T
326

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

83783

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

PLANTEL IZTAPALAPA

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLOGICAS Y DE LA SALUD

ORGANIZACIÓN CEREBRAL ESTUDIADA POR EL MAPEO DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL ASOCIADO A NIVELES DE TESTOSTERONA EN NIÑOS CON PROBLEMAS DE APRENDIZAJE Y CONTROLES

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOLOGICAS PRESENTA:

M. en C. HECTOR ADRIAN POBLANO LUNA

TUTOR

DRA. MARÍA LUISA CRUZ RUEDA

ASESORES

DR STEPHEN J. ROTHENBERG LORENZ

DRA IRMA ZARCO DE CORONADO

México D.F., Diciembre del 2003.

El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACYT y además cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que presentó

Héctor Adrián Poblano Luna

El día 3 de Diciembre de 2003

Comité Tutorial:

Tutor: María Luisa Cruz Rueda

Asesor: Stephen Joel Rothenberg Lorenz

Asesor: Irma Zarco de Coronado

Sinodal: Eduardo Castro Sierra

Sinodal: Marco Peñuela Olaya

Resumen

Se comparó el Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral y los niveles en saliva de Testosterona en un grupo de niños con Problemas de Aprendizaje de la Lectura y de la Escritura y controles sin el problema, además de la correlación entre la Organización Funcional Cerebral en el Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral y la Testosterona salivar. No se observaron diferencias entre la Potencia Relativa del Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral y los niveles de Testosterona salivar entre los grupos comparados. Los niños entre 9-11 años fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a los niveles de Testosterona. Se calculó la Potencia Relativa de los ritmos delta, theta, alfa y beta en las regiones frontal, temporal, posterior y medial. El hallazgo principal fue encontrar una interacción significativa entre los ritmos cerebrales y el grupo de Testosterona $F(6,171)=4.54$, $p=0.001$. Los ritmos delta se redujeron mientras que los alfa aumentaron en los 2 grupos con mayores niveles de Testosterona. Este trabajo sugiere que el incremento de la Testosterona en la etapa prepuberal puede predecir algunos de los cambios del Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral que se relacionan usualmente con el aumento de la edad

Abstract

We compare Brain Electric Activity Mapping and salivary Testosterone levels in children with and without Learning Disabilities, and Brain Organization by Brain Electric Activity Mapping correlated with Testosterone. No differences in Brain Electric Activity Mapping and Testosterone levels were found. Children were divided into 3 groups according to Testosterone level. Brain Electric Activity Mapping was processed with Fast Fourier Transform; average of Relative Power spectral analyses were calculated and data divided into delta, theta, alpha and beta bands. The principal finding was the highly significant interaction between EEG band and Testosterone group $F(6,171)=4.54$, $p=0.001$. Delta relative power decreased significantly and alpha relative power increased significantly in the 2 groups with higher salivary Testosterone concentration when compared to the lowest Testosterone group. This work suggest that increased Testosterone in prepubertal children can predict some of the same EEG changes that are usually associated with increased chronological age

Agradecimientos:

A mis hijos, padres, esposa y toda mi familia por la paciencia y cariño incondicional que siempre me han tenido.

A la Dra. Ma. Luisa Cruz, al Dr. Stephen Rothenberg y la Dra. Irma Zarco por su apoyo para la conclusión de esta tesis.

A la Universidad Metropolitana y a todos mis maestros por darme la oportunidad de estudiar Medicina, la Maestría en Rehabilitación Neurológica y el Doctorado en Ciencias Biológicas.

A la Dra. Ma. Eugenia Fonseca de la Unidad de Investigaciones en Enfermedades Endocrinológicas CM Siglo XXI IMSS por su valiosa colaboración en la medición de la testosterona en la saliva.

A todos mis amigos y en especial a la vida por la oportunidad de trabajar en el campo de las neurociencias.

INDICE

Capítulo **página**

-INTRODUCCIÓN **9**

-LOS PROBLEMAS ESPECIFICOS DEL APRENDIZAJE DE LA LECTURA Y DE LA ESCRITURA **11**

-Historia **11**

-NEUROANATOMIA FUNCIONAL **14**

-La Médula Espinal **15**

-El Tallo Cerebral y el Cerebelo **15**

-El Tálamo y los Núcleos de la Base **16**

-La Corteza Cerebral **18**

-APRENDIZAJE DE LA LECTURA Y LA ESCRITURA **22**

-BASES NEUROLOGICAS DE LOS PROBLEMAS DEL APRENDIZAJE **27**

-Estudios Neuro-Anatómicos y Funcionales **27**

-Desarrollo del Electroencefalograma (EEG) **28**

-Electroencefalografía y Problemas del Aprendizaje de la Lectura y Escritura **31**

-Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral (MAEC) **36**

-Magnetoencefalografía (MEG) **36**

-Potenciales Relacionados a Eventos Cognoscitivos 37

-CONCEPTO Y CLASIFICACION 40

-TESTOSTERONA 45

-Factores Neuroendocrinos sobre el Desarrollo Cerebral 46

-DESARROLLO EMBRIONARIO DEL CEREBRO 50

-JUSTIFICACIONES 57

-OBJETIVOS 58

-HIPOTESIS 58

-MATERIAL Y METODOS 59

-Sujetos 59

-Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral 60

-Medición de Testosterona 61

-Estadística 62

-RESULTADOS 64

-DISCUSION 68

-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 78

INTRODUCCION

Los Problemas de Aprendizaje de la Lectura y Escritura (PALE) son alteraciones funcionales que interfieren en los procesos normales del aprendizaje que no se deben a limitaciones intelectuales, sensoriales, fonológicas en niños sanos y con oportunidades socioculturales adecuadas para el desarrollo de esta habilidad (Vellutino 1987, Poblano y cols. 1994, Shawitz 1998). Estas alteraciones se identifican cada día con mayor frecuencia, ya que se han dado notables avances en su comprensión. Sin embargo aún falta recorrer un camino importante para entender los mecanismos neurofisiológicos alterados en la falla de estas habilidades.

Los estudios sobre incidencia o prevalencia de PALE con frecuencia presentan diferencias conceptuales sobre el problema de estudio, por tanto es difícil tratar de establecer comparaciones entre ellos. En términos generales se ha estimado que entre 2-15% de escolares tienen un PALE (Shawitz y cols. 1990). En los Estados Unidos de Norteamérica se halló que los estratos económicos mas débiles tienen a su vez la incidencia mayor de PALE. También se mostró que si el diagnóstico era hecho en el primero o segundo grado escolar, 85% de los afectados podían ser mantenidos en su nivel correspondiente de habilidades de la lectura y de la escritura. Por el contrario, si se reconocían hasta el cuarto grado, solamente el 35% podían

ser integrados (Golberg 1983). En estudios de adultos con problemas específicos del aprendizaje se ha mostrado que las deficiencias en la lectura persisten pero pueden mejorar, por lo cual es importante el tratamiento oportuno (Pennington y cols. 1986). En México no existen estudios sobre la incidencia o prevalencia de PALE, la única cita indirecta a su frecuencia corresponde a la Disfunción Cerebral Mínima por parte de García-Pedroza y cols. (1983), quienes hallaron una prevalencia de 19.6% en una muestra de escolares de la delegación Tlalpan en la Ciudad de México.

LOS PROBLEMAS ESPECIFICOS DEL APRENDIZAJE DE LA LECTURA Y DE LA ESCRITURA

Historia

Los reportes más tempranos sobre PALE datan de hace casi un siglo. Morgan en 1896 y Bastian en 1898 pueden considerarse como los pioneros en describirlos clínicamente. Morgan publicó el caso de un varón de 14 años que había fracasado en el aprendizaje de la lectoescritura a pesar de haber recibido instrucción complementaria, conocía la mayor parte de las letras, podía leer algunas palabras globalmente, pero era incapaz de leer fonéticamente, el paciente era inteligente y por otra parte poseía muy buena habilidad para el calculo aritmético, Morgan califico a su paciente con el término de "Ceguera Verbal Congénita" (citados por Hynd y Cohen 1987).

Posteriormente Orton en 1925 propuso que una de las manifestaciones mas llamativas de las dificultades de lectoescritura; Las inversiones de letras o de palabras, eran producidas por competencia en la dominancia cerebral entre el hemisferio izquierdo y derecho, de los cuales existen varias evidencias sobre las diferencias entre su especialización para el procesamiento de la información que llega al cerebro. La hipótesis propuesta por Orton continúa vigente generando una gran cantidad de polémica. Los problemas de la lateralidad cerebral de las funciones cerebrales, han

mostrado por diferentes técnicas, igualdad o aún inversión de la asimetría normal en favor del hemisferio cerebral izquierdo, con una mayor incidencia de ambidestrismo y zurdismo en pacientes con PALE.

Cuando Critchley en 1964 fue presidente de la Federación Mundial de Neurología, expuso la noción de que la "dislexia" (dislexia es toda dificultad para la lectura, pero en neurología de desarrollo se hace extensión a toda perturbación en el aprendizaje de la lectura y de la escritura) era una entidad específica y la denominó como "Dislexia Específica del Desarrollo" (citados por Hynd y Cohen 1987), sin embargo una cuidadosa revisión nos dará idea que los PALE no son específicos, mas bien son una constelación de entidades, ni son exclusivamente la dislexia. A pesar de esta imprecisión en la presente tesis, cuando hablemos de PALE nos referimos en gran parte a la dislexia dado que clasificada en forma muy estricta es un problema relativamente "puro", existen numerosos estudios acerca de su fisiopatología, lo cual redunda en una mayor comprensión. Cuidadosos estudios genéticos recientes, que han estudiado mas de 50 marcadores genéticos sanguíneos y enzimáticos han relacionado a la dislexia con el cromosoma 15 (Smith y cols. 1983) y el 6 (Cardon y cols. 1994). Otra de las hipótesis recientes sobre la génesis de la dislexia, ha relacionado la presencia de una tríada de perturbaciones (Geschwind y Behan 1982): 1).

De la lateralidad cerebral, 2). Mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes y sus familiares y 3). PALE.

