



Correlatos neurales en trastornos del desarrollo que impliquen desórdenes severos del lenguaje

Protocolo de estudio

07 de Septiembre del 2018

El presente es un estudio de investigación del Grammar & Cognition lab al amparo de la Universidad Pompeu Fabra, en colaboración con la unidad de neuroimagen FIDMAG Germanes Hospitalaries Research Foundation, Benito Menni Hospital, Barcelona, la Fundación Querer y el Hospital Pediatría Celisalud. El personal responsable es:

PI: Wolfram Hinzen, www.grammar.cat, <https://sites.google.com/site/wolframhinzen/>

Co-PI: Dr. María Jesús Pascual

Postdoc: Dr. Paola Fuentes (FIDMAG)

Investigadoras predoctorales: Dominika Slusna, Clara Soberats

Objetivos:

- Llevar a cabo un estudio del lenguaje y la cognición de niños afectados por trastornos severos del lenguaje afectados de autismo y de otras patologías, incluyendo enfermedades raras como Coffin-Siris, Phelan-McDermid y otras. Nuestro método combina la elaboración de un perfil comportamental exhaustivo (Parte 1) con un estudio de RM (estructural y funcional, Parte 2).

Motivaciones:

- Los trastornos del lenguaje pueden afectar el funcionamiento cognitivo general, pero todavía no se conoce con claridad la relación entre estos dos aspectos.
- Prácticamente, en la actualidad no existen estudios de neuroimagen de niños que desarrollan muy poco o nada del lenguaje, y las bases neurales de los trastornos severos del lenguaje son, básicamente, desconocidas.
- Los datos de imagen cerebral pueden dilucidar los trastornos en cuestión y revelar biomarcadores que puedan detectarlos y rastrearlos.

Procedimiento:

Parte 1 (comportamental):

Los test estandarizados que ya están disponibles en el Cole de Celia y Pepe son el *Peabody vocabulary comprehension test*, el *CELF language test*, el *ABAS test* y el *McCarthy*. Nosotros vamos a añadir el **Leiter-R** para evaluar el CI no verbal.

Más allá de los test estándares, los **gestos** son una importantísima ventana a la mente de un niño con lenguaje escaso o inexistente, y una herramienta para evaluar sus capacidades cognitivas y comunicativas. La **percepción** es otro dominio que puede estar o no afectado cuando no la producción lingüística está ausente. También, el grado en el cuál y la forma en la que un niño que produce pocas palabras **comprende** y aprende nuevas palabras es una información crucial para comprender su perfil lingüístico.

Los siguientes test y experimentos pretenden indagar en estos tres dominios. Pueden ser llevados a cabo en cualquier mesa de una habitación tranquila y familiar para el niño y todos ellos requieren de poca o ninguna comprensión de las instrucciones.

1. Evaluación de la cognición simbólica a través de los gestos y la percepción

El término 'cognición simbólica' se refiere a la habilidad infantil de usar y aprehender el significado de las palabras y otras expresiones simbólicas, como gestos e imágenes.

a. Perfil gestual

Para esto se utilizará un esquema de codificación que ya ha sido aplicado al análisis de gestos de niños autistas sin lenguaje (Slusna et al., 2018). Las preguntas clave de la investigación son: 1) ¿Son los gestos producidos por los niños sin lenguaje o con escaso lenguaje declarativos o imperativos?; (2) Estos gestos ¿manifiestan desplazamiento?, es decir, ¿se refieren a objetos y eventos no presentes en el contexto comunicativo?; (3) ¿Qué tipo de gestos icónicos presentan (gestos con significado simbólico, representaciones de aspectos de objetos, acciones, o personas, o emociones)?

b. El ComFor test: significado simbólico en la percepción

Este test (Noens, *J.Intell.Dis.Res.* 50:9, 621-632, 2006) está especialmente diseñado para niños sin lenguaje o con escaso lenguaje, y sirve para confirmar qué grado de comprensión tienen estos niños del significado simbólico de objetos e imágenes (esto es, que un vaso es ejemplo de un concepto general de 'vasos', que pueden ser perceptualmente diferentes, y que la imagen de un vaso representa también un vaso).

2. Comprensión del significado de las palabras

En este experimento, evaluaremos si los niños seleccionados pueden recibir nuevas palabras y cómo las comprenden. Utilizaremos el método utilizado por Preissler (2008). El experimento no requiere que los niños produzcan las palabras en cuestión. Primero, se le enseña una nueva palabra a través de una imagen. Después, se le enseña otra imagen del objeto al que se refiere la palabra, a la vez que el objeto mismo. La pregunta de investigación consiste en si el niño va a seleccionar solo la imagen, solo el objeto o ambos. La selección del objeto indica comprensión de que las palabras tienen un sentido referencial (se refieren a objetos, aunque hayan sido aprendidas a partir de un dibujo).

3. Aprendizaje de conceptos y relaciones

Experimentos previos han revelado que los niños neurotípicos que aún no pueden producir ninguna palabra, ya tienen muestran comprensión del contenido de las palabras y su significado referencial, más o menos a partir de los 4 meses. Queremos evaluar hasta qué punto niños con trastornos severos del lenguaje dominan los 'conceptos relacionales', por ejemplo, los conceptos de eventos transitivos como EL TIGRE SALTA SOBRE EL NIÑO. En este experimento, el experimentador modela una acción como *el tigre salta sobre el niño* utilizando un juguete de tigre y uno de niño, y hace lo mismo con otro tigre y otro niño. Después de esto, el experimentador ayuda al niño a seleccionar también otro tigre y otro niño, y anima al niño a hacer lo mismo. Esto permite evaluar si el niño ha formado una regla abstracta.

