



Valor del diseño experimental para la identificación de diferentes componentes de los Potenciales Relacionados a Eventos

*Monografía de Grado de la Licenciatura en Neurofisiología
Clínica.*

Br. María Inés Camacho

Tutor:

Dr. Angel Caputi

Diciembre de 2018

Tabla de contenido

Resumen	1
Introducción	2
Potenciales auditivos de corteza.....	2
Complejo P1 N1 P2 N2.....	4
Aplicaciones Clínicas del estudio del complejo P1-N1-P2-N2	5
El potencial cognitivo P300	6
Aplicaciones del P300 para el diagnostico, pronostico y terapéutica neurológicos	9
Objetivos	11
Metodología de Trabajo	12
Sujetos	12
Registro EEG	12
Estímulos	12
Procedimiento	12
Análisis de los datos	13
Resultados	14
Potenciales relacionados con los estímulos sensoriales.....	14
Diferencias entre la respuesta sensorial pasiva a los estímulos vocal y tonal	15
Respuesta al reconocimiento del estímulo vocal	17
Potenciales relacionados con la acción motora	18
Conclusión	20
Referencias	22

Resumen

La técnica de potenciales relacionados a eventos (ERP) se utiliza en neurofisiología básica y clínica para la actividad eléctrica asociada temporalmente a un evento puntual, que coexiste con otras actividades en una señal compleja.

En este trabajo se muestran distintos tipos de ERPs utilizando un protocolo experimental que permite aplicar dicha técnica en forma múltiple y comparar los resultados obtenidos. Nos enfocamos en mostrar como el diseño experimental puede permitir extraer distintos componentes (motores, sensoriales y cognitivos) de un mismo sujeto.

Se estudiaron electroencefalográficamente (montaje 10-20 referido a nariz) 8 adultos jóvenes, sanos, en dos condiciones experimentales. En la primera (control) el sujeto escuchó pasivamente a una serie de estímulos auditivos puntuales consistentes en una vocal (cuya valencia podía ser A, E, I, O, U) y un tono puro breve ("pip"). En la segunda condición experimental el mismo sujeto identificó la presencia de una vocal determinada (A) en forma diferida al detectar el "pip" y comunicó su decisión presionando un botón.

Como resultados se identificaron cuatro tipos de actividades: potenciales evocados sensoriales en respuesta a dos tipos de estímulos auditivos (vocal y pip), potenciales endógenos disparados por respuestas cognitivas secundarias a la identificación de un fonema, y potenciales asociados a la ejecución de un acto motor. A su vez, se observó que las respuestas relacionadas al tono y a los fonemas son distintas en forma y topografía de los potenciales provocados.

Palabras Clave: Potenciales Relacionados a Eventos, EEG, P300

Introducción

La técnica de potenciales relacionados a eventos consiste en la correlación (técnicamente llamada correlación cruzada) entre las historias de dos señales, una continua y otra discreta o puntual. Por lo tanto sus resultados implican asociación probabilística temporal y no causalidad, salvo que el diseño experimental así lo condicione. Dado que un evento puntual es una serie binaria que toma valores 0 (durante la mayor parte del tiempo) y 1 en el momento del evento, y que la señal de origen consiste en una serie de valores discretos correspondientes a muestras sucesivas a lo largo del tiempo, el cálculo de esta correlación se simplifica y es equivalente a la promediación tiempo a tiempo perievento de la señal de origen. Si la actividad de fondo presenta una distribución estadística de tipo gaussiano, la relación señal-ruido obtenida se incrementa con la raíz cuadrada del número de repeticiones. Por lo tanto, al realizar un estímulo con suficientes repeticiones, el promedio de las señales permite que la respuesta ante el estímulo sea discriminable de otras señales neuronales adyacentes y el ruido de otras fuentes cuyo curso temporal no está correlacionado con la señal de interés.

Este estudio se enfoca en las respuestas tardías corticales a estímulos auditivos y explora distintos aspectos del ciclo acción percepción, incluyendo respuestas sensoriales primarias, cognitivas y asociadas a la ejecución de un acto motor. Seguidamente, expondremos una revisión breve de los aspectos más relevantes de los potenciales auditivos corticales y posteriormente describiremos el estudio experimental realizado.

Potenciales auditivos de corteza:

Cuando la respuesta es provocada por un estímulo auditivo se conocen como Potenciales Evocados Auditivos (PEA). Dependiendo de la ubicación de electrodos, la amplificación y los filtros aplicados, se puede discriminar distintas actividades generadas por un estímulo auditivo y clasificarlos a lo largo del recorrido de la vía o por sus latencias. Sin prejuicios de que existen solapamientos, hay una alta correlación entre origen y latencia. Los potenciales auditivos se agrupan como potenciales evocados de corta latencia o de tronco (PEATC), de latencia media (Pa, Na, Nb, y Pb) y tardía o de corteza (complejo P1- N1-P2, actividades N2 y P3, y

potenciales de disparidad incluyendo mismatch negativity, N400 y N600). Estos últimos, que referiremos como PEAs de Corteza (PEACs) se definen por tener una latencia entre 50 y 600 ms. Son el motivo de este trabajo y en ellos nos enfocaremos a continuación.

Los PEACs pueden ser utilizados para valorar la actividad sensitiva, perceptual, así como el procesamiento primario del lenguaje. Aplicaciones posibles de esta técnica son la evaluación de la detección de un estímulo auditivo, la función auditiva (a nivel central), la percepción del sonido principalmente utilizando estímulos fonéticos o tonos musicales (en pacientes con Implantes cocleares y niños con hipoacusia) y los cambios en la respuesta producidos por diferentes patrones de estimulación (plasticidad auditiva).

Los siguientes capítulos de esta introducción se refieren a los componentes directamente estudiados en este trabajo. Ellos son el complejo P1-N1-P2-N2 y la respuesta P3 o P300.

En 1965, Sutton et al., proponen una distinción entre componentes “exógenos” y “endógenos” de los potenciales evocados. Definen como eventos exógenos a cualquier potencial que se genera en consecuencia a estímulos externos, y endógenos a los potenciales relacionados a una actividad cognitiva interna. El balance entre la influencia de los factores de estímulo (exógeno) y central (endógeno) varía para cada componente del potencial (Picton, T.W., Hillyard, S.A., 1988). Los potenciales exógenos se determinan principalmente por las características físicas del estímulo desencadenante y son relativamente insensibles a su significado. En contraste, los potenciales endógenos varían con el estado del sujeto, el significado del estímulo y/o las demandas de la tarea. Los potenciales endógenos o cognitivos podrían proporcionar evidencia que permitan evaluar aspectos cognitivos de un paciente o las teorías sobre los mecanismos cerebrales que median la cognición.

El complejo P1-N1-P2 es la respuesta más estudiada y depende de estímulos externos (potenciales exógenos). Se caracteriza por presentar tres componentes: P1 (onda positiva alrededor de los 50 ms), N1 (onda negativa en 100 ms) y P2

(onda positiva entre 150 y 200 ms). Este complejo se observa en la corteza auditiva primaria y secundaria, con propagación a otras áreas adyacentes.

La onda P3 (P300) es un componente predominantemente endógeno. Se caracteriza por ser una actividad cognitiva que requiere de la atención del sujeto ante estímulos auditivos.

Los orígenes y mecanismos involucrados en los potenciales de corteza continúan siendo un tema de discusión en la literatura, pero es ampliamente aceptado que su ocurrencia requiere de una corteza auditiva intacta. En algunos estudios clínicos con destrucción bilateral del lóbulo temporal muestran que no se evocan ningún componente de los PEAC. A su vez, lesiones unilaterales del lóbulo temporal están asociadas a una atenuación de la amplitud del componente N1 sin afectar los componentes subsiguientes (Knight et al., 1980). En contraste, lesiones en el lóbulo frontal en humanos afectan un componente en 120 ms relacionado a la atención que es considerado endógeno en origen pero no afecta el componente N1 que es exógeno en origen (Knight et al., 1981). Al presentar el estímulo, hay una actividad sincrónica de diversas fuentes neurales que contribuyen al potencial registrado. Campos magnéticos generados por este complejo indican que el origen de este potencial está localizado en el plano supra temporal en o cerca de la corteza auditiva primaria (Hari et al., 1980; Nataanen y Picton 1987; Scherg y Voncramon 1985; Wood y Wolpaw 1982).