NEUROANATOMIA FUNCIONAL

El objetivo de este capítulo es revisar la neuroanatomía funcional de los elementos que forman el sistema nervioso central (SNC), que intervienen en el aprendizaje y ejecución de la lectura y la escritura. Aquí se elabora el marco conceptual necesario para la comprensión de cómo los problemas del aprendizaje de la lectura y de la escritura son una alteración de orden neurológico y no solamente un problema escolar. Las dificultades del aprendizaje de la lectura y escritura constituyen una de las funciones cerebrales superiores más complejas y elaboradas que poseemos, que están presentes exclusivamente en la especie humana. Lamentablemente esto ha contribuido a un lento desarrollo en su investigación. Por esa misma razón se carece de los modelos de estudio en animales que pueden aportar información relevante como acontece en otras enfermedades neurológicas, ya que los datos aportados por la experimentación animal no tienen aplicación directa a la solución del problema (Sherman y cols. 1985). Por el otro lado la investigación de los procesos cerebrales fisiológicos relacionados con la lectura y escritura en sujetos normales aún se encuentra en una fase inicial y no ha mostrado cambios trascendentes en el tratamiento de los niños con problemas del aprendizaje.

La Médula Espinal

Es la parte más posterior o caudal del SNC. El límite superior está marcado por la articulación de la primera vértebra cervical donde emerge el primer nervio craneal y el extremo inferior lo está por la segunda vértebra lumbar (ver figura 1).

Cuando realizamos un corte transversal se observa un orificio central y alrededor de él la sustancia gris en forma de "H", en ella se encuentra las neuronas. Las regiones cervicales de la médula espinal contienen elementos involucrados en el control motor y propioceptivo de las extremidades superiores y por consiguiente comprometidas con la ejecución de la escritura (Soechting y cols. 1996).

El Tallo Cerebral y el Cerebelo

El Tallo Cerebral comprende a la Médula Oblongada, la Protuberancia Anular y el Mesencéfalo (ver figura 2). Contiene numerosos núcleos que sustentan diversas funciones, entre ellas varios que son indispensables para el control de los movimientos oculares durante la lectura, como: El Motor Ocular Común, el Motor Ocular Externo y el Troclear. Los Colículos Superiores realizan un mapa espacial necesario para la ejecución de los movimientos oculares (Leigh y Zee 1999). Otros núcleos

que pueden involucrarse en la producción de la lectura en voz alta como: El Trigémino, Facial, Glosofaríngeo, Vago y el Hipogloso (Hollien 1975). En esta región está también ubicado el camino de la vía piramidal que conduce la información de tipo motora voluntaria y otros sistemas motores de tipo involuntario que son necesarias para la escritura (Soechting y cols. 1996). Los Núcleos Cocleares, el Complejo Olivar Superior, Lemnisco Lateral y los Colículos Inferiores son parte de la vía auditiva del tallo cerebral e intervienen en el control del dictado (Musiek y Baran 1986). Por otra parte el Cerebelo es un órgano que recibe información propioceptiva y vestibular, participa en el control del tono muscular y la coordinación motora fina, por lo cual también participa en la coordinación de movimientos necesarios para la ejecución tanto de lectura como de la escritura (Lacquaniti 1996).

El Tálamo y los Núcleos de la Base

El Tálamo se encuentra en el Diencéfalo. Es una masa ovoide bilateral situada a los lados del ventrículo central (ver figura 2). Está formado por las regiones anterior, posterior, medio y lateral. Se le considera como la principal estación de relevo de todas las modalidades sensoriales, en dirección hacia la corteza cerebral (excepto la olfatoria). A la vez el Tálamo manda las fibras cortico-talámicas hacia la médula espinal (Condés-Lara

1987). En el tálamo existen núcleos importantes que están involucrados con las vías tanto sensoriales como motoras que participan en el proceso de lectura y escritura:

El Cuerpo Geniculado Medial es un relevo de la vía auditiva especializado en la recepción de los estímulos auditivos complejos y se piensa que allí comienza el procesamiento del lenguaje (Musiek y Baran 1986). El Cuerpo Geniculado Lateral es un relevo de la vía visual que procesa la información proveniente de la retina en su camino hacia la Corteza Cerebral Occipital (Hubel y Wiesel 1979), por lo cual participa también en el proceso de la lectura.

Los núcleos Ventral Lateral y el Ventral Anterior del Tálamo (y quizá también los Núcleos Intralaminares) son parte esencial del llamado tálamo motor. Integran un complejo sistema de participación cortico-estrio-pálido-tálamo-cortical, que transmite la información proveniente de la corteza cerebral y que regula la actividad del Cuerpo Estriado. Por otra parte la corteza cerebral motora recibe información somatoestésica procedente de la periferia por la vía espino-talámica efectuando un relevo en el núcleo Ventral Posterior del Tálamo sensorial. Además realiza conexiones con el Cerebelo y la Corteza Motora Primaria y entre el Pálido y la Corteza Motora Suplementaria (Condés-Lara 1987).

Los Núcleos de la Base están formados por el Núcleo Caudado, el Lenticular, (que a la vez está formado por el Globo Pálido y el Putamen), las investigaciones contemporáneas estiman que estas estructuras están relacionados con la generación de movimientos automáticos y rítmicos. El Putamen proyecta sus prolongaciones celulares sobre el Pálido, a la vez el Pálido recibe aferencias del Subtálamo (núcleo del Luys). Probablemente el equilibrio entre estas dos vías se establece la regulación de la actividad talámica como respuesta a una orden motora de la corteza cerebral (Serratrice y Habbib 1997).

La Corteza Cerebral

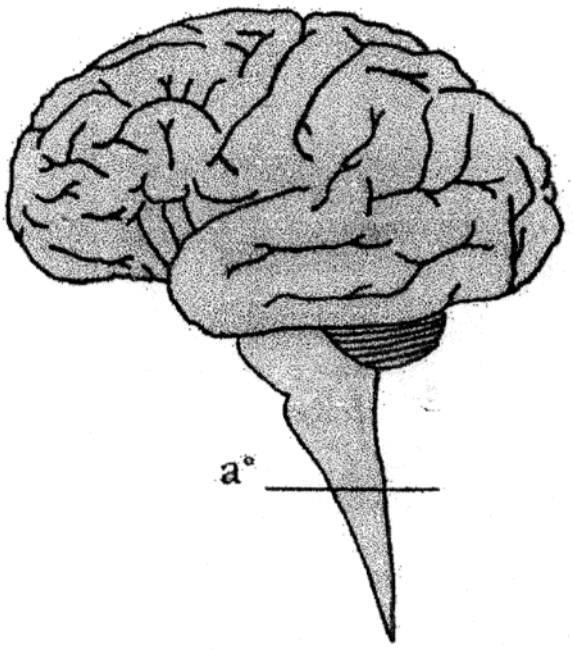
Los Lóbulos Frontales están comprometidos con los procesos de la atención dirigida (Goldman-Rakic 1984). Además en ellos se encuentran una zona, que regula los movimientos oculares necesarios para la lectura (Leigh y Zee 1999). En el tercio inferior del pie de la primera circunvolución frontal ascendente del hemisferio cerebral izquierdo (en sujetos diestros) se encuentra una zona llamada de Broca, su lesión provoca una alteración en la articulación de las palabras, este fenómeno es conocido como afasia motora o expresiva (Berker y cols. 1986) de los hechos anteriores se infiere que es necesaria para la lectura oral y en el autodictado. En la Circunvolución Pre-

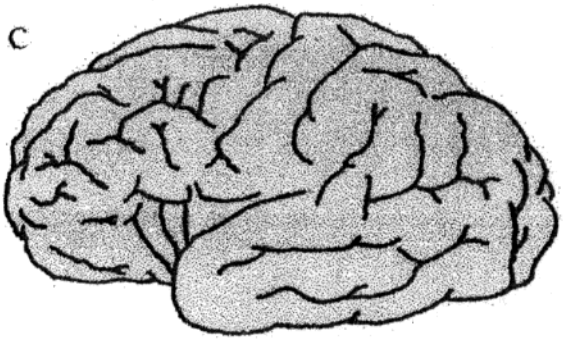
rolándica se encuentra la zona motora primaria y en una región más anterior la zona motora complementaria, las cuales son responsables de la planeación del movimiento corporal en especial de la mano, por lo cual son imprescindibles para la ejecución de los actos de escritura (Rouiller 1996). En la mayor parte de los sujetos diestros la corteza motora primaria contralateral (la izquierda) controla los movimientos de la mano con dominancia o especialización utilizada en actos de escritura.

En el Lóbulo Temporal se encuentra la zona auditiva primaria ubicada en la profundidad de la cisura de Silvio que recibe directamente la información procedente de la vía auditiva en el tallo cerebral y el tálamo, es muy importante en la recepción de la información acústica que forman las palabras. En el tercio posterior del giro temporal transverso del hemisferio cerebral izquierdo (en la mayoría de sujetos diestros) se encuentra la zona de Wernicke cuya lesión produce la llamada afasia sensorial o acústica-agnósica que se caracteriza por una alteración en la decodificación de la información sonora de tipo fonológica (Wernicke 1973). En las regiones profundas del lóbulo temporal se halla una estructura conocida como el hipocampo que esta comprometido en los mecanismos del almacenaje de la memoria (Mishkin y Appenzeller 1987).

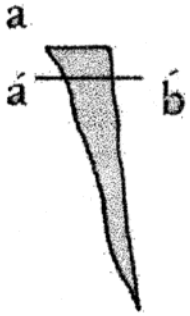
En el Lóbulo Parietal se encuentra la circunvolución post-rolándica es una región llamada somatosensorial primaria que recibe la información de tipo sensorial y propiceptiva, por lo cual esta involucrada en la elaboración de la representación abstracta de un mapa del esquema corporal y en la pre-programación de la ejecución en el plano espacial de actos motores como la escritura (Chapman y cols. 1996).

En el Lóbulo Occipital en las inmediaciones de la cisura calcarina, se hallan las regiones primarias y de asociación a las cuales se dirige la información visual procedente de la retina que han realizado escala en el tálamo óptico. Por esta situación están involucradas en los mecanismos perceptivos visuales y de las funciones más complejas necesarias para de lectura, especialmente las regiones localizadas en el hemisferio izquierdo. De tal manera que la lesión de las regiones asociativas del Lóbulo Occipital izquierdo puede producir una incapacidad para lectura llamada alexia (Zeki 1993), ver la figura 1.


a°


c

b


a
á
b́

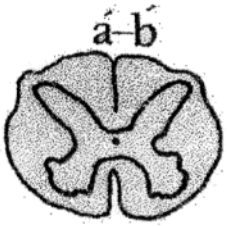

á–b́

Figura 1. Tres vistas laterales del encéfalo y la médula espinal, la cual está cortada en a° y a la vez cortada en a´-b´, (b) el tallo cerebral y el cerebelo. (c) vista lateral izquierda del cerebro.

