

El Potencial de Discriminación Negativo Tardío (LDN)

Una herramienta neurofisiológica en el estudio de los trastornos de lectura

Abordaje Multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia (**X Jornadas**)



Dra. Elena Caro Martínez
Dr. Jorge Muñoz Ruata
Fundación Promiva

- Introducción:
 - Definición de Trastornos de Lectura(DSM-V)
 - Red Neuronal para la Lectura
 - Recuerdo Hipótesis del Trastorno de la Lectura
- Potencial de Disparidad o Mismatch Negativity (MMN)
- Potencial de Discriminación Negativo Tardío o LDN
- LDN en Trastornos de Lectura
- LDN como posible Endofenotipo
- Conclusiones

Definición de Trastornos de Lectura (DSM-V)

Trastornos del Neurodesarrollo

Trastorno Específico del Aprendizaje

315.1 F81.2 con alteración en Matemáticas

315.00 F81.0 con alteración en la Lectura

315.2 F81.81 con alteración en la Expresión Escrita

Definición de Trastorno de Lectura (DSM-V)

Se especifica si la dificultad es con:

exactitud de la lectura de palabras

la velocidad de lectura o fluidez

comprensión de lectura

Definición de Trastorno de Lectura (DSM-V)

“La dislexia es un término alternativo utilizado para referirse a un patrón de dificultades de aprendizaje que se caracteriza por problemas con **la precisión o fluidez en el reconocimiento de palabras, pobre decodificación y pobres habilidades de deletreo.**

Si la dislexia se utiliza para especificar este patrón particular de dificultades, es importante también especificar las dificultades adicionales que puedan estar presentes como por ejemplo la comprensión lectora

Internacionalmente los trastornos específicos de lectura se pueden llamar dislexia

Definición Trastornos de Lectura

La mayor dificultad para investigar el trastorno de lectura es definirla y caracterizarla

Es muy heterogénea

Mucha variabilidad genética

Amplia red neuronal para la lectura

Lectura: Modelo Clásico

Pugh 2006

GIRO INFERIOR FRONTAL

Área: **Broca**

Función: Decodificación articularia

TEMPOROPARIETAL

Áreas: supramarginal, angular, **Wernicke**.

Función: Fonológica, Semántica,

Integración grafema-fonema

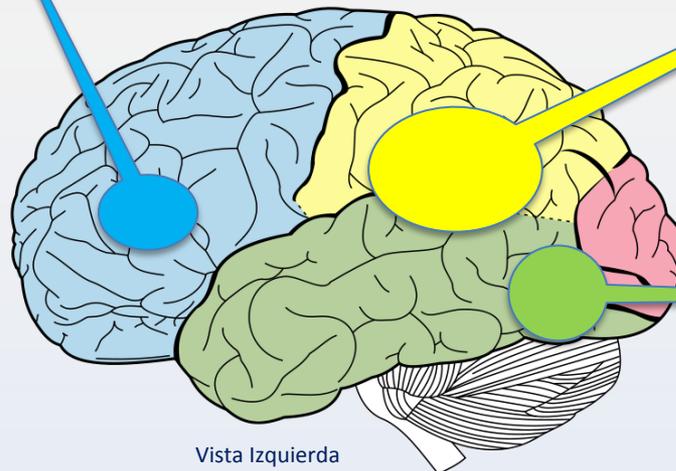
Domina el aprendizaje de la lectura

OCCIPITO-TEMPORAL

Área: giro temporal inferior

Giro fusiforme

Función: Reconocimiento palabras



Vista Izquierda

Propuesta de nuevo modelo

Adaptación de "Functional neuroanatomy of developmental dyslexia: the role of orthographic depth." Richlan F. F. HN. 2014

Giro Precentral:

Decodificación fonológica subléxica

Inferoparietal:

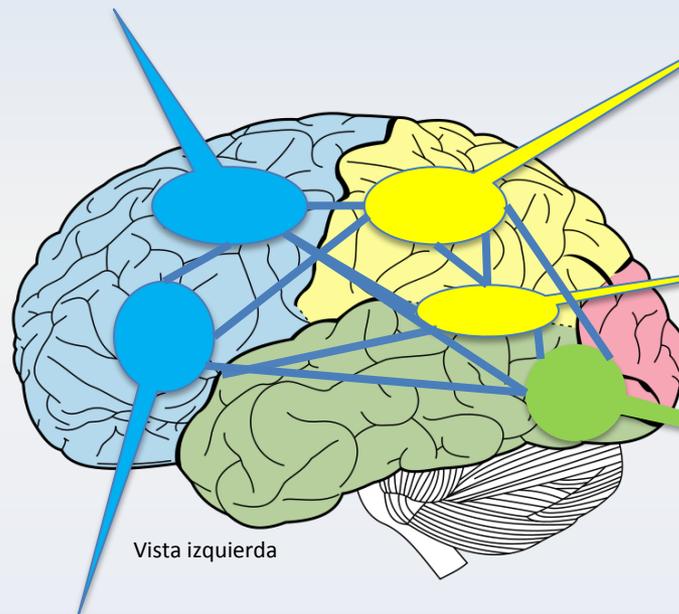
Decodificación serial (cambio de atención de una letra a la siguiente)

Giro temporal superior:

Proceso fonológico explícito
Integración audiovisual

Occipito-temporal:

Conversión grafema-fonema
Proceso visual ortográfico completo
Alta activación estímulos no familiares



Giro inferior frontal:

Acceso a representaciones fonológicas

Resumen nuevo modelo

Especialización interactiva: las habilidades de lectura dependen de la integración funcional de las áreas implicadas y su **alteración es por la disfunción de estas interacciones**

Hay conexiones reciprocas del córtex ventral occipito-temporal izquierdo con las regiones frontal y parietal

Conexionan unas con otras dependiendo de la tarea. La activación también va a depender de la **ortografía** opaca o transparente dentro del modelo de **hipótesis fonológica de la lectura**

