

Potenciales evocados cognitivos en niños autistas

J.R. Valdizán, B. Abril-Villalba, M. Méndez-García, O. Sans-Capdevila,
M.J. Pablo, P. Peralta, Y. Lasierra, M. Bernal-Lafuente

COGNITIVE EVOKED POTENTIALS IN AUTISTIC CHILDREN

Summary. Aims. *The aim of this study was to examine the latency, amplitude and distribution of N400 potential in order to evaluate the semantic processing capacity in autistic children and in children suffering from Asperger's syndrome (AS), and to compare them with a control group.* Patients and methods. *24 autistic children, six boys with AS and 25 controls, aged between 6 and 14 years old. The cases were examined using the DSM IV diagnostic criteria. Auditory stimulation was performed with pairs of congruent and incongruent words: two lists of 20 pairs of semantically related words (congruent) and 20 pairs of words with no semantic relationship whatsoever (incongruent).* Results. *The most striking parameter is the increase in latency in N400 for the group of autistic children, which did not occur in the group of children with AS. Maximum N400 negativity for the children with autism was found in the left frontocentral region. No significant differences were observed for the amplitude of N400 between the three groups that were studied.* Conclusion. *Neurophysiologically, the autistic children and those affected by AS perhaps use different neuronal networks in semantic processing. The N400 wave can be a valid test for monitoring verbal processing in these children.* [REV NEUROL 2003; 36: 425-8]
Key words. *Asperger. Autism. ERP. N400.*

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno neurobiológico provocado por una disfunción del sistema nervioso central. Se caracteriza por una alteración cualitativa del desarrollo, en los ámbitos de socialización y comunicación, junto con la presencia de conductas estereotipadas, que aparecen antes de los 3 años de edad [1].

Los autistas presentan alteraciones en el lenguaje heterogéneas y complejas, que engloban tanto el lenguaje expresivo como el receptivo, sin llegar a ser específicas del espectro autista.

La disfunción del lenguaje más característica en el autismo es la que afecta al área semántica, aunque sin ser patognomónica [2]. Tanto los niños autistas como los niños con síndrome de Asperger (SA) pueden conservar un cierto nivel comunicativo. Resulta difícil saber el significado que para ellos tienen las palabras; las pueden recordar con mayor o menor facilidad por el sonido o por la imagen a la que se asocian, pero sin atribuirles un procesamiento lógico. Kutas y Hillyard [3] describieron, dentro de los potenciales evocados lentos relacionados con eventos (ERP, del inglés *event-related brain potentials*) la existencia de una onda cerebral denominada N400, desencadenada ante la desviación semántica de una palabra, que es distinta de la precedente P300.

Esta onda con deflexión negativa obtenida como potencial evocado (PE) cortical tiene una latencia de unos 400 ms, con máxima amplitud para aquellas palabras incongruentes o no relacionadas con el contexto, y sensible a la relación semántica que existe entre la palabra y el contexto de la frase [4].

Otro método usado para evocar la onda N400 es el paradigma *odd*, formado por un grupo de palabras (primer estímulo) relacionadas con un segundo estímulo, que puede ser una palabra que guarde relación semántica con la primera ('fruta' - 'manzana') o que no guarde relación semántica alguna ('fruta' - 'abril'); este ERP es más sensible, desde el punto de vista semántico, para las palabras no relacionadas que para las relacionadas [5].

El objetivo de nuestro trabajo es analizar la presencia o no de la N400 en el trastorno autista y en el SA, con la utilización de la estimulación auditiva con pares de palabras que guarden relación semántica entre ellas (congruentes) o sin relación alguna (incongruentes).

PACIENTES Y MÉTODOS

La muestra incluye 24 niños con trastorno autista, seis niños con SA y 25 controles, de ambos sexos. El intervalo de edad abarca los 6-14 años, con una media de $9,3 \pm 2,7$ para el grupo de los autistas, $11,8 \pm 1,4$ para los afectados de SA y $9,2 \pm 2,4$ para el grupo control.