APRENDIZAJE DE LA LECTURA Y LA ESCRITURA

Los problemas específicos del aprendizaje de la lectura y de la escritura solo pueden ser comprendidos cuando tenemos en consideración el conocimiento del aprendizaje del lenguaje escrito, este es un hito importante en el desarrollo infantil. Para lograrlo, las palabras que son asociaciones simbólicas entre el objeto y la fonología, deben a su vez ser simbolizadas (asociación entre palabra hablada y palabra escrita) lo cual supone un alto grado de capacidad de abstracción (Piaget 1985).

Siendo la lectura y la escritura un objeto cultural representado en un gran número de objetos del mundo infantil tales como carteles publicitarios, mensajes en dulces, anuncios televisivos, revistas, etcétera, es ingenuo pensar en que el niño es un receptor pasivo que esperará hasta la edad escolar para darse cuenta de la importancia de esta actividad. Por el contrario, tempranamente se planteará hipótesis y su propia metodología para la exploración del significado de la lectura y de la escritura. El concepto individual del desarrollo sufre un proceso que puede ser

modificado de acuerdo a las oportunidades socioculturales que reciba el niño (Ramey y cols. 1999). En los términos más generales la enseñanza de la lectura y escritura se ha polarizado entre la enseñanza fonética y la logográfica (Rayner y cols. 2002).

Los escolares de 4 años identifican las letras de manera holográfica, tal como reconocen un logotipo de una marca comercial sin saber leer aún fonéticamente. Reconocen que debe existir cuando menos 3 letras y variedad de caracteres gráficos para poder leer, por lo tanto pueden reconocer 1-2 letras, y reconocen especialmente la inicial de su nombre. Posteriormente aumentará su conocimiento del abecedario (5 años) su uso correcto y la diferenciación entre números y letras (6 años). A la edad de 4 años los signos de puntuación pueden ser confundidos con letras, por ejemplo entre el ";" y la "i". El signo de interrogación "?" puede ser un número "2" y la coma "," puede ser un número "9", estas confusiones obedecen a características morfológicas que el niño identifica como analogías. Otro problema a considerar por el aprendiz de la lectura y la escritura es la orientación de derecha a izquierda y de arriba abajo, como muchas otras reglas son funciones arbitrarias que solo la practica puede desarrollar, a los 4 años están ausentes para desarrollarse mas tarde (Ferreiro y Teberosky 1985).

Como la lectura de textos infantiles es reforzada por ilustraciones y figuras, en los niños de edades más tempranas vemos una confusión entre la identidad del mensaje en el texto o en la ilustración, posteriormente a finales de la edad preescolar el niño comprende que información se encuentra en el texto (Poblano y cols. 1996). Cuando se presentan textos breves de lectura a niños que inician su aprendizaje escolar y se les interroga sobre la representatividad de los diferentes elementos de una oración y su separación, en un principio se piensa que no hay separación y que solo los sustantivos están representados, posteriormente se comprende la necesidad de separación por sílabas y de agregar artículos y modificadores (ver figura 3).

En relación a la escritura, el nivel inicial está representado por la producción de rasgos típicos repetitivos de trazos que los niños identifican como escritura (garabatos), posteriormente se agrega una variedad a los grafismos construidos por el niño, ya que "para leer cosas diferentes debe haber diferencias objetivas en la escritura". Posteriormente se le asigna un valor sonoro a ada letra que compone la escritura, si bien puede asignarse fonologías específicas a cada sílaba, después el niño puede copiar un modelo presente. El último nivel puede estar representado por la escritura

alfabética bien diferenciada sin modelo presente (Sinclair 1982, Goodman 1982).

Diferentes evidencias apuntan sobre que las zonas de la corteza cerebral comprometidas de manera más directa en el aprendizaje y ejecución de tareas de lectura y escritura son: La cisura calcarina o área visual primaria, que es la zona de la corteza cerebral a la cual llegan las fibras procedentes de la retina y del cuerpo geniculado lateral del sistema visual. El plano temporal que posee la zona de recepción de la fibras que provienen del sistema auditivo y la zona posterior de la circunvolución temporal superior (area de Wernicke), principal nodo de la red de procesamiento del lenguaje receptivo. El giro angular, que es una zona de integración para los estímulos visuales, auditivos y somestésicos. Otra zona de participación importante es el tercio inferior de la circunvolución frontal ascendente, conocida como el área del lenguaje expresivo o zona de Broca (Henderson 1986). Tampoco debemos olvidar el considerar al área motora primaria en la corteza prefrontal. Una de las características de la organización funcional del cerebro son las asimetrías cerebrales, entre las cuales la función del lenguaje esta lateralizada en la corteza cerebral del hemisferio izquierdo, es decir la lesión de las áreas de Broca y Wernicke se encuentran en el lado izquierdo; la lesión de las mismas áreas en el lado derecho, generalmente no

produce alteraciones del lenguaje o afasia que acontecen en sujetos diestros. Incluso cuando se ha medido cuantitativamente determinadas áreas de los hemisferios cerebrales, en el 65% de los sujetos las áreas de la corteza cerebral posterior izquierda son mayores a las izquierdas (Le May 1976).

BASES NEUROLOGICAS DEL LOS PROBLEMAS DEL APRENDIZAJE DE LA LECTURA Y ESCRITURA

Estudios Neuro-Anatómicos y Funcionales

En los pocos estudios de autopsia que se han realizado en sujetos que tuvieron dislexia y que han fallecido sin tener lesiones cerebrales, se ha descrito que la asimetría morfológica usual en favor de las zonas cerebrales posteriores izquierdas, suele estar ausente o incluso favorecer al hemisferio derecho, en el área del plano temporal del giro de Heschl. En los mismos trabajos se ha podido mostrar neuronas ectópicas en la capa I de la corteza cerebral así como displasias en la organización de columnas celulares en siete sucesivos pacientes estudiados, estas anormalidades se localizaban con preferencia en la corteza cerebral izquierda (Galaburda y cols. 1985, Humphreys y cols. 1990). La tomografía por computadora ha mostrado, en un estudio llevado a cabo por Haslam y cols. (1981), la misma falta de asimetría y aún inversión del patrón morfológico de la organización cerebral. Las imágenes por resonancias magnéticas han mostrado alteraciones idénticas en un estudio llevado a cabo por Rumsey y cols. (1986), diferentes estudios llevados a cabo posteriormente han corroborado estos hallazgos (Larsen y cols. 1990, Hynd y cols. 1990, Jeringan y cols. 1991, Leonard y

cols. 1993) y a la vez han sugerido alteraciones en el tamaño del cuerpo calloso (Duara y cols. 1991).

Recientemente se a introducido la técnica de medir la resonancia magnética funcional, con estos estudio se ha observado una disfunción de la corteza visual primaria occipital (Eden y cols. 1996), de la vía visual magnocellular (Demb y cols. 1997) y de la zona de Wernicke, el giro angular y la corteza estriada (Shawitz y cols. 1998).

Desarrollo del Electroencefalograma (EEG)

Representa el registro de la actividad eléctrica cerebral a través de electrodos colocados en la superficie de la piel del cráneo. Esta oscilaciones bioeléctricas generalmente se puede agrupar en cuatro ritmos denominados con letras del alfabeto griego en: Alfa, Beta, Theta y Delta. El espectro de frecuencia correspondiente a cada ritmo es: Delta 0.1-3.9 oscilaciones por segundo (Hz), theta de 4-7 Hz, alfa de 8-12.5 Hz, y Beta con ritmos superiores a 13 Hz hasta 35 Hz (Aminoff 1992). Cuando se calcula el porcentaje de una banda de EEG en cierto periodo de tiempo de habla de la Potencia Relativa y cuando la amplitud de cierta banda de EEG se eleva al cuadrado se obtiene la Potencia Absoluta. Existen suficientes evidencias para sugerir que la actividad rítmica del EEG tiene un origen en la corteza

cerebral, en particular de las neuronas piramidales, estos ritmos dependen de la integridad funcional de circuitos subcorticales, especialmente talámicos, los cuales actúan como marcapasos de ciertos ritmos corticales (Steriade y cols. 1990, Steriade 1999). Cuando se realiza una representación cartográfica de la actividad registrada se le llama Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral (Flores y cols. 1997).

Los estudios sobre el desarrollo del EEG en niños sin alteraciones han sido realizados desde hace mucho tiempo, sin embargo los datos cuantitativos sobre la Potencia Absoluta y la Potencia Relativa fueron dados a conocer por Petersen y Matousek (1973), ellos calcularon el promedio y la desviación normativa de la Potencia Absoluta de cada banda del EEG anualmente en las derivaciones fronto-temporal, temporal, central y parieto-occipital. Sus resultados indican que la Potencia Absoluta de la actividad de los ritmos Delta y Theta son predominantes hasta la edad de 4 años y después disminuyen, mientras que los ritmos Alfa y Beta se incrementan en los escolares. En otro trabajo Matthis y cols. (1980) estudiaron la Potencia Relativa de los ritmos Theta, Alfa-1 y Alfa-2 en las regiones central y occipital de niños de 4 a 11 años. Ellos encontraron en acuerdo con la investigación previa, que la actividad Theta era remplazada por la Alfa con el incremento de la edad y que la velocidad de maduración esa mayor en los

niños cuando la comparamos con las niñas. Posteriormente John y cols. (1980) cuantificaron la Potencia Relativa en las mismas bandas y en las mismas regiones que los investigadores suecos en niños de 6 a 16 años. Tras aplicar la transformación a valores-z construyeron 32 ecuaciones de regresión linear que predicen la composición de la frecuencia del EEG en función de la edad y muestran gran similitud con los resultados del estudio sueco. A continuación Gasser y cols. (1988a) realizaron un estudio en el que valoraron la Potencia Absoluta y Relativa en 8 regiones: frontales (derecha e izquierda), 2 centrales (derecha e izquierda), 2 occipitales (derecha e izquierda) y 2 centrales (Cz y Pz) en 6 bandas de frecuencia: Delta, Theta, Alfa-1, Alfa-2, Beta-1 y Beta-2. Encontraron que los ritmos Delta, Theta y Alfa-1 se reducen con la edad y son remplazados por los ritmos rápidos, el reemplazo de la actividad Theta por la Alfa-2 se realiza aproximadamente a la edad de 14 años. Recientemente Clarke y cols. (2001) han encontrado un decremento de la Potencia Absoluta Delta y de la Relativa Delta así como un incremento en la Potencia Absoluta y la Relativa Theta y Alfa.

