-593.

Holloway RL, Broadfield DC, Yuan MS. 2003. Morphology and histology of chimpanzee primary visual striate cortex indicate that brain reorganization predated brain expansion in early hominid evolution. *Anat Rec* 273A:594-602.

Howells WW. 1973. Cranial variation in man. *Papers of the Peabody Museum of Archaeology and Ethnology*. Cambridge: Harvard University Press. Humphrey LT. 1998. Growth patterns in the modern human skeleton. *Am J Phys Anthropol* 105(1):57-72.

Hylander WL. 1977. The adaptive significance of eskimo craniofacial morphology. En: Dahlberg AA, Graber TM, editores. Orofacial growth and development. The Hague: Mouton. p 129-169.

Hylander WL, Johnson KR, Picq PG, 1991. Masticatory-stress hypotheses and the supraorbital region of primates. *Am J Phys Anthropol* 86(1):1-36.

Jamniczky HA, Boughner JC, Rolian C, Gonzalez PN, Powell CD, Schmidt EJ, Parsons TE, Bookstein FL, Hallgrímsson B. 2010. Rediscovering Waddington in the post-genomic age. *BioEssays* 32(7):553-558.

Jeffery N. 2003. Brain expansion and comparative prenatal ontogeny of the non-hominoid primate cranial base. *J Hum Evol* 45(4):263-284.

Jeffery N, Spoor F. 2002. Brain size and the human cranial base: A prenatal perspective. *Am J Phys Anthropol* 118(4):324-340.

Jeffery N, Spoor F. 2004. Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol* 123(1):78-90.

Kendall DG. 1977. The diffusion of shape. *Adv Appl Probab* 9:428-430.

Kennedy GE. 1985. Bone thickness in *Homo erectus*. *J Hum Evol* 14:699-708.

Kim SH, Yamamoto A, Bouwmeester T, Agius E, Robertis EM. 1998. The role of paraxial protocadherin in selective adhesion and cell movements of the mesoderm during *Xenopus* gastrulation. *Development* 125(23):4681-4690.

Klingenberg CP. 1998. Heterochrony and allometry: the analysis of evolutionary change in ontogeny. *Biol Rev Camb Philos Soc* 73(1):79-123.

Klingenberg CP. 2003. Quantitative genetics of geometric shape: heritability and the pitfalls of the univariate approach. *Evolution* 57:191-195.

Klingenberg CP. 2009. Morphometric integration and modularity in configurations of landmarks: tools for evaluating a priori hypotheses. *Evol Dev* 11(4):405-421.

Kyriacou A, Bruner E. 2011. Brain evolution, innovation, and endocranial variations in fossil hominids. *PaleoAnthropology* 2011:130-143.

Lahr MM. 1996. *The evolution of modern human diversity*. Cambridge: Cambridge University Press.

Lahr MM, Wright RVS. 1996. The question of robusticity and the relationship between cranial size and shape in *Homo sapiens*. *J Hum Evol* 31: 157-191.

Larsen WJ. 2001. *Human embryology*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Laurent CP, Jolivet E, Hodel J, Decq P, Skalli W. 2011. New method for 3D reconstruction of the human cranial vault from CT-scan data. *Med Eng Phys* 33:1270-1275.

Leigh SR, Cheverud JM. 1991. Sexual dimorphism in the baboon facial skeleton. *Am J Phys Anthropol* 84(2):193-208.

Lenroot RK, Giedd JN. 2006. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 30(6):718-729.

Lieberman DE. 1995. Testing hypotheses about recent human evolution from skulls: integrating morphology, function, development and phylogeny. *Current Anthropology* 36(2):159-197.

Lieberman DE. 1996. How and why humans grow thin skulls: experimental evidence for systemic cortical robusticity. *Am J Phys Anthropol* 101(2):217-236.

Lieberman DE. 2011. *The evolution of the human head*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Lieberman DE, McCarthy RC. 1999. The ontogeny of cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions. *J Hum Evol* 36:487-517.

