

## Análisis de la respuesta Mismatch Negativity en niños con audición normal: método tradicional vs alterno.

L. A. Porras-Illescas<sup>1</sup>, N. Castañeda-Villa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad Autónoma Metropolitana, México, D.F.

**Resumen**— Actualmente los potenciales evocados cognitivos están ganando más terreno en la investigación clínica ya que nos permiten obtener información acerca de la integridad anatómica y funcional de las estructuras receptoras, las vías aferentes y los centros corticales de procesamiento. Uno de estos potenciales es el Mismatch Negativity (MMN) que representa la salida de un proceso de discriminación pasiva de estímulos y que nos provee de un índice objetivo de diversas habilidades cognitivas. El objetivo de este estudio fue probar un nuevo análisis, propuesto por Bishop et al, aquí llamado alterno, para la obtención de la respuesta MMN. La prueba fue realizada a 8 niños entre 5 y 11 años con audición normal. El MMN fue provocado usando como estímulos auditivos tonos puros de diferentes frecuencias, promediando 400 estímulos. La respuesta fue estudiada con dos distintos métodos de análisis, el tradicional y el alterno. De acuerdo a lo obtenido, se encontró que el uso del método alterno proporciona una respuesta MMN reconocible e incluso muy similar a la obtenida por el método tradicional de análisis.

**Palabras clave**— Amplitud, Latencia, Mapas topográficos, Mismatch Negativity

### I. INTRODUCCIÓN

Actualmente el estudio del sistema auditivo humano en relación a la detección de nuevos estímulos ha sido ampliamente desarrollado mediante el registro de potenciales evocados. Estos potenciales son generados debido a la activación sincronizada de poblaciones neuronales y se caracterizan por presentarse en forma de ondas [1]. Uno de estos potenciales es el llamado Mismatch Negativity (MMN), el cual se ha relacionado con la detección automática de estímulos [2].

El MMN es una herramienta objetiva que permite obtener información tanto del estado biológico cerebral, así como de ciertos procesos cognitivos con la ventaja de ser un método no invasivo [3]. Éste se basa en la generación de una huella neuronal con la que se comparan los nuevos estímulos aferentes, de manera que si existe una disparidad entre estos se genera la respuesta MMN [4], por lo que el MMN representa la salida de un proceso de discriminación pasiva de estímulos auditivos, la representación cortical, la memoria sensorial, así como mecanismos de atención [5]. Éste se genera usando estímulos auditivos aplicados a través de auriculares, y se obtiene utilizando una configuración de doble estímulo llamado paradigma *oddball* pasivo, en el que se presentan secuencias de estímulos sonoros repetitivos llamados estímulos frecuentes, de alta probabilidad, en las que de forma aleatoria e infrecuente se intercalan estímulos

ligeramente diferentes llamados estímulos infrecuentes. La variación de cualquier atributo físico (ya sea es frecuencia, intensidad, duración, etc.) del estímulo infrecuente que suponga un cambio en relación al estímulo frecuente es suficiente para desencadenar la generación de MMN [6].

La respuesta MMN es considerada como una negatividad entre los 100 y 250ms, con una amplitud aproximada de 0.5-5  $\mu$ V y una distribución de naturaleza fronto-central lateralizada. En el caso de los niños con audición normal, se ha reportado que los picos del MMN tienen una amplitud ligeramente mayor que la observada en los adultos, además se han encontrado algunas evidencias de la estabilidad del pico de la señal a lo largo del desarrollo del pequeño [3]. Una ventaja del uso de esta prueba es que la respuesta es obtenida en ausencia de la atención de los participantes, por lo que se les pide hojear un libro o ver una película sin sonido, lo cual la hace una prueba particularmente útil en el caso de los niños.

Desafortunadamente, el estudio de la respuesta se enfrenta a diversos inconvenientes tal como reportó Bishop et al [7], los autores señalan que en algunas ocasiones los sujetos no muestran una respuesta MMN clara, inclusive en aquellos que presentaban una buena discriminación auditiva en pruebas conductuales, por lo que propone una técnica de análisis (aquí mencionada como análisis alterno) con la cual busca evidenciar la respuesta MMN. Este trabajo hace uso de esta técnica alterna, propuesta por Bishop et al [7], para probar su efecto en nuestra población de estudio.

