



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

# DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Instituto de Neurobiología

**Respuestas electrofisiológicas  
auditivas y desarrollo de lenguaje  
en lactantes con leucomalacia periventricular**

## T E S I S

QUE PARA OPTAR  
POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

P R E S E N T A

GLORIA NÉLIDA AVECILLA RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. THALÍA HARMONY BAILLET  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

COMITÉ TUTOR

DRA. GLORIA ADELINA OTERO OJEDA  
FACULTAD DE MEDICINA, UAEM

DR. MANUEL SALAS ALVARADO

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

Juriquilla, Qro

Diciembre, 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesora, la doctora Thalía Harmony, por toda su enseñanza y su paciencia.

A mi comité tutor, la doctora Gloria Otero Ojeda y el doctor Manuel Salas Alvarado, por guiar este trabajo desde su inicio.

A mis sinodales, Dr. José Luis Díaz Gómez, Dr. Juan Felipe Silva Pereyra, Dr. María Corsi Cabrera, y Dr. Carlos Valverde, por sus comentarios y críticas a este trabajo de tesis.

A nuestros colaboradores, Dr. José Luis Marroquín, Dr. Salvador Correa, Dr. Alfonso Alba y M. en C. Omar Montoya.

A la M. en C. Leonor Casanova Rico y a Carmen Vázquez Rodríguez, del departamento de enseñanza del INB.

A la Dra, Josefina Ricardo Garcell, al Ing. Héctor Belmont Tamayo, a David Ávila Acosta y a Rosa María Hernández Corona por su asistencia técnica.

Al doctorado en Ciencias Biomédicas, por permitirme realizar este posgrado.

Al financiamiento otorgado por: DGAPA (PAPIIT IN205605 y PAPIIT IN220110), CONACyT (36263-M, SALUD-2002-C01-7074 and 46270-Y), CONCyTEQ exp. 60, Fondo Mixto QRO-04-C01-16).

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES**

A mi familia, a mi pareja y a mis amigos, por su cariño incondicional.

A mis estudiantes, por ser mi motivación para seguir preparándome.

## INDICE

	<b>Página</b>
Abstract	1
Resumen	2
1. Introducción	3
2. Antecedentes	5
2.1 Daño cerebral por Leucomalacia Periventricular	6
2.1.1 Patogénesis de la Leucomalacia Periventricular	8
2.1.2 Daño difuso a la sustancia blanca	12
2.2 Percepción del lenguaje en lactantes	16
2.3 Potenciales relacionados con eventos	22
2.4 Potenciales relacionados con eventos auditivos en lactantes	25
2.5 PREs y la discriminación acústica	28
2.6 MMN en lactantes	31
2.7 Discriminación auditiva en poblaciones atípicas	32
2. 8 Análisis de Potencia Inducida del EEG	36
3. Planteamiento del problema	38
3.1 Hipótesis Experimento 1	39
4. Objetivo general	39
4.1 Objetivos específicos	39
5. Estrategias y método	40
5.1 Experimento 1	40
5.1.1Sujetos	41
5.1.3 Registro	47
5.1.4 Estímulos	45
5.1.5 Paradigma de estimulación	52
5.1.6 Evaluación de las habilidades comunicativas	54
5.1.7 Prueba estadística	55

5.2 Procedimiento	57
6. Resultados Experimento 1	59
7. Discusión Experimento 1	90
8. Experimento 2	107
8.2 Análisis de datos y resultados experimento 2	115
9. Discusión experimento 2	125
10. Conclusiones	130
11. Referencias bibliográficas	131

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
1	Ilustración del daño causado por la leucomalacia periventricular.	6
2	Representación esquemática de una sección coronal con los componentes focal y difuso de la LPV mostrados en un hemisferio y el aporte sanguíneo cerebral en el otro. El componente necrótico focal de la LPV se representa con círculos negros y el componente difuso específico de oligodendrocitos, por el área sombreada. También se muestran las arterias penetrantes largas y cortas que proveen el aporte sanguíneo a la materia blanca.	7
3	Vista lateral del desarrollo del aporte sanguíneo al cerebro humano a las 21 semanas (a), 31 semanas (b) y en el periodo neonatal (c).	9
4	Cambios en el patrón arterial del cerebro humano de las 24 (a) a las 34 (b) semanas de gestación. Puede notarse que la mayor densidad de vascularización a las 34 semanas está dirigida hacia regiones de la corteza. La sustancia blanca profunda no tiene suficiente aporte sanguíneo. Arterias ventrículo-petales: vp; arterias penetrantes profundas.	10
5	Patogénesis de la muerte de precursores de oligodendrocitos y sus secuelas. El esquema muestra el rol central de la vulnerabilidad al ataque de radicales libres y las interacciones de otros factores de riesgo.	13
6	Cada elipse representa una vocal inglesa, y cada símbolo dentro de las elipses representa una emisión sonora de una vocal de una persona. Una misma vocal puede ser pronunciada con muchas variaciones. Esto hace difícil la determinación de categorías fonéticas para un lactante.	18
7	Cambios que ocurren en la percepción del lenguaje en lactantes con desarrollo normal durante el primer año de vida.	19

8	Lactante siendo evaluado a través del paradigma de succión no nutritiva.	21
9	PREs grupales obtenidos en respuesta a tonos armónicos de 100 milisegundos en neonatos (2 – 4 días), y a los 3, 6 y 9 meses de edad. Puede observarse el desarrollo de los componentes P150- N250 - P350 - N450, desde sus precursores de baja amplitud al nacimiento, hasta los componentes mejor definidos a los 9 y 12 meses de edad.	26
10	Representación idealizada del componente MMN. La línea roja representa al PRE registrado en respuesta al estímulo auditivo que varía, mientras que la línea negra representa al estímulo repetitivo.	29
11	Ondas diferencia obtenidas de la discriminación auditiva de fonemas (cambio de consonante) correspondientes a niños con antecedentes de prematurez y bajo peso al nacer (línea punteada) y niños controles nacidos a término (línea continua). Las ondas diferencia se obtienen al sustraer el PRE obtenido del estímulo diferente menos el estímulo estándar. La negatividad es graficada hacia arriba.	34
12	Segmento de EEG que corresponde a los criterios de selección de sueño quieto en un lactante.	43
13	La imagen ilustra las condiciones en las que se lleva a cabo el registro. Puede observarse al lactante en estado de sueño, con la gorra de registro puesta, y la disposición de las bocinas de estimulación.	44
14	Onda de sonido correspondiente a la sílaba /pa/ pronunciado por una mujer adulta. En el eje de la abscisa se grafica el tiempo en milisegundos (mseg) y en el de la ordenada la intensidad o amplitud de la onda. El tiempo total de sonido del fonema es de 255 mseg.	47
15	Espectro de frecuencias correspondiente al fonema /pa/ y /ta/.	48
16	Onda de sonido correspondiente a un tono sinusoidal de 1000 Hz de frecuencia con armónicos y a correspondiente a un tono sinusoidal de 1300 Hz de frecuencia con armónicos y con una duración de 255 mseg.	49
17	Espectros de frecuencias	50
18	Sonogramas	51



- 19 Esquema de la presentación de estímulos lingüísticos. Se presentan en grupos (ensayos) de cuatro estímulos, en la cuarta posición se introduce aleatoriamente la variación de fonema. Cada fonema tiene una duración de 255 msec. Período interestímulo: 500 msec. Período interensayo: 2 segs. 52
- 20 Esquema de presentación de los estímulos acústicos. Se presentan en grupos de cuatro estímulos (ensayos). En la cuarta posición se introducen las variaciones de frecuencia, aleatoriamente. Cada fonema tiene una duración de 255 msec. Período interestímulo: 500 msec. Período interensayo: 2 segs. 53
- 21 Grandes promedios en la condición de presentación de sílabas. Se comparan el grupo de lactantes sanos (línea continua) con el grupo con LPV (línea punteada). El segmento corresponde a 1.28 seg. La negatividad está graficada hacia arriba. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. Grupo control N= 14. Grupo LPV N= 15. 61
- 22 Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control y al grupo LPV en respuesta a la presentación de sílabas. Cada cuadro corresponde a un electrodo. En la abcisa se presenta el tiempo, en milisegundos, y en la ordenada se presenta la probabilidad de que las respuestas eléctricas de ambos grupos fuesen iguales. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para cada electrodo y para cada punto en el tiempo, para el componente P350. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. La amplitud del componente P350 fue mayor en el grupo control que en el grupo LPV. La línea roja corresponde al nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ . 62
- 23 Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control y al grupo LPV en respuesta a la presentación de sílabas, para el componente tardío negativo. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para cada electrodo y para cada punto en el tiempo, para un componente negativo tardío. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. La amplitud del componente negativo fue 63

mayor en el grupo control que en el grupo LPV. Nivel de  $\alpha=0.05$ .

- |    |  |    |
|----|--|----|
| 24 | Grandes promedios de PREs correspondientes al primer estímulo de cada ensayo, en el grupo de lactantes sanos comparándolos con el grupo con LPV, en la condición de presentación de tonos. El segmento corresponde a 1 seg. La negatividad está graficada hacia arriba. B) Detalle mostrando sólo los electrodos F3 y F4. Grupo control N=14. Grupo LPV N= 15.   | 64 |
| 25 | Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control y al grupo LPV en respuesta a la presentación de tonos. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para cada electrodo y para cada punto del tiempo. La ventana de diferencias significativas corresponde a un componente temprano negativo y uno tardío que sólo presentan los participantes del grupo control, y no los del grupo LPV. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de $\alpha=0.05$ | 65 |
| 26 | Grandes promedios correspondientes al grupo control, comparando la condición de presentación de sílabas con la de tonos. El segmento corresponde a 1 seg. La línea continua corresponde al PRE de sílabas y la punteada al PRE de tonos. La negatividad está graficada hacia arriba. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. N= 14   | 66 |
| 27 | Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control comparando los PREs de sílabas con los de tonos. La ventana de diferencias significativas corresponde a un componente positivo que es de mayor amplitud para la presentación de sílabas que para la de tonos.   | 67 |
| 28 | Grandes promedios correspondientes al grupo LPV, comparando la condición de presentación de sílabas con la de tonos. El segmento corresponde a 1 seg. La línea continua corresponde al PRE de sílabas y la punteada al PRE de tonos. La negatividad está graficada hacia arriba. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. N= 15   | 68 |

- 29 . A) Grandes promedios correspondientes al grupo de lactantes sanos, en la condición de discriminación de fonemas. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento total de 1.28 seg. La negatividad se grafica hacia arriba. N=14. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C4 y T4. El estímulo estándar se grafica en línea punteada. 72
- 30 Grupo control. Lactantes sanos. Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de fonemas. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más negativo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más negativo. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$  73
- 31 A) Grandes promedios correspondientes al grupo de lactantes sanos, en la condición de discriminación de tonos. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento total de 1.28 segs. La negatividad se grafica hacia arriba. N=14. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. Estímulo estándar mostrado en línea punteada. 74
- 32 Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de tonos, grupo control. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más negativo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más negativo. Sólo se presentan los electrodos en los que se encontraron resultados significativos. 75
- 33 Grandes promedios correspondientes al grupo de leucomalacia periventricular en la condición de discriminación de fonemas. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento de 1 seg. La negatividad se grafica hacia arriba. N=15. B) Detalle mostrando los electrodos T4 y F8. 77

- 34 Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de fonemas, grupo LPV. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más positivo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más positivo. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$ . 78
- 35 . A) Grandes promedios correspondientes al grupo de leucomalacia periventricular de 1.5 meses de edad, en la condición de discriminación de tonos. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento de 1 seg. La negatividad se grafica hacia arriba. N=15. B) Detalle mostrando los electrodos C4 y C3. 79
- 36 Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de tonos, grupo LPV. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más positivo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas cada punto temporal, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más positivo. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$  80
- 37 PREs grupales correspondientes a los tres primeros estímulos de cada ensayo, tanto en la condición de presentación de tonos como en la de presentación de sílabas. El segmento total es de 1 seg. La negatividad está graficada hacia arriba. 81
- 38 Gráfica de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al primer estímulo y al segundo estímulo en la condición de presentación de fonemas. La prueba se corrió para determinar si el PRE del segundo estímulo era más positivo que el primero. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante el segundo estímulo fuese más positivo. En la parte de arriba puede apreciarse la ventana 82

temporal y en la parte de abajo los electrodos con diferencias significativas. En el mapa se muestran las diferencias significativas, en tonos azul y rojo. Las zonas blancas corresponden a ninguna diferencia significativa. El mapa va de 0.00 (valor de máxima significancia) hasta 0.1 (ya no es considerado significativo). Nivel de  $\alpha=0.05$ .

- |    |   |     |
|----|---|-----|
| 39 | Ondas diferencia grupales obtenidas de sustraer el estímulo estándar del estímulo diferente (SD – SE, o bien, TD –TE). La onda que queda es el componente MMN propiamente dicho. Se muestran las ondas diferencia para la condición de discriminación de sílabas y para la discriminación de tonos. La línea gruesa corresponde al grupo control y la línea punteada al grupo LPV. El segmento total es de 1 seg. La negatividad está graficada hacia arriba.   | 83  |
| 40 | Gráficas de diferencias significativas entre las ondas diferencia correspondientes al grupo control y las ondas diferencia del grupo LPV en la condición de discriminación de fonemas. La prueba se corrió para determinar si la onda diferencia del grupo control era más negativa que la onda del grupo LPV. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas cada punto temporal, para el caso de que la del grupo control fuese más negativa. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de $\alpha=0.05$ | 84  |
| 41 | Gráficas de diferencias significativas entre las ondas diferencia correspondientes al grupo control y las ondas diferencia del grupo LPV en la condición de discriminación de tonos. La prueba se corrió para determinar si la onda diferencia del grupo control era más negativa que la onda del grupo LPV. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas cada punto temporal, para el caso de que la del grupo control fuese más negativa. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de $\alpha=0.05$   | 85  |
| 42 | Diagrama que muestra los grupos de altos puntajes (AP) en círculos, y bajos puntajes (BP) en triángulos, formados según sus puntajes en el inventario IDHC.   | 110 |
| 43 | Imágenes de RM de niños del grupo AP. Se muestran cortes axiales en TW2 a nivel de los ventrículos laterales que muestran hiperintensidades en la sustancia blanca. Las flechas indican los sitios de daño en un caso.  | 113 |

44	Imágenes de RM de niños del grupo BP. Se muestran cortes axiales en TW2 a nivel de los ventrículos laterales que muestran hiperintensidades en la sustancia blanca. Las flechas indican los sitios de daño en un caso.	114
45	En a) se muestran los mapas TFT para el grupo AP, y en b) se muestran los mapas TFT para el grupo BP.	117
46	Máscara robusta ( $M^*$ ) correspondiente a la etiqueta AS-.	120
47	Se muestran pares de variables que separan claramente a los dos grupos estudiados. En círculos, el grupo AP, y en triángulos, el grupo BP.	122

## INDICE DE CUADROS

<b>Cuadro</b>		<b>Página</b>
1	Latencias P350 Sílabas	69
2	Latencias P350 Tonos	70
3	Resumen de los resultados obtenidos en los sujetos en los que se ha realizado la evolución del lenguaje. Se muestran los percentiles de comprensión y producción de lenguaje, así como los valores de amplitud y latencia del componente P350 para cada sujeto evaluado	87
4	Correlaciones paramétricas	88
5	Antecedentes de riesgo y puntajes del IDHB de los grupos AP y BP	111
6	En la mitad superior se muestra la tasa de error empírico (%) para los clasificadores lineales basados en los pares de variables correspondientes. Las entradas diagonales corresponden a clasificadores de una sola variable. Abajo: Errores empíricos obtenidos con la información topográfica colapsada	123

## ABSTRACT

This study presents evidence suggesting that electrophysiological responses to language-related auditory stimuli recorded at 46 weeks postconceptional age (PCA) are associated with language development, particularly in infants with periventricular leukomalacia (PVL). Electrophysiological responses to a set of auditory stimuli consisting of series of syllables and tones were recorded from a population of infants with PVL and healthy control infants at 46 weeks PCA. A communicative development inventory (i.e., parent report) was applied to this population during a follow-up study performed at 14 months of age. In a first stage, we examined Event Related Potentials (ERPs) in 15 infants with PVL and 14 healthy control infants listening phonetic and acoustic changes. The PVL and the control group presented significantly different ERPs in response to both, phonetic and acoustic changes. Latency and amplitude of P350 component in response to syllables was correlated to with their results in language comprehension and production at 14 months. We found a positive linear correlation between amplitude and comprehension and production, and a negative linear correlation between latency and comprehension. In a second stage, the event induced power of the EEG data recorded at 46 weeks PCA in 25 PVL infants was analyzed using a dimensionality reduction approach, resulting in a new set of descriptive variables. The Low Score and High Score groups formed well-separated clusters in the space spanned by these descriptive variables, which can therefore be used to predict whether a new subject will belong to either of these groups. A predictive classification rate of 80% was obtained by using a linear classifier that was trained with a leave-one-out cross-validation technique. These results showed that electrophysiological responses to auditory stimuli could be used as a predictive factor of language development in infants at risk of cognitive impairments.



## RESUMEN

Este estudio presenta evidencia que sugiere que las respuestas electrofisiológicas ante estímulos de lenguaje registradas a las 46 semanas de edad postconcepcional (EPC), están relacionadas con el desarrollo del lenguaje, particularmente en niños con Leucomalacia Periventricular (LPV). Se analizaron las respuestas electrofisiológicas ante estímulos auditivos consistentes en series de tonos y de sílabas registradas en lactantes control sanos y lactantes con LPV a las 46 semanas EPC. A los 14 meses de edad, se aplicó un inventario de habilidades comunicativas (un reporte paterno) como parte del seguimiento. En una primera etapa, se analizaron los Potenciales Relacionados con Eventos (PREs) en 15 niños con LPV y 14 niños sanos en respuesta a cambios fonéticos y acústicos. El grupo con LPV y el grupo control presentaron PREs significativamente diferentes en respuesta a ambos cambios. También se correlacionaron la amplitud y la latencia del componente P350 en respuesta a sílabas con los puntajes de comprensión y producción de lenguaje obtenidos a los 14 meses. Se encontró una correlación lineal positiva con la amplitud y lineal negativa con la latencia. En una segunda etapa, el poder inducido por eventos (PIE) del EEG fue analizado en 25 lactantes con LPV usando un procedimiento de reducción de dimensionalidad, resultando en un nuevo grupo de variables descriptivas. El grupo fue dividido en Altos Puntajes (AP) y Bajos Puntajes (BP), los cuales formaron dos conglomerados bien separados por las variables descriptivas usadas, lo cual pudo ser usado para predecir si un nuevo sujeto pertenece a uno de los dos grupos. La tasa de clasificación obtenida fue del 80%, usando una clasificación lineal que fue entrenada con una técnica "Leave-one-out-cross-validation". Estos resultados muestran que las respuestas electrofisiológicas ante estímulos auditivos pueden ser usadas para predecir el desarrollo del lenguaje en lactantes con riesgo de deficiencias cognitivas.

## 1. INTRODUCCIÓN

El daño cerebral o encefalopatía del recién nacido y en particular su prevención, es uno de los retos más serios que enfrenta la medicina neonatal contemporánea. Los factores de riesgo de daño cerebral perinatal más comunes son la prematurez, la asfixia perinatal, y el bajo peso al nacer (Harmony, en Corsi, 1996). Las consecuencias del daño cerebral temprano pueden ir desde la incompatibilidad con la vida, la parálisis cerebral y alteraciones motoras diversas, hasta los problemas cognitivos, entre los que se pueden mencionar los trastornos de aprendizaje, el déficit de atención e hiperactividad, retrasos del lenguaje, dislexia, déficits de la memoria de trabajo, entre otros (Luciana, 2003; Tommiska *y col.*, 2003; Korkman *y col.*, 1996; Volpe, 2001, DeReigner *y col.*, 1997, Jansson-Verkasalo *y col.*, 2003).

Un problema importante en la evaluación de la encefalopatía del recién nacido ha sido la detección y diagnóstico de los trastornos cognitivos a una edad temprana, ya que es muy difícil detectar retrasos o deficiencias en sistemas cognitivos complejos tales como la atención o la capacidad de aprendizaje antes de que un niño inicie la edad escolar. Así mismo, no es posible evaluar una habilidad como el lenguaje antes de que el niño comience a hablar.

En la actualidad es posible evaluar y hacer diagnósticos muy precisos de lesiones que hayan ocurrido perinatalmente. Existen métodos de diagnóstico funcional, como el electroencefalograma (EEG); clínicos, como las evaluaciones neurológicas; o de neuroimagen, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía axial computada (TAC). El reto, hasta estos momentos, estriba en desarrollar métodos de diagnóstico funcional y no invasivos, que permitan evaluar la integridad y operación de sistemas cognitivos complejos en etapas muy tempranas de la vida. Posteriormente, sería posible crear métodos de tratamientos

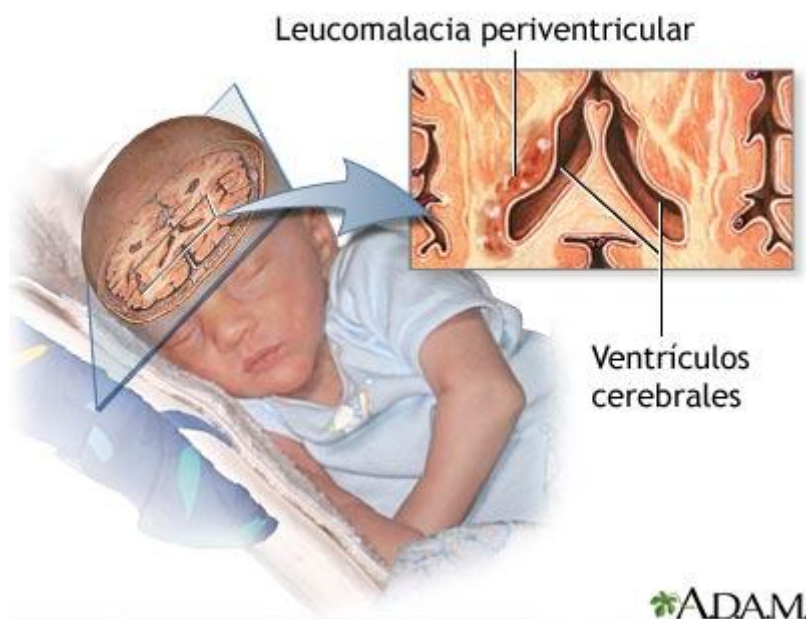
habilitatorios que posibiliten a los sujetos tener un funcionamiento cognitivo lo más cercano posible a la normalidad.

Este trabajo tiene como objetivo principal caracterizar el desarrollo del lenguaje en lactantes con antecedentes pre y perinatales de riesgo de daño cerebral durante su primer año de vida. Una de las patologías más comunes en lactantes prematuros es la leucomalacia periventricular (LPV), una alteración cuyas secuelas cognitivas han sido poco estudiadas y sobre la cual, los escasos estudios que existen, se han enfocado a definir las habilidades visuo-espaciales en niños sobrevivientes con esa patología. De hecho, y dada la elevada población de lactantes prematuros que no son debidamente evaluados, es posible que haya más niños con antecedentes de LPV de los que se reportan. Es por eso que se requiere identificar todas las secuelas que puede dejar esta patología y crear alternativas de tratamiento temprano.

Desafortunadamente, el diagnóstico e intervención en casos de trastornos de lenguaje empieza muy tarde. La Asociación de Habla y Lenguaje de América (ASHA) reconoce que no existe un modelo preciso de aproximaciones terapéuticas que puedan guiar los servicios de intervención temprana, ni tampoco existe un modelo de evaluación preciso en el caso de lactantes muy jóvenes (ASHA, 2008). Por lo tanto, es una labor necesaria y útil descubrir métodos de diagnóstico temprano en lactantes con riesgos de daño cerebral, y por tanto, de deficiencias cognitivas.

## 2. ANTECEDENTES

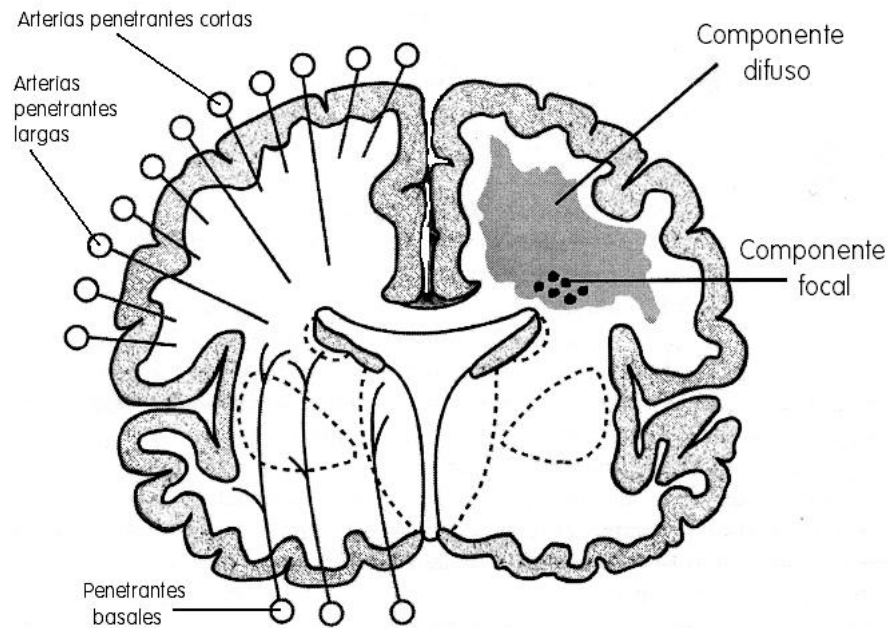
La frecuencia de nacimientos prematuros ha incrementado en muchos países en los últimos años. En 1985, en Estados Unidos la incidencia de partos prematuros era de 9.4%, mientras que veinte años después su ocurrencia alcanzo el 12.7% (Hollier, 2005). Concomitadamente, en ese mismo lapso, la sobrevivencia de los lactantes prematuros ha aumentado significativamente (Tin, Wariyar, y Hey, 1997), pero dado que la tasa de secuelas en nacimientos prematuros ha permanecido constante, el resultado ha sido un aumento en el número de lactantes con encefalopatía y anormalidades de neurodesarrollo (Doyle, 2001). Entonces, el diagnóstico correcto y el desarrollo de herramientas que identifiquen tempranamente riesgos de trastornos cognitivos posteriores se vuelve importante en el área de cuidado neonatal. La LPV es la forma predominante de lesión a la sustancia blanca en lactantes prematuros (de 23 a 32 semanas de gestación) y neonatos (Volpe, 2001, 2009; Rezaie y Dean, 2002). En la Figura 1 puede verse una imagen de las zonas donde se encuentran las lesiones de LPV con más frecuencia.



**Figura 1.** Ilustración del daño causado por la leucomalacia periventricular. A.D.A.M.

## 2.1 Daño cerebral por leucomalacia periventricular

La patología asociada con la LPV consiste en el desarrollo de lesiones focales o difusas en la sustancia blanca y necrosis cerebral (ver **Figura 2**). Estas lesiones son el resultado de complicaciones durante el parto como la caída en la presión sanguínea sistémica, hipoxia, enfermedades cardiacas o pulmonares, falla respiratoria, o asfixia severa al nacimiento (Rezaie y Dean, 2002).



**Figura 2.** Representación esquemática de una sección coronal con los componentes focal y difuso de la LPV mostrados en un hemisferio y el aporte sanguíneo cerebral en el otro. El componente necrótico focal de la LPV se representa con círculos negros y el componente difuso específico de oligodendrocitos, por el área sombreada. También se muestran las arterias penetrantes largas y cortas que proveen el aporte sanguíneo a la materia blanca. Modificado de Volpe (2001).

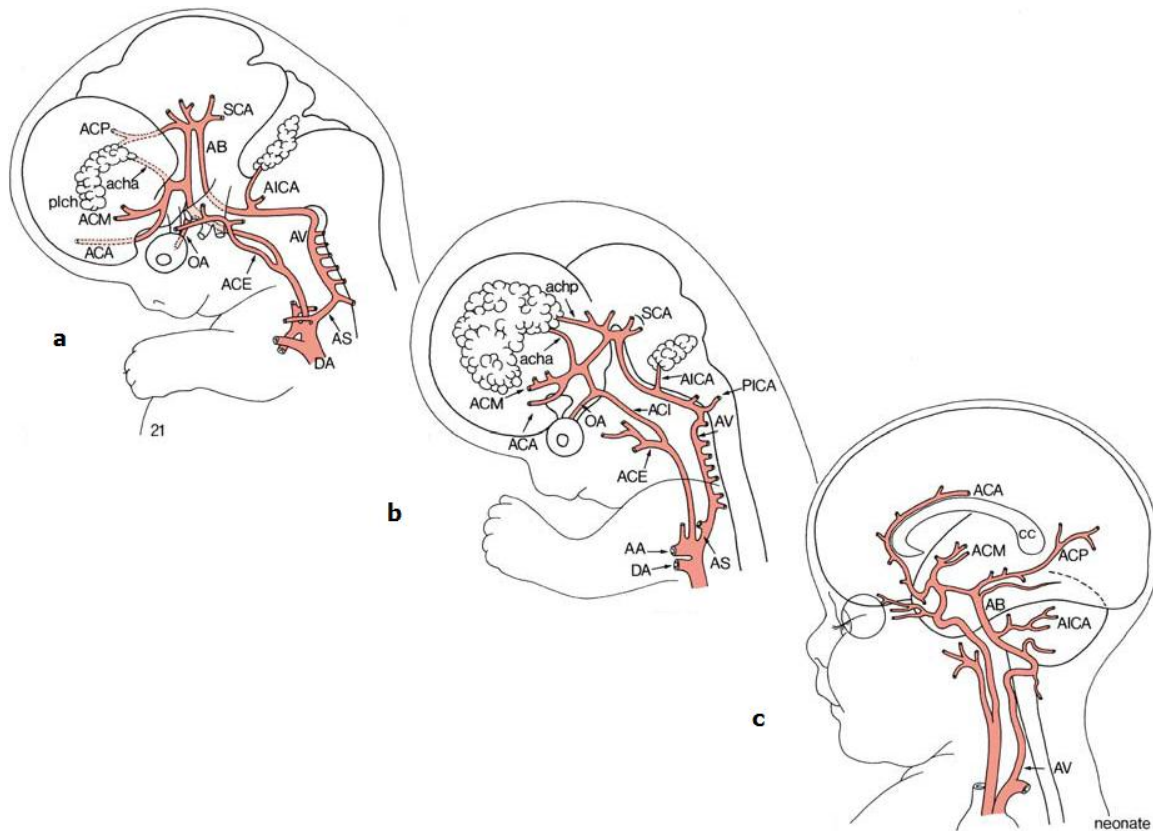
Al parecer, la LPV está asociada con el estado de inmadurez del feto en el momento del nacimiento, siendo la ventana temporal de mayor riesgo el periodo de las 23 a las 32 semanas de gestación. Otros factores de riesgo que se han asociado con la LPV son el bajo peso al nacer, factores genéticos, daño hipóxico-isquémico, apnea con hipoxia, bradicardia, retardo en el crecimiento intrauterino, embarazo múltiple, pre-eclampsia, infección y sepsis, hiperbilirrubinemia, excitotoxicidad por liberación excesiva de aminoácidos excitatorios, producción de radicales libres y estrés oxidativo (Saliba y Marret, 2001; Inder y Volpe, 2001; Resch et al., 2000). Actualmente se reconoce que las hormonas tiroideas (HT) son cruciales para el desarrollo y maduración del sistema nervioso en todos los vertebrados (Braverman y Utiger, 2005; Solís-S *et al.*, 2006; Solís-S *et al.*, 2011). De hecho, recientemente se ha mostrado que la deficiencia transitoria de HT que caracteriza al lactante prematuro, se asocia a pobres resultados en los índices de desarrollo psicomotor a los 3 meses de edad corregida (Rovet *et al.*, 2009).

### **2.1.1 Patogénesis de la leucomalacia periventricular.**

La patogénesis de la LPV involucra varios factores, como alteraciones vasculares y daño a oligodendrocitos inmaduros por factores neurotóxicos como citosinas inflamatorias, sobreactivación glutamatérgica, daño mediado por radicales libres, infección y un déficit de factores tróficos (Rezaie y Dean, 2002).

La leucomalacia periventricular se llama así porque afecta principalmente a la sustancia blanca, en la zona adyacente a los ventrículos laterales. Se sabe también que la sustancia blanca es altamente susceptible a daño isquémico (Rezaie y Dean, 2002), pero, ¿por qué las zonas más afectadas son las periventriculares? Las lesiones en LPV coinciden con las zonas de las terminaciones de los vasos sanguíneos cerebrales en zonas límite entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior. El flujo sanguíneo en estas áreas es fisiológicamente bajo, lo que convierte a este sitio en especialmente susceptible a una caída en la presión de perfusión, por ejemplo en el caso de isquemia hipóxica (Rezaie y Dean, 2002). Además, los vasos sanguíneos en un feto de 23 a 32 semanas e incluso hasta el nacimiento a término son inmaduros, por lo que es probable que no puedan mantener un aporte sanguíneo adecuado en condiciones de hipoxia (Rezaie y Dean, 2002).

El aporte vascular a la sustancia blanca cerebral está dado por arterias penetrantes cortas y largas (Figura 2). El componente focal de la LPV ocurre en las zonas finales de distribución de las arterias penetrantes largas. Los campos distales de estas arterias no están muy bien irrigados en el lactante prematuro, por lo que una disminución en el flujo sanguíneo puede producir isquemia severa (Volpe, 2001).



**Figura 3.** Vista lateral del desarrollo del aporte sanguíneo al cerebro humano a las 21 semanas (a), 31 semanas (b) y en el periodo neonatal (c). Tomado de Donkelaar, Lammens y Hori (2006).

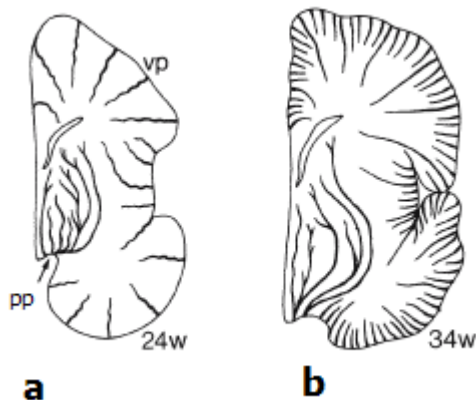
El componente difuso de la LPV ocurre en las zonas límite entre las arterias penetrantes largas individuales y en las zonas finales de las arterias penetrantes cortas. Las arterias penetrantes cortas se desarrollan hasta el término de la gestación (Volpe, 2001).

Estudios con PET de flujo sanguíneo han mostrado que los valores en sustancia blanca en prematuros con desarrollo neurológico normal son de 1.6 a 3.0 ml por 100 g<sup>-1</sup> por min<sup>-1</sup> (Altman *et al.*, 1998)). Estos valores corresponden sólo al 25% de las cifras observadas en los mismos individuos pero en la sustancia gris cortical (Borch y Greisen, 1998), y son marcadamente menores que el valor mínimo para la viabilidad en el cerebro humano adulto, que es de 10 ml por 100 g<sup>-1</sup> por min<sup>-1</sup> (el flujo sanguíneo cerebral normal en adultos es de 50 ml por 100 g<sup>-1</sup> por min<sup>-1</sup>).



Estos valores tan bajos de flujo sanguíneo en el cerebro del lactante prematuro sugieren que existe un margen de seguridad muy pequeño en la regulación sanguínea de estos lactantes.

La densidad de los vasos sanguíneos también es baja durante el periodo crítico de vulnerabilidad para desarrollar LPV. Utilizando técnicas de inmunohistoquímica en cerebros de fetos obtenidos de abortos espontáneos, Miyawaki *et al.* (1998) encontraron que en la corteza y en la sustancia blanca subcortical, la densidad vascular es baja entre las 16 y las 28 semanas de gestación y se incrementa después de las 36 semanas. En la sustancia blanca profunda, la densidad vascular es alta en el periodo fetal medio, alrededor de las 16 a las 24 semanas, pero disminuye transitoriamente entre las 28 y las 36 semanas, aumentando nuevamente después de las 39 semanas. Los autores plantean que la disminución transitoria de vasos sanguíneos en la sustancia blanca profunda puede predisponer a la LPV en presencia de hipoperfusión cerebral (**Figuras 3 y 4**).



**Figura 4.** Cambios en el patrón arterial del cerebro humano de las 24 (a) a las 34 (b) semanas de gestación. Puede notarse que la mayor densidad de vascularización a las 34 semanas está dirigida hacia regiones de la corteza. La sustancia blanca profunda no tiene suficiente aporte sanguíneo. Arterias ventrículo-petales: vp; arterias penetrantes profundas: pp. Tomado de: Donkelaar, Lammens y Hori (2006).

Estos factores de maduración cerebrovascular sugieren que la necrosis focal que afecta a todos los elementos celulares y que está localizada en la sustancia blanca profunda, está relacionada con isquemia severa, mientras que las lesiones difusas y más periféricas a la sustancia blanca, que afectan, al parecer, sólo a los

precursores de oligodendrocitos, puede estar relacionada con una isquemia menos severa (Volpe, 2001, 2009).

El periodo de mayor riesgo para desarrollar LPV (23-32 semanas de gestación) coincide con la fase en la cual proliferan los oligodendroblastos que son las células precursoras de los oligodendrocitos en la sustancia blanca. Esta fase precede a la síntesis de mielina (Back *et al.*, 2001). Esto se ha tomado como evidencia de que el daño a los oligodendroblastos es el factor principal en la patogénesis de la LPV. Aynes *et al.* (2003) utilizando procedimientos de inmunohistoquímica en cerebros de prematuros con LPV, encontraron acumulación de radicales libres de oxígeno y activación de microglía en la sustancia blanca, así como muerte preferencial de precursores de oligodendrocitos en etapa de premielinización. En un estudio previo, Iida, Takashima y Ueda, (1995) relacionaron la muerte de oligodendrocitos en la LPV con la falta de mielinización.

Dado que la LPV es una lesión isquémica cuya principal secuela es el aumento de radicales libres, se ha puesto mucha atención a la vulnerabilidad de los precursores de oligodendrocitos ante el ataque de radicales libres. En modelos de sistemas de acumulación de radicales libres, los oligodendroblastos han resultado ser especialmente vulnerables a estos metabolitos (Back *et al.*, 1998; Oka *et al.*, 1993; Yonezawa *et al.*, 1996), y se ha demostrado que la muerte celular involucra mecanismos apoptóticos (Yue *et al.*, 1997). Los precursores de oligodendrocitos parecen tener defensas limitadas contra el ataque de radicales libres, además de presentar una tendencia a acumular hierro ( $Fe^{2+}$ ), necesario para la diferenciación. En presencia de hierro, en condiciones de reperfusión posterior a la isquemia, los oligodendroblastos forman el radical hidroxilo, que resulta en muerte celular (Varsila *et al.*, 1994; Rogers *et al.*, 2000; Buonocore *et al.*, 2000).

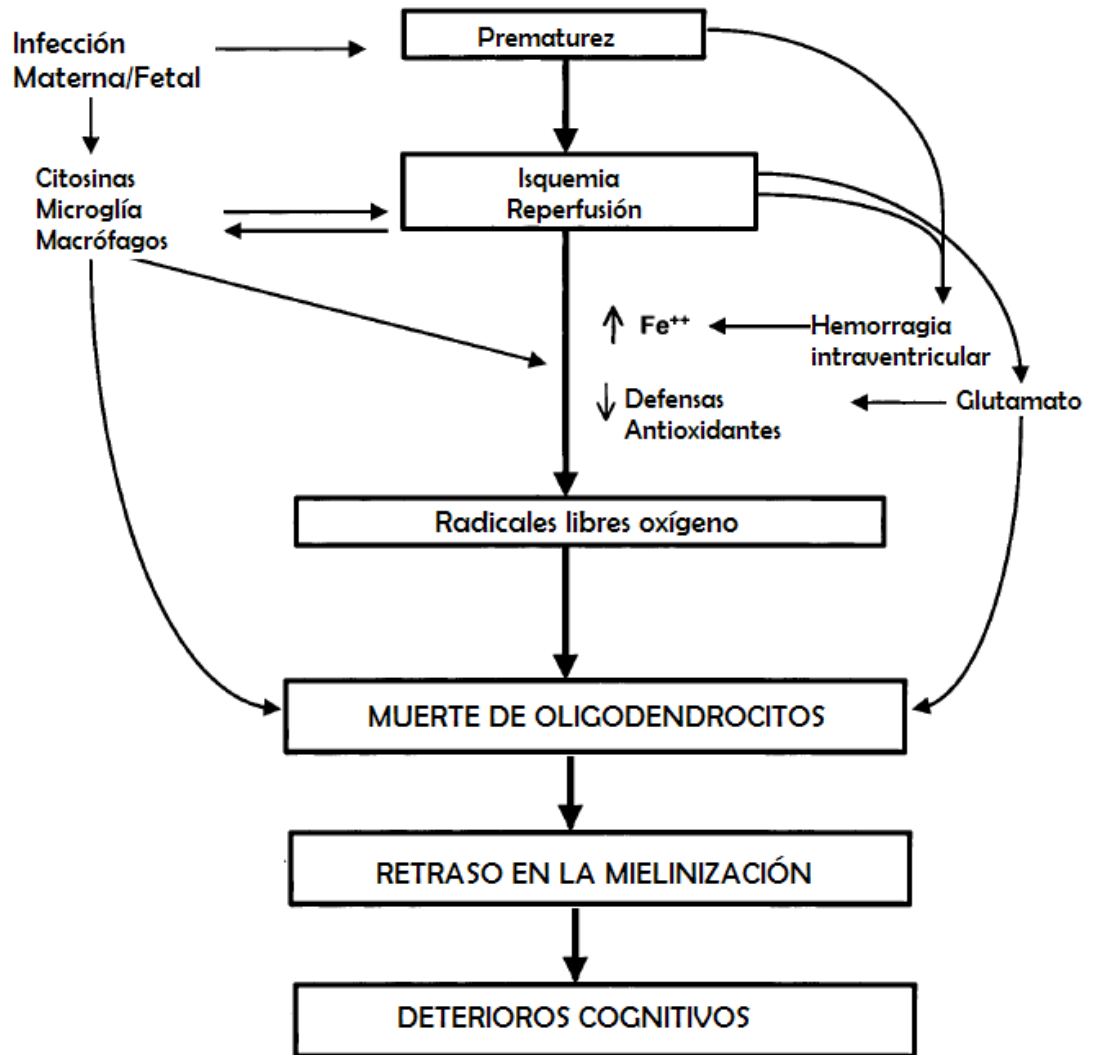
Las lesiones ocasionadas por la LPV pueden afectar fibras motoras, sensoriales (visuales) y también funciones corticales superiores, pues al interrumpirse los circuitos tálamocorticales pueden afectarse la función, densidad y organización de

las neuronas corticales (Iai y Takashima, 1999). Las lesiones en la LPV pueden involucrar tractos corticoespinales, fibras tálamocorticales, radiación óptica, fascículo occipitotemporal y fascículo longitudinal superior (Okoshi *et al.*, 1997).

Trabajos recientes de resonancia magnética (RM) y neuropatología en LPV han mostrado degeneración axonal dispersa (Haynes, Billiards, Borenstein, Volpe, y Kinney, 2008), volúmenes reducidos de sustancia gris (Nosarti *et al.*, 2007; Pierson *et al.*, 2007), daño talámico (Ligam *et al.*, 2009) y reducciones en la densidad de neuronas de la capa I y/o neuronas piramidales en la capa III y V (Andiman *et al.*, 2010). De acuerdo con resultados previos, estos datos indican que la patología cortical está potencialmente relacionada con deficiencias cognitivas a largo plazo en sobrevivientes de LPV.

### **2.1.2 Daño difuso a la sustancia blanca.**

La LPV puede identificarse durante el periodo postnatal en lactantes prematuros empleando técnicas como la ultrasonografía, la tomografía computada y la RM. La RM no sólo permite obtener mejores imágenes, sino que puede detectar lesiones más sutiles en el cerebro en desarrollo, como daño en la sustancia blanca sin la presencia de lesiones quísticas necróticas (Maalouf, 2001). Los hallazgos obtenidos por ultrasonografía han permitido predecir la presencia de daño difuso en la sustancia blanca, aunque su capacidad de resolución no es tan buena como la de la RM (Maalouf, 2001).



**Figura 5.** Patogénesis de la muerte de precursores de oligodendrocitos y sus secuelas. El esquema muestra el rol central de la vulnerabilidad al ataque de radicales libres y las interacciones de otros factores de riesgo.

Desde el punto de vista neuropatológico, la LPV se caracteriza por dos componentes: la necrosis focal de la sustancia blanca en la región periventricular (LPV quística) y un daño difuso del tejido que la rodea. Recientemente, se ha progresado en el conocimiento del daño difuso que ocurre sin el componente

necrótico focal (Maalouf, 2001; Volpe, 2003; Counsell, 2003; Inder *et al.*, 2003; Folkerth, 2006). El trabajo de Counsell *et al.* (2003), sugiere que el daño difuso en la sustancia blanca con el subsiguiente deterioro en su desarrollo es extremadamente común en lactantes prematuros. En una muestra de 50 lactantes prematuros con un promedio de edad gestacional de 29 semanas, estos autores encontraron una incidencia de hasta 68% de lactantes con daño difuso a la sustancia blanca. Este estudio contrasta con los reportes de LPV quística, en los cuales se ha encontrado una incidencia entre 5.7% y 16% en lactantes prematuros de edades gestacionales entre 24 y 33 semanas (Bejar *et al.*, 1992; Spinillo *et al.*, 1998). La lesión difusa a la sustancia blanca resulta en un retraso global en la mielinización debido a la muerte preferencial de precursores de oligodendrocitos (Iida, Takashima y Ueda, 1995; Haynes *et al.*, 2003). Al parecer, los deterioros cognitivos y conductuales estarían más relacionados con el componente difuso que es el más común en la LPV (Volpe, 2003; Miller *et al.*, 2005). Comparados con lactantes sanos, los lactantes que sufrieron LPV durante el periodo neonatal muestran un control motor pobre, menor respuesta a estímulos ambientales y reflejos deprimidos (Melhem, *et al.*, 2000).

A pesar de que el mecanismo de los deterioros cognitivos aún sigue sin conocerse, dado que las lesiones difusas a la sustancia blanca parecen ser más comunes que las quísticas, es importante la evaluación del desarrollo cognitivo de lactantes con antecedentes de LPV difusa. El riesgo de presentar un neurodesarrollo anormal puede evaluarse mediante el uso de escalas como el índice de Desarrollo Mental de la escala Bayley. Bajas puntuaciones en la escala Bayley están asociadas con daño en la sustancia blanca de moderado a severo detectado con RM (Miller *et al.*, 2005). La severidad de los deterioros cognitivos en niños, evaluados a través de la escala de inteligencia Standfor-Binet y de la escala Bayley se han relacionado con incrementos en los volúmenes de los ventrículos laterales utilizando los volúmenes de los ventrículos como una medida indirecta del daño a la sustancia blanca (Melhem *et al.*, 2000).

La LPV frecuentemente se asocia a dilatación de los ventrículos laterales e irregularidades en sus paredes (Baker *et al.*, 1988). En niños con antecedentes de LPV se han encontrado datos de deficiencias cognitivas, medidas a través del IQ (Melhem *et al.*, 2000). En un estudio que intentaba correlacionar la severidad de la leucomalacia en niños de 6 años con su desempeño en la escala Weschler, Fedrizzi *et al.* (1996), encontraron que la severidad de la patología se correlacionaba con las calificaciones de los niños en la escala total y en la escala de ejecución, pero no con la escala verbal. Los autores plantean que la deficiencia específica en la escala ejecutiva probablemente se deba a una falla en las funciones visuo-perceptuales. Se sabe que las deficiencias más comunes en niños que tuvieron LPV están relacionadas con las habilidades visuo-espaciales, especialmente una disminución en la agudeza visual y en la capacidad de reconocer símbolos situados en una línea (Fellenius *et al.*, 2001). La comprensión y expresión del lenguaje en niños que presentaron LPV al nacimiento ha sido poco explorada. Algunos autores afirman que no se han obtenido datos que vinculen este tipo de lesión con trastornos o retrasos en el desarrollo del lenguaje (Melhem *et al.*, 2000). Sin embargo, Feldman *et al.* (1992), en un estudio en el que evaluaron a niños de 2 años con antecedentes de LPV, reportaron que la mitad de su muestra presentó un retraso tanto cognitivo como en sus habilidades comunicativas. Los autores concluyeron que sus datos muestran una relación entre las habilidades cognitivas y las medidas de productividad verbal en niños con LPV.

Las deficiencias cognitivas a largo plazo se reconocen cada vez con mayor frecuencia como una de las consecuencias adversas de la LPV, lo cual es una enorme carga para el paciente y la sociedad (Melhem, 2000; Volpe, 2009). Algunos autores han encontrado puntajes bajos de lenguaje en niños de seis años (Guarini *et al.*, 2009) y de ocho años (Yliherva, Olsen, y Jarvelin, 2001) con antecedentes de prematurez, y también puntajes bajos en reportes paternos de lenguaje en niños de dos años (Foster-Cohen, Edgin, Champion, y Woodward, 2007).

## 2.2 Percepción del lenguaje en lactantes.

En 1959, Chomsky (Chomsky, 1991) propuso una hipótesis, por aquel entonces revolucionaria y hasta la fecha polémica, que planteaba que los niños poseen un circuito neuronal innato dedicado específicamente a la adquisición del lenguaje. No es posible explorar la comprensión ni la expresión del lenguaje en lactantes muy pequeños, pero sí puede explorarse la percepción del lenguaje incluso en recién nacidos prematuros, debido a que el sistema auditivo, a diferencia del visual y el olfativo en otros animales, alcanza niveles funcionales muy tempranamente (Lecanuet y Schaal, 1996). Hay evidencias de que la cóclea es funcionalmente madura a las 20 semanas de gestación, y se han encontrado señales de mielinización del nervio auditivo en esa misma edad (Ray, *et al.*, 2005). Esto permite que el procesamiento de las señales auditivas inicie desde el momento en el que un niño nace o incluso antes. Hay evidencias de que es posible registrar respuestas con magnetoencefalografía (MEG) ante estímulos auditivos en fetos desde las 35 semanas de gestación, y también respuestas de discriminación entre dos estímulos auditivos diferentes (Huotilainen *et al.*, 2005).

El recién nacido con un sistema funcional auditivo funcional está expuesto al habla humana desde antes de su nacimiento. El habla es una señal acústica que comprende múltiples frecuencias que ocurren simultáneamente, llamadas *formantes*. Mientras que los sonidos de las vocales consisten en combinaciones específicas de frecuencias temporalmente estables, las consonantes contienen tiempos de inicio variables y transiciones rápidas de frecuencias que ocurren en periodos de tiempo muy breves.

Los idiomas del mundo contienen alrededor de 600 consonantes y 200 vocales. Sin embargo, cada idioma utiliza un *set* o juego único de sólo cerca de 40 elementos, llamados *fonemas*, los cuales cambian el significado de una palabra (por ejemplo, de “pata” a “bata”). Estos fonemas son, de hecho, grupos de sonidos

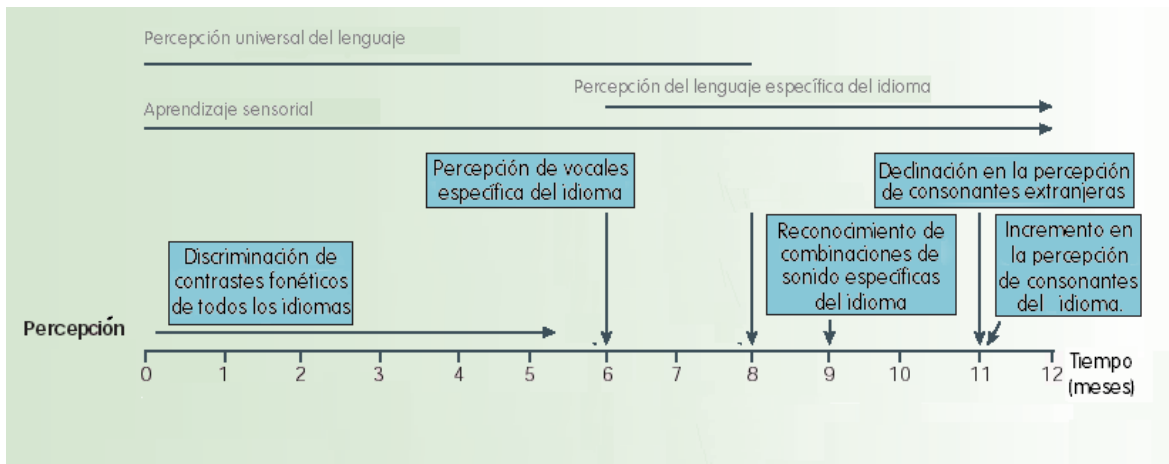
no-idénticos (ver **Figura 6**), llamados *unidades fonéticas*, que son funcionalmente equivalentes en el lenguaje (Dale, 1980). La tarea de los lactantes es hacer algunos progresos en categorizar la composición de los aproximadamente 40 fonemas de su lengua materna antes de tratar de adquirir palabras, cuyo aprendizaje depende de estas unidades elementales.