Lieberman DE, Krovitz GE, Yates FW, Devlin M, St Claire M. 2004.

Effects of food processing on masticatory strain and craniofacial growth in a retrognathic face. *J Hum Evol* 46(6):655-677.

Lieberman DE, McBratney BM, Krovitz GE. 2002. The evolution and development of cranial form in *Homo sapiens*. *PNAS* 99(3):1134-1139.

Lieberman DE, Ross CF, Ravosa MJ. 2000. The primate cranial base: ontogeny, function, and integration. *Yrbk Phys Anthropol* 43:117-169.

Lucey H, Brown M, Denvir H, Askew M, Rhodes V. 2003. Girls and boys in the primary maths classroom. En: Skelton C, Francis B, editores. *Boys and girls in the primary classroom*. Milton Keynes: Open University Press. p 43-58.

Lynnerup N. 2001. Cranial thickness in relation to age, sex and general body build in a Danish forensic sample. *Forensic Science International* 117:45-51.

Lynnerup N, Astrup JG, Sejrsen B. 2005. Thickness of the human cranial diploe in relation to age, sex and general body build. *Head & Face Medicine* 1:1-13.

MacLeod N. 1999. Generalizing and extending the Eigenshape method of shape space visualization and analysis. *Paleobiology* 25:107-138.

Mao JJ. 2002. Mechanobiology of craniofacial sutures. *J Dent Res* 81(12):810-816.

Marsh HE. 2013. Beyond thick versus thin: mapping cranial vault thickness patterns in recent *Homo sapiens*. Iowa: University of Iowa. <http://ir.uiowa.edu/etd/2577>.

Martínez-Abadías N, Esparza M, Sjøvold T, González-José R, Santos M, Hernández M, Klingenberg CP. 2012. Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. *Evolution* 66(4):1010-1023.

Martínez-Abadías N, Paschetta C, de Azevedo S, Esparza M, González-José R. 2009. Developmental and genetic constraints on neurocranial globularity: insights from analyses of deformed skulls and quantitative genetics. *Evol Biol* 36:37-56.

McAuliffe MJ, Lalonde F, McGarry DP, Gandler W, Csaky K, Trus BL. 2001. Medical image processing, analysis and visualization in clinical research. En: *CBMS: Proceedings of 14th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*. Washington: IEEE Computer. p 381-386.

McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. 2001. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 55(10):902-907.

Menegaz RA, Sublett SV, Figueroa SD, Hoffman TJ, Ravosa MJ, Aldridge K. 2010. Evidence for the influence of diet on cranial form and robusticity. *Anat Rec* 293:630–641.

Michejda M. 1972. The role of basicranial synchondroses in flexure processes and ontogenetic development of the skull base. *Am J Phys Anthropol* 37(1):143–150.

Miller SF. 2010. The patterning and determinants of craniofacial robusticity in extant *Homo sapiens*. PhD Thesis. University of Iowa.

Morimoto K, Nishikuni K, Hirano S, Takemoto O, Futagi Y. 2003. Quantitative follow-up analysis by computed tomographic imaging in neonatal hydrocephalus. *Pediatr Neurol* 29(5):435–439.

Morimoto N, Ogihara N, Katayama K, Shiota K. 2008. Three-dimensional ontogenetic shape changes in the human cranium during the fetal period. *J Anat* 212:627–635.

Morriss-Kay GM, Wilkie AOM. 2005. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 207:637–653.

Moseley JE, Moloshok RE, Freiburger RH. 1966. The Silver syndrome: congenital asymmetry, short stature and variations in sexual development. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 97:74–81.

Moss M. 1960. Functional analysis of human mandibular growth. *Journal of Prosthetic Dentistry* 10:1149–1159.

Moss ML. 1962. The functional matrix: functional cranial components. En: Kraus BS, Reidel R, editores. *Vistas in orthodontics*. Philadelphia: Lea and Febiger. p 85–98.