Las amplitudes de estos componentes son máximas en línea media, con N1, P2 y N2 máximos en frontal, mientras que P3 es máximo en parietal (Picton et al., 1974; Wolpaw y Wood 1982). Está presente cuando el individuo está despierto o dormido, incrementa con la atención (Picton et al., 1978), es afectado por factores del estímulo (frecuencia de aparición, duración, intensidad y frecuencia de la señal) (Picton et al., 1979) y la edad (Pfefferbaum et al., 1979).

Complejo P1 N1 P2 N2

Este complejo podría ser una señal útil para evaluar las respuestas a tonos y fonemas. Se ha mostrado que el componente N1-P2 refleja la representación del habla en la corteza auditiva sin participación activa del paciente (Martin et al., 1997; Ostraff et al., 1998; Sharma y Dorman 1999, 2000; Whiting et al., 1998). Dichos

estudios han demostrado que los PEAC reflejan características del lenguaje oral que son críticos para la percepción del habla. Por otro lado, en estudios del complejo N1-P2, se observó que luego de un aprendizaje de tarea auditiva, los individuos muestran cambios en el curso temporal del complejo, lo cual indica que podrían ser útiles para el estudio de plasticidad auditiva central (Ponton et al., 2000; Tremley et al., 2001). Los mismos autores demostraron que la amplitud del complejo incrementa ipsilateral al oído sano en adultos con sordera unilateral. Asimismo, mostraron que la pérdida unilateral modifica la actividad neuronal en los trayectos auditivos centrales y se reflejan en el complejo N1-P2. Por lo tanto cambios inducidos por la experiencia en la actividad neuronal se reflejan en los PEAC. Si bien esta técnica promete ser de gran valor para la evaluación de pacientes con problemas en la corteza auditiva, es importante destacar que presenta diversas limitaciones, siendo la principal la variabilidad entre pacientes, lo cual dificulta generar valores de normalidad para ser utilizados como técnica de diagnóstico de rutina.

Los potenciales N2 y P3 cambian su latencia dramáticamente con cambios en la atención y vigilia del sujeto (Goodin et al., 1978). Factores como procesos cognitivos de la atención, la expectativa y la evaluación del estímulo pueden llegar a influenciar los componentes de larga latencia.

Aplicaciones Clínicas del estudio del complejo P1-N1-P2-N2

La discapacidad auditiva infantil permanente es el déficit sensorial infantil más común (Fortnum et al., 2001). Es una condición devastadora a largo plazo debido a la afectación en las habilidades de comunicación (Gregory et al., 1995), problemas en el aprendizaje (Stacey et al., 2006) y comportamiento (Hind y Davis, 2000). Una intervención efectiva a los primeros meses de edad puede reducir el impacto negativo en el aprendizaje del habla y el lenguaje (Yoshinago-Itano et al., 1998, Moeller et al., 2007). Los métodos conductuales de evaluación auditiva (por ejemplo, girar la cabeza en respuesta a un sonido o el seguimiento de los movimientos oculares en respuesta al sonido) no se pueden usar de manera confiable hasta una edad de desarrollo de 7-9 meses (Widen, 1993). Por lo tanto, cuando se prescriben audífonos a bebés, los clínicos confían en mediciones objetivas.

La medida más utilizada son los Potenciales Auditivos de Estado Estable. El uso obligatorio de potenciales evocados auditivos corticales podría ser la clave para confirmar que la corteza auditiva en niños ha recibido con éxito los estímulos (Rapin y Graziani, 1967; Gravel et al., 1989), y para personalizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los bebés con pérdida auditiva.

Los PEAC podrían ser de importancia en el seguimiento de pacientes (especialmente en niños y adolescentes) a los que se implementan Implantes Cocleares (IC), aunque se deben tener en cuenta los artefactos que produce el dispositivo del IC.

La hipoacusia neurosensorial bilateral profunda es una de las patologías auditivas con más impacto en el desarrollo del lenguaje, estructuración del pensamiento, desarrollo emocional, social y escolar de los niños (Reina et al., 2011). Estos pacientes deben tener un seguimiento constante de la evolución de la patología luego de ser implantados. Los potenciales auditivos de corteza brindan información para valorar la evolución de la corteza auditiva y su plasticidad a medida que el paciente recupera la estimulación de la vía auditiva desde la periferia hasta la corteza. Los cambios en la latencia del componente P1 es un indicador de la mejoría en la discriminación auditiva de los pacientes con IC (Sharma et al., 2002). Estos autores también demostraron que la adquisición del lenguaje está relacionada al acortamiento de la latencia de P1, lo que sugiere que el desarrollo temprano del lenguaje está estrechamente relacionado a una plasticidad de la vía auditiva (Sharma et al., 2005)

El potencial cognitivo P300

En la literatura, se define al potencial endógeno o cognitivo P300, por su polaridad positiva y latencia aproximada de 300 ms, se los denomina también P3 o componente positivo tardío (Late Positive Component "LPC").

La latencia de este potencial cognitivo varía según la modalidad del estímulo, las condiciones de la tarea, la edad y sexo del sujeto. (Brumback, Arbel, Goldman, 2012; Katayama y Polich, 1998; Polish y Kok, 1995; Verleger, 1997)

El componente P300 aparece únicamente cuando el sujeto presta atención al estímulo, así sea cuando se le pide que preste atención (Donchin y Cohen, 1967), o cuando el estímulo es lo suficiente disruptivo como para “exigir” la atención del sujeto. Se cree que la onda P300 refleja las decisiones premotoras previas a la respuesta del sujeto ante un paradigma experimental, tales como la actualización de la memoria (Polich y Herbst, 2000), integración de los nuevos estímulos (Halgren et al., 1998) o mecanismos cognitivos (Verleger, 1988).

El componente positivo P300 se observa con mayor amplitud cuando un estímulo es menos probable. Es por este motivo que, al estudiar el componente cognitivo en los potenciales evocados, se utiliza el paradigma “Oddball”. Este paradigma requiere que el sujeto detecte un target improbable o estímulo “oddball” que ocurre de forma impredecible dentro de una secuencia de estímulos estándar. Los cambios impredecibles provocan componentes específicos dentro de los potenciales evocados. Este paradigma fue el método aplicado por los primeros autores que describieron el potencial cognitivo. Ritter (1968), utilizó este tipo de estímulos y describe una onda P3 positiva tardía a un cambio en la frecuencia tonal de un estímulo auditivo repetitivo, mientras que Squires et al., (1975), describieron 2 variedades de ondas positivas tardías (P3a y P3b), así como una onda lenta (SW).

El P300 se puede ver afectado por la gran actividad cortical que ocurre sincrónicamente al realizar un estímulo. Es por este motivo que es de suma importancia realizar una buena discriminación cuando se realiza el análisis del potencial evocado. Es necesario que se diferencien el P300 de los campos eléctricos generados por el resto de la actividad cerebral que ocurre cuando realizamos un estímulo. Un parámetro que ayuda a discriminar el P300 es su topografía. El P300 es máximo en zonas parieto-centrales (T.W. Picton, 1992), lo cual es importante tener en cuenta para la colocación de los electrodos.

El potencial cognitivo puede tener diferentes componentes de acuerdo a las variables realizadas en los experimentos. Cuando un estímulo se reconoce pero no se presta atención, podemos observar una onda temprana denominada P3a y cuando el sujeto presta atención al estímulo se observa otra onda tardía P3b (Squires et al., 1975; Hillyard y Picton 1987). La onda P3a tiene una latencia aproximada de 250 a 350 ms, una distribución frontal y fronto-central y se relaciona

a la atención y orientación (Friedman et al., 2001). La onda P3b tiene una distribución parietal y más tardía que la onda P3a, y se relaciona a la atención, procesamiento del estímulo, actualización del estímulo, categorización de los eventos y al procesamiento de la memoria (Nulsen et al., 2010; Polich, 2007).