Recuerdo de las teorías de la etiología de la Dislexia

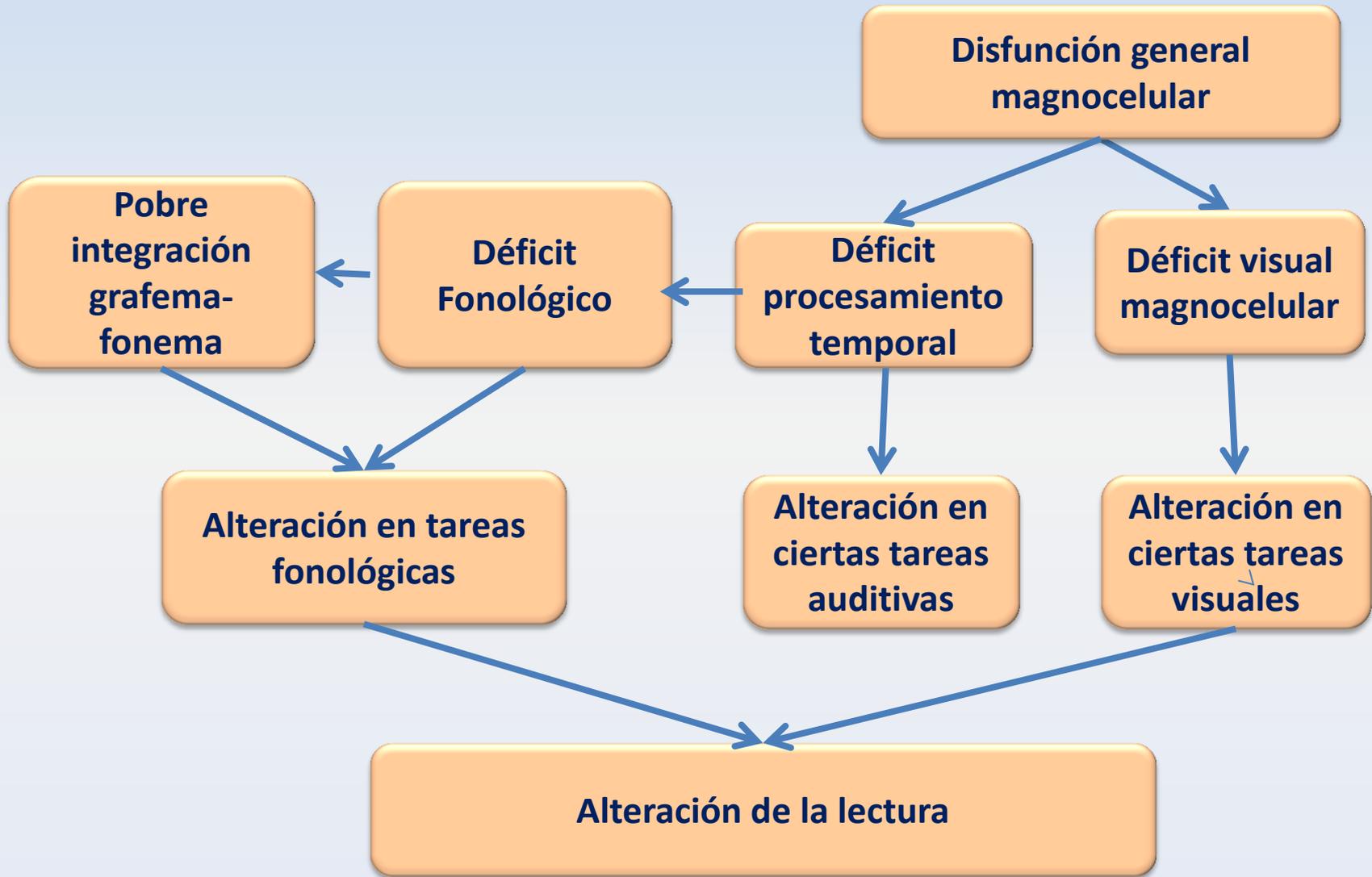
Teoría de la disfunción magnocelular

Teoría cerebelar

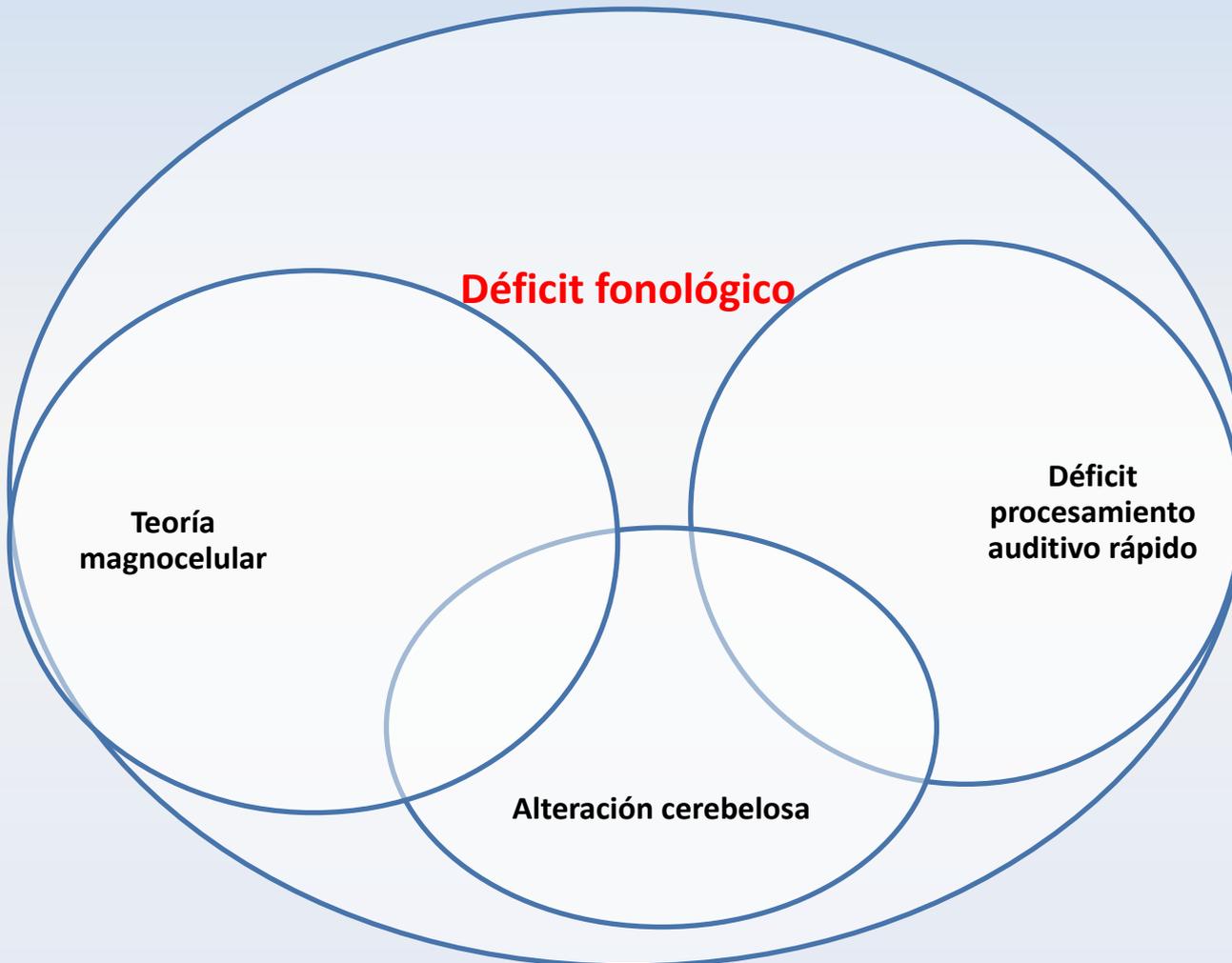
Teoría de la alteración del procesamiento auditivo rápido

Teoría del déficit fonológico

Teoría Fonológica -magnocelular



Déficit principal



- *Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. Ramus et al. Brain. 2003*

Teoría fonológica

Asume que el déficit principal es una mala conciencia fonológica al aprender a leer