### II. METODOLOGÍA

La obtención del MMN se realizó utilizando un paradigma *oddball* pasivo con un total de 400 estímulos, tonos puros de 1000 y 1100Hz, con una probabilidad de aparición del 80% para el frecuente y 20% para el infrecuente. Los estímulos fueron generados por el STIM2 (software especializado de diseño y presentación de paradigmas visuales y auditivos), los cuales tenían una duración de 50ms y una intensidad de 70dBHL, el intervalo interestímulo fue de 500ms. Se colocó una serie de electrodos (Ag-AgCl) con el montaje del sistema internacional 10-20. Los electrodos utilizados para la adquisición fueron: FP1, FP21, Fz, Cz, Pz, Oz, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, la referencia utilizada fueron las mastoides (M1 y M2); frente fue la tierra. La estimulación se presentó de manera binaural y se les dio la instrucción a los sujetos de concentrarse en un video sin audio e ignorar la estimulación auditiva. Se utilizó el programa EEGLAB [8], el cual se especializa en el análisis

de señales electroencefalográficas, se realizó un rechazo de artefactos fuera de línea, junto con la aplicación de un filtro pasabanda de 0.1 a 30Hz.

El EEG de los participantes fue registrado en el equipo Neuroscan, el cual es un software especializado en la adquisición de estos datos y de potenciales evocados auditivos. Además del estudio se les realizó una audiometría de tonos puros para evaluar su audición y un historial clínico con el propósito de conocer antecedentes personales, familiares, gestacionales, concepcionales, así como su condición de salud actual. Se contó con una población de 8 participantes de niños entre los 5 y 11 años de edad (promedio 7 años 6 meses), con una audición normal menor a 20dBHL; sin reportes de problemas neurológicos aparentes y con el correspondiente consentimiento informado de sus tutores. Los criterios de exclusión en el estudio consistieron en aquellos sujetos con una audición mayor a 20dBHL, así como de aquellos que de acuerdo a su historial clínico se sospechara algún problema neuronal o audiológico.

A este grupo se le aplicaron dos métodos distintos de análisis del MMN, por un lado el denominado método tradicional [2], que es el que se utiliza regularmente en la clínica/investigación, y por el otro, el análisis alterno [7].

Método Tradicional. Éste se basa en la segmentación y promediación de las señales, es decir, se realiza una separación del registro de EEG en las épocas correspondientes a cada estímulo y se promedia por separado. Después se obtiene la diferencia de estas promediaciones y al final se realiza la detección de la respuesta MMN [2].

Método Alterno. Éste se basa en una obtención dinámica de la respuesta MMN, esto consiste en realizar la sustracción de las épocas correspondientes a estímulos diferentes directamente sobre el registro del EEG continuo (ver Figura1), después se realiza una promediación de lo obtenido y al final se identifica la respuesta MMN [7].

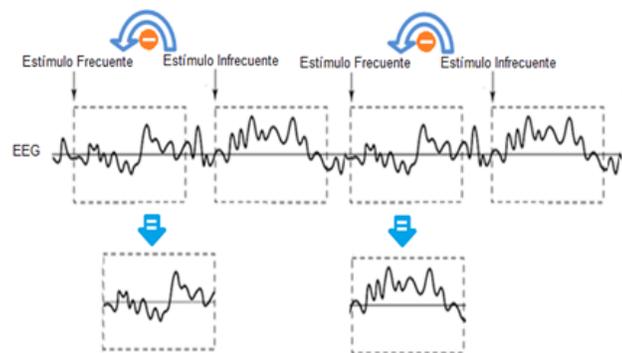


Fig. 1. Diagrama de la obtención dinámica del MMN del análisis alterno.

### III. RESULTADOS

Se determinó utilizar un solo canal para la caracterización de la señal, el canal Fz, ya que al ser MMN una respuesta fronto-central dicho canal puede darnos un

buen reflejo de lo que sucedía en la señal. Los valores de latencia y amplitud del canal Fz de cada sujeto, así como sus medias y desviaciones estándar, son mostrados en el Tabla I y graficados en la figura 2. De acuerdo a estos resultados, las latencias de las respuestas de cada sujetos se encontraban entre los 135 y 230ms en el análisis tradicional, y entre los 130 y 220ms en el alterno, en el caso de las amplitudes, la variación se daba de entre -2.45 a -7.15 $\mu$ V y de -2.50 a -7.45 $\mu$ V respectivamente.