Recientemente se ha avanzado en el conocimiento sobre la naturaleza de las habilidades innatas que los infantes usan en la tarea del aprendizaje fonético y acerca de la línea temporal del aprendizaje temprano. Se ha descrito que los lactantes, antes de los ocho meses, son capaces de hacer discriminaciones más finas entre fonemas que los adultos, pues aún no se han establecido los procesos de modulación de la percepción acústica a lo largo del desarrollo y adquisición del lenguaje (Miyawaki et al, 1975; 1975; Eimas, 1975).

A diferencia de los adultos, los infantes pueden discriminar virtualmente entre todas las unidades fonéticas usadas en los distintos idiomas. Las diferencias acústicas de lo cual esto depende son pequeñas. Un cambio de 10 msec en el dominio del tiempo cambia una /b/ por una /p/, y una diferencia igualmente pequeña en el dominio de la frecuencia cambia una /p/ por una /k/. Los infantes pueden discriminar estas sutiles diferencias desde el nacimiento, y esta habilidad es esencial para la adquisición del lenguaje.







**Figura 7.** Cambios que ocurren en la percepción del lenguaje en lactantes con desarrollo normal durante el primer año de vida.

Kuhl (2004) ha planteado que la relación entre la percepción auditiva básica y las barreras acústicas que separan las categorías fonéticas en los idiomas humanos no es una relación fortuita. Según dicha autora, las habilidades perceptuales generales auditivas que poseemos al nacer proveerían de “cortes” o limitaciones, que influirían en la selección de sonidos para el repertorio fonético de los idiomas del mundo. Sin embargo, dichas limitaciones sólo crean barreras primitivas, la localización exacta de las barreras fonéticas difieren entre los idiomas, y la exposición a un idioma específico modela la percepción de estímulos lingüísticos en los infantes.

La adquisición del inventario de fonemas del lenguaje es muy rápida (ver **Figura 7**). A los seis meses, los lactantes han fijado prototipos para las vocales que se usan en su idioma (Kuhl et al., 1992), y empiezan a perder sensibilidad ante las vocales que no pertenecen a su idioma (Polka y Werker, 1994). A los 12 meses, los niños pierden la capacidad de discriminar entre distintas consonantes que no pertenezcan a su lenguaje, o bien, las asimilan a las categorías de las consonantes que ya conocen (Best et al., 1988; Werker y Tees, 1984). Después

de esa edad, la capacidad de percibir contrastes fonéticos extranjeros permanece estable pero es muy pobre.

Utilizando métodos como el paradigma de succión no nutritiva (**Figura 8**), se ha mostrado que la categorización de fonemas está presente en el humano desde el primer mes de vida. Este método implica la utilización de un biberón conectado a un transductor que registra cada succión del lactante en una computadora. En un experimento de Eimas *et al.*, (1971), la discriminación se estudió midiendo el incremento en el número de succiones ante un segundo sonido lingüístico después de haber habituado al lactante a un primer sonido. El bebé succionaba el chupón mientras se tocaba una cinta grabada que contenía una sílaba repetida (/pa/). La rapidez de la succión del bebé disminuye según va acostumbrándose al sonido. Cuando esto ocurre, se toca otra cinta, por ejemplo, una con la sílaba /ba/, pero idéntica en volumen, duración y frecuencia fundamental. Los bebés responden a este cambio succionando más rápidamente; este incremento en la actividad puede interpretarse como prueba de que el cerebro del bebé “se ha dado cuenta” de que se trata de otra sílaba diferente y que por lo tanto es capaz de distinguir dos consonantes; también prueba que se ha interesado lo bastante en el cambio como para reanudar su actividad. Estos resultados fueron tomados como la primera evidencia de percepción categórica en lactantes de 1 a 4 meses de edad. De igual manera, los bebés distinguen entre /ba/ y /ga/, cuyas consonantes representan un contraste en cuanto al punto de articulación (Morse, 1972); /va/ y /sa/, consonantes que difieren tanto en el punto de articulación como en la sonoridad (Eilers y Minifie, 1975); y /a/ vs, /i/, un contraste vocálico (Trehub, 1973). Sin embargo, los estudios conductuales no pueden precisar las áreas del cerebro que están implicadas en la discriminación fonémica y tienen una precisión temporal muy pobre.



**Figura 8.** Lactante siendo evaluado a través del paradigma de succión no nutritiva.

El hecho de que los lactantes pueden discriminar fonemas y reaccionar ante la novedad se conocía desde la década de los setentas a través del uso de métodos conductuales. Sin embargo, los potenciales relacionados con eventos (PREs) registrados con sistemas de alta densidad van más allá de hacer simplemente una lista de habilidades infantiles, ya que permiten la descomposición de capacidades complejas en series de pasos de procesamientos, cuya duración e implementación cerebral pueden ser estimadas. El método, a pesar de sus limitaciones en cuanto a resolución espacial, puede aportar nuevas posibilidades de comprensión de los mecanismos cerebrales y la fina secuencia temporal de los procesos cognitivos en desarrollo. Usando los PREs se ha demostrado que el proceso de categorización fonémica tiene lugar muy temprano en el procesamiento de la señal, y que la memoria sensorial contiene una representación de fonemas, además de una representación para las características acústicas de los estímulos.

### **2.3 Potenciales relacionados con eventos.**

Los PREs son cambios locales de voltaje generados en el cerebro en respuesta a la presentación de algún evento externo, como un estímulo concreto o la realización de alguna tarea y reflejan la suma de la actividad postsináptica sincrónica de grandes grupos de neuronas. Estos cambios de voltaje se superponen a la continua actividad eléctrica cerebral de fondo y son por lo general muy pequeños para ser detectados en el registro del EEG, por lo que se tiene que realizar alguna técnica de procesamiento de la señal para poder extraerlos del resto del registro electroencefalográfico. Se puede definir al EEG como las oscilaciones de voltaje originadas por las corrientes iónicas intra y extraneuronales en una gran población de células dispuestas en forma radial a la superficie del cerebro, que se activan sincrónicamente. Dos problemas centrales en la utilización de los PREs son su extracción del EEG de base y su posterior identificación.

La técnica más utilizada para su obtención es la promediación. Esta técnica supone que la actividad provocada por el evento es constante y que, en cambio, la actividad eléctrica cerebral de base varía de manera aleatoria, por lo cual, si se toman varios segmentos en los cuales se presentó el mismo estímulo, al promediarlos esa actividad de base tenderá a desaparecer. De este modo se eliminan los componentes no relacionados con el evento que se está estudiando y se hacen más ostensibles los que tienen una relación temporal con el estímulo; quedando así una onda residual que representa el potencial relacionado con el evento. Esta técnica tiene sus desventajas, entre otras está el hecho de que no pueden analizarse los estímulos individuales, sino que sólo puede tomarse el promedio de todos los estímulos de una misma clase. Por esta razón, por ejemplo, no pueden hacerse inferencias tomando en cuenta los tiempos de reacción de cada ensayo en una prueba. Además, está el hecho de que en la promediación podrían traslaparse ondas que en el potencial original individual tenían dos distintos picos, lo que traería problemas en la interpretación final del potencial promediado. Existen, pues, otras técnicas de obtención de los PREs además de la

promediación, como el uso de filtros específicos que atenúan la señal que no corresponde a la señal del PRE que se está buscando. A pesar de sus desventajas, la promediación ha resultado la técnica más confiable, por lo que en la literatura especializada continua siendo la más utilizada (Coles y Rugg, 1995).

Una vez extraídos los potenciales, queda el problema de su identificación y correlación con el evento que se está probando. Es importante notar que el análisis se enfoca en una onda determinada del potencial, llamada *componente* y que no cualquier deflexión en un potencial es un componente. Este término está reservado para ondas características que pueden ser atribuidas a la actividad de poblaciones neuronales específicas, y relacionarse directamente con algunas manipulaciones experimentales en las que se modifique algún factor relacionado con un proceso específico (Näätänen y Picton, 1987). En este contexto, el PRE puede ser interpretado en términos del proceso de información con el que está correlacionado, y los componentes en términos de la función cognitiva que hipotéticamente se lleva a cabo en los sistemas cerebrales, y esta especificación toma en cuenta la latencia y la sensibilidad del componente a las manipulaciones experimentales. Para identificar un componente, además de la manipulación experimental, generalmente se toman en cuenta los siguientes factores:

- Latencia. Se trata del tiempo en milisegundos que tarda en aparecer una onda con relación al momento en el que se presentó el estímulo.
- Amplitud. Se refiere al tamaño en microvoltios del pico máximo (punto de máxima amplitud) de la onda en relación con la línea basal.
- Polaridad. Puede tratarse de una onda negativa o positiva.
- Distribución topográfica sobre el cráneo. Distribución de voltajes en dos dimensiones. Existe mayor resolución espacial mientras más electrodos se usen.

Los componentes de los PREs deben sus nominaciones a dos factores: su polaridad y la latencia del pico de la onda. Así, los componentes de los PREs son

deflexiones positivas o negativas que se asocian con diferentes procesos cognoscitivos y son los que constituyen los distintos patrones de PREs. De esta manera, un componente N200 sería una onda que se presenta a los 200 milisegundos después de la presentación de un estímulo y en el cual la letra N denota que tiene una polaridad negativa (Coles y Rugg, 1995).

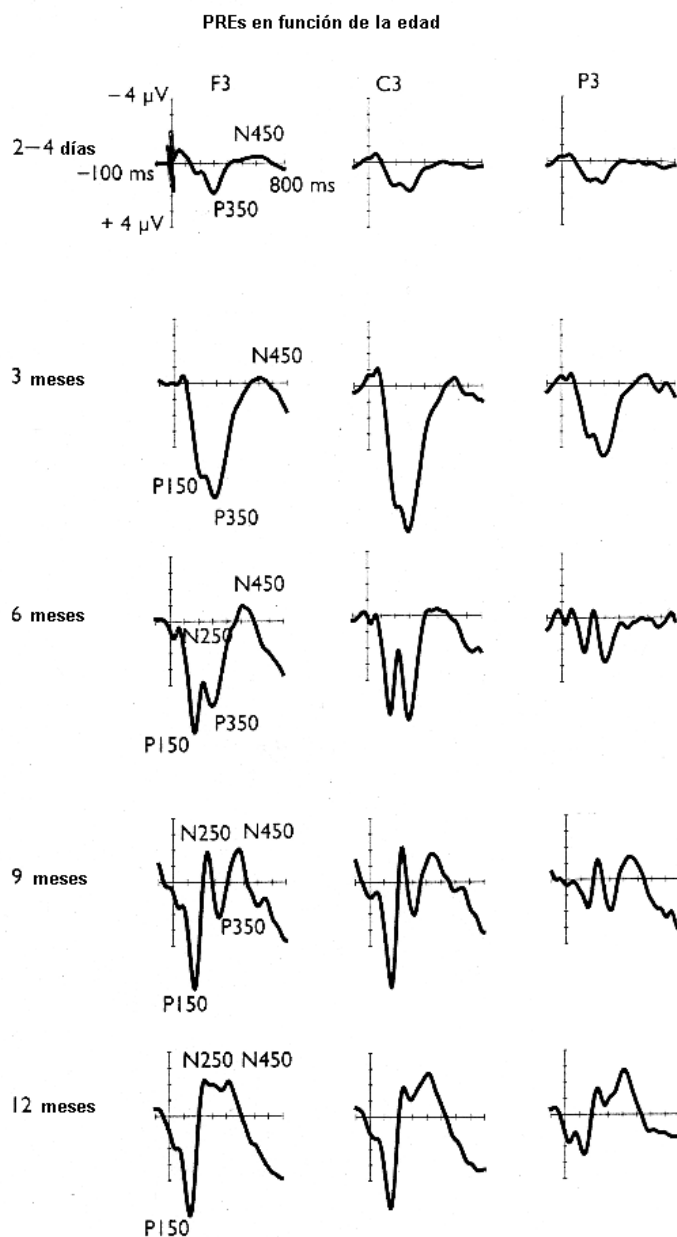
Hay dos clases de componentes que se presentan en respuesta a los eventos que se están estudiando, un primer tipo son aquellos componentes sensibles a las propiedades físicas de los estímulos sensoriales como su modalidad e intensidad. Estos componentes son llamados exógenos y no son afectados por manipulaciones cognitivas, sino que dependen de la presentación de un estímulo físico, como un sonido o un estímulo luminoso en la pantalla de una computadora. Los componentes exógenos tienden a aparecer en los primeros cientos de milisegundos después del estímulo. Por el otro lado están aquellos componentes cuya aparición y características dependen de la naturaleza de la interacción del sujeto con el estímulo y varían en función de factores como la atención, la relevancia de la prueba, y el proceso mental requerido por esta última. Algunos pueden ser producidos por la ausencia de un evento externo, por ejemplo, cuando se espera que se presente un estímulo determinado y no se presenta (Sutton *et al.*, 1967). Estos componentes son llamados endógenos. Los componentes endógenos tienen a tener latencias más tardías que los exógenos. Por supuesto, la clasificación exógeno-endógeno no es tan simple ni es mutuamente excluyente. Algunos componentes exógenos o tempranos son afectados por procesos cognitivos como la atención y algunos componentes tardíos o endógenos son afectados por los atributos físicos del estímulo (Coles y Rugg, 1995). Sin embargo, se considera que aquellos componentes que se generan en los primeros 100 ms después de la presentación del estímulo son exógenos, mientras que los que se presentan después se consideran endógenos.

## 2.4 Potenciales relacionados con eventos auditivos en lactantes.

En los adultos, los PREs auditivos están constituidos por los componentes conocidos como P1 (componente positivo a los 100 mseg post-estímulo), N1, P2 y N2. Sin embargo, los componentes auditivos de los lactantes no son exactamente iguales a los de los adultos. La mayoría de los neonatos sanos a término muestran PREs con un componente positivo principal en los electrodos de la línea media, y un componente negativo en los electrodos temporales (Kurtzberg et al., 1984).

Kushnerenko et al. (2002) investigaron el desarrollo de los PREs auditivos ante tonos armónicos repetitivos desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. Nombraron a los componentes con base en su latencia y polaridad, ya que en estudios previos existía una gran variabilidad en la nomenclatura de los mismos. Kushnerenko et al. (2002), describieron cuatro componentes principales, P150, N250, P350 y N450. En los PREs observados en neonatos a término, predominó una positividad dispersa aproximadamente a los 300 mseg, seguida por una negatividad a los 450-600 mseg. Las amplitudes de todos los componentes se incrementaron conforme avanzaba la edad. A los 3 meses, comienza a notarse el componente N250, como una saliente montada en una onda positiva. La latencia de este componente permanece constante conforme la edad avanza, pero su amplitud aumenta. El componente N250 divide el componente positivo original a los 300 mseg que se registra al nacimiento en dos componentes positivos, P150 y P350, que ya son visibles en algunos casos a los 3 meses y que aumentan su amplitud hasta su máximo hacia los 6 meses. De los 6 a los 12 meses, el componente P150 mantiene su amplitud, pero el componente P350 disminuye significativamente su tamaño de los 6 a los 9 meses (**Figura 9**). Los autores concluyen que esta diferencia en la maduración de ambos componentes constituye importante evidencia de que son dos componentes con generadores distintos.





**Figura 9.** PREs grupales obtenidos en respuesta a tonos armónicos de 100 milisegundos en neonatos (2 – 4 días), y a los 3, 6 y 9 meses de edad. Puede observarse el desarrollo de los componentes P150- N250 - P350 - N450, desde sus precursores de baja amplitud al nacimiento, hasta los componentes mejor definidos a los 9 y 12 meses de edad. Modificado de: Kushnerenko et al., 2002.

Tradicionalmente, se ha considerado que conforme avanza el proceso de la mielinización; así como la eficacia, sincronización y densidad sináptica, los PREs aumentan su amplitud, adquieren una mejor definición en su forma y disminuyen su latencia (Eggermont, 1988, citado en Kushnerenko *et al.*, 2002). Sin embargo, Kushnerenko et al. (2002) advierten que es importante tomar en consideración que los PREs reflejan la suma de la actividad de múltiples generadores, que pueden

tener diferentes cursos de maduración, por lo que existe la posibilidad de que algunos componentes de los potenciales aumenten su amplitud mientras que otros la disminuyen.

La corteza auditiva humana presenta un desarrollo considerable en los primeros 6 meses de edad postnatal. El desarrollo sináptico alcanza su máxima densidad aproximadamente a los 3 meses de edad (Huttenlocher y Dabholkar, 1997) y la corteza auditiva cambia de tener actividad funcional neural madura restringida a la capa I antes de los 4 meses de edad a los principios de dicha actividad en las capas IV, V y VI después de los 4 meses de edad (Moore, 2002; Moore y Guan, 2001). Entonces, deben esperarse cambios significativos en los PREs a lo largo de dicho rango de edad.

La actividad sináptica anterior a los 4 meses de edad parece ser lenta y poco sincronizada. Las respuestas evocadas por estímulos repetidos tenderán a estar dominadas por una onda lenta positiva durante los primeros meses después del nacimiento (Alho et al., 1990; Leppänen et al., 1999; Kurtzberg et al., 1986; Morr et al., 2002), mientras que los lactantes mayores mostrarán series complejas de deflexiones más rápidas positivas y negativas (Pihko et al., 1999; Kurtzbert et al., 1986; Kushnerenko et al., 2002; Trainor et al., 2001).

El comportamiento auditivo también cambia cualitativamente aproximadamente a los 4 meses de edad. Por ejemplo, los neonatos se orientan lentamente a la izquierda o a la derecha de la localización de señales auditivas, probablemente basándose en procesamientos subcorticales (Muir et al., 1989). Esta respuesta desaparece aproximadamente a los 2 meses de edad, pero regresa a los 3 o 4 meses en una forma que es rápida, acompañada de búsqueda visual y precisa dentro de un hemisferio, sugiriendo la participación de un control cortical. También se observan cambios cualitativos en el procesamiento fonémico. Los neonatos pueden discriminar diferentes sonidos del habla, quizás basándose en

un procesamiento subcortical, pero la categorización específica del idioma no aparece sino hasta los 4 meses de edad (Polka y Werker, 1994).

## **2.5 PREs y la discriminación acústica.**

El componente más utilizado para verificar cambios en estímulos auditivos es la Mismatch Negativity (negatividad de comparación, MMN, ver **Figura 10**). En los estudios de discriminación de sonidos en adultos, se ha descrito que si después de presentar una serie de sonidos iguales se introduce uno distinto, se produce el componente conocido como MMN (Näätänen et al., 1978). Se ha supuesto que la MMN es una respuesta específica y exclusiva del sistema auditivo (Näätänen, 1992), pero existen algunos estudios que reportan una respuesta parecida en el sistema visual (Camman, 1990; Alho et al., 1992; Woods et al., 1992), o incluso en el somatosensorial (Kekoni et al., 1996).

La MMN, que puede ser también medida magnéticamente (MMNm), es un componente negativo de PREs que responde a cualquier cambio discriminable en algún aspecto (diferente) en una serie de estímulos auditivos repetitivos (estándar). Es una onda negativa que se presenta entre los 100 y los 300 milisegundos después de la presentación del estímulo diferente. La MMN puede ser producida incluso en la ausencia de atención, en sujetos que están leyendo o incluso dormidos, las demostraciones más dramáticas son las MMNs registradas en pacientes comatosos ante cambios acústicos (Kane et al., 1993, 1996; Fischer et al., 1999; Morlet et al., 2000).

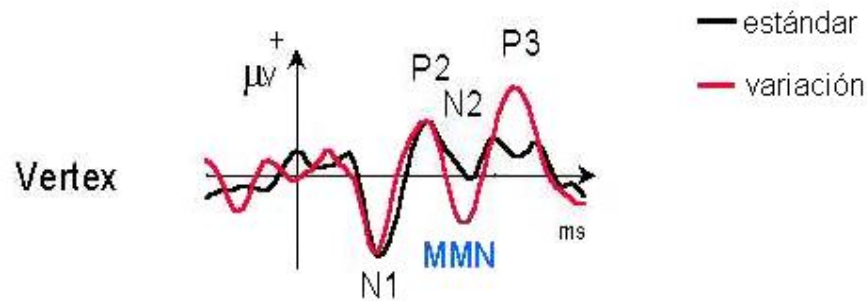


Figura 10. Representación idealizada del componente MMN. La línea roja representa al PRE registrado en respuesta al estímulo auditivo que varía, mientras que la línea negra representa al estímulo repetitivo.

La producción de la MMN está basada en la presencia de una memoria formada por los estímulos sonoros precedentes, por ejemplo, la MMN puede ser atribuida a los elementos “nuevos” o “frescos” activados por la diferencia pero no por el estímulo estándar. Yabe et al. (1997), encontraron una MMN para una omisión ocasional del segundo tono de una serie de pares de tonos presentados muy cercanamente. Tervaniemi et al. (1994), observaron que incluso una repetición de tono en una secuencia de tonos descendentes produce una MMN. Parece ser que los primeros estímulos estándar en el inicio de un bloque de estímulos desarrollan una traza de memoria la cual registra cada característica del estímulo, los aspectos temporales de la estimulación y las tendencias de secuencias de estímulos. Si un estímulo diferente ocurre mientras esta traza de memoria está activa, entonces el proceso automático de detección de cambios genera la MMN.

La MMN parece estar compuesta por al menos dos subcomponentes, uno de los cuales, específicamente sensorial, es generado en la corteza auditiva, y el otro es generado en la corteza frontal (Giard et al., 1990). El generador más importante está localizado tanto en la corteza auditiva izquierda como en la derecha, pero no está claro si este generador está localizado en la corteza auditiva primaria o secundaria (Csépe et al., 1987, 1989). El componente frontal se ha asociado con la orientación involuntaria de la atención hacia el estímulo cambiante o diferente (Giard et al., 1990). La MMN también tiene generadores subcorticales. Csépe et al. (1989) registraron un componente parecido a la MMN en el cuerpo geniculado

medial y en la porción dorsal del hipocampo en gatos, ante cambios de tono en estímulos acústicos. Por otro lado, Kraus et al. (1994) registraron la MMN en la porción auditiva del tálamo en cobayos.

Registros profundos en monos sugieren que la MMN es generada en las capas supragranulares de A1 por la despolarización de dendritas apicales en la capa superficial II, acompañadas por una fuente pasiva que completa el circuito en la capa III, aunque también puede estar involucrada una fuente activa que representa inhibición recurrente en la capa III (Javitt et al., 1994). En adultos, la respuesta MMN parece estar asociada con la vía extra-lemniscal, la cual proyecta de la división caudomedial del tálamo a las capas superficiales de la corteza auditiva, y es independiente de la respuesta N1b, que está asociada con la vía lemniscal, está organizada tonotópicamente y proyecta desde el núcleo ventral del cuerpo geniculado medial talámico a la capa IV de la corteza auditiva (Kaas y Hackett, 2000; Kraus et al., 1994; Näätänen y Picton, 1987; Ponton y Eggermont, 2001).

También se ha observado que los sistemas generadores de la MMN dependen de las características físicas del estímulo. Diversos estudios han mostrado que la distribución sobre el cráneo de la MMN es diferente ante cambios en frecuencia, intensidad y duración, por lo que se podría pensar que, cambios de distintas características en la MMN pueden ser generados por diferentes poblaciones neuronales (Alho et al., 1991; Giard et al., 1994).

Estudios electrofisiológicos han demostrado que la discriminación de fonemas no es debida a una mera discriminación de las características acústicas de los fonemas, sino que se trata de un proceso específico del lenguaje. En un estudio, Näätänen et al. (1997) presentaron a participantes adultos finlandeses y estonios series de estímulos sonoros en los que el estímulo estándar era la vocal /e/, que es común a ambos idiomas. Este estímulo estándar era reemplazado aleatoriamente por un estímulo diferente infrecuente que podía ser cualquiera de

las siguientes vocales: /ö/, /õ/, o bien, /o/. Todas estas vocales existen en el estonio y en el finlandés, excepto la /õ/, que sólo existe en el estonio y no en el finlandés. En los participantes estonios, se produjo una respuesta MMN en respuesta a todos los estímulos diferentes. Su amplitud se incrementó conforme aumentaba la distancia acústica entre el estímulo estándar y el estímulo diferente. Sin embargo, en los participantes finlandeses se registró una MMN de amplitud muy disminuida cuando el estímulo diferente era la vocal /õ/, que no existe en su idioma, a pesar de que la distancia acústica entre el estímulo estándar /e/ y el estímulo diferente /õ/ era mayor que la distancia acústica entre el estímulo estándar /e/ y el estímulo diferente /ö/. Estos resultados son consistentes con el punto de vista según el cual la percepción del lenguaje involucra una etapa temprana de categorización de fonemas. Es esta etapa hipotética, los estímulos lingüísticos serían despojados de detalles fonéticos irrelevantes, pero se retendrían los contrastes lingüísticamente relevantes en el idioma nativo del sujeto. Por consecuencia, dos sonidos que para el sujeto caen dentro de una misma categoría son extremadamente difíciles de distinguir (Best et al., 1988). Para Näätänen et al. (1997), sus resultados sugieren la presencia de trazas de memoria corticales específicas de sonidos del lenguaje. Estas trazas servirían probablemente como patrones de reconocimiento para sonidos lingüísticos, y permiten la correcta percepción de un idioma. Estos patrones de reconocimiento presumiblemente se desarrollan con la exposición al lenguaje; los datos conductuales sugieren que este desarrollo ocurre en el primer año de vida (Kuhl et al., 1992).

## **2.6 MMN en lactantes.**

Muchos investigadores consideran a la MMN como una herramienta prometedora para estudiar discriminación auditiva en lactantes y en niños pequeños, ya que para producirla no se requiere de la cooperación de los niños, de hecho no se requiere su atención.

La MMN puede ser producida desde etapas muy tempranas en la infancia y se ha registrado en respuesta a cambios en la frecuencia de sonidos, o cambios en vocales, en neonatos a término o en neonatos prematuros (Cheour et al., 1996). Alho et al. (1990) fueron los primeros en obtener la MMN en lactantes. En su estudio, se presentaron estímulos estándar de 1000 Hz y estímulos diferentes de 1200 Hz. Los estímulos diferentes produjeron respuestas MMN de topografía fronto-central, con una latencia de 200-400 mseg. A pesar de que la amplitud promedio de la MMN en neonatos parece ser más o menos igual que en los adultos, algunos investigadores han descrito que el pico de amplitud máxima es menor que en los adultos (Cheour et al., 1998). Además, la MMN difiere en topografía en adultos y lactantes. En adultos es una respuesta fronto-central, mientras que en lactantes se ha registrado una respuesta más bien central, e incluso puede ser registrada sobre el área parietal (Cheour et al., 1998).

Los trabajos que analizan la discriminación automática de sonidos (fonemas, tonos) en neonatos y lactantes, tienen un problema: algunos grupos de investigación han descrito componentes *negativos* (MMN) como respuesta de discriminación auditiva, sobre todo el grupo de Finlandia (Cheour et al., 1996; 1998; Martynova et al., 2003), en tanto que el grupo de Francia (Dehaene-Lambertz y Dehaene, 1994; Dehaene-Lambertz y Baillet, 1998) ha descrito componentes positivos como resultado de una discriminación auditiva entre fonemas.

## **2.7 Discriminación auditiva en poblaciones atípicas.**

La MMN es una herramienta importante para estudiar discriminación auditiva en lactantes y niños de diferentes poblaciones pediátricas, en los que no es posible obtener respuestas conductuales (Jansson-Verkasalo et al., 2003). Leppänen y Lyytinen (1997), consideran que con la MMN, sería posible detectar tempranamente problemas de desarrollo en la corteza auditiva que podrían

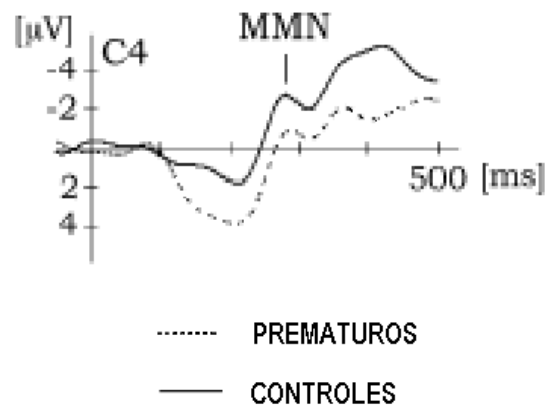
interferir con la percepción normal de sonidos del lenguaje y dar como resultado un retraso en el desarrollo del lenguaje.

Näätänen, (2000) argumenta que es posible utilizar la MMN en poblaciones clínicas dado que es un procedimiento con un costo económico menor que otros estudios, como la RMf, no se requiere atención por parte del sujeto, no se necesita diseñar una tarea y puede ser registrada durante el sueño. La MMN permite evaluar procesos como la memoria ecoica, la agudeza del procesamiento auditivo central y la percepción auditiva, además de que sus generadores y su significado funcional son bien conocidos.

En poblaciones de niños con alteraciones cerebrales se han reportado alteraciones en la MMN. En niños finlandeses de cuatro años con antecedentes de prematurez y bajo peso al nacer, se han descrito menores amplitudes en la MMN ante cambios en fonemas (**Figura 11**), lo cual estuvo correlacionado con dificultades en el lenguaje (Jansson-Verkasalo et al., 2003). Los niños del grupo experimental que participaron en este estudio tenían como promedio 1 kg de peso al nacer y 29 semanas de gestación. A todos ellos se les había realizado un estudio de Imagen por RM cuando eran lactantes. Once de los doce niños prematuros presentaron dilatación de ventrículos cerebrales e incremento de fluido cerebroespinal. Seis de los niños con antecedentes de prematurez tuvieron bajas puntuaciones en la prueba “Boston” de nominación y en el Inventario del Desarrollo Comunicativo McArthur. Tanto en el grupo control de niños sanos a término, como en el grupo de prematuros, el estímulo estándar produjo un complejo P1-N2-N4 (componentes auditivos obligatorios). No se reportaron diferencias significativas entre ambos grupos en estos componentes, pero la comparación entre el grupo control y un subgrupo de niños prematuros que tuvieron dificultades de lenguaje sí mostro diferencias significativas. En cuanto a la generación de la MMN, los autores reportan que ante un cambio en la duración en la vocal de un fonema (los cambios de duración son fonéticamente relevantes en el idioma finlandés debido a que pueden alterar el significado de las palabras), se



encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de prematuros. Ante un cambio de consonante no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, a pesar de que se mantuvo la tendencia observada en la MMN ante cambios de duración. Ahora bien, cuando se compararon los PREs del grupo de prematuros con dificultades de lenguaje con sus correspondientes controles, sí se encontraron diferencias significativas en la amplitud, tanto en el caso de MMN ante cambio de duración como en el caso de cambio de consonante. Los autores concluyen que es posible que la dificultad en el lenguaje de estos niños pueda tener su origen en la deficiencia en el procesamiento auditivo central preatentivo, pero no hacen ninguna consideración sobre la dilatación de sus ventrículos cerebrales.



**Figura 11.** Ondas diferenciales obtenidas de la discriminación auditiva de fonemas (cambio de consonante) correspondientes a niños con antecedentes de prematuridad y bajo peso al nacer (línea punteada) y niños controles nacidos a término (línea continua). Las ondas diferenciales se obtienen al sustraer el PRE obtenido del estímulo diferente menos el estímulo estándar. La negatividad es graficada hacia arriba. Modificado de Jansson-Verkasalo *et al.* (2003).

En lactantes prematuros también se han obtenido potenciales atípicos relacionados con la discriminación acústica. Fellman *et al.* (2004), registraron los

PREs auditivos en dos grupos de lactantes prematuros, un grupo con bajo peso para su edad gestacional y un segundo grupo que, a pesar de su prematuridad, tenía un peso correcto para su edad gestacional. Ambos grupos se compararon con un grupo de lactantes sanos nacidos a término. Se correlacionaron los resultados en potenciales con los resultados en la Escala de Desarrollo Infantil Bayley. El componente P350, fue similar en lactantes prematuro y sujetos controles. El resto de los componentes auditivos obligatorios fueron de menor amplitud en los lactantes prematuros de bajo peso que en los prematuros de peso normal y que en los controles. Los autores plantean que los componentes obligatorios negativos disminuidos en los prematuros de bajo peso podrían sugerir un riesgo de disfunción cognitiva. A los 12 meses, registraron una MMN ante cambios de frecuencia en un paradigma de *oddball* de tonos. La MMN se observó en los sujetos controles pero no en los prematuros, los cuales presentaron un componente de comparación positivo, en lugar de negativo. Esta positividad se correlacionó con el índice de desarrollo de la Escala Bayley. Para los autores, esta positividad de comparación podría indicar un procesamiento auditivo atípico. A pesar de que en este estudio se hizo una clasificación más precisa de los lactantes prematuros (bajo peso, peso normal), no se tomaron en cuenta las patologías que pudiesen presentar. Sin embargo, es importante notar que al hacer su subclasificación, estos autores lograron relacionar un factor de alto riesgo de daño cerebral, como es la prematuridad con bajo peso al nacer, con una medida electrofisiológica.

Otro estudio realizado en niños de 5 a 10 años con deficiencias específicas de lenguaje reportó una atenuación en la MMN registrada ante cambios de fonemas así como dificultades conductuales para discriminar sílabas CV (consonante-vocal) que diferían en el punto de articulación, pero ninguna deficiencia en la discriminación de tonos, ni electrofisiológica ni conductualmente (Uwer, Albrecht y von Suchodoletz, 2002). Los autores concluyen que los niños con deficiencias específicas del lenguaje podrían tener una deficiencia en la discriminación

automática de sílabas CV, mientras que el procesamiento de tonos estaría preservado.

En conjunto, estos resultados indican que un factor de riesgo perinatal que dañe al cerebro es capaz de interferir con un proceso cognitivo como es el desarrollo del lenguaje, y por otra parte, que las deficiencias en el lenguaje están relacionadas con deficiencias en la discriminación fonémica.

## **2. 8 Análisis de Potencia Inducida del EEG**

De acuerdo con Bishop (2007), los resultados de estudios en lactantes y niños pequeños que han tratado de estudiar la discriminación de tonos y fonemas basados en PREs han sido inconsistentes, con un bajo nivel de confiabilidad y no han resultado replicables, por lo que cuestiona su uso para predecir el desarrollo cognitivo.

Una alternativa al uso de los PREs para estudiar el procesamiento de lenguaje en lactantes puede ser el análisis electroencefalográfico de tiempo-frecuencia-topografía. Cambios en la potencia de actividad oscilatoria sincronizada con eventos, pero no sincronizada con la fase, han sido llamados sincronización relacionada a eventos (Pfurtscheller, 1992), o desincronización relacionada con eventos (Pfurtscheller, 1977), y consiste en incrementos o disminuciones de potencia en alguna banda de frecuencia determinada. Se considera que estos cambios son causados por incrementos o disminuciones de la sincronía de las poblaciones de neuronas (Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999). Algunas investigaciones recientes han utilizado los métodos tiempo-frecuencia-topografía para analizar la potencia inducida de segmentos de EEG relacionados con la presentación de estímulos, de manera similar a la aproximación que se usa en el análisis de PREs (Tallon-Baudry et al., 1996; Rodriguez et al., 1999; Yardonova and Kolev, 1998; Makeig et al., 2002, Fuentemilla et al., 2006). Los análisis de potencia inducida del EEG están resultando cada vez de mayor interés, pero ha

sido poco usada en estudios que involucran lactantes o niños pequeños. Los pocos estudios que exploran el EEG con método tiempo-frecuencia-topografía en lactantes se han enfocado en el análisis de la banda gamma de frecuencias (Csibra et al., 2000; Benasich et al, 2008).

Harmony et al. (2009) describieron la potencia inducida por eventos del EEG durante el procesamiento de sonidos de lenguaje (sílabas) y tonos en lactantes y encontraron que los lactantes sanos tienen patrones de potencia inducida significativamente distintos a los de lactantes con LPV. En los lactantes sanos, las sílabas producen principalmente incrementos en los patrones de potencia inducida, mientras que los tonos producen disminuciones. En los lactantes con LPV, se observa el patrón opuesto, es decir, las sílabas evocan disminuciones de potencias inducida mientras que los tonos evocan aumentos. Estos resultados sugirieron que hay un procesamiento de sonidos deficiente en niños con LPV. Sin embargo, no está claro si los patrones alterados del procesamiento de sonido en lactantes con LPV están relacionados con retrasos en el desarrollo del lenguaje.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Tomando en cuenta el conocimiento que existe acerca de la percepción del lenguaje en lactantes sanos, el propósito de este proyecto es explorar las características electrofisiológicas de la percepción del lenguaje en lactantes con daño cerebral por leucomalacia periventricular y correlacionarlas más tarde con su desempeño lingüístico conductual. Este trabajo está dividido en 2 partes, en un primer experimento se usaron PREs, y en la segunda parte se estudió la actividad del EEG inducida por secuencias de estímulos auditivos.

#### **PREGUNTA GENERAL**

¿Es posible usar las respuestas electrofisiológicas como método de evaluación temprana del lenguaje en lactantes con riesgo de daño cerebral perinatal?

#### **EXPERIMENTO 1**

- a) ¿Los lactantes con LPV de 6 semanas de edad corregida, presentan respuestas de discriminación de fonemas y tonos distintas a las de los lactantes sanos?
- b) ¿Se correlacionan esas respuestas con sus puntajes de lenguaje a los 14 meses?

### **3.1 HIPÓTESIS EXPERIMENTO 1**

- a) La respuesta electrofisiológica ante discriminación fonética en los lactantes con antecedentes de leucomalacia periventricular será deficiente (mayores latencias, menores amplitudes, ausencia de respuesta) comparada con la respuesta de lactantes sanos a las 46 semanas de edad PC.
- b) Los valores de amplitud y latencia de los PREs se correlacionarán con los puntajes en pruebas de habilidades comunicativas a los 14 meses de edad corregida.

## **4. OBJETIVO GENERAL**

Explorar las respuestas electrofisiológicas ante sílabas y tonos en lactantes sanos y lactantes con leucomalacia periventricular y relacionarla con su desarrollo de lenguaje.

### **4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS EXPERIMENTO 1**

- Obtener las respuestas electrofisiológicas (MMN) de lactantes con leucomalacia periventricular ante cambios fonémicos entre el primer y segundo mes de vida (edad corregida) y compararlas con un grupo control de lactantes sanos de las mismas edades.
- Con el fin de determinar si el leucomalacia periventricular interfiere con la discriminación de cualquier sonido o si interfiere específicamente con la discriminación de sonidos lingüísticos, nos proponemos obtener las respuestas electrofisiológicas (MMN) de lactantes con leucomalacia periventricular ante cambios de frecuencia en tonos entre el primer y segundo mes de vida (edad

corregida) y compararlas con un grupo control de lactantes sanos de las mismas edades.

- Hacer el seguimiento de la comprensión y discriminación del lenguaje en los lactantes con leucomalacia periventricular y de los lactantes sanos a los 14 meses de edad a través de la aplicación del Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas (IDHC).
- Determinar los valores de amplitud y latencia del componente P350 en respuesta a sílabas y tonos en cada lactante y correlacionar dichos valores con los puntajes de comprensión y producción de lenguaje del (IDHC).

## **5. ESTRATEGIAS Y MÉTODO**

### **5.1 EXPERIMENTO 1**

En este estudio participaron lactantes usuarios de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Augusto Fernández Guardiola”, del Instituto de Neurobiología de la UNAM.

Antes del experimento, se realizaron varias evaluaciones en los lactantes, cuando su edad estaba entre las 42 y las 46 semanas PC. Se realizó evaluación neuropediátrica clínica de acuerdo con los criterios de evaluación neurológica de Amiel-Tison (2001; 2002). Se obtuvieron imágenes de RM fueron obtenidas usando un resonador Phillips Intera de 1 Tesla. Los cortes fueron axiales, y las secuencias fueron T1W, T2W, PDW, T2FLAIR y T2\*EPI. También se obtuvieron cortes coronales y sagitales con las secuencias T1W, T2W y PDW. Se realizó un EEG clínico a todos los pacientes. Los datos fueron analizados por un neurofisiólogo clínico. Para asegurar la integridad del sistema visual y auditivo de los participantes se obtuvieron potenciales evocados visuales (PEVs), potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), y potenciales de estado estable

(PEE), los cuales fueron evaluados por un neurofisiólogo clínico. De acuerdo con los resultados de las evaluaciones, los lactantes fueron divididos en dos grupos, uno control de lactantes sanos y uno de lactantes con LPV.

### **5.1.2 SUJETOS**

#### **A) Grupo control. Lactantes sanos.**

Los criterios de inclusión para los lactantes de este grupo fueron presentar todas las pruebas mencionadas en el apartado anterior con datos de normalidad, y los criterios de exclusión fueron presentar anomalías en cualquiera de las evaluaciones, o abandonar el estudio. En total se seleccionaron 14 lactantes sanos.

#### **B) Lactantes con leucomalacia periventricular.**

Los lactantes del grupo LPV se seleccionaron a partir los siguientes criterios de inclusión:

1. Haber tenido un nacimiento prematuro, de entre 30 y 36 semanas de gestación.
2. Presentar signos neurológicos anormales de leves a moderados, de acuerdo con los criterios de evaluación neurológica de Amiel-Tison (2001; 2002).
3. Presentar LPV no quística con daño difuso a la sustancia blanca.
4. Tener un reporte de EEG normal o sin actividad paroxística.
5. PEVs normales.
6. PEATC y Potenciales de estado estable normales.



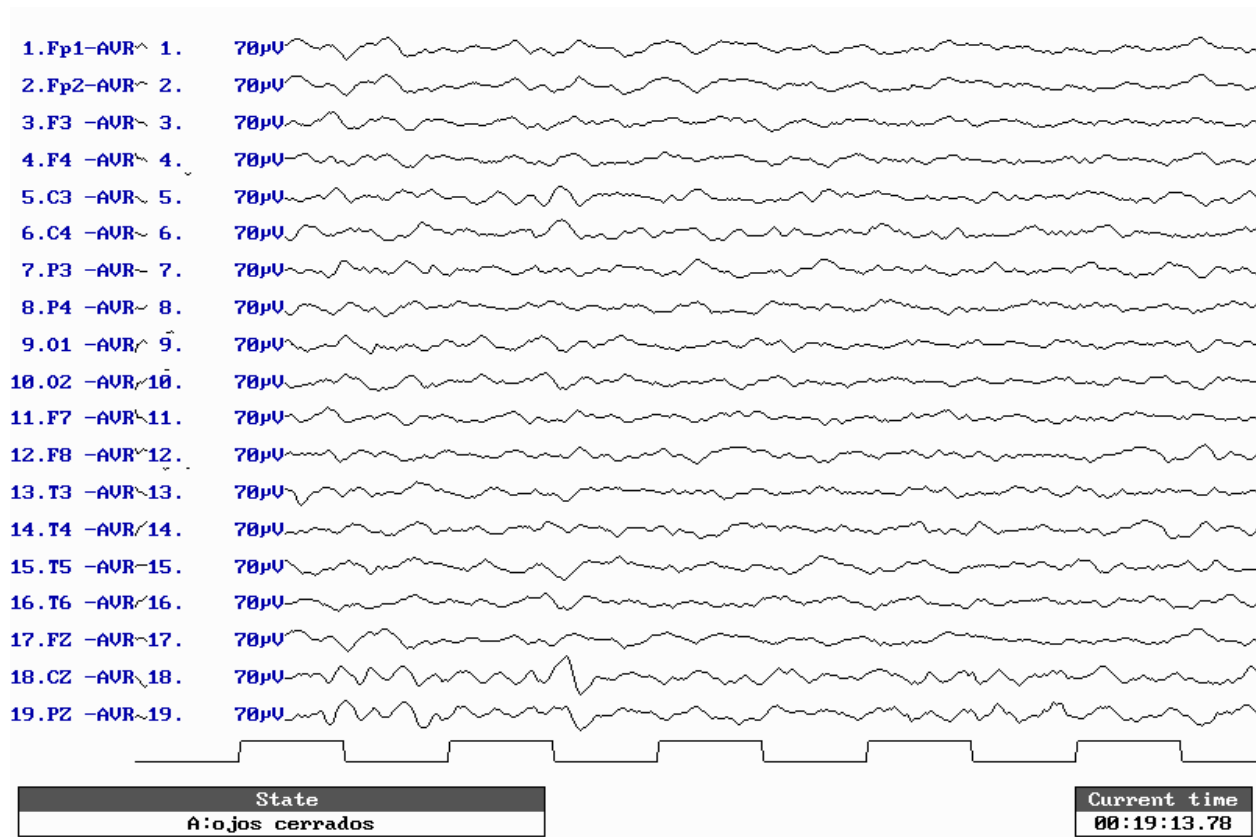
Se excluyeron del estudio los lactantes que presentasen signos neurológicos anormales severos (Amiel-Tison 2001; 2002), epilepsia clínica, síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares congénitas, patología muscular y síndromes metabólicos. Se excluyeron también los lactantes con otros tipos de lesiones que pudiesen incrementar la heterogeneidad del grupo, como LPV quística, hemorragias, malformaciones o infartos cerebrales, EEG con actividad epileptiforme o periodos de atenuación de voltaje (amplitudes de menos de 5 microvoltios), PEVs anormales o hipoacusia según los PEATC y PEEs.

Para el grupo LPV, en esta fase del estudio, se seleccionaron en total 15 lactantes.

### 5.1.3 Registro.

El registro del EEG se realizó colocando una gorra Electro-Cap para lactantes, equipada con los electrodos del sistema internacional de registro 10/20: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, Fz, Cz, Pz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Referencias: lóbulos auriculares cortocircuitados. El tiempo de muestreo fue de 5 mseg (una muestra cada 5 mseg), y el filtro de banda se determinó entre 0.2 y 30 Hz. La edición se realizó fuera de línea, y los potenciales se obtuvieron promediando ventanas de 1.28 segundos sincronizadas con la presentación de los estímulos. La corrección de la línea basal se hizo tomando en cuenta un segmento pre-estímulo de 100 mseg. A pesar de que Martynova et al., (2003) realizaron un estudio que mostró que pueden obtenerse respuestas MMN significativas en neonatos tanto en el estadio de sueño activo como en el de sueño quieto, en este trabajo y con el objetivo de obtener una muestra homogénea, sólo se incluyeron ventanas correspondientes a la fase de sueño quieto. El sueño quieto consiste en segmentos lentos de alto voltaje y *tracé alternant*. El patrón de alto voltaje consiste en actividad delta difusa de gran amplitud (50 a 150 microvolts), mezclada con theta de baja amplitud y actividad de rango beta (**Figura 12**). El patrón de alto

voltaje es reemplazado por el patrón de *tracé alternant*, durante los segmentos de *tracé alternant*, actividad delta y theta se alternan con frecuencias más rápidas de baja amplitud en los dos hemisferios (Scher, 2005).

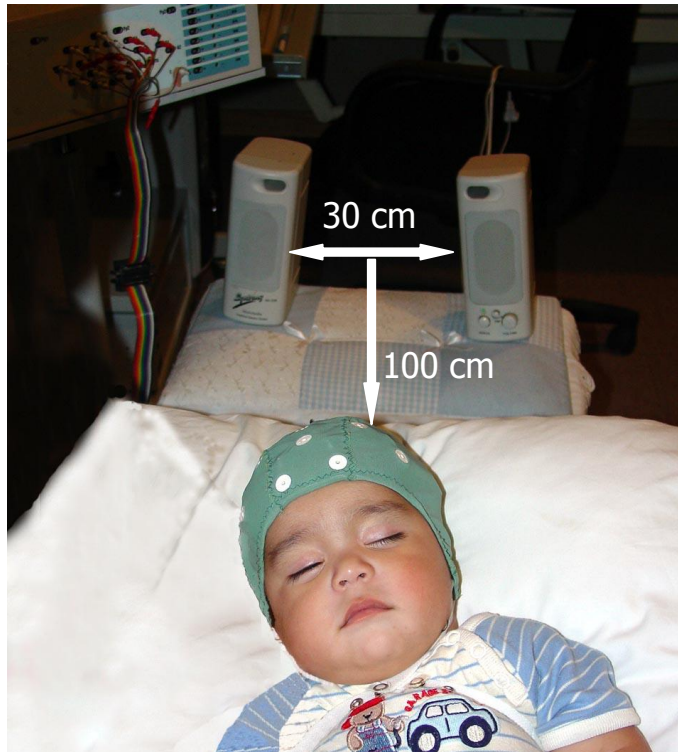


**Figura 12.** Segmento de EEG que corresponde a los criterios de selección de sueño quieto en un lactante.

### *Condiciones de registro.*

El registro del EEG se realizó cuando los lactantes tenían 46 semanas de edad PC. Para tomar el registro es necesario que los lactantes estén dormidos. El registro se realizó con los lactantes en etapa de sueño debido a que es más fácil obtener un registro limpio de artefactos de movimiento en esta etapa.

Para lograr que los lactantes entraran en sueño durante el registro, se pide a los padres que despierten al bebé desde las 5 de la madrugada y que no lo dejen dormir hasta la realización del estudio. Los registros fueron tomados entre las 8 y las 12 de la mañana. Los bebés deben tener la cabeza limpia y seca. Una vez que se les ha colocado el gorro de registro al lactante, se le pide a los padres o cuidadores que lo alimenten, ya sea con un biberón, o bien, al pecho. El registro se llevó a cabo en una cámara sonoamortiguada, en condiciones estables de temperatura y en semipenumbra (ver **Figura 13**).



**Figura 13.** La imagen ilustra las condiciones en las que se lleva a cabo el registro. Puede observarse al lactante en estado de sueño, con la gorra de registro puesta, y la disposición de las bocinas de estimulación.

#### 5.1.4 Estímulos.

##### A) *Fonemas.*

Los fonemas fueron digitalizados a partir de grabaciones de voces femeninas pronunciando las sílabas /pa/ y /ta/. Ambas sílabas están formada por una consonante y una vocal, el tipo más común de sílabas en el español.

#### GRABACIÓN

La grabación fue hecha en una cámara aislada al sonido. La frecuencia de muestreo fue de 44100 Hz con una resolución de 16 bits. Se utilizó el programa Sound Forge 6 para procesar las grabaciones y PRAAT para estudiarlas. El perfil sociocultural del hablante cuya pronunciación fue elegida para la grabación es la de un hablante culto, residente de la ciudad de Querétaro, de sexo femenino, de 29 años. Cada una de las sílabas fue pronunciada de 5 a 8 veces, con pausas de 5 segundos entre una y otra, y se eligió la sílaba cuya pronunciación se asemejara más a una sílaba pronunciada en condiciones naturales. La duración de las sílabas se determinó en 255 mseg. Se realizaron los ajustes necesarios, pero no se introdujeron silencios en el fonema y no se manipularon las frecuencias ni la duración de las muestras de sonido.

#### CARACTERÍSTICAS DE LAS SÍLABAS

La sílaba /pa/ está formada por una consonante con punto de articulación bilabial, modo de articulación oclusivo y sorda según su sonoridad y por la vocal /a/, la cual tiene posición central, altura baja y abierta.

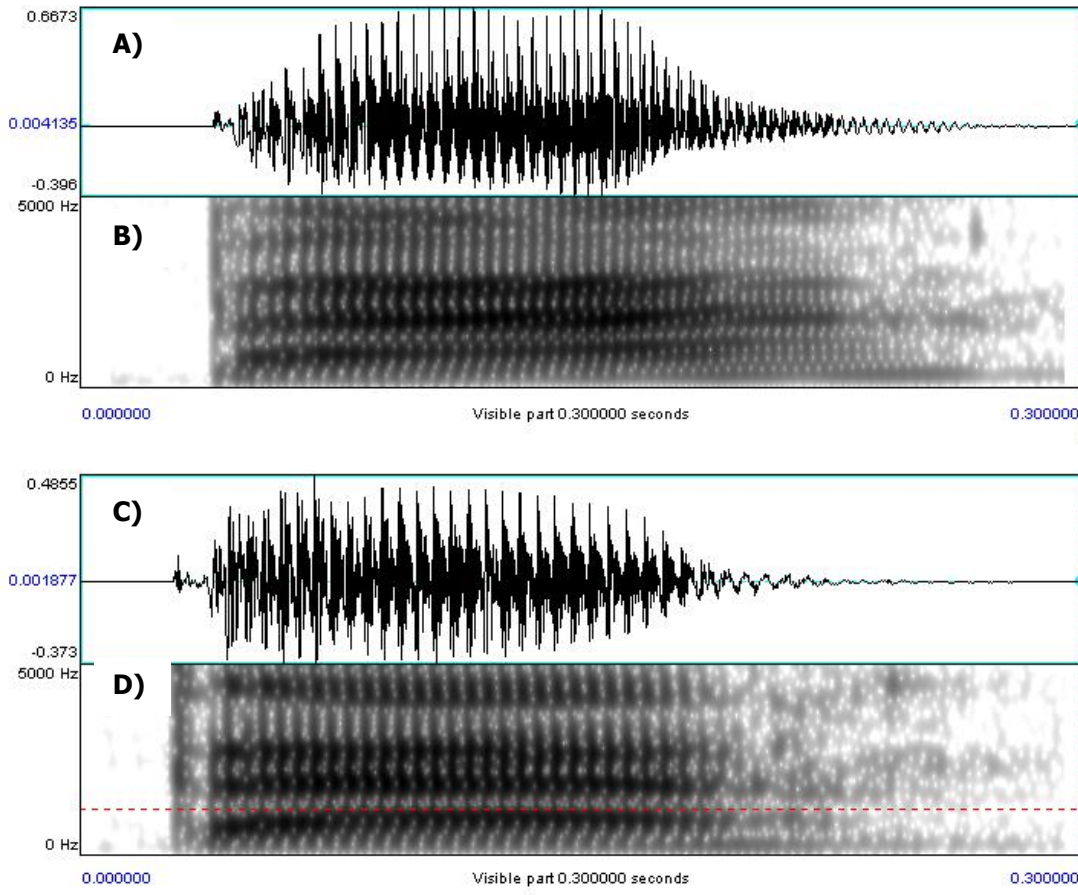
La sílaba /ta/ está formada por una consonante con punto de articulación dental, modo de articulación oclusiva y sonoridad sorda, y por la vocal /a/.