Esta mala conciencia fonológica conlleva a una alteración de la codificación grafema-fonema



La disfunción de la codificación fonológica compromete la adquisición de un léxico ortográfico que es necesario para el reconocimiento automático de la lectura

En este modelo se han basado los modelos neuroanatómicos de las zonas implicadas en la lectura

Alteración Procesamiento Auditivo

Déficit en procesamiento temporal rápido
Déficit en discriminación frecuencias
Déficit en percepción sonidos del habla



Déficit en análisis de los sonidos del lenguaje



Problemas en procesos fonológicos:

- Discriminar
- Categorización
- Manipulación sonidos del habla

Percepción sonidos habla y lectura

La temprana adquisición del lenguaje oral predice un buen desarrollo del escrito. Se hizo un estudio prospectivo longitudinal con niños sin alteraciones del desarrollo, con edades comprendidas desde el año y medio hasta los 13 años, en el que se demuestra que la adquisición temprana del habla predice mejores niveles lectores

Bartl-Pokorny, K. D., P. B. Marschik, et al. (2013). "Tracking development from early speech-language acquisition to reading skills at age 13." Dev Neurorehabil 16(3): 188-195

Si la percepción de sonidos del habla no es correcta habrá dificultades del lenguaje y dificultades para lectura

Pennala, R., K. Eklund, et al. (2013). Precursors and consequences of phonemic length discrimination ability problems in children with reading disabilities and familial risk for dyslexia." J Speech Lang Hear Res

Inicio percepción sonidos habla

- ✓ La detección de sonidos del habla empieza en el útero
- ✓ Se ha realizado un estudio con dos grupos de embarazadas, unos expuestos a una pseudopalabra repetida y otros no
- ✓ Después del nacimiento los bebés sometidos a aprendizaje de la pseudopalabra han mostrado huella neuronal a la palabra expuesta
- ✓ Esto se ha comprobado con parámetros neurofisiológicos en concreto con un potencial llamado Mismatch Negativity o Potencial de Disparidad

Partanen, E., T. Kujala, et al. (2013). "Learning-induced neural plasticity of speech processing before birth." Proc Natl Acad Sci

Percepción sonidos del habla y Neurofisiología

¿Como se pueden estudiar con Neurofisiología la percepción de sonidos del habla?

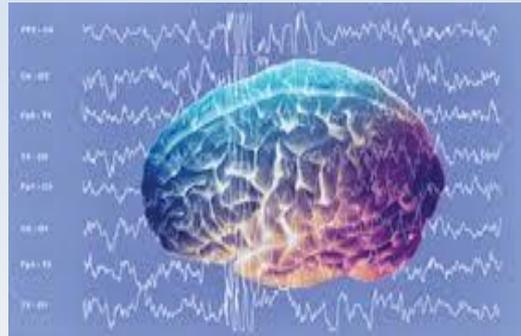


Potenciales relacionados a eventos (ERPs)

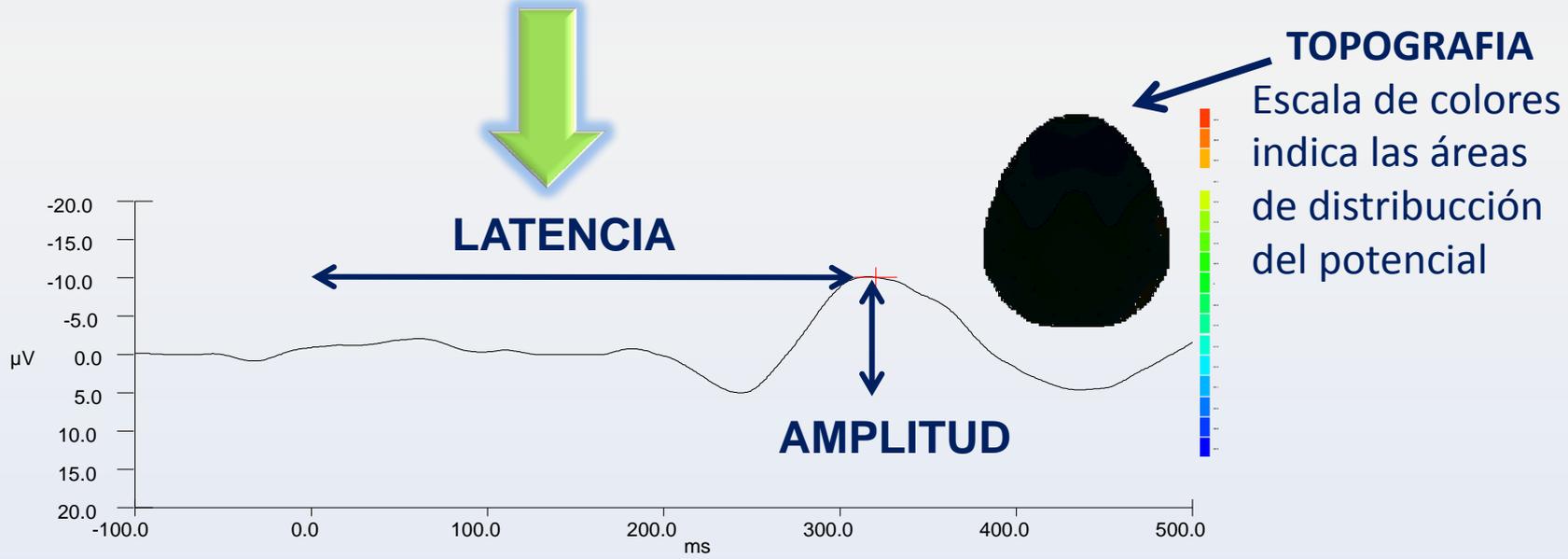
- ❑ Se engloban dentro de los Potenciales Evocados
- ❑ Los Potenciales Evocados son cambios de voltaje que se registran sobre el cuero cabelludo como resultado del procesamiento de la información en el Sistema Nervioso, ya sea por la estimulación sensorial (PE exógenos) o **la ejecución de una tarea mental (Potenciales relacionados a eventos o endógenos, PRE o ERPs)**
- ❑ Son el producto de la sumatoria de la actividad sináptica sincronizada de grandes poblaciones neuronales ante el estímulo cognitivo que puede ser visual o auditivo
- ❑ Tienen una amplitud muy baja y por eso los PE quedan enmascarados por la actividad del EEG
- ❑ Para el registro se utiliza un equipo de electroencefalografía conectado a otro ordenador que es el responsable de la estimulación psicofisiológica
- ❑ Esto garantiza la sincronización entre la estimulación y la recogida de la información en el orden de milisegundos, permitiendo gran precisión en el registro de las respuestas

Potenciales relacionados a eventos, ERPs

**ESTÍMULO
COGNITIVO**



Se extraen del EEG las épocas libres de artefactos y se promedian para extraer el potencial