Moss, 1968. A theoretical analysis of the functional matrix. *Acta Biotheor* 18:195–202.

Moss ML. 1997. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 112(4):410–417.

Moss ML, Young RW. 1960. A functional approach to craniology. *Am J Phys Anthropol* 18(4):281–292.

Nakamura I, Ikegawa S, Okawa A, Okuda S, Koshizuka Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Koyama T, Goto S, Toguchida J, Matsushita M, Ochi T, Takaoka K, Nakamura Y. 1999. Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL). *Hum Genet* 104(6):492–497.

Nawrocki SP. 1991. A biomechanical model of cranial vault thickness in Archaic Homo. Binghamton: State University of New York.

Neaux D, Guy F, Gilissen E, Coudyzer W, Ducrocq S. 2013. Covariation Between Midline Cranial Base, Lateral Basicranium, and Face in Modern Humans and Chimpanzees. *Anat Rec* 296:568–579.

Nelson AJ, Gauld SE. 1994. Covariance relationship between measures of cranial and post-cranial bone thickness and body mass. *Am J Phys Anthropol Suppl* 18:151–152.

Neubauer S, Gunz P, Hublin J-J. 2009. The pattern of endocranial ontogenetic shape changes in humans. *J Anat* 215(3):240–255.

Neubauer S, Gunz P, Hublin J-J. 2010. Endocranial shape changes during growth in chimpanzees and humans: a morphometric analysis of unique and shared aspects. *J Hum Evol* 59(5):555–566.

O'Connor CF, Franciscus RG, Holton NE. 2005. Bite force production capability and efficiency in Neandertals and modern humans. *Am J Phys Anthropol* 127(2):129–151.

O'Higgins P, Moore WJ, Johnson DR, McAndrew TJ, Flinn RM. 1990. Patterns of cranial sexual dimorphism in certain groups of extant hominoids. *J Zool Lond* 222:399–420.

Olson EC, Miller RL. 1958. Morphological integration. Chicago: University of Chicago Press.

Opperman LA. 2000. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Dev Dyn* 219(4):472–485.

Opperman LA, Gakunga PT, Carlson DS. 2005. Genetic factors influencing morphogenesis and growth of sutures and synchondroses in the craniofacial complex. *Semin Orthod* 11:199–208.

Opperman LA, Passarelli RW, Morgan EP, Reintjes M, Ogle RC. 1995. Cranial sutures require tissue interactions with dura mater to resist osseous obliteration in vitro. *J Bone Miner Res* 10:1978–1987.

Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J, Persing JA, Ogle RC. 1993. Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Dev Dyn* 198(4):312–322.

Pearson OM, Lieberman DE. 2004. The aging of Wolff's "Law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Yrbk Phys Anthropol* 47:63–99.

Perez SI, Monteiro LR. 2009. Nonrandom factors in modern human morphological diversification: a study of craniofacial variation in

southern South American populations. *Evolution* 63:978–993.

Peterson J, Dechow PC. 2002. Material properties of the inner and outer cortical tables of the human parietal bone. *Anat Rec* 268(1):7–15.

Peterson J, Dechow PC. 2003. Material properties of the human cranial vault and zygoma. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 274(1):785–797.

Petrovic A, Charlier JP. 1967. La synchondrose speno-occipitale de jeune rat en culture d'organes: mise en evidence d'un potentiel de croissance independant. *C R Acad Sc, Serie D* 265:1511–1513.

Pham DL, Xu C, Prince JL. 2000. Current methods in medical image segmentation. *Annu Rev Biomed Eng* 2:315–337.

Ponce de León MS, Zollikofer CPE. 2001. Neanderthal cranial ontogeny and its implications for late hominid diversity. *Nature* 412:534–538.

Porto A, Oliveira FB, Shirai LT, Conto V, Marroig G. 2009. The evolution of modularity in the mammalian skull I: morphological integration patterns and magnitudes. *Evol Biol* 36:118–135.