Vaughan y Ritter, 1970, durante experimentos de tipo Oddball auditivo, observaron un P300 con mayor amplitud en la zona centro-parietal sin observarse cambios en su polaridad. Según ellos, esto puede deberse a que la fuente generadora del P300 es una fuente bilateral en las áreas asociativas parietales.

Registros intracraneales con electrodos en el hipocampo y amígdala cambian su polaridad en distancias pequeñas, indicando un origen local en la zona límbica (Halgren, 1980; Squires et al., 1983; Stapleton y Halgren, 1987; McCarthy et al., 1989; Puce et al., 1989; Smith et al., 1990). La zona límbica no es la única que se ha relacionado con el P300, sin embargo es un área que es propensa a descargas de origen epiléptico, y por tanto es extensamente investigada y accesible para registros subdurales. El tálamo, relacionado a los temblores, y el mesencéfalo, asociado al control del dolor, son estructuras exploradas por medio de electrodos profundos. Velasco et al., (1986) y Kropotov y Ponomarev (1991), registraron una actividad similar al P3 en el tálamo y en los ganglios basales.

Estudios recientes mencionan la importancia de la diferencia entre las modalidades sensoriales durante la búsqueda de un potencial cognitivo (Dreo et al., 2017). Si el P300 tiene el mismo generador para distintas modalidades, no debería haber discrepancias en la topografía del potencial. Trabajos tempranos enfocados en registros crudos, sin normalizar, concluyeron que no hay diferencias topográficas entre diferentes modalidades (Picton et al., 1984; Simson et al., 1977, Squires y Donchin, 1997) Sin embargo, es importante destacar que en estos ensayos se utilizaban pocos canales de registro y no contaban con un EEG moderno de mayor resolución. Dreo et al., (2016) observaron que los estímulos visuales generan mayores amplitudes y latencias del P3b que en el auditivo. También notaron diferencias en la topografía, obteniendo un P3a máximo en zonas frontales en el auditivo y un P3b máximo en zonas parietales, mientras que en el visual se observa un P3b focal en Pz con propagación frontal.

La atención que se le presta al estímulo es una variable importante, ya que puede modificar el potencial: la amplitud varía según la atención que se le presta al estímulo. Al igual que la amplitud del P300, la latencia de los componentes cambia a lo largo del cuero cabelludo y es más corta en las áreas frontales y más largas en las áreas parietales (Mertens y Polich, 1997). Existen diferencias de latencias del P300 para cada sujeto, las cuales están correlacionadas con la velocidad mental, de modo que las latencias más cortas se obtienen en sujetos con un rendimiento cognitivo superior (Emmerson et al., 1989; Johnson et al., 1985; Polich et al., 1983). La latencia aumenta a medida que se llega a la edad adulta (Howard y Polich, 1985; Polich et al., 1990), aumenta con el envejecimiento (Fjell y Walhovd, 2001; Polich, 1996), así como en los pacientes que sufren demencia (O'Donnell y cols., 1992; Polich y Corey-Bloom, 2005; Polich y cols., 1986, 1990a; Potter y Barrett, 1999)

Aplicaciones del P300 para el diagnóstico, pronóstico y terapéutica neurológicos

Estudios tempranos describieron la utilidad del P300 para evaluar la función cognitiva en pacientes con demencia, donde la latencia máxima del potencial era mayor en comparación con la de los controles en sujetos sanos de edad avanzada (Goddin et al., 1978). Estudios clínicos posteriores confirmaron que la amplitud se reduce y la latencia aumenta en pacientes con deterioro cognitivo (Polich et al., 1986; O'Donnell et al., 1992; Potter y Barrett, 1999). Si bien la ausencia o alteración de potenciales cognitivos no son indicadores de ninguna enfermedad específica, son una herramienta importante para poder estudiar el grado atencional de un paciente, y por lo tanto son de importante aplicación en la clínica para enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Estudios recientes han confirmado la utilidad de los potenciales cognitivos como pronóstico en pacientes con lesiones cerebrales graves y para el monitoreo de la función cognitiva en individuos con problemas de comunicación (Duncan et al., 2009; DeBoer et al., 2005).

Una alteración en la latencia o amplitud del potencial cognitivo puede ser indicativa de algún tipo de déficit en los procesos cognitivos. Esto puede observarse en pacientes con esquizofrenia en donde se observa un P300 con menor amplitud, así

como en pacientes con demencia, en los cuales se obtienen latencias más grandes y en sujetos que sufren trauma encefálico se observa una afectación en la amplitud. Actualmente también se utilizan para evaluar la maduración en niños con problemas de desarrollo y en enfermedades como el Trastorno del espectro Autista y déficit atencional. En este tipo de pacientes debe considerarse, previo a realizar los potenciales, aquellos fármacos que pueden afectar los resultados, el consumo de alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos ya que reducen la amplitud del P300.

Desde el punto de vista terapéutico, se han desarrollado Brain Machine Interfaces (BMI) o Interfaz cerebro-computadora (ICC) que es utilizada como una vía de comunicación de personas discapacitadas, sin la necesidad de utilizar esfuerzos físicos. La ICC es un camino directo entre el cerebro y un dispositivo externo. Generalmente se basan en registros electroencefalográficos y se centran en la intención de movimiento, la imaginación de una tarea, la imagen motora pura o en la forma de onda del P300 (Vareka y Mautner, 2013). Este sistema es utilizado en pacientes con diversas patologías que impiden la comunicación por medio del sistema motor, como el síndrome Locked-in, enfermedades neuromusculares y parálisis cerebral. Su aplicación abarca desde controlar diferentes dispositivos como un brazo robótico, así como permitir al paciente que controle el movimiento de su silla de ruedas. También se utilizan nuevas técnicas con implantes de neuroprótesis las cuales son más invasivas pero más precisas. Esto se logra utilizando actividades electrofisiológicas que reflejan cierta actividad cerebral, principalmente el P300. ICCs pueden convertir una intención del usuario en un comando para controlar dispositivos externos. Los potenciales cognitivos se utilizan con mucha frecuencia ya que tienen la ventaja de que el paciente no requiere una capacitación especial para poder utilizar el sistema. El P300 es un índice de que el paciente reconoce un estímulo sin necesidad de recurrir a la afirmación verbal o motora como medio de comunicación. El sujeto presta atención a ciertos caracteres que desea utilizar para comunicarse y la computadora lo detecta en tiempo real. Esta detección se logra por flashes repetitivos de filas y columnas de una matriz. Cuando el flash ocurre sobre el carácter elegido, se genera un P300 que es detectado por la computadora (Farwell y Donchin, 1988).

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es mostrar la capacidad de la técnica de ERP para evaluar distintas respuestas electrofisiológicas ante un estímulo sonoro. Se estudiaron las respuestas corticales sensoriales y cognitivas desencadenadas por estímulos auditivos (en forma de vocales y tonos), así como las respuestas asociadas con un proceso de decisión y su expresión motora.

El estudio consistirá en aplicar dos tipos de estímulos en forma sucesiva, separados por un segundo. El primero es un estímulo vocal (fonemas A, E, I, O, U normalizados en su valor RMS) y el segundo un tono suavizado utilizando una ventana Hanning (pips). El fonema específico será presentado aleatoriamente. Se realizarán dos tipos de experimentos en los mismos sujetos con los siguientes objetivos específicos:

A) Comparar las respuestas al fonema y al tono, utilizando una serie experimental que consiste en el registro de los ERP generados por estos dos eventos durante la escucha pasiva. La hipótesis nula evaluada es que las respuestas al tono y a la vocal son iguales. Este experimento también se utilizará como control del experimento siguiente.

B) Determinar si existen potenciales cognitivos ante el reconocimiento de una vocal. Para ello se estudiara la aparición de P300 utilizando una vocal como señal a reconocer. La actividad P300 se separará de la respuesta motora solicitándole al sujeto que presione el botón al oír el pip. Esto permite además detectar en forma global las respuestas premotoras y sensitivo-sensoriales vinculadas a la respuesta motora. La hipótesis nula evaluada es que las respuestas durante el reconocimiento y el control son iguales.