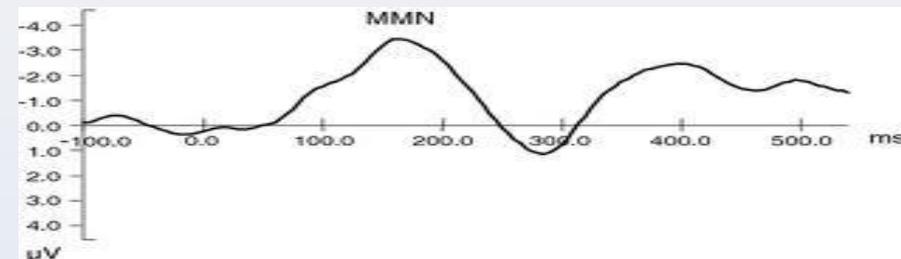


Potenciales ERPs, cognitivos o endógenos

- P300: P3a y P3b
- **MMN: eMMN y LMMN**
- P50
- ERN: Negatividad relacionada con el error
- N1:N1a y N1b
- CNV: variación contingente negativa
- N400
- P600

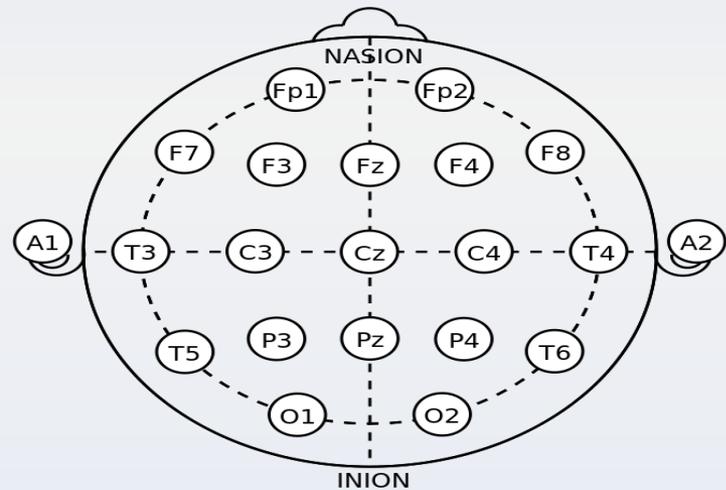
Mismatch Negativity (MMN) o Potencial de Disparidad

- El potencial MMN es una respuesta cerebral a la detección de un cambio de sonido que ocurre **sin que el sujeto preste atención**.
- Es un potencial que refleja la respuesta cerebral **automática** a diferencias entre características de sonidos presentados.
- Un estímulo aislado no es suficiente para la generación de MMN, ya que se necesita una **huella neuronal** (una representación neuronal de las características físicas de los estímulos anteriores) con la cual poder compararse.
- Por tanto el potencial MMN no se obtiene en respuesta a la primera presentación de una secuencia de estímulos y es necesario un tiempo mínimo para crear la huella neuronal y responder a un cambio.
- MMN = DESVIANTE – STANDARD
- Fue observada en 1978 por R. Näätänen



MMN

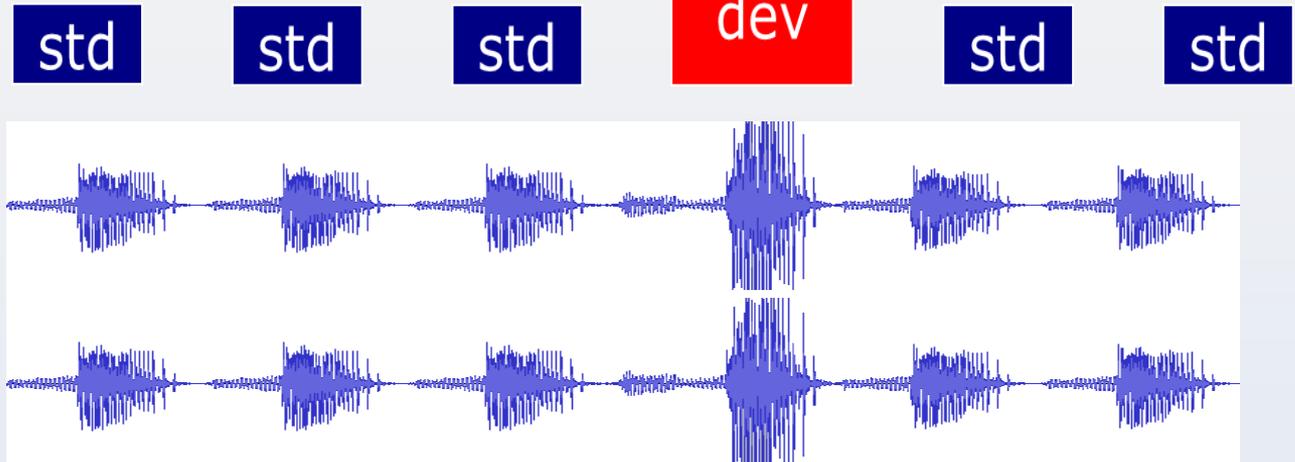
- Sujeto en reposo o realizando otra actividad
- Gorro de EEG con 32 electrodos para ver toda la actividad cerebral



Duncan, C. C., R. J. Barry, et al. (2009). "Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400." Clin Neurophysiol

Paradigma “odd-ball” pasivo

- Duración
- Frecuencia
- Silencio
- Intensidad
- Localización
- Fonemas, silabas



Paradigma contraste sílabas

- ✓ El paradigma más utilizado para estudiar problemas de lectura es el contraste entre sílabas fonéticamente similares
- ✓ En niños con dificultades para deletreo y adultos disléxicos había diferencias con contraste de fonemas y no de tonos
- ✓ Se observan 2 ondas: temprana (eMMN) y tardía(LDN)