Se utilizaron las sílabas /pa/ y /ta/ porque los fonemas /p/ y /t/ ya habían sido utilizados para probar la discriminación de fonemas en lactantes sanos (Dehaene-Lambertz y Baillet, 1998; Dehaene-Lambertz y Pena, 2001). Jakobson (1941), formuló una teoría sobre el orden de aprendizaje fonémico, en la que presentaba varios principios que gobernaban el orden del aprendizaje. Uno de los puntos que plantea es que uno de los primeros contrastes que se desarrollan es el contraste entre consonante labial versus consonante dental (/p/ versus /t/). Este es un contraste universal, pues está presente en casi todas las lenguas. Jakobson afirma que los contrastes universales son los que se aprenden primero. Se considera, además, que el contraste entre consonantes dentales y labiales es uno de los primeros contrastes que se adquieren en el desarrollo normal en niños cuya lengua materna es el español (Acevedo, 1993).

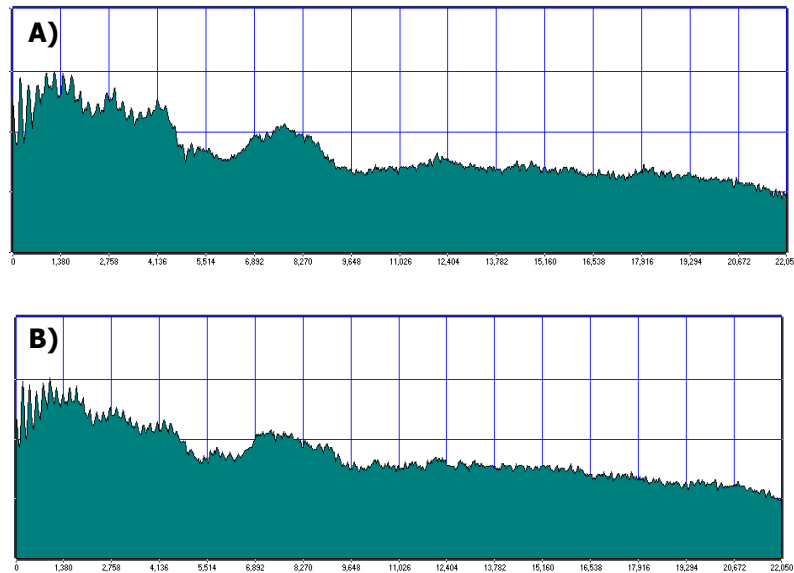
La diferencia entre los fonemas /pa/ y /ta/ está en la consonante inicial. La /p/ y la /t/ difieren únicamente en un aspecto, el punto de articulación. Ambos fonemas contienen la misma vocal, /a/, por lo que las frecuencias formantes<sup>1</sup> de ambos fonemas son las mismas. Esto puede verificarse en los espectrogramas de las muestras de sonido que se grabaron (**Figuras 14 y 15**). La intensidad de sonido en los fonemas tiene un período de ascenso, luego se sostiene la intensidad y finalmente desciende otra vez (**Figura 14**). Se ajustó la intensidad máxima del sonido para que sea percibida a 78 dB en los oídos de los lactantes con un decibelómetro digital colocado a 100 cm de las bocinas, la misma distancia a la que se colocan los lactantes.

---

<sup>1</sup> Cada vocal en cualquier lengua tiene frecuencias de sonido principales que son llamadas *frecuencias formantes*; la relación entre dichas frecuencias permanece constante a pesar de que la frecuencia de la voz que pronuncia las vocales cambie. Probablemente sea a causa de estas frecuencias que podemos distinguir diferencias entre vocales (Nääätänen et al., 2001).



**Figura 14.** **A)** Onda de sonido correspondiente a la sílaba /pa/ pronunciado por una mujer adulta. En el eje de la abscisa se grafica el tiempo en milisegundos (mseg) y en el de la ordenada la intensidad o amplitud de la onda. El tiempo total de sonido del fonema es de 255 mseg. La onda presenta un período inicial de ascenso de la intensidad, un período de sostenimiento y un período final de descenso. Estas características son propias de los sonidos emitidos por la voz humana. **B)** Espectrograma correspondiente a la sílaba /pa/. En el eje de la abscisa se grafican las frecuencias y en el de la ordenada el tiempo en mseg. Los tonos más oscuros corresponden a las frecuencias que tienen mayor energía sonora. Dado que la voz humana es un sonido complejo, hay energía de sonido prácticamente en todas las frecuencias del espectro, sin embargo, es posible observar franjas más oscuras, que corresponden a las frecuencias formantes del fonema. Estas frecuencias son en las que se emite mayor energía y son dependientes de la vocal que haya sido pronunciada en la sílaba. En este caso, la vocal es la /a/ española. **C)** Onda de sonido correspondiente al fonema /ta/ pronunciado por la misma mujer adulta. Pueden observarse las mismas características que en el fonema /pa/. **D)** Espectrograma correspondiente a la sílaba /ta/. La gráfica tiene las mismas características que la gráfica correspondiente, ya que la voz es la misma y la vocal en la sílaba también es la misma, por lo que las frecuencias formantes serían aproximadamente las mismas.



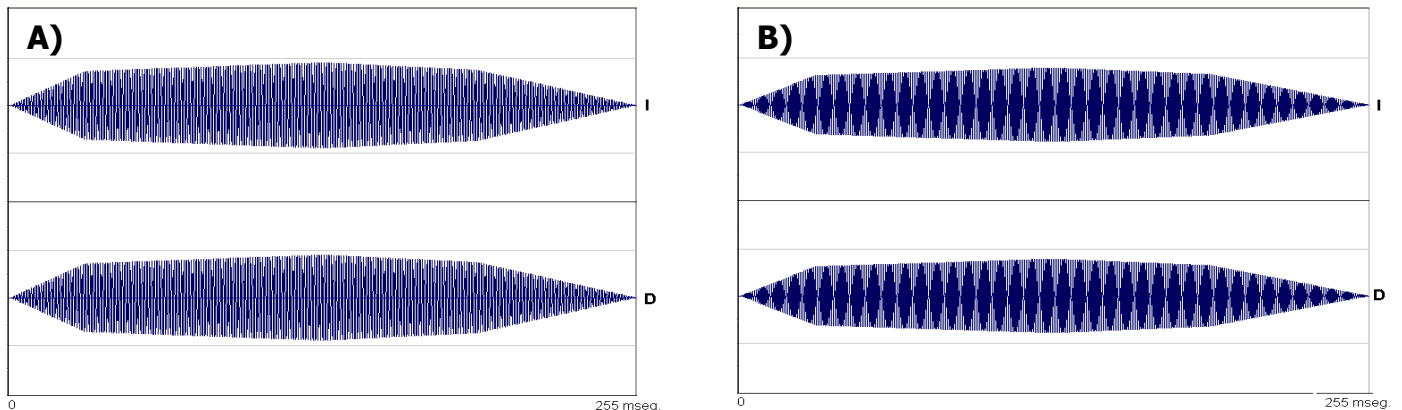
**Figura 15. A)** Espectro de frecuencias correspondiente al fonema /pa/. En el eje de la abscisa se grafican las frecuencias y en el de la ordenada la intensidad en decibelios (de manera ilustrativa). Dado que la voz humana es un sonido complejo, hay energía de sonido prácticamente en todas las frecuencias del espectro, sin embargo, es posible observar la frecuencia fundamental, la frecuencia principal y las frecuencias formantes del fonema. La frecuencia fundamental corresponde al primer pico observable, unos 220 Hz. La frecuencia principal corresponde al pico de mayor amplitud y es la que emitió mayor energía sonora (mayor intensidad o volumen), por lo que es la frecuencia que se percibe mejor. La frecuencia principal es aproximadamente de 927 Hz. **B)** Espectro de frecuencias correspondiente al fonema /ta/. Salvo algunas diferencias, la gráfica tiene las mismas características que la gráfica correspondiente, ya que la voz es la misma y la vocal en el fonema también es la misma, por lo que las frecuencias fundamentales y formantes serían aproximadamente las mismas.

## B) Tonos

Los tonos fueron sintetizados utilizando el software de manipulación de sonidos *SoundForge*. Se construyeron dos tonos sinusoidales con armónicos<sup>2</sup>, ya que se ha descrito que el uso de tonos enriquecidos espectralmente facilita el análisis de los sonidos y la discriminación entre sonidos distintos (y por lo tanto, favorece la aparición de la MMN) tanto en adultos como en niños pequeños y en lactantes

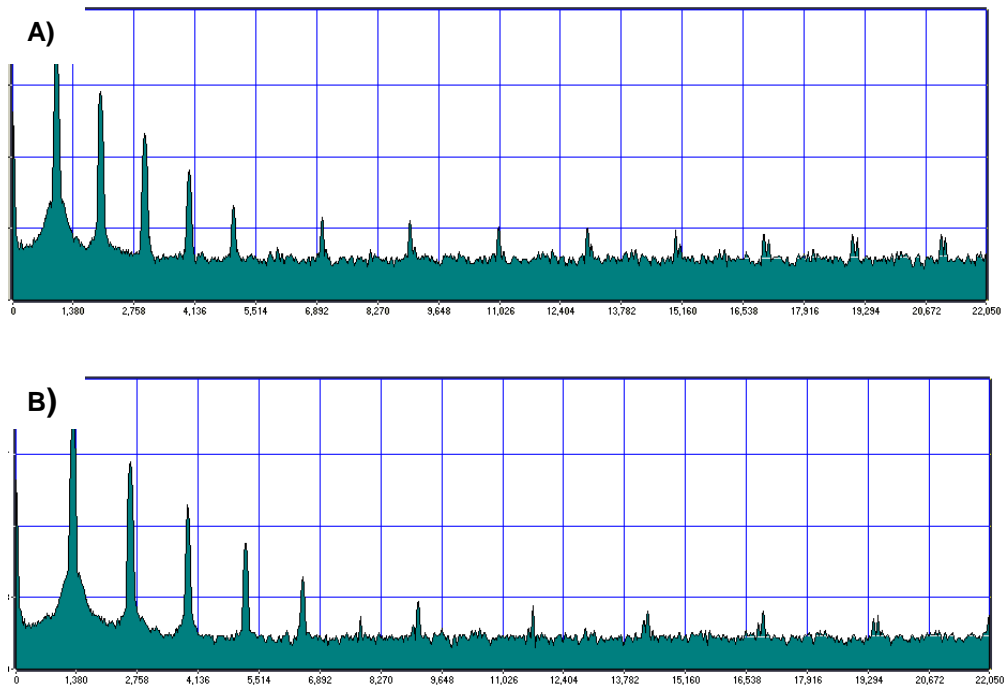
<sup>2</sup> Los armónicos son tonos de menor intensidad que el tono original que se sobrelapan con él. Sus frecuencias son múltiplos de la frecuencia original, por ejemplo, los armónicos de un tono de 1000 Hz de frecuencia serán de 2000 Hz, 3000 Hz y así sucesivamente.

(Ceponiene et al., 2002). El tono utilizado como estándar es un tono consistente en una frecuencia fundamental de 1000 Hz con tres armónicos de 2000, 3000 y 4000 Hz. El tono diferente es un tono con una frecuencia fundamental de 1300 Hz y tres armónicos de 2600, 3900 y 4200 Hz. La duración de los tonos se ajustó a 255 msec, la misma duración de los fonemas. Ambos tonos se construyeron con las mismas características de intensidad que los fonemas, tienen un período inicial de ascenso de intensidad, un período de sostenimiento y finalmente un período de descenso de la intensidad. Esto puede observarse en la forma de las ondas de sonido correspondientes a los tonos (**Figura 16**). La intensidad de presentación de los tonos en dB se igualó a la intensidad de los fonemas, 78 dB. Los tonos son espectralmente más simples que los fonemas producidos por una voz humana. Esto puede verificarse en los espectros de frecuencias de los tonos (**Figura 17 y 18**).

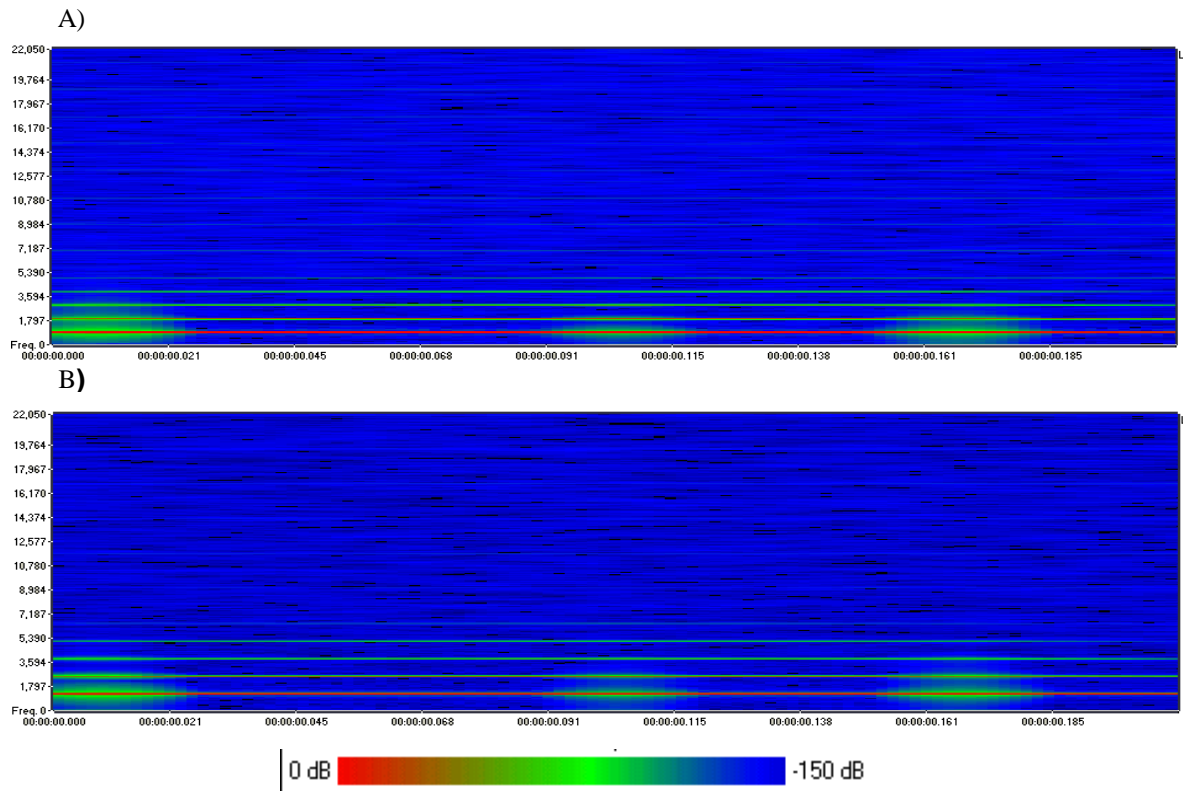


**Figura 16. A)** Onda de sonido correspondiente a un tono sinusoidal de 1000 Hz de frecuencia con armónicos. Se representan las ondas correspondientes a los dos canales de sonido, izquierdo y derecho. En la abscisa se presenta el tiempo (255 msec) y en la ordenada la intensidad de la onda en decibeles. No se asignaron valores en decibeles ya que la intensidad de presentación del sonido (volumen) es regulada y medida externamente al programa de análisis de sonido. La forma de la onda fue ajustada de modo que fuese similar a la forma de la onda correspondiente a un fonema pronunciado por una voz humana. **B)** Onda de sonido correspondiente a un tono sinusoidal de 1300 Hz de frecuencia con armónicos y con una duración de 255 msec.





**Figura 17. A)** Espectro de frecuencias correspondiente al tono de 1000 Hz. En el eje de la abscisa se grafican las frecuencias y en el de la ordenada se grafica la intensidad en dB. La intensidad es ilustrativa pues el volumen se controla externamente. La frecuencia fundamental corresponde al primer pico (1000 Hz), sus tonos armónicos son los picos que le siguen (2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz). **B)** Espectro de frecuencias correspondiente al tono de 1300 Hz. Sus armónicos van descendiendo de intensidad, y pueden observarse a las frecuencias de 2600 Hz, 3900 Hz y 5200 Hz. En ambos casos, puede observarse que los armónicos van disminuyendo de intensidad conforme aumenta la frecuencia, hasta hacerse despreciables. El quinto pico no tiene energía sonora suficiente para ser percibido. Puede observarse también que no existe energía sonora en otras frecuencias distintas a las de los armónicos.



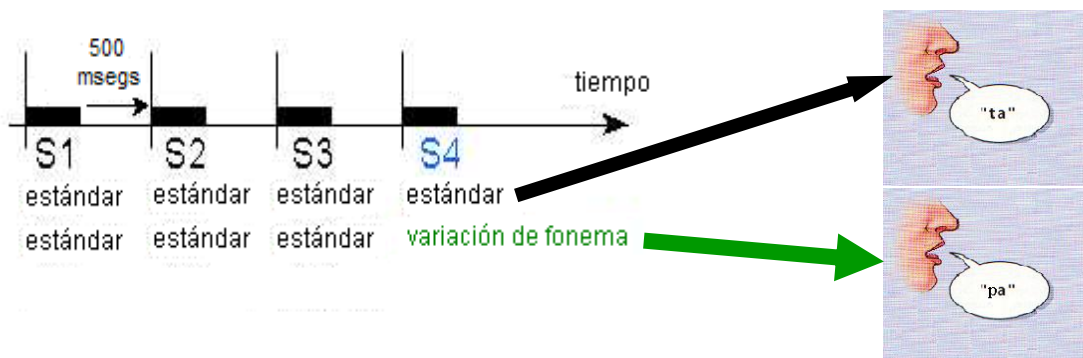
**Figura 18.** **A)** Sonograma correspondiente al tono de 1000 Hz. El valor de 0 dB es representativo y corresponde a valores máximos de intensidad y a los tonos claros. Puede observarse que a diferencia de los fonemas emitidos por una voz humana, sólo existe energía sonora para la frecuencia fundamental (1000 Hz) y para 3 de sus armónicos. Así mismo, un tono sintetizado no presenta variaciones en el tiempo, una frecuencia se mantiene con la misma intensidad a lo largo de toda la ventana temporal. **B)** Sonograma correspondiente al tono de 1300 Hz. Presenta las mismas características que el tono de 1000 Hz, sólo hay energía sonora para la frecuencia fundamental y sus armónicos.

### 5.1.5 Paradigma de Estimulación

El paradigma de estimulación fue construido en bloques que son presentados de manera aleatoria a los lactantes. Dos de los bloques están destinados a la discriminación de fonemas y los otros dos bloques a la discriminación de tonos.

Los bloques destinados a la discriminación tanto de fonemas como de estímulos acústicos fueron adaptados del paradigma utilizado por Dehaene-Lambertz y Baillet (1998) en lactantes sanos.

Los estímulos son presentados en grupos de cuatro. La mitad de los grupos están conformados por la misma sílaba repetida cuatro veces. La otra mitad de los grupos están conformados por la misma sílaba repetida tres veces y en la posición de la cuarta sílaba se introduce el cambio fonémico. El fonema presentado en la cuarta posición constituye el estímulo crítico (**Figura 19**). Con este paradigma es posible también analizar la habituación a las repeticiones de estímulos fonémicos.



**Figura 19.** Esquema de la presentación de estímulos lingüísticos. Se presentan en grupos (ensayos) de cuatro estímulos, en la cuarta posición se introduce aleatoriamente la variación de fonema. Cada fonema tiene una duración de 255 mseg. Período interestímulo: 500 mseg. Período interensayo: 2 segs.

Los bloques destinados a la discriminación acústica siguen el mismo diseño. Se presentan en grupos de cuatro estímulos. En la mitad de los grupos se presenta el mismo estímulo en cuatro ocasiones, y en la otra mitad de los estímulos se presenta el mismo estímulo en tres ocasiones, y en la cuarta posición se presenta

un tono que es idéntico a los demás en todo excepto en las frecuencias. La cuarta posición en todos los grupos es la posición crítica (**Figura 20**). Con este paradigma se puede explorar el efecto de la repetición de los estímulos en los PREs.



**Figura 20.** Esquema de presentación de los estímulos acústicos. Se presentan en grupos de cuatro estímulos (ensayos). En la cuarta posición se introducen las variaciones de frecuencia, aleatoriamente. Cada fonema tiene una duración de 255 mseg. Período interestímulo: 500 mseg. Período interensayo: 2 segs.

Se presentan 4 bloques de estímulos en total, 2 bloques correspondientes a los sonidos acústicos y dos bloques correspondientes a los sonidos lingüísticos (fonemas). En cada bloque de estímulos se presentan 100 grupos de estímulos, de modo que en el registro tengamos 25 ensayos correspondientes al estímulo diferente en cada bloque. Finalmente, se tendrán un total de 50 ventanas de estímulo diferente de cada tipo de sonidos, y 50 ventanas correspondientes al estímulo estándar.

La presentación de los bloques se varió entre los sujetos registrados, de tal manera que siempre se presentasen alternados los bloques, y que a la mitad de los sujetos se les presentaron primero los estímulos lingüísticos y a la otra mitad

se les presenten primero los estímulos acústicos. Se incluyó un período entre bloques de 4 segundos.

Este paradigma de estimulación fue diseñado y presentado con el software de estimulación MindTracer, sincronizado con el sistema de adquisición de datos Track Walker.

### **5.1.6 Evaluación de las habilidades comunicativas**

Esta evaluación se realizó por medio de la aplicación del Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas, en su sección de comprensión del lenguaje. Este inventario se aplica en forma de un cuestionario a los padres de los lactantes. Puede empezar a aplicarse desde los 9 meses. El inventario es considerado un “reporte paterno”. Este método de evaluación se ha utilizado en la práctica clínica y en la investigación. Los métodos de evaluación tradicionales usados en laboratorios y en mediciones clínicas tales como las pruebas estructuradas y las muestras de lenguaje requieren personal entrenado, un sitio donde aplicar la prueba y suficiente tiempo, de los que no siempre se dispone. Los reportes paternos proveen una alternativa de evaluación, utilizando el conocimiento que poseen los padres y cuidadores de los niños acerca del desarrollo del lenguaje de sus propios hijos (Jackson-Maldonado et al., 2003).

El cuestionario es aplicado a la madre o al familiar que pase más tiempo con el niño. El tiempo de aplicación es de aproximadamente 1 hora. Existe la posibilidad de entregarle el cuestionario a los padres con la indicación de que lo llenen y lo contesten, pero se decidió que el cuestionario fuese contestado por los padres con supervisión de un terapeuta de lenguaje, con el fin de evitar imprecisiones en las respuestas debidas a que los padres no comprendiesen las instrucciones del cuestionario. Es importante controlar este factor ya que algunos padres de familia tienden a sobrevalorar o bien, a subvalorar el desempeño de sus hijos.

Este inventario fue aplicado a las madres de los niños cuando éstos cumplieron 14 meses de edad. La edad se corrigió en el caso de los niños prematuros. El inventario mide principalmente la comprensión y producción del lenguaje, dando como resultado números totales de palabras comprendidas y producidas. Sin embargo, las niñas tienden a tener puntuaciones más altas que los varones. El inventario considera esta variable y tiene tablas de percentiles distintas para cada sexo. Por lo tanto, se utilizaron como medidas los percentiles obtenidos de la evaluación de los inventarios.

### **5.1.7 Prueba Estadística**

Con el fin de probar que existiesen diferencias significativas entre los componentes de ambas condiciones, se realizó un *análisis de permutaciones* (Galán et al., 1997), programa estadístico incluido en el software comercial EP Workstation, con un  $\alpha= 0.05$ , corriendo el programa con 1000 permutaciones. Esta es una prueba estadística no paramétrica multivariada. La prueba estadística de uso más frecuente en este tipo de diseños experimentales es el Análisis de Varianza (ANDEVA) de medidas repetidas, pero recientemente, métodos de cómputo basados en los principios de las permutaciones han sido propuestos como metodología estadística alternativa para probar las diferencias entre PREs, ya que el uso de ANDEVA asume una distribución normal de los datos y requiere grandes muestras experimentales, entre otras condiciones, y en este tipo de experimentos no es posible cumplir con tales supuestos. Por otra parte, cuando se hacen múltiples comparaciones, los grados de libertad deben ajustarse para evitar un nivel alfa inflado, lo cual requiere de correcciones (como la de Greenhouse Geisser, por ejemplo) que no garantizan niveles exactos de significancia (Jenning et al., 1987). Las pruebas de permutaciones no asumen ningún tipo de distribución de los datos y sus valores de significación (p) son exactos para cualquier número de sujetos, puntos en el tiempo y sitios de registro.

La prueba de permutaciones funciona de la siguiente manera: utilizando la teoría de las permutaciones, se calcula la distribución empírica del estadígrafo t-Student para cada variable para la hipótesis que dos muestras dependientes o independientes son distintas. La prueba t de Student puede extenderse al caso multivariado en el que varios mapas topográficos (con valores de voltaje) corresponden a diferentes puntos dentro de una ventana en el tiempo. La prueba t de Student extendida se calcula como el estadístico  $t$  para cada punto en el tiempo dentro de la ventana analizada. Cada uno de estos estadísticos se combina en un estadístico global llamado  $tMax$ . Éste es el máximo de los test  $t$  calculados entre los dos grupos de datos, para todos los puntos de tiempo ( $tMax\ time$ ) y a través de todos los puntos de registro ( $tMax\ deriv$ ). Posteriormente, se permutan los datos originales siguiendo un procedimiento de aleatorización en el cual las observaciones son intercambiadas de una condición experimental a otra, de modo que resulta una muestra permutada. Para cada muestra permutada, se calculan repetidamente los estadígrafos  $t$  y las  $tMax$ . A partir de  $tMax$ ,  $tMax\ time$  y  $tMax\ deriv$ , que fueron calculadas en cada permutación, se forma una distribución empírica y se calcula la significancia exacta en valores  $p$ . La distribución estimada por la técnica de permutaciones para las  $tMax$  puede entonces ser usada para establecer niveles de significancia que controlen el error experimental para las comparaciones simultáneas univariadas. Entonces se pueden probar simultáneamente diferencias entre PREs para todos los puntos en una secuencia de instantes de tiempo (y para todos los electrodos) y evitar que se infle el error tipo I (Blair y Karniski, 1994).

## **5.2 Procedimiento.**

Los estímulos se presentaron a los dos grupos de lactantes, el grupo control y el grupo LPV. El registro EEG se obtuvo utilizando el sistema internacional 10/20, sincronizado con la presentación de los estímulos. El registro se realizó cuando los lactantes tenían 46 semanas PC. Se determina si existen diferencias entre la MMN del grupo control y el grupo con leucomalacia periventricular (mayores latencias y menores amplitudes en el grupo de leucomalacia periventricular, o bien, ausencia del componente).

A los 14 meses se aplicó el Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas. Se correlacionaron los resultados electrofisiológicos con los datos del Inventario.

Para obtener las medidas de amplitud y latencia se decidió promediar los potenciales de los tres primeros estímulos de cada ensayo, para cada lactante. Una vez obtenidos los promedios, se calculó la amplitud localizando el cursor en el pico máximo de amplitud del componente P350, y tomando a mano el valor en microvolts que indicara el programa EP Workstation. La latencia se tomó midiendo el tiempo en milisegundos desde el inicio de la presentación del estímulo hasta el pico máximo de amplitud del componente P350. Este procedimiento se siguió tanto para los PREs en respuesta a tonos como para los PREs en respuesta a sílabas.



### **5.3 NOTA DE BIOÉTICA**

Este proyecto se ajusta y satisface las normas establecidas para la investigación con humanos según los “Principios éticos para la investigación médica que involucre pacientes humanos” de la Declaración de Helsinki. Los padres de los participantes dieron su consentimiento informado para realizar a sus hijos todos los estudios analizados en esta investigación.

## 6. RESULTADOS EXPERIMENTO 1

En el grupo de lactantes sanos, la muestra final la formaron 14 lactantes. En el grupo con LPV, la muestra final la formaron 15 lactantes. La edad promedio de todos los participantes al momento del registro fue de 46 semanas PC.

Una vez obtenidos los registros del EEG, fueron editados y se realizaron promediaciones para obtener los potenciales de manera individual en cada condición. Posteriormente, se promediaron los potenciales individuales de cada grupo para obtener los grandes promedios.

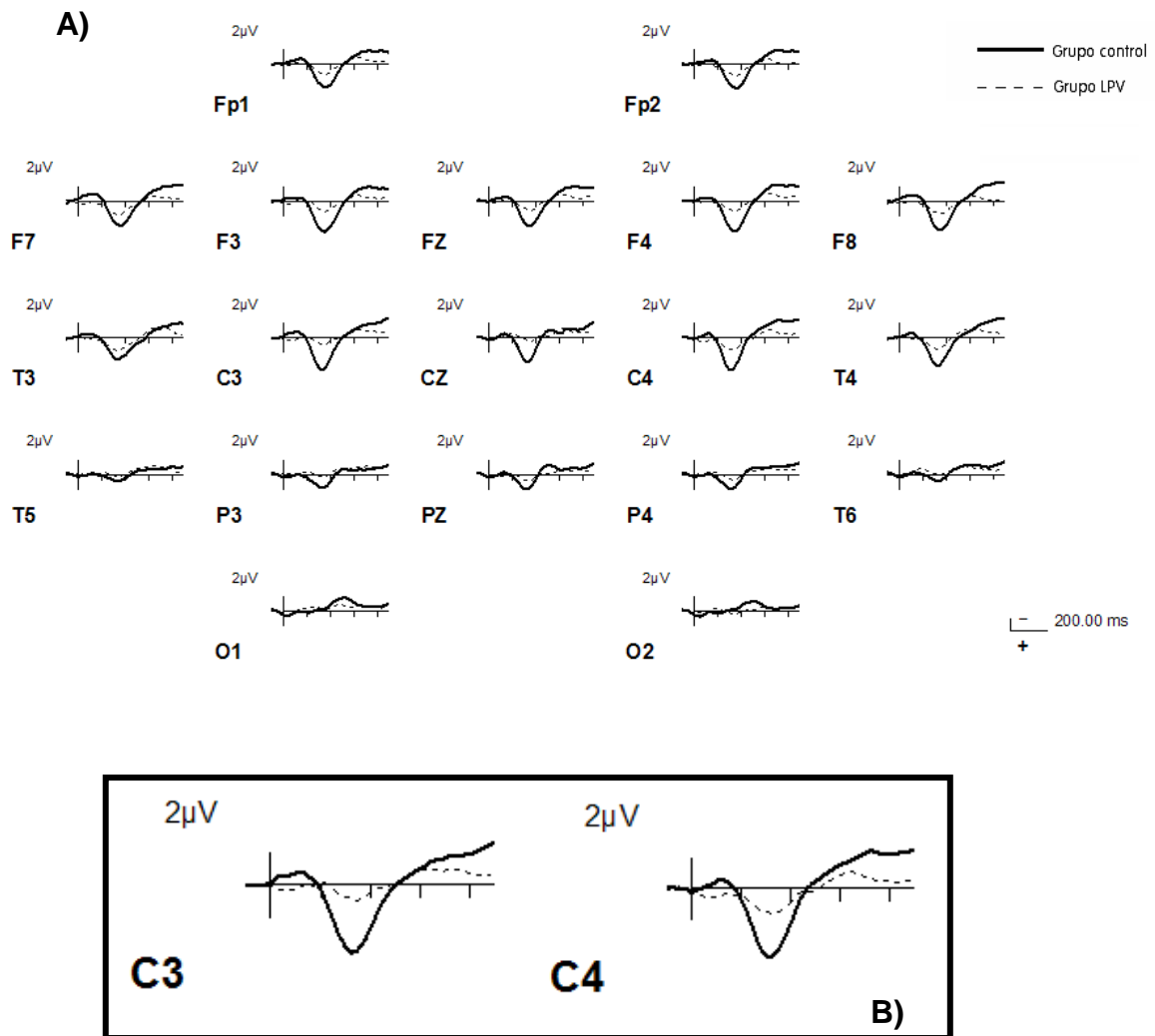
### **PREs AUDITIVOS.**

La **Figura 21** muestra los PREs registrados en respuesta al primer estímulo de cada ensayo de 4 fonemas, tanto del grupo control (línea sólida) como del grupo LPV (línea punteada).

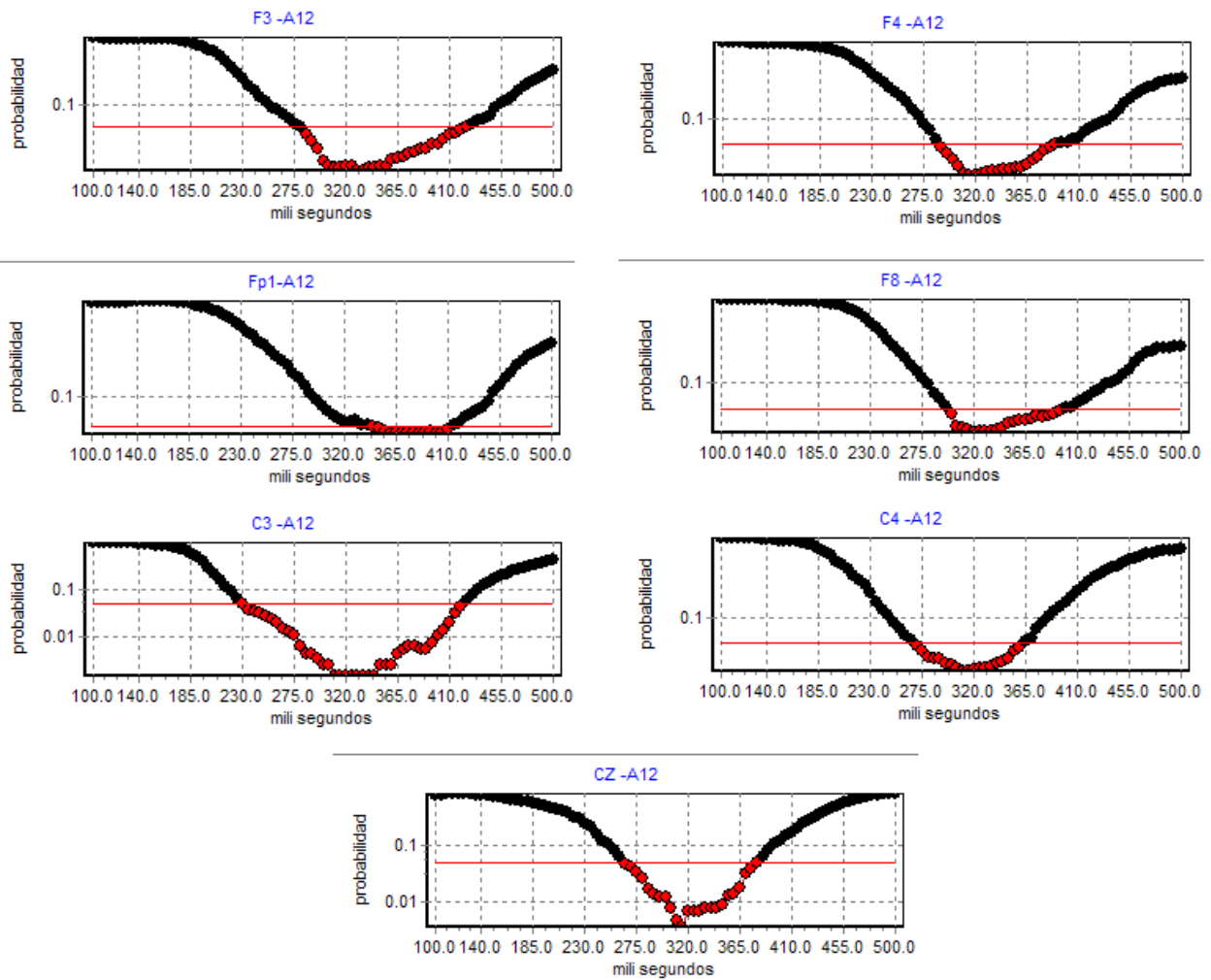
Los potenciales del grupo control tienen una mayor amplitud que los del grupo LPV (línea punteada). Ambos grupos presentan el componente P350 descrito en lactantes de estas edades (Kushnerenko *et al.*, 2002), pero los potenciales del grupo LPV parecen casi planos comparados con los del grupo control y esta diferencia de amplitud fue estadísticamente significativa, según los resultados de la prueba de permutaciones (**Figura 22**), en una ventana temporal correspondiente al componente P350 en la mayoría de los electrodos (frontales, centrales, temporales y de la línea media). Después del componente P350, puede observarse una deflexión negativa tardía que podría corresponder al componente N450 descrito por Kushnerenko *et al.* (2002). La amplitud de este componente fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo LPV (**Figura 23**).

En la presentación de tonos (**Figura 24**), la amplitud de los potenciales del grupo control fue mayor que la del grupo LPV, aunque no es muy notable. Los potenciales del grupo LPV presentaron un aplanamiento que no se observa en los PREs del grupo control. La diferencia entre los potenciales de ambos grupos también resultó significativa (**Figura 25**), pero sólo para un componente temprano negativo que sólo se presenta en el grupo control y no en el grupo LPV (presumiblemente N100). También es posible observar en el componente P350 del grupo control, una pequeña deflexión negativa, la cual podría ser un precursor del componente N250 el cual, en edades más avanzadas, divide al P350 en dos componentes positivos (Kushnerenko et al., 2002).

En la **Figura 26**, puede observarse la comparación entre los PREs de sílabas y de tonos en el grupo control, observándose que el componente P350 tiene mayor amplitud en respuesta a sílabas que a tonos. También puede observarse (**Figura 26**), que la deflexión negativa posterior al componente P350 tiene una amplitud mayor para la condición de presentación de sílabas. Esta diferencia de amplitud fue estadísticamente significativa en algunos electrodos, lo que puede verificarse en la **Figura 27**. En el grupo LPV también se nota una diferencia, pero no resultó significativa (**Figura 28**).



**Figura 21.** **A)** Grandes promedios en la condición de presentación de sílabas. Se comparan el grupo de lactantes sanos (línea continua) con el grupo con LPV (línea punteada). El segmento corresponde a 1.28 seg. La negatividad está graficada hacia arriba. **B)** Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. Grupo control N= 14. Grupo LPV N= 15.



**Figura 22.** Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control y al grupo LPV en respuesta a la presentación de sílabas. Cada cuadro corresponde a un electrodo. En la abscisa se presenta el tiempo, en milisegundos, y en la ordenada se presenta la probabilidad de que las respuestas eléctricas de ambos grupos fuesen iguales. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para cada electrodo y para cada punto en el tiempo, para el componente P350. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. La amplitud del componente P350 fue mayor en el grupo control que en el grupo LPV. La línea roja corresponde al nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ .

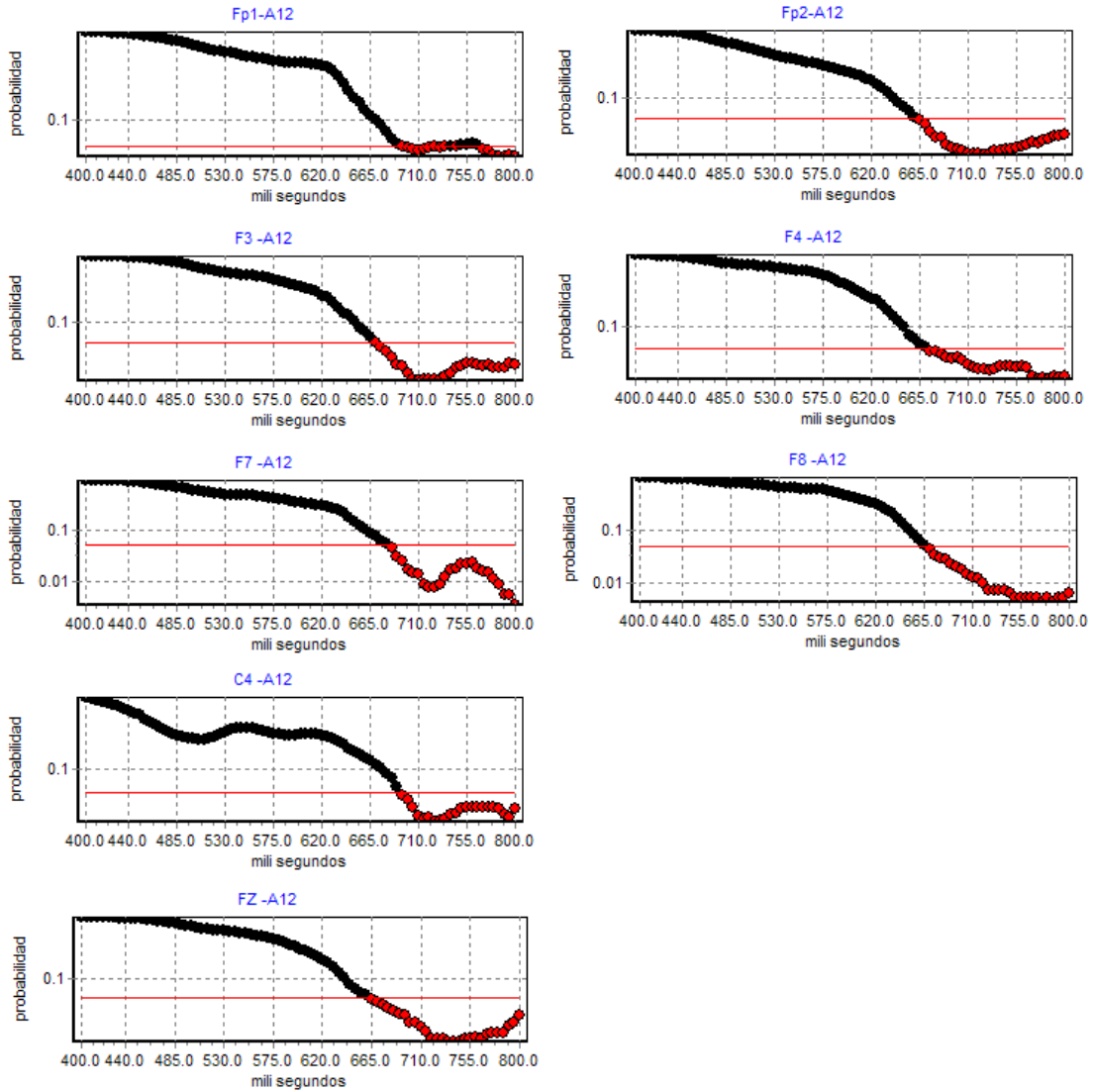
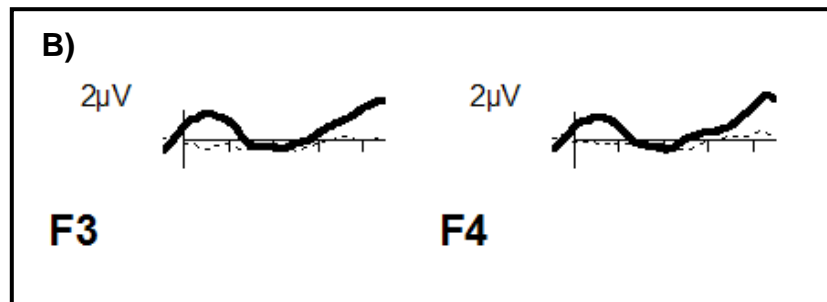
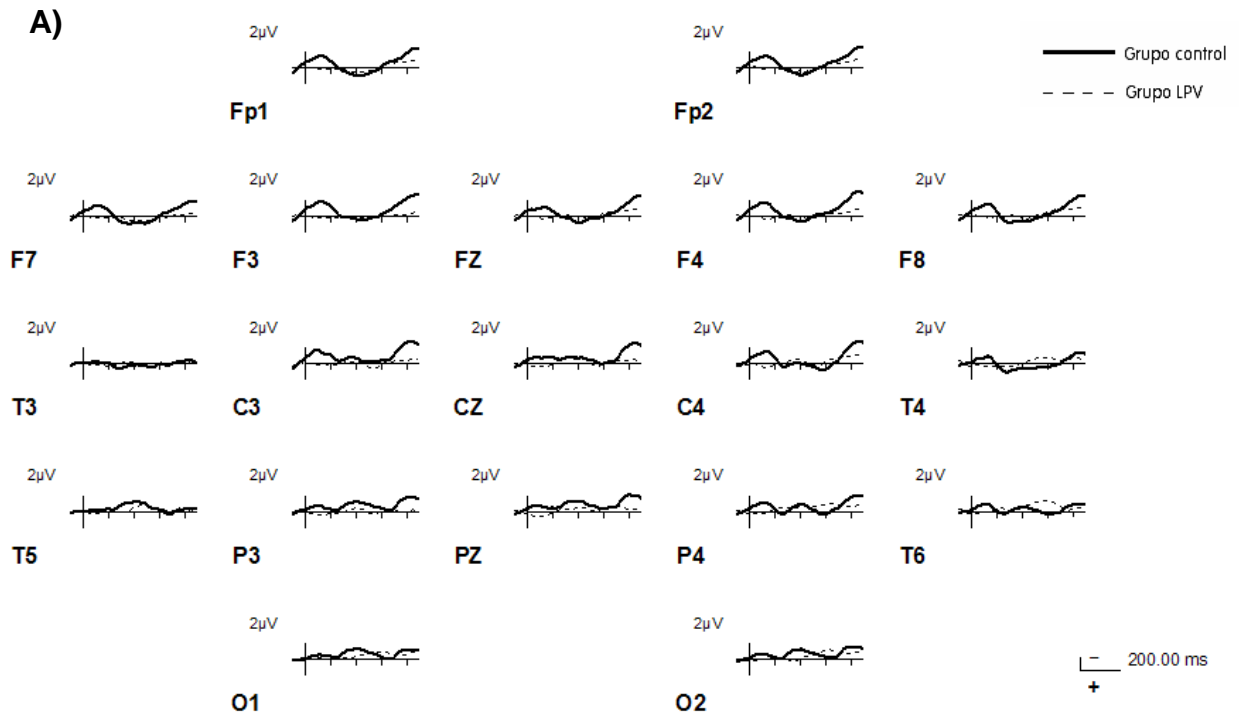
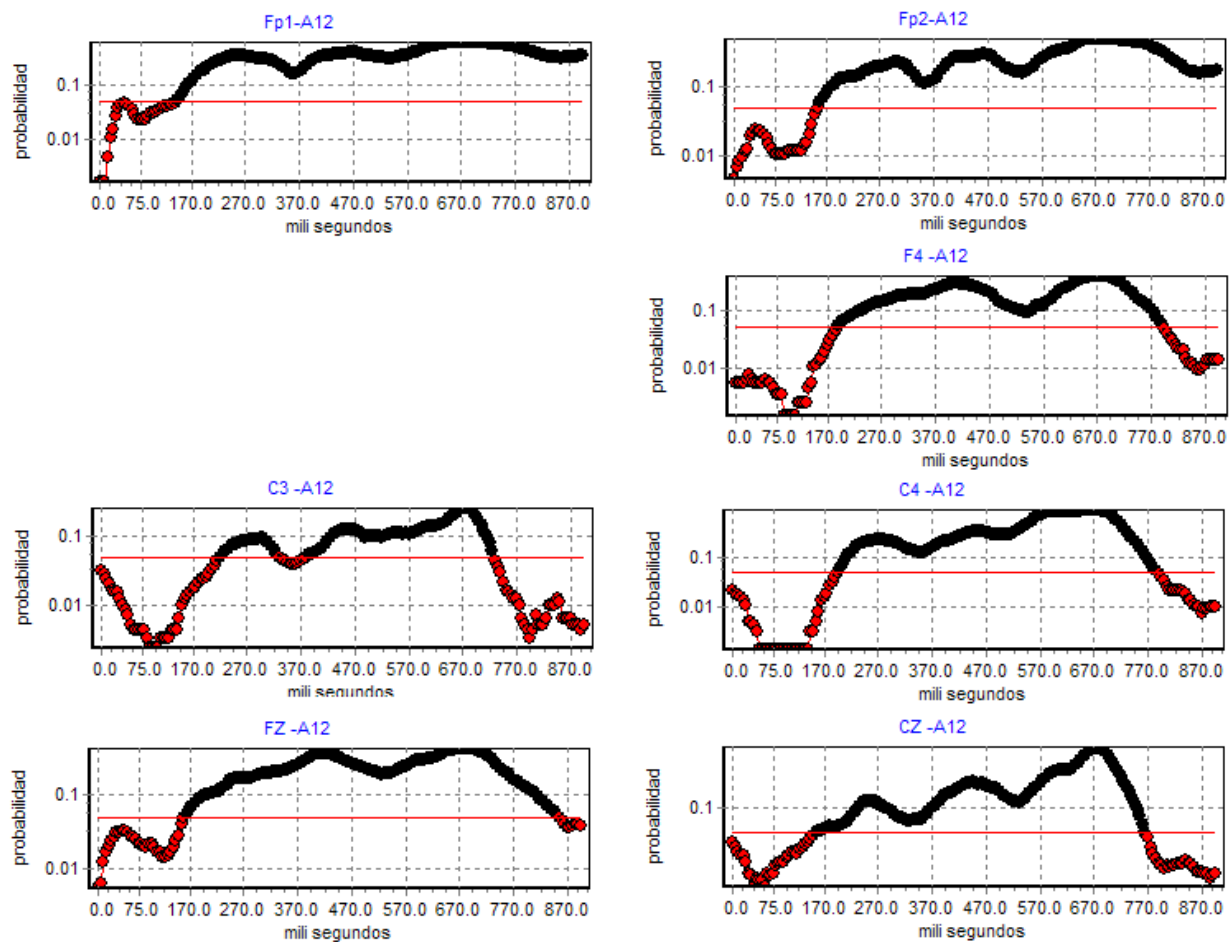


Figura 23. Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control y al grupo LPV en respuesta a la presentación de sílabas, para el componente tardío negativo. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para cada electrodo y para cada punto en el tiempo, para un componente negativo tardío. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. La amplitud del componente negativo fue mayor en el grupo control que en el grupo LPV. Nivel de  $\alpha=0.05$ .

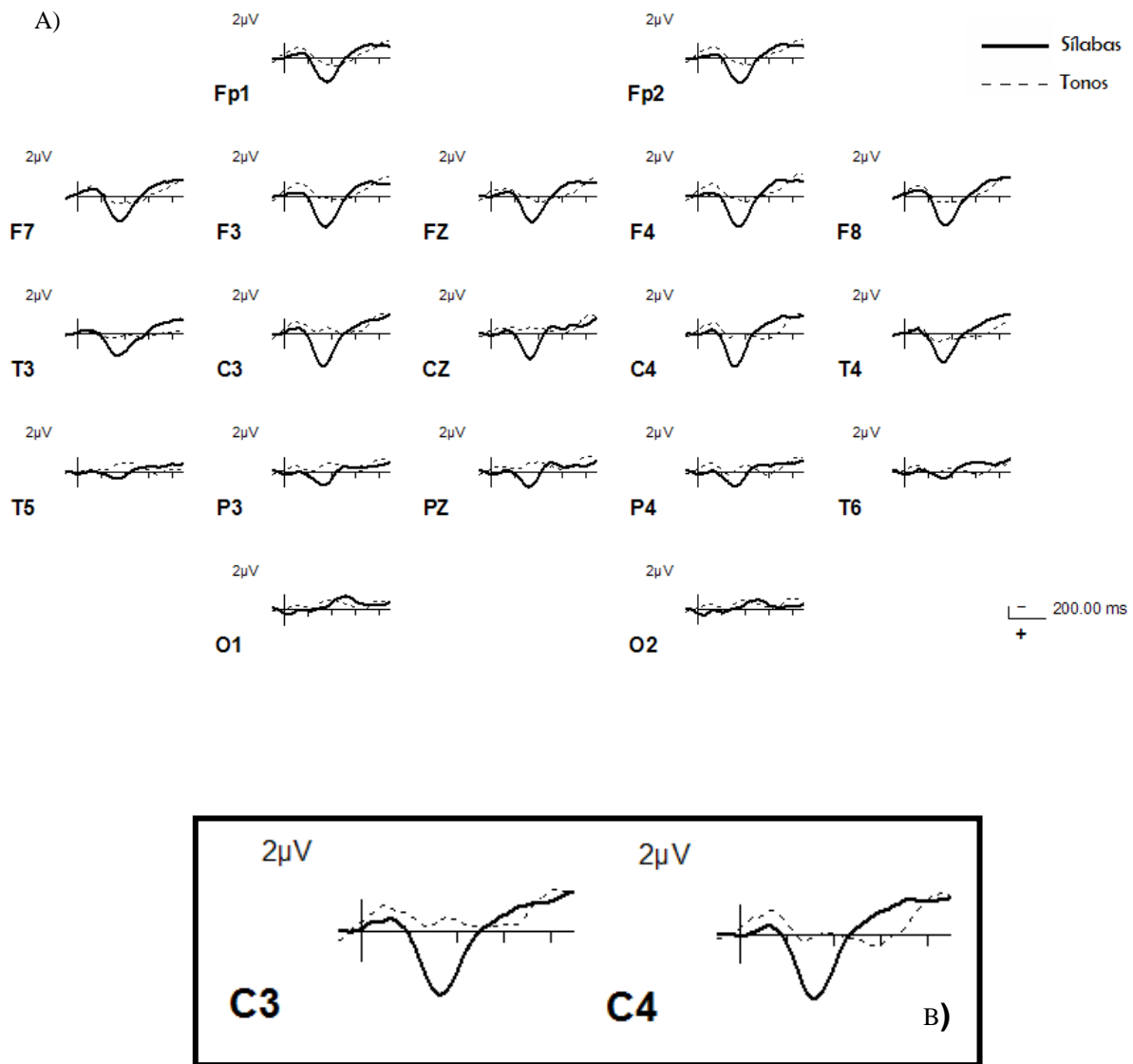


**Figura. 24.** **A)** Grandes promedios de PREs correspondientes al primer estímulo de cada ensayo, en el grupo de lactantes sanos comparándolos con el grupo con LPV, en la condición de presentación de tonos. El segmento corresponde a 1 seg. La negatividad está graficada hacia arriba. **B)** Detalle mostrando sólo los electrodos F3 y F4. Grupo control N=14. Grupo LPV N= 15.

