

Evaluación de la percepción auditiva con el sistema Medicid 3E.

Doris Hernández Barros, Guillermo Savio López, María Cecilia Pérez Abalo

Centro de Neurociencias de Cuba.

Recibido: 29 de noviembre del 2002

Aceptado: 5 de diciembre del 2002

Palabras claves: *Mismatch Negativity* (MMN), percepción auditiva, Potenciales Relacionados a Eventos.

Key words: *Mismatch Negativity* (MMN), auditory perception, Evoked Related Potentials (ERP).

RESUMEN: Dentro de los potenciales cerebrales relacionados a eventos (PRE) se describe un componente negativo provocado por la diferencia perceptual entre dos estímulos acústicos (denominado en inglés *mismatch negativity*: MMN). Este componente por sus características y significación funcional, puede contribuir al estudio del procesamiento de estímulos auditivos complejos (lingüísticos) en el sistema nervioso central. En el presente estudio nos propusimos montar la técnica para el registro de este PRE y proporcionar datos normativos para futuras investigaciones. Para esto se utilizó el paradigma clásico de MMN que consiste en la presentación de una serie de estímulos acústicos repetitivos (estándar) entre los que aparece al azar un estímulo que difiere de los anteriores en alguna de sus propiedades físicas (desviado). Los estímulos utilizados fueron tonos de 1000 y 1200 Hz presentados a 80 dB SL de intensidad. Todos los registros se realizaron con el sistema MEDICID 3E acoplado con el estimulador psicofisiológico MINDTRACER. Se obtuvieron de forma clara y diferenciada las ondas N1 (primer componente alrededor de los 100 ms) y la MMN, componente que se encontró alrededor de los 200 ms. Como ha sido descrito en otros trabajos la N1 estaba presente para los dos estímulos y la MMN sólo para el estímulo desviado. Se concluye que con este paradigma fue posible un componente MMN de características funcionales y distribución topográfica similar al descrito en la literatura. Su caracterización en el sujeto normal constituye un primer paso para futuras aplicaciones en el estudio de los trastornos del procesamiento auditivo en el sistema nervioso central.

ABSTRACT: There is a negative component of the event related potential (ERP), labelled as mismatch negativity (MMN) which is typically elicited by perceptual differences between two acoustic stimuli. Because of its characteristics and functional meaning this component can be useful to study central auditory processing of complex stimuli such as speech. The present study was designed to implement the MMN technique in the Cuban MEDICID 3E system, providing normative data for future research. For this reason, we used the MMN classic paradigm, presenting a train of repetitive acoustic stimuli (standard) in which at random a different stimulus (deviant) occurs. The stimuli were 1000 Hz (standard) and 1200 Hz (deviant) brief tones delivered through earphones at 80 dB SL. All recordings were made with a digital 24 channel EEG system (MEDICID 3E) connected to a computer with the psychophysiological stimulator

MINDTRACER. In all subjects the ERP showed an early negative component (N1 wave) around 100 ms followed by the MMN wave around 200 ms. The N1 wave was elicited by both deviant and standard stimuli while the MMN wave was obtained only to the deviant stimulus. We conclude that the classic paradigm implemented in the MEDICID 3E system was useful to record the MMN component in normal subjects. The negativity recorded here showed all functional characteristics as well as the topographical distribution described by other authors for the MMN component. The normative data obtained constitutes a first step for future applications in the study of learning disabilities and central deficits of complex auditory processing.