... ba
ba ba ba ba ba **da** ba ba ba

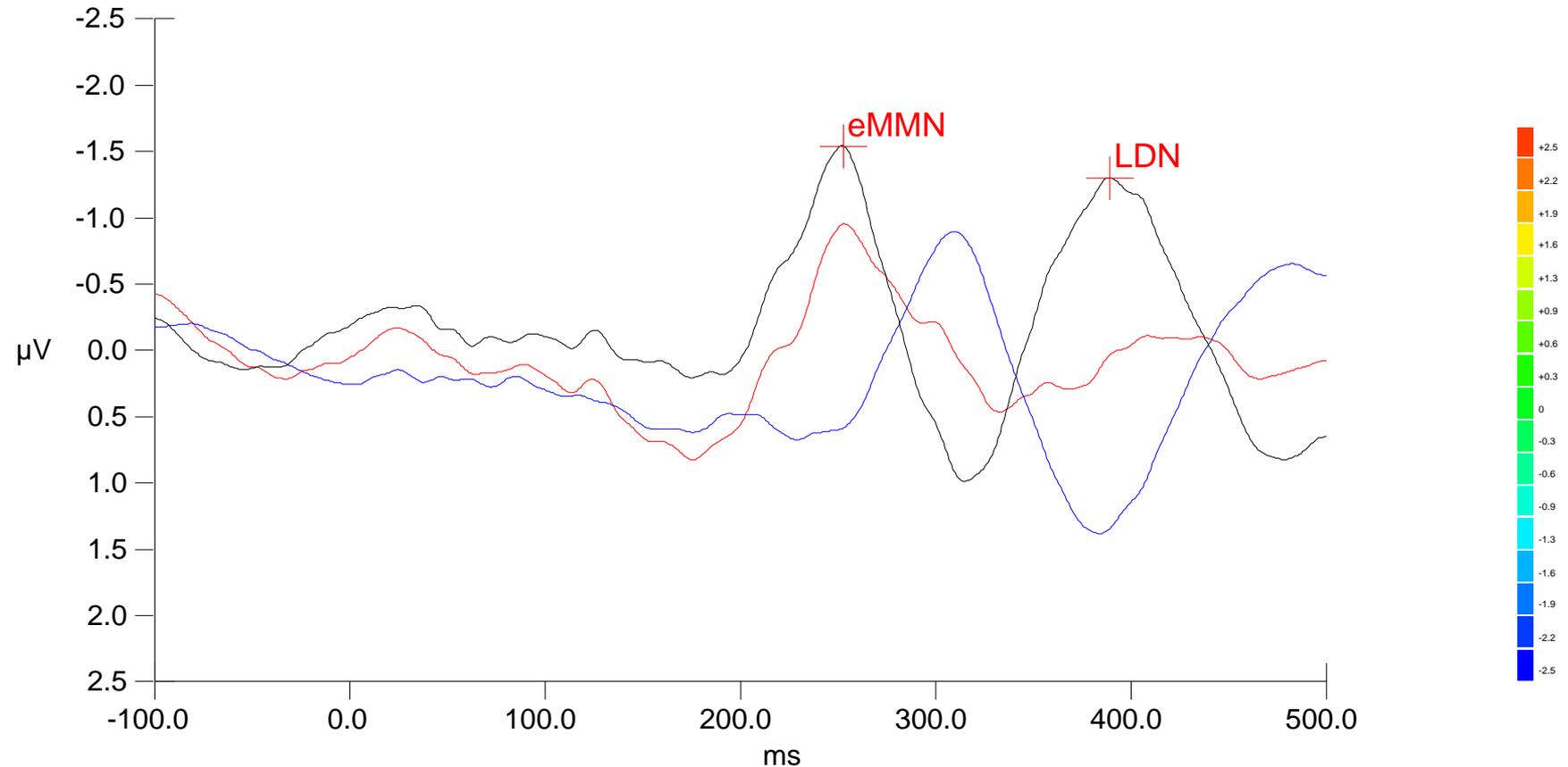


eMMN y LMMN o LDN con contraste de sílabas

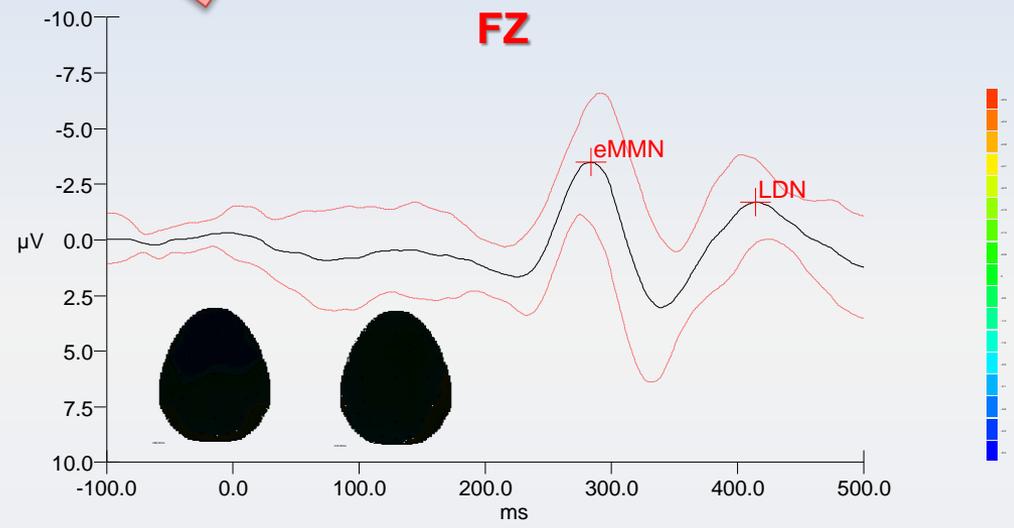
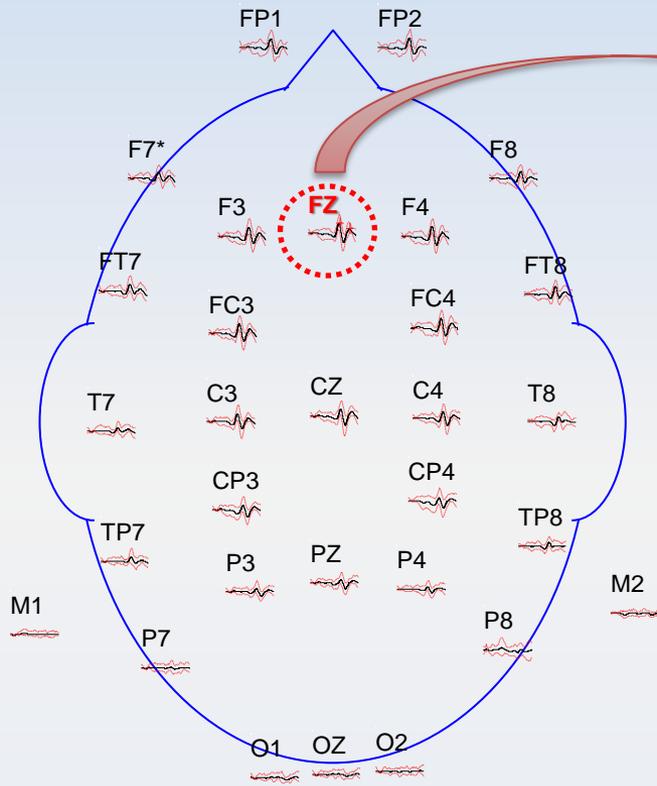
POTENCIAL DIFERENCIA DA -BA