TABLA I  
RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS ALTERNO Y TRADICIONAL EN FZ DE CADA PARTICIPANTE

	Alterno		Tradicional		
	Latencia (ms)	Amplitud ( $\mu$ V)	Latencia (ms)	Amplitud ( $\mu$ V)	
Sujetos	1	200	-3.20	195	-3.45
	2	200	-4.50	210	-4.50
	3	190	-7.15	190	-7.45
	4	220	-5.32	190	-5.84
	5	190	-3.05	190	-2.45
	6	215	-2.50	230	-3.25
	7	130	-4.08	130	-3.61
	8	130	-3.45	135	-3.82
Media	183.64	-4.12	181.94	-4.38	
SD	36.62	1.61	36.06	1.51	

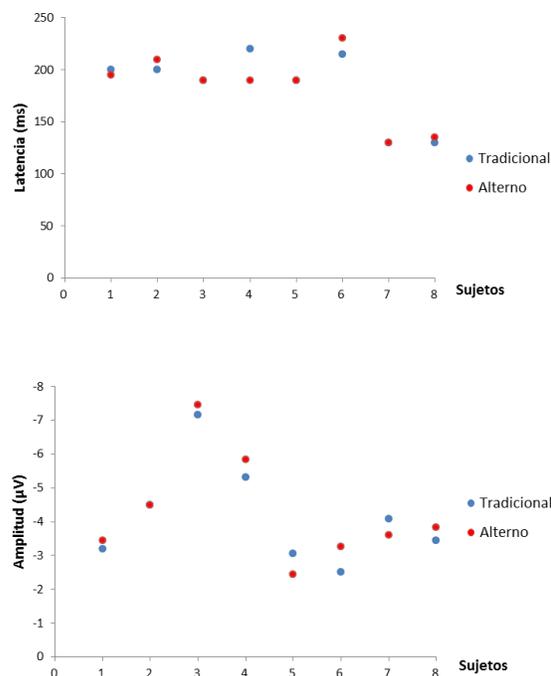


Fig. 2. Gráficas de las latencia (arriba) y amplitud (abajo) de las respuestas MMN en el canal Fz, alterno (rojo), tradicional (azul), n=8.

En la figura 3 se muestran algunas de las respuestas obtenidas individualmente, tanto en el análisis tradicional como en el alterno, sujeto 5 y 7. Además, en la figura se señala el pico característico de la respuesta MMN con sus valores de latencia y amplitud.

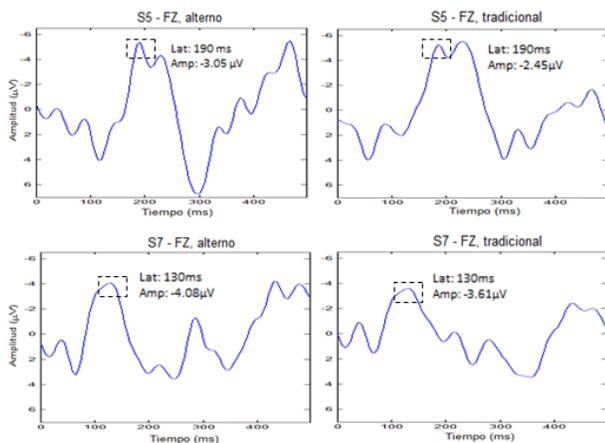


Fig. 3. Gráficas de las respuestas MMN de dos sujetos S5 (arriba) y S7 (abajo), alternativo (izquierdo), tradicional (derecho) en el canal Fz.

Al obtener la gráfica del electrodo Fz de la respuesta MMN promediada, se puede observar en la figura 4 un pico a la misma latencia, así como una pequeña diferencia entre ambas amplitudes. En esta figura también se muestran los mapas topográficos correspondientes a estas respuestas, en el caso del análisis alterno, éste mostró una naturaleza fronto-central lateralizada hacia la izquierda, y una más fronto-central para el caso del análisis tradicional.

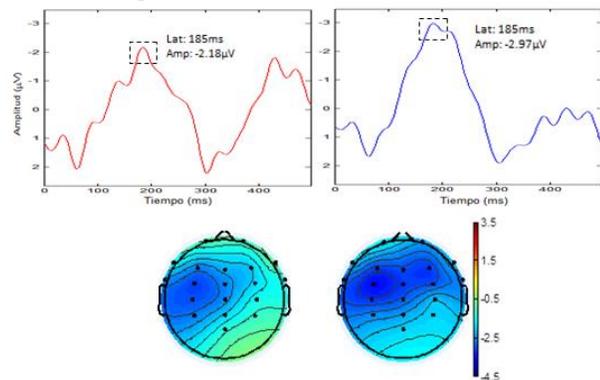


Fig. 4. Gráficas de las respuestas promedio MMN, alternativo (izquierdo-rojo), tradicional (derecho-azul) en el electrodo Fz (arriba), mapas topográficos correspondientes a ambas respuestas en la latencia de 185ms (abajo), n=8.

#### IV. DISCUSIÓN

En los resultados pudimos comprobar que el análisis alterno mostró una morfología característica de una respuesta MMN, tal como reporta Bishop.