INTRODUCCION

El cerebro humano, aún en estados caracterizados por bajos niveles de alerta, mantiene cierta capacidad para procesar la información proveniente del ambiente externo.¹ Los potenciales relacionados a eventos (PRE) proporcionan información temporal precisa y brindan alguna descripción espacial que permite la localización de varios procesos relevantes en el cerebro. Estas características son ventajosas en el estudio de varios procesos sensoriales y cognitivos.²

La Negatividad asociada a desequilibrios o disparidades con respecto a patrones repetitivos, comúnmente llamada por su nombre en inglés *Mismatch negativity* (MMN).³ es de particular interés porque refleja la habilidad del cerebro para discriminar pequeñas diferencias en los estímulos. La técnica de obtención de la MMN consiste en la presentación de una serie de estímulos acústicos repetitivos (estándar) entre los que aparece al azar un estímulo que difiere de los anteriores en alguna de sus propiedades físicas (desviado). Su pico máximo aparece entre los 100 y los 200 milisegundos desde el comienzo del estímulo desviado.¹ Puede ser producida en ausencia de atención, por lo que puede obtenerse en condiciones en las que los sujetos no pueden ejecutar tarea alguna^{5, 6, 7},⁸ como el sueño^{9, 10, 11} o incluso el coma.^{12, 13, 14, 15}

El modelo teórico subyacente a la MMN postula que la repetición de un estímulo, o de un patrón, favorece la creación de una representación neural con la que se compara cada uno de los estímulos que van apareciendo, de tal manera que si coincide en todas sus características pasa a reforzarla, pero si viola dicha representación, se activa el sistema responsable de la MMN.¹⁶

Sus generadores están localizados en la corteza supra-temporal auditiva¹⁷ aunque también se ha demostrado la existencia de generadores en las áreas frontales, concretamente en la corteza prefrontal dorso-lateral.^{18, 19}

La MMN posee grandes ventajas que condicionan su amplia aplicabilidad en contextos básicos y clínicos. Es una técnica barata, fácil de utilizar, sus generadores y significación funcional son bien conocidos, es independiente de la atención, ontológicamente es el primer componente cognitivo de los potenciales relacionados a eventos²⁰,²¹ y es actualmente la única medida objetiva válida de la precisión del procesamiento auditivo central.^{20, 22, 23} Por estas razones ha sido utilizada en Audiología, Pediatría, Psiquiatría y Neurología. En esta

última especialidad se ha utilizado en el estudio del Envejecimiento,²⁴ en la enfermedad de Alzheimer,²⁵ en la enfermedad de Parkinson,²⁶ en el estudio de los trastornos neurológicos del Virus de Inmunodeficiencia Humana,²⁷ en el estudio del sueño,¹⁰ en el Coma¹² y en el estudio de las lesiones del lóbulo frontal¹⁸ entre otras.

En los trastornos de la lectura ha sido utilizado para evaluar la percepción auditiva a un nivel pre-atencional, pues se ha encontrado una MMN disminuida (producida por estímulos verbales) correlacionada con peor discriminación del habla en pacientes disléxicos;²⁸ y para identificar niños con riesgo a padecer dislexia, pues se ha descrito que la amplitud de la MMN se encuentra reducida en niños con riesgo familiar.²⁹

La MMN por sus características temporales puede ser confundida con otras ondas tempranas. Puede ser distinguida de la onda N1, la onda temprana más importante, en varios aspectos: 1) La MMN es más específica a cambios en los atributos de los estímulos. La N1 se obtiene en la respuesta a ambos tipos de estímulo y la MMN sólo ante el estímulo desviado. 2) La N1 aparece más tempranamente (alrededor de los 100 ms) que la MMN (cercana a los 200 ms). 3) Una MMN ocurre cualquiera sea la dirección de la desviación de la intensidad del estímulo estándar, mientras que la N1 se hace más pequeña con el decrecimiento de la intensidad del estímulo. 4) La N1 tiende a ser más susceptible a los cambios del intervalo interestímulo (ISI) que la MMN decreciendo en amplitud cuando el ISI decrece.

En el presente estudio se describe la adaptación de la técnica MMN para el sistema MEDICID 3E. Este trabajo pretende, además, aportar datos normativos para futuras investigaciones e introducir esta técnica en el estudio de niños con trastornos de la lectura.

MATERIAL Y METODOS

Muestra

Se estudiaron seis sujetos normales con edades comprendidas

entre 20 y 35 años. De ellos, cinco de sexo masculino y uno de sexo femenino. Todos con escolaridad superior al doce grado.