POTENCIAL OBTENIDO POR ESTÍMULO DISCREPANTE-DA

POTENCIAL OBTENIDO POR ESTIMULO STANDARD-BA

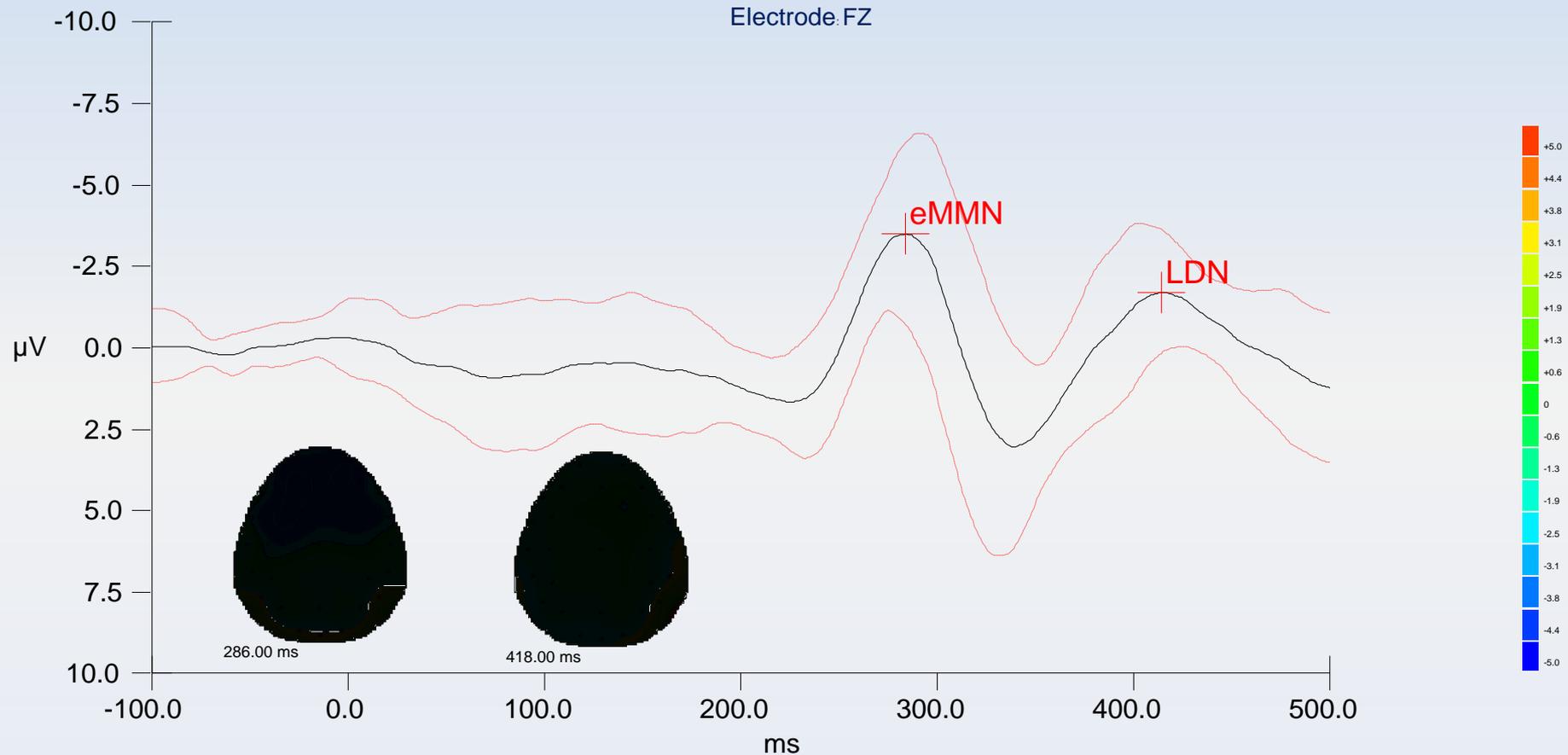


eMMN y LDN en un grupo con déficit lector

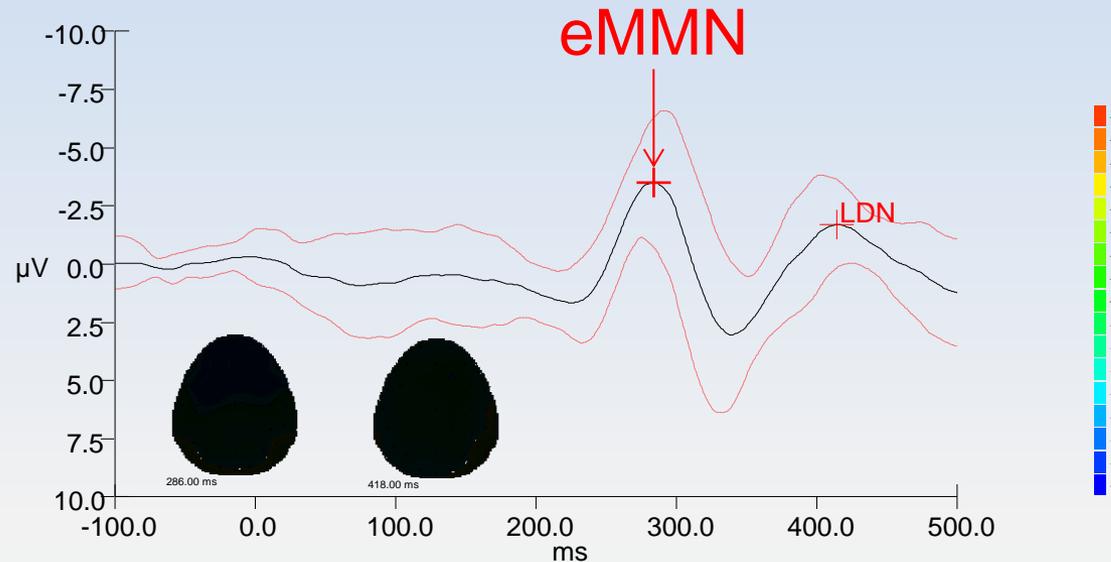


Media y DS en un grupo con déficit lector

eMMN y LDN en un grupo con déficit lector (II)



MMN temprana o clásica

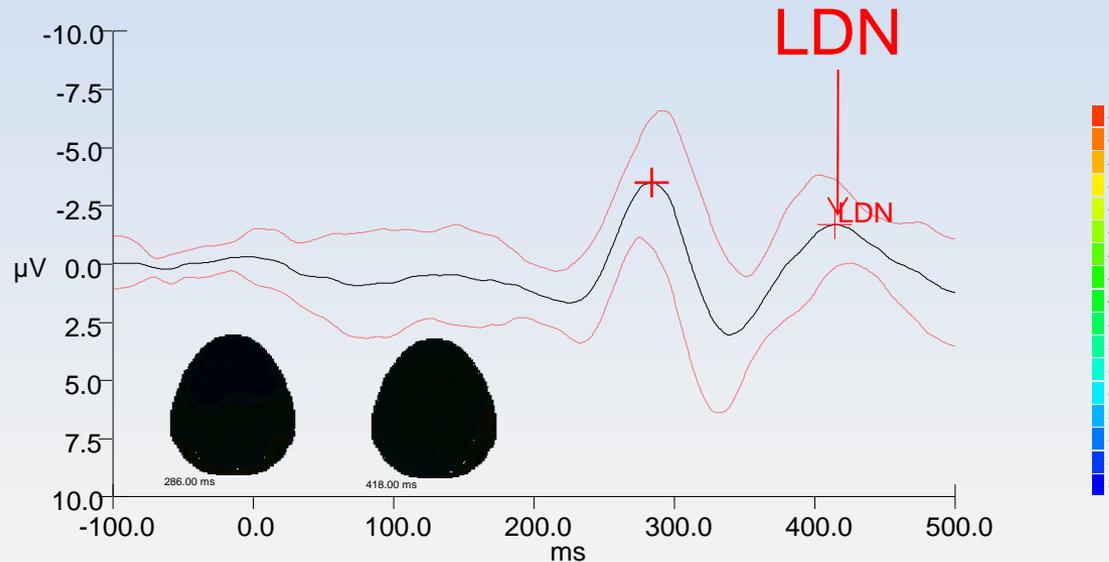


eMMN: Latencia 150-200 ms - varía según paradigma

- Respuesta cerebral automática a cualquier cambio percibido en sistema auditivo
- Estudio en muchas patologías en las que existan disfunciones del procesamiento auditivo central