El diagnóstico del síndrome autista y del SA se llevó a cabo de acuerdo con los criterios del DSM-IV [1], además del cociente de inteligencia y de los informes escolares sobre el desarrollo del lenguaje y el aprendizaje de estos niños.

Ninguno de los niños autistas del estudio estaba afecto de afasia o sordera. El diagnóstico de los niños autistas se había realizado entre los 2 y los 4 años de edad y los del grupo de Asperger entre los 6 y 8 años. Este hecho explica el motivo por el que los niños de estos dos grupos habían recibido estimulación psicopedagógica y cognitiva. Ningún niño recibió tratamiento farmacológico un mes antes del comienzo del estudio, ni durante su realización.

El grupo control no presentaba ningún trastorno del lenguaje y su rendimiento escolar era adecuado.

Todas las exploraciones se realizaron con el consentimiento de las familias de los niños, la Asociación de Padres de Niños Autistas, la Comisión de Investigación y el Comité de Ética para la Investigación Clínica de nuestro hospital.

Registro del potencial N400

Se explicó, tanto al niño como a la familia, la naturaleza de la prueba. Hubo especial énfasis en la necesidad de colaboración del sujeto, para evitar sesgos ocasionados por falta de atención o de interés del niño durante la misma.

El niño se sentaba en un sofá cómodo, con los ojos cerrados durante la realización del test (duración entre 20-30 minutos), acompañado por el padre o la madre. El potencial realizado dos veces en el intervalo de una hora aseguraba una correcta reproducibilidad.

Recibido: 26.08.02. Recibido en versión revisada: 04.11.02. Aceptado: 18.11.02. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dr. José R. Valdizán. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1. E-50009 Zaragoza. E-mail: josevaldizan@terra.es

Agradecimientos. A Antonio Peñalber, Amparo Simón y Azucena Sánchez, por su asistencia técnica en todas las fases del estudio. Este trabajo ha sido financiado por la Fundación 'la Caixa' (proyecto n.º 00/031-00).

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

Sistema de electrodos

Se colocaron cinco electrodos de Ag/ClAg en cuero cabelludo (Fz, Cz, Pz, C3 y C4), según el Sistema Internacional 10-20. Como sistema de referencia se utilizó el promedio de los dos electrodos situados en los lóbulos de las orejas y un electrodo-tierra en la frente. Dos canales adicionales permitían realizar un registro electrooculográfico (EOG) para el rechazo de aquellas señales debidas a movimientos oculares que excedían el intervalo comprendido entre 50 y $-50 \mu\text{V}$.

Estimulación

Se realizó una estimulación binaural a través de auriculares, con dos series de 20 pares de palabras (40 estímulos en total) relacionadas semánticamente entre sí (p. ej., animal-gato) y 20 pares de palabras sin relación alguna (p. ej., animal-pan). La probabilidad de aparición de cada par de palabras era del 50%. La duración de cada estímulo fue de 590 ms; el tiempo entre los estímulos era de 400 ms y el intervalo entre cada pareja de palabras de 2.000 ms. La intensidad de cada estímulo fue de 35-50 dB.

Los registros artefactados que impedían un análisis correcto se eliminaron. Utilizamos, para la realización de la prueba, un ordenador IBM-Pentium equipado con una tarjeta de datos DIA, un programa de estímulos Mind-Tracer sincronizado al Neuronic NTI-03, con inclusión del programa Track-Walke, que permitía el registro digital de la señal EEG, con la posibilidad de marcar en tiempo real los diferentes acontecimientos para su posterior identificación y análisis.

Condiciones técnicas

LFF 0,5 Hz, HFF 30 Hz. Amplificación de la señal $\times 10.000$. Impedancia: menor de 30k Ω . Frecuencia de muestra: 256/s. Tiempo de análisis: 1.150 ms, con inclusión de los 150 ms preestímulo. Durante los registros se utilizó el rechazo de artefactos del equipo (*notch filter* de 50 Hz).