Metodología de Trabajo

Sujetos: Se estudiaron 8 adultos jóvenes de entre 18 y 30 años, diestros y sin problemas o patologías relacionadas a alteraciones en la audición (tres de sexo masculino y cinco de sexo femenino). Se evitaron patologías cuya medicación pudiera llegar a alterar los registros EEG, y personas que hayan consumido cualquier tipo de droga psicoactiva 48 horas previo al registro.

Todas las actividades detalladas en el presente trabajo fueron realizadas en el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay. Los protocolos fueron aprobados por el comité de ética institucional y los sujetos firmaron un consentimiento informado sobre el protocolo experimental.

Registro EEG: Se registró el EEG utilizando el Sistema Internacional 10-20, con referencia nariz y referencia común a “tierra”. Se utilizaron electrodos de superficie adheridos al cuero cabelludo por medio de pasta conductora. Las resistencias se mantuvieron por debajo de 10 k Ω . Durante el registro los sujetos permanecieron sentados en una cabina que permitía aislar relativamente los estímulos visuales, auditivos y la interferencia eléctrica. Los datos fueron obtenidos con una tasa de muestreo de 1024 Hz, con filtros pasa-alto de 1Hz y filtro de pasa-bajos de 70 Hz. No se utilizó notch filter.

Estímulos: Los estímulos consistieron en: una serie de señales vocales con contenido fonético (A E I O U) cuya intensidad RMS fue ecualizada y su duración fue aproximadamente igual (300 ± 50 ms), y un tono puro (Pip) modulado por una ventana Hanning de 22ms (1000 Hz – 50 ms), emitido 1s después del estímulo vocal. La pareja de estímulos se repitió cada 3 segundos 120 veces en cada corrida. En el 50 % de los casos el estímulo vocal fue una A y en el resto, otra de las vocales en igual proporción (12.5%).

Procedimiento: Se registró el EEG en sujetos sentados durante tres corridas de la serie de estímulos. En una corrida inicial de la serie los sujetos debían escuchar pasivamente la serie de estímulos. En las dos siguientes, los sujetos debían reportar presionando un botón con el índice derecho (en forma diferida al escuchar el “pip”) si la señal vocal correspondía a una A. Se calcularon los potenciales provocados

promedio para cada sujeto en cada condición experimental y para cada estímulo (tono y vocal) y se compararon entre sí.

Análisis de los datos: Los registros de EEG fueron procesados utilizando el programa de análisis y visualización de datos Matlab R2013a. Se seleccionaron épocas de 2 segundos de duración comenzando 500 ms antes del estímulo vocal. Cada época fue codificada mediante señales digitales de sincronismo del estímulo vocal, de identificación (target vs no target) y la respuesta motora (click del botón). Se descartaron las épocas con artefactos por medio de inspección visual y se promediaron las señales en cada condición en relación con la señal de sincronismo y con la señal del click del botón. Dado que el estímulo vocal y el pip se aplicaron con un intervalo preciso luego de la señal de sincronismo el mismo promedio fue utilizado para evaluar las respuestas a ambos. Los promedios se realizaron punto a punto para cada tiempo, cada sujeto y cada electrodo, obteniendo potenciales evocados para cada individuo en cada electrodo del sistema. Se obtuvieron cuatro ERP para cada sujeto: un potencial evocado auditivo para cada tipo de sonido (vocales y tono), un potencial cognitivo asociado al reconocimiento de la vocal "A", y un potencial asociado a la respuesta motora. Finalmente, se estudiaron los ERP por separado y luego se compararon los potenciales sensoriales entre sí. Se calculó la respuesta asociada a la actividad cognitiva y a la actividad motora por diferencia y se comparó ésta última con la obtenida promediando alrededor del click.

Todas las figuras presentadas fueron creadas a partir de los datos obtenidos, utilizando herramientas incluidas en el programa de análisis antes mencionado.

Resultados:

Potenciales relacionados con los estímulos sensoriales

En la figura 1 se muestran los resultados obtenidos en un sujeto, en dos condiciones experimentales. En rojo se observa el promedio de los potenciales provocados ante dos estímulos auditivos: estímulo vocal (flecha negra) y estímulo tonal (flecha verde). En azul se muestran los promedios de los potenciales provocados por los mismos estímulos auditivos cuando el sujeto reconoce la vocal "A".

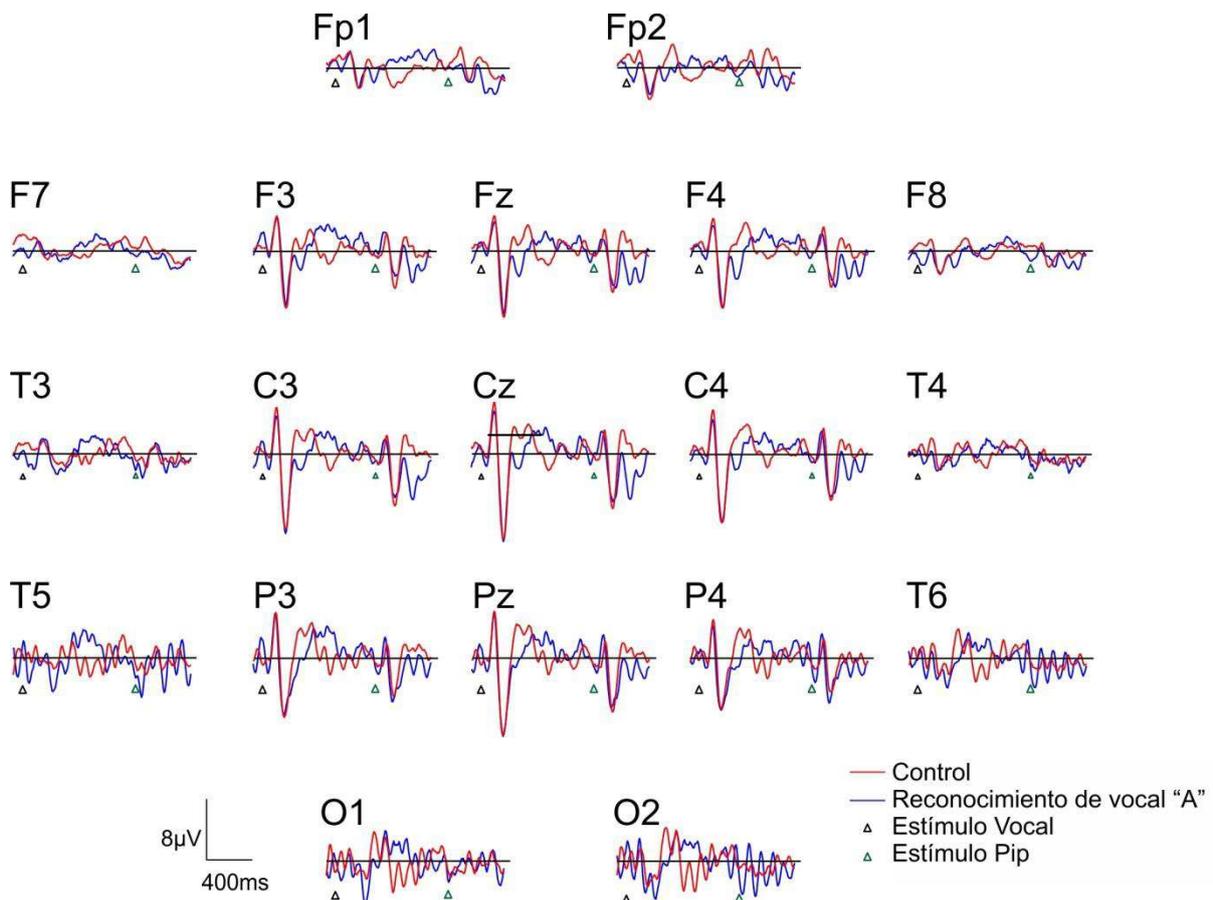


Figura 1. ERP en relación con las señales de sincronismo. Explicación en el texto.