También se han estudiado las diferencias topográficas en la maduración del EEG. Los diferentes estudios están de acuerdo en que los ritmos lentos se reducen principalmente en las regiones posteriores, mientras que los rápidos incrementan en las mismas regiones (Benninger y cols.

1984, Gasser y cols 1988b). La actividad Beta se desarrolla mas tempranamente en las regiones centrales, seguida en su desarrollo en las regiones posteriores y frontales. Las regiones centrales de la línea media muestran mayor Potencia Absoluta de las frecuencias lentas, mientras que las frecuencias rápidas están mas distribuidas (Clarke y cols. 2001).

Electroencefalografía y Problemas del Aprendizaje de la Lectura y Escritura

John y cols. (1977), Ahn y cols. (1980), estudiaron por medio de la neurometría, a un grupo de sujetos con problemas del aprendizaje, calculando el EEG y los potenciales provocados (PP) en reposo. Estos autores reportaron que la neurometría puede identificar mejor a los sujetos con PALE que las pruebas psicométricas. Sin embargo los estudios posteriores no han podido corroborar por la misma técnica los resultados reportados previamente (Yingling y cols. 1986).

Leisman y Askhenazi (1980) compararon un análisis espectral del EEG, y hallaron que los sujetos sin PALE tienen mayores valores de coherencia que los sujetos exclusivamente con PALE en las derivaciones parieto-occipitales izquierdas. En el mismo trabajo se realizó paralelamente estudios de tomografía craneal computarizada. Las anormalidades de la

organización funcional fueron corroboradas paralelamente con las alteraciones en la asimetría de las áreas posteriores cerebrales izquierdas mencionadas anteriormente.

Rumsey y cols. (1989) investigaron el EEG espectral en reposo ante el reconocimiento de palabras y diseños, encontrando que las tareas de palabras y diseños produjeron diferencias antero-posteriores en las bandas alfa y theta. Los sujetos con dislexia pura mostraron mayor actividad theta fronto-central y menor actividad theta posterior. La explicación sugerida es que los sujetos con dislexia muestran una compensación de un procesamiento menos eficiente de la información.

Fein y cols. (1986) analizaron espectralmente el EEG de disléxicos sin otras manifestaciones neurológicas y controles en condiciones de reposo tanto con los ojos abiertos como cerrados. Utilizaron un diseño de 2 cohortes con repetición del EEG 1-3 años mas tarde. No se hallaron diferencias en la actividad delta o theta en ambos cohortes. La única diferencia significativa encontrada consistió en un decremento en la actividad beta entre 19-24 ciclos por segundo. Galin y cols. (1988) estudiaron la especialización lateral cerebral para el lenguaje y tareas de construcción espacial en sujetos con PALE con ayuda del EEG cuantitativo. En su estudio los pacientes con dislexia, mostraron una asimetría

dependiente de la especialización de la tarea cognoscitiva a diferencia de los controles. Posteriormente Galin y cols. (1992) documentaron un decremento en el poder las bandas delta y theta en disléxicos puros en relación con sus controles, durante la lectura oral, silente (theta) y tareas de escuchar con atención (beta).

Marosi y cols. (1992), mostraron que la maduración de los patrones de coherencia, en un grupo de sujetos con PALE hispano-parlantes, (aparentemente sin otras complicaciones neurológicas) a diferencia de los controles, no reflejaban un aumento de la citada coherencia al aumentar su edad, a excepción de la mostrada por la áreas cerebrales del lado izquierdo. En otro estudio posterior el mismo grupo de investigadores, mostró que los niños con PALE tienen un mayor porcentaje de ritmos theta difusos que sus controles (Harmony y cols. 1995).

Ackerman y cols. (1994) mostraron que los sujetos con dislexia tenían una mayor proporción de beta en el hemisferio derecho, comparado que con el izquierdo, mientras que los sujetos con lento aprendizaje mostraron el efecto contrario. En otro estudio realizado posteriormente los mismos investigadores hallaron un efecto por grupo por hemisferio en las bandas alfa y beta con el grupo de PALE disfonético mostrando mayor asimetría derecha que izquierda (Ackerman y cols. 1998).

Recientemente Klimesch y cols. (2001a y 2001b) han estudiado la desincronización del EEG relacionada a eventos cognoscitivos en niños con y sin dislexia durante la lectura de números, palabras y seudo-palabras, En la banda theta encontraron diferencias significativas en las regiones occipitales (Klimesch y cols. 2001a), mientras que en la banda alfa lenta, los niños con dislexia mostraron un incremento en a respuesta fásica a las palabras y seudo-palabras en el hemisferio derecho, y en alfa rápido un aumento en la respuesta fásica a las palabras frontal izquierda. En la banda beta se hallaron cambios difusos (Klimesch y cols. 2001b).

De los trabajos anteriores se hace notable que: 1. El estudio de EEG en reposo aporta poca información diagnóstica o sobre los procesos fisiopatológicos de los PALE, aparentemente las zonas de mayor importancia en cuanto a los cambios entre grupos son las zonas posteriores de la corteza cerebral del hemisferio izquierdo, sin embargo los ritmos del EEG involucrados no muestran un acuerdo entre los diferentes investigadores, reportando diferencias en las frecuencia theta, alfa y beta.

Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral (MAEC)

La característica mas sobresaliente de esta nueva técnica, es que el análisis del MAEC es presentado en forma cartográfica por mapas de

isofrecuencias o isoamplitudes, los potenciales provocados endógenos y exógenos también pueden ser representados mediante esta técnica (Nuwer 1992).

Entre los primeros estudios de Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral (MAEC), en los PALE, están los realizados por Duffy y cols. (1980a y 1980b). Ellos midieron la actividad del EEG y de los potenciales provocados (PP), ante tareas que involucraban selectivamente a el hemisferio cerebral izquierdo (por ejemplo, tareas de lectura) o al derecho (por ejemplo estimulación musical), encontraron alteraciones difusas predominantes en el hemisferio cerebral izquierdo, en las zonas centrales de los lóbulos parietales, media y posterior del lóbulo temporal; en el lóbulo occipital, así como en una zona frontal correspondiente al área motora suplementaria, en sujetos con dislexia pura. En estudios posteriores (Duffy y McAnulty 1990) se relacionó, el MAEC con la clasificación clínica de Denckla, especialmente en los 3 grupos taxonómicos mas frecuentes. El grupo con dificultades para encontrar palabras pero con buena comprensión (anómico), mostraba disfunción frontal; el grupo con dificultad en la comprensión (disfonémico) tenía disfunción parietal; mientras el global mostraba características de ambos grupos. Estos trabajos fueron interpretados por los autores como diferencias electrofisiológicas que

reflejan mecanismos neurales compensatorios, mas que los cambios patológicos en sí.

Flynn y Deering (1989) encontraron en el MAEC que los sujetos con dislexia aparentemente sin otras complicaciones neurológicas, clasificados con déficit visuo-espaciales mostraron aumento de la actividad theta temporo-parietal izquierda en la lectura, deletreo, reconocimiento de palabras y dibujo. En otro trabajo posterior se observó diferencias en la frecuencia beta en regiones de la corteza cerebral posterior de acuerdo a la clasificación clínica de Boder durante la lectura (Flynn y cols. 1992).

Ortiz y cols. (1992) realizaron un estudio de MAEC, en sujetos, hispano-parlantes con dislexia pura en situaciones de reposo y de discriminación auditiva. No encontraron diferencias en el MAEC en reposo, ante las tareas de discriminación auditiva se halló un aumento de la actividad alfa en el hemisferio izquierdo y un decremento de la actividad beta-2.

Magnetoencefalografía (MEG)

Recientemente se ha hecho posible el registro de las corrientes magnéticas del cerebro por medio de sensores formados por superconductores sumergidos en helio líquido llamados SQUIDs (Flores y cols. 1997). El estudio de MEG complementa la información que aporta el

EEG. En esta línea de investigación Salmelin y cols. (2000) han mostrado que en los primeros 100 milisegundos se origina un dipolo de actividad magnética en la corteza extraestriada occipital después de la presentación de una palabra escrita u otros símbolos, mientras que en los primeros 150 milisegundos la corteza inferior-temporal izquierda responde con preferencia a las palabras, a los 200 milisegundos la corteza temporal superior izquierda se activa, mientras que en personas con dislexia muestra un retardo significativo.

Potenciales Relacionados a Eventos Cognoscitivos

A diferencia de los potenciales provocados ante estímulos externos, los Potenciales Relacionados a Eventos Cognoscitivos (PREC), son una respuesta endógena caracterizada por series de ondas que se originan ante procesos cognoscitivos, frente a demandas externas (Goodin 1992). Estos potenciales también pueden ser cartografiados de manera idéntica al EEG, por lo cual también pueden ser presentados en forma de mapas.

Evaluando el uso del piracetam en sujetos con PALE, estudiados mediante PREC, Conners y cols. (1984), encontraron que la amplitud de la onda P4 (cuarta onda positiva) mostraba menor amplitud en la derivación del vértex en sujetos con PALE; también se halló retardo en la latencia de

las ondas P1 y P2; las ondas P2 y P4 mostraron cambios relacionados con la administración del fármaco, en las derivaciones parietales.

Los PREC han mostrado que los componentes P3 y Pc son más pequeños ante la lectura de símbolos, que a material escrito, la onda P3 tenía una latencia alargada. Ante tres tareas de lectura (alfabética, no-alfabética y de decisión léxica) los sujetos con dislexia muestran cambios idénticos al estudio anterior en relación a la onda P3, así como un alargamiento de la onda N2; lo cual sugiere que los sujetos con alteraciones en el aprendizaje, requieren de mas tiempo para procesar la información (Holcomb y cols. 1985).