Los parámetros medidos en la N400 son:

- La latencia en milisegundos (ms), para cada uno de los tres grupos del estudio, se analizó en una ventana fija de 300-800 ms. Se definió como el tiempo desde el comienzo del estímulo hasta el pico de máxima amplitud.
- La amplitud, en microvoltios (μV), se midió con la misma ventana de latencias, como promedio del voltaje de 300-800 ms. Posteriormente, seleccionamos el electrodo con la mayor amplitud y libre de artefacto.
- Topografía. Distribución en el cuero cabelludo de los potenciales resultantes.

Análisis estadístico

La significación estadística de los datos de los ERP se obtuvo mediante el tratamiento por ANOVA de medidas repetidas, en las que la amplitud media y las latencias de los potenciales de cada sujeto eran las variables dependientes.

Al tratamiento estadístico con ANOVA, le siguió un análisis para comparaciones múltiples de Games-Howell para cada variable: latencia y amplitud. El nivel de significación se situó en $p < 0,05$.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas entre las edades de los tres grupos.

Amplitud

Un ANOVA de dos variables con un factor entre grupos (autismo, SA y control) de medidas repetidas con la utilización de la amplitud media de cada onda (300-600 ms, a partir del inicio del estímulo). Las variables fueron dos categorías semánticas (relacionadas y no relacionadas) más tres electrodos de línea media (Fz, Cz, Pz). El ANOVA mostró diferencias significativas entre los pares de palabras no relacionadas semánticamente con los pares de palabras semánticamente relacionadas. $F(1,52) = 73,4, p < 0,001$ } y para los electrodos situados en línea media $F(2,52) = 3,15 p < 0,05$ }.

La interacción electrodo y grupo es significativa: $F(2,52) = 15,7, p < 0,001$ }. El análisis *post hoc* (Games-Howell) mostró que la N400 era significativamente más negativa en áreas frontocentrales de niños autistas que en los controles (Fz: media = $-3,85 p < 0,001$). No existe efecto significativo alguno para la interacción grupo-tipo semántico, con lo que se demuestra que el nivel semántico se parece en los tres grupos (autistas, SA y controles).

El mismo tipo de análisis (ANOVA) para los electrodos interhemisféricos (C3-C4) muestra dos respuestas significativas para palabras no relacionadas

Tabla I. Amplitudes medias y desviaciones estándares (μV), en relación con la región del cuero cabelludo y el grupo semántico al que pertenecían las palabras (relacionado-no relacionado).

Electrodo	Grupo	Media (μV)	DE
Fz palabras relacionadas	Asperger	-4,82	-4,74
	Autismo	-3,50	-2,79
	Control	-1,62	-1,01
Fz palabras no relacionadas	Asperger	-8,0	-4,86
	Autismo	-6,77	-4,23
	Control	-2,91	-1,43
Cz palabras relacionadas	Asperger	-3,81	-2,75
	Autismo	-3,25	-2,98
	Control	-1,96	-0,95
Cz palabras no relacionadas	Asperger	-6,68	-4,29
	Autismo	-6,07	-4,78
	Control	-6,63	-3,31
Pz palabras relacionadas	Asperger	-2,52	-2,95
	Autismo	-3,30	-2,79
	Control	-2,24	-1,23
Pz palabras no relacionadas	Asperger	-4,9	-4,79
	Autismo	-4,15	-3,45
	Control	-5,5	-2,43
C3 palabras relacionadas	Asperger	-5,8	-3,29
	Autismo	-4,66	-3,86
	Control	-1,99	-0,88
C3 palabras no relacionadas	Asperger	-8,70	-3,51
	Autismo	-7,35	-4,55
	Control	-4,18	-2,09
C4 palabras relacionadas	Asperger	-2,93	-3,09
	Autismo	-3,38	-3,06
	Control	-1,70	-0,87
C4 palabras no relacionadas	Asperger	-6,02	-3,49
	Autismo	-5,20	-2,89
	Control	-3,87	-1,16

Tabla II. Latencias medias y desviaciones estándares de los tres grupos, dadas en milisegundos, para palabras no relacionadas.