Estímulos

Se utilizaron tonos puros de 1000 Hz (estándar $p = 0,85$) y 1200 Hz (desviado $p = 0,15$) con pendiente de subida y caída de 10 ms, una duración de 30 ms y a una intensidad de 80 dB SL.

Fueron utilizadas dos condiciones de estimulación para todos los sujetos: una, donde el ISI era de 600 ms; y la otra, donde el ISI era de 800 ms.

Procedimiento

Los registros se hicieron con los sujetos sentados cómodamente en sillas reclinables en una habitación con bajos niveles de ruido. Se les pidió que atendieran a un video silente mientras se les estimulaba bilateralmente mediante audi-fonos.

Registro

La actividad eléctrica cerebral se registró con electrodos de superficie AgCl localizados en el cuero cabelludo de acuerdo al sistema internacional 10 – 20, fijados con pasta conductora. Se garantizó una impedancia de los electrodos por debajo de los 5 K Ω .

Los registros fueron realizados con un equipo Medicid 3E. El EEG fue registrado con filtros entre 0.5 y 300 Hz. Se amplificó la señal con una ganancia de 10 000. Se utilizó una ventana de análisis de 500 ms con 100 ms de período preestímulo.

Los PRE se determinaron a partir de la promediación de ventanas de EEG seleccionadas evitando la presencia de artefactos para cada sujeto individualmente y para cada condición. Un gran promedio para cada condición fue también calculado sobre todos los sujetos. Se utilizaron para el estudio las derivaciones de la línea media (Fz, Cz, Pz y Oz). Los valores de amplitud de los componentes se midieron desde la línea de base al pico en μV . La latencia se determinó midiendo el tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y la aparición del componente (en milésimas de segundos). Para el

análisis estadístico se utilizó el test no paramétrico de Kolmogorov - Smirnov.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra el gran promedio de los seis sujetos en los electrodos de la línea media. Se observa en todas estas derivaciones excepto en Oz una primera negatividad cercana a los 100 ms tanto en la respuesta al estímulo estándar como al desviado. Más tardíamente, aparece una segunda negatividad, cercana a los 200 ms sólo a la respuesta al estímulo desviado. El primero de estos componentes se corresponde con la N1 y el segundo es la MMN.

Se comprobó este hecho estadísticamente comparando a través del test no paramétrico de Kolmogorov - Smirnov la diferencia de amplitud entre la respuesta a los estímulos estándar y desviado en ambas negatividades para todas las derivaciones de la línea media. No se obtuvo diferencias significativas en la N1 en ninguna derivación entre los estímulos estándar y desviado.

En la MMN se obtuvieron diferencias significativas para las derivaciones: Fz (estándar = 0.2 ± 0.5 , desviado = -1.54 ± 0.7 , $p = 0.02$), Cz (estándar = 0.21 ± 1.22 , desviado = -1.66 ± 1.59 , $p = 0.04$) y Pz (estándar = 0.47 ± 0.37 , desviado = -1.7 ± 1.05 , $p = 0.002$).

La Tabla I muestra los valores medios y la desviación estándar de amplitud y latencia de la onda N1 en las derivaciones de la línea media cuando se utiliza la condición de ISI de 600 ms.

La Fig. 2 muestra los resultados obtenidos en un sujeto, al igual que en el gran promedio es fácil identificar la MMN y diferenciarla de la N1, obsérvese que la N1 es la primera onda negativa que aparece tanto ante el estímulo estándar como ante el desviado, sin embargo la MMN aparece inmediatamente después y se observa sólo ante el estímulo desviado.

La Tabla II muestra los valores medios y desviación estándar de amplitud y latencia de la onda MMN en las derivaciones de la línea media

cundo se utiliza la condición de ISI de 600 ms.