Landwehrmeyer y cols. (1990) documentaron cambios en la distribución de la actividad cortical, hallados en los PREC en forma de una mayor negatividad en el hemisferio cerebral derecho durante tareas lingüísticas, lo cual se acentúa ante la lectura, la detección de errores ortográficos y antónimos, se presume que los PALE muestran los cambios en la distribución de la lateralización de la actividad cortical durante el procesamiento del lenguaje.

En otra investigación realizada, la amplitud y la latencia de la resolución de la variación negativa contingente, conocida como la variación negativa postimperativa, mostró aumento de la latencia y disminución de la

amplitud en zonas parietal izquierda en disléxicos (Chayo-Dichy y cols. 1990).

Taylor y Keenan (1990) hallaron que los componentes N2 y P3 de los PREC tenían latencias retardadas en sujetos con PALE. La onda P3 ostentaba una amplitud menor, era ancha y tendía a ser plana ante tareas de discriminación no-alfabética, alfabética y de decisión léxica.

Recientemente Molfese (2000) ha señalado que los PREC son un estudio muy sensible para la identificación antes del año de edad a los niños que en el futuro a la edad de 8 años desarrollaran PALE en base a la forma de las ondas N1 y N2.

De los resultados anteriores se desprende que los potenciales provocados relacionados a eventos cognoscitivos, son un estudio especialmente útil y que pueden medir procesos de atención, decisión léxica. Además tienen la potencialidad a ser sujetos de la representación en forma de mapas cerebrales, por lo cual pueden representar una vertiente muy interesante en futuras investigaciones.

CONCEPTO Y CLASIFICACION

Hoy en día poseemos pruebas de las anormalidades implicadas en la perturbación de los PALE. Para tratar de solucionar el problema abordaremos las principales corrientes contemporáneas. La Asociación Psiquiátrica Norteamericana (American Psychiatric Society 1995) considera que podemos distinguir a los trastornos en el desarrollo de la lectura, de la escritura y del cálculo. Los criterios para establecer los diagnósticos correspondientes se presentan en los cuadros I, II y III.

Cuadro I. Trastorno de la lectura.

---

a. El rendimiento en la lectura, medido mediante pruebas de precisión o comprensión normalizadas y administradas individualmente, se sitúa sustancialmente por debajo de lo esperado dados la edad cronológica del sujeto, su coeficiente intelectual y la escolaridad propia de su edad.

b. La alteración del criterio a interfiere significativamente en el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana que exigen habilidades para la lectura.

c. Si hay un déficit sensorial, las dificultades para la lectura exceden de las habilidades asociadas a él.

Cuadro II. Trastorno de la expresión escrita.

---

a. Las habilidades para escribir, evaluadas mediante pruebas de precisión o comprensión normalizadas y administradas individualmente, se sitúa sustancialmente por debajo de lo esperado dados la edad cronológica del sujeto, su coeficiente intelectual y la escolaridad propia de su edad.

b. La alteración del criterio a interfiere significativamente en el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana que exigen habilidades para la lectura.

c. Si hay un déficit sensorial, las dificultades para la lectura exceden de las habilidades asociadas a él.

Cuadro III. Trastorno del cálculo.

---

a. La capacidad para el cálculo, evaluada mediante pruebas normalizadas y administradas individualmente, se sitúa sustancialmente por debajo de lo esperado dados la edad cronológica del sujeto, su coeficiente intelectual y la escolaridad propia de su edad.

b. La alteración del criterio a interfiere significativamente en el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana que exigen habilidades para la lectura.

c. Si hay un déficit sensorial, las dificultades para la lectura exceden de las habilidades asociadas a él.

De especial interés resulta también la clasificación sustentada en base al enfoque neuropsicológico (Azcoaga y cols. 1985), que divide a los retardos lectográficos en gnósico-práxico, afásico y anártrico En seguida serán descritas dada su gran utilidad fisiopatológica y pronóstica. En forma inicial es de gran importancia hacer una diferenciación inicial entre los conceptos de: Retardo y Secuela. Por retardo en el aprendizaje se entiende a la aparición de las dificultades en los primeros años escolares que son

superados con o sin ayuda especial. La secuela son dificultades que aunque leves perduran el ciclo escolar y postescolar.

Alteraciones Gnósico-Práxicas. Por gnosia entendemos la facultad de percibir formas prefijas con significación, por praxias entendemos la coordinación neural de movimientos para lograr un fin determinado. Ambas se presentan con una dinámica interrelación, y serán abordadas en conjunto. Es evidente que ciertas gnosias, en especial las viso-espaciales, temporo-espaciales y praxias manuales deben previamente alcanzar cierto grado de madurez para el aprendizaje de la lectura y escritura. Los niños con alteraciones gnósico-práxico patológico no han alcanzado el nivel esperado para su edad, por tanto presentan perturbaciones de tipo: A. Constructivas y, B. Gráficas.

Alteraciones Afásicas. Se considera que afasia es la dificultad para traducir el pensamiento en palabras, aún cuando hay integridad del aparato fonoarticulador. Dentro de los retados de tipo lingüístico, uno de los mas importantes es el de tipo afásico, este se caracteriza por: A. Trastornos de la comprensión del lenguaje, B. Trastornos de la capacidad de síntesis, C. Alteraciones en la elocución del lenguaje, D. Fatigabilidad, E. Distractibilidad.

Alteraciones Anártricas. Esta dificultad afecta la articulación fonética del pensamiento, aún cuando su comprensión está intacta. Este trastorno lingüístico se caracteriza por: A. Trastornos del aprendizaje de los fonemas y de la organización de estereotipos fonemáticos, B. Trastornos en el flujo del lenguaje, C. Trastornos sintácticos.

Lejos estamos todavía de una clasificación satisfactoria de los problemas que ahora estudiamos, la clasificación del DSM-III tiene la ventaja que es mundialmente aceptada. Por su parte la clasificación de Azcoaga es mas explicativa en términos de una teoría congruente con las alteraciones clínicas y que por otra parte permite identificar tempranamente las alteraciones, aún antes de que el niño inicie el aprendizaje escolarizado

TESTOSTERONA

Los Andrógenos representan los productos activos de los testículos y otras glándulas. El andrógeno más activo es la Testosterona, su biosíntesis es regulada en parte por las hormonas gonadotrópicas. Los andrógenos esteroides que se encuentran en la sangre son la Dehidroepiandrosterona, Delta-4-androsteno-3,17-diona, Testosterona, 11-beta-hidroxi-delta-4-androsteno-3,17-diona y Adrenosterona.

La Biosíntesis se inicia con el Colesterol y de allí se transforma a la delta-5-pregnenolona por acción de la 20, 22 liasa P450 [E.C.4.4.2], posteriormente es transformada en progesterona por acción de la Delta 5-3-cetoesteroide isomerasa [E.C.5.3.3.1.] que promueve la isomerización de cetoesteroides a isómeros y la C-3-beta-ol-deshidrogenasa produce el cambio de 3-hidroxi a 3-cetona. La 17 alfa-hidroxilasa [E.C.1.14.99.9] es necesaria para el paso a 17-alfa-hidroxiprogesterona y posteriormente la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa facilita el paso a testosterona (Kubli 1993).

La prueba de la existencia de estos esteroides se basa en el aislamiento e identificación de los productos en los tejidos y en la orina (Mazur y Harrow 1973).

Factores Neuroendocrinos sobre el Desarrollo Cerebral

Efecto de la exposición prenatal de las hormonas sobre el desarrollo cerebral.

El concepto de dimorfismo sexual cerebral se refiere a las diferencias sexuales (Kimura 1992), al funcionamiento cerebral de ambos sexos (Scheuneman y cols. 1991) y en ciertas características morfológicas de algunas estructuras cerebrales (Hofman y cols. 1988, Allen y Gorski 1991, Allen y Gorski 1992). La determinación del sexo es primordialmente genética, sin embargo posteriormente la secreción de hormonas gonadales juega un papel clave en el desarrollo del dimorfismo sexual (Jacobson 1978). Los esteroides sexuales como la testosterona o el estradiol entran a las células y se unen a los receptores específicos en el citoplasma, en los tejidos blanco, en donde ejercen cambios a través del incremento en la síntesis protéica vía el Acido Ribonucléico (McDonnell y cols. 1993, Robel y Baulieu 1994). La testosterona es formada en los testículos fetales (Reyes y cols. 1974), es el principal andrógeno y es enzimáticamente transformado en dehidrotestosterona. La expresión de la acción hormonal en el cerebro en desarrollo puede ser diferente si esta se presenta prenatal o postnatalmente (Jacobson 1978).

En el feto la testosterona promueve la virilización del tracto urogenital desarrollando y diferenciando así los conductos de Wolff e induciendo el desarrollo del epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales (Visser 1974). La dehidrotestosterona actúa en el seno urogenital induciendo la formación de la próstata y en los tubérculos urogenitales induciendo los genitales masculinos externos. Un problema importante a considerar en sus efectos teratológicos, es el periodo de la exposición anormal en relación al momento y la dosis de los andrógenos, el cual a su vez es diferente para cada especie estudiada (Resko 1981).

La androgenización de la rata hembra produce varios cambios como aquellos que tienen que ver con la morfología de las terminales sinápticas del núcleo arqueado. El dimorfismo sexual es patente en las sinápsis del núcleo pre-óptico, el macho posee menos conexiones que la hembra, este patrón se puede invertir por la castración. Se ha observado por la técnica de identificación de la [^{3}H]testosterona, que la captación de testosterona es mayor en la región anterior del hipotálamo y en la región pre-óptica, llegando incluso a la captación por algunas células de la glía. Se ha observado enlaces de los esteriodes sexuales en mesencéfalo, septo, amígdala, hipocampo, hipotálamo, sistema límbico (Robel y Baulieu 1994). Los sitios de enlace en el cerebro son muy constantes en diferentes especies

animales. Los receptores al estradiol están presentes en la corteza cerebral durante el desarrollo, no así en la rata adulta, lo cual sugiere un efecto transitorio pero importante durante el periodo de desarrollo.

En embriones humanos de 14-20 semanas, no ha sido posible detectar ligandos a Testosterona y Dehidrotestosterona en la corteza cerebral frontal, temporal, occipital hipotálamo y estructuras rombencefálicas, sugiriendo que a pesar de detectarse actividad androgénica plasmática, solo hasta después de la semana 20 de gestación puede producirse una diferenciación morfológica inducida por la testosterona (Abramovich y cols. 1985).