Grupo	Media (ms)	DE
Autismo	526,95	134,52
Síndrome de Asperger	424,83	51,42
Control	409,52	10,73

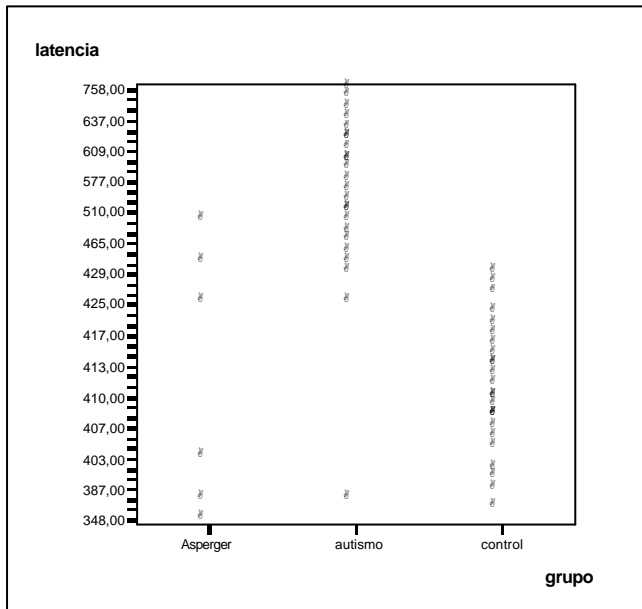


Figura 1. Distribución de las latencias de los tres grupos, donde autismo y controles tienden a agruparse, mientras que el síndrome de Asperger presenta una tendencia a la dispersión.

$F(1,52)=18,5, p<0,001$. El test de Games-Howell muestra que la N400 en el grupo de autistas es significativo para C3.

No se observaron interacciones significativas entre el tipo de estímulo y el grupo. La tabla I presenta los resultados estadísticos según la localización de los electrodos y los tipos de palabras.

Latencia

En la figura 1 se representa el gráfico con distribución de latencias de la onda N400 para los tres grupos, y se muestra una diferente agrupación de los valores: uniforme en autismo y control, y una dispersión en Asperger.

La figura 2 expone el gran promedio de los ERP de autistas para palabras no relacionadas con una media de 526 ms: $F(2,52)=10,7, p<0,001$.

El test de Game-Howell muestra diferencias entre el grupo de autistas y el grupo control ($p<0,001$); por otra parte, el grado de significación entre el grupo de autistas y el de SA era de $p<0,019$.

No existen evidencias significativas entre el grupo SA y el grupo control, y la latencia media y la desviación estándar para los tres grupos se muestra en la tabla II.

DISCUSIÓN

Este estudio valora la influencia del contexto semántico en la actividad de la N400 en niños autistas y con SA en comparación con niños sanos. El parámetro más evidente es el incremento de la latencia de la N400 en niños autistas, que no se observa en el grupo de niños con SA. Se esperaba que los niños autistas no presentaran capacidad discriminativa entre pares de palabras congruentes e incongruentes. Nuestros resultados muestran que existe capacidad de procesamiento verbal, pero que es limitada, lo que neurofisiológicamente podría explicar la disfunción/déficit que los niños autistas presentan en el procesamiento semántico [2].

El incremento de la latencia de la N400 indica que la manera de interpretar los datos, al ser más lenta que en los sujetos sanos, es más compleja y precisa de un sistema neuronal más complicado. Se permite señalar que es el mecanismo de un procesamiento de información lingüística deficiente o específica y que también se ha descrito en pacientes esquizofrénicos [6, 7].