Se observan claramente dos respuestas auditivas de larga latencia, donde se reconoce un complejo cuyos picos ocurren a 53, 102 y 188 ms después del comienzo de la vocal y que podrían identificarse como correspondientes al clásico complejo de potenciales auditivos de corteza P1-N1-P2. Por otra parte se observan a nivel de las regiones centrales, parietales y algo menos en frontales diferencias más tardías entre la respuesta de reconocimiento y la respuesta sensorial pasiva, en

el entorno de los 300-400 ms post estímulo vocal. Esta diferencia podría corresponder al llamado potencial P300. En los capítulos siguientes analizaremos cada una de estas respuestas.

Diferencias entre la respuesta sensorial pasiva a los estímulos vocal y tonal

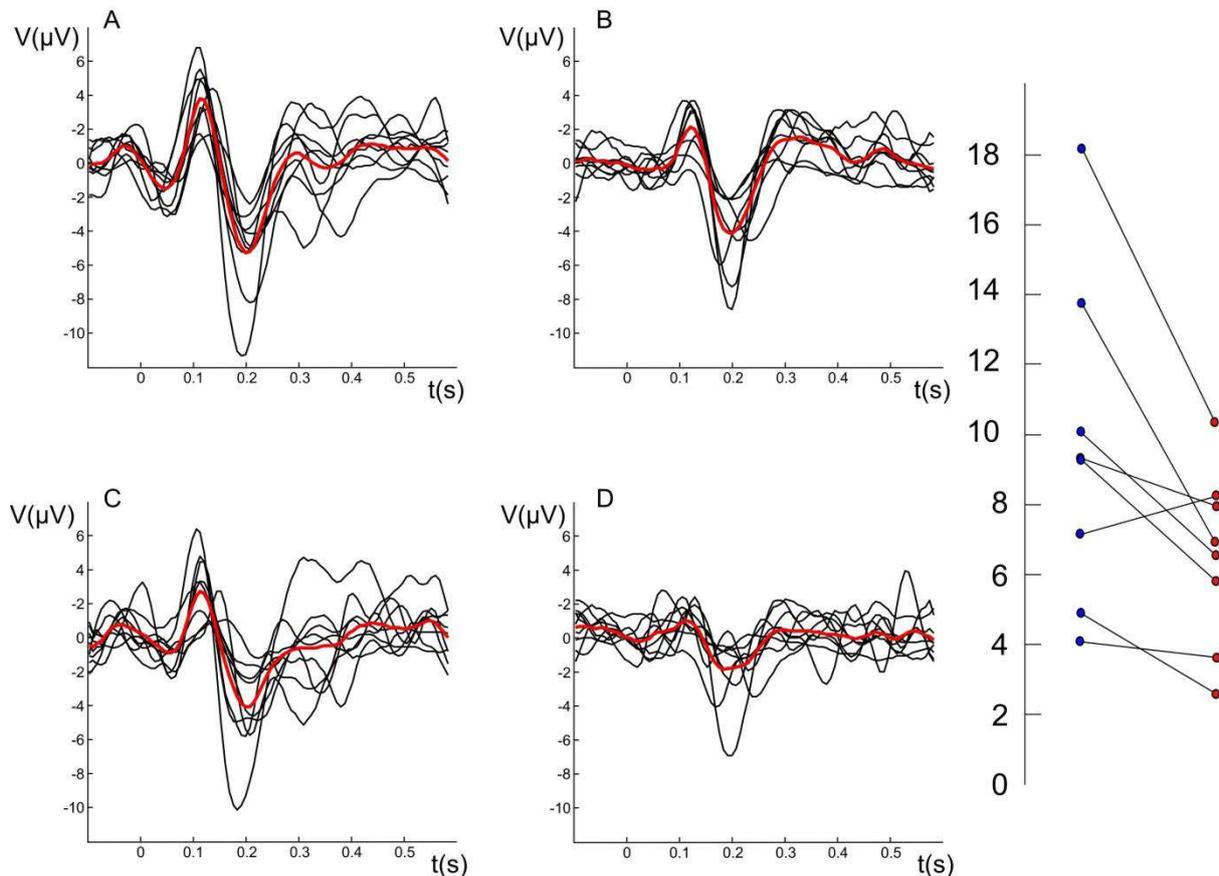


Figura 2. Respuestas sensoriales pasivas. A: Cz-Vocal. B: Cz-Tonal. C: Pz-Vocal. D: Pz-Tonal. Trazos negros: potenciales individuales. Trazos rojos: grandes promedios. E: La amplitud de las respuestas al estímulo vocal en Cz (círculos azules) son mayores que las respuestas al estímulo tonal (círculos rojos) en siete de ocho sujetos.

En la figura 2 se ilustran las diferencias en amplitud, forma y topografía entre los complejos P1-N1-P2 cuando estos son evocados por un estímulo vocal o tonal. Se comparan los potenciales provocados en electrodos de línea media ante ambos estímulos. Cada trazo en negro representa el promedio de un sujeto, mientras que el trazo rojo representa el gran promedio de los ocho sujetos estudiados. Los estímulos vocales y tonales se observan a izquierda y derecha, en dos regiones, Cz y Pz respectivamente.

Se realizó un análisis de varianza no paramétrico de doble vía (Test de Friedman), el que mostro diferencias significativas entre las amplitudes pico a pico generadas por ambos estímulos ($p=0.045$) y entre ambas topografías ($p=0.0376$). El análisis post hoc mostró diferencias significativas apareadas (Wilcoxon test: para estímulo vocal vs tonal $p=0.0234$ en Cz y $p=0.0234$ en Pz). Si bien las diferencias en amplitud pueden ser debidas a pequeñas diferencias en la intensidad de los estímulos, las observadas en las formas de los grafoelementos no pueden ser explicadas por dicha razón (Figura 3). Además cuando se consideran la razón de amplitudes de las respuestas en Pz y Cz, el estímulo tonal provoca una fracción significativamente menor de la respuesta en Cz que la provocada por el estímulo vocal (60% vs. 70% , $p=0.0078$). Esto sugiere una diferencia en la extensión topográfica de la respuesta.

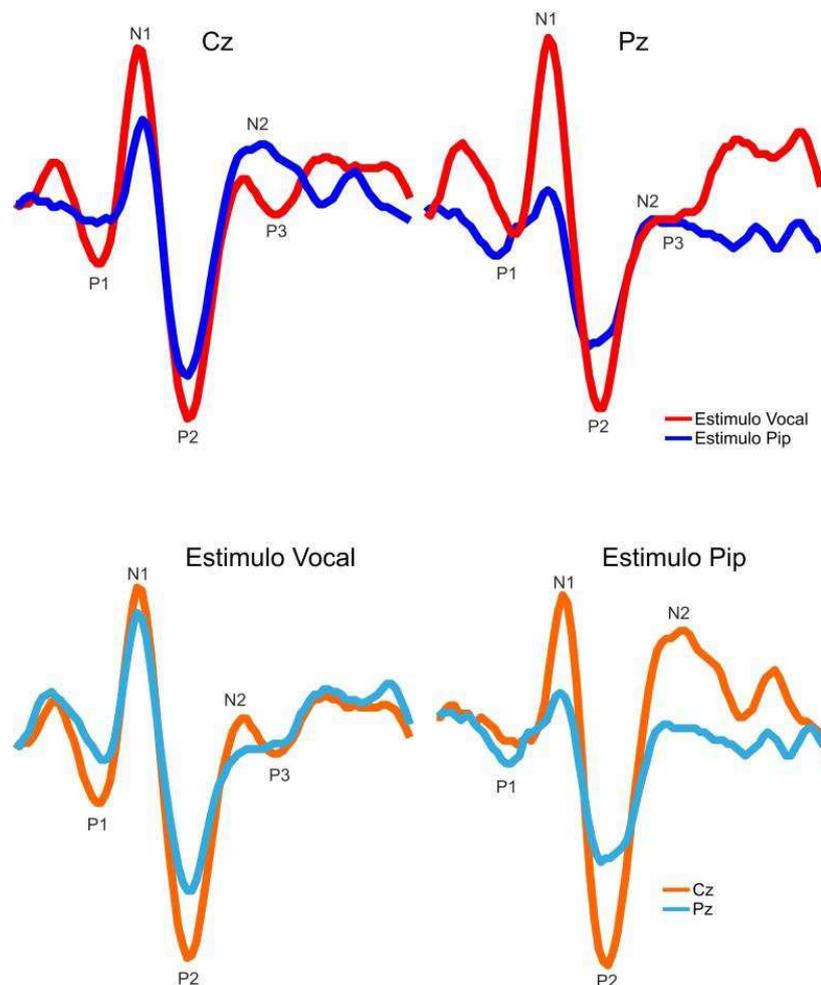


Figura 3. Gran promedio del complejo P1-N1-P2-N2 y potencial cognitivo en electrodos de línea media Cz y Pz. Se muestran por separado los diferentes potenciales ante ambos estímulos en el mismo electrodo, y el mismo estímulo en diferentes electrodos.