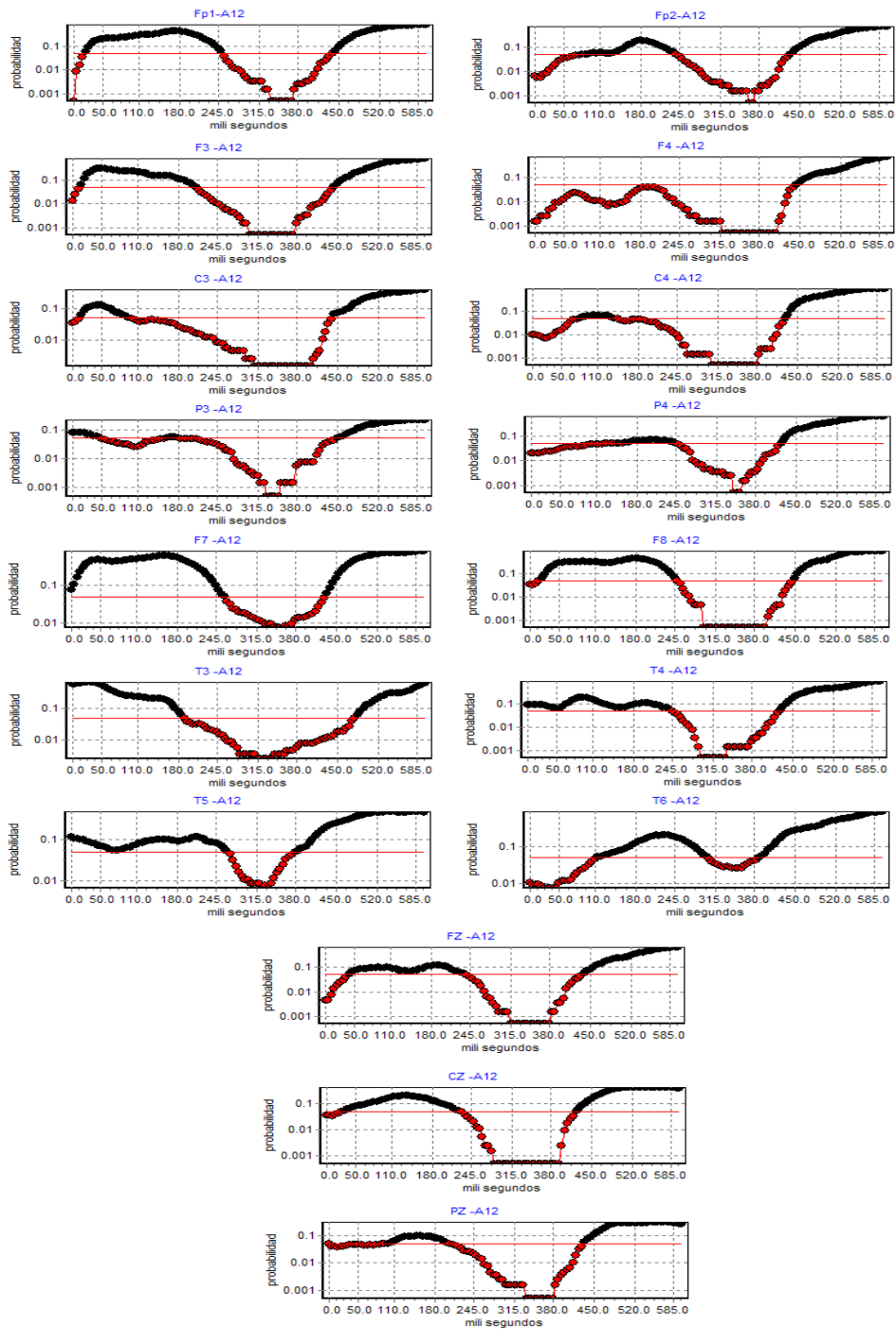


**Figura 25.** Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control y al grupo LPV en respuesta a la presentación de tonos. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para cada electrodo y para cada punto del tiempo. La ventana de diferencias significativas corresponde a un componente temprano negativo y uno tardío que sólo presentan los participantes del grupo control, y no los del grupo LPV. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$

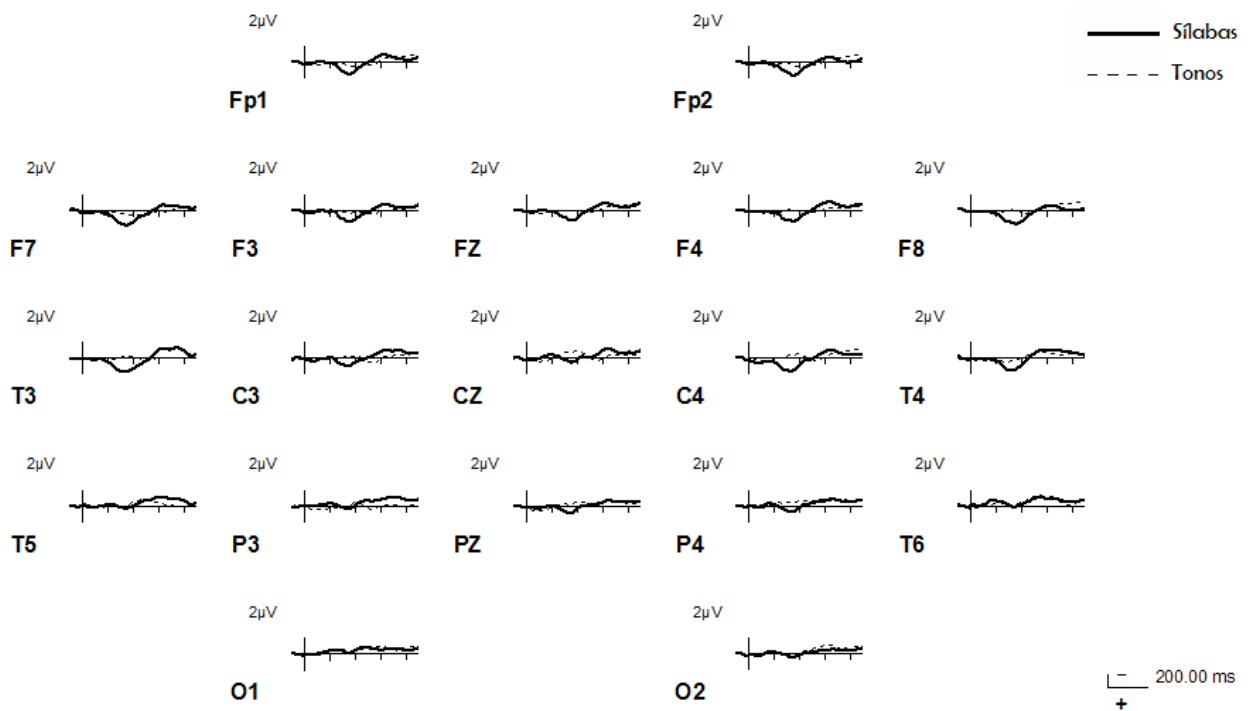




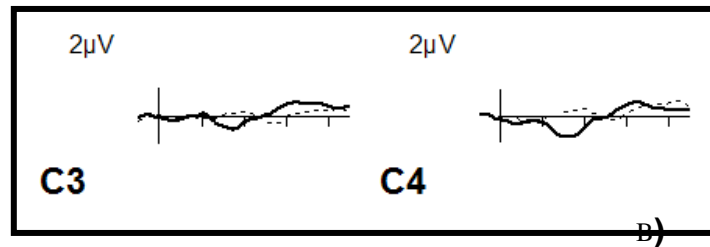
**Figura. 26.** A) Grandes promedios correspondientes al grupo control, comparando la condición de presentación de sílabas con la de tonos. El segmento corresponde a 1 seg. La línea continua corresponde al PRE de sílabas y la punteada al PRE de tonos. La negatividad está graficada hacia arriba. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. N= 14



**Figura 27.** Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al grupo control comparando los PREs de sílabas con los de tonos. La ventana de diferencias significativas corresponde a un componente positivo que es de mayor amplitud para la presentación de sílabas que para la de tonos.



A)



**Figura. 28.** **A)** Grandes promedios correspondientes al grupo LPV, comparando la condición de presentación de sílabas con la de tonos. El segmento corresponde a 1 seg. La línea continua corresponde al PRE de sílabas y la punteada al PRE de tonos. La negatividad está graficada hacia arriba. **B)** Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. N= 15

No se encontraron diferencias significativas entre los PREs de tonos y de sílabas en el grupo LPV.

## LATENCIAS DE POTENCIALES AUDITIVOS

Se realizó también el análisis de latencias de los componentes auditivos obligatorios obtenidos en respuesta a los primeros estímulos de cada ensayo, tanto para la presentación de sílabas como de tonos, en los dos grupos. Para dicho análisis se tomaron las latencias de los componentes P350 en cada individuo. Se tomó como referencia el electrodo Fz, por ser un electrodo ubicado en una zona donde los potenciales auditivos obligatorios eran observables y por ser un electrodo central. Se utilizó la prueba  $t$  de Student para muestras independientes, sin asumir homogeneidad de varianzas.

## PRESENTACIÓN DE SÍLABAS

El promedio grupal de latencia del grupo control fue menor que el promedio grupal del grupo LPV (Cuadro 1). La diferencia fue estadísticamente significativa,  $t(22.145)=-2.648$ ,  $p=0.015$ .

**Cuadro 1.Latencias P350 Sílabas**

GRUPO	LATENCIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<b>CONTROL</b>	<b>322.735 mseg</b>	<b>28.85 mseg</b>
<b>LPV</b>	<b>363.789 mseg</b>	<b>52.08 mseg</b>

## PRESENTACIÓN DE TONOS

El promedio grupal de latencia del grupo control fue menor que el promedio grupal del grupo LPV (Cuadro 2). La diferencia fue estadísticamente significativa,  $t(26.719) = -66.98$ ,  $p = 0.006$ .

**Cuadro 2. Latencias P350 Tonos**

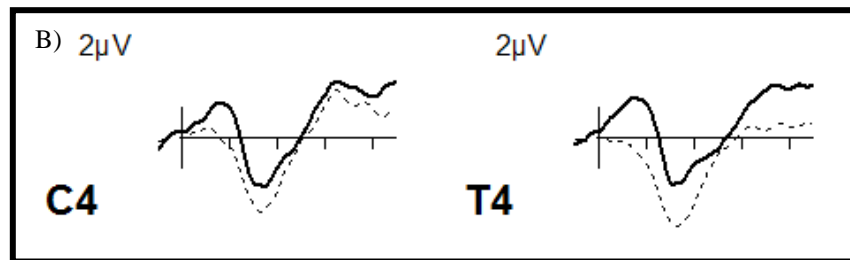
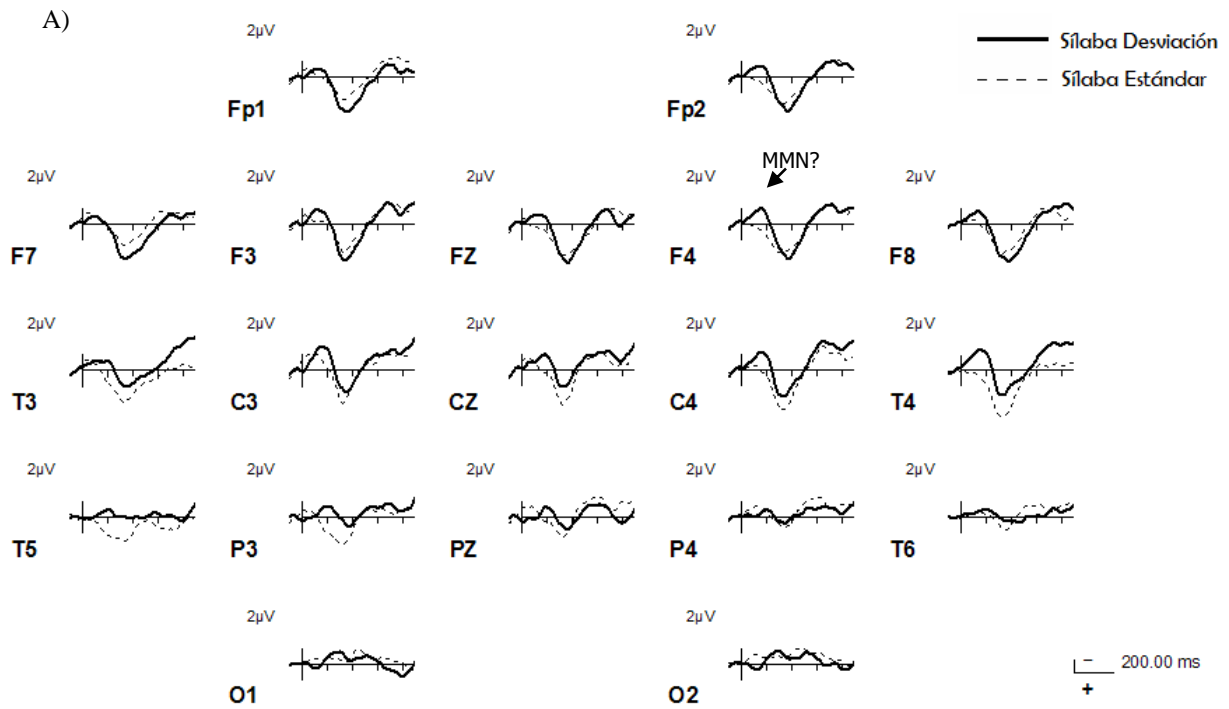
GRUPO	LATENCIA	DESVIACION ESTANDAR
<b>CONTROL</b>	<b>333.74mseg.</b>	<b>54.58mseg.</b>
<b>LPV</b>	<b>400.73 mseg.</b>	<b>65.01 mseg.</b>

No se encontraron diferencias significativas entre las **milisegundos** de los componentes relacionados con presentación de tonos y de sílabas en ninguno de los dos grupos. La prueba ANDEVA de medidas repetidas tampoco mostró interacciones entre tipo de estímulo (sílabas, tonos) y grupo.

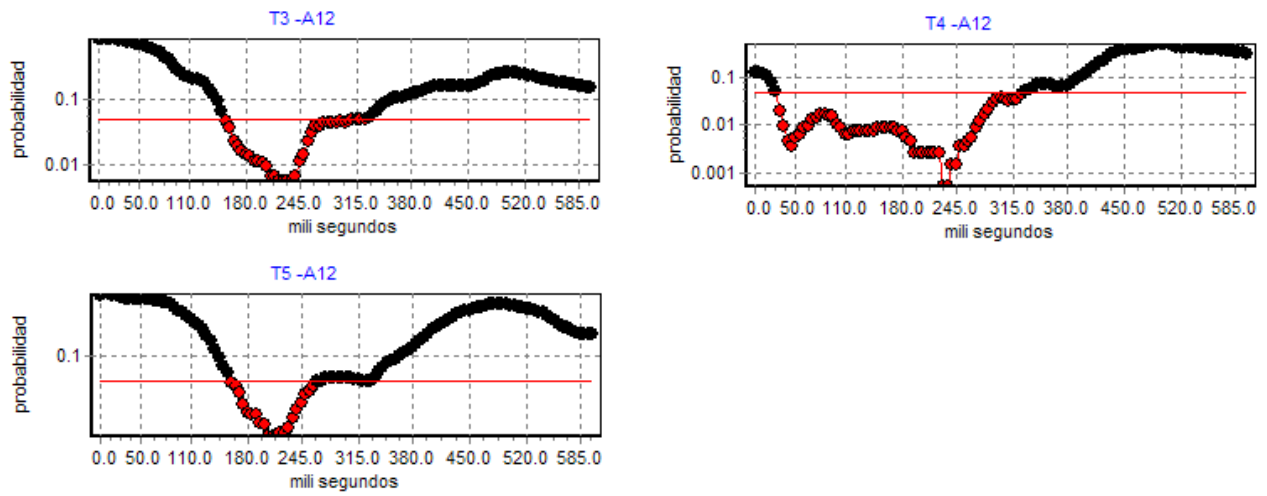
## **DISCRIMINACIÓN AUDITIVA. LACTANTES SANOS.**

En la condición de discriminación de fonemas, los potenciales muestran que la respuesta ante el fonema diferente es más negativa que la respuesta ante los estímulos repetidos o estándar (**Figura 29**). Esta tendencia puede observarse principalmente en los electrodos centrales y temporales. Las diferencias entre el potencial registrado ante la condición fonema estándar y el potencial registrado ante el fonema diferente fueron estadísticamente significativas (**Figura 30**). Las ventanas de tiempo corresponden a lo descrito en la literatura para el componente MMN de lactantes.

En cuanto a la condición de discriminación de tonos, se mantiene el mismo patrón. Los estímulos acústicos diferente presentan una tendencia a la negatividad, que puede observarse sobre todo en los electrodos centrales (**Figura 31**). Las diferencias entre ambas condiciones también resultaron significativas en la ventana correspondiente a la MMN de lactantes (50 – 250 msec) en electrodos centrales y frontales (**Figura 32**). Estos resultados no coinciden con lo observado por Dehaene-Lambertz y Dehaene (1994), pero si con lo reportado por Cheour et al. (1996, 1998) y por Martynova et al. (2003), quienes observan componentes negativos en respuesta a un cambio acústico, tanto en tonos como en fonemas.

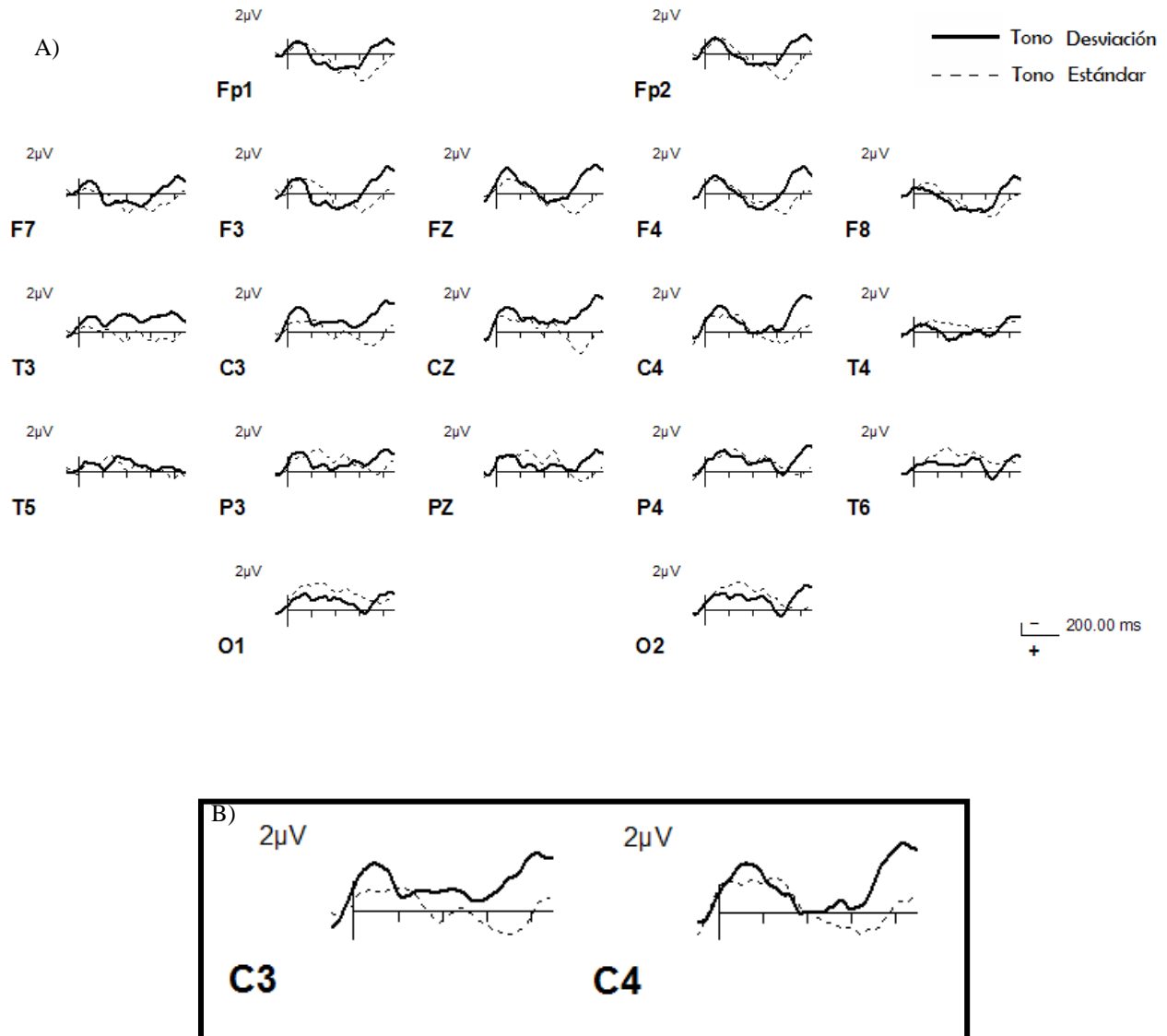


**Figura 29.** A) Grandes promedios correspondientes al grupo de lactantes sanos, en la condición de discriminación de fonemas. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento total de 1.28 seg. La negatividad se grafica hacia arriba. N=14. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C4 y T4. El estímulo estándar se grafica en línea punteada.

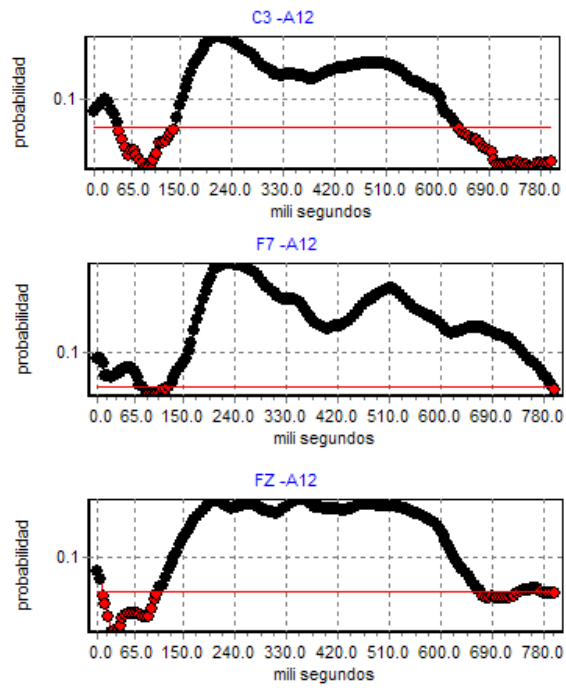


**Figura 30.** Grupo control. Lactantes sanos. Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de fonemas. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más negativo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más negativo. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$





**Figura 31.** A) Grandes promedios correspondientes al grupo de lactantes sanos, en la condición de discriminación de tonos. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento total de 1.28 segs. La negatividad se grafica hacia arriba. N=14. B) Detalle mostrando sólo los electrodos C3 y C4. Estímulo estándar mostrado en línea punteada.



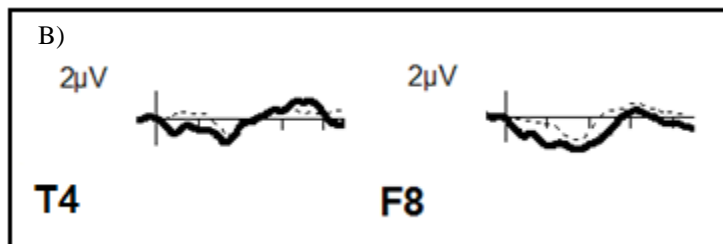
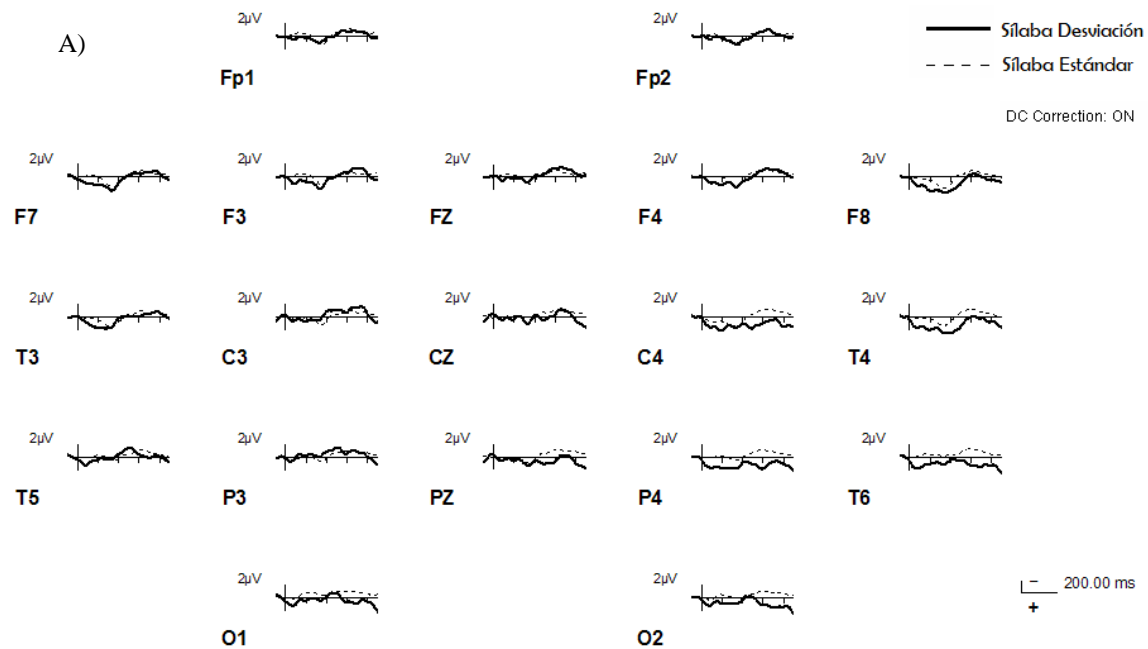
**Figura 32.** Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de tonos, grupo control. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más negativo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más negativo. Sólo se presentan los electrodos en los que se encontraron resultados significativos.

## **DISCRIMINACIÓN AUDITIVA. LACTANTES CON LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR.**

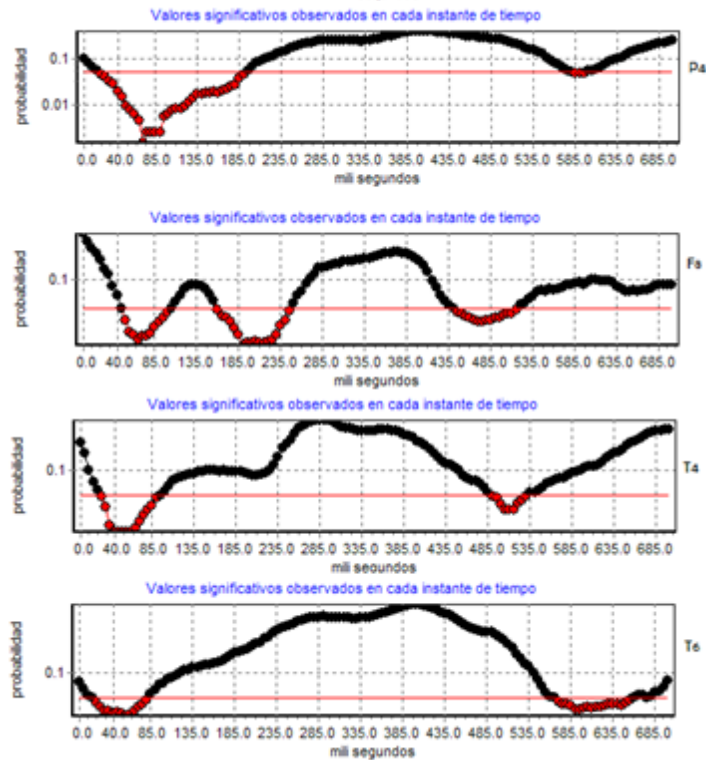
Ante el cambio de fonema, en el grupo con LPV se puede observar que los PREs no tienen la definición de los potenciales del grupo control, el potencial tiene amplitud baja y muestra gran dispersión. También se puede apreciar que el PRE es más positivo ante el fonema diferente que ante el estándar (**Figura 33**).

Esta diferencia fue estadísticamente significativa, como puede apreciarse en la **Figura 34**. Se observa una ventana de diferencias significativas correspondiente a la respuesta MMN sólo en dos electrodos temporales, en F8 y en P4, excepto que en este grupo el componente fue positivo en lugar de negativo.

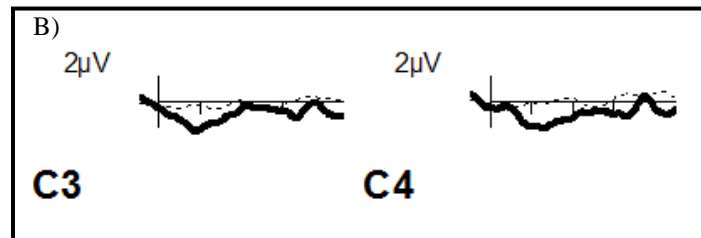
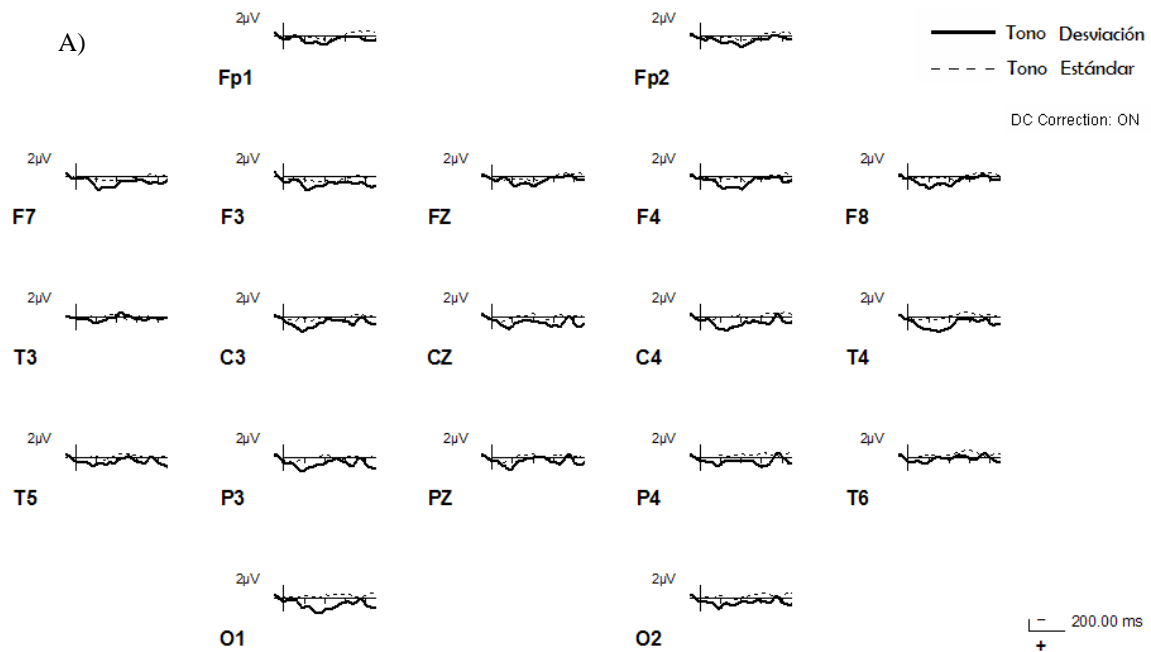
En este grupo, puede observarse que el PRE registrado ante el cambio de tono también fue más positivo que el PRE registrado ante el estímulo estándar. Esta positividad se mantiene a lo largo de los primeros 400 mseg en algunos electrodos centrales y parietales (**Figura 35**). Puede observarse que las diferencias significativas no señalan un componente en particular, sino que las diferencias están dispersas en regiones centrales, temporales, parietales e incluso occipitales, en algunos electrodos en una ventana temprana y en otros en una ventana tardía. Pero la prueba reportó que el PRE registrado ante el estímulo diferente fue más positivo que el PRE registrado ante el estímulo estándar (**Figura 36**).



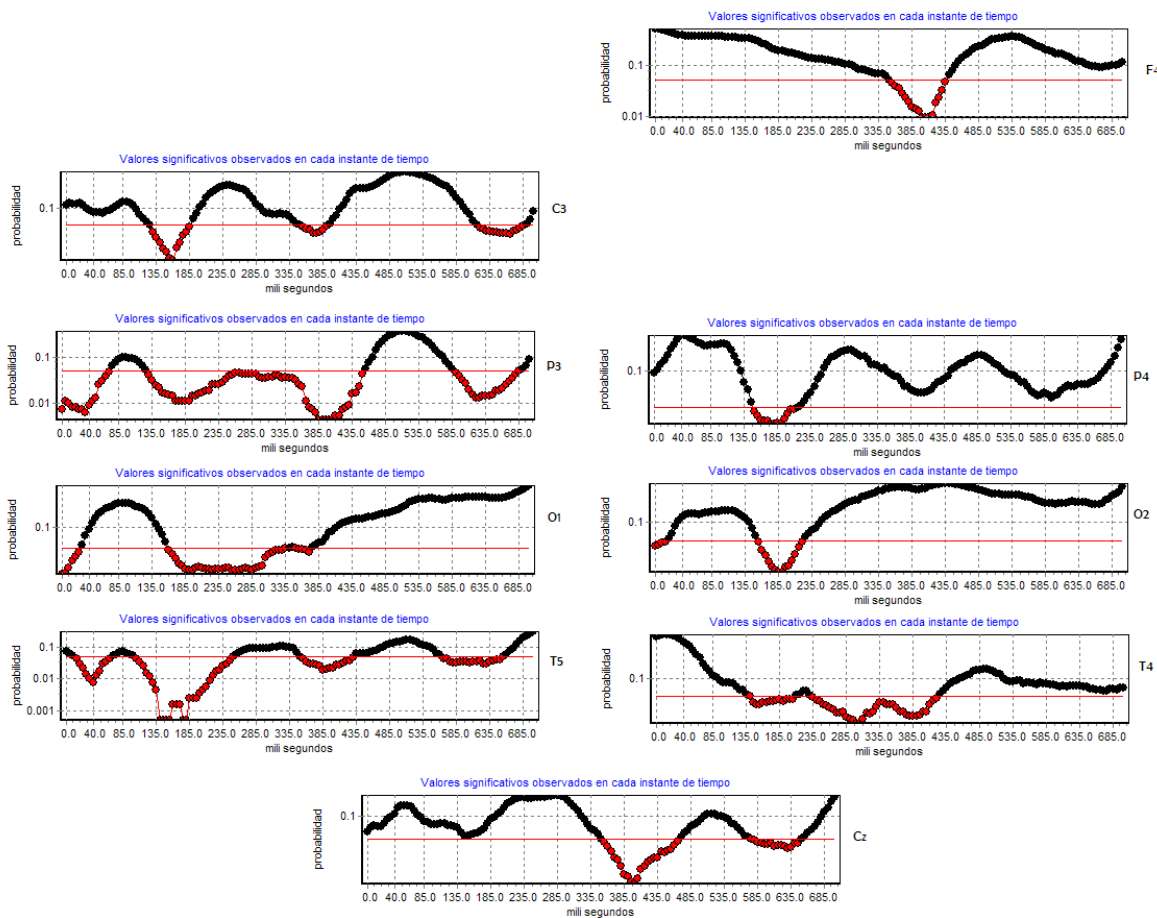
**Figura 33.** A) Grandes promedios correspondientes al grupo de leucomalacia periventricular en la condición de discriminación de fonemas. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento de 1 seg. La negatividad se grafica hacia arriba. N=15. B) Detalle mostrando los electrodos T4 y F8.



**Figura 34.** Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de fonemas, grupo LPV. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más positivo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más positivo. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$ .



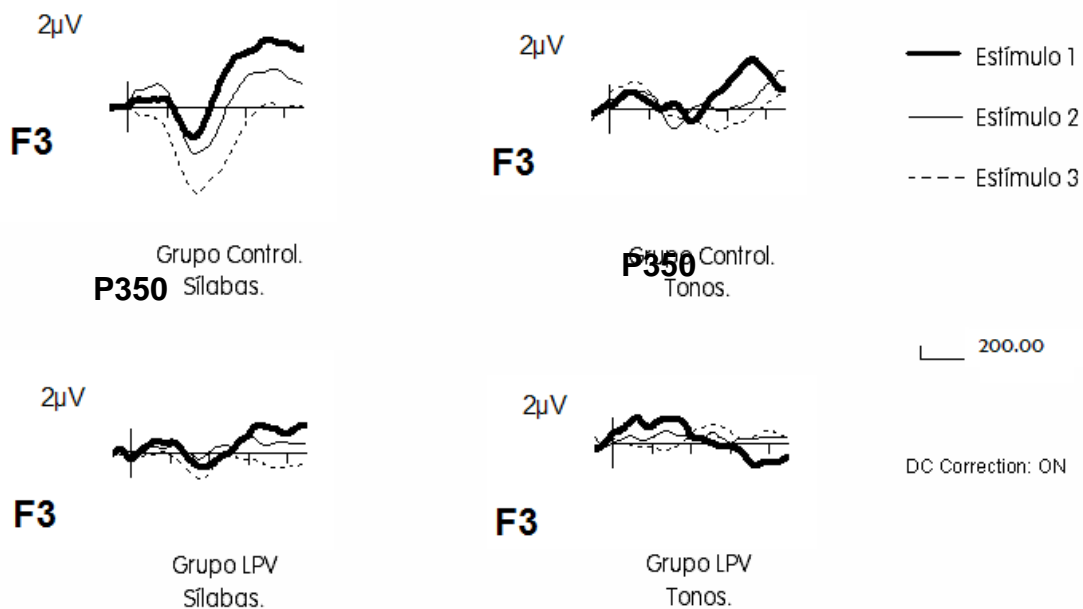
**Figura 35. A)** Grandes promedios correspondientes al grupo de leucomalacia periventricular de 1.5 meses de edad, en la condición de discriminación de tonos. La línea gruesa corresponde al estímulo diferente, y la línea punteada al estímulo estándar. Segmento de 1 seg. La negatividad se grafica hacia arriba. N=15. **B)** Detalle mostrando los electrodos C4 y C3.



**Figura 36.** Gráficas de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al estímulo diferente y al estímulo estándar en la condición de discriminación de tonos, grupo LPV. La prueba se corrió para determinar si el PRE del estímulo diferente era más positivo que el estándar. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas cada punto temporal, para el caso de que el PRE ante la diferente fuese más positivo. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$

## EFFECTO DE LA REPETICIÓN DE ESTÍMULOS

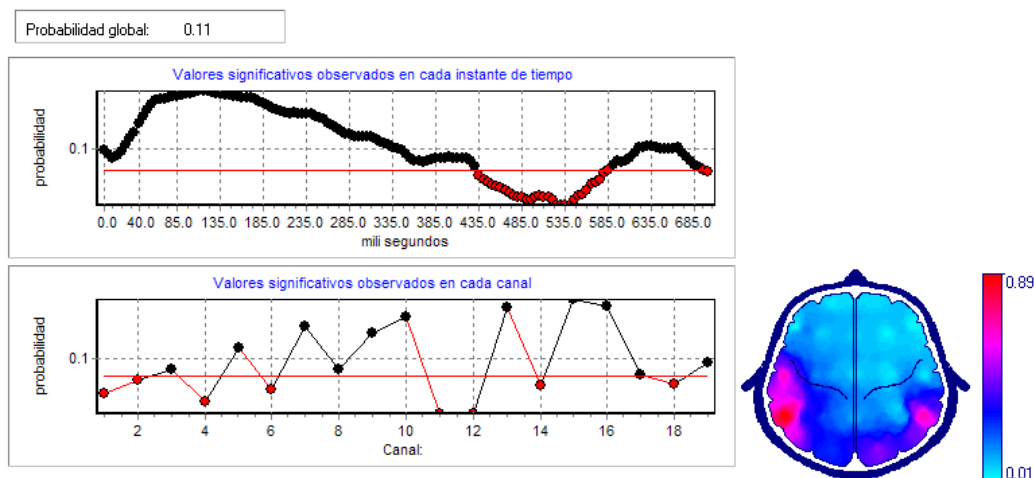
Se ha reportado que como efecto de la repetición de estímulos auditivos se presenta un fenómeno de habituación, el cual se refleja electrofisiológicamente en la disminución de la amplitud de los potenciales relacionados con la presentación de los estímulos. Este efecto se observó en lactantes de 3 meses por Dehaene-Lambertz y Baillet (1998), y en neonatos por Dehaene-Lambertz y Pena (2001), en los que se reportó una disminución de amplitud del primer al segundo estímulo en una serie de 4 estímulos auditivos (sílabas CV). Sin embargo, en este estudio no se encontró este efecto.



**Figura 37.** PREs grupales correspondientes a los tres primeros estímulos de cada ensayo, tanto en la condición de presentación de tonos como en la de presentación de sílabas. El segmento total es de 1 seg. La negatividad está graficada hacia arriba.



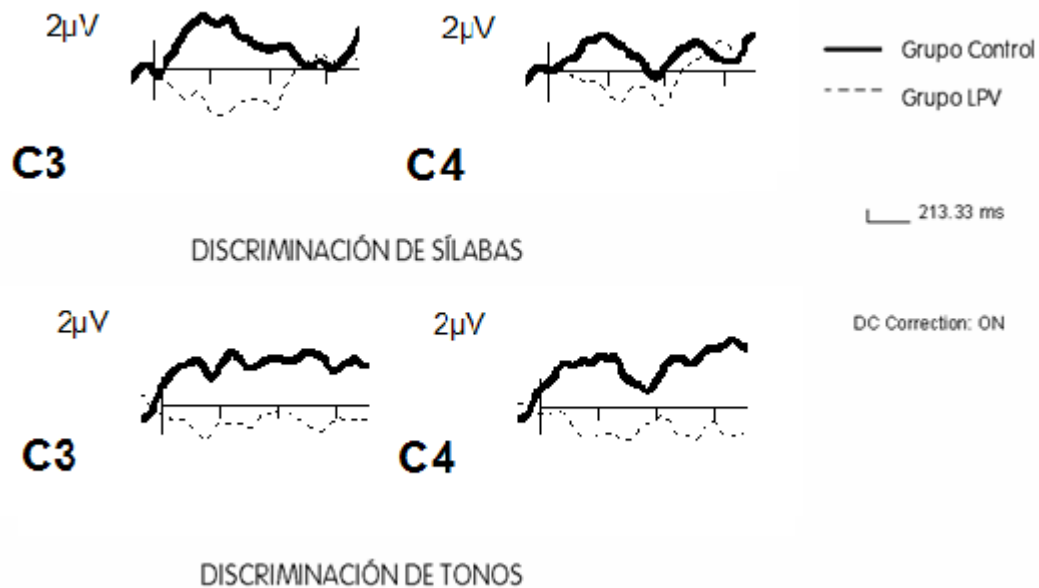
En la figura 37 es posible apreciar que, en el grupo control, en la condición de presentación de sílabas, no hay un efecto de habituación. Por el contrario, el componente P350 parece aumentar con la repetición de estímulos. Las diferencias entre la amplitud del componente del tercer estímulo y el primero son significativas (**Figura 38**). Se había pensado que este efecto podría deberse a algún lactante cuyos potenciales estuviesen alterando el resultado grupal, pero al analizar los potenciales individuales se observó que este efecto parece ser compartido por todos los lactantes sanos del grupo control. Este efecto no aparece en la condición de presentación de tonos. En el grupo de lactantes con LPV, tampoco se observó este efecto en ninguna de las condiciones. Tampoco se observó efecto de habituación.



**Figura 38.** Gráfica de diferencias significativas entre los potenciales correspondientes al primer estímulo y al segundo estímulo en la condición de presentación de fonemas. La prueba se corrió para determinar si el PRE del segundo estímulo era más positivo que el primero. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas, para el caso de que el PRE ante el segundo estímulo fuese más positivo. En la parte de arriba puede apreciarse la ventana temporal y en la parte de abajo los electrodos con diferencias significativas. En el mapa se muestran las diferencias significativas, en tonos azul y rojo. Las zonas blancas corresponden a ninguna diferencia significativa. El mapa va de 0.00 (valor de máxima significancia) hasta 0.1 (ya no es considerado significativo). Nivel de  $\alpha=0.05$ .

## ONDAS DIFERENCIA

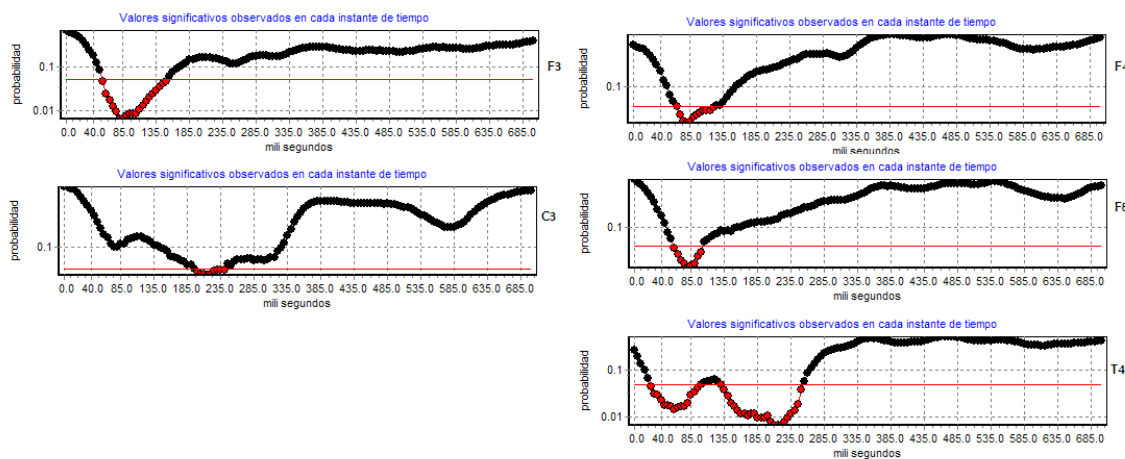
Se obtuvieron también las ondas diferencia para los dos grupos, tanto para la condición de discriminación de fonemas como para la condición de discriminación de tonos. Las ondas diferencia se obtienen sustrayendo el potencial del estímulo estándar del potencial del estímulo diferente. El resultado de esta sustracción, se considera la MMN propiamente dicha.



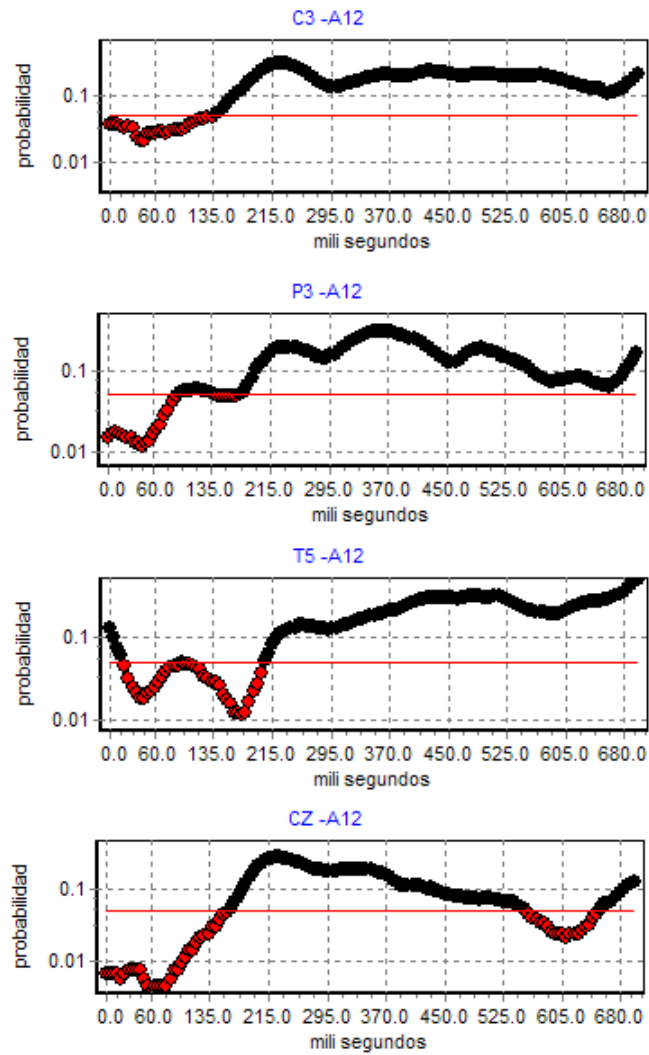
**Figura 39.** Ondas diferencia grupales obtenidas de sustraer el estímulo estándar del estímulo diferente (SD – SE, o bien, TD –TE). La onda que queda es el componente MMN propiamente dicho. Se muestran las ondas diferencia para la condición de discriminación de sílabas y para la discriminación de tonos. La línea gruesa corresponde al grupo control y la línea punteada al grupo LPV. El segmento total es de 1 seg. La negatividad está graficada hacia arriba.

También se hizo la comparación de las ondas diferencia del grupo control y del grupo LPV. En la **Figura 39** se puede observar que las ondas diferencia del grupo control son más negativas que las ondas diferencia del grupo LPV. Las ondas diferencia del grupo LPV incluso tienen un componente positivo. Se muestran electrodos centrales para la discriminación de fonemas y para la discriminación de tonos. Las diferencias entre las ondas del grupo control y el grupo LPV fueron significativas para la condición de discriminación de fonemas (**Figura 40**).

En la condición de discriminación de tonos, las ondas diferencia también presentaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo LPV (Figura 41)



**Figura 40.** Gráficas de diferencias significativas entre las ondas diferencia correspondientes al grupo control y las ondas diferencia del grupo LPV en la condición de discriminación de fonemas. La prueba se corrió para determinar si la onda diferencia del grupo control era más negativa que la onda del grupo LPV. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas cada punto temporal, para el caso de que la del grupo control fuese más negativa. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$



**Figura 41.** Gráficas de diferencias significativas entre las ondas diferencia correspondientes al grupo control y las ondas diferencia del grupo LPV en la condición de discriminación de tonos. La prueba se corrió para determinar si la onda diferencia del grupo control era más negativa que la onda del grupo LPV. En la gráfica, los puntos en rojo corresponden a las diferencias significativas cada punto temporal, para el caso de que la del grupo control fuese más negativa. Sólo se muestran los electrodos en los que se encontraron diferencias significativas. Nivel de  $\alpha=0.05$

## **RELACIÓN DE LAS HABILIDADES COMUNICATIVAS CON LOS PRES**

El segundo objetivo del experimento 1 era correlacionar las medidas electrofisiológicas obtenidas de los lactantes (PREs) con las habilidades comunicativas, medidas según el Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas (IDHC) McArthur (Jackson-Maldonado et al., 2003). La obtención de esta correlación nos permitiría saber si existe la posibilidad de predecir el futuro desempeño lingüístico de un niño basándonos en el análisis de los PREs obtenidos en una edad muy temprana, en respuesta a estímulos lingüísticos (fonemas, sílabas) y en respuesta a estímulos acústicos no lingüísticos (tonos).

Con el objetivo de realizar esta correlación, se tomaron los datos de los IDHC McArthur y se correlacionaron con las medidas de amplitud y latencia de los PREs en respuesta a sílabas y a tonos.

Los resultados por sujeto se resumen en el cuadro 3.

**Cuadro 3.** Resumen de los resultados obtenidos en los sujetos en los que se ha realizado la evolución del lenguaje. Se muestran los percentiles de comprensión y producción de lenguaje, así como los valores de amplitud y latencia del componente P350 para cada sujeto evaluado.

Código	Comprensión	Producción	Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia
			PRE sílabas	PRE sílabas	PRE tonos	PRE tonos
			Fz	Fz	Fz	Fz
LPV	75	65	5.08	308	-2.5	373
LPV	82	82	3.74	280	0	280
LPV	50	32	1.43	419	1.28	354
LPV	70	25	3	271	-1.3	363
LPV	75	43	1.3	298	-0.6	354
LPV	75	39	0.18	345	2.57	305
LPV	80	41	1.62	196	2.23	196
LPV	0	0	-2.03	363	1.17	410
LPV	92	52	5.61	308	3.46	289
LPV	70	67	4.87	308	1.19	317
LPV	60	46	-1.14	326	5.30	243
LPV	72	72	3.3	382	2.76	419
LPV	70	40	1.04	349	2.02	302
N	82	35	2.24	317	0.45	354
N	94	83	4.63	233	1.59	243
N	80	90	2.16	326	0	391
N	77	67	5.94	308	1.34	280
N	65	33	5.68	345	2.41	345
N	95	86	8.29	271	4.85	261
N	77	67	6.42	289	5.32	271
N	80	70	2.63	233	2.05	414

Para correlacionar las variables de desempeño lingüístico con las variables electrofisiológicas se corrieron pruebas de correlación de Pearson para el caso de la correlación de los percentiles con las medidas de amplitud y de latencia.