Parte 2 (neuroimagen):

En esta parte, queremos usar RM para obtener datos estructurales y funcionales del cerebro y enlazar las medidas comportamentales con los correlatos neurales.

Procedimiento. Los sujetos van a ser escaneados en un escáner de 3T. Se utilizarán las secuencias estructurales y funcionales que se usan actualmente en un estudio en curso en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. El uso del presente protocolo dependerá del acuerdo de los investigadores implicados en este estudio, especialmente del Prof. Antoni Rodríguez-Fornells, Dr. Clément Francois, Dr. Edith Pomarol, and Dr. Jordi Muchart.

El **protocolo estructural** consistirá en T1 (6:56min), T2 (03:05), b0 (01:28), Flair (02:56), multi-shell high angular resolution diffusion tensor imaging (DTI) (07:34), T2 multiecho (08:37), estado de reposo (resting state) (08:52).

El **protocolo funcional** consistirá en aproximadamente 10 minutos adicionales. Siempre que sea posible, los niños pasarán un protocolo de habituación personalizado para cada niño, para que no se muevan durante el escaneado. Cuando esto no sea posible, se le pedirá la autorización a los padres para que sus hijos se sometan a un protocolo de anestesia. Varios estudios recientes han llevado a cabo análisis de lenguaje en RM en pacientes bajo sedación y muestran que, aunque hay algunas diferencias en la activación de redes y activaciones corticales, bajo la sedación con algunos fármacos hay activación específica de áreas críticas para el lenguaje, particularmente las temporales y redes detectables RM¹⁻³. Utilizaremos la sedación inducida con propofol, cuya seguridad en niños ha sido demostrada y también que es el fármaco que altera menos la actividad eléctrica cortical^{4,5-6}. Se usará un diseño de bloques sencillo. El bloque 1 consistirá en un discurso normal, hacia adelante (una narración de un cuento infantil, *The snowman*, de Raymond Briggs, grabado de un recital dirigido a niños por una mujer hablante nativa)⁷. El Bloque 2 va a consistir en el mismo estímulo presentado del revés. El habla invertida viola varias constantes fonológicas que son universales en el habla humana⁸. Se ha demostrado la activación de redes del surco lateral semejantes a las de los adultos en niños de 3 meses dormidos e incluso en neonatos⁹⁻¹⁰, revelando una especialización anatómica y funcional para el procesamiento del habla. Van a evaluarse los contrastes entre el Discurso hacia delante vs. Hacia atrás y Hacia adelante vs. Reposo.

Protocolo de Anestesia. Vamos a seguir el protocolo de un estudio previo de nuestro grupo¹¹. La anestesia se va a inducir con una máscara de sevoflurano e inmediatamente después de este procedimiento, se va a colocar una vía intravenosa, y se va a pasar al niño a una anestesia de base intravenosa con propofol. La dosis inicial de propofol se ajustará para que el paciente no se mueva pero pueda mantener su respiración con una máscara laríngea. Ambos, el sevoflurano y el propofol tienen muy pocos efectos secundarios y son fármacos habitualmente utilizados en la neuroimagen pediátrica. La duración de la sedación usando los dos fármacos es muy breve, lo que permite tiempos de recuperación muy rápidos¹²⁻¹³. Vamos a tener en cuenta la farmacocinética del sevoflurano con el objetivo de asegurar que las tareas funcionales van a realizarse exclusivamente bajo los efectos anestésicos del propofol. Por esta razón, vamos a inducir una transición rápida a la anestesia de propofol después del sevoflurano, y también los primeros 20 minutos de la imagen estructural, van a asegurar que el posible efecto del sevoflurano remanente sea mínimo durante la tarea funcional. Un anterior estudio¹¹ de nuestros colaboradores mostró evidencias de que varias redes cerebrales en estado de reposo y redes funcionales activadas en respuesta a tareas de escucha pasiva de lenguaje eran muy similares a aquellas encontradas en personas sanas, a pesar de la anestesia.

Grupo control: Si es posible, se haría una comparación con un grupo control de 10-15 niños neurotípicos que se someterían al protocolo estructural.

Materiales necesarios: auriculares compatibles con RM.

Posibles fechas para el escaneado: Noviembre 2018
2018.

Presupuesto: 80.000 €

1. Heinke, *Br J Anaesth* 92: 641–50 (2004). 2. Davis, *Proc Natl Acad Sci* 104:16032–7 (2007). 3. Souweidane, *Pediatr Neurosurg* 30: 86–92 (1999). 4. Campbell, *Neuroimage* 2017-08-16, (2017). 5. Frölich, *Anesth Analg* 124 (5): 1603-1610 (2017). 6. Gemma, *Paediatr Anaesth* 26,5:521-30 (2016). 7. Vassière, in *Prosody*, ed. Cutler, Springer, 53-66 (1983). 8. Dehaene-Lambertz, *Science* 298 (2002). 9. Perani, *Proc.Nat.Ac.Sc.* 108, 16056-61 (2011). 10. Shultz, *Dev.Sc.* 17:5,766-74 (2014). 11. François, *Cortex* 77, 95e118 (2016). 12. Bernal, *J. Clin. Med. Res.* 4(6), 363e370 (2012). 13. Yasuda, *Anesthesia&Analgesia* 72(3), 316e324 (1991).