Naatnen, R., T. Kujala, et al. (2012). "The mismatch negativity (MMN)--a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions." *Clin Neurophysiol* 123(3): 424-458

MMN tardía o LDN



LMMN o LDN: Latencia 350-500 ms

- Obtenida sobre todo con contraste sonidos del habla
- Proceso preatentivo cambio sonido
- Memoria a largo plazo
- Integración grafema-fonema
- La más estudiada en Trastorno Lector

L MMN con contraste sonidos del habla

Se obtiene fundamentalmente por estímulos auditivos complejos como fonemas, sílabas o polisílabas

El contraste de fonemas, sílabas o polisílabas se ha comprobado que esta alterada en disléxicos, más que el contraste de tonos solos

Se ha propuesto como un posible endofenotipo neurofisiológico

LMMN -Endofenotipo Neurofisiológico

Ha sido propuesto como endofenotipo (*Gottesman & Gould, 2003*) porque puede cumplir con tres criterios:

- Ha sido asociada con dislexia
- Ha sido asociado con la genética de la dislexia
- Se ha observado cambios en la LMMN en disléxicos y sus hermanos gemelos sin enfermedad

Asociada con dislexia

- ✓ **En niños con dificultades lectoras se vio afectación de la LDN con contraste de sílabas**

Alonso-Bua, B., F. Diaz, et al. (2006). "The contribution of AERPs (MMN and LDN) to studying temporal vs. linguistic processing deficits in children with reading difficulties." Int J Psychophysiol

- ✓ **En niños y adultos jóvenes con dificultades lectoras está alterada la amplitud y la topografía en un paradigma de contraste de sílabas**

Hommet C, Vidal J, Roux S, Blanc R, Barthez MA, et al. (2009) Topography of syllable change-detection electrophysiological indices in children and adults with reading disabilities. Neuropsychologia 47: 761–770

- ✓ **En niños en etapa prelectora que tenían riesgo familiar para la dislexia había una alteración en respuesta al contraste de fonemas**

Maurer U, Bucher K, Brem S, Brandeis D (2003) Altered responses to tone and phoneme mismatch in kindergartners at familial dyslexia risk. Neuroreport 14: 2245–225

Asociado con la genética de la dislexia

- ✓ Baja expresión de un gen (SLC2A3), que se encuentra dentro del cromosoma 12 que facilita el transporte de glucosa en los niños que padecían dislexia y que tenían una atenuación de la amplitud de la L-MMN

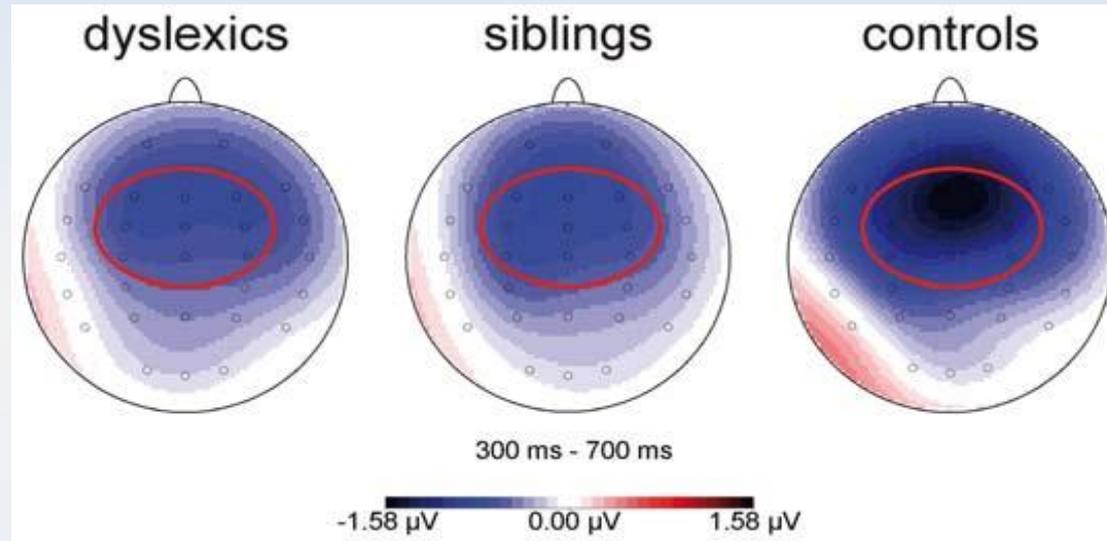
Roeske, D., K. U. Ludwig, et al. (2011). "First genome-wide association scan on neurophysiological endophenotypes points to trans-regulation effects on SLC2A3 in dyslexic children." Mol Psychiatry

- ✓ Asociación con dos genes (KIAA0319 y DCDC2) asociados al cromosoma 6

Czamara, D., J. Bruder, et al. (2011). "Association of a rare variant with mismatch negativity in a region between KIAA0319 and DCDC2 in dyslexia." Behav Genet 41(1): 110-119

Presencia familiar

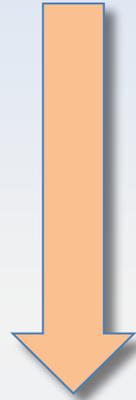
- ✓ Se ha observado cambios en la LMMN en disléxicos y sus hermanos gemelos sin enfermedad



Neuhoff, N., J. Bruder, et al. (2012). "Evidence for the late MMN as a neurophysiological endophenotype for dyslexia." *PLoS One*

Marcador neurofisiológico

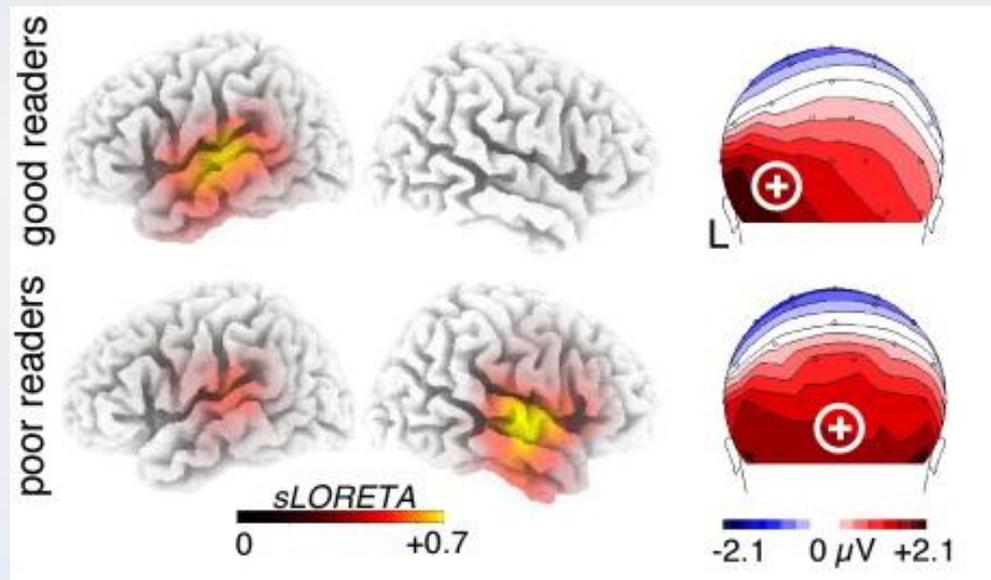
- ¿Un posible marcador de riesgo neurofisiológico?