Se corrieron las siguientes correlaciones:

- Comprensión vs. Amplitud de P350 en PREs de sílabas.

- Producción vs Amplitud de P350 en PREs de sílabas.
- Comprensión vs. Latencia de P350 en PREs de sílabas.
- Producción vs. Latencia de P350 PREs de sílabas.
- Comprensión vs. Amplitud de P350 en PREs de tonos.
- Producción vs Amplitud de P350 en PREs de tonos.
- Comprensión vs. Latencia de P350 en PREs de tonos.
- Producción vs. Latencia de P350 PREs de tonos.

En el cuadro 4 se muestran las correlaciones que resultaron significativas.

**Cuadro 4.** Correlaciones paramétricas.

Variables	Coeficiente de correlación Pearson	Significancia
Comprensión vs. Amplitud P350 (SILABAS)	0.623**	0.003
Producción vs. Amplitud P350 (SILABAS)	0.602**	0.004
Comprensión vs. Latencia P350 (SILABAS)	-0.536*	0.012

\*\* Significativo al nivel de 0.01

\*Significativo al nivel de 0.05

Los resultados de las pruebas muestran una clara relación lineal positiva entre la amplitud del componente P350 obtenido en respuesta a sílabas y los índices de comprensión y producción del lenguaje. Sin embargo, no se obtuvo ninguna correlación significativa entre las amplitudes ni latencias de P350 en respuesta a tonos y los índices de comprensión o producción del lenguaje.

En cambio, la latencia del componente P350 obtenido en respuesta a sílabas se correlacionó con los índices de comprensión únicamente. La relación entre latencia y comprensión es negativa, es decir, a mayor latencia del componente, menor comprensión de lenguaje mostraron los sujetos.

En resumen,

1. Los lactantes sanos a término presentan PREs de mayor amplitud que los niños con LPV en respuesta a sílabas pero también a tonos.
2. Los lactantes sanos presentan un componente P350 de mayor amplitud ante sílabas que ante tonos.
3. Los lactantes con LPV no presentan diferencias entre los componentes de PREs ante sílabas y ante tonos.
4. Las latencias de los PREs ante sílabas y ante tonos fueron mayores en el grupo LPV que en el grupo de lactantes sanos.
5. La discriminación de sílabas y de tonos en lactantes sanos produjo una respuesta negativa que podría relacionarse con la MMn entre 50 y 250 milisegundos después del inicio del estímulo.
6. La discriminación de sílabas y tonos en los lactantes con LPV no produjo las respuestas negativas esperadas.
7. La amplitud del componente P350 en respuesta a sílabas tuvo una correlación positiva con la comprensión y la producción de palabras en el IDHC, mientras que la latencia del componente P350 ante sílabas tuvo una correlación negativa con la comprensión de palabras.



## 7. DISCUSIÓN EXPERIMENTO 1

Los PREs auditivos del grupo control resultaron congruentes con lo descrito en la literatura (Kushnerenko et al., 2002). Se observó un componente positivo alrededor de los 350 msecs, seguido de un componente negativo aproximadamente a los 600 msecs. Los PREs presentaron una mejor definición y amplitud en respuesta a los estímulos fonémicos (sílabas) en comparación con los PREs registrados en respuesta a tonos armónicos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas tanto en el componente positivo P350 como en el componente negativo posterior a éste.

Los componentes P350 y el componente negativo más tardío (que parece corresponder al componente nombrado N450 por Kushnerenko *et al.* (2002), son de mayor amplitud en respuesta a fonemas que en respuesta a tonos. Sin embargo, hay un componente negativo temprano, alrededor de los 150 msecs, que resultó de mayor amplitud en respuesta a tonos que en respuesta a fonemas. El patrón de diferencias que mostraron los PREs de fonemas y de tonos parece ser el siguiente: Una componente temprano negativo mayor para los tonos, y después un componente positivo seguido de otro negativo, ambos de mayor amplitud para las sílabas. Ceponiene *et al.* (2005), encontraron este mismo patrón al comparar los PREs en respuesta a estímulos lingüísticos y no lingüísticos tanto en niños como en adultos. Estos autores llegaron a la conclusión de que los estímulos del lenguaje requieren un mayor procesamiento que los sonidos no lingüísticos pero que dicho procesamiento se lleva a cabo a partir de los 200 msecs. Antes de ese momento, un componente negativo temprano (N1) de mayor amplitud para sonidos no lingüísticos reflejaría una detección automática del sonido, que sería mayor para sonidos no lingüísticos porque son más simples y por lo tanto producen activaciones en la corteza auditiva específicas para un rango de frecuencias muy pequeño, a diferencia de los fonemas, que poseen una gama

de frecuencias mayor y más compleja. También existe la posibilidad de que el componente P350, de mayor amplitud para los fonemas, esté enmascarando la presencia de un componente temprano negativo en respuesta a los fonemas. Sin embargo, los componentes más sobresalientes en este estudio fueron el P350 y el componente negativo más tardío. Ambos componentes resultaron mucho más evidentes y estadísticamente mayores en amplitud en respuesta a los fonemas. ¿Qué es lo que hace que los fonemas produzcan mayor respuesta que los tonos?

Cuando se construyeron los estímulos auditivos, se procuró que los dos tipos de estímulos, tanto fonémicos como acústicos tuviesen las mismas características. Así, se construyeron tonos que replicaran las características de las sílabas grabadas. La forma de la onda sonora fue similar, con tiempos de inicio y decaimiento similares. La intensidad en decibelios también fue regulada para que todos los estímulos fueran escuchados al mismo volumen. Las frecuencias fundamentales de los tonos se eligieron de entre las frecuencias que entran dentro del registro sonoro de la voz humana. Los tonos utilizados, además, no fueron tonos puros, sino que se construyeron con frecuencias armónicas. De este modo, las diferencias en las respuestas eléctricas cerebrales ante tonos y ante sílabas no pueden deberse a diferencias de volumen, frecuencia o forma de la onda sonora. Las diferencias entre los componentes registrados en respuesta a sílabas y en respuesta a tonos sólo pueden deberse a diferencias en las características del contenido de las muestras de sonido utilizadas. Los estímulos fonémicos, los sonidos utilizados por los seres humanos para comunicarse, poseen propiedades que producen una respuesta cerebral más extensa y con mayor sincronía que la respuesta ante tonos, lo que se traduce en componentes de mayor amplitud y formas de onda mejor definidas. ¿Cuáles son las características que poseen los sonidos del lenguaje humano que provocan una activación eléctrica cerebral más extensa y más sincronizada que los tonos?

Al parecer, la complejidad de los sonidos lingüísticos humanos juega un papel importante. Los fonemas son sonidos formados por ondas sonoras de distintas

frecuencias. En los espectros de sonido de los fonemas utilizados en este estudio, puede observarse que existe energía sonora en diferentes intensidades en prácticamente todo el espectro de frecuencias dentro del rango correspondiente a la voz de la persona. Sin embargo, no cualquier sonido que tenga energía sonora en muchas frecuencias dentro de un rango producirá respuestas como las evocadas por los fonemas. El “ruido” es un sonido complejo que tiene energía sonora distribuida en muchas frecuencias, y sin embargo, no produce mayores respuestas cerebrales que los tonos (Binder et al., 2000). Pero el ruido, a diferencia de los tonos o los fonemas, no tiene una frecuencia fundamental, por lo tanto, sus frecuencias no tienen una relación de armonía unas con otras (no son múltiplos unas de otras), y además, sus frecuencias no están moduladas.

Entonces, no se trata sólo de mayor complejidad de sonido, sino que los fonemas, además de ser sonidos complejos, están caracterizados por modulaciones en frecuencia y amplitud con una estructura temporal compleja y altamente variable. Los sonidos del lenguaje incluyen tanto ruido como elementos armónicos periódicos que ocurren simultáneamente o bien, en una sucesión muy rápida. Los elementos armónicos periódicos tienen cambios constantes en las distribuciones de energía entre las frecuencias armónicas, los cuales se deben a las características del tracto vocal humano. Por lo tanto, el procesamiento de la información acústica de los sonidos del lenguaje humano demandaría más recursos que el procesamiento de tonos, aunque sean tonos con armónicos. Esto se ha confirmado por estudios de resonancia magnética funcional en los que se han encontrado activaciones más extensivas en áreas de la corteza auditiva en respuesta a sonidos de lenguaje en comparación con una respuesta menor ante sonidos no lingüísticos (Binder et al., 2000; Dehaene-Lambertz, Dehaene y Hertz-Pannier, 2002).

En este estudio, las diferencias entre los PREs de fonemas y de tonos en el grupo control no podrían ser atribuidas a diferentes requerimientos de atención, por ejemplo, dado que los lactantes estaban en etapa de sueño, ni tampoco hay un

efecto de procesamiento de tipo léxico o semántico de los estímulos fonémicos, dado que los estímulos eran fonemas, no palabras, y además, no hay evidencia de que lactantes de un mes de edad sean capaces de reconocer todavía los sonidos de su lengua materna a diferencia de otras lenguas, ni tampoco hay evidencia de que puedan reconocer palabras antes de los 7 meses (Dehaene-Lambertz, Dehaene y Hertz-Pannier, 2002). Por lo tanto, las diferencias observadas entre los PREs de fonemas y de tonos en el grupo control pueden ser atribuidas a diferencias en la estructura acústico de los estímulos, y por lo tanto, diferencias en las demandas del procesamiento auditivo de fonemas y de tonos en el cerebro.

Los PREs auditivos del grupo con LPV tuvieron una amplitud menor que los del grupo control, tanto en respuesta a fonemas como en respuesta a tonos. Esta menor amplitud podría estar relacionada con una deficiencia a nivel central en el procesamiento de los estímulos auditivos, pues la función auditiva de los sujetos participantes en este estudio fue examinada y determinada como normal. Sin embargo, en este grupo se mantiene la misma tendencia que en el grupo control; los componentes P350 y N450 son de mayor amplitud en respuesta a fonemas que a tonos, aunque no llegan a ser de la misma amplitud que los componentes del grupo control. Algo llamativo en este grupo fue la similitud en amplitud entre los componentes registrados en el grupo LPV en respuesta a fonemas y los componentes registrados en el grupo control en respuesta a tonos. Da la impresión de que el grupo con LPV estuviese procesando los fonemas como si fuesen simples tonos, mientras que su respuesta ante tonos es prácticamente plana.

El procesamiento auditivo de señales complejas en la corteza cerebral de humanos y primates parece estar organizado en dos sistemas, uno de los cuales procesa la información espacial de la señal, en una vía que lleva a la corteza parietal; mientras que el otro sistema procesa las características auditivas de los sonidos, desde su origen en la corteza auditiva primaria hacia las áreas adyacentes que en la corteza temporal superior (Rauschecker, 1998). Este último

sistema, parece estar organizado jerárquicamente, al igual que el sistema visual, en zonas que tienen distintas funciones. Las zonas que rodean a la corteza auditiva primaria parecen responder no sólo tonotópicamente a distintas frecuencias de sonidos, sino que tienen respuestas diferenciales a distintos anchos de bandas de frecuencias y además, a distintos patrones de complejidad en el orden temporal, lo que permitiría diferenciar entre secuencias de sonidos complejas como lo son los sonidos comunicativos de los primates (Rauschecker, 1998). En el humano, se ha observado que los fonemas producen una activación más extensa en la corteza que los sonidos no lingüísticos (Binder *et al.*, 2000), y es mayor en las áreas laterales al giro temporal superior en comparación con otros sonidos complejos (Näätänen *et al.*, 1997). Sin embargo, el primer punto de procesamiento de los estímulos auditivos en la corteza cerebral es la corteza auditiva primaria, y a partir de allí las conexiones cortico-corticales llevarán la información a las regiones adyacentes de la corteza para el procesamiento de las características más complejas de la señal. Entonces, dado que los lactantes con LPV sufrieron un daño específico en la sustancia blanca y como resultado presentan un retraso en la mielinización, sus respuestas eléctricas cerebrales podrían estar reflejando una deficiencia en la conducción desde la corteza auditiva primaria hacia las zonas laterales que la rodean, dando como resultado una activación cortical menos extensa y por lo tanto, unos componentes de PREs con menor amplitud en comparación con los lactantes sanos. La mielinización es un proceso que comienza durante la gestación pero continúa después del nacimiento. Estudios post-mortem y más recientemente, de resonancia magnética, han revelado que primero maduran los tractos motores y sensoriales, y después maduran las fibras de asociación cortico-corticales (Brody *et al.*, 1987; Dubois *et al.*, 2006), aunque al nacimiento, en un neonato sano los tractos ya existen y pueden ser examinados por medio de técnicas de neuroimagen como la tractografía por Resonancia Magnética (Dubois *et al.*, 2006).

Si los tractos sensoriales maduran antes, es probable que los lactantes con LPV tengan una conducción de la señal medianamente exitosa desde la vía auditiva

hacia la corteza auditiva primaria, pero cuando se trata de conducir la señal hacia las áreas adyacentes, que procesarían las características más complejas de los sonidos presentados, hay una deficiencia importante. Dado que los fonemas son sonidos espectral y temporalmente más complejos que los tonos, producen una activación más extensa, pero en los lactantes con LPV esta activación apenas alcanza a ser como lo sería la activación con tonos en un lactante sano. Y la actividad cerebral en respuesta a los tonos en los lactantes con LPV apenas puede notarse.

Los PREs del grupo control en la condición de discriminación de fonemas y en la condición de discriminación de tonos presentaron componentes negativos como respuesta ante el estímulo diferente en la ventana temporal de la MMN. Las ondas diferencia también muestran la presencia del componente MMN tanto para tonos como para fonemas. La distinta topografía de los componentes es congruente con las hipótesis de que existe una red neural específica para procesar estímulos lingüísticos desde el nacimiento. Estos resultados también son congruentes con los resultados de Cheour et al., (1998), quienes reportan una MMN ante discriminaciones de tonos con una topografía central-posterior.

Los PREs del grupo con LPV tanto en la condición de discriminación de fonemas como en la de tonos presentaron componentes positivos como respuesta ante el estímulo diferente. A pesar de que algunos investigadores han descrito como una respuesta genuina de discriminación la presencia de componentes positivos (Dehaene-Lambertz y Dehaene, 1994), esta respuesta opuesta a la del grupo control podría indicar que está ocurriendo un procesamiento anormal de las diferencias acústicas. Sin embargo, no es posible saber si en el grupo estudiado con LPV en este trabajo, los componentes positivos sean una auténtica respuesta de discriminación. En muchos trabajos se han descrito componentes positivos en respuesta a un cambio acústico, ya sea de frecuencia, de duración, de intensidad, o un cambio de fonemas (Dehaene-Lambertz y Dehaene, 1994). Sin embargo, en un estudio de Ceponiene et al. (2002), describen que un 20% de los lactantes

participantes en su estudio no mostraron una respuesta negativa ante un cambio de frecuencia en tonos, a pesar de que su sistema auditivo estaba intacto, sino una respuesta positiva. Estos autores plantean la posibilidad de que dichos lactantes podrían tener una disfunción auditiva a nivel central, lo cual haría deseable el monitoreo de los lactantes a edades mayores, con el fin de determinar si alcanzan niveles de lenguaje normales. Es importante aclarar que estos autores no describen en sus requisitos de inclusión si fueron efectuadas pruebas a sus sujetos de estudio, por lo que cabe la duda acerca de si todos sus sujetos eran neurológicamente sanos. En el estudio de Jansson-Verkasalo et al. (2003), se describieron MMNs de menor amplitud en niños de 4 años que tenían antecedentes de prematuridad y que tenían dificultades en el lenguaje. Pero, si se analizan los potenciales visualmente, es posible observar que todo el potencial correspondiente al grupo de los niños con antecedentes de prematuridad es más positivo que el potencial del grupo control (**Figura 7**). Los autores reportan que algunos de los niños que participaron en el estudio presentaron anomalías de neuroimagen, como ventrículos laterales agrandados. El agrandamiento de los ventrículos laterales es una secuela común de la LPV (Volpe, 2001), por lo que existe la posibilidad de que estos niños prematuros hubiesen padecido LPV perinatalmente. Si esta suposición fuera cierta, los resultados de Jansson-Verkasalo et al. (2003) serían congruentes con los obtenidos en este estudio.

Fellman et al. (2004), realizaron un estudio en el cual hicieron una clasificación más detallada de los lactantes que participaron en su estudio, dividiéndolos en prematuros con peso normal para su edad gestacional, prematuros con peso bajo para su edad gestacional y controles sanos. A pesar de que esta es una clasificación muy fina, no toman en cuenta las patologías neurológicas que pudiesen presentar estos lactantes, pues no reportan si se les realizaron a los niños estudios de neuroimagen. Sin embargo, los resultados de este estudio son congruentes con lo encontrado aquí, pues también describen componentes positivos en respuesta a un cambio de frecuencia en tonos en el grupo de prematuros con bajo peso para su edad gestacional. Los autores de dicho estudio

concluyen que los componentes positivos son respuestas atípicas que podrían relacionarse con una disfunción cognitiva.

Trainor et al, (2003) obtuvieron respuestas positivas ante un cambio en tonos (introdujeron un silencio en el tono diferente) en lactantes de menos de 3 meses y respuestas negativas (MMN) en el 50% de lactantes de 4 meses (en el otro 50% encontraron también respuestas positivas). A los 6 meses encontraron respuestas negativas en la mayoría de los lactantes. Estos autores plantean que es posible que el desarrollo de la MMN sea distinto según los parámetros de los estímulos utilizados, por ejemplo, que las discriminaciones para fonemas maduren antes que las discriminaciones para tonos simples. Se sabe muy poco acerca de los eventos corticales que dan lugar a los potenciales evocados en lactantes, y menos de la maduración específica de cada capa de la corteza. Es posible especular que diferencias en la maduración de las distintas capas de la corteza y diferencias entre sujetos den lugar a las diferencias encontradas en los potenciales registrados sobre el cuero cabelludo.

Kushnerenko et al. (2002) encontró que la MMN no es estable en lactantes jóvenes, pues algunos presentan componentes positivos de discriminación mientras que otros presentan una MMN negativa similar a la encontrada en adultos. Estos resultados podrían deberse, a diferencias en la maduración de las capas de la corteza implicadas en la discriminación de estímulos acústicos entre lactantes de la misma edad.

Es importante notar que en este estudio, los requisitos de inclusión en el grupo control fueron muy estrictos, pues se excluyó a todos los lactantes en los que se encontraran antecedentes de riesgo o alguna evaluación de anomalía. No hay muchos estudios en los que los requisitos de inclusión de los lactantes “sanos” incluyan tener un estudio normal de resonancia magnética. De esta manera se trató de que el grupo fuese lo más homogéneo posible, de modo que las diferencias en la maduración entre individuos fuesen mínimas. Gracias a lo estricto



de los requisitos de inclusión, se pudieron obtener respuestas de discriminación MMN bastante claras.

En cambio, en el grupo de LPV, es posible que el daño haya afectado de manera distinta a las distintas capas de la corteza implicadas en el procesamiento de estímulos auditivos. Es posible que las capas de la corteza que se encargaron de discriminar los estímulos acústicos en el grupo control no sean funcionales en el grupo con LPV. La respuesta positiva lenta en lactantes muy jóvenes ha sido relacionada con un circuito en el que participan la capa I de la corteza auditiva con un componente subcortical (Trainor et al, (2003). Moore (2002) encontró que la capa I es la que madura primero, por lo que cabe la posibilidad de que se encargue de procesar los estímulos acústicos en los lactantes con LPV porque otras capas de maduración más tardía todavía no sean funcionales en ellos o la maduración se haya retrasado por el daño cerebral que sufrieron, mientras que en el grupo control haya una maduración correcta para la edad de los lactantes y las capas que se encarguen del procesamiento sean otras. No nos es posible saber si las capas corticales de los lactantes con LPV están maduras o no, pero para el nacimiento todas las capas de la corteza deberían estar ya formadas. El periodo que comienza a partir de las 22 semanas de gestación es el más importante para la formación de la corteza cerebral a partir de la placa cortical. Durante este periodo, las primeras sinapsis talamocorticales son formadas dentro de la placa cortical, acompañadas de diferenciación de arborizaciones dendríticas de las neuronas piramidales e interneuronas de las capas III y V. En el periodo de las 22 a las 26 semanas de gestación, la placa cortical despliega una granularidad densa en una posición que corresponde a la futura capa VI. Después de las 28 semanas de gestación, aparece gradualmente el patrón laminar adulto de seis capas en la corteza en formación. La primera aceleración en el crecimiento dendrítico de la placa cortical ocurre después de la llegada de las fibras tálamo-corticales, pero el mayor crecimiento dendrítico ocurre durante los primeros dos años posnatales, tanto para neuronas piramidales como no piramidales. Sin embargo, un niño humano sano es capaz de adquirir una lengua durante los primeros dos años, al

finalizar el primer año ha aprendido todos los fonemas de su lengua y desde el nacimiento es capaz de discriminar entre fonemas (Kuhl, 2004), lo que nos dice que el sistema de procesamiento de señales auditivas es lo suficientemente eficiente en un recién nacido sano como para analizar la complejidad de los sonidos del lenguaje humano. El periodo crítico para desarrollar LPV coincide con el periodo crítico de desarrollo axonal en la sustancia blanca del telencéfalo (Haynes *et al.*, 2005). La primera capa en desarrollar sus axones es la capa I de la corteza, que proviene de la zona marginal, seguida por las capas II y III y después la capa V. Los axones se desarrollan en esta capa a partir de la semana 23 de gestación. Sin embargo, los axones de la sustancia blanca cortical están inmaduros entre las semanas 27 y 34 de gestación, el periodo de mayor susceptibilidad de desarrollar LPV. Se piensa que el daño a la sustancia blanca que se reporta en los casos de LPV muy posiblemente esté acompañado de daño a los axones en formación (Haynes *et al.*, 2005). Entonces, siendo la capa I la primera en desarrollar elongaciones de axones, si ocurre una lesión de LPV en un feto en gestación y hay daño axonal, la capa I sería la que tendría una ventaja sobre las otras puesto que sus axones serían más maduros que los de las otras capas. La actividad de la capa I de la corteza de lactantes se ha relacionado con la presencia de una onda positiva lenta en los PREs auditivos de lactante muy jóvenes (P350), y la maduración de la corteza y sus tractos de fibras se ha relacionado con PREs mejor definidos, de mayor amplitud y con la aparición de los componentes negativos (N1, N250, N450-600) característicos de los PREs auditivos (Morr *et al.*, 2002, Kushnerenko *et al.*, 2002). Si un lactante con LPV no tiene actividad en otras capas de la corteza por daño axonal, tampoco tendrá una comunicación adecuada entre las zonas de la corteza que se encargan de analizar los patrones complejos de la señal acústica.

En este estudio encontramos diferencias significativas entre las ondas diferencia del grupo control y las del grupo LPV en la condición de discriminación de fonemas, pero no en la condición de discriminación de tonos. Uwer, Albrecht y von Suchodoletz, (2002), encontraron que en un grupo de niños con trastorno de

lenguaje tenían problemas para discriminar sonidos fonémicos pero no en discriminación de tonos. Estos resultados serían congruentes con los de la presente investigación, si no fuera porque en las gráficas de los potenciales es posible observar que un grupo con LPV no presenta componente MMN para la discriminación de tonos y que el componente MMN de tonos del grupo control no está tan bien definidos como el componente MMN fonémico. Esto puede sugerir, que el grupo control tiene una ventaja para procesar estímulos fonémicos sobre los estímulos meramente acústicos.

Es de suma importancia establecer las posibles anormalidades en los PREs relacionados con la percepción de estímulos fonémicos en lactantes con daño cerebral, ya que el daño es un factor de riesgo para desarrollar un retraso o un franco trastorno de lenguaje. Si se busca utilizarlos como un posible factor diagnóstico de las habilidades de percepción lingüística temprana, y como predictores del desarrollo del lenguaje en niños con factores de riesgo, es preciso saber qué es lo que esperamos encontrar. En caso contrario, estaríamos lejos de poder utilizar la respuesta MMN infantil o su equivalente de polaridad positiva como diagnóstico o predictor. Por eso debe quedar claro a qué podría deberse la polaridad positiva o negativa en componentes de discriminación auditiva y este estudio pretende ser de utilidad en la determinación de los factores que podrían resultar en componentes de PREs anormales.

En este estudio, el grupo control presentó respuestas de discriminación negativas congruentes con lo reportado como MMN infantil o de lactantes. Esta respuesta se registró tanto en la discriminación de fonemas como en la de tonos. Con este paradigma, la distancia acústica era mayor entre los tonos que entre las sílabas, así que, tratándose de un grupo de estudio cuya experiencia con el lenguaje era de unas pocas semanas, no se esperaba que resultase más sencillo discriminar entre las sílabas. La diferencia entre las dos sílabas del experimento era muy pequeña, apenas de 40 milisegundos, tiempo en el que se pronuncia la

consonante que las diferenciaba. En cambio, la diferencia entre los dos tonos era de frecuencia.

En el grupo LPV, la diferencia fundamental con el grupo control no era solamente la polaridad de las respuestas. Los PREs de discriminación del grupo LPV son mucho menos definidos y con menor amplitud que los PREs del grupo control. Como se había mencionado anteriormente, el procesamiento de los sonidos del lenguaje humano es mucho más complejo que el procesamiento de tonos porque requiere no sólo procesar información de espectros de frecuencias, sino también información muy fina de secuencias temporales. Entonces, discriminar entre fonemas requeriría la participación de las áreas de la corteza auditiva que rodean a la corteza auditiva primaria, y que son las que se encargan de procesar las características más complejas de la señal auditiva.

En la segunda etapa de este estudio se correlacionaron las evaluaciones de las habilidades comunicativas tanto del grupo control como del grupo con LPV con las medidas electrofisiológicas obtenidas en respuesta a estímulos lingüísticos y a estímulos acústicos.

La amplitud del componente obligatorio P350 obtenido en respuesta a sílabas y registrados al primer mes de vida correlacionó tanto con la comprensión como con la producción del lenguaje evaluado aproximadamente a los 14 meses de edad. Puede decirse que la amplitud del componente P350 resultó ser una medida predictora del desempeño lingüístico posterior bastante precisa. La amplitud de P350 obtenido ante tonos, sin embargo, no puede considerarse como una medida predictora de las habilidades lingüísticas de los lactantes. Estos resultados nos indican que incluso los componentes obligatorios obtenidos en respuesta a estímulos lingüísticos podrían ser utilizados para evaluar y predecir las habilidades del lenguaje de niños pequeños que presenten factores de riesgo. El utilizar los componentes obligatorios eliminaría el problema de la ambigüedad y poca consistencia encontrada en los estudios de la MMN en lactantes y recién nacidos,

que no terminan de ponerse de acuerdo en si los componentes de discriminación deben ser positivos o negativos en lactantes saludables. Es importante notar, también, que para una correcta evaluación es necesario que los estímulos presentados sean de tipo lingüístico, porque los PREs en respuesta a tonos no mostraron ser buenos predictores de las habilidades lingüísticas, al menos en lo que se refiere a comprensión y producción del lenguaje.

Estos resultados ponen en relevancia el hecho de que la ausencia de factores de riesgo en un lactante no garantiza que tendrá un desempeño lingüístico alto o normal, y tampoco el hecho de ser prematuro o presentar una patología como la Leucomalacia Periventricular necesariamente desembocará en un trastorno de lenguaje. Se encontró, por ejemplo, un niño que fue enviado al Instituto como lactante sano, de término y sin ninguna clase de patología, pero sus resultados de habilidades comunicativas estuvieron por debajo del promedio (el percentil 50 es el promedio). También se encontraron lactantes que fueron enviados con antecedentes de riesgo, prematurez y que presentaron Leucomalacia Periventricular, pero que tuvieron habilidades comunicativas con percentiles mayores al promedio (percentil 50), es decir, su desempeño lingüístico fue normal. Entonces, el registro de los PREs lingüísticos podría ser de utilidad en la evaluación temprana de los lactantes con factores de riesgo para desarrollar trastornos de lenguaje. Si un lactante presentara potenciales de baja amplitud y latencia larga, sería candidato a una hipotética terapia que previniera el retraso en la adquisición del lenguaje.

Por otro lado, estos resultados son relevantes porque estamos correlacionando datos electrofisiológicos con un instrumento de evaluación de lenguaje que es barato, sencillo de aplicar y que cuenta con normas para población mexicana. Esto significaría que si un niño al que se le aplicara la prueba obtuviese puntajes bajos sin tener déficits auditivos muy probablemente presentaría PREs de amplitud baja y latencia larga. De este modo, los resultados de este estudio indicarían también que existe la posibilidad de tomar tanto los resultados del inventario como los

PREs como indicadores para evaluar el éxito de una hipotética terapia de lenguaje.

La relación entre las habilidades de percepción fonética a edades tempranas y la adquisición del lenguaje había sido explorada anteriormente, aunque las investigaciones acerca de cómo los niños utilizan sus habilidades perceptivas para adquirir el lenguaje todavía escasean.

Por ejemplo, los inventarios McArthur ya habían sido utilizados previamente para determinar si la percepción de estímulos lingüísticos a los seis meses de edad podría ser un predictor del nivel de comprensión y producción del lenguaje a los 2 años de edad, en niños saludables. Tsao et al. (2004), hipotetizaron que las habilidades de percepción fonética de los lactantes son vitales para la identificación de las palabras en el habla fluida, por lo que a mejores habilidades fonéticas los niños podrían avanzar más rápidamente hacia la adquisición del lenguaje. Para probar su teoría, realizaron un estudio en el cual correlacionaron mediciones conductuales de la percepción de dos distintas vocales no-prototípicas del idioma nativo de los lactantes. El paradigma conductual que utilizaron es el procedimiento de “giro de cabeza”. En dicho procedimiento, los lactantes tienen que ser condicionados para asociar un cambio de sonido con un reforzador. El infante debe aprender a anticipar el cambio de sonido, orientando su cabeza hacia el reforzador cuando escuche el cambio de fonemas (vocales). Los autores del estudio encontraron una correlación positiva entre las medidas conductuales de discriminación fonémica y las puntuaciones obtenidas por el Inventario de Habilidades Comunicativas McArthur aplicado a los 13 y a los 24 meses de edad.

Sin embargo, el procedimiento de giro de cabeza como indicador de la percepción de fonemas presenta muchas desventajas. El problema con este procedimiento es que hay más variables que la pura percepción y discriminación de los fonemas. La prueba estaría midiendo, por ejemplo, la capacidad del lactante para responder a condicionamientos, su rapidez en orientar su atención y hasta habilidades

motoras. Además, requiere que el lactante ponga atención y que su estado de alertamiento sea suficiente como para poder participar en el procedimiento, así como de la asistencia del lactante a dos sesiones para completar el condicionamiento y posteriormente se efectúa la fase de prueba. Estos requerimientos hacen difícil el utilizar este procedimiento conductual como elemento diagnóstico o pronóstico de las habilidades lingüísticas de los lactantes. En cambio, para obtener los PREs sólo se requiere de una sesión, los lactantes pueden estar dormidos al efectuar la prueba y se puede obtener una medida confiable desde los primeros meses de vida. Además, puede ser utilizado en poblaciones atípicas, mientras que el procedimiento de giro de cabeza no podría utilizarse en lactantes con alguna patología, pues no habría manera de saber si su ejecución deficiente sería resultado de una falla en la discriminación de fonemas o de un problema en la ejecución motriz o en el estado de alertamiento.

En este estudio se utilizaron los PREs auditivos registrados en respuesta a sílabas y a tonos para correlacionarlos con las puntuaciones de habilidades comunicativas en los niños a los 14 meses. Con el diseño experimental que se siguió en este estudio para obtener los PREs se garantizó que lo único que se estaba evaluando era la respuesta eléctrica cerebral en respuesta a sonidos complejos del lenguaje y a tonos. No se pueden atribuir las diferencias encontradas entre condiciones o entre grupos a factores como atención, estado de alerta del lactante, o problemas motores, dado que los lactantes estaban en fase de sueño espontáneo cuando fueron registrados. Las fases de sueño tampoco tuvieron influencia en los PREs, ya que los EEGs fueron editados con los mismos criterios, buscando actividad lo más parecida posible a la fase II de sueño, pero eliminando grafoelementos como husos de sueño y complejos K, cuando los hubiese.

Entonces, los PREs obtenidos reflejaban sólo la actividad que se producía en la corteza cerebral cuando los lactantes escuchaban los fonemas o los tonos. El procesamiento ocurrido en la corteza cerebral en respuesta a sonidos del lenguaje

es importante porque el aprendizaje de la lengua materna en un lactante inicia desde el nacimiento, y los eventos más importantes en la adquisición del lenguaje suceden durante el primer año de vida. El cerebro se modula con los sonidos de la lengua materna durante el primer año y se “compromete” con su idioma durante ese tiempo, de forma que un idioma que se adquiere después de ese primer año nunca alcanzará la fluidez de la lengua materna (Kuhl, 2004). La teoría del “Compromiso neural con el idioma materno” plantea que las habilidades fonéticas avanzadas en la infancia pueden potenciar el aprendizaje del lenguaje, promoviendo más tempranamente el desarrollo del lenguaje en los niños (Kuhl, 2004; Kuhl *et al.*, 2004). Esta teoría también plantea que hay periodos críticos para el aprendizaje de distintos niveles del lenguaje (Mayberry y Lock, 2003). El aprendizaje de los sonidos de la lengua materna es el que tendría el periodo crítico de cierre más temprano, se piensa que alrededor de los 6 meses se han establecido las categorías para las vocales, mientras que el aprendizaje de las consonantes se establece alrededor de los 12 meses de vida (Kuhl, 2004). Estudios realizados en modelos animales apoyan esta teoría. De Villers-Sidani *et al.* (2007) encontraron que, si se expone a crías de rata a un estímulo continuo de 7kHz, hay una expansión en las regiones de la corteza auditiva primaria (A1), que responden a esa frecuencia; dicha expansión es persistente, pero sólo se observa si las ratas son expuestas a esa frecuencia entre los días 11 y 13 de vida.

Cuando un lactante es expuesto a los sonidos del lenguaje, su primer reto sería “mapear” los patrones complejos de sonido que escucha, y extraer las similitudes relevantes entre todas las variaciones acústicas irrelevantes, con el objetivo de formar las categorías de fonemas de su lengua materna. Entonces, el adecuado procesamiento de los complejos patrones acústicos de los sonidos del lenguaje en la corteza auditiva es crucial para que el lactante pueda avanzar a posteriores y más sofisticadas etapas en la adquisición del lenguaje, como la asignación de significados a los sonidos que escucha.



Entonces, una respuesta eléctrica cerebral de baja amplitud en respuesta a las sílabas estaría indicando que las áreas de la corteza que deberían estar mapeando el sonido complejo no están respondiendo de manera adecuada. Un lactante con LPV que tiene una respuesta de PREs de baja amplitud estará en riesgo de no estar procesando y mapeando los sonidos de su lengua materna, lo que retrasará su proceso de categorización de fonemas, y por lo tanto, también los procesos subsecuentes, como el aprendizaje de palabras y sus significados.

## **8. EXPERIMENTO 2**

Como un primer paso en el desarrollo de técnicas que detecten deficiencias de lenguaje en niños afectados con LPV, esta parte del trabajo describe un procedimiento estadístico enfocado al análisis inicial de lactantes de 46 semanas de edad postconcepcional (PC), y su seguimiento a los 14 meses de edad. La edad postconcepcional se define como la edad gestacional más la edad cronológica. Durante el estudio inicial, se registró la actividad inducida del EEG en respuesta a series de estímulos auditivos, incluyendo tonos y sílabas. En el estudio posterior, los padres contestaron un inventario estandarizado relacionado con las habilidades de lenguaje de sus hijos a los 14 meses de edad. El propósito de este trabajo fue desarrollar un criterio estadístico para discriminar lactantes con LPV que obtengan bajos puntajes, de aquellos que obtengan altos puntajes en el inventario estandarizado usando respuestas electrofisiológicas ante estímulos de lenguaje así como tonos armónicos medios a las 46 semanas PC.

### **PREGUNTA EXPERIMENTO 2**

¿Es posible predecir el desarrollo del lenguaje en lactantes con LPV por medio de la actividad del EEG inducida por secuencias de estímulos auditivos?

### **HIPOTESIS**

Distintos patrones de potencia inducida de EEG a las 46 semanas EPC predecirán los puntajes en pruebas de habilidades comunicativas a los 14 meses.

## **OBJETIVOS EXPERIMENTO 2**

- Realizar un análisis de potencia inducida por eventos (tiempo-frecuencia – topografía) del EEG de lactantes de 46 semanas EPC con LPV en respuesta a sílabas y a tonos.
- Desarrollar un criterio estadístico para discriminar lactantes con LPV que obtengan bajos puntajes en pruebas de habilidades comunicativas a los 14 meses, de aquellos que obtengan altos puntajes en las mismas pruebas, usando respuestas electrofisiológicas ante estímulos de lenguaje así como tonos armónicos medidos a las 46 semanas PC.

### **Participantes**

En esta fase del estudio participaron un total de 25 lactantes (14 mujeres y 11 varones) con una edad gestacional promedio de 33.6 semanas y una desviación estándar de 2.4 semanas. Los lactantes fueron diagnosticados con LPV con base en sus resultados de resonancia magnética. Los padres de los lactantes firmaron una carta de consentimiento informado para que sus hijos participasen en el estudio. Las características de los sujetos se muestran en el cuadro 5.

### **Sujetos**

Para el experimento 2, se trabajó sólo con lactantes con LPV, por lo que se amplió la muestra, de 15 a 25 lactantes. Los criterios de inclusión son los mismos que los usados para el grupo LPV en el experimento 1 (ver pág...)

Tanto las condiciones de registro del EEG como los estímulos (tonos y sílabas) son los mismos que los usados en el experimento 1.

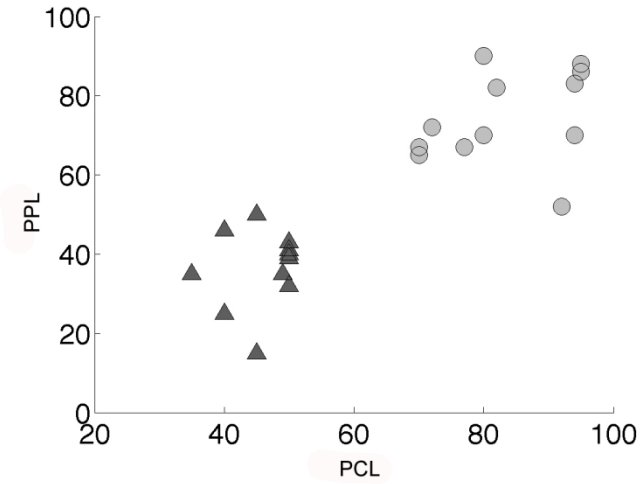
### *Paradigma de estimulación*

Los estímulos fueron presentados en cuatro bloques. El primero y el tercer bloque contenían tonos, y el segundo y el cuarto contenían sílabas. Cada bloque estuvo compuesto por 50 series de estímulos. En los bloques de estímulos fonéticos, cada serie estuvo conformada por tres repeticiones de la misma sílaba consonante-vocal, mientras que en los bloques de tonos, se presentaron 50 series de estímulos. Cada serie contenía tres repeticiones de un tono armónico. Dentro de cada serie, los estímulos fueron presentados con un intervalo de 700 msecs de inicio a inicio. Las series de tres estímulos se presentaron un intervalo de 2 segundos entre cada serie. Entre bloque y bloque se presentó un intervalo de silencio de 10 segundos.

### *Evaluación de las habilidades comunicativas.*

Al igual que en el experimento 1, los lactantes participantes en este estudio fueron evaluados a través de la versión en español del Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas McArthur, que cuenta con normas para población mexicana (CDI; Jacon-Maldonado et al., 2003). La comprensión y producción de lenguaje fueron evaluadas cuando los niños cumplieron 14 meses, usando la primera parte del Inventario, el cual es un reporte paterno. El desarrollo comunicativo no lingüístico no fue analizado en este estudio (gestos comunicativos).

Los niños fueron asignados a los grupos de altos puntajes (AP) o de bajos puntajes (BP) de lenguaje, usando los percentiles de comprensión y producción de lenguaje que obtuvieron en los inventarios. Los dos grupos fueron definidos por medio de una técnica de análisis de clusters (Dempster et al., 1997), y se muestran en el diagrama de la figura 42.



**Figura 42.** Diagrama que muestra los grupos de altos puntajes (AP) en círculos, y bajos puntajes (BP) en triángulos, formados según sus puntajes en el inventario IDHC.

El cuadro 5 muestra las principales características clínicas y lo resultados del inventario de los participantes de este estudio.

**Cuadro 5.** Antecedentes de riesgo y puntajes del IDHB de los grupos AP y BP.

	EG	Sexo	Factores de riesgo	PCL	PPL
<i>Grupo de Bajos puntajes</i>					
	32	F	Nacimiento prematuro, asfixia perinatal	45	15
	32	F	Nacimiento prematuro	40	25
	37	M	Hipoxia perinatal	50	32
	38	F	Hipoxia perinatal	49	35
	32	M	Nacimiento prematuro	50	39
	33	F	Nacimiento prematuro	50	40
	32	F	Nacimiento prematuro	50	41
	32	M	Nacimiento prematuro	50	43
	32	F	Nacimiento prematuro	40	46
	31	F	Nacimiento prematuro y parto múltiple	45	50
	31	M	Nacimiento prematuro y parto múltiple	35	35
	38	M	Embarazo de alto riesgo	45	40
Promedio	33.			45.7	36.7
Desviación Estándar	2.6			5.08	9.45
<i>Grupo Altos Puntajes</i>					
	33	M	Nacimiento prematuro	92	52
	31	M	Nacimiento prematuro y parto múltiple	75	65
	35	M	Nacimiento prematuro	77	67
	34	M	Nacimiento prematuro	70	67
	31	F	Nacimiento prematuro y parto múltiple	77	67
	32	M	Nacimiento prematuro	80	70
	38	F	Amenaza de aborto	94	70
	36	M	Nacimiento prematuro	72	72
	31	F	Nacimiento prematuro	82	82
	33	F	Nacimiento prematuro	94	83
	36	F	Nacimiento prematuro	95	86
	37	F	Embarazo de alto riesgo	95	88
	33	F	Nacimiento prematuro	80	90
Promedio	33.			83.3	73.7
Desviación Estándar	2.3			9.3	11.1

EG= Edad gestacional

PCL= Puntajes comprensión de lenguaje

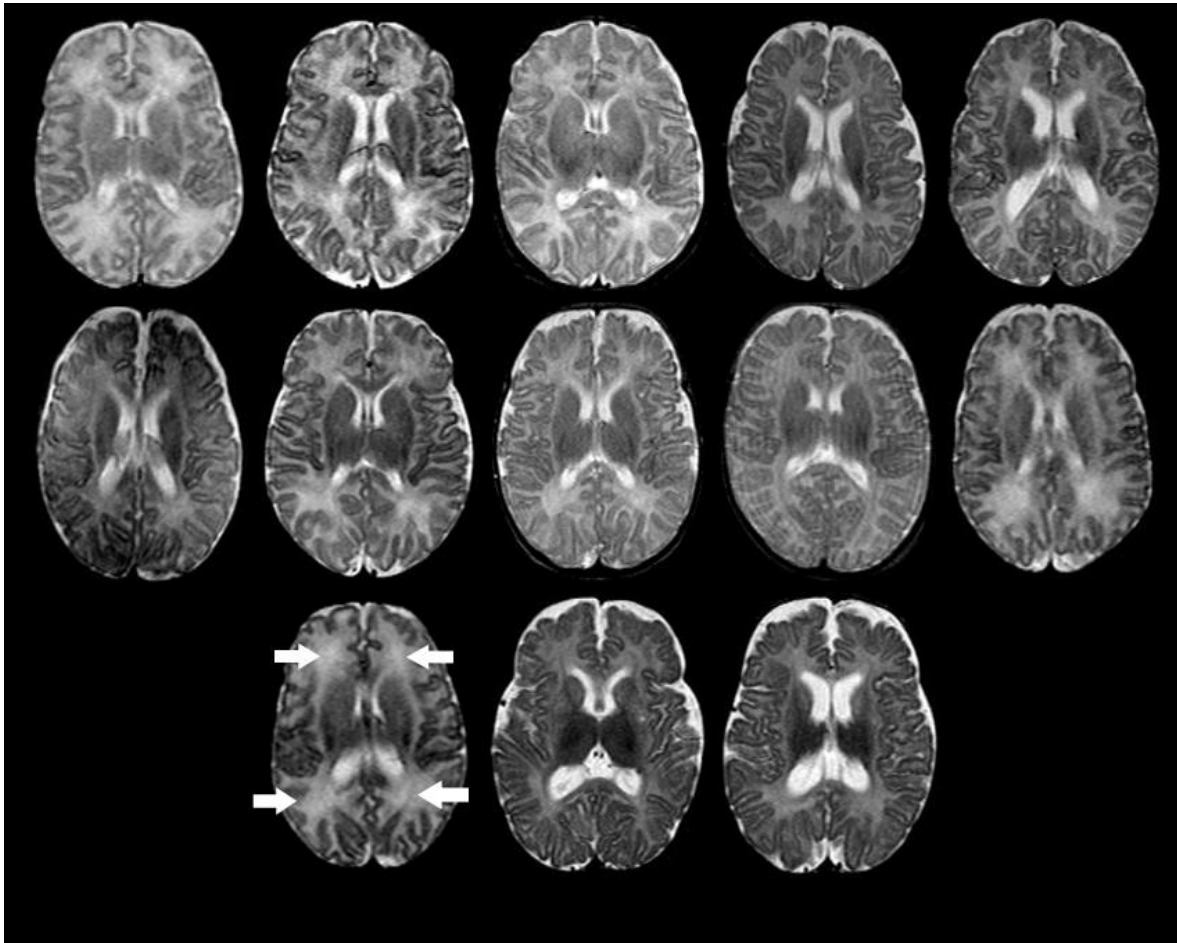
PPL= Puntajes producción de lenguaje

El grupo de niños con altos puntajes (AP) se conformó por 13 niños, 6 varones y 8 niñas. El promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 33.8 semanas (2.3 semanas de desviación estándar). El grupo de BP estuvo conformado por 12 niños, 5 varones y 7 niñas, con un promedio de edad gestacional al nacer de 33.3 semanas y 2.67 semanas de desviación estándar. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las semanas de gestación al nacer.

Para conocer si la severidad de la LPV era distinta en los dos grupos formados, se analizaron en cada sujeto los valores de intensidad de la sustancia blanca en regiones frontales y occipitales del hemisferio derecho y del izquierdo. Para medir los valores de intensidad, se posicionaron regiones circulares (ROIs), en 4 regiones de la sustancia blanca (frontal y occipital, en ambos hemisferios), en un corte axial al nivel de los ventrículos laterales (donde el surco central tiene su máxima profundidad). Los ROIs fueron localizados evitando el líquido cefalorraquídeo o la sustancia gris cortical. El diámetro de los ROIs fue de entre 3.0 y 3.5 mm. Los ROIs fueron localizados por un solo técnico, con el fin de asegurar la consistencia de los datos. El técnico desconocía la pertenencia de los lactantes a los grupos de altos o bajos puntajes de lenguaje. Se midió el valor de intensidad promedio del ROI en cada lactante y estos valores fueron transformados en porcentajes considerando al líquido cefalorraquídeo como el 100%. Los datos transformados tuvieron una distribución normal, de acuerdo a una prueba Kolmogorov-Smirnov.

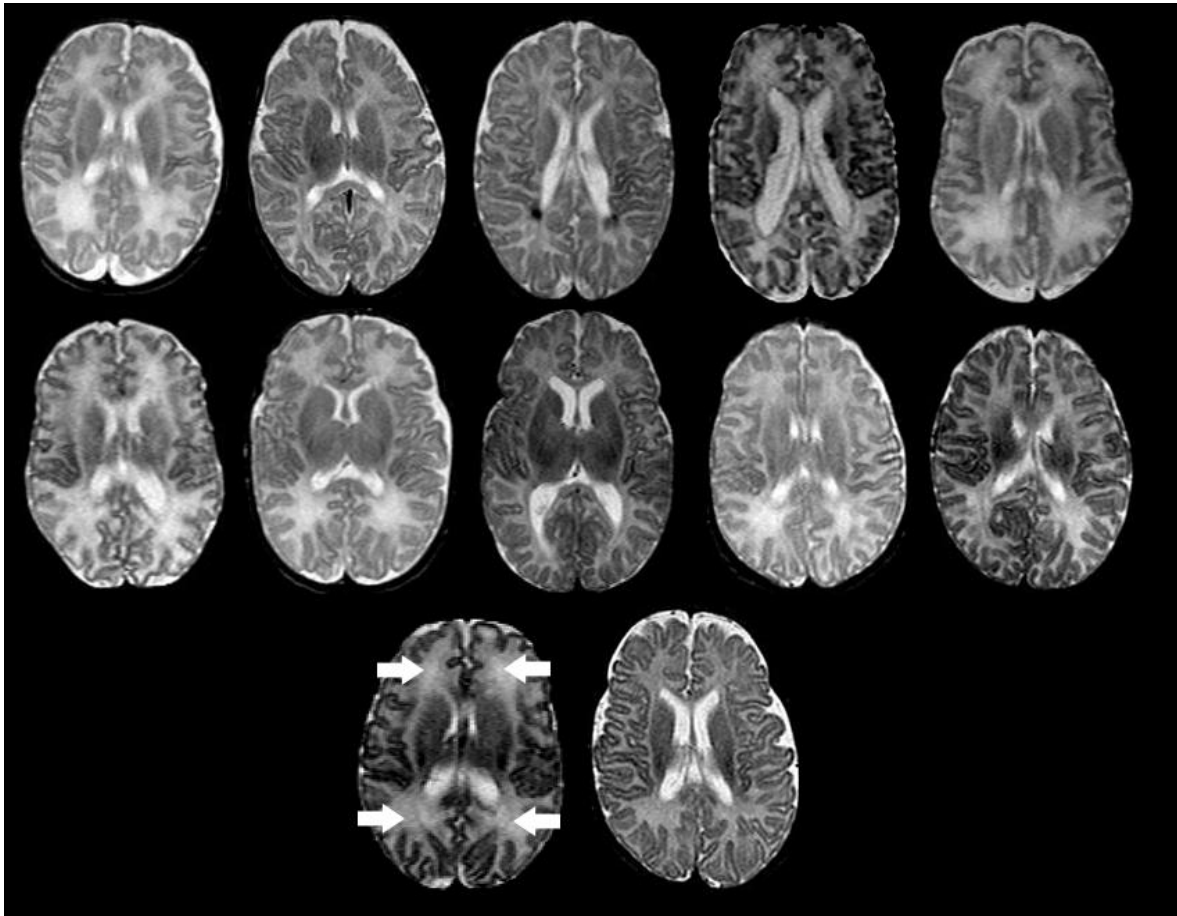
Para conocer si los valores de intensidad eran distintos en los grupos formados, realizamos una ANOVA de medidas repetidas con “grupo” como factor entre y como factores dentro, la zona y el hemisferio. El factor “grupo” no tuvo efectos significativos ( $F(1, 23)=0.945$ ,  $p= 0.342$ ). No hubo diferencias entre hemisferios ( $F(1,23)= 0.341$ ,  $p= 0.568$ ), ni tampoco encontramos interacciones entre grupo y hemisferio o entre grupo y zona.

Hubo un efecto significativo del factor “zona” ( $F(1,23)= 41.031, p=0.001$ ). Los valores de intensidad en las zonas occipitales resultaron mayores que los valores en las regiones frontales. En las figuras 43 y 44 se muestran imágenes de pacientes de los dos grupos.



**Figura 43.** Imágenes de RM de niños del grupo AP. Se muestran cortes axiales en TW2 a nivel de los ventrículos laterales que muestran hiperintensidades en la sustancia blanca. Las flechas indican los sitios de daño en un caso.





**Figura 44.** Imágenes de RM de niños del grupo BP. Se muestran cortes axiales en TW2 a nivel de los ventrículos laterales que muestran hiperintensidades en la sustancia blanca. Las flechas indican los sitios de daño en un caso.

## 8.2 ANALISIS DE DATOS Y RESULTADOS EXPERIMENTO 2

La hipótesis de este estudio es que la actividad electrofisiológica en respuesta a estímulos auditivos, en los lactantes, medida a las 46 semanas de gestación, tendría diferencias significativas entre los grupos BP y AP. Por lo tanto, es posible desarrollar un método estadístico que haga uso de la actividad eléctrica inducida para construir un clasificador que determine a cuál de los dos grupos pertenecerá un sujeto nuevo.