Raadsheer MC, Kiliaridis S, Van Eijden TM, Van Ginkel FC, Prah Andersen B. 1996. Masseter muscle thickness in growing individuals and its relation to facial morphology. *Arch Oral Biol* 41:323–332.

Ravosa MJ. 1991. The ontogeny of cranial sexual dimorphism in two Old World monkeys: *Macaca fascicularis* (Cercopithecinae) and *Nasalis larvatus* (Colobinae). *Int J Primatol* 12:403–426.

Ravosa MJ, Johnson KR, Hylander WL. 2000. Strain in the galago facial skull. *J Morphol* 245(1):51–66.

Rawlinson SCF, Mosley JR, Suswillo RFL, Pitsillides AA, Lanyon LE. 1995. Calvarial and limb bone cells in organ and monolayer culture do not show the same early responses to dynamic mechanical strain. *J Bone Min Res* 10:1225–1232.

Reddy DP, Harvati K, Kim J. 2004. An alternative approach to space curve analysis using the example of the Neanderthal occipital bun. En: Slice DE, editor. *Modern morphometrics in Physical Anthropology*. Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. P 99–115.

Ricard F. 2005. *Tratado de osteopatía craneal, articulación temporomandibular: análisis y tratamiento ortodóntico*. Madrid: Médica Panamericana

Richtsmeier JT, Aldridge K, DeLeon VB, Panchal J, Kane AA, Marsh JL, Yan P, Cole TM. 2006. Phenotypic integration of neurocranium and

brain. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 306:360–378.

Ricklan DE, Tobias PV. 1986. Unusually low sexual dimorphism of endocranial capacity in a Zulu cranial series. *Am J Phys Anthropol* 71(3):285–293.

Rilling JK. 2006. Human and nonhuman primate brains: are they allometrically scaled versions of the same design? *Evol Anthropol* 15(2):65–77.

Rilling JK, Seligman RA. 2002. A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe. *J Hum Evol* 42:505–533.

Roche AF. 1953. Increase in cranial thickness during growth. *Hum Biol* 25(2):81–92.

Rohlf FJ, Corti M. 2000. Use of two-block partial least-squares to study covariation in shape. *Syst Biol* 49(4):740–753.

Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath HO. 2012. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *NeuroImage* 16:957–965.

Rosas A, Bastir M. 2002. Thin-plate spline analysis of allometry and sexual dimorphism in the human craniofacial complex. *Am J Phys Anthropol* 117(3):236–245.

Ross C, Henneberg M. 1995. Basicranial flexion, relative brain size, and facial kyphosis in *Homo sapiens* and some fossil hominids. *Am J Phys Anthropol* 98(4):575–593.

Ross CF, Hylander WL. 1996. In vivo and in vitro bone strain in the owl monkey circumorbital region and the function of the postorbital septum. *Am J Phys Anthropol* 101(2):183–215.

Ross CF, Ravosa MJ. 1993. Basicranial flexion, relative brain size, and facial kyphosis in nonhuman primates. *Am J Phys Anthropol* 91(3):305–324.

Rushton JP. 1992. Life history comparisons between Orientals and Whites at a Canadian university. *Personality & Individual Differences* 13:439–442.

Rushton JP. 1994. Sex and race differences in cranial capacity from International Labour Office data. *Intelligence* 19:281–294.

Sardi ML. 2002. Diferenciación craneofacial en aborígenes de Patagonia y su relación con grupos Amerindios y Extraamericanos. Tesis Doctoral. La Plata: Universidad Nacional de La Plata.