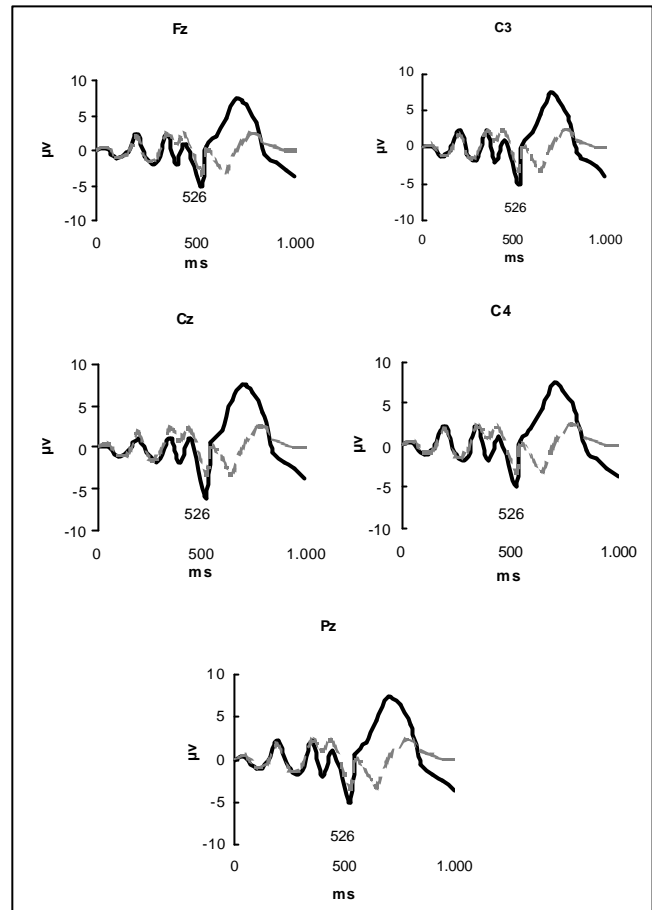


Figura 2. Gran promedio de ERP (N400 muestra una media en 526 ms) para palabras semánticamente relacionadas y no relacionadas en niños autistas. En negro, palabras no relacionadas, y en gris, relacionadas.

En el grupo de SA no se observa un incremento de la latencia de la N400, que muestra valores muy parecidos a los de la normalidad. En nuestro estudio, los valores se encuentran ligeramente por debajo de los del grupo control, pero sin diferencias significativas.

Por el reducido tamaño muestral del grupo de niños con SA, se necesitarían realizar nuevos estudios que confirmasen estos hallazgos. Estas diferencias halladas entre los niños con autismo y los niños con SA se han visto en otros estudios neurofisiológicos; así, en el polisomnograma nocturno se ha observado que un 60% de los autistas presentan actividad epileptiforme en regiones frontotemporales, pero ninguno de los niños con SA (artículo en prensa). En la cartografía cerebral se ha observado un aumento del cociente theta/alfa en niños autistas, mientras que la de los niños con SA muestra valores dentro de la normalidad. En relación con estos datos, y contrariamente a lo que se admite hoy en día, las diferencias entre el autismo y el SA son muy complejas y neurofisiológicamente se presentan como dos entidades diferentes.

La falta de diferencias estadísticamente significativas en la amplitud de la N400 para los tres grupos implica que la sensibilidad contextual está preservada en los niños autistas, como fue corroborado para los autistas adultos [8-10].

La negatividad de la N400 predomina en áreas frontocentrales del hemisferio izquierdo. Este predominio en áreas frontales –a diferencia de la localización propuesta por Kutas y

Hillyard [9]— puede deberse al uso de redes neuronales diferentes a las habituales para el procesamiento lingüístico, al que hacen perder eficiencia para convertirlo en un tipo de proceso más complejo.