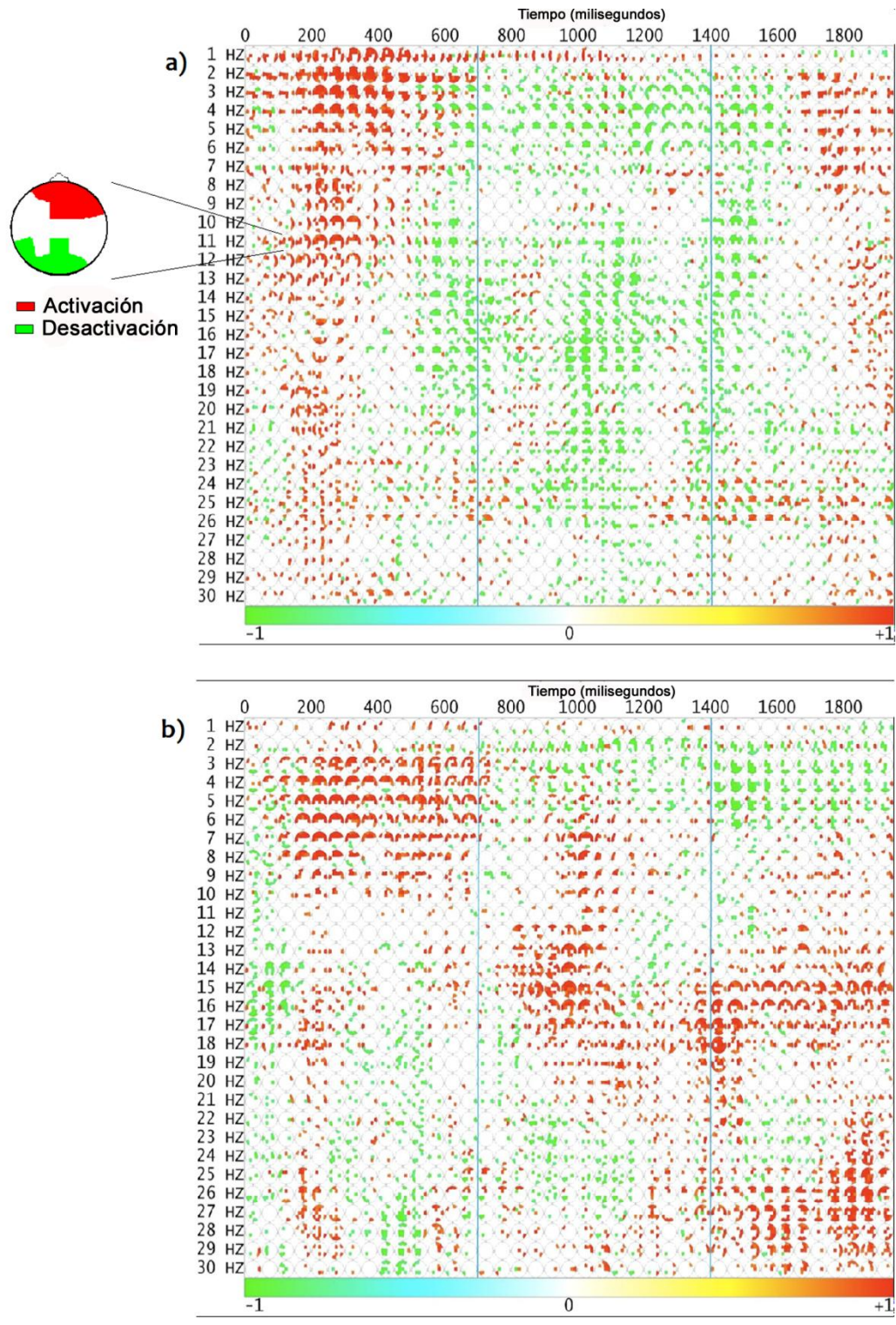
El problema de construir una regla de clasificación basada en datos de EEG es que esos datos poseen muy alta dimensionalidad. Por lo tanto, nuestro primer propósito fue encontrar un pequeño grupo de variables descriptivas adecuadas que permitiesen la construcción de un clasificador con las siguientes características: Primero, las variables debían ser susceptibles de tener una interpretación neurofisiológica. Luego, debían separar apropiadamente al grupo AP del grupo BP, esto es, estos grupos debían formar *clusters* bien separados en el espacio comprendido por las variables propuestas. Tercero, deben poseer un buen poder predictivo, esto es, deben ser capaces de predecir si un lactante pertenecerá al grupo AP o al grupo BP basándonos en los valores de las variables. Como base para la construcción de estas variables descriptivas, la propuesta es usar los cambios en la potencia inducida por eventos (PIE) en el tiempo y en la frecuencia con respecto a los valores pre-estímulo. El uso de la potencia inducida está justificado por el hecho de que su evolución durante los primeros meses de vida ha sido correlacionado con el desarrollo neurológico en lactantes con daño perinatal asociado con LPV (Harmony et al., 2009). En términos generales, la construcción de las variables descriptivas propuestas y la función de clasificación para separar los grupos AP y BP involucra cinco pasos principales, los cuales describiremos a continuación.

### *Descomposición de la señal tiempo-frecuencia del EEG.*

El análisis de la PIE se llevó a cabo en un intervalo temporal de 2800 msecs (700 msecs de periodo pre-estímulo, y 2100 msecs correspondientes al periodo de análisis de los tres estímulos de una serie), para cada sujeto, para cada condición experimental. Las cuantificaciones de PIE están basadas en la descomposición tiempo-frecuencia de la señal de EEG. Más específicamente, considerando el espacio definido por la latencia con respecto al inicio del estímulo ( $t$ ), la frecuencia ( $f$ ) y la localización de los electrodos ( $e$ ). Dicho espacio será considerado como espacio tiempo-frecuencia-topografía (TFT) (Marroquín et al., 2004), y un punto ( $t$ ,  $f$ ,  $e$ ) perteneciente al espacio TFT es considerado un voxel ( $v$ ). Cada voxel es definido para cada punto del tiempo (una muestra se toma cada 5 msecs), para cada frecuencia (desde 1 hasta 30 Hz) y para cada electrodo de registro.

### *Cálculo de las activaciones y desactivaciones significativas a partir de la descomposición TFT*

En el siguiente paso, para cada tipo de estímulo (sílabas o tonos), y para cada repetición de la presentación de estímulos, se determinaron los voxeles en el espacio TFT para los cuales la potencia del EEG es significativamente diferente (con un nivel de significancia de 0.01), a partir de la potencia promedio en el segmento pre-estímulo. Si la potencia es significativamente mayor, ese voxel se considera una activación (A), y si es menor, se considera una desactivación (D). Las figuras 45 a y 45 b muestran los diagramas TFT para las diferencias significativas de los grupos AP y BP.



**Figura 45.** En a) se muestran los mapas TFT para el grupo AP, y en b) se muestran los mapas TFT para el grupo BP.

El grupo AP muestra una activación significativa en la condición de sílabas en respuesta al primer estímulo de la serie (en las frecuencias de 1 a 5 Hz, de 300 a 500 msecs, y de 7 a 13 Hz en el intervalo entre 200 y 400 msecs). En cuanto al tercer estímulo, se observan activaciones dispersas de los 19 a los 30 Hz entre 250 y 400 msecs y de los 2 a los 7 Hz en latencias entre 300 y 500 msecs después del tercer estímulo. Sin embargo, en el segundo estímulo, en el grupo AP encontramos desactivaciones significativas de los 3 a los 7 Hz (100 a 700 msecs), de los 11 a los 19 Hz (de 0 a 100 msecs y de 300 a 500 msecs), y desde los 22 a los 25 Hz en latencias que van de los 15<sup>o</sup> a los 450 msecs (medidas a partir del segundo estímulo). Las desactivaciones son también observadas en respuesta al tercer estímulo en un rango de 3 a 19 Hz en latencias de los 0 a los 200 msecs después del inicio del tercer estímulo.

En contraste, en el grupo BP predominaron las activaciones para el segundo y el tercer estímulo, con desactivaciones sólo para las frecuencias de 1 a 4 Hz en respuesta al segundo y tercer estímulo.

*Cálculo de las variables descriptivas adecuadas a partir de las activaciones significativas y las desactivaciones en el espacio TFT.*

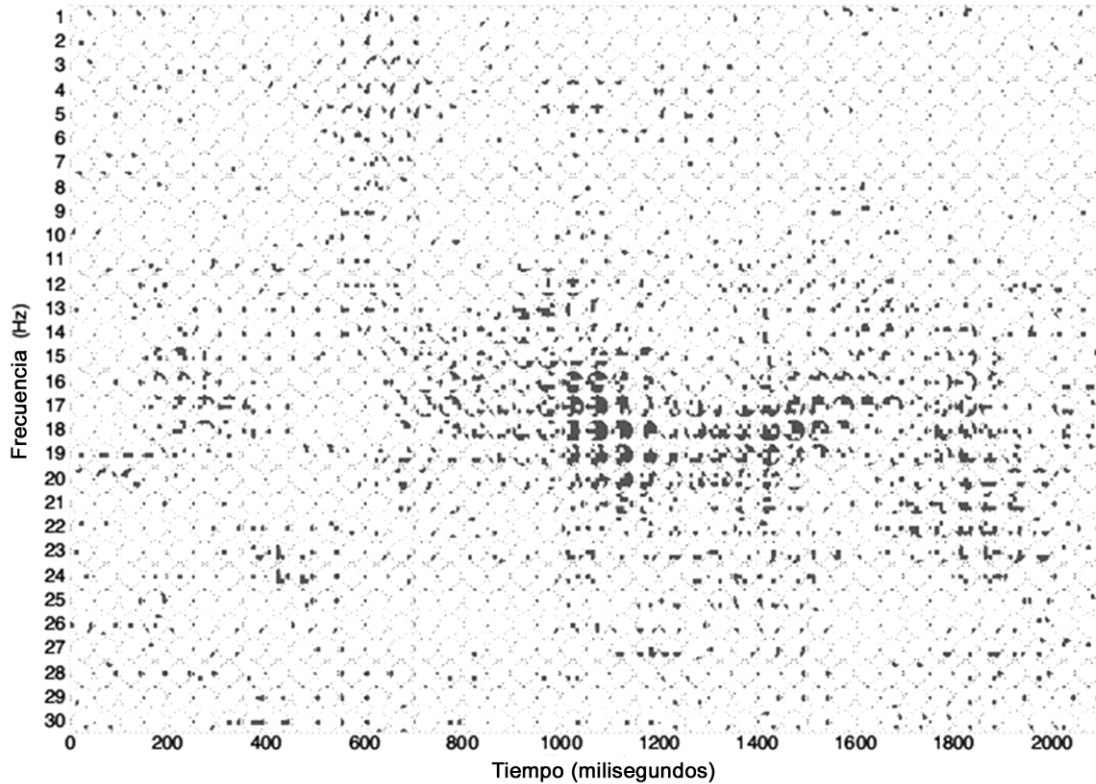
El tercer paso es encontrar subconjuntos de voxels en el espacio TFT de modo que el número promedio de activaciones o desactivaciones en cada subconjunto sea significativamente diferente entre los grupos AP y BP. Estos números promedios pueden ser usados como las variables propuestas resumidas, y cada una de ellas está asociada con un subconjunto específico de voxeles. Nuestra propuesta es definir estos subconjuntos basándonos en su estado de activación (por ejemplo, A o D), y el tipo de estímulo (S o T), calculando la diferencia en la activación total promedio entre los grupos AP y BP para cada combinación de estado y estímulo (por ejemplo, AS, AT, DS o DT). Más específicamente, para cada estado de activación, para cada tipo de estímulo y para cada voxel (t, f, e), se

calculó el número promedio de activaciones por grupo (NPAG), y el número promedio de desactivaciones por grupo (NPDG) para los grupos AP y BP. Para cada grupo, estas cantidades fueron obtenidas a través de cálculo de los promedios de activaciones o desactivaciones a lo largo de todos los ensayos registrados para el grupo. Después de esto, para cada tipo de estímulo, se determinó cuáles voxeles presentaron una diferencia estadísticamente significativa en los valores de NPAG y NPDG entre los grupos AP y BP. Dependiendo del signo de la diferencia, cada voxel fue asignado a un subconjunto (o a ninguno, si la diferencia no es significativa), el cual es etiquetado para denotar el estado de activación, el tipo de estímulo y el signo. El signo es positivo (+), si los valores de NPAG o NPDG son mayores en el grupo AP, y es negativo (-) si los valores NPAG o NPDG son mayores en el grupo BP.

De esta manera, se obtuvieron ocho posibles subconjuntos de voxeles etiquetados como AS+, AS-, AT+, AT-, DS+, y DT-. Para cada uno de estos subconjuntos, una variable resumida y es definida como la activación promedio (o desactivación) del subconjunto correspondiente, así como de las repeticiones de la presentación del estímulo. Por ejemplo, el valor de la variable  $y(AS+)$  para un sujeto dado es obtenido promediando el número de activaciones significativas que ocurren en todos los voxeles que pertenecen al subconjunto AS+, el cual es el mismo para todos los sujetos, para todas las repeticiones de la presentación del estímulo "sílabas". Esos subconjuntos son llamados máscaras de extracción robusta de características.

Como un ejemplo, consideremos la máscara robusta ( $M^*$ ) correspondiente a la etiqueta AS-, como se muestra en la figura 46. Esta figura muestra un diagrama TFT (Marroquin et al., 2004), en la cual, para cada punto del tiempo y para cada electrodo, aparece un diagrama de una cabeza vista desde arriba; los píxeles cerca de cada electrodo están en color si corresponden a un voxel que pertenece a la máscara, y si están en blanco, es que no es así. Hay que notar que se grafica

un diagrama para cada 50 msecs por razones de visibilidad, y que cada diagrama representa entonces diez muestras.



**Figura 46.** Máscara robusta ( $M^*$ ) correspondiente a la etiqueta AS-.

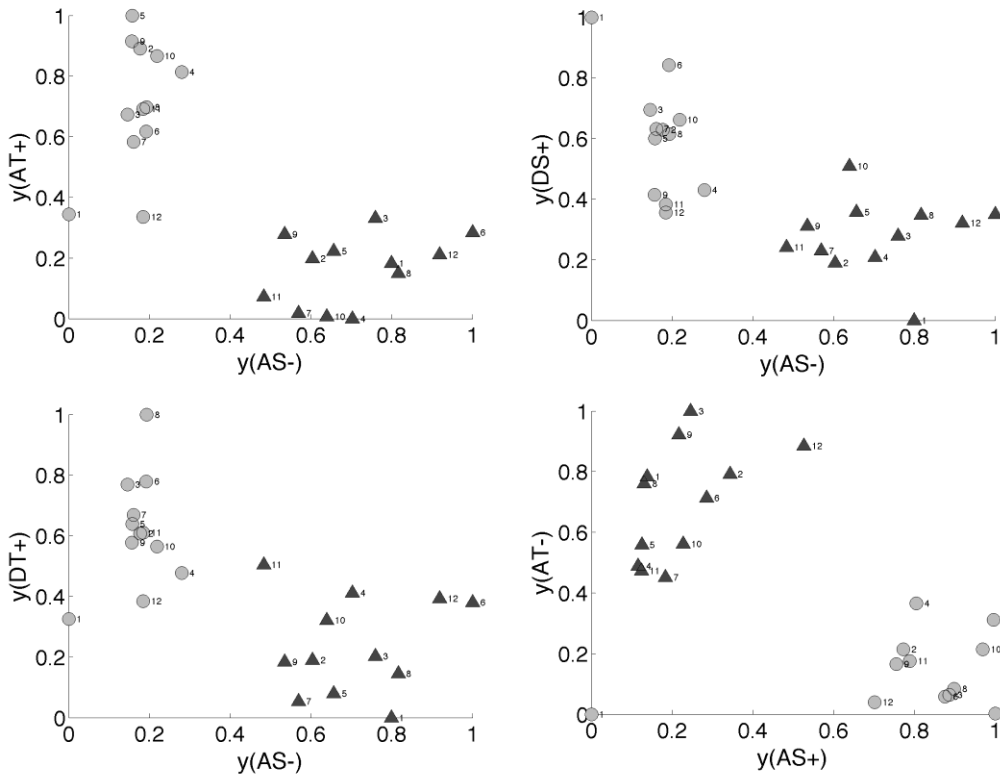
Es importante hacer notar que el propósito de este análisis fue encontrar un conjunto de variables descriptivas que fuesen apropiadas para la construcción de un clasificador más que probar una hipótesis estadística acerca de la existencia de diferencias significativas de potencia eléctrica, así que no realizamos un procedimiento de corrección de comparaciones múltiples (como por ejemplo, el método de tasa de detección falsa) en el cálculo de las activaciones y desactivaciones significativas. De hecho, se realizaron varios experimentos para evaluar el efecto de la selección del nivel de significancia en el rendimiento del clasificador, y se encontró que el uso de valores  $\alpha$  menores a 0.01 resulta en una menor proporción de la tasa de clasificaciones correctas.



### *Capacidad de separación de las variables propuestas*

La evaluación cualitativa de la capacidad de separación de las variables propuestas se ilustra por medio de gráficas de dispersión, como se muestra en la figura 50. Los sujetos pertenecientes a los grupos AP y BP forman dos conglomerados bien separados en el espacio de dos dimensiones comprendido por cualquier par de las variables propuestas. La capacidad de discriminación de las variables propuestas se cuantifica mediante un análisis discriminante lineal (ADL); (Izenman, 2008). El ADL procede en dos etapas. En la primera, se usa un conjunto de datos de entrenamiento para calcular la regla de clasificación lineal. En la segunda, el clasificador de entrenamiento se usa para predecir a qué grupo pertenece un sujeto nuevo. La etapa de entrenamiento es también llamada etapa de discriminación porque el objetivo es calcular un clasificador que separe adecuadamente el conjunto de datos de entrenamiento en dos grupos bien definidos. El desempeño de la discriminación es medido en términos de tasa de error empírico (Guyon, 2003). La etapa de prueba también es una etapa de predicción. El desempeño de la predicción es comúnmente cuantificado por medio de una validación "Leave-one-out cross-validation) cuando el número de los datos es pequeño (Schölkopf and Smola, 2002).





**Figura 47.** Se muestran pares de variables que separan claramente a los dos grupos estudiados. En círculos, el grupo AP, y en triángulos, el grupo BP.

Los porcentajes de error empírico obtenidos de la regla de clasificación lineal (Rueda, 2004) se muestran en el cuadro 6. Las entradas en la diagonal corresponden a los clasificadores que usaron una sola variable. Las entradas que no están en la diagonal corresponden a los errores de clasificación obtenidos con pares de variables. Las variables  $y(AS-)$  y la  $y(AT-)$  lograron una separación perfecta (100%), así como los pares que incluían a la variable  $y(AS-)$ , excepto el par  $y(AS-)$  con la variable  $y(DS-)$ . Los pares que contenían a la variable  $y(AT-)$ , también lograron una separación perfecta de los grupos, excepto el par formados por  $y(AT-)$  y  $y(DS-)$  y el par formado por  $y(AT-)$   $y(DT-)$ .

Para cuantificar la importancia de la información topográfica en el desempeño del clasificador, mostramos en la parte inferior del cuadro 6 los errores obtenidos cuando la información topográfica fue colapsada (por ejemplo, cuando las variables descriptivas fueron calculadas usando el total de diferencias en activación o desactivación para cada pixel (t, f), pero habiendo promediado la información de todos los electrodos. El desempeño del clasificador disminuyó cuando la información topográfica se colapsó. Por lo tanto, incluir la información de topografía en el clasificador es importante para lograr un desempeño adecuado.

**Cuadro 6.** En la mitad superior se muestra la tasa de error empírico (%) para los clasificadores lineales basados en los pares de variables correspondientes. Las entradas diagonales corresponden a clasificadores de una sola variable. Abajo: Errores empíricos obtenidos con la información topográfica colapsada

	<b>AS+</b>	<b>AS-</b>	<b>DS+</b>	<b>DS-</b>	<b>AT+</b>	<b>AT-</b>	<b>DT+</b>	<b>DT-</b>
<b>AS+</b>	8.01	0	8.01	3.84	3.85	0	8.01	3.85
<b>AS-</b>	-	0	0	4.16	0	0	0	0
<b>DS+</b>	-	-	3.85	3.84	3.85	0	3.85	3.85
<b>DS-</b>	-	-	-	8.01	3.85	4.17	8.01	8.01
<b>AT+</b>	-	-	-	-	11.54	0	11.53	3.85
<b>AT-</b>	-	-	-	-	-	0	0	4.17
<b>DT+</b>	-	-	-	-	-	-	15.71	3.85
<b>DT-</b>	-	-	-	-	-	-	-	11.86
<b>AS+</b>	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>AS-</b>	-	30.1	31.1	13.8	100	19.87	15.71	100
<b>DS+</b>	-	-	27.9	23.35	100	19.87	15.71	100
<b>DS-</b>	-	-	-	20.19	100	21.9	8	100
<b>AT+</b>	-	-	-	-	100	100	100	100
<b>AT-</b>	-	-	-	-	-	37.5	16.5	100
<b>DT+</b>	-	-	-	-	-	-	13.4	100
<b>DT-</b>	-	-	-	-	-	-	-	100

### *Poder predictivo de las variables propuestas*

Después de la etapa predictiva, queda la pregunta de qué tan bien el procedimiento puede separar poblaciones nuevas que difieran de aquellas usadas para definir las variables  $y$ . Para responder a esta pregunta, se puede realizar otra vez un procedimiento “Leave-one-out cross-validation” (en este caso, sacando un sujeto cada vez), y después realizar el análisis completo descrito anteriormente, pero en este caso, para una población de  $n-1$  sujetos. Una vez que este procedimiento está terminado, el clasificador lineal óptimo puede ser usado como anteriormente se explicó, para clasificar al sujeto que había sido excluido. Este procedimiento se llevó a cabo todas las posibles combinaciones de variables y encontramos que la combinación óptima de variables es la formada por  $\{y(AS-), y(DT-), y(DT+)\}$ , con las cuales se obtiene una clasificación del 80%. Entonces, se espera que usando este procedimiento, la tasa de clasificación correcta para sujetos nuevos sea del 80%. Por supuesto, necesitaríamos una población mayor de prueba para construir un clasificador que alcance mayores niveles de significancia estadística, como la que se requiere en la clínica.

## 9. DISCUSIÓN EXPERIMENTO 2

Los métodos estadísticos robustos que se aplicaron en este trabajo (específicamente, el uso del método “leave-one-out”), sugieren que, con los datos de los que disponemos (25 sujetos), la probabilidad de clasificar correctamente a un sujeto nuevo será del 80%. La idea detrás del método propuesto es la hipótesis de que la actividad eléctrica inducida por estímulos auditivos medida en el grupo BP es significativamente diferente de la actividad del grupo AP.

Los resultados muestran que las variables propuestas son capaces de discriminar adecuadamente entre los grupos, como se muestra en la figura 47. Además, con sólo tres de las variables es posible predecir la pertenencia al grupo AP o BP con gran precisión.

Una de las variables que mejor discriminan entre los dos grupos fue la de  $y(AS^-)$ , la cual indica una mayor activación en respuesta a las sílabas en el grupo BP, en comparación con el grupo AP. Es muy interesante que las respuestas electrofisiológicas ante los estímulos repetidos, incluyendo la segunda sílaba y el tercer tono, son las respuestas que presentaron la mayor diferencia entre los grupos y las más útiles para clasificar los grupos. Las máscaras que corresponden a la variable  $y(AS^-)$  muestran una gran diferencia estadística en el segmento que corresponde al segundo estímulo de la serie de sílabas, como se muestra en la figura 46. Entonces, el patrón de respuestas de los lactantes del grupo AP presentó una mayor activación ante el primer estímulo de la serie y una disminución de la actividad ante el segundo y tercer estímulos.

Se sabe que, en adultos sanos, la presentación de series de tonos induce una respuesta electrofisiológica mayor ante el primer estímulo y de menor amplitud ante los estímulos subsiguientes (Näätänen, 1992; Sable et al., 2004). En lactantes normales, la amplitud de los PREs ante una serie de sílabas disminuye en amplitud gradualmente, empezando con el segundo estímulo (Dehaene-

Lambertz, 1994). Estas disminuciones en la amplitud de los PREs pueden considerarse como habituación (Hernández-Peón et al., 1956; Sable et al. 2004). La habituación ante un estímulo repetido se ha establecido en estudios perceptuales, y se considera una forma básica de aprendizaje no asociativo (Rankin et al., 2009). Mantysalo y Näätänen (1987), explican las disminuciones de la amplitud de los PREs ante series de estímulos repetidos como el efecto de una traza de memoria sensorial. La memoria sensorial es la habilidad de extraer información del ambiente como resultado de la experiencia (Gibson, 1969). Los lactantes que están en las primeras etapas de la adquisición del lenguaje deben aprender que los sonidos del lenguaje similares en su ambiente auditivo forman una categoría fonética, y que un nuevo sonido lingüístico forma parte de otra categoría fonética. Se ha argumentado que el procesamiento de estímulos auditivos del lenguaje en los lactantes lleva a la formación de memorias de largo plazo, las cuales configurarán las categorías fonéticas que son cruciales para el desarrollo adecuado de lenguaje (Kuhl et al., 1992, 2006).

En el grupo BP, el patrón de respuesta es diferente del encontrado en el grupo AP (Figura X). La respuesta del grupo BP ante las sílabas y tonos presentó la tendencia a mostrar activaciones a lo largo de los tres estímulos de la serie (figura Xx), mientras que el grupo AP muestra menos regiones de incremento de actividad y mayores zonas de disminuciones de actividad en respuesta al segundo y tercer estímulo de las series (figura X). Es posible que la actividad inducida por eventos registrada en el grupo BP refleje una alteración en la formación de la representación auditiva. Mientras que el grupo AP muestra un incremento en la potencia del EEG en respuesta al primer estímulo de la serie y una disminución en la potencia en el segundo y tercer estímulo, el grupo BP no muestra este patrón. Aparentemente, en el grupo BP, una falla en la memoria sensorial ocasiona que un estímulo repetido sea procesado como un estímulo nuevo, y entonces, el proceso de habituación no es disparado.

Es posible que la falla de los lactantes del grupo BP para formar trazas de memoria adecuadas lleve a un retraso en la formación de las categorías fonéticas de su lengua. La generación de categorías fonéticas tendría lugar en los primeros meses de vida, y se sabe que los lactantes que no las hayan formado antes del primer año de vida, presentan menores puntajes en pruebas de lenguaje que los lactantes que sí las han formado (Rivera-Gaxiola et al., 2005). Entonces, los lactantes en el grupo BP pueden presentar un problema en la generación de representaciones de memoria auditivas, lo cual puede interferir en la formación de categorías fonéticas. Al final, todo lo anterior resultará en que los lactantes tendrán bajos puntajes en su desarrollo de lenguaje.

Es importante notar que en este estudio utilizamos series de tres estímulos, y que en el análisis se tomó en cuenta el orden de cada respuesta eléctrica. Nuestras observaciones sugieren, además, que no sólo los estímulos de lenguaje son capaces de producir respuestas eléctricas que permitan diferenciar entre los grupos, pues las respuestas relacionadas con los tonos también lograron el mismo efecto. Esto puede deberse a que lo que estamos registrando en los lactantes refleja una deficiencia general en el procesamiento de la señal auditiva, o incluso un problema global en la memoria sensorial. Como un ejemplo, podemos mencionar el trabajo de Gonzalez-Frankenberger et al. (2009). En dicho trabajo, los autores mostraron que los lactantes sanos de entre 42 y 50 semanas postconcepcionales presentan habituación ante flashes de luz, según lo registrado en sus potenciales evocados visuales, mientras que en lactantes con la misma edad (42 y 50 semanas) postconcepcional con PVL, no la presentan. En consecuencia, los lactantes con LPV pueden presentar un déficit global en la memoria sensorial, debido a su falla en el proceso de habituación.

La mayoría de los lactantes que participaron en esta parte del estudio, en ambos grupos, presentaron LPV, con similares niveles de gravedad de la lesión. Sin embargo, algunos de ellos presentaron puntajes de lenguaje más bajos. Esto podría explicarse a través de los recientes hallazgos neuropatológicos y de

resonancia magnética que muestran que la LPV implica cambios patológicos en varias estructuras cerebrales que están relacionadas con el lenguaje, como el tálamo. También se han observado reducciones en la densidad de las neuronas en las capas I, II y V de la corteza, lo cual indica que estos cambios patológicos pueden estar asociados con los problemas de lenguaje en los sobrevivientes a largo plazo (Andiman et al., 2010). Sin embargo, no todos los niños con antecedentes de LPV y prematuridad presentan las mismas secuelas neuropatológicas; sólo del 25 al 50% de los niños en edad escolar con dichos antecedentes manifiestan trastornos cognitivos (Feldman et al., 1992; Miller et al., 2005). Estas diferencias tal vez podrían explicar por qué no todos los niños de la muestra en este estudio presentaron desempeños similares en pruebas de lenguaje, a pesar de que todos tenían LPV.

Sin embargo, es importante considerar que el hecho de que un niño tenga un diagnóstico de LPV, o incluso que presente bajos puntajes de lenguaje, no implica que el niño desarrolle un trastorno de lenguaje. En este estudio utilizamos los inventarios del desarrollo de habilidades comunicativas (IDHC) McArthur para evaluar el desarrollo de lenguaje. Los IDHC McArthur se consideran reportes paternos, y algunos autores han recomendado tener precaución al usar este tipo de inventarios como una herramienta diagnóstica para evaluar deficiencias de lenguaje a edades tempranas. Feldman et al. (2000) han criticado el uso de los IDHC McArthur, pues consideran que sus resultados presentan mucha variabilidad, poca estabilidad y tiene insuficiente habilidad para predecir retrasos de lenguaje. Fenson et al. (2000), los autores del inventario McArthur, respondieron a estas críticas argumentando que esas características del IDHC son reflejo de auténticas variaciones individuales en el desarrollo de lenguaje temprano, más que un problema de medición deficiente del IDHC. A pesar de sus limitaciones, los inventarios McArthur están en uso tanto en la clínica como en investigación y han probado ser indicadores confiables del desarrollo del lenguaje de niños pequeños (Thal et al., 2000; Fenson et al., 2000; Marchman and Martínez-Sussmann, 2002; Foster-Cohen et al. 2007).

Por lo tanto, aún es necesario diseñar nuevas maneras de detectar secuelas cognitivas en lactantes con riesgo de daño cerebral. Los resultados obtenidos en este estudio apoyan la hipótesis de que un procesamiento deficiente de sonidos espectralmente complejos en serie a una edad temprana está relacionado con el desarrollo de lenguaje en niños pequeños.



## 10. CONCLUSIONES

El presente estudio muestra, por una parte, que una patología común y subdiagnosticada en los prematuros, como es el caso de la leucomalacia periventricular, se asocia con PREs de percepción y discriminación fonémica y auditiva de características diferentes a los obtenidos en sujetos sanos. Los componentes positivos de discriminación encontrados en algunas poblaciones de lactantes, por tanto, podrían estar relacionados con un daño a la sustancia blanca cerebral o con una inadecuada maduración de la corteza. De hecho, sugiere que el análisis de potencia inducida de la actividad del EEG producida por estímulos auditivos complejos a las 46 semanas de edad postconcepcional puede utilizarse para predecir futuros retrasos de lenguaje en lactantes afectados por LPV.

A pesar de que las técnicas estadísticas usadas en este trabajo son complejas, la implementación práctica de la propuesta es sencilla. La única parte que consume tiempo es el registro de las señales de EEG. Por tanto, si los resultados de este trabajo se confirman estudiando poblaciones mayores, la técnica sugerida podría emplearse en la clínica y en investigaciones para determinar la pertenencia al grupo BP a los 14 meses con base en los registros de EEG realizados a las 46 semanas PC. La detección temprana de bajos puntajes de lenguaje podría permitir diseñar intervenciones para lactantes afectados con LPV que estén en riesgo de desarrollar problemas de lenguaje en el futuro.

### *PERSPECTIVAS*

Tomando en cuenta los resultados de este estudio, podría empezar a considerarse la construcción de una terapia de lenguaje para lactantes que presenten anomalías en los PREs en respuesta a estímulos fonéticos, con el fin de prevenir un retraso en la adquisición del lenguaje que podría llevarlos directamente a un trastorno de lenguaje.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Acevedo, M.A. (1993). Development of Spanish consonants. *Journal of Childhood Communication Disorders*, 15, 9-15.
2. Alho, K., Sainio, K., Sajaniemi, N., Reinikainen, K. y Näätänen, R. (1990). Event-related brain potentials of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77, 151-155.
3. Alho, K., Tervaniemi, M., Huotilainen, M., Lavikainen, J., Tiitinen, H., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J. y Näätänen, R. (1991). Processing of complex sounds in the human auditory cortex as revealed by magnetic brain responses. *Psychophysiology*, 33, 369-375.
4. Alho K, Woods DL, Algazi A, Näätänen R. (1992). Intermodal selective attention. II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82, 356-368.
5. Altman, D., Powers, W., Perlman, J., Herscovitch, P., Volpe, S. y Volpe, J. (1998). Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infant is lower than in adults. *Annals of Neurology*, 24, 218-226.
6. Aynes, R., Folkhert, R., Keefe, R., Sung, I., Swzeda, L., Rosenberg, P., Volpe, J. y Kinney, H. (2003). Nitrosative and Oxidative Injury to Premyelinating Oligodendrocytes in Periventricular Leukomalacia. *Journal of Neuropathology y Experimental Neurology*, 62, 441-450.
7. Back, S. A., Luo, N. L. Borenstein, N. S., Levine, J. M., Volpe, J. J. y Kinney, H. C. (2001). Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury, *Journal of Neuroscience*, 21, 1302- 1312.
8. Back, S., Gan, X., Li, Y., Rosenberg, P. y Volpe, J. (1998) Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *Journal of Neuroscience*, 18, 6241-6253
9. Baker, L. L., Stevenson, D. K. y Enzmann, D. R. (1988). End-stage periventricular leukomalacia: MR evaluation. *Radiology*, 168, 809-815.
10. Bejar, R., Vaucher, Y., Bernischke, K., Berry, C. (1992). Postnatal white matter necrosis in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 12, 3-8.
11. Best, C. T., McRoberts, G. W. y Sithole, N. M. (1988). Examination of the perceptual reorganization for speech contrasts: Zulu click discrimination by English-speaking adults and infants. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 3, 345-360.

12. Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Springer, J. A., Kaufman, J. N y Possing, E. T. (2000). Human Temporal Lobe Activation by Speech and Nonspeech Sounds. *Cerebral Cortex*, 10, 512-528.
13. Blair, R. C y Karniski, W. (1994). Distribution-free statistical analyses of surface and volumetric maps. En: R.W. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E. R. John, y M. Huerta (Eds.) *Functional Neuroimaging* Academic Press, New York. Pp. 19-28.
14. Borch, K. y Greisen, G. (1998) Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatric Research*, 41, 28–33.
15. Braverman, L. E, Utiger R. D. (eds). (2005). Werner and Ingbar.'s The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 9th. Ed. New York: Lippincott Williams y Wilkins.
16. Brody, B. A., Kinney, H. C. Kloman, A.S. y Gilles, F.H. (1987). Sequence of central nervous system myelination in human infancy: I. An autopsy study of myelination. *Journal of Neuropathology: Experimental Neurology*, 46, 283–301.
17. Buonocore, G., Perrone, S., Longini, M., Terzuoli, L. y Bracci, R. (2000). Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatric Research*, 47, 221-224.
18. Camman R. (1990). Is There a Mismatch Negativity (MMN) in the Visual Modality? *Behavioral Brain Science*, 13, 234-235.
19. Ceponiene, R., Alku, P., Westerfield, M., Torki, M. y Townsend, L. (2005). ERP differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults. *Psychophysiology*, 42, 391-406.
20. Ceponiene, R., Kushnerenko, E., Fellman, V., Renlund, M., Suominen, K., y Näätänen, R. (2002). Event-related potential features indexing central auditory discrimination by newborns. *Cognitive Brain Research*, 13, 101-113.
21. Cheour, M., Alho, K., Sainio, K., Rinne, T., Reinikainen, K., Pohjavouri, M., Renlund, M., Aaltonen, O., Eerola, O. y Näätänen, R. (1996). The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain. *Psychophysiology*, 33, 478-481.
22. Cheour, M., Ceponiene, R., Lehtokoski, A., Luuk, A., Alho, K. y Näätänen, R. (1998). Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nature Neuroscience*, 1, 351-353.
23. Cheour, M., Leppänen, P. H. y Kraus, N. (2000). Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clinical Neurophysiology*, 111, 4-16.
24. Chomsky, N. (1991). Linguistics and cognitive science: problems and mysteries. En: A Kasher (Ed). *The Chomskyan Turn*. Cambridge, MA: Blackwell.
25. Coles, M. G. H. y Rugg, M. D. (1995). Event- related brain potentials: an introduction. En: M.G.H. Coles y M.D. Rugg, (Eds.) *Electrophysiology of Mind. Event-Related Potentials and Cognition* (pp. 2- 26). Oxford Psychology Series. Oxford University Press.

26. Counsell, S., Allsop, J., Harrison M., et al. (2003). Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*, 112, 1–7.
27. Csépe, V., Karmos, G. y Molnár, M. (1987). Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat: animal model of mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 571-578.
28. Csépe, V., Karmos, G. y Molnár, M. (1989). Subcortical evoked potential correlates of early information processing: mismatch negativity in cats. En: Basar E. y Bullock, T. H., (Eds). *Spring series in brain dynamics 2*, Berlin: Springer-Verlag. Pp 279-289.
29. Dale, P. S. *Desarrollo del lenguaje. Un enfoque psicolingüístico*. Ed. Trillas. México, 1980. Pp. 258.
30. Dehaene-Lambertz, G. y Baillet, S. (1998). A phonological representation in the infant brain. *NeuroReport*, 9, 1885-1888.
31. Dehaene-Lambertz, G. y Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, 370, 292-295.
32. Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S. y Hertz-Pannier, L. (2002). Functional Neuroimaging of Speech Perception in Infants. *Science*, 298, 2013-2015.
33. Dehaene-Lambertz y Pena, M. (2001). Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *NeuroReport*, 12, 3155-3158.
34. DeRegnier, R. A., Georgieff, M. K., Nelson, C. A. (1997). Visual event-related potentials in 4-month old infants at risk for neurodevelopmental impairments. *Developmental Psychobiology*, 30, 11-28.
35. de Villers-Sidani, E., Chang, E. F., Bao, S. y Merzenich, M. (2007). Critical Period for Spectral Tuning Defined in the Primary Auditory Cortex (A1) in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, 27, 180-189.
36. Donkelaar, H., Lammens, M. y Hori, A. *Clinical Neuroembryology. Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System*. Springer Berlin Heidelberg New York. 2006. Pp. 536.
37. Doyle, L.W. Victorian Infant Collaborative Study Group (2001). Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks gestation, refining the prognosis. *Pediatrics* 108, 134–141.
38. Dubois, J., Hertz-Pannier., L., Dehaene-Lambertz, G., Cointepas, Y. y Le Bihan, D. (2006). Assessment of the early organization and maturation of infants cerebral white matter fiber bundles : A feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *NeuroImage*, 30, 1121-1132.
39. Eilers, R. E. y Minifie, F. D. (1975). Fricative discrimination in early infancy. *Journal of Speech and Hearing Research*, 18, 158-167.
40. Eimas, P. D. (1975). Auditory and phonetic coding of the cues for speech: discrimination of the /r-l/ distinction by young infants. *Perception Psychophysiology*, 18, 341–347.

41. Eimas, P.D., Siqueland, E.R., Jusczyk, P.W. y Vigorito, J. (1971). Speech perception in infants. *Science*, 171, 303-306.
42. Fedrizzi, E., Inverno, M., Bruzzone, M. G., Botteon, G., Saletti, V. y Farinotti, M. (1996). MRI features of cerebral lesions and cognitive functions in preterm spastic diplegic children. *Pediatric Neurology*, 15, 207-212.
43. Feldman, H. M., Evans, J. L., Brown, R. E. y Wareham, N. L. (1992). Early language and communicative abilities of children with periventricular leukomalacia. *American Journal on Mental Retardation*, 97, 222-234.
44. Fellenius, K., Ek, U. y Jacobson, L. (2001). Reading strategies in children with cerebral visual impairment caused by periventricular leukomalacia. *International Journal of Disability, Development y Education*, 48, 283-302.
45. Fellman, V., Kushnerenko, E., Mikkola, K., Ceponiene, R., Leipala, J. y Naatanen, R. (2004). Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: a possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatric Research*, 56, 291-297.
46. Fenson, L., Dale, P., Reznick, J. S., Thal, D., Bates, E., Hartung, J. P., Pethick, S. y Reilly, J. (1993). *Mac Arthur Communicative Development Inventories: User's Guide and Technical Manual*. San Diego: Singular Publishing Group, Inc.
47. Fernández-Bouzas, A., Harmony, T., Ricardo-Garcell, J., Santiago, E., Ávila, D., Belmont, H., Porras, E., Fernández, T. y Ortiz, J. J. (2005). Estudio de Imagen por resonancia magnética en niños con daño perinatal. 4º. *Congreso Internacional de Cerebro y Mente. Diagnóstico y Rehabilitación Neuropsicológica*. 27 de febrero al 2 de marzo de 2005. Acapulco, Guerrero, México.
48. Fischer, C., Morlet, D., Bouchet, P., Luaute, J., Jourdan, C. y Salford, F. (1999). Mismatch negativity and the late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1601-1610.
49. Folkerth, R. D. (2006). Periventricular Leukomalacia: Overview and Recent Findings. *Pediatric and Developmental Pathology*, 9, 3-13.
50. Galán, L., Biscay, R., Rodríguez, J.L., Pérez-Arévalo, M.C., Rodríguez, R. (1997). Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations or permutation tests. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 102, 240-247.
51. Giard, M. H., Perrin F., Pernier, J. y Bouchet P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: A topographic event-related study. *Psychophysiology*, 6, 627-639.
52. Giard, M. H., Perrin, F., Echallier, J. F., Thevenet, M., Froment, J. C. y Pernier, J. (1994). Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 92, 238-52.

53. Harmony, T. (1996) Factores que inciden en el desarrollo del sistema nervioso del niño. En: Corsi, C. M. (1996). *Aproximaciones a las neurociencias de la conducta*. México. Facultad de Psicología. Pp. 213-234.
54. Haynes, R., Folkerth R., Keefe, R., Sung, I., Swzeda, L., Rosenberg, P., Volpe, J. y Kinney, H. (2003). Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62, 441-450.
55. Haynes, R., Borenstein, N., Desilva, T., Folkhert, R., Liu, L., Volpe, J. y Kinney, H. (2005). Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *The Journal of Comparative Neurology*, 484, 156-167.
56. Huotilainen, M., Kujala, A., Hotakainen, M., Parkkonen, L., Taulu, S., Simola, J., Nenonen, J., Karjalainen, M. y Naatanen, R. (2005). Short-term memory functions of the human fetus recorded with magnetoencephalography. *Neuroreport*, 16, 81-84.
57. Huttenlocher, P.R. y Dabholkar, A.S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 387, 167-178.
58. Iai, M. y Takashima, S. (1999). Thalamocortical development of parvalbumin neurons in normal and periventricular leukomalacia brains. *Neuropediatrics*, 30, 14- 18.
59. Iida, K., Takashima, S. y Ueda, K. (1995) Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leukomalacia. *Pediatric Neurology* 13, 296–304.
60. Inder, T. E. y Volpe, J. J. (2000). Mechanisms of perinatal brain injury. *Seminars in Neonatology*, 5, 3-16.
61. Inder, T. E., Anderson, N. J., Spencer, C., Wells, S. J., Volpe, J. (2003). White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial ultrasound and MRI at term. *American Journal of Neuroradiology*, 24, 805-809.
62. Jackson-Maldonado, D., Thal, D., Marchman, V., Newton, T., Fenson, L. y Conboy, B. (2003). *User's Guide and Technical Manual Contents. MacArthur Inventarios*. Paul Brookes Publishing Co.
63. Jakobson, R. (1941/68). *Child Language, Aphasia, and Phonological Universals*. Mouton Publishing. Traducido por A.R. Keiler.
64. Jansson-Verkasalo, E., Ceponiene, R., Valkama, M., Vainionpää L., Laitakari, K., Alku, P., Suominen, K. y Näätänen, R. (2003). Deficient speech-sound processing as shown by the electrophysiologic brain mismatch negativity response, and naming ability in prematurely born children. *Neuroscience Letters*, 348, 5-8.
65. Javitt, D.C. Steinschneider, M., Schroeder, C.E., Vaughan Jr. H.G. y Arezzo, J.C. (1994). Intracortical mechanisms of mismatch negativity (MMN) generation. *Brain Research*, 667, 192-200.

66. Jennings, J.R., Cohen, M.J., Ruchkin, D.S. y Fridlund, A.J. (1987). Editorial policy on analyses of variance with repeated measures. *Psychophysiology*, 24, 474-478.
67. Kaas, J.H. y Hackett, T.A. (2000). Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97, 11793-11799.
68. Kane, N. M., Curry, S. H., Butler, S. R. y Gummings, B. H. (1993). Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet*, 341, 688.
69. Kane, N. M., Curry, S. H. y Rowlands, C. A. (1996). Event-related potentials: Neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Medicine*, 22, 39-46.
70. Kekoni, J., Hämäläinen, H., McCloud, V., Reinikainen, K. y Näätänen, R. (1996). Is the somatosensory N250 related to deviance discrimination or conscious target detection? *Electroencephalic clinical Neurophysiology*, 100, 115-125.
71. Kinsbourne, M. y Hiscock, M. (1977). Does cerebral dominance develop? En: Segalowitz, S. y Gruber, F. (Eds.), *Language development and neurological theory*. New York: Academic Press.
72. Korkman, M., Liikanen, A. y Fellman, V. (1996). Neuropsychological consequences of very low birth weight and asphyxia at term: Follow-up until school-age. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 18, 220- 233.
73. Kraus, N., McGee, T., Littman, T., Nicol, T. y King, C. (1994). Non-primary auditory thalamic representation of acoustic change. *Journal of Neurophysiology*, 72, 1270-1277.
74. Kuhl, P. (2004). Early language acquisition: Cracking the speech code. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 831-843.
75. Kuhl, P. K., Nelson, T., Coffey-Corina, S., Padden, D. M. y Conboy, B. (2004). Early brain and behavioral measures of native and non-native speech perception differentially predict later language development: the neural commitment hypothesis. *Society of Neuroscience Abstracts*. 15935.
76. Kuhl, P. K., Williams, K. A., Lacerda, F., Stevens, K. N. y Lindblom, B. (1992) Linguistic experiences alter phonetic perception in infants by 6 months of age. *Science*, 255, 606-608.
77. Kurtzberg, D., Hilpert, P. L., Kruezer, J. A. y Vaughan, H. G. (1984). Differential maturation of cortical auditory evoked potentials to speech sounds in normal fullterm and very low-birth weight infants. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 26, 466-475.
78. Kurtzberg Jr, D., Stone, C.L. y Vaughan Jr., H.G. (1986). Cortical responses to speech sounds in the infant. En: Cracco, R.Q., Bodis-Wolner, I. (Eds.), *Evoked Potentials*. Alan R. Liss, New York, pp 513-520.
79. Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Huotilainen, M. y Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *NeuroReport*, 13, 47-51.

80. Lecanuet, J. P., y Schaal, B. (1996). Fetal sensory competencies. *European Journal of Obstetric Gynecologie*, 68, 1-23.
81. Leppänen, P.H., Eklund, K. M., y Lyytinen, H. (1997). Event-related brain potentials to change in rapidly presented acoustic stimuli in newborns. *Developmental Neuropsychology*, 13, 175-204.
82. Leppänen, P.H., Pihko, E., Eklund, K. M. y Lyytinen, H. (1999). Cortical responses of infants with and without a genetic risk for dyslexia: II. Group effects. *Neuroreport*, 10, 969-973.
83. Leppänen, P. H. y Lyytinen, H. (1997). Auditory event-related potentials in the study of developmental language-related disorders. *Audiology and Neuro-Otology*, 2, 308-340.
84. Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development y Psychopathology*. Vol 15, 1017-1047.
85. Maalouf, E., Duggan, P., Counsell, S., Rutherford, M., Cowan, F., Azzopardi, D. y Edwards, A. (2001). Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*, 107, 719 –727.
86. Martynova, O., Kirjavainen, J. y Cheour, M. (2003). Mismatch Negativity and late discriminative negativity in sleeping human newborns. *Neuroscience Letters*, 340, 75-78.
87. Mayberry, R. I. y Lock, E. (2003). Age constraints on first versus second language acquisition: evidence for linguistic plasticity and epigenesis. *Brain and Language*, 87, 369–84.
88. Melhem, E. R., Hoon., A. H., Ferrucci, J. T., Quinn, C. B., Reinherdt, E.M., Demetrides, S. W., Freeman, B. M. y Johnston, M. V. (2000). Periventricular Leukomalacia: Relationship between Lateral Ventricular Volume on Brain MR Images and Severity of Cognitive and Motor Impairment. *Radiology*, 214, 199-204.
89. Miller, S., Ferriero, D., Leonard, C., Piecuch, E., Glidden, D., Partridge, C., Perez, M., Mukherjee, P., Vigneron, D. y Barkovich, J. (2005). Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *The journal of pediatrics*, 147, 609-616.
90. Miller, S. P., Shevell, M. I., Patenaude, Y. y O’Gorman, A. M. (2000). Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatric Neurology*, 23, 155-159.
91. Miyawaki, T., Matsui, K. y Takashima, S. (1998). Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains. *Early human Development*, 53, 65-72.
92. Miyawaki, K., Strange, W., Verbrugge, R., Liberman, A., Jenkins, J. y Fujimura, O. (1975). An effect of linguistic experience: the discrimination of (R) and (L) by native speakers of Japanese and English. *Perception and Psychophysics*, 18, 331–340.
93. Moore, J.K. (2002). Maturation of human auditory cortex: Implications for speech perception. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 111, 7-10.



94. Moore, J.K. y Guan, Y. L. (2001). Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex. *Journal of the Association of Research In Otolaryngology*, 2, 297-311.
95. Morlet D, Bouchet P, Fischer C. (2000). Mismatch negativity and N100 monitoring: Potential clinical value and methodological advances. *Audiology and Neurootology*, 5, 198–206.
96. Morr, M.L., Shafer, V.L., Kreuzer, J.A. y Kurtzberg, D. (2002). Maturation of mismatch negativity in typically developing infants and preschool children. *Ear and Hering*, 23, 118-136.
97. Morse, P. A. (1972). The discrimination of speech and nonspeechstimuli in early infancy. *Journal of Experimental Child Psychology*, 14, 477-492
98. Muir, D., Clifton, R.K. y Clarkson, M.G. (1989). The development of human auditory localization response: A U-shaped function. *Canadian Journal of Psychology*, 43, 199-216.
99. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. (2001). "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends in Neuroscience*, 24, 283-8.
100. Näätänen R. Attention and brain function, Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, 1992.
101. Näätänen R. y Escera, C. (2000). Mismatch Negativity: Clinical and Other Applications. *Audiology and Neuro-Otology*, 5, 105-110.
102. Näätänen, R., Gaillard, A. y Mantysalo, S. (1978). Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42, 313-329.
103. Näätänen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huutilainen, M., Iivonen, A., Vainio, M., Alku, P., Ilmoniemi, R. J., Luuk., A., Allik, J., Sinkkonen, J. y Alho, K. (1997). Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*, 385, 432-434.
104. Näätänen, R. y Picton, T.W. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-425.
105. Oka, A., Belliveau, M., Rosenberg, P. y Volpe, J. (1993). Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *Journal of Neuroscience*, 13, 1441– 1453.
106. Okoshi, Y., Itoh, M. y Takashima, S. (1997). Characteristic neuropathology and plasticity in periventricular leukomalacia. *Pediatric Neurology*, 25, 221-226.
107. Otero, G. (2001). Ontogenia y maduración del electroencefalograma. En: Alcaraz, V.M. y Gumá, E. (Eds). *Texto de Neurociencias cognitivas*. Editorial Manual Moderno, pp: 371-394.
108. Perlman, J. M. (1998). White matter injury in the pre-term infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Human Development*, 53, 99-120.

109. Pihko, E., Leppänen, P.H.T., Eklund, K. M., Cheour, M., Guttorm, T.K. y Lyytinen, H. (1999). Cortical responses of infants with and without a genetic risk for dyslexia: I. Age effects. *Neuroreport* 10, 901-905.
110. Polka, L. y Werker, J. F. (1994). Developmental changes in perception of non-native vowel contrasts. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20, 421-435.
111. Ponton, C.W. y Eggermont, J.J. (2001). Of kittens and kids: Altered cortical maturation following profound deafness and cochlear implant use. *Audiology and Neurootology*, 5, 167-185.
112. Rakic, P. y Lombroso, P. (1998). Development of the Cerebral Cortex: I. Froming the Cortical Structure. *Journal of American Academic Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 116-117.
113. Ray, B., Roy, T. S., Wadhwa, S. y Roy K. K. (2005). Development of the human fetal cochlear nerve: a morphometric study. *Hearing Research*, 202, 74–86.
114. Resch, B., Vollaard, E., Maurer, U., Haas, J., Rosegger, H. y Muller, W. (2000). Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *European Journal of Pediatrics*, 159, 663- 670.
115. Rezaie, P. y Dean, A. (2002). Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology*, 22, 106-132.
116. Rivera-Gaxiola, M., Silva-Pereyra, J. y Kuhl, P. K. (2005). Brain potentials to native- and non-native speech contrasts in 7- and 11-month-old American infants. *Developmental Science*, 8, 162-172.
117. Rogers, S., Witz, G., Anwar, M., Hiatt, M. y Hegyi, T. (2000). Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Archives of Pediatric Adolescence Medicine*, 154, 544–548.
118. Rovet, J., Simic, N., Asztalos, E. V. (2009). Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid* 19, 395-401.
119. Saliba, E. y Marret, S. (2001). Cerebral white matter damage in the pre-term infant: pathophysiology and risk factors. *Seminars in Neonatology*, 6, 121-133.
120. Solís-S, J. C., Valverde-R. C. (2006). Hipotiroidismo neonatal: fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos. *Revista de Investigación Clínica*, 5, 318-34.
121. Solís-S, J. C., Orozco, A., García-G, C., Robles-Osorio, L. y Valverde-R, C. (2011). Bioactividad de las hormonas tiroideas. Importancia clínica de los transportadores de membrana, de las desyodasas y de los receptores nucleares. *Revista de Investigación Clínica*, 63, 284-305.