- ¿Cuál puede ser su utilidad práctica?

Predicción en etapa prelectora

Los niños con riesgo genético que habían tenido una asimetría en topografía del potencial LDN con discriminación de fonemas, presentaban peores niveles en test lectura en un estudio prospectivo longitudinal



Maurer U et al. *Neurophysiology in preschool improves behavioral prediction of reading ability throughout primary school*. Biol Psychiatry. 2009

Estudio longitudinal de la Dislexia en Finlandia

- ✓ El objetivo fue buscar precursores y predictores asociados a la Dislexia en edades precoces
- ✓ Evaluación pluridisciplinar mediante ERPs y evaluación con test habituales de desarrollo lector
- ✓ Se incluyen en el protocolo a 200 niños desde los 9 meses hasta los 9 años con antecedentes familiares dislexia y niños sin antecedentes de riesgo junto con sus padres
- ✓ Los ERPs con contraste de sonidos del habla diferencian a los niños con y sin riesgo de dislexia tanto en la amplitud del potencial como en la distribución topográfica
- ✓ Predicen el desarrollo lingüístico y las habilidades lectoras posteriores
- ✓ Se identificaron posteriormente con trastorno de la lecto-escritura
- ✓ Los potenciales ERPs a sonidos del habla se muestran como marcadores de riesgo para desarrollo de dislexia

“Jyväskylä Longitudinal Study of Dyslexia”

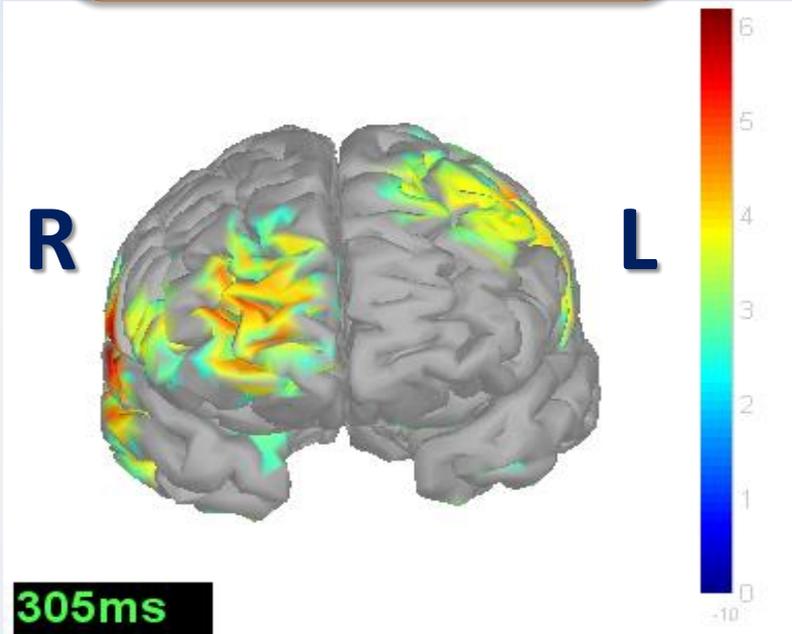
Estudios en Prematuros

- ✓ Se han hecho estudios en prematuros para detectar precozmente posibles alteraciones del lenguaje
- ✓ En prematuros de bajo peso el potencial era mas bajo de amplitud ante contraste de fonemas no nativos que en recién nacidos con peso normal y estos bebes tenían problemas en la adquisición del lenguaje a los 2 años

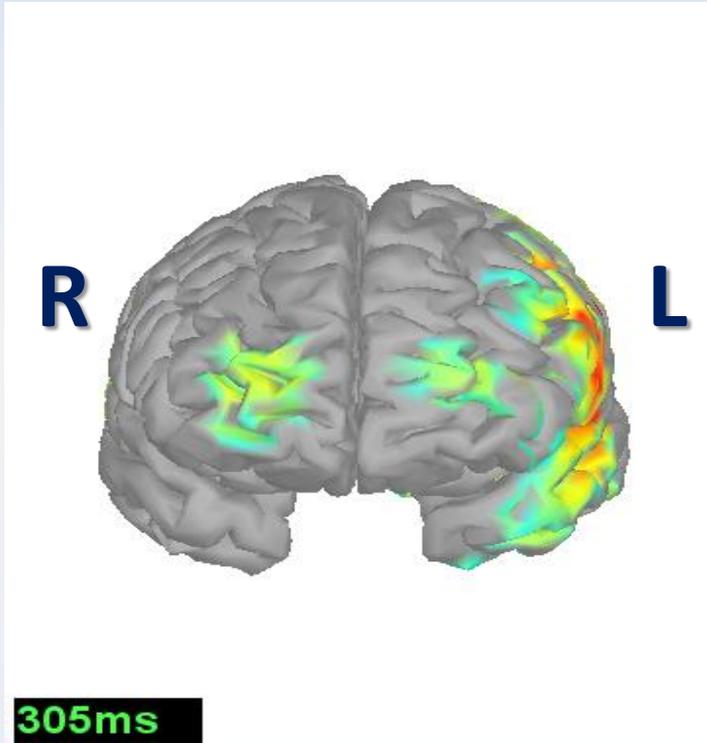
Jansson-Verkasalo, E., T. Ruusuvirta, et al. (2010). "Atypical perceptual narrowing in prematurely born infants is associated with compromised language acquisition at 2 years of age." BMC Neurosci

Estudio preliminar : Asimetría topográfica en LDN

**Hipofunción
Fronto-Temporal
Izquierda**



Niños con Problemas Lectores



Niños Control

Conclusiones

La percepción de sonidos del habla es fundamental para el aprendizaje

Una alteración de esta percepción produce alteraciones en la adquisición correcta de los prerrequisitos lectores

El potencial evocado LDN con contraste de sonidos del habla ha mostrado una baja amplitud en sujetos de riesgo para dislexia en etapa prelectora

Se presenta como un posible marcador neurofisiológico para detectar precozmente a los niños en riesgo. Es un marcador de riesgo.

GRACIAS POR SU ATENCION