Efectos postnatales de las hormonas sobre el funcionamiento cerebral.

El patrón de secreción hormonal de la hipófisis anterior en los sujetos de sexo femenino es cíclico, mientras en el masculino es tónico, estos hechos se reflejan en conductas ligadas al sexo como el apareamiento, patrones motores masculinos durante la micción, etcétera. Estas conductas, para su desarrollo son mediadas por la exposición a los andrógenos durante ciertos periodos críticos en el desarrollo. Pero la diferenciación no termina allí y llega a modificar conductas cognoscitivas muy complejas como aquellas que tienen que ver con el aprendizaje. En los canarios se a encontrado que los andrógenos influencian el aprendizaje del canto vocal

(Nottebohm 1985). En los humanos promueven la pubertad y el desarrollo de las características sexuales secundarias, influyen en las conductas ligadas al sexo y posiblemente en el desarrollo de funciones cerebrales de especialización propias de cada género.

DESARROLLO EMBRIONARIO DEL CEREBRO

Cuando el tubo neural esta cerrado por completo, pueden observarse tres vesículas encefálicas primarias: Prosencéfalo, Mesencéfalo y Rombencéfalo y estas a su vez darán origen a cinco vesículas cerebrales secundarias: El Prosencéfalo origina: Telencéfalo y Diencéfalo; el Mesencéfalo persiste como tal; el Rombencéfalo origina: Metencéfalo y Mielencéfalo. Constituyendo de esta manera el encéfalo y el tallo cerebral (Márquez-Orozco 1991).

En el momento en el que el tubo neural se cierra, está formado por una sola capa de células columnares. Este epitelio prolifera formando un neuroepitelio pseudoestratificado, de varias capas de espesor. Las células próximas al canal central constituyen una capa germinal, en la cual se produce una rápida división mitótica. Las células indiferenciadas recién formadas, emigran hacia la periferia de manera que la pared del tubo neural muestra ahora tres capas. Las tres capas constituidas por estas células y sus prolongaciones son:

1. Capa periependimaria. Que presenta células columnares dispuestas en forma radial alrededor del canal central y células germinales en proceso de mitosis.

2. La capa intermedia. De neuroblastos primitivos densamente comprimidos que derivan de las células germinales.

3. Capa marginal. Compuesta por las prolongaciones de las células de la capa intermedia y la periependimaria.

La mitosis produce neuroblastos que emigran hacia la capa marginal, donde las células presentan modificaciones, que las van transformando en neuronas. Estas células pierden su capacidad para reproducirse y presentan diversas etapas de maduración, de acuerdo a sus prolongaciones celulares son: neuroblastos apolares, bipolares y unipolares hasta formar la neurona madura (Márquez-Orozco 1991).

Una vez que ha terminado la producción de neuroblastos, las células neuroepiteliares darán origen a los espongioblastos, a partir de los cuales van a derivar los astrocitos y los oligodendrocitos. Las células del neuroepitelio que permanecen cerca de la luz del tubo neural, pierden su prolongación periférica y quedan revistiendo la cavidad neural.

Después del cierre del tubo neural y la formación de las vesículas telencefálicas (figura 2), la migración neuronal es el principal proceso dinámico morfogenético dentro del cerebro. En la migración neuronal billones de células neurales generadas en los espacios periventriculares, se dirigen desde su lugar de origen hacia otros sitios del SNC donde radicarán

en forma definitiva, principalmente en los núcleos de la base, en la corteza cerebral o cerebelar (Purves y Lichtman 1985a).

La migración de neuronas jóvenes es guiada en un estadio temprano, por un sistema de fibras gliales radiales cuyo extremo se origina en la zona periventricular del telencáfalo, al que atravesarán a todo lo ancho. En el feto humano este proceso toma lugar en gran parte entre la séptima y décima sexta semana de Edad Gestacional (EG) contabilizada en semanas a partir de la fecha de última menstruación. Las capas de la neocorteza son generalmente colocadas hacia la parte inferior de una manera que podría describirse como; de "adentro hacia afuera", por ejemplo: Las neuronas de la capa V, llegan antes que las neuronas de la capa II, lo que significa que las ondas de migración tardía tienen que pasar a través de las ondas de migración pioneras.

Varias células utilizan la misma fibra glial en su migración, lo cual puede ser la base de la organización columnar de la corteza cerebral universalmente encontrada en los mamíferos. Las columnas representan la unidad funcional de la corteza y difieren por su número mas que por su organización básica en diferentes especies. El tiempo de la llegada de las últimas neuronas en la neocorteza humana no se ha determinado aún (Ferrer y cols. 1987).

Al mismo tiempo que ocurre la proliferación y migración celular se produce otro impresionante fenómeno: La muerte de miles de células, a veces poblaciones neuronales enteras, lo que contribuye en forma determinante a la modelación de las estructuras nerviosas y a la adquisición de la arquitectura definitiva de los centros nerviosos (Purves y Lichtman 1985b). Entre los dos y tres meses de gestación la corteza cerebral tiene una superficie lisa y encierra un gran sistema ventricular. Alrededor de las 22-24 SG aparece la cisura de Silvio, la primera un aparecer es la del lado izquierdo. Las otras cisuras principales son evidentes a los 3 meses.

La segunda mitad de la gestación está caracterizada por un rápido incremento en el peso del cerebro y por los procesos de la formación de surcos necesarios para acomodar el incremento masivo del área superficial de la corteza cerebral. Los surcos secundarios aparecen entre los séptimo y noveno mes de EG y la mayoría de los giros están presentes a la vigésima octava semanas de EG, poco después del nacimiento se formarán los surcos terciarios. La estructura laminar de la corteza cerebral totalmente completa ya se encuentra presente al término de la gestación. Posteriormente se produce diferenciación en la población celular de la corteza y se inicia la estratificación característica, simultáneamente se originan fibras que parten de la corteza, y se dirigen hacia otras regiones de la misma, o a niveles

subcorticales. Entre las fibras que se proyectan a los niveles subcorticales, un número importante pasa a través del cuerpo estriado primitivo, que hace saliente en la cavidad del futuro ventrículo lateral. Este pasaje por el núcleo lo subdivide en dos masas: El núcleo lenticular y el núcleo caudado; las fibras cortico-fugales poco a poco van constituyendo la cápsula interna.

Un gran número de fibras de origen cortical establecen asociación entre ambos hemisferios cerebrales formando las comisuras. Hacia el tercer mes, aparece la comisura anterior, formada por fibras que pasa a través de la lámina terminal. Posteriormente se desarrolla la comisura del hipocampo y finalmente se organiza el Cuerpo Calloso (Cowell y cols. 1992).

Tanto en su desarrollo ontogenético como en su evolución filogenética, la corteza se halla en relación con estructuras olfatorias y forman la mayor parte de la arquicorteza, especialmente en los grupos taxonómicos de animales en que el olfato es predominante. En mamíferos se desarrolla extraordinariamente la corteza no-olfatoria que constituye casi todo el manto cortical. La proliferación de las células gliales, inicia alrededor de la vigésimo quinta semana. Las dendritas, axones y sinapsis se desarrollan rápidamente y muchas de las sinapsis formadas en ese entonces desaparecen.

La mielina inicia a ser depositada cerca de la trigésima semana de EG, pero la mayoría de los procesos de la formación de mielina son postnatales (Brody y cols. 1987). La migración neuronal casi se a completado a las 24 semanas de EG, aunque las capas corticales están desarrolladas pobremente y solo pueden apreciarse las dendritas basilares de las células de la capa V, por las 28 semanas de EG la capa III desarrolla pequeñas ramas dendríticas, mientras la capa V posee ramificaciones mas complejas, alrededor de las 30 semanas de EG, las capas superficiales desarrollan dendritas basilares y apicales, por las 35 semanas de EG las células piramidales y estelares están presentes en todas las capas. El pico del proceso de dendritización está entre las 25-35 semanas de EG, continuando aumentando posteriormente (Marín-Padilla 1970). En animales de experimentación se ha buscado la génesis de las ectópias neurales en ratones neocelandeses. Se ha hallado que las uniones limitantes entre la glía y la superficie pial están rotas, los procesos gliales tienden a rebasar su márgenes normales (Sherman y cols. 1992), lo cual podría explicar las alteraciones observados en los cerebros de sujetos con dislexia.

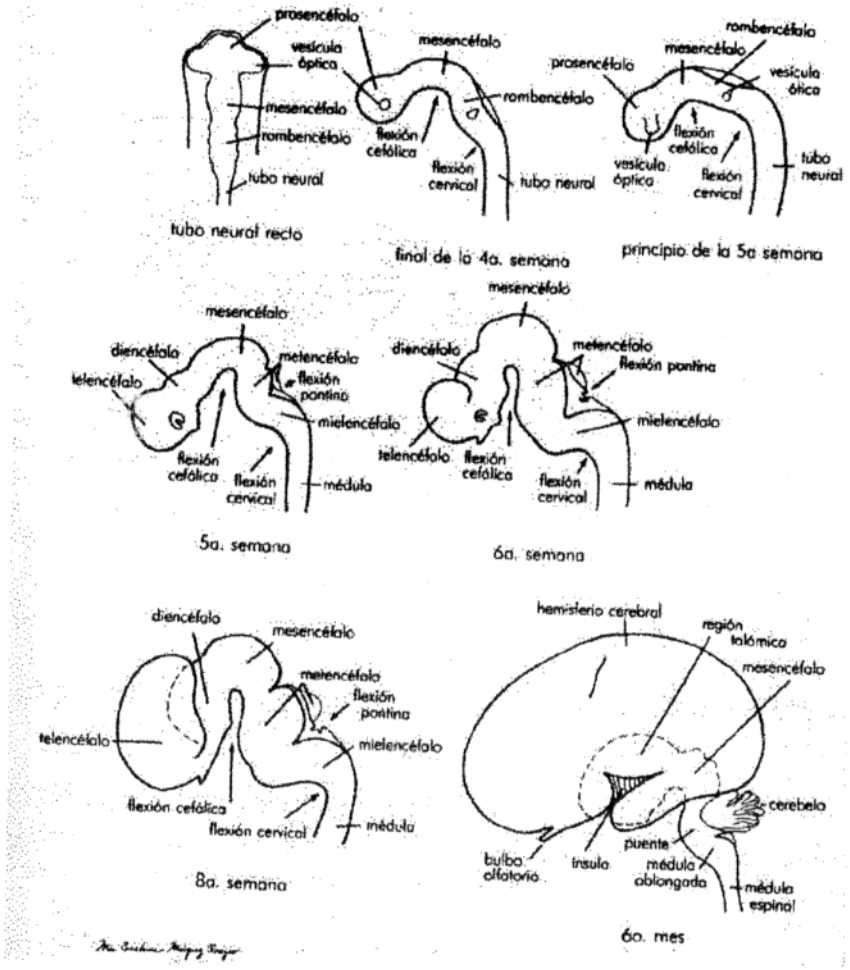


Figura 2. Diferentes estadios embrionarios del desarrollo del sistema nervioso central

JUSTIFICACION

Hemos sugerido que los estudios neurofisiológicos son útiles en la identificación y seguimiento de los niños con problemas de aprendizaje (Poblano 1997). En trabajos previos hemos investigado las bases neurofisiológicas de los problemas de aprendizaje a través del registro de los Potenciales Provocados Auditivos del Tallo Cerebral y de Latencia Media (Poblano y col. 1991), la Electro-oculografía (Poblano y col. 1996) y la Posturografía (Poblano y cols. 2002). El objetivo en el presente trabajo, se investiga la influencia de la testosterona en la producción de las diferencias entre sujetos con problemas específicos de aprendizaje y controles, en base al mapeo de la actividad eléctrica cerebral.