- Sardi ML, Ramírez-Rozzi F, Pucciarelli HM. 2004. The Neolithic transition in Europe and North Africa. The functional craneology contribution. *Anthropol Anz* 62:129-145.
- Sardi ML, Ramírez-Rozzi F. 2005. A cross-sectional study of human craniofacial growth. *Ann Hum Biol* 32:390-396.
- Sardi ML, Ramírez-Rozzi F. 2007. Developmental connections between cranial components and the emergence of the first permanent molar in humans. *J Anat* 210:406-417.
- Sardi ML, Ramírez-Rozzi F. 2012. Different cranial ontogeny in Europeans and Southern Africans. *PLoS ONE* 7: e35917.
- Sardi ML, Novellino PS, Pucciarelli HM. 2006. Craniofacial morphology in the Argentine center-west: Consequences of the transition to food production. *Am J Phys Anthropol* 130(3):333-343.
- Sardi ML, Ventrice F, Ramírez-Rozzi F. 2007. Allometries throughout the late prenatal and early postnatal human craniofacial ontogeny. *Anat Rec* 290(9):1112-1120.
- Sardi ML, Barbeito-Andrés J, Ventrice F, Ramírez Rozzi F, Anzelmo M, Guihard-Costa A-M. 2014. Covariación ontogénica en el endocráneo de *Pan troglodytes*. *Rev Arg Antrop Biol* 16(2):79-91.
- Scott JH. 1953. The cartilage of the nasal septum: a contribution to the study of facial growth. *Br Dent J* 95:37-43.
- Scott JH. 1958. The cranial base. *Am J Phys Anthropol* 16:319.
- Schaefer K, Mitteroecker P, Gunz P, Bernhard M, Bookstein FL. 2004. Craniofacial sexual dimorphism patterns and allometry among extant hominids. *Ann Anat* 186(5-6):471-478.
- Schenker NM, Desgouttes AM, Semendeferi K. 2005. Neural connectivity and cortical substrates of cognition in hominoids. *J Hum Evol* 49(5):547-569.
- Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW. 2001. Prefrontal cortex in humans and apes: A comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol* 114(3):224-241.
- Servoss JM. 1973. An in vivo and in vitro autoradiographic investigation of growth in synchondrosal cartilage. *Am J Anat* 136:479-786
- Sicher H, DuBrul EL. 1970. *Oral anatomy*. St. Louis: C.V. Mosby Company.

Simonoff JS. 1996. Smoothing methods in statistics. New York: Springer.

Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. 2004. J Neurosci 24:8223.

Spencer MA, Ungar PS. 2000. Craniofacial morphology, diet and incisor use in three native American populations. Int J Osteoarchaeol 10(4):229-241.

Sperber GH. 2001. Craniofacial development. London: BC Decker Inc.

Sperber GH. 2010. Craniofacial development and growth. Shelton: People Medical Publishing House.

Spoor CF. 1997. Basicranial architecture and relative brain size of Sts 5 (*Australopithecus africanus*) and other Plio-Pleistocene hominids. South Afr J Science 93:182-186.

Spoor F, Jeffery N, Zonneveld F. 2000. Imaging skeletal growth and evolution. En: O'Higgins P, editor. Development, growth and evolution. London: The Linnaean Society of London. p 123-161.

Spoor F, Leakey MG, Gathogo PN, Brown FH, Antón SC, McDougall I, Kiarie C, Manthi FK, Leakey LN. 2007. Implications of new early *Homo* fossils from Ileret, east of Lake Turkana, Kenya. Nature 448:688-691.

Spoor F, O'Higgins P, Dean C, Lieberman DE. 1999. Anterior sphenoid in modern humans. Nature 397:572.

Stedman HH, Kozyak BW, Nelson A, Thesier DM, Su LT, Low DW, Bridges CR, Shrager JB, Minugh-Purvis N, Mitchell M. 2004. Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. Nature 428:415-418.

Strand-Vidarsdóttir U, O'Higgins P. 2001. Development of sexual dimorphism in the facial skeleton of anatomically modern *Homo sapiens*. Am J Phys Anthropol 114:139-152.

Stringer CB. 2001. Modern human origins: distinguishing the models. African Archaeological Review 18:67-75.