122. Spinillo, A., Capuzzo, E., Stronati, M., Ometto, A., De Santolo, A. y Acciano, S. (1998). Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *British Journal of Obstetric Gynaecology*, 105, 865-871.
123. Sutton, S., Tueting, P., Zubin, J. y John, E. R. (1967). Information Delivery and the Sensory Evoked Potential. *Science*, 155, 1436-1439.
124. Tervaniemi, M., Maury, S. y Näätänen, R. (1994). Neural representations of abstract stimulus features in the human brain as reflected by the mismatch negativity. *Neuroreport*, 5, 844-846.
125. Tin, W., Wariyar, U. y Hey, E. (1997). Changing prognosis for babies of less than 28 weeks gestation in the north of England between 1983 and 1994. *Northern Neonatal Network. BMJ* 314, 107-111.
126. Tommiska, V., Heinonen, K., Kero, P., Pokela, M. L., Tammela, O., Jarvenpaa, A.L., Salokorpi, T., Virtanen, M. y Fellman, V. (2003). A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Archives of Disease in Childhood Fetal y Neonatal Edition*, 88, 29-35.
127. Trainor, L., Samuel, S., Desjardins, R.N. y Sonnadara, R. (2001). Measuring temporal resolution in infants using mismatch negativity. *Neuroreport*, 12, 2443-2448.
128. Trainor, L., McFadden, L. H., Darragh, L., Barlow, J., Matsos, L. y Sonnadara, R. (2003). Changes in auditory cortex and the development of mismatch negativity between 2 and 6 months of age. *International Journal of Psychophysiology*, 51, 5-15.
129. Trehub, S. E. (1973). Infants' sensitivity to vowel and tonal contrasts. *Developmental Psychology*, 9, 91-96.
130. Tsao, F., Liu, H. y Kuhl, P. (2004). Speech perception in infancy predicts language development in the second year of life: a longitudinal study. *Child Development*, 75, 1067-1084.
131. Varsila, E., Pitkanen, O., Hallman, M. y Andersson, S. (1994). Immaturity-dependent free radical activity in premature infants. *Pediatric Research*, 36, 55-59
132. Vaughan, H. G. J. y Kurtzberg, D. (1991). Electrophysiologic indices of human brain maturation and cognitive development. En: Guunar, M. R. Nelson, C. A. (Eds.), *Minnesota Symposia on Child Psychology*, Vol. 24, Lawrence Erlbaum, Hillsdale, N. J. Pp 1-36.
133. Volpe, J. (2001). Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatric Research*, 50, 553-562.
134. Volpe, J. (2003). Cerebral white matter injury of the premature infant –more common than you think. *Pediatrics*, 112, 176-180.
135. Uwer, R., Albrecht, R. y Von Suchodoletz, W. (2002). Automatic processing of tones and speech stimuli in children with specific language impairment. *Developmental Medicine y Child Neurology*. 44, 527-532.

136. Werker, J. F. y Tees, R. C. (1984). Cross-language speech perception: Evidence for perceptual reorganization during the first year of life. *Infant Behavior and Development*, 7, 49-63.
137. Woods DL, Alho K, Algazi A. (1992). Intermodal selective attention. I. Effects on event-related potentials to lateralized auditory and visual stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82, 341-355.
138. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI  
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975  
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983  
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989  
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and  
the  
52<sup>nd</sup> WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000  
Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington  
2002  
Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004  
[www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)
139. Yabe, H., Tervaniemi, M., Reinikainen, K. y Näätänen, R. (1997). Temporal window of integration revealed by MMN to sound omission. *Neuroreport*, 8, 1971-1974.
140. Yonezawa, M., Back, S., Gan, X., Rosenberg, P. y Volpe, J. (1996). Cystine deprivation induces oligodendroglial death: rescue by free radical scavengers and by a diffusible glial factor. *Journal of Neurochemistry*, 67, 566–573.
141. Yue, X., Mehmet, H., Penrice, J., Cooper, C., Cady, E., Wyatt, J. S., Reynolds, E. O., Edwards, A. D. y Squier, M. V. (1997). Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischemia. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 23, 16–25.

# INDICADORES ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA PERCEPCIÓN FONÉTICA EN LACTANTES CON RIESGO DE TRASTORNOS DEL LENGUAJE

ELECTROPHYSIOLOGICAL INDICATORS OF THE PHONETIC PERCEPTION IN INFANTS WITH RISK OF DISORDER OF LANGUAGE.

AVECILLA-RAMÍREZ, G.,  
gnar77@gmail.com

HARMONY, T.,

PORRAS-KATTZ, E.,

RICARDO-GARCELL, J.,

FERNÁNDEZ-BOUZAS, A.,

SANTIAGO, E.

Instituto de Neurobiología,  
Universidad Nacional Autónoma de  
México. Unidad de Investigación  
en Neurodesarrollo, Departamento  
de Neurobiología Conductual y  
Cognitiva.

## Introducción

A pesar de los avances en la medicina, la incidencia de nacimientos de niños con factores de riesgo de daño cerebral perinatal no ha disminuido. La hipoxia neonatal y la prematurez son algunos de los factores más comunes de riesgo perinatal. Los nacimientos prematuros por sí solos alcanzan 13 millones cada año en el mundo (Berhman, 2006). Los nacimientos prematuros están asociados con la presencia de secuelas neurológicas y cognitivas (Jeffrey, 1996; Doyle, 2001; Mañeru y Junqué, 2002; Melhem et al. 2000; Mulas et al., 2000; Newton, 2005; Ortiz-Mantilla et al. 2008). Específicamente, hay numerosos reportes de la relación entre los trastornos de lenguaje y deficiencias en el procesamiento auditivo del habla con factores de riesgo de daño cerebral, como prematurez, bajo peso al nacer o hipoxia (Jansson-Verkasalo et al. 2003, 2004a; 2004b; Mikkola et al., 2007; Wolka et al., 2008; Ortiz Mantilla et al., 2008). En particular, la frecuencia de nacimientos prematuros ha incrementado en muchos países en los últimos años. En 1985, en Estados Unidos la incidencia de partos prematuros era de 9.4%, mientras que en 2005, alcanzaron el 12.7%

## Resumen

La Leucomalacia Periventricular (LPV) es la forma predominante de lesión a la sustancia blanca en lactantes prematuros y neonatos, y representa el mayor precursor de deterioro neurológico e intelectual en los lactantes sobrevivientes. El objetivo de este trabajo es correlacionar los datos obtenidos por medio de los Potenciales Relacionados con Eventos (PREs) a edades tempranas con el desarrollo de lenguaje posterior en lactantes con LPV y en lactantes sanos. En una primera etapa, se evaluó la respuesta electrofisiológica de 15 lactantes con LPV y 14 lactantes sanos a las 6 semanas de edad (corregida) ante cambios de sílabas y de tonos. Los PREs del grupo con LPV presentaron un patrón anormal. El componente P350 correlacionó con la comprensión y producción de lenguaje. Esto indica que los PREs en respuesta a sílabas podrían ser utilizados como predictor del desarrollo del lenguaje en lactantes con factores de riesgo de trastornos cognitivos.

**Palabras clave:** PREs, LPV, Lenguaje.

## Abstract

Periventricular Leukomalacia is the predominant form of brain white matter lesion in preterm and newborn infants, and represents the major cause of long-term neurological and cognitive disabilities in surviving infants. The aim of this work is to correlate the Event Related Potentials (ERPs) recorded at early age with the posterior development of language in infants with PVL antecedents and in healthy infants. In a first stage, we examined recordings of ERPs in 15 infants with PVL and 14 healthy control infants at 6 weeks old (corrected age), listening phonetic and acoustic changes. We found an abnormal pattern in the PVL group ERPs, and a correlation between ERPs P350 component amplitude and both, comprehension and production. These results show that ERPs in response to syllables could be used as predictor factor of language development in infants at risk of cognitive impairments.

**Key word:** ERPs, PVL, language.

(Hollier, 2005). La sobrevivencia de los lactantes prematuros ha aumentado significativamente durante las últimas dos décadas (Tin, *et al*, 1997), pero dado que la tasa de secuelas en nacimientos prematuros ha permanecido constante, el resultado ha sido un aumento en el número de lactantes con anomalías de neurodesarrollo (Doyle, 2001). La leucomalacia periventricular (LPV) es la forma predominante de lesión a la sustancia blanca en lactantes prematuros y neonatos (Rezaie y Dean, 2002). Representa el mayor precursor tanto de deterioro neurológico e intelectual, como de parálisis cerebral. La patología asociada con la LPV es el desarrollo de lesiones focales o difusas dentro de la sustancia blanca y necrosis cerebral, secundaria a una caída en la presión sanguínea sistémica, hipoxia, enfermedades cardíacas o pulmonares, falla respiratoria o asfixia severa en el nacimiento resultado de complicaciones en el parto (Rezaie y Dean, 2002). La LPV puede ser identificada durante el periodo postnatal en lactantes prematuros por técnicas como la ultrasonografía, tomografía computada y la resonancia magnética (RM). En particular, la RM no sólo permite obtener mejores imágenes, sino que puede detectar lesiones más sutiles en el cerebro en desarrollo, como daño en la sustancia blanca sin la presencia de lesiones quísticas necróticas (Maalouf, 2001). Los hallazgos obtenidos por ultrasonografía han permitido predecir la presencia de daño difuso en la sustancia blanca, aunque su capacidad no es tan buena como la de la RM (Maalouf, 2001). Counsell *et al*, (2003), sugieren que el daño difuso en la sustancia blanca con subsiguiente deterioro en el desarrollo de la sustancia blanca es extremadamente común en lactantes prematuros. Estos autores encontraron una incidencia de hasta el 68% de lactantes prematuros con daño difuso a la sustancia blanca en una muestra de 50 lactantes prematuros con un promedio de edad gestacional de 29 semanas. Al parecer, los deterioros cognitivos y conductuales estarían más relacionados con el componente difuso y más común de la LPV (Volpe, 2003; Miller *et al*, 2005). En niños con antecedentes de leucomalacia periventricular se han encontrado datos de deficiencias cognitivas, medidas a través del IQ (Melhem *et al*, 2000), así como un retraso en las habilidades comunicativas (Feldman *et al*. 1992).

El problema no resuelto sigue siendo la identificación temprana de los lactantes que presentarán secuelas del daño cerebral más adelante en su vida. ¿Cómo saber si el bebé que presentó diversos factores de riesgo de daño cerebral desarrollará más tarde deterioros cognitivos? Detectar el riesgo de presentar déficits cognitivos en lactantes que padecieron daño cerebral, antes de que dichos déficits se manifiesten podría permitir generar estrategias de tratamiento temprano que mejoren las condiciones de vida de estos niños.

En este estudio estamos especialmente interesados en los trastornos del lenguaje, La identificación temprana de los riesgos de secuelas del daño cerebral es fundamental debido a que la plasticidad cerebral permite una mejor recuperación funcional después de una lesión mientras más joven sea el organismo. La adquisición del lenguaje comienza desde el nacimiento (para una revisión, ver Kuhl, 2004). Hay reportes de que la adquisición de fonemas de la lengua materna en lactantes ocurre en los primeros seis meses de vida (Kuhl, 1992). Entonces, lo más conveniente sería aprovechar las primeras etapas de la vida para detectar y tratar a un lactante que presente riesgos de trastornos de lenguaje.

El Trastorno específico de lenguaje (TEL) es una forma de deterioro en el desarrollo del lenguaje en el cual los niños afectados muestran dificultades inesperadas en su proceso de adquisición del lenguaje oral. Los niños con TEL están en riesgo de desarrollar problemas de conducta o de socialización (Beitchman *et al*, 1986; Cantwell y Baker, 1987; Paul y Cohen, 1984; Rice *et al*, 1991), así como dificultades escolares de aprendizaje (Catts, 1993; Hall y Tomblin, 1978). Las tasas de prevalencia de este trastorno en países de habla inglesa están alrededor del 7% de la población, con una mayor proporción en varones que en niñas. (Bishop, 1997; Tomblin *et al*, 1997). En población mexicana hacen falta estudios que detallen las tasas de incidencia de TEL. Recientes investigaciones han sugerido que los niños con TEL tienen un pobre desarrollo fonológico, por lo que podríamos estar hablando de trastornos en el procesamiento fonológico como una de las causas del TEL (Guendozi *et al*. 2003; Calfee *et al*. 1973; Liberman *et al*. 1974; Gowasmi y Bryant 1990; McBride-Chang 1998; Tallal *et al*, 1998; Benasich y Tallal, 2002.).



La percepción de los sonidos del habla es esencial para el desarrollo del lenguaje en los seres humanos. Se ha demostrado con pruebas conductuales que los bebés humanos son capaces de discriminar entre dos fonemas desde el nacimiento (Eimas *et al.* 1971). La correcta discriminación de los fonemas de la lengua materna de un niño está correlacionada con mejores puntajes en pruebas de lenguaje en niños de dos años de edad (Tsao *et al.* 2004, Kuhl *et al.* 2008). Sin embargo, las pruebas conductuales usadas para estudiar el procesamiento de fonemas en lactantes muy jóvenes tiene limitaciones importantes. Por ejemplo, puede ser difícil usarlas en una población con daño cerebral, ya que estas pruebas requieren una respuesta motora. Además, no dan información alguna acerca del cerebro del sujeto estudiado, se limitan a evaluar si la habilidad se presenta o no se presenta en el lactante.

En este trabajo se propone el uso de indicadores electrofisiológicos de la percepción fonética. Estos indicadores son obtenidos a través de una técnica conocida como Potenciales relacionados con eventos (PREs). Los PREs son cambios locales de voltaje que se producen en el cerebro en respuesta a la presentación de algún evento externo, un estímulo concreto o por la realización de alguna tarea y reflejan la suma de la actividad postsináptica sincrónica de grandes grupos de neuronas. van más allá de hacer simplemente una lista de habilidades infantiles, ya que permiten la descomposición de capacidades complejas en series de pasos de procesamientos, cuya duración e implementación cerebral pueden ser estimadas. El método, a pesar de sus limitaciones en cuanto a resolución espacial, puede aportar nuevas posibilidades de comprensión de los mecanismos cerebrales y a la fina secuencia temporal de los procesos cognitivos en desarrollo.

Utilizando los PREs como indicadores electrofisiológicos de procesos cerebrales, se ha demostrado que la detección de cambios en estímulos auditivos produce un componente de PREs conocido como "Mismatch Negativity" (MMN). La MMN es una herramienta importante para estudiar discriminación auditiva en lactantes y niños de diferentes poblaciones pediátricas, en los que no es posible obtener respuestas conductuales (Jansson-Verkasalo *et al.*, 2003). Los resultados de los trabajos que analizan la discriminación

automática de sonidos (fonemas, tonos) en neonatos y lactantes, tienen un problema fundamental: algunos grupos de investigación han descrito componentes negativos (MMN) como respuesta de discriminación auditiva, sobre todo el grupo de Finlandia (Cheour *et al.*, 1996; 1998; Martynova *et al.*, 2003). Sin embargo, el grupo de Francia (Dehaene-Lambertz y Dehaene, 1994; Dehaene-Lambertz y Baillet, 1998) ha descrito componentes positivos como resultado de una discriminación auditiva entre fonemas. A pesar de que ha sido una controversia no resuelta, se ha estado usando la MMN como marcador electrofisiológico de discriminación auditiva en distintas poblaciones de riesgo. Ceponiene *et al.* (2002), en un estudio de discriminación de sonidos, encontraron que 20% de los neonatos de su muestra no mostraron respuesta MMN negativa. Los autores sugieren que probablemente algunos de esos neonatos sufrieran de algún trastorno auditivo a nivel central. En niños finlandeses de cuatro años con antecedentes de prematuridad y bajo peso al nacer, se han descrito menores amplitudes en la MMN ante cambios en fonemas, lo cual estuvo correlacionado con dificultades en el lenguaje en estos niños (Jansson-Verkasalo *et al.*, 2003). En un estudio de Fellman *et al.* (2004), se registraron los potenciales relacionados con eventos auditivos en dos grupos de lactantes prematuros, encontrando que dichos lactantes no presentaron componentes negativos de PREs de discriminación auditiva.

Las medidas electrofisiológicas obtenidas de niños y adolescentes han sido usadas para predecir desempeño cognitivo (Molfese, 1995; Mikkola *et al.* 2007; Oram *et al.*, 2008, Huotilainen *et al.*, 2008). Molfese y Molfese (1985) encontraron que se podían relacionar los datos de los PREs en respuesta a fonemas en neonatos sanos con sus evaluaciones de lenguaje 3 años después. Mikkola *et al.* (2007), encontraron que los componentes de PREs de procesamiento y discriminación de tonos de diferentes frecuencias eran de menor amplitud en niños de 1 año con antecedentes de prematuridad, además de que la amplitud de los componentes tuvo una correlación positiva con pruebas neuropsicológicas efectuadas a los cinco años. Podría decirse, entonces, que las mediciones electrofisiológicas reflejan el estado de un mecanismo de procesamiento de señales auditivas que es la base del desarrollo del

lenguaje y otros procesos cognitivos. Por lo tanto, es posible relacionar medidas electrofisiológicas tempranas en respuesta a fonemas en lactantes con una lesión poco diagnosticada, como la Leucomalacia Periventricular, con el desempeño de lenguaje más adelante en la vida del niño. Esto abre la posibilidad de diseñar estrategias de diagnóstico temprano, y por lo tanto, de tratamiento temprano, en niños con daño cerebral.

### Material y Métodos

Este estudio fue realizado de acuerdo con los "Principios éticos para la investigación médica que involucran seres humanos", establecidos en la Declaración de Helsinki.

#### Participantes

Se incluyeron los datos de 14 lactantes sanos (grupo control), y 15 lactantes con prematuros con LPV (grupo LPV). Los lactantes fueron reclutados posnatalmente y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de cada participante.

El grupo LPV está constituido por 15 lactantes prematuros, siete niños y ocho niñas, con una edad gestacional de 30-33 semanas (31.2 en promedio), con una edad promedio al momento del registro de 46.06 semanas de edad postconcepcional (EPC). Los lactantes fueron evaluados por un neuropediatra. Su electroencefalograma fue analizado por un neurofisiólogo. Las lesiones cerebrales fueron evaluadas por un neurorradiólogo, basándose en los resultados de las imágenes cerebrales obtenidas por Resonancia Magnética (RM). Las lesiones fueron catalogadas como LPV difusa, por la presencia de regiones difusas de daño en la sustancia blanca. Todos los niños en el grupo LPV pasaron por una evaluación auditiva antes de los registros, usando potenciales evocados de tallo cerebral (PEATC) y potenciales auditivos de estado estable (PAEE) para asegurarnos de la integridad del sistema auditivo de los lactantes.

El grupo control está conformado por 14 lactantes a término sanos, siete niñas y siete niños, con edades gestacionales entre 37 y 41 semanas (39.0 en promedio). La edad promedio al mo-

mento del registro fue de 46.2 semanas EPC al momento del registro. Los lactantes fueron diagnosticados como sanos por un neuropediatra antes de los registros. Sus EEGs clínicos fueron evaluados por un neurofisiólogo y determinados como normales, y sus imágenes de RM consideradas normales por un neurorradiólogo. Los lactantes del grupo control también tuvieron un sistema auditivo íntegro, de acuerdo a sus evaluaciones de PEATC y PAEE.

#### Estímulos

Se presentaron dos clases de estímulos: Tonos y Sílabas del español.

1. Las sílabas presentadas eran formadas por una consonante y una vocal. Las sílabas fueron pronunciadas por una mujer nativo hablante del español. Las sílabas fueron grabadas a partir de producciones naturales, en una habitación sonoro-amortiguada. Las grabaciones fueron digitalizadas usando el programa SoundForge™ v 6.0 (Sonic Foundry). La vocal de las dos sílabas utilizadas fue la /a/ española. Las consonantes fueron /p/ y /t/. Por el diseño del paradigma de estimulación, ambas sílabas fueron utilizadas, en turnos, como estímulo estándar y como estímulo diferente. La duración de las sílabas fue de 255 ms, y la intensidad, calibrada al nivel del oído de los lactantes, fue de 71 dB. Se presentan en grupos de cuatro sílabas (ensayos). En la cuarta sílaba se introduce el cambio fonémico. En la mitad de los ensayos las cuatro sílabas son iguales, y en la otra mitad la cuarta sílaba es distinta. Los grupos de cuatro sílabas son presentados con períodos interestímulo de 500 ms, y los períodos interensayo son de 2 segundos.

2. Los estímulos acústicos son dos tonos sinusoidales con dos armónicos, construidos con un periodo de inicio de 30 ms y uno de caída de 60 ms. Las frecuencias fundamentales fueron 1000 Hz con armónicos de 2000 y 3000 Hz, y de 1300 Hz con frecuencias fundamentales de 2600 y 3900 Hz. Los tonos fueron creados usando el programa SoundForge™ v 6.0 (Sonic Foundry). La duración de ambos tonos fue de 255 ms, y la intensidad, calibrada al nivel del oído de los lactantes, de 71 dB. Se usaron tonos con armónicos porque se ha demostrado que se obtienen mejores respuestas electrofisiológicas si se usan



estímulos complejos, como los tonos armónicos (Sinkkonen & Tervaniemi, 2000). Se presentan en grupos de cuatro tonos. En el cuarto tono se introducirá el cambio acústico. En la mitad de los ensayos los cuatro tonos son iguales, y en la otra mitad el cuarto tono es distinto. Los grupos de cuatro sonidos son presentados con períodos interestímulo de 500 ms, y los períodos interensayo son de 2 segundos.

Entre los bloques se presentó un periodo de silencio de 10 segundos. El experimento se llevó a cabo usando el programa de estimulación Mind Tracer (versión de Windows).

#### *Procedimiento*

Los lactantes fueron estudiados en una habitación sonoamortiguada en una unidad de investigación. Los lactantes fueron colocados en el regazo de sus madres durante el experimento. Se colocaron dos bocinas a una distancia de un metro de cada oído del niño. El experimento se llevó a cabo durante sueño inducido naturalmente de los lactantes, y duró aproximadamente una hora.

#### *Registro*

El EEG fue registrado usando una gorra Electro-Cap para lactantes, equipada con electrodos Ag/AgCl, colocados de acuerdo al sistema internacional 10/20 (Fp1/Fp2, F3/F4, F7/F8, T3/T4, C3/C4, T5/T6, P3/P4, O1/O2, Fpz/Fz/Cz/Pz). Como referencia se usaron los lóbulos auriculares cortocircuitados. El registro fue realizado usando un sistema Medicid 4 (Neuronic Mexicana) con amplificadores diferenciales. Se usó el programa TrackWalker v 5.0 para adquirir los datos. El tiempo de muestreo es de 5 ms (una muestra cada 5 ms), y el filtro de banda está entre 0.2 y 30 Hz. La impedancia de los electrodos fue mantenida por debajo de 5 k $\Omega$ .

#### *Obtención de PREs*

La edición se realizó fuera de línea, y los potenciales se obtienen promediando ventanas de 1 segundo sincronizadas con la presentación de los

estímulos. La corrección de la línea basal se hace tomando en cuenta un segmento pre-estímulo de 100 ms. El tiempo total de las series de tiempo fue de 1000 ms. Las ventanas con artefactos fueron eliminadas del análisis. Después de la edición, las ventanas fueron promediadas para obtener los PREs usando el programa EP Workstation v 1.4 (Neuronic Mexicana). La fase de sueño fue determinada fuera de línea por un neurofisiólogo experimentado. Sólo se incluyeron en el análisis de los datos las ventanas de registro correspondientes a fase de sueño quieto. Para cada lactante, se obtuvieron los PREs para cada condición del experimento. Para la condición de sílabas, se promediaron los PREs en respuesta a las sílabas 1, 2 y 3. Para la condición de discriminación de sílabas, se obtuvieron los PREs de la sílaba de la posición 4, de la que teníamos dos opciones, sílaba estándar (SE) y sílaba diferente (SD), de modo que tenemos dos PREs. Para la condición de tonos, se obtuvieron también los PREs en respuesta a la presentación de los tonos repetidos promediando los potenciales en respuesta a los tonos 1, 2 y 3. En la condición de discriminación de frecuencias tenemos también dos PREs, ante el tono estándar (TE) y ante el tono diferente (TD). Posteriormente, se promediaron los potenciales individuales de los sujetos de cada grupo para obtener los grandes promedios grupales.

Para obtener las correlaciones, se midió la amplitud máxima y la latencia del componente más estable en las dos poblaciones, el componente P350. Se utilizaron los datos del electrodo Fz (Figura 1). Las mediciones se hicieron en los PREs tanto de tonos como de sílabas, en cada uno de los lactantes participantes del estudio.

#### *Evaluación de las habilidades comunicativas*

Esta evaluación se realizó por medio de la aplicación del Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas, en su sección de comprensión del lenguaje. Este inventario se aplica en forma de un cuestionario a los padres de los lactantes. Puede empezar a aplicarse desde los 9 y hasta los 18 meses (Jackson-Maldonado et al., 2003). El IDHC fue aplicado cuando los niños cumplieron 14 meses de edad (corregida). Se ob-

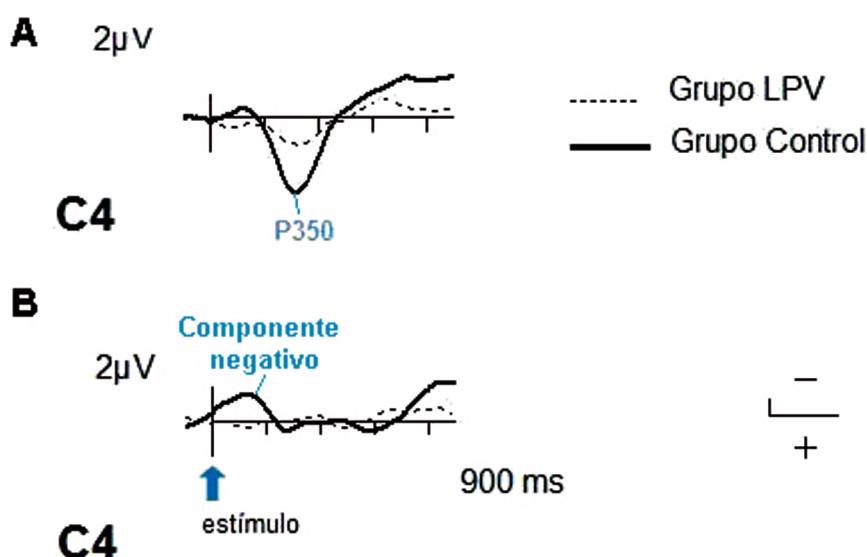


Figura 1. PREs promedio comparando el grupo control con el grupo LPV. En A se muestran las respuestas ante sílabas y en B las respuestas ante tonos.

tuvieron puntajes de comprensión y producción de lenguaje, en forma de percentiles.

#### Prueba Estadística.

Con el fin de probar que existiesen diferencias significativas entre los componentes de dos condiciones o bien, de dos grupos, se realizó un análisis de permutaciones (Galán *et al.*, 1997), programa estadístico incluido en el software comercial EP Workstation, con un  $\alpha = 0.05$ , corriendo el programa con 1000 permutaciones. Esta es una prueba estadística no paramétrica multivariada. Las pruebas de permutaciones no asumen ningún tipo de distribución de los datos y sus valores de significación ( $p$ ) son exactos para cualquier número de sujetos, puntos en el tiempo y sitios de registro. Con esta prueba se pueden probar simultáneamente diferencias entre PREs para todos los puntos en una secuencia de instantes de tiempo (y para todos los electrodos) y evitar que se infle el error tipo I (Blair y Karniski, 1994). Esta prueba no nos da valores de  $t$  o de  $F$  como otras pruebas paramétricas. Sólo nos reporta qué puntos en el tiempo tienen diferencias significativas, y en qué electrodos, entre los grupos de prueba.

Para realizar el análisis de correlaciones, se corrió una prueba de correlaciones bivariada de Pearson, después de probar la normalidad de los datos con la prueba Kolmogorov-Smirnoff.

#### Resultados

En la condición de PREs ante sílabas, resulta claro que los potenciales del grupo control tienen una mayor amplitud que los del grupo LPV. Ambos grupos presentan el componente P350, el cual ha sido descrito en lactantes de estas edades (Kushnerenko *et al.*, 2002), pero el grupo LPV presenta una amplitud menor, de hecho, sus potenciales parecen casi planos comparados con los del grupo control (Figura 1 A). La diferencia de amplitud entre los potenciales de los dos grupos fue significativa, según los resultados de la prueba de permutaciones que se corrió (Tabla 1), en una ventana temporal correspondiente al componente P350. Esta prueba nos permite saber en qué ventana temporal y en cuáles electrodos de registro son significativamente distintos los potenciales de los dos grupos. En la presentación de tonos los potenciales del grupo control también tuvieron una amplitud mayor que la del grupo LPV, aunque no es muy notable (Figura 1 B). La diferencia entre los potenciales de ambos grupos también resultó significativa (Tabla 1), pero sólo para un componente temprano negativo que sólo se presenta en el grupo control y no en el grupo LPV (presumiblemente N100). También es posible observar en el componente P350 del grupo control, una pequeña deflexión negativa, la cual podría ser un precursor del componente N250

que divide al componente P350 en dos componentes positivos en edades más avanzadas (Kushnerenko *et al.*, 2002).

En la condición de discriminación de fonemas, los potenciales muestran que la respuesta ante el fonema desviación es más negativa que la respuesta ante los estímulos repetidos o estándar en el grupo control (Figura 2 A). Las diferencias entre el potencial registrado ante la condición fonema estándar y el potencial registrado ante la desviación fueron estadísticamente significativas (Tabla 1). Las ventanas de tiempo corresponden a lo descrito en la literatura para el componente MMN de lactantes. En cuanto a la condición de discriminación de tonos, en el grupo control se mantiene el mismo patrón. Los estímulos acústicos desviación presentan una tendencia a la negatividad (Figura 2 C). Las diferencias entre ambas condiciones también resultaron significativas en la ventana correspondiente a la MMN de lactantes (50 – 250 msec) en electrodos centrales y temporales (Tabla 1). Estos resultados no coin-

ciden con lo observado por Dehaene-Lambertz y Dehaene (1994), sino más bien con lo reportado por Cheour *et al.* (1996) y por Martynova *et al.* (2003), quienes reportan componentes negativos en respuesta a un cambio acústico, tanto en tonos como en fonemas.

Ante el cambio de fonema (desviación), en el grupo con LPV se puede observar que el PRE es más positivo ante el fonema desviación que ante el estándar (Figura 2 B). Esta diferencia fue estadísticamente significativa, como puede apreciarse en la Tabla 1. En este grupo, puede observarse que el PRE registrado ante el cambio de tono también fue más positivo que el PRE registrado ante el estímulo estándar. Las diferencias significativas están dispersas en regiones centrales, temporales, parietales e incluso occipitales. Pero la prueba reportó que el PRE registrado ante el estímulo desviación fue más positivo que el PRE registrado ante el estímulo estándar (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados estadísticos. Prueba de Permutaciones. Se muestran los electrodos y ventanas temporales que presentaron diferencias significativas en distintas comparaciones entre los PREs de lactantes.

COMPARACIÓN	ELECTRODOS	VENTANAS	POLARIDAD DEL COMPONENTE
Sílabas Grupo control vs Grupo LPV	Fp1, F3, F4, F8, C3, C4, Cz.	230-400 ms	Positivo
Tonos Grupo Control vs Grupo LPV	Fp1, Fp2, F4, C3, C4, Fz, Cz.	0-170 ms.	Negativo
Discriminación de fonemas Grupo control	T3, T4, T5	150-300 ms	Negativo
Discriminación de tonos Grupo control	C3, Fz, Cz	50-150 ms	Negativo
Discriminación de fonemas Grupo LPV	C4, P4, F8, T4, T6	40-185 ms	Positivo
Discriminación de tonos Grupo LPV	F4, C3, P3, P4, O1, O2, T5, T4, Cz.	120-250 ms	Positivo

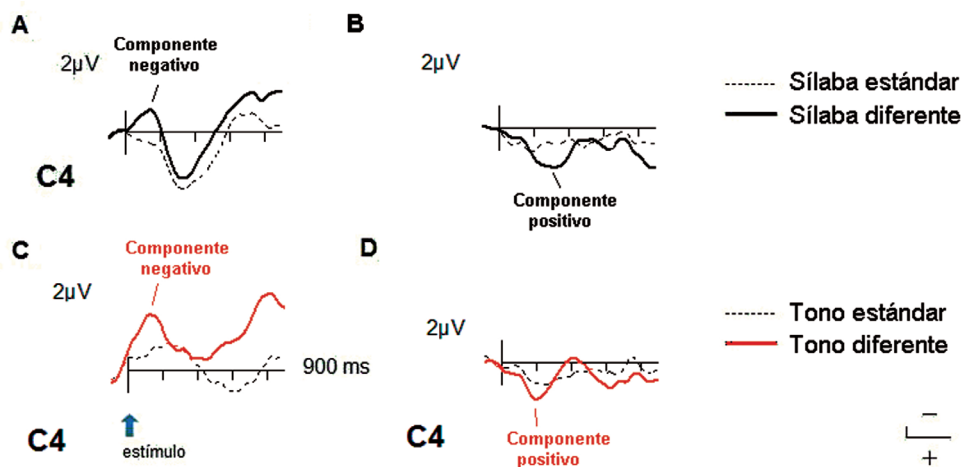


Figura 2. PREs promedio en respuesta a la discriminación. En A se muestran las respuestas de discriminación fonética en el grupo control. En B, la misma discriminación en el grupo LPV. En C, la discriminación de tonos en el grupo control, y en D, la del grupo LPV.

El segundo objetivo de este trabajo era correlacionar las medidas electrofisiológicas obtenidas de los lactantes (PREs) con las habilidades comunicativas, medidas según el Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas (IDHC) McArthur (Jackson-Maldonado *et al.*, 2003). De los PREs se obtuvieron las medidas de amplitud (microvoltios) y latencia (milisegundos) del pico máximo del componente P350 de sílabas y de tonos para cada lactante, medidas en el electrodo Fz (Figura 3). Del IDHC se obtuvieron los percentiles de Comprensión y de Producción de lenguaje. Las correlaciones entre la amplitud y latencia del componente P350 y las puntuaciones en percentiles de los niños se muestran en la Tabla 2. Sólo se muestran las correlaciones que

resultaron significativas.

Los resultados de las pruebas muestran una clara relación lineal positiva entre la amplitud del componente P350 obtenido en respuesta a sílabas y los índices de comprensión y producción del lenguaje. En cambio, la latencia del componente P350 obtenido en respuesta a sílabas se correlacionó con los índices de comprensión únicamente. La relación entre latencia y comprensión es negativa, es decir, a mayor latencia del componente, menor comprensión de lenguaje mostraron los sujetos (Gráfica 1). Los componentes de PREs en respuesta a tonos no presentaron ninguna correlación significativa.

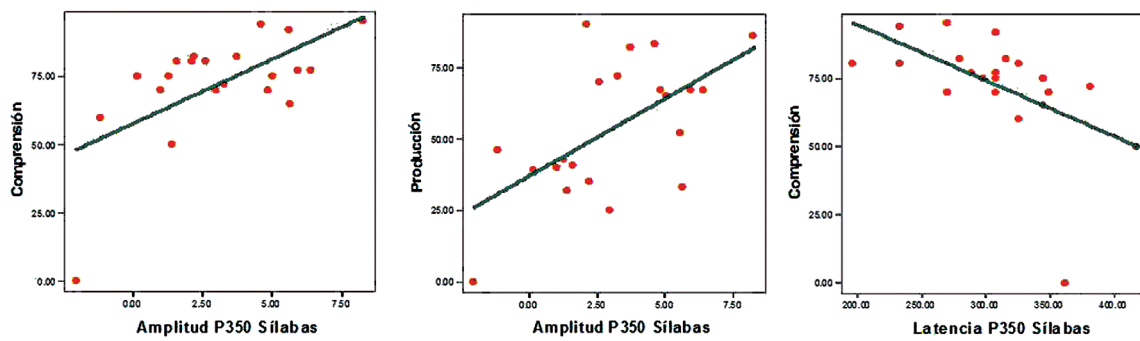
Tabla 2. Correlaciones de la amplitud máxima y latencia del componente P350 en respuesta a sílabas con los percentiles de comprensión y producción del IDHC.

Variables	Coefficiente de correlación Pearson	Valor de p
Comprensión vs. Amplitud P350	0.623**	0.003
Producción vs. Amplitud P350	0.602**	0.004
Comprensión vs. Latencia P350	-0.536*	0.012

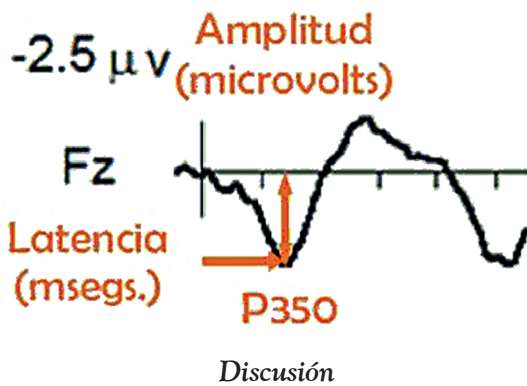
\*\* Significativo al nivel de 0.01

\*Significativo al nivel de 0.05





Gráfica 1. Gráficas de regresión que ilustran la relación entre las variables que se correlacionaron.



Los PREs auditivos del grupo control resultaron congruentes con lo descrito en la literatura (Kushnerenko *et al.*, 2002). Se observó un componente positivo alrededor de los 350 ms, seguido de un componente negativo aproximadamente a los 600 ms. Los PREs presentaron una mejor definición y amplitud en respuesta a los estímulos fonémicos (sílabas) en comparación con los PREs registrados en respuesta a tonos armónicos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Los PREs auditivos del grupo con LPV tuvieron una amplitud menor que los del grupo control, tanto en respuesta a fonemas como en respuesta a tonos. Esta menor amplitud podría estar relacionada con una deficiencia a nivel central en el procesamiento de los estímulos auditivos, pues la función auditiva de los sujetos participantes en este estudio fue examinada y determinada como normal. Dado que los lactantes con LPV sufrieron un daño específico en la sustancia blanca y como

resultado presentan un retraso en la mielinización, sus respuestas eléctricas cerebrales podrían estar reflejando una deficiencia en la conducción de la señal desde la corteza auditiva primaria hacia las zonas laterales que la rodean, dando como resultado una activación cortical menos extensa y por lo tanto, unos componentes de PREs con menor amplitud en comparación con los lactantes sanos.

Los PREs del grupo control en la condición de discriminación de fonemas y en la condición de discriminación de tonos presentaron componentes negativos como respuesta ante el estímulo desviación. La presencia de dichas diferencias correspondió con la ventana temporal de la MMN. Los PREs del grupo con LPV tanto en la condición de discriminación de fonemas como en la de tonos no sólo no presentaron una respuesta MMN negativa, sino que presentaron componentes positivos como respuesta ante el estímulo desviación. A pesar de que algunos investigadores han descrito como una respuesta genuina de discriminación la presencia de componentes positivos (Dehaene-Lambertz y Dehaene, 1994), esta respuesta opuesta a la del grupo control podría indicar que está ocurriendo un procesamiento anormal de las diferencias acústicas. Sin embargo, no es posible saber si en el grupo estudiado con LPV en este trabajo, los componentes positivos sean una auténtica respuesta de discriminación. En muchos trabajos se han descrito componentes positivos en respuesta a un cambio acústico, ya sea de frecuencia, de duración, de intensidad, o un cambio de fonemas (Dehaene-Lambertz y Dehaene, 1994). Sin embargo, en un estudio de Ceponiene *et al.* (2002),

describen que un 20% de los lactantes participantes en su estudio no mostraron una respuesta negativa ante un cambio de frecuencia en tonos, a pesar de que su sistema auditivo estaba intacto. Estos lactantes no sólo no presentaron respuestas negativas, sino que la respuesta ante el tono diferente fue más positiva que la respuesta ante el tono estándar. Estos autores plantean la posibilidad de que dichos lactantes podrían tener una disfunción auditiva a nivel central, lo cual haría necesario el monitoreo de los lactantes a edades mayores, con el fin de determinar si alcanzan niveles de lenguaje normales. Es importante aclarar que estos autores no describen en sus requisitos de inclusión si fueron efectuadas pruebas a sus sujetos de estudio, por lo que cabe la duda acerca de si todos sus sujetos eran neurológicamente sanos. En el estudio de Jansson-Verkasalo *et al.* (2003), se describieron MMNs de menor amplitud en niños de cuatro años que tenían antecedentes de prematuridad y que tenían dificultades en el lenguaje. Los autores reportan que algunos de los niños que participaron en el estudio presentaron anomalías en sus estudios de neuroimagen, como ventrículos laterales agrandados. El agrandamiento de los ventrículos laterales es una secuela común de la Leucomalacia Periventricular (Volpe, 2001), por lo que existe la posibilidad de que estos niños prematuros hubiesen padecido Leucomalacia Periventricular perinatalmente. Si esta suposición fuera cierta, los resultados de Jansson-Verkasalo *et al.* (2003) serían congruentes con los resultados obtenidos en este estudio.

Kushnerenko *et al.* (2002) encontraron que la MMN no es estable en lactantes jóvenes, pues algunos presentan componentes positivos de discriminación mientras que otros presentan una MMN negativa similar a la encontrada en adultos. Estos resultados podrían deberse, entonces, a diferencias en la maduración de las capas de la corteza implicadas en la discriminación de estímulos acústicos entre lactantes de la misma edad. En el grupo LPV, la diferencia fundamental con el grupo control no era solamente la polaridad de las respuestas. Los PREs de discriminación del grupo LPV son mucho menos definidos y con menor amplitud que los PREs del grupo control. Como se había mencionado anteriormente, el procesamiento de los sonidos del lenguaje humano es mucho más complejo que el procesamiento de tonos porque requiere no sólo procesar infor-

mación de espectros de frecuencias, sino también información muy fina de secuencias temporales. Entonces, discriminar entre fonemas requeriría la participación de las áreas de la corteza auditiva que rodean a la corteza auditiva primaria, y que son las que se encargan de procesar las características más complejas de la señal auditiva.

En cuanto a las correlaciones, en este estudio encontramos que la amplitud del componente P350 obtenido en respuesta a sílabas y registrados al primer mes de vida correlacionó tanto con la comprensión como con la producción del lenguaje evaluado aproximadamente a los 14 meses de edad. Puede decirse que la amplitud del componente P350 resultó ser una medida predictiva del desempeño lingüístico posterior bastante precisa. La amplitud de P350 obtenido ante tonos, sin embargo, no puede considerarse como una medida predictiva de las habilidades lingüísticas de los lactantes. El utilizar el componente P350 eliminaría el problema de la ambigüedad y poca consistencia encontrada en los estudios de la MMN en lactantes y recién nacidos.

Entonces, una respuesta eléctrica cerebral de baja amplitud en respuesta a las sílabas estaría indicando que las áreas de la corteza que deberían estar mapeando el sonido complejo no están respondiendo de manera adecuada. Un lactante con LPV que tiene una respuesta de PREs de baja amplitud estará en riesgo de no estar procesando y mapeando los sonidos de su lengua materna, lo que retrasará su proceso de categorización de fonemas, y por lo tanto, también los procesos subsecuentes, como el aprendizaje de palabras y sus significados. Un lactante con estas características está en riesgo de padecer un trastorno de lenguaje.

### Conclusiones

Este estudio demuestra que el procesamiento de fonemas a edades tempranas puede ser un factor pronóstico importante para predecir el futuro desarrollo del lenguaje en poblaciones de lactantes con factores de riesgo. El uso de los PREs como indicadores electrofisiológicos de la percepción fonética abre la posibilidad de hacer un diagnóstico y una intervención temprana que

disminuyan las posibilidades de presentar trastornos de lenguaje. Esta técnica podría comenzar a utilizarse en poblaciones de riesgo de daño cerebral que están siendo actualmente atendidas, y tener resultados a corto plazo.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Ing. Héctor Belmont Tamayo y a David Ávila Acosta por su asistencia técnica en este trabajo, así como a Rosa María Hernández Corona por su ayuda en la recolección de datos y a la Lic. Beatriz Fujii Oleshko por su ayuda con el software de análisis acústico.

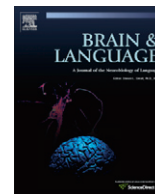
### Referencias Bibliográficas

- Behrman, R. E. y Stith, B. A. Editores. 2006. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington, DC: The National Academies Press,
- Benasich, A. y Tallal, P., 2002. Infant discrimination of rapid auditory cues predicts later language impairment. *Behavioural Brain Research*. 136: 31-49.
- Bishop, D. Uncommon understanding. 1997. *Development and disorders of language comprehension in children*. Hove: Psychology Press,
- Blair, R. C y Karniski, W., 1994. Distribution-free statistical analyses of surface and volumetric maps. En: R.W. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E. R. John, y M. Huerta (Editores). *Functional Neuroimaging*. Academic Press, New York. Pp. 19-28.
- Ceponiene, R., Kushnerenko, E., Fellman, V., Renlund, M., Suominen, K., & Näätänen, R., 2002. Event-related potential features indexing central auditory discrimination by newborns. *Cognitive Brain Research* 13: 101-113.
- Cheour, M., Alho, K., Sainio, K., Rinne, T., Reinkainen, K., Pohjavouri, M., Renlund, M., Aaltonen, O., Eerola, O. y Näätänen, R., 1996. The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain. *Psychophysiology* 33: 478-481.
- Counsell, S., Allsop, J., Harrison M., Larkman, D. J., Kennea, N. L. Kapellou, O., Cowan, F. M., Hajnal, J. V., Edwards, A. D. y Rutherford, M. A., 2003. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 112: 1-7.
- Dehaene-Lambertz, G. y Baillet, S., 1998. A phonological representation in the infant brain. *NeuroReport* 9: 1885-1888.
- Dehaene-Lambertz, G. y Dehaene, S., 1994. Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature* 370: 292-295.
- Doyle, L.W. Victorian Infant Collaborative Study Group, 2001. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks gestation, refining the prognosis. *Pediatrics* 108: 134-141.
- Eimas, P.D., Siqueland, E.R., Jusczyk, P.W. y Vigorito, J., 1971. Speech perception in infants. *Science* 171: 303-306.
- Feldman, H. M., Evans, J. L., Brown, R. E. y Wareham, N. L., 1992. Early language and communicative abilities of children with periventricular leukomalacia. *American Journal on Mental Retardation* 97: 222-234.
- Fellman, V., Kushnerenko, E., Mikkola, K., Ceponiene, R., Leipala, J. y Naatanen, R., 2004. Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: a possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatric Research* 56: 291-297.
- Galán, L., Biscay, R., Rodríguez, J.L., Pérez-Arévalo, M.C. y Rodríguez, R., 1997. Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations or permutation tests. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 102: 240-247.

- Guendouzi J., 2003. SLI, generic category of language impairment that emerges from specific differences: a case study of two individual linguistic profiles. *Clinical Linguistics and Phonetics* 17: 135-52.
- Hollier, L. M., 2005. Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstetrical and Gynecological Survey* 6: 124-31.
- Huotilainen, M., Shestakova, A. y Hukki, J., 2008. Using magnetoencephalography in assessing auditory skills in infants and children. *International Journal of Psychophysiology* 68: 123-129.
- Jackson-Maldonado, D., Thal, D., Marchman, V., Newton, T., Fenson, L. y Conboy, B. 2003. *User's Guide and Technical Manual Contents*. MacArthur Inventarios. Paul Brookes Publishing Co.
- Jansson-Verkasalo, E., Ceponiene, R., Valkama, M., Vainionpa, L., Laitakari, K., Alku, P., Suominen, K. y Näätänen, R., 2003. Deficient speech-sound processing, as shown by the electrophysiologic brain mismatch negativity response, and naming ability in prematurely born children. *Neuroscience Letters* 348: 5-8.
- Jansson-Verkasalo, E., Korpilahti, P., Jäntti, V., Valkama, M., Vainionpää, L., Alku, P., Suominen, K. y Näätänen, R., 2004a. Neurophysiologic correlates of deficient phonological representations and object naming in prematurely born children. *Clinical Neurophysiology* 115: 179-187.
- Jansson-Verkasalo, E., Valkama, M., Vainionpää, L., Paakko, E., Ilkko, E. y Lehtihalmes, M., 2004b. Language Development in Very Low Birth Weight Preterm Children: A Follow-Up Study. *Folia Phoniatrica et Logopaedica* 56: 108-119.
- Perlman, J. M. y Risser, 1996. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high risk markers? *Pediatrics* 41: 227-234.
- Kuhl, P. 2004. Early language acquisition: Cracking the speech code. *Nature Review Neuroscience* 5: 831- 843.
- Kuhl, P. Conboy, B., Coffey-Corina, S., Padden, D., Rivera-Gaxiola, M. y Nelson, T. 2008. Phonetic learning as a pathway to language: new data and native language magnet theory expanded (NLM-e). *Philosophical Transactions of the Royal Society* 363: 979-1000.
- Kuhl, P. K., Williams, K. A., Lacerda, F., Stevens, K. N. & Lindblom, B., 1992. Linguistic experiences alter phonetic perception in infants by 6 months of age. *Science* 255: 606-608.
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Huotilainen, M. & Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *NeuroReport* 13: 47-51.
- Maalouf, E., Duggan, P., Counsell, S., Rutherford, M., Cowan, F., Azzopardi, D. & Edwards, A., 2001. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 107: 719 -727.
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Huotilainen, M. y Näätänen, R., 2002. Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *NeuroReport* 13: 47-51.
- Mañeru, C. y Junqué, C., 2002. Cognitive deficit in perinatal asphyxia. *Revista de Neurología* 34: 1171-1177.
- Martynova, O., Kirjavainen, J. y Cheour, M., 2003. Mismatch Negativity and late discriminative negativity in sleeping human newborns. *Neuroscience Letters* 340: 75-78.
- Melhem, E. R., Hoon., A. H., Ferrucci, J. T., Quinn, C. B., Reinherdt, E.M., Demetrides, S. W., Freeman, B. M. & Johnston, M. V., 2000. Periventricular Leukomalacia: Relationship between Lateral Ventricular Volume on Brain MR Images and Severity of Cognitive and Motor Impairment. *Radiology* 214: 199-204.



- Miller, S., Ferriero, D., Leonard, C., Piecuch, E., Glidden, D., Partridge, C., Perez, M., Mukherjee, P., Vigneron, D. y Barkovich, J., 2005. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *The journal of pediatrics* 147: 609-616.
- Molfese, D. L., 1995. Electrophysiological responses obtained during infancy and their relation to Later Language development: Further Findings. In: Tramontana, M. y Hooper, S. (editores) *Advances in Child Neuropsychology*. Volume 3. New York: Springer-Verlag.
- Molfese, D. L. y Molfese, V. J., 1985. Electrophysiological indices of auditory discrimination in newborn infants: The basis for predicting later language development. *Infant Behavior and Development* 8: 197-211.
- Mulas, F., Smeyers, P., Téllez de Meneses, M. y Menor, F., 2002. Periventricular Leukomalacia: Neurological and radiological sequelae and long term neuropsychological repercussions. *Revista de Neurología* 31: 243-252.
- Newton, E., 2005. Preterm Labor, Preterm Premature Rupture of Membranes, and Chorioamnionitis. *Clinics in Perinatology* 32: 571-600.
- Oram, J. E., Flagg, E. J., Roberts, W. y Roberts T. P., 2008. Auditory evoked fields predict language ability and impairment in children. *International Journal of Psychophysiology* 68: 170-172.
- Ortiz-Mantilla, S., Choudhury, N., Leever, H. y Benasich, A., 2008. *Developmental Psychobiology* 50: 107-126.
- Rezaie, P. y Dean, A., 2002. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 22: 106-132.
- Sinkkonen, J., y Tervaniemi, M., 2000. Towards optimal recording and analysis of the mismatch negativity. *Audiology and Neurootology* 5: 235-246.
- Tallal, P., Merzenich, M. M., Miller, S. L. y Jenkins, W. M., 1998. Language learning impairments: integrating basic science, technology, and remediation. *Experimental Brain Research* 123: 210-219.
- Tin, W., Wariyar, U. y Hey, E., 1997. Changing prognosis for babies of less than 28 weeks gestation in the north of England between 1983 and 1994. *Northern Neonatal Network*. *BMJ*. 314: 107-111.
- Tomblin J. B., Records N. L., Buckwalter P., Zhang X., Smith E. y O'Brien M., 1997. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *Journal of Speech, Language & Hearing Research* 40: 1245-1260.
- Tsao, F., Liu, H. M. y Kuhl, P., 2004. Speech Perception in Infancy Predicts Language Development in the Second Year of Life: A Longitudinal Study. *Child Development* 75: 1067-1084.
- Volpe, J., 2001. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatric Research* 50: 553-562.
- Volpe, J., 2003. Cerebral white matter injury of the premature infant –more common than you think. *Pediatrics* 112: 176-180.
- Wolke, D., Samara, M., Bracewell, M., y Marlow, N., 2008. Specific Language Difficulties and School Achievement in Children Born at 25 Weeks of Gestation or Less. *Journal of Pediatrics* 152: 256-262.