Se compararon además las diferencias de amplitud (desviado - estándar) de cada onda para las dos condiciones de estimulación en cada derivación. Aunque no se obtuvieron resultados significativos, obsérvese que es posible determinar que la N1 aumenta su amplitud al aumentar el ISI y que la MMN permanece constante. La Fig. 3 muestra el gran promedio de los registros realizados utilizando ISI de 600 y 800 ms.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio nos permiten ofrecer datos normativos de la onda MMN. Las características de la MMN que se obtuvieron en este estudio son similares a las expuestas en la literatura. Picton y cols⁴ utilizando las mismas condiciones de estimulación (tonos de 1000 y 1200 Hz) en un grupo de 4 sujetos normales registraron una amplia onda negativa que probablemente contenía dos componentes, el primero representaba a la N1 y el segundo una MMN adicional. Nuestro estudio presenta datos muy similares a estos.

Sams y cols³⁰ demostraron que la MMN es registrada con máxima amplitud negativa sobre las regiones frontocentrales del cuero cabelludo y que por debajo de la fisura de Silvio, esta onda invierte su polaridad. Es por esta razón que se observa mejor esta onda en las derivaciones Fz y Cz y es casi imposible observarla en Oz.³⁰ En este estudio pudimos también comprobar que efectivamente estas eran las regiones donde se apreciaba con mayor claridad la MMN.

La respuestas N1 y MMN tienen diferente significación funcional. La N1 se activa ante el encendido de un estímulo cualquiera que este sea, mientras que la MMN es activada sólo ante un des-equilibrio entre los estímulos.⁴ Este hecho refuerza la hipótesis de que la primera onda obtenida, es la N1 por no existir diferencias significativas entre la respuesta a ambos tipos de estímulo. De manera contraria, en la segunda onda, sí aparecen dichas diferencias,

debido a que la respuesta fue sólo al estímulo desviado. Esta onda representa a la MMN. En la derivación Oz no se encontró respuesta al estímulo desviado, esto coincide con datos aportados en la literatura por la mayoría de los autores y que pudimos confirmar en este estudio.

En el presente estudio hicimos también una comparación entre los grandes promedios de las respuestas en la condición de ISI de 600 y la de ISI de 800 ms. En la literatura algunos autores han reportado que la N1 es más sensible que la MMN a los cambios del ISI,⁴ planteando que la amplitud de la N1 aumenta con los incrementos del ISI. En nuestro trabajo sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la amplitud de N1 y MMN al comparar las 2 condiciones de ISI estudiadas. En el caso de la MMN coincide con lo reportado por otros autores, sin embargo debía existir una diferencia en amplitud entre la onda N1 con ISI de 600 ms de la N1 con ISI de 800 ms. Aunque visualmente parece que la amplitud de la N1 aumenta con el ISI de 800, no fue posible comprobar estadísticamente esta diferencia debido quizás a que sólo utilizamos dos condiciones de ISI.

Podemos concluir que con este paradigma fue posible un componente MMN de características funcionales y distribución topográfica similar al descrito en la literatura. Su caracterización en el sujeto normal constituye un primer paso para futuras aplicaciones en el estudio de los trastornos del procesamiento auditivo en el sistema nervioso central.

CONCLUSIONES

Este trabajo nos permitió estandarizar de forma satisfactoria por primera vez en el sistema cubano MEDICID 3E la técnica de la MMN, pudiendo identificar claramente las diferencias entre esta y la onda N1. Este estudio ofrece datos acerca de la MMN clásica en sujetos normales que pueden servir a muchos investigadores de diferentes campos, para futuros trabajos donde se utilice esta importante respuesta

Figura 1. Gran promedio para los electrodos de la línea media con ISI de 600 ms. Las respuestas a los estímulos estándar y desviado se muestran superpuestas. Se señala en la respuesta al estímulo desviado las ondas N1 y MMN con flechas. Estas ondas se pueden apreciar claramente en los electrodos Fz, Cz y Pz. Sin embargo, en la derivación Oz, no se aprecian.