Respuesta al reconocimiento del estímulo vocal

Para poner de manifiesto los potenciales cognitivos utilizamos el potencial de diferencia (resta punto a punto de los potenciales provocados para cada sujeto). Esto cancela la mayor parte del complejo P1-N1-P2 y pone de manifiesto un pico positivo entre 300 – 400 ms si consideramos todos los sujetos (350 ms en el gran promedio). En la figura 4 se muestran los potenciales durante el reconocimiento en Cz (A) y Pz (D), y sensoriales pasivos en Cz (B) y Pz (E), y sus diferencias (C y F). Los límites de confianza (banda celeste) y el test de Wilcoxon muestran que la diferencia es significativamente mayor que cero ($p=0.0273$ en Cz, $p=0.0059$ en Pz). Concluimos por lo tanto, que se trata del potencial P3 también conocido como P300.

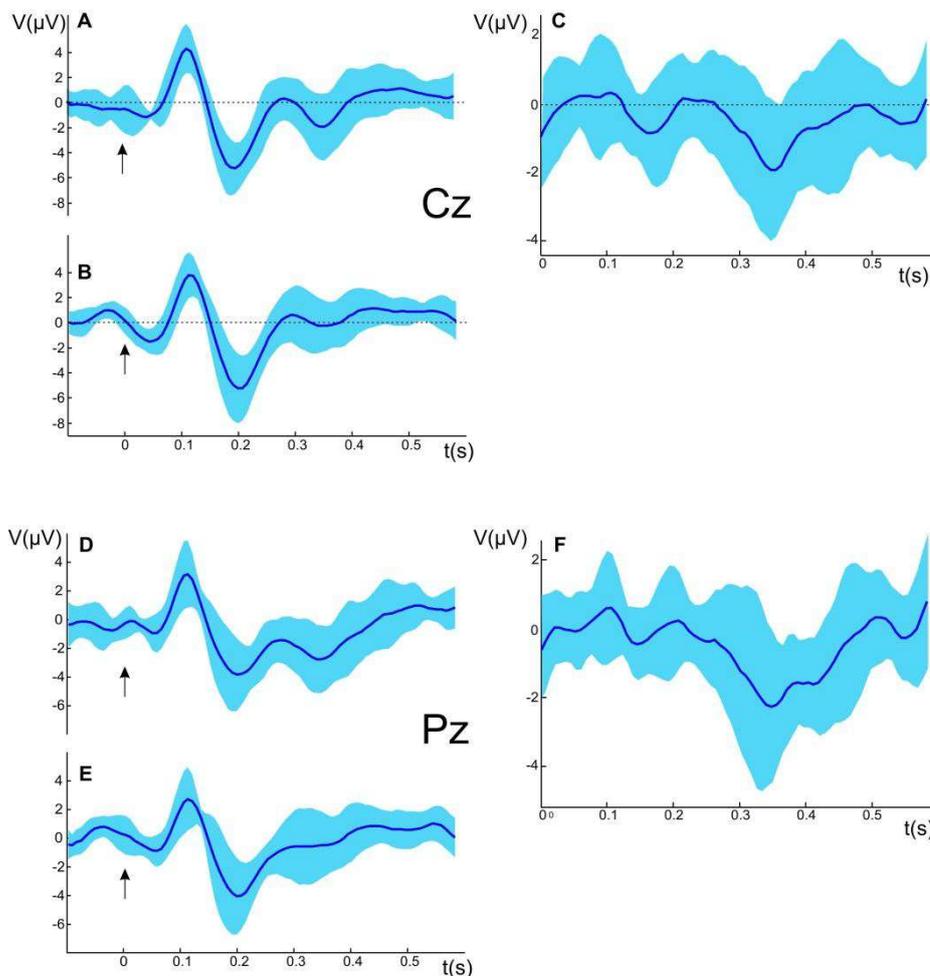


Figura 4. Potenciales en el ensayo control y ante el reconocimiento del target en electrodos Cz (A (target), B (control) y C (A-B)) y Pz (D (target), E (control) y F (D-E)). Las flechas en A, B, D, y E indican el momento de comienzo del estímulo vocal.

Potenciales relacionados con la acción motora

En la figura 5 se comparan las respuestas al estímulo tonal en tres situaciones: el control (negro), la tarea de identificación positiva en la cual ocurre un acto motor (apretar un botón, trazo azul) que indica la presencia de la vocal "A", y la identificación negativa en la cual no ocurre acto motor (rojo). Si bien los trazos obtenidos durante la tarea son diferentes de los obtenidos con el estímulo sensorial puro, éstos también son diferentes entre sí. Las diferencias con el estímulo tonal pueden explicarse por una respuesta cognitiva (asociada a la expectativa del "pip"), mientras que las diferencias durante la tarea tienen además componentes motores (que preceden) y sensitivos (que son causados por) vinculados con el acto de presionar el botón.