Existen suficientes evidencias para concebir a los PALE como una alteración neurológica específica del lenguaje durante la lectura y la escritura. Mediante el estudio de la técnica de Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral (MAEC), estudiaremos las posibles áreas de la corteza cerebral con deficiencias y su posible relación con la testosterona.

OBJETIVOS

1. Comparar los valores de l Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral y la Testosterona salivar entre sujetos con Problemas de Aprendizaje y Controles.

2. Relacionar la posible asociación en la Organización Cerebral y los niveles de Testosterona salivar.

HIPOTESIS

Existen diferencias en la Organización Cerebral relacionadas con Alteraciones del Aprendizaje Escolar que se detectan en el Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral entre sujetos con problemas del aprendizaje y controles sin problema de aprendizaje. Algunas de estas diferencias pueden relacionarse con los niveles de testosterona salivar.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos

Los sujetos de estudio y sus controles fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de publicaciones previas (Poblano y cols. 1991, Poblano y cols. 1996, Poblano y cols. 2000, Poblano y cols. 2002): La edad de los sujetos (grupo entre 9-10 años), del sexo masculino provenientes de familias con una adecuada dinámica familiar, sin malformaciones congénitas. Se les realizó una historia clínica con énfasis en las condiciones fisiológicas del embarazo, medicación recibida (especialmente esteroides), parto, neonato inmediato, desarrollo motor, del lenguaje, personal-social, y de adaptación, datos del desarrollo endocrino clínico. Se les estudió con un examen neurológico (Touween 1985). Se les practicó una audiometría a tonos puros entre 500-4,000 Hz en pasos por octavas por medio de un Oto-Screener (Handtronix, UT) y un examen de agudeza visual por medio del cartel de Snellen. Los estudios psicológicos incluyeron: La prueba de Weschler de inteligencia para niños WISC-R, la prueba del Bender para medir su desarrollo viso-motor, la prueba de Edinburgo para medir la lateralidad cerebral en el uso de la mano (Oldfield 1971), exámenes de lectura y escritura a su nivel correspondiente en dictado, copia, escritura espontánea y lectura oral (Azcoaga 1985) y para examinar la memoria de

trabajo (Badelly 1996). Los sujetos escogidos tuvieron un coeficiente intelectual mayor a 90 puntos, sin problemas neurológicos (además del PALE), auditivos, visuales, articulatorios. El grupo control tuvo las mismas características, pero sin PALE y fue pareado por edad y escolaridad. Algunos de ellos colaboraron para otra investigación (Poblano y cols. 2001).

Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral

El equipo que se utilizó para el registro de MAEC es un equipo de electroencefalografía Nicolet, de 24 canales, y el sistema de MAEC fue el Brain-Lab (Nicolet). Los sujetos estudiados en el laboratorio de neurofisiología fueron registrados en reposo físico y mental sentados en un sillón, en un ambiente construido especialmente para este fin, en un cuarto aislado del ruido y eléctricamente. Previo aseo se colocaron de acuerdo al sistema 10-20, veintidós electrodos en las siguientes derivaciones: FPz, Fz, Cz, Pz, FP2, F4, C4, P4, O2, Fp1, F3, C3, P3, O1, F8, T4, T6, F7, T3, T5, A1 y A2 (Jaspers 1958). Las impedancias se redujeron a menos de 10 Kilo-Ohmios. Se utilizaron electrodos de Ag/ClAg. La señal se envío a un electroencefalógrafo Nicolet EEG1A97, en donde se utilizaron filtros pasa-banda entre 0.5-70 Hertzios (Hz), la señal se amplificó por 100,000 veces. Por medio de la transformada rápida de Fourier se construyeron mapas de

isofrecuencias e isoamplitudes de la energía absoluta, relativa, por medio de un análisis espectral (Nuwer y cols. 1994).

La actividad del EEG fue registrada en vigilia-ojos cerrados, con luces apagadas en reposo físico y mental. Se obtuvieron 20 periodos de 4 segundos, de estas se seleccionaron 15 épocas con actividad de EEG libres de artefactos electromiográficos, respiratorios, electrocardiográficos y de movimientos oculares. Posteriormente se construyeron los mapas de la actividad cerebral en las bandas delta (0.1-4 Hz), theta (4.1-8 Hz), alfa (8.1-12 Hz), beta-1 (12.1-16 Hz), beta-2 (16.1-20 Hz) y beta-3 (20.1-24 Hz).

Medición de Testosterona

Las concentraciones de testosterona fueron medidas utilizando un método no quirúrgico, por medio de la cuantificación a través de la saliva, ya que estas medidas tienen una fuerte correlación con los niveles plasmáticos del andrógeno (Navarro y cols. 1986, Dabbs 1990). Las muestras fueron recolectadas por la mañana en un horario entre 9:00 a 11:00 hr para controlar el efecto de las variaciones circadianas ya que en ese horario se mantienen en una concentración de meseta estable. La muestra se guardó en un tubo de ensayo limpio a una cantidad constante de 1 ml y se procedió a almacenarla en refrigeración hasta su procesamiento en el

Laboratorio de Investigación en Enfermedades Endocrinológicas de Instituto Mexicano del Seguro Social (Centro Médico Siglo XXI). Las concentraciones fueron estimadas usando una técnica de inmuno-análisis de doble anticuerpo semejante a la descrita por Kirkpatrick y cols. (1993). La toma de la muestra se realizó el mismo día del examen neurofisiológico, la cuantificación de la testosterona se realizó posteriormente.

Estadística

El tamaño de la muestra se calculó, a partir del valor derivado de un estudio de sujetos disléxicos estudiados por Mapeo Cerebral (Ortiz y col. 1992) aceptando de error de tipo I de 0.05, de tipo II de 0.10 (Browner y cols. 1997), el tamaño de la muestra fue estimada en 11, 14 y 28 sujetos por grupo para las diferencias en la potencia absoluta alfa temporal, parietal y beta temporal respectivamente. Se calculó de la misma manera la muestra necesaria para observar diferencias entre grupos, por los niveles de testosterona salival (Kirkpatrick y col. 1993) estimando la necesidad de grupos de 30 sujetos.

Se promedió la Potencia Relativa de las bandas Delta, Theta, Alfa y Beta en 4 localizaciones: Frontales (promedio de F3, F4, C3, C4, F7 y F8), posterior (promedio de P3, P4, O1 y O2), temporal (promedio de T3, T4, T5

y T6) y central (Cz y Pz). Como 31 de los 60 sujetos tuvieron concentraciones en o por debajo de 2 picogramos/ml (que es el límite de la detección), la muestra se dividió en 3 grupos. El primero con valores de 2 picogramos/ml, el segundo con valores de 3-10 picogramos/ml y el tercero con valores de 11-76.7 picogramos/ml. En las pruebas subsecuentes se usó el primer grupo como de comparación. Se utilizó el Análisis de la Varianza (ANOVA) con ajuste de probabilidad para comparaciones múltiples por Sidak para determinar las diferencias de edad, coeficiente intelectual entre los 3 grupos. Se usó un ANOVA de mediciones repetidas para probar el efecto de la localización (4 niveles), la banda del EEG (4 niveles) y el grupo de testosterona (3 niveles). Se corrigieron los errores de esfericidad en los grados de libertad por el procedimiento de Huynh-Feldt. Posteriormente se realizó un Análisis de la Covarianza (ANCOVA) utilizando la edad en meses como covariable continua y un ANOVA usando la edad como un factor de 3 niveles en terciles (Dawson-Saunders y Trapp 1997), los análisis se realizaron en el programa de estadística SPSS (SPSS Inc., Chicago IL).

RESULTADOS

Se estudiaron dos grupos de sujetos: 30 sujetos con PALE y 30 controles, de 9-10 años. La edad promedio de los niños con PALE fue 114.6 ± 7.75 (meses), mientras que la de los controles fue de 112.16 ± 6.15 (sin diferencias significativas). El grupo de niños con PALE de 13-14 años tuvo un promedio de edad de 168.2 ± 9.33 meses y el control de 167.66 ± 11.01 meses (sin diferencias significativas).

Los niveles de testosterona en el grupo de con PALE fueron de 9.79 ± 15.03 (picogr/ml), mientras que en sus controles fueron de 7.69 ± 11.09 (sin diferencias significativas).

No encontramos diferencias significativas entre el grupo con menor testosterona y los otros 2 en la edad, ni el coeficiente intelectual, ver el cuadro V. Cuando se utilizó el ANOVA para probar la testosterona como factor entre sujetos se halló un efecto principal en la banda del EEG dentro de los sujetos colapsando la región y el grupo de testosterona ($F = 195.45$, gl 2.28, 130.07, $p < 0.0005$). La Potencia Relativa fue mas alta en el ritmo Alfa y progresivamente menor en Theta, Delta y Beta, lo cual es un efecto esperado de acuerdo a la literatura de desarrollo del EEG. Se encontró una interacción significativa entre la banda del EEG y la región ($F = 136.50$, gl

= 3.99,227.59, $p < 0.0005$) que puede anticiparse por los resultados previos de la literatura internacional, ver el cuadro VI.