## Electrophysiological auditory responses and language development in infants with periventricular leukomalacia

G.N. Avecilla-Ramírez<sup>a</sup>, S. Ruiz-Correa<sup>b</sup>, J.L. Marroquin<sup>b</sup>, T. Harmony<sup>a,\*</sup>, A. Alba<sup>c</sup>, O. Mendoza-Montoya<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, 76230 Querétaro, Mexico

<sup>b</sup>Department of Computer Science, Center for Mathematical Research (CIMAT), Guanajuato, GTO 36080, Mexico

<sup>c</sup>Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, 78290 SLP, Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 14 June 2011

Available online 27 July 2011

#### Keywords:

Event-induced EEG responses

Periventricular leukomalacia

Language development

CDI McArthur

Infants

### ABSTRACT

This study presents evidence suggesting that electrophysiological responses to language-related auditory stimuli recorded at 46 weeks postconceptional age (PCA) are associated with language development, particularly in infants with periventricular leukomalacia (PVL). In order to investigate this hypothesis, electrophysiological responses to a set of auditory stimuli consisting of series of syllables and tones were recorded from a population of infants with PVL at 46 weeks PCA. A communicative development inventory (i.e., parent report) was applied to this population during a follow-up study performed at 14 months of age. The results of this later test were analyzed with a statistical clustering procedure, which resulted in two well-defined groups identified as the high-score (HS) and low-score (LS) groups. The event-induced power of the EEG data recorded at 46 weeks PCA was analyzed using a dimensionality reduction approach, resulting in a new set of descriptive variables. The LS and HS groups formed well-separated clusters in the space spanned by these descriptive variables, which can therefore be used to predict whether a new subject will belong to either of these groups. A predictive classification rate of 80% was obtained by using a linear classifier that was trained with a leave-one-out cross-validation technique.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

Despite advances in medicine, the incidence of births at-risk for brain damage has not diminished. Prematurity, asphyxia and intra-uterine infections can affect normal development of the brain (Rees & Inder, 2005) and are further associated with neurological and cognitive sequels (Doyle & Victorian Infant Collaborative Study Group, 2001; Jansson-Verkasalo et al., 2003; Melhem et al., 2000; Ortiz-Mantilla, Choudhury, Leever, & Benasich, 2008). The most important brain abnormalities in premature infants are denoted by the term *encephalopathy of prematurity*, which refers to white and gray matter lesions in various combinations. Its most notable component is a white matter lesion known as periventricular leukomalacia (PVL). PVL consists principally of white matter damage characterized by astrogliosis, microgliosis and diffuse injury to oligodendrocyte precursors. Recent neuropathological and MRI findings have shown widespread axonal degeneration (Haynes, Billiards, Borenstein, Volpe, & Kinney, 2008), reduced volumes of

gray matter (Nosarti et al., 2007; Pierson et al., 2007), thalamic damage (Ligam et al., 2009) and reductions in the density of neurons in layer I and/or pyramidal neurons in layers III and/or V (Andiman et al., 2010). According to previous studies, these data indicate that cortical pathology is potentially associated with cognitive deficits in long-term PVL survivors.

A magnetic resonance imaging (MRI) study from Counsell et al. (2003) suggests that diffuse white matter injury with subsequently impaired white matter development is extremely common in premature infants. These authors found a 68% prevalence of diffuse white matter damage in a sample of 50 premature infants (median gestational age: 29 weeks), in contrast to reports of cystic PVL with incidences between 5.7% and 16% (gestational age: 24–33 weeks) (Bejar, Vaucher, Bernischke, & Berry, 1992; Folkert, 2006). Long-term cognitive deficits have been increasingly recognized as a major adverse outcome in PVL, with enormous personal and societal burden (Melhem et al., 2000; Volpe, 2009). Some authors have found lower scores on language tests in eight (Yliherva, Olsén, & Järvelin, 2001) and six-year-old (Guarini et al., 2009) premature children as well as poor parent-reported language skills in two-year-old premature children (Foster-Cohen, Edgin, Champion, & Woodward, 2007).

Unfortunately, diagnosis and subsequent intervention in children that develop language impairment (including those affected by PVL) often begin late. The American Speech-Language Hearing

\* Corresponding author. Address: Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro 76230, Mexico. Fax: +52 442 2381005.

E-mail address: [thaliah@servidor.unam.mx](mailto:thaliah@servidor.unam.mx) (T. Harmony).

Association (ASHA) recognizes that there is no single model or precise set of therapeutic or assessment approaches that can guide all early-intervention services for young children and infants (American Speech-Language-Hearing Association, 2008). Therefore, it is very important to develop new procedures that enable detection at an early age for those infants that may be affected by future language disabilities (Sansavini et al., 2010). In order to study language or cognitive development correlates, stimuli consisting of tones or syllables have previously been used to obtain event related potentials (ERPs) in young infants (Fellman et al., 2004; Mikkola et al., 2007; Molfese, 2000; Molfese & Molfese, 1985) based on an infant's ability to discriminate phonetic contrast (Eimas, Siqueland, Jusczyk, & Vigorito, 1971; Best & McRoberts, 2003; Cheour et al., 1998; Kuhl, 1992; Kuhl et al., 2006). However, according to a review by Bishop (2007), results based on ERPs have been inconsistent and have shown a low degree of reliance, in addition to not being replicable.

To study language processing in young infants, time–frequency electroencephalography (EEG) analysis could be an alternative to ERPs. A few recently published investigations have employed time–frequency methods for analyzing single EEG epochs or trials (Fuentemilla, Marco-Pallarés, & Grau, 2006; Rodriguez et al., 1999; Yordanova & Kolev, 1998). Harmony et al. (2009) described the event-induced power (EIP) of EEGs during the processing of language sound (i.e., syllables) and tones in healthy infants versus infants with PVL. These authors found differences in the EIP value between these groups, suggesting impaired sound processing in infants with PVL. Nonetheless, it is not clear whether the altered sound processing patterns in infants with PVL are related to impaired language acquisition in subsequent child development.

As a first step in the development of techniques for detecting language disabilities in children affected with PVL, this work describes a statistical procedure that focuses on an initial study of infants at 46 weeks postconceptional age (PCA), and a follow-up study at 14 months PCA. Postconceptional age is gestational age plus chronological age. During the initial study, EEG event-induced activity in response to series of auditory stimuli, including tones and syllables, was recorded. In the later study, informed parents were asked to complete a standard inventory related to the language ability of their children at 14 months of age. The goal of this work was to develop a statistical criterion for discriminating infants with PVL who obtain low scores (LS) from those who obtain high scores (HS) in the standard inventory using electrophysiological responses to language-related stimuli as well as to harmonic tones measured at 46 weeks PCA.

## 2. Methods

The Ethics Committee of the Instituto de Neurobiología of the Universidad Nacional Autónoma de México approved this study, which also complies with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects established by the Declaration of Helsinki.

### 2.1. Participants

A total of 25 infants (14 females and 11 males with a mean gestational age of 33.6 weeks and a standard deviation of 2.4 weeks) with MRI results indicating PVL were selected for this study from the Unidad de Investigación en Neurodesarrollo of our institute (Neurodevelopment Research Unit). Informed written parental consent for participation in this study was obtained for all subjects. Details on the subjects are shown in Table 1.

Prior to the experiment, several examinations were performed on the infants between 42 and 46 weeks PCA.

#### 2.1.1. Clinical examination by an expert pediatric neurologist

Inclusion criterion included mild to moderate abnormal neurological signs, according to Amiel-Tison's neurological assessment criteria (Amiel-Tison, 2001, 2002). Exclusion criteria included severe abnormal neurological signs, according to Amiel-Tison's neurological assessment criteria, clinical epilepsy, genetic syndromes, congenital neuromuscular, muscular pathology and metabolic syndromes.

#### 2.1.2. MRIs scans

Scans were obtained using a 1.0-T Philips Intera in axial planes to obtain T1W, T2W, PDW, T2FLAIR and T2\*EPI sequences. T1W, T2W and PDW data were also obtained in coronal and sagittal slices.

#### 2.1.3. Imaging examination (MRI)

A licensed pediatric radiologist reviewed all MRI scans and classified all individuals as having PVL. The inclusion criterion included non-cystic PVL with diffuse white matter injury. Infants with other types of lesions that may have increased the heterogeneity of the group and may have also biased the differences between groups, such as cystic PVL, cerebral hemorrhages, brain infarcts, brain malformations or other pathological lesions excluding diffuse PVL, were excluded. Two figures which show scans for patients from the HS and LS groups are available as [Supplementary material](#).

In order to evaluate the severity of the PVL in each subject, we analyzed intensity values of white matter in left and right frontal and occipital zones. To measure intensity values, circular regions of interest (ROIs) were positioned in the frontal and posterior white matter bilaterally on the transverse slice above the level of the lateral ventricles (where the central sulcus was its maximum depth). The ROIs were positioned avoiding cerebrospinal fluid or cortical gray matter. The ROI diameter was 3.0–3.5 mm. ROIs were positioned by a single technician, in order to ensure consistency. The technician did not know the membership of the infants to the groups (HS or LS). The mean intensity value in the ROI was measured, and then, these values of intensity were transformed in percents considering the intensity value of the cerebrospinal fluid as 100% in each infant. The transformed data fit a normal distribution, according to Kolmogorov–Smirnov test.

To know if the intensity values were higher in one group or another, we performed repeated-measures ANOVA with group as between factor and as within factors, zone and hemisphere. The factor “group” did not have significant effects ( $F(1, 23) = 0.945$ ,  $p = 0.342$ ). There were no differences between hemispheres ( $F(1, 23) = 0.341$ ,  $p = 0.568$ ), and no interactions between group and hemisphere or group and zone.

There was a significant effect in the factor “zone” ( $F(1, 23) = 41.031$ ,  $p = 0.001$ ). The intensity values in occipital zones were greater than the values in frontal zones.

#### 2.1.4. Clinical electroencephalograms (EEGs)

Data were analyzed by a clinical neurophysiologist. Inclusion criteria included normal EEG or non-ictal paroxysmal activity. Exclusion criteria included epileptiform activity or periods of marked background attenuations (i.e., an amplitude of less than 5  $\mu$ V).

#### 2.1.5. Visual evoked potentials (VEPs)

VEPs were obtained in order to ensure visual system integrity. The inclusion criterion was normal VEPs, and the exclusion criterion was abnormal VEPs.

**Table 1**  
Risk factors background and CDI scores for HS and LS groups affected with PVL.

	GA	Sex	Risk factors	CDI LCS	CDI LPS
<i>Low score group</i>					
	32	F	High risk pregnancy, preterm birth	45	15
	32	F	Preterm birth	40	25
	37	M	Perinatal hypoxia	50	32
	38	F	Perinatal hypoxia	49	35
	32	M	Preterm birth	50	39
	33	F	Preterm birth	50	40
	32	F	Maternal preclampsia, preterm birth	50	41
	32	M	Preterm and difficult birth	50	43
	32	F	Preterm birth	40	46
	31	F	Multiple and preterm birth	45	50
	31	M	Multiple and preterm birth	35	35
	38	M	High risk pregnancy	45	40
Mean	33.33			45.7	36.7
Standard deviation	2.67			5.08	9.45
<i>High score group</i>					
	33	M	Maternal preclampsia, preterm birth	92	52
	31	M	Multiple and preterm birth	75	65
	35	M	Perinatal hypoxia, preterm birth	77	67
	34	M	Preterm birth	70	67
	31	F	Multiple and preterm birth	77	67
	32	M	Preterm birth	80	70
	38	F	Threatened abortion	94	70
	36	M	Preterm birth	72	72
	31	F	Maternal preclampsia, preterm birth	82	82
	33	F	Preterm birth	94	83
	36	F	High risk pregnancy, preterm birth	95	86
	37	F	High risk pregnancy	95	88
	33	F	Preterm birth	80	90
Mean	33.84			83.3	73.7
Standard deviation	2.3			9.3	11.1

GA = gestational age; CDI = Communicative Development Inventories; LC Scores = language comprehension scores; LP Scores = language production scores.

### 2.1.6. Brain stem auditory evoked potentials (BAEPs) and auditory steady state responses (ASS)

Inclusion criteria included normal BAEPs and ASS responses. The exclusion criterion was hypoacusia.

## 2.2. Recordings

Infant EEGs were recorded at 46 weeks PCA in a soundproof room. The mothers held the infants during the session, and two loudspeakers were located 50 cm away from each of the infant's ears. The experiment was conducted while the infants were asleep, and it lasted for approximately 1 h. The EEG was recorded using leads according to the International 10–20 System with earlobes linked together. Differential amplifiers with a band pass between 0.5 and 50 Hz were used with a sampling rate of 200 Hz. The data were edited offline. The sleep stage was also determined offline by an experienced neurophysiologist. In order to obtain a homogeneous sample, only windows corresponding to a quiet sleep stage were included. Quiet sleep consists of high-voltage slow (HVS) and trace alternant (TA) segments. The HVS pattern is composed of diffuse continuous high-amplitude (50–150  $\mu$ V) delta activity, intermixed with low amplitude theta and beta range activity. The HVS segment is replaced by the TA pattern: during the TA segment, delta and theta range activities alternate with lower amplitude faster frequencies seen synchronously over both hemispheres (Scher, 2005).

### 2.2.1. Phonetic stimuli

The phonetic stimuli consisted of consonant–vowel syllables (i.e., /pa/) spoken by a female adult whose mother tongue was Spanish. Tone stimuli were created using Sound Forge 6.0 software and consisted of harmonic sinusoidal tones with a fundamental frequency of 1000 Hz. The harmonic components were 2000 and

3000 Hz. The duration of each tone and each syllable was 255 ms, and the intensity at the infant's ear was 71 dB (SPL). Although syllables and tones have been used to study the discrimination abilities of at-risk infants, investigators have not applied both to the same population. As such, questions remain about which kind of stimulus is best suited for predicting language development. The stimuli were presented in four blocks including tones in the first and third blocks, syllables in the second and fourth blocks. Each block was composed of 50 series of stimuli. For blocks of phonetic stimuli, series of three repeated consonant–vowel syllables were presented. For blocks of acoustic stimuli, series of three repeated harmonic tones were presented. Within each train, the stimuli were presented at 700-ms intervals from onset to onset. The three-stimuli series were presented with two-second intervals. There was a ten-second interval between blocks.

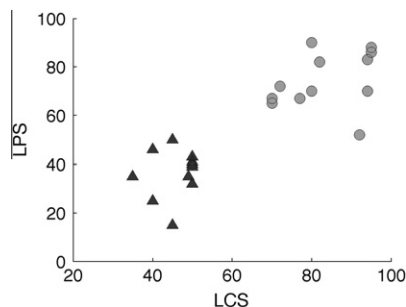
### 2.3. Assessment of language abilities

The language ability inventory used in this study was the Spanish version of the McArthur Communicative Development Inventories standardized for the Mexican population (CDI; Jackson-Maldonado et al., 2003).

Language comprehension and production were assessed using the McArthur CDI Part I in an interview format with parents when the children reached 14 months of age. Nonlinguistic communicative development was not analyzed in this study.

Children were assigned to either the HS or LS group using production and comprehension percentiles from CDIs. The two groups were defined by means of a cluster analysis technique (Dempster, Laird, & Rubin, 1977), and are shown in the scatter diagram of Fig. 1. The distribution of approximately equal numbers of subjects in each group was coincidental. Table 1 shows the main clinical characteristics and the results of the McArthur CDI test for the





**Fig. 1.** Language comprehension score (LCS) versus language production score (LPS) scatter plot. Individuals in the HS and LS groups are denoted by circles and triangles, respectively. These groups were determined by means of a cluster analysis technique.

two groups. The HS group included 13 infants, with 6 male and 8 female (mean gestational age at birth = 33.84 weeks, SD = 2.3 weeks). The LS group included 12 infants, with 5 male and 7 female (mean gestational age at birth = 33.33 weeks, SD = 2.67 weeks). There were no significant differences between the groups in gestational age at birth.

### 3. Data analysis and results

The hypothesis behind this study, as previously mentioned, is that event-induced electrophysiological activity in response to auditory stimuli measured at 46 weeks PCA in the LS group is significantly different from that of the HS group. Therefore, it should be possible to develop a statistical method that makes use of such event-induced activity in order to construct a classifier that can determine to which of the two groups a new subject belongs.

The problem of constructing a classification rule based on EEG data is that these data possess very high dimensionality. Therefore, our first aim was to find a small set of suitable descriptive variables that enable the construction of a classifier with the following features. First, the variables should be susceptible to neurophysiologic interpretation. Second, they should adequately separate the HS group from the LS group; that is, these groups should form well-separated clusters in the space spanned by the proposed variables. Third, they should possess good predictive power; that is, one should be able to predict whether an infant will be in the HS or LS group based on values of the proposed variables. As a basis for the construction of these descriptive variables, the proposed approach uses event-induced power (EIP) changes across time and frequency with respect to the pre-stimulus values. The use of EIP is justified by the fact that its evolution during an infant's first months is correlated with the neurological outcome of newborns with perinatal brain damage associated with PVL (Harmony et al., 2009).

Overall, the construction of the proposed descriptive variables and the classification function for separating the HS and LS groups involve five main steps, which are described below.

#### 3.1. Time–frequency decomposition of EEG signals

EIP analyses were conducted on the time interval of 0–2800 ms (i.e., 700 ms preceding the presentation of the first stimulus of each train until the 2100 ms following) for each subject in each experimental condition. EIP quantifications are based on the time–frequency decomposition of EEG signals. More specifically, consider the space spanned by the latency with respect to the stimulus onset  $t$ , frequency  $f$  and head electrode location  $e$ . We refer to this space as the *time–frequency–topography* (TFT) space (Marroquin, Harmony, Rodriguez, & Valdes-Sosa, 2004), and a point  $(t, f, e)$

belonging to the TFT space is denoted as a voxel  $v$ . Each voxel is defined for every time sample (i.e., every 5 ms), for each frequency (from 1 through 30 Hz) and for each of the 19 electrodes at which recordings were performed.

#### 3.2. Computation of significant EIP activations and deactivations from the TFT decomposition

In the next step, for each stimulus type (i.e., syllables S or tones T) and for each repetition of the stimulus presentation, we determine the voxels in TFT space for which the recorded EEG power is significantly different (with a significance level  $\alpha = 0.01$ ) from the average power in the pre-stimulus segment. If the power is significantly higher, this voxel is denoted an activation (A) and if it is lower, it is denoted as a deactivation (D). Fig. 2 shows that the TFT diagrams (Marroquin et al., 2004) for these significant differences separately aggregated for the HS and LS groups (see the Appendix provided as a Supplementary material for details). In this figure, we can observe the TFT maps for each group, for the series of syllables.

It is worth noting that the HS group (Fig. 2a) shows a very significant activation for syllables in response to the first stimulus of the train (in frequencies from 1 to 5 Hz, from 300 to 500 ms, and from 7 to 13 Hz in the interval between 200 and 400 ms). Regarding the third stimulus, there were dispersed activations from 19 to 30 Hz between 250 and 400 ms and from 2 to 7 Hz in latencies between 300 and 500 ms after the third stimulus.

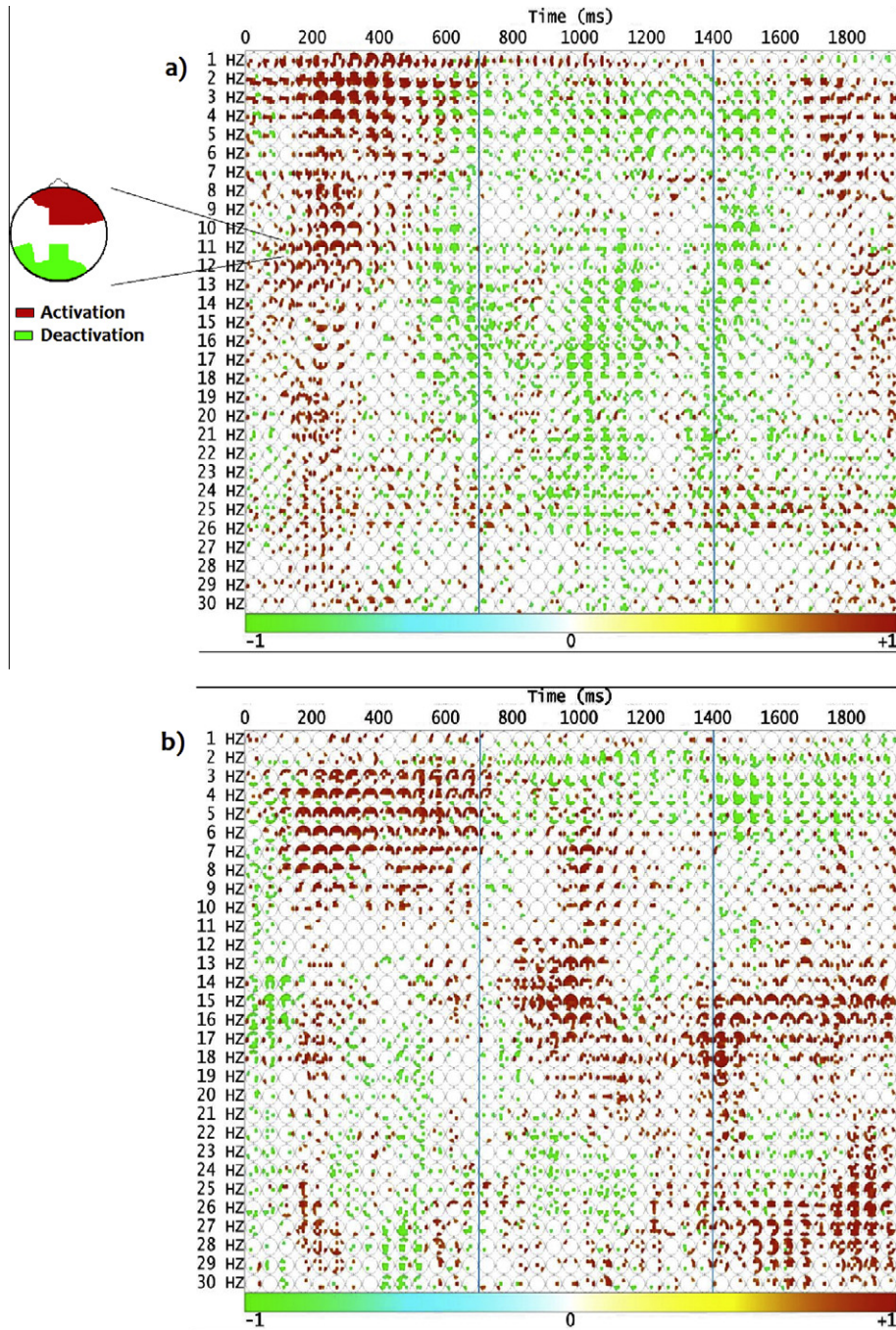
However, regarding the second stimulus, in the HS group, we found significant deactivations from 3 to 7 Hz (100–700 ms), from 11 to 19 Hz (0–100 ms and 300–500 ms) and from 22 to 25 Hz in latencies from 150 to 450 ms (measured from the beginning of the second stimulus). Deactivations were also observed in response to the third stimulus in the range of 3–19 Hz in latencies from 0 to 200 ms after the beginning of the third stimulus.

In contrast, for the LS group, activations predominate for the second and third stimuli, with deactivations observed only for the frequencies from 1 to 4 Hz in response to the second and third stimuli.

#### 3.3. Computation of suitable descriptive variables based on significant activations and deactivations in TFT space

The third step is to find subsets of voxels in TFT space such that the average number of activations (or deactivations) in each subset is significantly different for the HS and LS groups. These average numbers can then be used as the proposed summarizing variables, each of which is therefore associated with a specific subset of voxels. Our proposal is to define these subsets based on activation status (i.e., A or D) and stimulus type (S or T), computing the difference in the total average activation between the HS and LS groups for each combination of status and stimulus (i.e., AS, AT, DS and DT). More specifically, for each activation status, each stimulus type and each voxel  $(t, f, e)$ , we compute the group average number of activations (GANA) and group average number of deactivations (GAND) for the HS and LS groups. For each group, these quantities are obtained by computing the activation (or deactivation) averages across all stimulus trials recorded for the group. After this, for each stimulus type, we determine which voxels correlate to a statistically significant difference in the GANA and GAND values between the HS and LS groups. Depending on the sign of this difference, each voxel is then assigned to a subset (or to none, if the difference is not significant), which is labeled to denote the activation status, stimulus type and sign. The sign is positive (+) if the GANA and GAND values are higher in the HS group; it is negative (–) if the GANA and GAND values are higher in the LS group.

In this way, one obtains eight possible subsets of voxels labeled as AS+, AS–, AT+, AT–, DS+, DS–, DT+ and DT–. For each

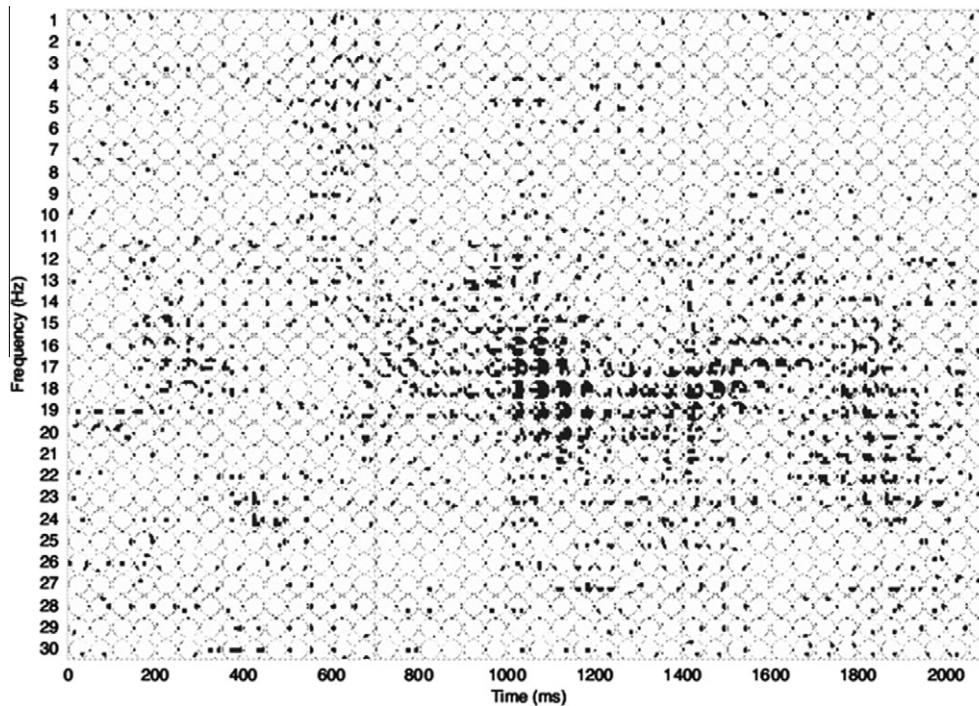


**Fig. 2.** TFT diagrams for syllabi stimuli. The diagrams show the time, frequency, and topographic location where the average log-amplitude is significantly higher (activations; red pixels), lower (deactivations, green pixels) or not significantly different (white pixels) from that in the pre-stimulus time window. Top panel: HS group. Bottom panel: LS group. A head diagram facing upwards is shown at each time and frequency location. Pixels on the head indicate electrode positions. Pixels appear in red, green or white, depending on the activation status. The head diagrams are drawn every 50 ms in order to facilitate the visualization (each head diagram shows the mode of 10 time-samples). Vertical lines indicate latencies for which each stimulus in the series appeared.

one of these subsets, a summarizing variable  $y$  is defined as the mean activation (or deactivation) over the corresponding subset as well as over the repetitions of the presentation of the stimulus. For example, the value of the variable  $y(\text{AS}^+)$  for a given subject is obtained by averaging the number of significant activations that occur in all voxels that belong to the  $\text{AS}^+$  subset, which is the same for all subjects, for all repetitions of the syllable stimulus presentation. The detailed statistical procedure for determining these subsets, which we call robust feature extraction masks, is presented in the [Appendix](#) (available as [Supplementary material](#)).

As an example, consider the robust mask ( $M^*$ ) corresponding to the label  $\text{AS}^-$ , as shown in [Fig. 3](#). This figure depicts a TFT diagram ([Marroquin et al., 2004](#)) in which, at each time and frequency location, a head diagram facing upwards appears; the pixels close to each electrode position are black if the corresponding voxel belongs to the robust mask, and they are white, otherwise. Note that the head diagrams are drawn every 50 ms for visibility reasons, and so each head diagram represents the mode across ten samples. Due to space limitations, the images corresponding to the remaining masks are not shown, but they are available as [Supplementary material](#).





**Fig. 3.** TFT diagram for the robust mask corresponding to the  $y(\text{AS-})$  variables. A head diagram facing upwards is shown at each time and frequency location. Pixels on the head indicate electrode positions. Pixels appear in black if the corresponding voxel belongs to the robust mask and in white, otherwise. The head diagrams are drawn every 50 ms in order to facilitate visualization (each head diagram shows the mode of 10 time-samples). Vertical lines indicate latencies for which each stimulus in the series appeared.

Note that since the purpose of this analysis was to find a set of descriptive variables that are appropriate for the construction of a classifier rather than to test a specific statistical hypothesis regarding the presence and location of significant power differences, we did not perform any multiple comparison corrections, such as those done with the false detection rate (FDR) approach, in the computation of significant activations and deactivations. In fact, we performed several experiments to assess the effect of the selection of the significance level on the classifier performance, and we found that the use of  $\alpha$  values smaller than 0.01 (as would have been obtained using FDR) resulted in a lower proportion of correct classification rates.

#### 3.4. Separation power of the proposed variables

A qualitative assessment of the separation power of the proposed suitable variables is illustrated by means of the scatter plots shown in Fig. 4. The subjects belonging to the LS and HS groups form two well-separated clusters in the two-dimensional space spanned by any pair of the proposed variables. The discrimination performance of the proposed variables was quantified by means of linear discriminant analysis (LDA) (Izenman, 2008). LDA proceeds in two steps. In the first step, a training set is used to compute the linear classification rule. In the second step, the trained classifier is used to predict the unknown label of a new subject. The training stage is also called the discrimination stage because the goal is to compute a classifier that best separates the training set into well-defined groups. Discrimination performance is often measured in terms of an empirical error rate (Guyon & Elisseeff, 2003). The testing stage is also called the prediction stage. Prediction performance is commonly quantified by means of the leave-one-out cross-validation (LOOCV) approach when the number of data samples is small (Schölkopf & Smola, 2002).

The empirical errors (%) obtained from linear classification rules (Rueda, 2004) that use either individual proposed variables or pairs

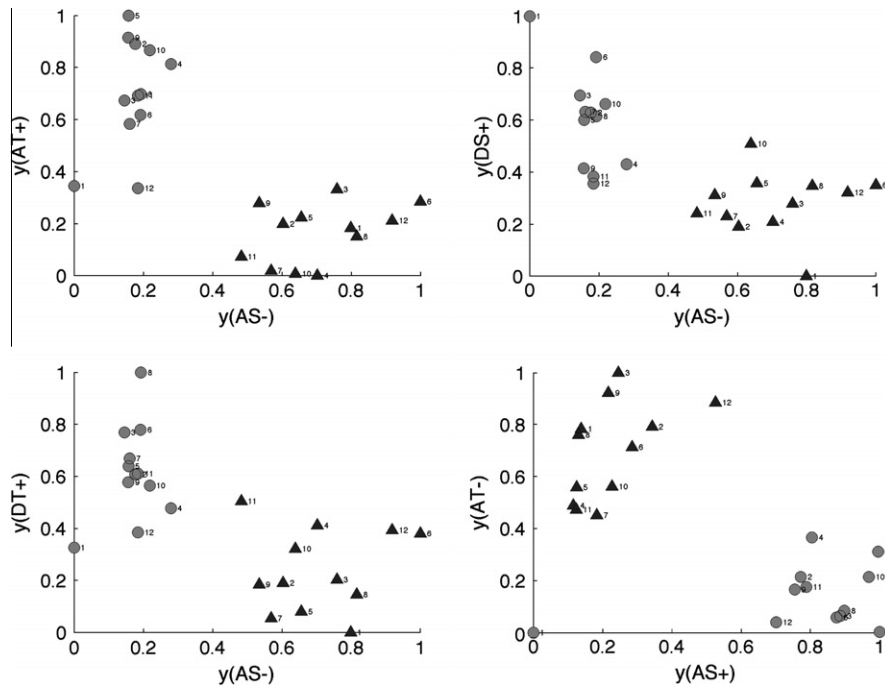
are shown in the top rows of Table 2. The main diagonal entries correspond to classifiers that use a single variable. Off-diagonal entries correspond to classification errors obtained with pairs of variables. The variables  $y(\text{AS-})$  and  $y(\text{AT-})$  achieved perfect linear separation (100%), as did the pairs containing  $y(\text{AS-})$  (except for variable  $y(\text{DS-})$ ) and pairs containing  $y(\text{AT-})$  (except for variables  $y(\text{DS-})$  and  $y(\text{DT-})$ ).

As a means of quantifying the importance of the topographic information on classification performance, we show in the bottom part of Table 2 the errors obtained when this information is collapsed, i.e., when the descriptive variables are computed using the total activation or deactivation differences for each pixel ( $t, f$ ) by averaging across all electrodes. The performance of the classifiers diminishes when the topographic information is collapsed. Therefore, the inclusion of topographic information is important in achieving reasonable performance.

#### 3.5. Predictive power of the proposed variables

Regarding the prediction stage, the question remains regarding how well the procedure described above can separate new populations that differ from those used to define the  $y$  variables. To answer this question, we can again perform a LOOCV procedure (in this case, leaving out one subject at a time) and then perform the complete analysis described above (including the computation of the robust masks) for a population of  $n_s - 1$  subjects. Once this procedure is completed, the optimal linear classifier can be used as before to classify the subject that was previously excluded.

We conducted this procedure for all possible combinations of variables and found that the optimal variable combination is formed by  $\{y(\text{AS-}), y(\text{DT-}), y(\text{DT+})\}$ , which yielded a LOOCV classification rate of 80%. Thus, we expect that, by using the procedure outlined above, the correct classification rate of unseen subjects will be at least 80%. It should be noted that a larger population



**Fig. 4.** Scatter plots for the EIP variable pairs with the highest discrimination power between subjects in the HS (circles) and LS (triangles) populations. The markers on the plot are labeled as a means to facilitate comparisons between plots.

**Table 2**

Top: empirical error rates (%) for the linear classifiers based on the corresponding pairs of variables; diagonal entries correspond to single-variable classifiers. Bottom: empirical error rates obtained when the topographic information is collapsed.

	AS+	AS-	DS+	DS-	AT+	AT-	DT+	DT-
AS+	8.01	0	8.01	3.84	3.85	0	8.01	3.85
AS-	-	0	0	4.16	0	0	0	0
DS+	-	-	3.85	3.84	3.85	0	3.85	3.85
DS-	-	-	-	8.01	3.85	4.17	8.01	8.01
AT+	-	-	-	-	11.54	0	11.53	3.85
AT-	-	-	-	-	-	0	0	4.17
DT+	-	-	-	-	-	-	15.71	3.85
DT-	-	-	-	-	-	-	-	11.86
AS+	100	100	100	100	100	100	100	100
AS-	-	30.1	31.1	13.8	100	19.87	15.71	100
DS+	-	-	27.9	23.35	100	19.87	15.71	100
DS-	-	-	-	20.19	100	21.9	8	100
AT+	-	-	-	-	100	100	100	100
AT-	-	-	-	-	-	37.5	16.5	100
DT+	-	-	-	-	-	-	13.4	100
DT-	-	-	-	-	-	-	-	100

would be needed to construct a classifier that achieves the level of statistical significance required in clinical settings.

#### 4. Discussion

The robust statistical methods applied in this work (specifically, the leave-one-out approach) suggest that, on the basis of the available data (i.e., for 25 subjects), the predictive estimated classification rate for unseen data is 80%. Obviously, additional analyses on larger populations could reinforce the statistical significance of the observed predictive power.

The rationale behind the proposed method is the hypothesis that event-induced activity in response to auditory stimuli measured in the LS group is significantly different from that of the HS group.

The results show that the proposed variables discriminate between groups as shown in Fig. 4. Furthermore, with only three of these variables it was possible to predict membership to LS or HS groups with great accuracy.

One of the variables that discriminated well between the two groups was  $y(AS-)$ , which indicated a larger activation with respect to syllables in the LS group. It is very interesting that the electrophysiological responses to repeated stimuli, including the second stimulus of the syllables and second and third stimuli of the tones, are the responses that present the greatest difference between the groups and best separate the groups. The mask that corresponds to variable  $y(AS-)$  exhibits a larger statistical difference in the segment corresponding to the second stimulus to syllables, as shown in Fig. 4. Thus, the response pattern of infants in the HS group exhibits a large activation to the first stimulus and a significant deactivation to the second and third stimuli.

It is well-known that, based on the presentation of series of tones to normal adults, the second and subsequent electrophysiological responses show a smaller amplitude than the first response (Näätänen, 1992; Sable, Low, Maclin, Fabiani, & Gratton, 2004). In normal infants, the amplitude of ERPs to a series of various syllables decreases gradually, starting with the second stimulus (Dehaene-Lambertz & Dehaene, 1994). These decrements in ERP amplitude may be considered as habituation (Hernández-Peón et al., 1956; Sable et al., 2004). Habituation to a repetitive stimulus is a well-established observation in perceptual studies, and is considered a basic form of non-associative learning (Rankin et al., 2009). Mäntysalo and Näätänen (1987) explain the decrement in ERP amplitude to a series of repeated stimuli as a memory trace. Sensory memory could play an important role in sensory and phonetic learning (Moore, Halliday, & Amitay, 2009). Sensory learning refers to the ability to extract information from the environment as a result of experience (Gibson, 1969). Infants who are in the first stages of language acquisition must learn that similar linguistic sounds in their auditory environment form one phonetic category and that new, different linguistic sounds form a different phonetic category. It has been hypothesized that an infant's processing of



auditory stimuli leads to the formation of long-term memories, which then configure the phonetic categories that are crucial for adequate language development (Kuhl, 1992; Kuhl et al., 2006).

Meanwhile, in the LS infants, the response pattern is different than that of the HS group (Fig. 3b). The response of the LS group to syllables and tones shows a tendency to exhibit activations across the three stimuli of the series (see Supplementary material); the HS group exhibits few active regions together with large deactivation zones with respect to the responses to the second and third stimuli (Fig. 3). It is possible that the event-induced activity recorded in the LS group reflects an alteration in the formation of the auditory representation. While the HS group exhibited an increase in EEG power in response to the first stimuli of the series and a decrease in power to the second and third stimuli, the LS group did not show this pattern. Apparently, in the LS group, a failure in sensorial memory causes a repetitive stimulus to be processed as a “new” stimulus, and therefore, the process of habituation is not triggered.

It is possible that LS infants’ failure to form adequate memory traces leads to a delay in the formation of phonetic categories. The generation of phonetic categories may take place in the first months of life, and infants who do not form these categories prior to the completion of their first year of life show lower language ability scores than those infants who have already done so (Rivera-Gaxiola, Klarman, Garcia-Sierra, & Kuhl, 2005). Therefore, the infants in LS group may have a deficit in the production of the auditory memory representations that may interfere with the formation of phonetic categories. This would ultimately result in low scores in language development.

It is very important to note that series of stimuli are used, and that the individual analysis of each response takes into account the order of stimulation. Our observations also suggest that not only language but also tones can be used to differentiate between groups. This may be due to a more general deficit in auditory signal processing or even a global deficit in sensory memory. As an example, we can mention the work of González-Frankenberger et al. (2008). In their work, the authors showed that habituation of flash visual evoked potentials is present in healthy infants of 42–50 and 51–58 weeks of PCA, but not in term infants with PVL at 42–50 weeks of PCA or preterm infants with PVL. Consequently, infants with PVL could present a global deficit in sensory memory, due to their lack of habituation.

The majority of the infants in both groups were preterm, and all presented PVL in MRI. As such, they appear to have a similar pathological status. However, some of them presented lower scores in a language test. Recent neuropathological and MRI findings in PVL show many different pathological changes in several brain structures which are directly related to language, such as thalamic damage. Reductions in the density of neurons in layers I, III and V of the cortex indicate that these pathological changes may be potentially associated with language deficits in long-term survivors (Andiman et al., 2010). However not all premature children with PVL showed the same sequels, only 25–50% of children at school age manifest cognitive disabilities (Feldman, Evans, Brown, & Wareham, 1992; Miller et al., 2005). These differences may explain why not all our children present similar performances in the language test, although all of them had PVL. We emphasize that PVL, or even membership in the LS group, does not necessarily imply a language impairment diagnosis. We used the MacArthur CDIs to evaluate language development. The MacArthur CDI is a parent report, and some authors have recommended caution when using parent reports as a diagnostic tool for language deficits at early ages. Feldman et al. (2000) criticized the CDI inventories as having too much variability, too little stability and an insufficient ability to predict early language delay. Fenson et al. (2000), the authors of CDI, responded to these criticisms arguing that these characteris-

tics of the CDI are authentic reflections of individual differences in early language development rather than measurement deficiencies. Despite their limitations, the MacArthur Inventories are still in use and have proven to be reliable indicators of language development (Fenson et al., 2000; Foster-Cohen et al., 2007; Marchman & Martine-Sussmann, 2002; Thal, Jackson-Maldonado, & Acosta, 2000).

As such, it remains necessary to design new ways to detect possible cognitive sequels in infants at risk of brain damage. The results obtained in this study support the hypothesis that a deficient processing of spectrally complex sounds at an early age is related to language development outcome.

In conclusion, this work presents evidence suggesting that the EIP analysis of EEG signals elicited by complex auditory stimuli at 46 weeks PCA can be used to predict future delayed language development in infants affected with PVL. Although there are technical complexities in the development of the statistical techniques used to compute the summarizing variables and the classification function proposed in this work, the practical implementation of the proposed approach is straightforward. The only time-consuming step involves the recording of EEG signals. For these reasons, should the current findings be confirmed in larger groups, the testing methodology suggested in this work could be used in routine clinical and research settings for determining membership in the LS group at 14 months on the basis of EEG recordings taken at 46 weeks PCA. Early detection of membership in the LS group may allow for prompt diagnosis and intervention in children affected with PVL that are at risk of future language disabilities.

## Acknowledgments

The authors want to acknowledge their gratitude to Héctor Belmont Tamayo and David Ávila Acosta for their technical assistance, to Rosa María Hernández Corona for assistance in data collection, Dr. Roberto Prado and Dr. Josefina Ricardo-Garcell for valuable comments, Lauren Cycyk for the revision of the English version and to the anonymous reviewers. Funding Provided by: DGAPA (PAPIIT IN205605 and PAPIIT IN220110), CONACyT (36263-M, SALUD-2002-C01-7074 and 46270-Y), CONCYTEQ exp. 60, Fondo Mixto QRO-04-C01-16).

## Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bandl.2011.06.002.

## References

- Amiel-Tison, C. (2001). Clinical assessment of the infant nervous system. In M. I. Levene, F. A. Chervenak, & M. Whittle (Eds.), *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery* (pp. 99–120). London: Churchill Livingstone.
- Amiel-Tison, C. (2002). Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatric Neurology*, 27, 196–212.
- Andiman, S. E., Haynes, R., Trachtenberg, F. L., Billiards, S. S., Folkert, R., Volpe, J. J., et al. (2010). The cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia: Analysis of pyramidal neurons. *Brain Pathology*, 20, 803–814.
- American Speech-Language-Hearing Association. (2008). *Roles and responsibilities of speech-language pathologists in early intervention: Technical report* [Technical report]. <<http://www.asha.org/policy>>.
- Bejar, R., Vaucher, Y., Bernischke, K., & Berry, C. (1992). Postnatal white matter necrosis in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 12, 3–8.
- Best, C. C., & McRoberts, G. W. (2003). Infant perception of non-native consonant contrasts that adults assimilate in different ways. *Language and Speech*, 46, 183–216.
- Bishop, D. V. M. (2007). Mismatch negativity to study central auditory processing in developmental language and literacy impairments: Where are we, and where should we be going? *Psychological Bulletin*, 133, 651–672.
- Cheour, M., Ceponienė, R., Lehtokoski, A., Luuk, A., Alho, K., & Näätänen, R. (1998). Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nature Neuroscience*, 1, 351–353.

- Counsell, S., Allsop, J., Harrison, M., Larkman, D. J., Kenne, N. L., Kapellou, O., et al. (2003). Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*, *112*, 1–7.
- Dehaene-Lambertz, G., & Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, *370*, 292–295.
- Dempster, A. P., Laird, N. M., & Rubin, D. B. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, *39*, 1–38.
- Doyle, L. W., & Victorian Infant Collaborative Study Group (2001). Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks gestation, refining the prognosis. *Pediatrics*, *108*, 134–141.
- Eimas, P. D., Siqueland, E. R., Jusczyk, P. W., & Vigorito, J. (1971). Speech perception in infants. *Science*, *171*, 303–306.
- Feldman, H. M., Evans, J. L., Brown, R. E., & Wareham, N. L. (1992). Early language and communicative abilities of children with periventricular leukomalacia. *American Journal on Mental Retardation*, *97*, 222–234.
- Feldman, H. M., Dollaghan, C. A., Campbell, T. F., Kurs-Lasky, M., Janosky, J. E., & Paradise, J. L. (2000). Measurement properties of the MacArthur communicative development inventories at ages one and two years. *Child Development*, *71*, 310–322.
- Fellman, V., Kushnerenko, E., Mikkola, K., Ceponiene, R., Leipala, J., & Naatanen, R. (2004). Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatric Research*, *56*, 291–297.
- Fenson, L., Bates, E., Dale, P., Goodman, J., Reznick, J. S., & Thal, D. (2000). Measuring variability in early child language: Don't shoot the messenger. *Child Development*, *71*, 323–328.
- Folkerth, R. D. (2006). Periventricular leukomalacia: Overview and recent findings. *Pediatric Development Pathology*, *9*, 3–13.
- Foster-Cohen, S., Edgin, J. O., Champion, P. R., & Woodward, L. J. (2007). Early delayed language development in very preterm infants: Evidence from the MacArthur-Bates CDI. *Journal of Child Language*, *34*, 655–675.
- Fuentemilla, L., Marco-Pallarés, J., & Grau, C. (2006). Modulation of spectral power and of phase resetting of EEG contributes differentially to the generation of auditory event-related potentials. *NeuroImage*, *30*, 909–916.
- Gibson, E. J. (1969). *Principles of perceptual learning and development*. NY: Meredith Corporation.
- González-Frankenberger, B., Harmony, T., Ricardo-Garcell, J., Porras-Kattz, E., Fernández-Bouzas, A., Santiago, E., et al. (2008). Habituation of visual evoked potentials in healthy infants and in infants with periventricular leukomalacia. *Clinical Neurophysiology*, *119*, 2879–2886.
- Guarini, A., Sansavini, A., Fabbri, C., Alessandroni, R., Faldella, G., & Karmiloff-Smith, A. (2009). Reconsidering the impact of preterm birth on language outcome. *Early Human Development*, *85*, 639–645.
- Guyon, I., & Elisseeff, A. (2003). An introduction to variable and feature selection. *Journal of Machine Learning Research*, *3*, 1158–1182.
- Harmony, T., Alba, A., Marroquín, J. L., Fernández-Bouzas, A., Avecilla, G., Ricardo-Garcell, J., et al. (2009). Quantitative electroencephalography in the normal and abnormal developing human brain. In *Development to degeneration and regeneration of the nervous system*. Oxford University Press.
- Haynes, R. L., Billiards, S. S., Borenstein, N. S., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2008). Diffuse axonal injury in periventricular leukomalacia as determined by apoptotic marker fractin. *Pediatric Research*, *63*, 656–661.
- Hernández-Peón, R., Scherrer, R. H., & Jouvett, M. (1956). Modification of electrical activity in cochlear nucleus during "attention" in unanesthetized cats. *Science*, *123*, 331–332.
- Izenman, A. J. (2008). *Modern multivariate statistical techniques*. Springer.
- Jackson-Maldonado, D., Thal, D., Marchman, V., Newton, T., Fenson, L., & Conboy, B. (2003). *User's guide and technical manual contents. MacArthur inventories*. Paul Brookes Publishing Co.
- Jansson-Verkasalo, E., Ceponiene, R., Valkama, M., Vainionpää, L., Laitakari, K., Alku, P., et al. (2003). Deficient speech-sound processing, as shown by the electrophysiological brain mismatch negativity response, and naming ability in prematurely born children. *Neuroscience Letters*, *348*, 5–8.
- Kuhl, P. K. (1992). Psychoacoustics and speech perception. In L. A. Werner & E. W. Rubel (Eds.), *Developmental psychoacoustics* (pp. 293–332). Washington, DC: American Psychological Association.
- Kuhl, P. K., Stevens, E., Hayashi, A., Deguchi, T., Kiritani, S., & Iverson, P. (2006). Infants show a facilitation effect for native language phonetic perception between 6 and 12 months. *Developmental Science*, *9*, F13–F21.
- Ligam, P., Haynes, R. L., Folkerth, R. D., Liu, L., Yang, M., Volpe, J. J., et al. (2009). Thalamic damage in periventricular leukomalacia: Novel pathological observations relevant to cognitive deficits in survivors of prematurity. *Pediatric Research*, *65*, 524–529.
- Mäntysalo, S., & Näätänen, R. (1987). The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biological Psychology*, *24*, 183–195.
- Marchman, V. A., & Martine-Sussmann, C. (2002). Concurrent validity of caregiver/parent report measures of language for children who are learning both English and Spanish. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, *45*, 983–997.
- Marroquin, J. L., Harmony, T., Rodriguez, V., & Valdes-Sosa, P. (2004). Exploratory EEG data analysis for physiological experiments. *NeuroImage*, *21*, 991–999.
- Melhem, E. R., Hoon, A. H., Ferrucci, J. T., Quinn, C. B., Reinherdt, E. M., Demetrides, S. W., et al. (2000). Periventricular leukomalacia: Relationship between lateral ventricular volume on brain MR images and severity of cognitive and motor impairment. *Radiology*, *214*, 199–204.
- Mikkola, K., Kushnerenko, E., Partanen, E., Serenius-Sirve, S., Leipälä, J., Huottilainen, M., et al. (2007). Auditory event-related potentials and cognitive function of preterm children at five years of age. *Clinical Neurophysiology*, *118*, 1494–1502.
- Miller, S., Ferriero, D., Leonard, C., Piecuch, E., Glidden, D., Partridge, C., et al. (2005). Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *The Journal of Pediatrics*, *147*, 609–616.
- Molfese, D. (2000). Predicting dyslexia at 8 years of age using neonatal brain responses. *Brain and Language*, *72*, 238–245.
- Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1985). Electrophysiological indices of auditory discrimination in newborn infants: The basis for predicting later language development. *Infant Behavior and Development*, *8*, 197–211.
- Moore, D. R., Halliday, L. F., & Amitay, S. (2009). Use of auditory learning to manage listening problems in children. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*, 409–420.
- Näätänen, R. (1992). *Attention and brain function*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Nosarti, C., Giouroukou, E., Healy, E., Rifkin, L., Walshe, M., Reichenberg, A., et al. (2007). Grey and white matter distribution in very preterm adolescents mediates neurodevelopmental outcome. *Brain*, *131*, 205–217.
- Ortiz-Mantilla, S., Choudhury, N., Leevers, H., & Benasich, A. A. (2008). Understanding language and cognitive deficits in very low birth weight children. *Developmental Psychobiology*, *50*, 107–126.
- Pierson, C. R., Folkerth, R. D., Billiards, S. S., Trachtenberg, F. L., Drinkwater, M. E., Volpe, J. J., et al. (2007). Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathologica*, *114*, 619–631.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., et al. (2008). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*, 135–138.
- Rees, S., & Inder, T. (2005). Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Human Development*, *81*, 753–761.
- Rivera-Gaxiola, M., Klarman, L., Garcia-Sierra, A., & Kuhl, P. K. (2005). Neural patterns to speech and vocabulary growth in American infants. *NeuroReport*, *16*, 495–498.
- Rodriguez, E., George, N., Lachaux, J. P., Martinerie, J., Renault, B., & Varela, F. J. (1999). Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, *397*, 430–433.
- Rueda, L. (2004). New bounds and approximations for the error of linear classifiers. In *Progress in pattern recognition, image analysis and applications, lecture notes in computer science* (pp. 234–349). Springer.
- Sable, J. J., Low, K. A., Maclin, E. L., Fabiani, M., & Gratton, G. (2004). Latent inhibition mediates N1 attenuation to repeating sounds. *Psychophysiology*, *41*, 636–642.
- Sansavini, A., Guarini, A., Justice, L. M., Savini, S., Broccoli, S., Alessandroni, R., et al. (2010). Does preterm birth increase a child's risk for language impairment? *Early Human Development*, *86*, 765–772.
- Scher, M. (2005). Electroencephalography of the Newborn: Normal and abnormal features. In F. Lopes da Silva & E. Niedermeyer (Eds.), *Electroencephalography basic principles clinical application and related fields* (3rd ed., USA: Williams & Wilkins).
- Schölkopf, B., & Smola, A. J. (2002). *Learning with kernels*. The MIT Press.
- Thal, D., Jackson-Maldonado, D., & Acosta, D. (2000). Validity of a parent-report measure of vocabulary and grammar for Spanish-speaking toddlers. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *43*, 1087–1100.
- Volpe, J. (2009). Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurology*, *8*, 110–124.
- Yliherva, A., Olsén, P., & Järvelin, M. R. (2001). Linguistic skills in relation to neurological findings at 8 years of age in children born preterm. *Logopedics, Phoniatrics, Vocology*, *26*, 66–75.
- Yordanova, J., & Kolev, V. (1998). EEG theta and frontal alpha oscillations during auditory processing change with aging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *108*, 497–505.