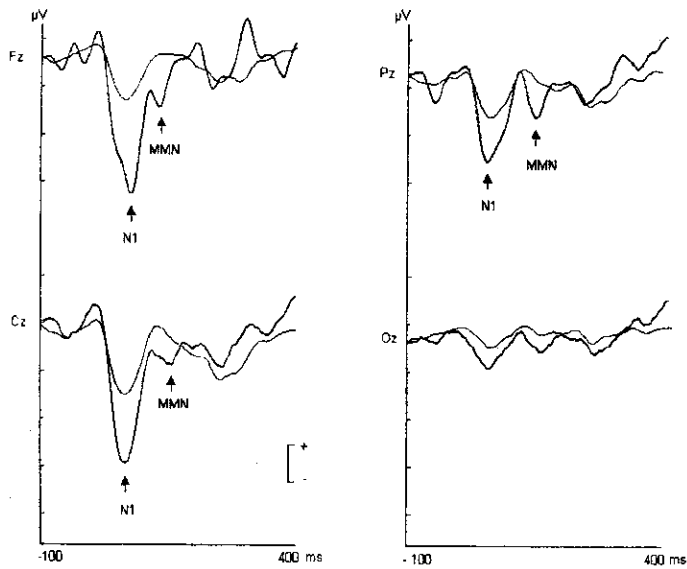
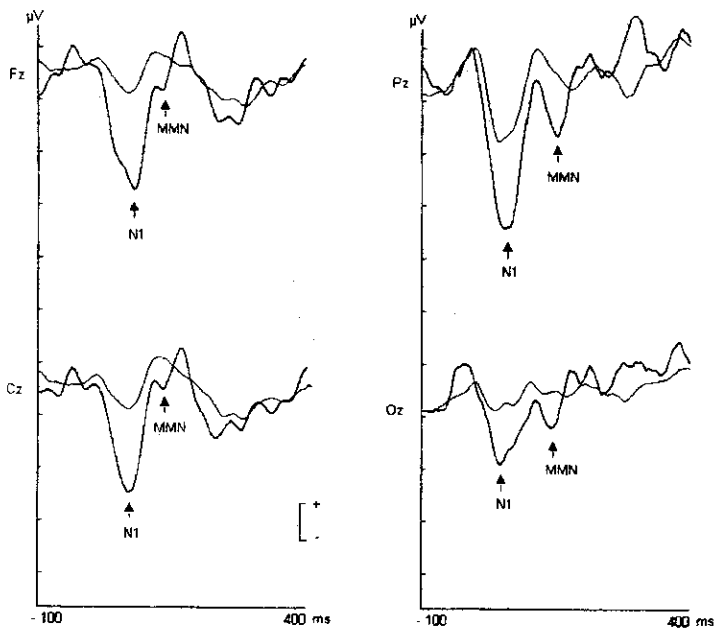


Figura 2. Muestra los registros de un sujeto en las derivaciones de la línea media. Las respuestas a los estímulos estándar y desviado se muestran superpuestas. Se señalan las ondas N1 y MMN con flechas en la respuesta producida por el estímulo desviado. Se aprecia la onda N1 (en estándar y desviado), sin embargo la MMN aparece sólo en la respuesta al estímulo desviado. En este caso es posible observar la onda MMN en la derivación Oz.



evocada auditiva. Para nuestro grupo de trabajo en especial ha sido de gran utilidad para el comienzo de un estudio de niños con trastorno de la lectura.