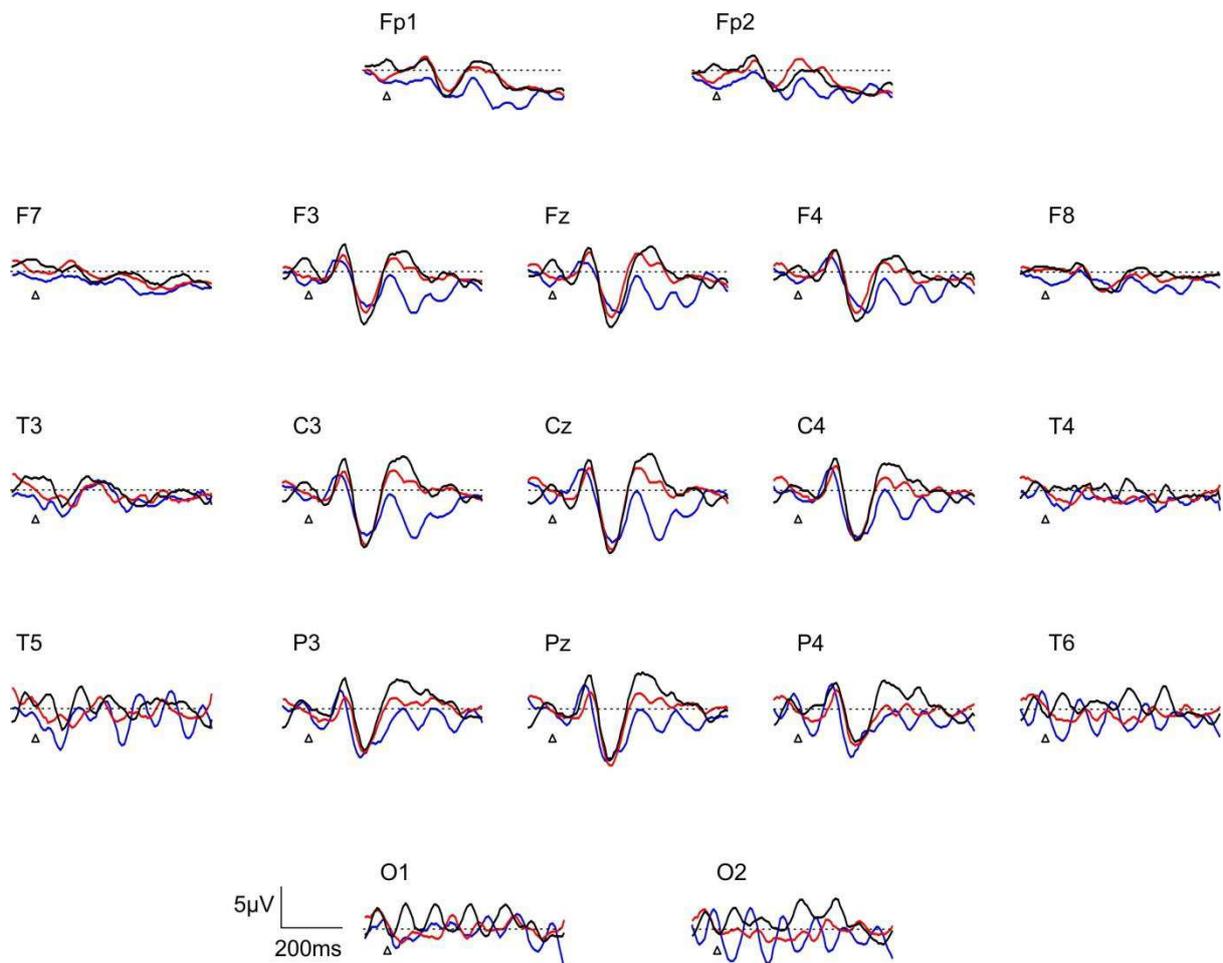


Figura 5. Gran promedio de los potenciales ante el reconocimiento del target (azul), el tono puro (negro) y ante el reconocimiento negativo a estímulos fonéticos (E I O U, rojo). Las flechas negras indican el inicio del estímulo.

Teniendo en cuenta la variabilidad del tiempo de reacción a posteriori del “Pip”, utilizamos la promediación perievento para separar los componentes sensitivo-motores del resto de las respuestas. De esta forma se sincroniza los registros de cada ensayo con el evento motor, y se desincronizan con respecto a la ocurrencia del “Pip”. En la figura 6, se observan dichos promedios caracterizados por una actividad predominantemente central izquierda, en la topografía de la corteza sensitiva primaria que recibe la sensibilidad y corteza motora primaria que comanda el movimiento de la mano contralateral.

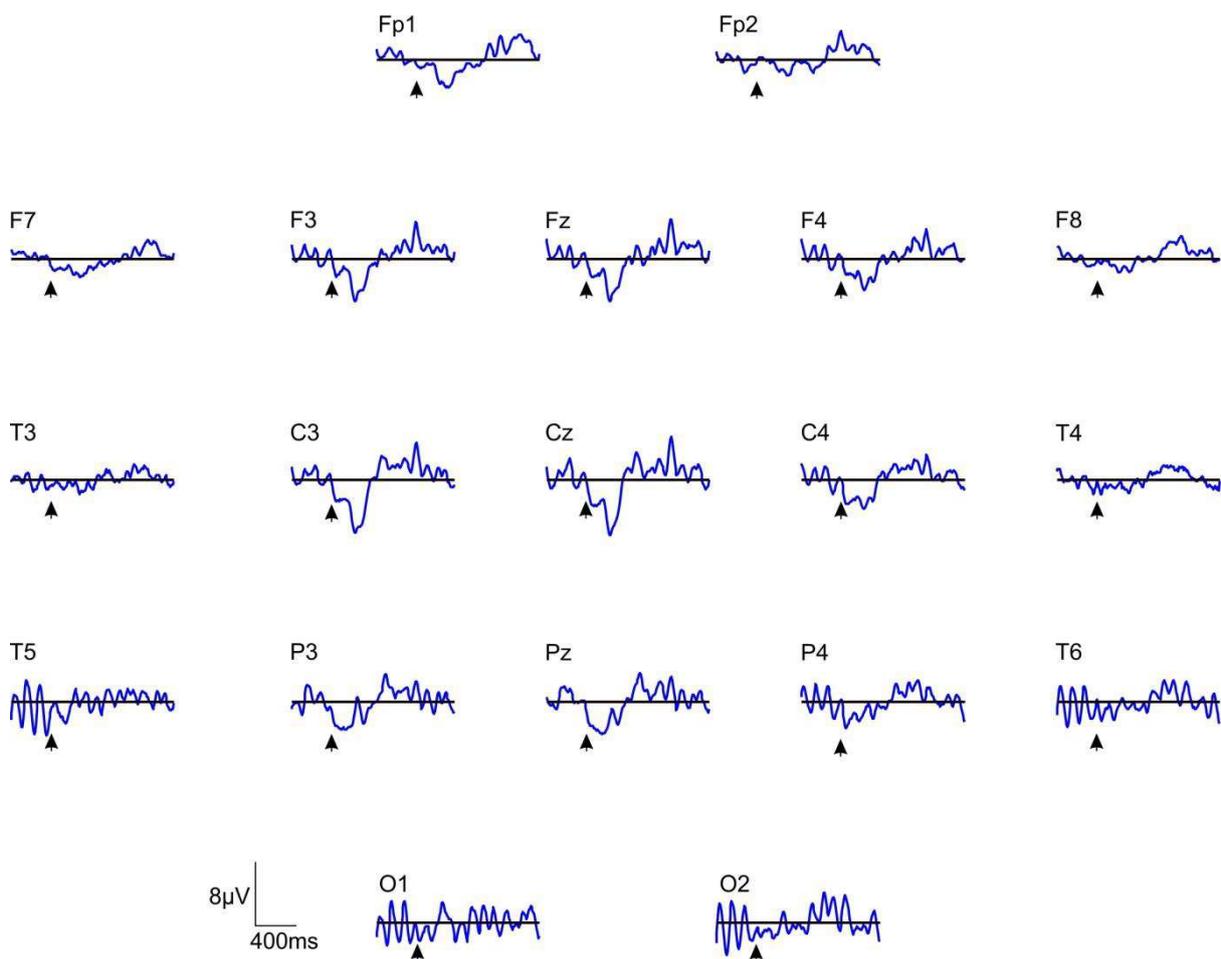


Figura 6. ERP en relación con la respuesta motora. Explicación en el texto.

Conclusión

La investigación realizada logró demostrar el valor del diseño experimental, utilizando ERP para la evaluación de las distintas actividades neurales con un único protocolo experimental. Realizando registros mediante un electroencefalograma convencional, con ciertos cambios en la estimulación, se logró extraer información sobre la vía auditiva, potenciales endógenos disparados por la identificación de un fonema y respuestas sensorio-motoras, de forma simultánea.

Los resultados obtenidos nos permiten rechazar las hipótesis nulas. Se observó que las respuestas relacionadas al tono y a los fonemas son distintas en forma y topografía, de los potenciales provocados. A su vez, se demostró que existen potenciales cognitivos relacionados al reconocimiento de una vocal.

Si bien se reconoce que es posible substraer información de distintas modalidades sensoriales utilizando un único protocolo, se deben considerar varias limitaciones que no forman parte de un protocolo habitual utilizado en la clínica. Entre ellas destacamos particularmente el tiempo que toma realizar los análisis (filtrar los trazos, cortar las épocas, promediar) y el tiempo total de registro (hora y media aproximadamente por individuo). A su vez, encontramos que al realizar el análisis por sujeto, el ritmo Alfa resultó ser una gran limitante. Esta actividad entre 8 y 13 Hz que se observa en el EEG en electrodos occipitales, cuando el sujeto se encuentra con ojos cerrados, despierto y en estado de relajación, se puede propagar a zonas parietales en las cuales se observa la actividad cognitiva (P300). Consecuentemente al promediar los potenciales, en muchos casos la actividad alfa se superpuso enmascarando la actividad cognitiva. Sin embargo al realizar el gran promedio se logró disminuir los efectos deletéreos de esta actividad.