En el caso de las respuestas MMN promedio, las latencias en el análisis alterno fue de  $183.64\text{ms} \pm 36.62$ , mientras que en el análisis tradicional fue de  $181.94\text{ms} \pm 36.06$ . En cuanto a las amplitudes fueron de  $-4.12\mu\text{V} \pm 1.61$  y de  $-4.38\mu\text{V} \pm 1.51$  respectivamente. Lo cual indica que ambos métodos de análisis presentan en amplitud y latencia promedio muy similares.

En la figura 2 puede observarse que en las respuestas

dadas por cada sujeto, existe una mayor variabilidad de los valores de amplitud que de latencia, por ejemplo, el caso del sujeto 3, éste mostró una amplitud muy por encima de la media de los demás sujetos y sin embargo su latencia se encontraba dentro de la media establecida.

Al realizar la comparación de las respuestas presentadas en la figura 3, obtenidas por ambos métodos de análisis, se encontró que las respuestas dadas con el método alterno tenían una amplitud mayor que las proporcionadas por el método tradicional, lo cual concuerda con lo mencionado por Bishop, ya que en estos dos sujetos se consigue evidenciar más el pico de la respuesta MMN. Por otro lado, este método alterno permitió observar un pico negativo alrededor de los 450ms, el cual ha sido mencionado por algunos autores como el llamado *lateMMN* [9].

Para el caso de la respuesta MMN promedio de los ocho sujetos, el pico en ambos análisis mostró la misma latencia, siendo esta de 185ms, mientras que las amplitudes fueron de  $-2.18\mu\text{V}$  en el análisis alterno y de  $-2.97\mu\text{V}$  en el tradicional, lo cual significaba una diferencia de  $0.79\mu\text{V}$  entre ambas amplitudes. Cabe destacar, que aunque la amplitud de la respuesta promediada en el método alterno es menor comparada con la del método tradicional, no significa una pérdida de información, se debe a la variabilidad de amplitudes de la respuesta intersujetos.

En el caso de los mapas topográficos, ambos análisis tienen una naturaleza fronto-central, pero en el análisis alterno es más evidente la lateralización a la izquierda de la respuesta lo cual la caracteriza.

#### V. CONCLUSIÓN

En base a los resultados observados en este trabajo se encontró que al realizar la comparación de los dos métodos de análisis, el método alterno nos proporciona una respuesta MMN reconocible e incluso muy similar a la obtenida por el método tradicional con la ventaja de que en ciertos casos ayuda a evidenciar el pico propio de este potencial, así como el mapa topográfico característico de la respuesta MMN. Además, el método alterno podría ser considerado para la exploración de la respuesta *lateMMN* en futuras líneas de investigación, que no se había observado en la población de estudio antes de este análisis alternativo.

Conjuntamente, este trabajo contribuye a la caracterización de la respuesta MMN en latencia, amplitud y mapas topográficos de una población infantil con audición normal, lo cual representa un fundamento para futuras investigaciones sobre poblaciones con algún tipo de pérdida auditiva usuarios de prótesis auditivas y/o implantes cocleares.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. Pérez, E. Covey, M. S. Malmierca, “Detección de sonidos nuevos. ¿Existen múltiples manifestaciones de un mismo fenómeno?,” en *Revista de Neurología*, vol. 42, pp. 102-108, 2008.
- [2] R. Näätänen, “Mismatch Negativity (MMN): perspectives for application,” en *Clinical Neurophysiology*, vol. 37, pp. 3-10, 2000.
- [3] R. Näätänen, P. Paavilainen, T. Rinne, K. Alho, “The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review,” en *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, pp. 2544–2590, 2007.
- [4] I.G. Gurtubay, “Potenciales evocados cognitivos. Utilidad de la Mismatch Negativity,” en *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 32-3, pp. 61-68, 2009.
- [5] E. Carles, “Nuevas aplicaciones clínicas de los potenciales evocados cerebrales: mismatch Negativity,” en *Medicina Clínica*, vol. 108, pp. 701-708, 1997.
- [6] I.G. Gurtubay, “Cognitive evoked potentials. Perspectives for mismatch negativity,” en *An. Sist. Sanit. Navar*, vol. 32, pp. 61-68, 2009.
- [7] D. V. M. Bishop, M. J. Hardiman, “Measurement of mismatch negativity in individuals: A study using single-trial analysis,” en *Psychophysiology*, vol. 47, pp. 697–705, 2010.
- [8] A. Delorme, S. Makeig. “EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis,” en *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 134, pp. 9-21, 2004.
- [9] N. Choundhury, A. A. Benasich, “Maturation of auditory evoked potentials from 6 to 48 months: Prediction to 3 and 4 year language and cognitive abilities,” en *Clinical Neurophysiology*, vol. 122, pp. 1-19, 2011.