Stringer CB, Hublin JJ, Vandermeersch B. 1984. The origin of anatomically modern humans in Western Europe. En: Smith FH, Spencer F, editores. The origin of modern humans: a world survey of fossil evidence. New York: Alan R. Liss. p 51-135.

Stringer CB, Kruszynski RG, Jacobi RM. 1981. Allez Neanderthal. Nature 289(5800):823-824. <http://www.nhm.ac.uk/our->

science/departments-and-staff/staff-directory/chris-stringer.html#sthash.5Prs8KOn.dpuf

Szabo-Rogers HL, Smithers LE, Yakob W, Liu KJ. 2010. New directions in craniofacial morphogenesis. *Dev Biol* 341:84–94.

Tattersall I. 1992. Species concepts and species identification in human evolution. *J Hum Evol* 22:341–349.

Tattersall I, Schwartz JH. 2008. The morphological distinctiveness of *Homo sapiens* and its recognition in the fossil record: clarifying the problem. *Evol Anthropol* 17:49–54.

Tillier AM. 1977. La pneumatisation du massif cranio-facial chez les homes actuels et fossils. *Bulletins et Memoires de la Societe d'Anthropologie de Paris* 4:177–189.

Terhune CE, Kimbel WH, Lockwood CA. 2013. Postnatal temporal bone ontogeny in *Pan*, *Gorilla*, and *Homo*, and the implications for temporal bone ontogeny in *Australopithecus afarensis*. *Am J Phys Anthropol* 151:630-640.

Todd TW. 1924. Thickness of the male white cranium. *Anat Rec* 27:245–256.

Thompson PM, Hayashi KM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Rapoport JL, Zubicaray GID, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. 2004. Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia. *NeuroImage* 23:S2-S18.

Trinkaus E, LeMay M. 1982. Occipital bunning among later Pleistocene hominids. *Am J Phys Anthropol* 57:27–35.

Twisselmann F. 1941. Methode pour l'évaluation de l'épaisseur des parois cranienne. *Bull Musee Royal Histoire Nat Belgique* 17:1–33.

Varela H, Cocilovo J, Costa MA, 1990. El dimorfismo sexual en la población prehistórica de San Pedro de Atacama, Chile. *Chungara* 24-25: 159-166.

Ventrice F. 2011. Modern human brain growth and development. Contribution to brain evolution in hominins. PhD Thesis. Zurich: Universität Zürich.
http://www.zora.uzh.ch/59980/1/PhDthesis_Ventrice.pdf

Vij K, Mao JJ. 2006. Geometry and cell density of rat craniofacial sutures during early postnatal development and upon in vivo cyclic loading. *Bone* 38:722–730.

Walrath DE, Turner P, Bruzek J. 2004. Reliability test of the visual

assessment of cranial traits for sex determination. *Am J Phys Anthropol* 125:132-137.

Wang X, Mao JJ. 2002. Chondrocyte proliferation of the cranial base cartilage upon in vivo mechanical stresses. *J Dent Res* 81:701-705.

Weber, 2015. Virtual anthropology. *Am J Phys Anthropol* 156:22-42.

Weinmann JP, Sicher H. 1947. Bone and bones: fundamentals of bone biology. St. Louis: The CV Mosby Company.

Yezerinac SM, Lougheed SC, Handford P. 1992. Measurement error and morphometric studies: statistical power and observer experience. *Syst Biol* 41:471-482.

Yoshida T, Vivatbuttsiri P, Morriss-Kay G, Saga Y, Iseki S. 2008. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech Dev* 125:797-808.

Zhao Q, Behringer R, de Crombrughe B. 1996. Prenatal folic acid treatment suppresses acrania and meroanencephaly in mice mutant for the *Cart1* homeobox gene. *Nature Genet* 13:275-283.

Zumpano MP, Richtsmeier JT. 2003. Growth-related shape changes in the fetal craniofacial complex of humans (*Homo sapiens*) and pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*): A 3D-CT comparative analysis. *Am J Phys Anthropol* 120(4):339-351.