Registramos además las señales sensorio-motoras asociadas a la respuesta del sujeto. Si bien en este caso no es posible separarlas dado que ambas se solapan en el tiempo y con actividad cognitiva además, estos experimentos podrían ser complementados con la colocación de electrodos en otras regiones. Como perspectiva, podría ser posible evaluar la vía periférica colocando electrodos en el punto de ERB y/o en cervicales. En tanto la actividad motora precede y la sensitiva sucede al click, se podrían separar dichas respuestas. Por último correlacionando

cada una de estas con la actividad cortical obtendríamos más información de cada modalidad de forma independiente. Esto enriquecería el análisis y mejoraría la calidad de nuestros resultados.

Referencias

1. Brumback, T. Y., Arbel, Y., Donchin, E., Goldman, M. S., 2012. Efficiency of responding to unexpected information varies with sex, age, and pubertal development in early adolescence. *Psychophysiology*. 49(10), 1330–1339.
2. Campanella, S., Bourguignon, M., Peigneux P., Metens, T., Nouali, M., Goldman, S., Verbanck, P., De Tiège, X., 2013. BOLD response to deviant face detection informed by P300 event-related potential parameters: A simultaneous ERP–fMRI study. *NeuroImage*. 71, 92–103.
3. Davis, A., Bamford, J., Wilson, I., Ramkalawan, T., Forshaw, M., Wright, S., 1997. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assess*. 1(10), 1–176.
4. Donchin, E., Cohen, L., 1967. Averaged evoked potentials and intramodality selective attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 22, 537-546.
5. Dreo, J., Attia, D., Pirtosek, Z., Repovs, G., 2017. The P3 cognitive ERP has at least some sensory modality-specific generators: Evidence from high-resolution EEG. *Psychophysiology*. 54, 416–428.
6. Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C., 2009. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*. 120, 1883–1908.
7. Eichele, T., Specht, K., Moosmann, M., Jongsma, M.L., Quiroga, R.Q., Nordby, H., Hugdahl, K., 2005. Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 02, 17798–17803.
8. Farwell, L.A. ., Donchin, E., 1988. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 70, 510-523.
9. Fortnum, H.M., Summerfield, A.Q., Marshall, D.H., Davis, A.C., Bamford, J.M., 2001. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *British Medical Journal*. 323, 1–6.

10. Friedman, D., Cycowicz, Y.M., Gaeta, H., 2001. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25, 355–373.
11. Gravel, J., Kurtzberg, D., Stapells, D.R., Vaughan, H.G., Wallace, I.F., 1989. Case studies. *Semin Hear.* 10, 272–287.
12. Gregory, S., 1995. *Deaf children and their families*. Cambridge: Cambridge University Press.
13. Halgren, E., Marinkovic, K., Chauvel, P., 1998. Generator of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106, 156–164.
14. Hillyard, S.A, Picton, T.W., 1987. *Electrophysiology of cognition*. Ed. Plum, F. *Handbook of physiology section 1: neurophysiology.* 187–211.
15. Huang, W., Huang Z., 2017. A Real-time distributed Computing Mechanism for P300 speller BCI. 10th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics. IEEE.
16. Juckel, G., Karch, S., Kawohl, W., Kirsch, V., Jäger, L., Leicht, G., Lutz, J., Stammel, A., Pogarell, O., Ertl, M., Reiser, M., Hegerl, U., Möller, H.J., Mulert, C., 2012. Age effects on the P300 potential and the corresponding fMRI BOLD-signal. *NeuroImage.* 60, 2027–2034.
17. Katayama J, Polich J., 1998. Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology.* 35, 23–33.
18. Krigolson, O.E., *International Journal of Psychophysiology* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.11.007>.
19. Menon, V., Crottaz-Herbette, S., 2005. Combined EEG and fMRI studies of human brain function. *Int. Rev. Neurobiol.* 66, 291–321.
20. Menon, V., Ford, J.M., Lim, K.O., Glover, G.H., Pfefferbaum, A., 1997. Combined event related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 8 (14), 3029–3037.
21. Moeller, M.P., 2000. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics.* 106:43
22. Mulert, C., Jager, L., Pogarell, O., Bussfeld, P., Schmitt, R., Juckel, G., Hegerl, U., 2002. Simultaneous ERP and event-related fMRI: focus on the

- time course of brain activity in target detection. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24 (Suppl. D), 17–20.
23. Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H.J., Juckel, G., Hegerl, U., 2004a. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22, 83–94.
 24. Mulert, C., Leicht, G., Hepp, P., Kirsch, V., Karch, S., Pogarell, O., Reiser, M., Hegerl, U., Jäger, L., Moller, H.J., McCarley, R.W., 2010. Single-trial coupling of the gammaband response and the corresponding BOLD signal. *Neuroimage* 49, 2238–2247.
 25. Mulert, C., Pogarell, O., Hegerl, U., 2008. Simultaneous EEG-fMRI: perspectives in psychiatry. *Clin. EEG Neurosci.* 39, 61–64.
 26. Mulert, C., Pogarell, O., Juckel, G., Rujescu, D., Giegling, I., Rupp, D., Mavrogiorgou, P., Bussfeld, P., Gallinat, J., Moller, H.J., Hegerl, U., 2004b. The neural basis of the P300 potential. Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254, 190–198.
 27. Nulsen, C.E., Fox, A.M., Hammond, G.R., 2010. Processes contributing to forward and backward span: an ERP investigation. *Neuroreport* 21, 298–302.
 28. Pallert, K.A. 1994. The Neural Substrates of Cognitive Event-Related Potentials: A Review of Animal Models of P3. *Cognitive Electrophysiology*. Ch 14. Eds. Heinze, H.J., Münte, T.F., Mangun, G.R. Editorial Birkhäuser (Boston).
 29. Picton, T. W., Stuss, D. T., Champagne, S. C., & Nelson, R. F. (1984). The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology*. 21(3), 312–326.
 30. Picton, T.W., 1992. The P300 wave of the human event-related potential. *J. Clin. Neurophysiol.* 9, 456–479.
 31. Picton, T.W., 1992. The P300 Wave of the Human Event-Related Potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 9(4), 456 – 479.
 32. Picton, T.W., Hillyard, S.A., 1988. Endogenous event Related Potentials. *Human Event related potentials*. 3, 361 – 426.

33. Polich J, Kok A., 1995. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol.* 41, 103–46.
34. Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148.
35. Polich, J., 2007. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology.* 118, 2128–2148.
36. Polich, J., Herbst, K.L., 2000. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 3–19.
37. Pontifex, M.B., Hillman, C.H., Polich, J., 2009. Age, physical fitness, and attention: P3a and P3b. *Psychophysiology.* 46, 379–387.
38. Rapin, I., Graziani, L.J., 1967. Auditory-evoked responses in normal, brain-damaged, and deaf infants. *Neurology.* 17, 881–894
39. Reina, L., Torres, A., Bermejo, B., Mendosa, R., 2011. *Revista de investigación en Logopedia.* 105–120.
40. Ritter, W., Vaughan, G.Jr., Costa, L.D., 1968. Orienting and habituation to auditory stimuli: A study of short terms changes in average evoked responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 25, 550-556.
41. Sharma, A., Dorman, M.F., Spahr, A.J., 2002. Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. *Neuroreport.* 19, 1365-1368.
42. Sharma, A., Martin, K., Roland, P., Bauer, P., Sweeny, M., Gilley, P., y Dorman, M. 2005. P1 latency is a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *Journal of the American Academic of Audiology.* 16(8), 564-573.
43. Squires, N., Squires, K., Hillyard, S., 1975. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 38, 387–401.
44. Sutton S, Braren M, Zubin J, John E., 1965. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 150, 1187–8.
45. Vaughan, H.G., Jr., Ritter, W., 1970. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Clinical Neurophysiology.* 38, 360-367.

46. Verleger R., 1997. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*. 34, 131–56.
47. Verleger, R., 1988. Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav. Brain Sci.* 11, 343–427.
48. Yoshinaga-Itano, C., Coulter, D., Thomson, V., 2000. The Colorado newborn hearing screening project: effects on speech and language development for children with hearing loss. *J Perinatol.* 20, 132–137.