BIBLIOGRAFÍA

- Atienza M. y Cantero J.L. Efecto del estado de activación cerebral sobre el componente P3a de potenciales evocados auditivos. **Vigilia-Sueño**, **12**, 147, 2000.
- Pang E.W., Edmonds G.E., Desjardins R., Khan S.C., Trainor L.J. and Taylor M.J. Mismatch negativity to speech stimuli in 8 month old infants and adults. **Int J Psychophysiol**, **29**, 227, 1998.
- Näätänen R., Gaillard A.W.K. and Mäntysalo S. Early selective – attention effect on evoked potential reinterpreted. **Acta psychol**, **42**, 313, 1978.
- Picton T., Alain C., Otten L., Ritter W. and Achim A. Mismatch Negativity: Different water in the same river. **Audiol Neurotol**, **5**, 111, 2000.
- Näätänen R., Paavilainen P., Tiitinen H., Jiang D., and Alho K. Attention and mismatch negativity. **Psychophysiology**, **30**, 436, 1993.
- Paavilainen P., Tiitinen H., Alho K. and Näätänen R. Mismatch negativity to slight pitch changes outside strong attentional focus. **Biol Psychol**, **37**, 23, 1993.
- Escera C., Alho K., Schröger E. and Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event – related brain potentials. **Audiol Neurotol**, **5**, 151, 2000.
- Deouell L.Y., Hämäläinen H. and Bentin S. Unilateral neglect after right hemisphere damage: Contributions for event – related potentials. **Audiol Neurotol**, **5**, 225, 2000.
- Loewy D.H., Campbell K.B. and Bastien C. The Mismatch negativity to frequency deviant stimuli during natural sleep. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, **98**, 493, 1996.
- Atienza M., Cantero J.L. and Gómez C. The mismatch negativity component reveals the sensory memory during REM sleep in humans. **Neurosci Lett**, **237**, 21, 1997.
- Atienza M., Cantero J.L. and Gómez C. Decay time of the auditory sensory memory trace during wakefulness and REM sleep. **Psychophysiology**, **37**, 485, 2000.
- Kane N.M., Curry S.H., Butler SR. and Cummings BH. Electrophysiological indicator of awakening from coma. **Lancet**, **341**, 688, 1993.
- Kane N.M., *et al.* Event – related potentials – Neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. **Intensive Care Med**, **22**, 39, 1996.
- Fischer C., Morlet D. and Giard MH. Mismatch negativity and N100 in comatose patients. **Audiol Neurotol**, **5**, 192, 2000.
- Morlet D., Bouchet P. and Fischer C. Mismatch negativity and N100 – monitoring: Potential clinical value and methodological advances. **Audiol Neurotol**, **5**, 198, 2000.
- Näätänen R. Attention and brain function. Hillsdale, NJ. Erlbaum, 1992.
- Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. **Ear Hear**, **16**, 38, 1995.
- Alho K., Woods D.L., Algazi A., Knight R.T. and Näätänen R. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, **91**, 353, 1994.
- Alain C., Woods D.L. and Knight RT. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. **Brain Res**, **812**, 23, 1998.
- Kraus N. and Cheour M. Speech sound representation in the brain. **Audiol Neurotol**, **5**, 140, 2000.
- Cheour M. *et al.* The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain. **Psychophysiol: Spec Rep**, **33**, 478, 1996.
- Näätänen R. and Escera C. Mismatch Negativity: Clinical and Other applications. **Audiol Neurotol**, **5**, 105, 2000.
- Ponton C. *et al.* Maturation of the mismatch negativity: Effects of profound deafness and cochlear implant use. **Audiol Neurotol**, **5**, 167, 2000.
- Pekkonen E., Jousmaki V., Partanen J. and O'Karhu J. Mismatch negativity area and age – related auditory memory. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, **87**, 321, 1993.
- Pekkonen E., Jousmaki V., Kononen M., Reinikainen K. and Partanen J. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer disease: an event related potential study **Neuroreport**, **5**, 2537, 1994.
- Pekkonen E., Jousmaki V., Reinikainen K. and Partanen J. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, **95**, 7, 1995.
- Schröder M. Early and late cognitive event – related potentials mark stages of HIV – 1 infection in the drug user risk group. **Biol Psychiatry**, **35**, 54, 1994.
- Schulte-Körne G., Deimel W., Bartling J. and Remschmidt H. Auditory processing and dyslexia: Evidence for specific speech processing deficit. **Neuroreport**, **9**, 337, 1998.
- Kujala T. Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading impaired children. **Proc Natl Acad Sci USA**, **98**, 10509, 2001.
- Sams M., Alho K. and Näätänen R. Short term habituation and dishabituation of the mismatch negativity of the ERP. **Psychophysiology**, **21**, 434, 1984.