En síntesis, destacamos que los niños autistas son los que

muestran una N400 alterada, en latencia y distribución cortical, y no en amplitud, e indicamos la posibilidad de que se pueda utilizar la evolución de esta respuesta como índice del procesamiento semántico de cada niño autista y su respuesta a diversos tratamientos, farmacológicos o no.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Rapin I. Autism. N Engl J Med 1997; 337: 97-104.
3. Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. Science 1980; 207: 203-5.
4. Curran T, Tucker DM, Kutas M, Posner MI. Topography of the N400: brain electrical activity reflecting semantic expectancy. EEG Clin Neurophysiol 1993; 88: 188-209.
5. DiFiore A, Dube WV, Ooss S, Wilkinson K, Deustsh CK, McIlvane W. Studies of brain activity correlates of behaviour in individuals with and without developmental disabilities. Exp Analysis Hum Behav Bull 2000; 18: 33-5.
6. Grillon C, Rezvan A, Glazer W. N400 and semantic categorization in schizophrenia. Biol Psychiatry 1991; 29: 467-80.
7. Nestor PG, Kimble MO, O'Donnell BF, Smith LL, Niznikiewicz M. Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. Am J Psychiatry 1997; 154: 640-7.
8. Bailey AJ, Braeutigam S, Swithenby SJ. Context and reading: A magnetoencephalographic study of autistic adults. XII International Conference on Biomagnetism. Biomag2000. Proceedings. Espoo, Finland; 2000. p. 331-4.
9. Kutas M, Hillyard SA. The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. Neuropsychology 1982; 20: 579-90.
10. Strandburg R, Marsch JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Higa J. Event-related potentials in high-functioning adults autistic: linguistic and non linguistic visual information processing tasks. Neuropsychologia 1993; 31: 413-4.

POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS EN NIÑOS AUTISTAS

Resumen. Objetivo. *Estudiar la latencia, amplitud y distribución del potencial N400 para valorar la capacidad de procesamiento semántico en niños autistas y en niños con síndrome de Asperger (SA) y compararlos con un grupo control. Pacientes y métodos. 24 niños autistas, seis niños con SA y 25 controles, con edades comprendidas entre 6 y 14 años. Se utilizaron los criterios diagnósticos del DSM-IV para los casos. Se realizó una estimulación auditiva con pares de palabras congruentes e incongruentes: dos listas de 20 pares de palabras relacionadas semánticamente (congruentes) y 20 pares de palabras sin relación semántica alguna (incongruentes). Resultados. El parámetro más llamativo es el incremento de la latencia en la N400 para el grupo de autistas, que no fue así en el grupo de niños con SA. La máxima negatividad de la N400 para los niños con autismo se localiza en la región frontocentral izquierda. No se observaron diferencias significativas para la amplitud de la N400 entre los tres grupos estudiados. Conclusión. Neurofisiológicamente, los niños autistas y los afectos de SA posiblemente utilizan redes neuronales diferentes para el procesamiento semántico. La onda N400 puede ser un test válido para el seguimiento del procesamiento verbal de estos niños. [REV NEUROL 2003; 36: 425-8]*

Palabras clave. Autismo. ERP. N400. Potenciales evocados relacionados con eventos. Síndrome de Asperger.

POTENCIAIS EVOCADOS COGNITIVOS EM CRIANÇAS AUTISTAS

Resumo. Objectivo. *Estudar a latência, amplitude e distribuição do potencial N400 na avaliação da capacidade de processamento semântico nas crianças autistas e nas crianças com síndrome de Asperger (AS) e compará-los com um grupo de controlo. Doentes e métodos. 24 crianças autistas, seis com AS e 25 controlos, com idades compreendidas entre os 6 e 14 anos. Utilizaram-se os critérios de diagnóstico do DSM-IV para os casos. Realizou-se uma estimulação auditiva com pares de palavras congruentes e incongruentes: duas listas de 20 pares de palavras relacionadas semânticamente (congruentes) e 20 pares de palavras sem qualquer relação semântica (incongruentes). Resultados. O parâmetro mais sugestivo é o incremento da latência no N400 para o grupo de autistas e não no grupo de crianças com AS. A máxima negatividade do N400 para as crianças com autismo localiza-se na região frontocentral esquerda. Não se observaram diferenças significativas na amplitude do N400 entre os três grupos estudados. Conclusão. Neurofisiologicamente, as crianças autistas e as com AS possivelmente utilizam redes neuronais diferentes para o processamento semântico. A onda N400 pode ser um teste válido para o seguimento do processamento verbal destas crianças. [REV NEUROL 2003; 36: 425-8]*

Palavras chave. Asperger. Autismo. ERP. N400. Potenciais evocados relacionados com acidentes.