El hallazgo principal fue una interacción altamente significativa entre la banda de EEG y el grupo de testosterona ($F = 4.53$, gl = 4.56, 130.07, $p < 0.001$). La Potencia Relativa Delta se redujo mientras que la Alfa aumentó en los grupos con concentraciones mas altas de testosterona, figura 3. El análisis post-hoc mostró que los grupos 2 y 3 tenían una Potencia Relativa Delta mas baja ($p < 0.025$) y una mayor potencia relativa alfa ($p < 0.05$) mas alta que el grupo 1 (**Figura 3**). En el modelo de ANCOVA y el de ANOVA por terciles no se encontró interacciones significativas (Poblano y cols. 2002b).

Cuadro V. Características Clínicas de la Muestra.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad	112.9	110.5	117.5
CI verbal	103.2	100.3	105.4
CI ejecutivo	111.6	105.8	108.2

Cuadro VI. Potencia Relativa del EEG por banda por región n = 60

	Frontal	Posterior	Temporal	Central
Delta	52.9 ± 8.2	36.2 ± 9.9	42.3 ± 8.6	47.3 ± 8.8
Theta	23.3 ± 6.0	24.8 ± 8.1	25.1 ± 7.9	28.8 ± 7.0
Alpha	15.9 ± 6.3	33.0 ± 12.5	21.4 ± 8.8	16.9 ± 6.4
Beta	7.9 ± 3.3	6.0 ± 2.4	11.1 ± 5.8	6.9 ± 2.9

Promedio ± desviación normativa.

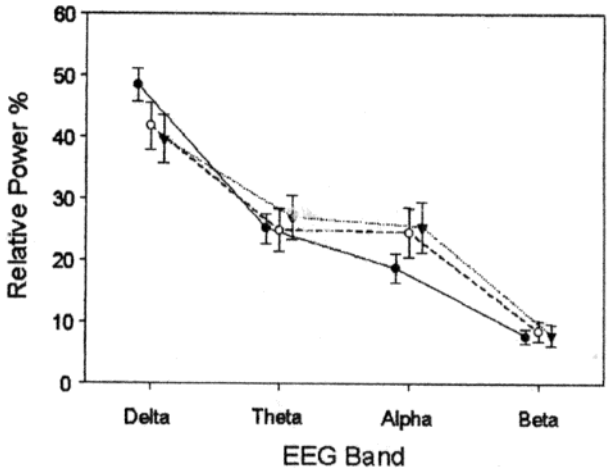


Figura 3. Potencia Relativa del EEG en las diferentes bandas en los 3 grupos por diferentes niveles de testosterona. Se presenta el promedio y los intervalos de confianza de 95%. Las diferencias significativas se observan en las bandas Delta y Alfa.

DISCUSION

En la primera parte de la tesis se realizó el esfuerzo de estudiar a un grupo de 30 niños con PALE y 30 controles sin la condición de estudio, se compararon los niveles de testosterona salivar y la potencia relativa de sus EEG en las bandas clásicas: Delta, Theta, Alfa y Beta. Se encontraron diferencias significativas limítrofes que al realizar los procedimientos de corrección para comparaciones múltiples (correcciones de Bonferroni) desaparecieron, ver los cuadros VII, VIII, IX y X. Posteriormente se realizaron las mismas comparaciones en un grupo de 13 niñas con PALE y 13 sin él. Las comparaciones de los niveles salivares de testosterona, así como la potencia relativa Delta, Theta, Alfa y Beta tampoco mostraron diferencias significativas (ver los cuadros XI, XII, XIII y XIV).

No se observaron diferencias significativas en la actividad eléctrica cerebral entre los escolares con y sin PALE. Las posibles razones que explican esta ausencia de diferencias pueden incluir el tamaño de la muestra que es pequeño. También puede tener que ver con la sensibilidad del instrumento para identificar a los niños con PALE, ya que el diagnóstico se realiza mediante un instrumento meramente clínico y subjetivo, en base al rendimiento de la lectura. Por otra parte no fue posible medir los niveles de testosterona fetal o al nacimiento en cordón umbilical, ya que al momento

no se conoce con certeza quienes son los niños con mayor riesgo al nacer para desarrollo PALE. A pesar de todo los valores de la Potencia Relativa de las bandas Theta y Alpha fueron mayores en el grupo con PALE (especialmente en niños), tal y como cabría esperar en base a los estudios previos de Duffy y cols (1980a, 1980b), aunque sin alcanzar a ser estadísticamente significativas (ver cuadros VIII, IX y XII).

El hallazgo que aporta esta tesis es que el incremento en los niveles de testosterona medidos en la saliva se asocian con cambios en el EEG analizado espectralmente (o mapeo de la actividad eléctrica cerebral) en escolares masculinos de 9-11 años. En la literatura internacional se a descrito un decremento de la potencia relativa de la actividad Delta e incremento de los ritmos Alfa al avanzar el desarrollo. Pero para nuestro conocimiento este es el primer estudio en reportar la posibilidad de que la testosterona pueda tener un papel como una covariable en el desarrollo de las características espectrales del EEG en preadolescentes.

Los estudios experimentales han dado evidencias de que las hormonas ejercen una importante influencia en el desarrollo, la supervivencia y el crecimiento neuronal, la organización y la producción y ramificación de los contactos sinápticos, así como el volumen nuclear, el grosor de la corteza cerebral y el funcionamiento de diversos sistemas de

neurotransmisores. Los andrógenos entran a las células de los tejidos diana y se enlazan a receptores específicos en el citoplasma, en donde producen un incremento de la síntesis de Acido Ribo-Nucléico y de la síntesis de proteínas. Lo que aún es materia de debate, es si el efecto de la testosterona es afectar la actividad eléctrica de las neuronas produciendo cambios en la síntesis de secreciones o en la recaptación de los neurotransmisores o cambios en sus conexiones (McDonnel y cols. 1993). Las modificaciones que se producen como resultado de los niveles altos o bajos de las hormonas sexuales en los periodos tempranos del desarrollo se consideran de tipo organizacional y se asocian con modificaciones permanentes en el cableado y con la sensibilidad del cerebro (Berembaum 1998). La conducta puede afectarse directamente a través de cambios en las regiones cerebrales involucradas en la conducta, tal y como las hormonas gonadales afectan las áreas hipotalámicas involucradas en la conducta sexual y las áreas del hipocampo relacionadas a ciertos aspectos del aprendizaje espacial (Robel y Baulieu 1994). Los efectos de las hormonas en la vida adulta son diferentes. Las hormonas no producen cambios permanentes de larga duración, en su lugar tienen a cabo cambios activacionales, esto significa que los sistemas neurales organizados tempranamente en la vida se activan.

Se ha encontrado que los niveles de testosterona salivar están altamente correlacionados con los niveles en sangre de testosterona (Dabbs 1991). La mayoría de nuestros sujetos (del grupo 1) mostraron los niveles más bajos posibles en la edad de 10 años o menos (Grumbach y Styne 1994). Los grupos 2 y 3 tuvieron concentraciones por arriba de ese rango, aunque por debajo de niveles esperados en adolescentes. Nuestros sujetos con los niveles más altos de testosterona no mostraron signos tempranos del desarrollo de las características sexuales secundarias.

El incremento de los niveles de testosterona se asoció significativamente con el decremento de la potencia relativa de la actividad Delta y con un incremento significativo de la actividad Alfa, pero no se asoció significativamente con cambios en las potencias relativas de los ritmos Theta y Beta.

No encontramos diferencias significativas en el EEG entre los grupos 2 y 3, los grupos con niveles de concentraciones de testosterona salivar mayores. Este hallazgo sugiere que con el incremento de testosterona por arriba del límite superior de la concentración esperada en adolescentes masculinos pre-púberes (alrededor de 2 picogr/ml) la potencia relativa de los ritmos Alfa y Delta se encuentra mas avanzada para estas edades cronológicas. Un efecto similar pudiera ser mediado por la progesterona y

los estrógenos en el sexo femenino. Las relaciones entre la maduración del EEG y las hormonas sexuales puede ser estudiado longitudinalmente en cada uno de los sexos y sus correspondientes hormonas.

La principal limitación de este estudio es el numero pequeño de sujetos estudiados. Sesenta sujetos son pocos para un modelo de medidas repetidas de ANOVA de 4 x 4 x 3, pero el efecto de la testosterona fue suficientemente sensible para ser detectado en sus interacciones con los ritmos del EEG. Aunque el grupo de tamaño pequeño y el corto rango de edad de los sujetos de este estudio pudieron evitar la detección de los cambios del EEG, al menos para las bandas Delta y Alfa donde la testosterona pudiera estar asociada en el desarrollo del EEG al menos en estas edades.

Una precaución tomada en el presente estudio fue el uso de una ventana rectangular para definir los cortes de las bandas en el análisis del EEG. Los posibles efectos al comienzo y al final de cada época de EEG podrían producir errores en el cálculo de la potencia relativa en cada banda. Los posibles componentes de la potencia de alta frecuencia adicionados por fuentes de artefactos podrían afectar primariamente los cálculos de la potencia Beta, aunque esto podría afectar también las contribuciones de otras bandas. La correspondencia entre nuestros cálculos de la potencia

relativa para cada banda y los reportados en la literatura es buena y sugiere que el efecto de la influencia de la ventana de tiempo rectangular fue mínima.

Para determinar si realmente la testosterona fetal tiene la responsabilidad de producir alteraciones anatómicas de la asimetría normal de los hemisferios cerebrales que posteriormente originen PALE, debemos reclutar un grupo de embarazadas, que ellas o sus parejas hallan tenido PALE y debemos medir mediante Imágenes de Resonancia Magnética el plano temporal derecho e izquierdo mientras determinamos los niveles de testosterona fetal al nacimiento en una muestra de cordón umbilical. Posteriormente cada 6 meses medir el desarrollo del lenguaje y realizar estudios neurofisiológicos hasta la edad escolar.

En resumen nuestros datos sugiere que la testosterona puede estar asociada como una posible covariable en el desarrollo del EEG en pre-adolescentes masculinos con y sin PALE y por lo tanto merece más atención en trabajos posteriores relacionados con la ontogenia de los ritmos del EEG y la neuroendocrinología en este periodo de la vida.

Cuadro VII.
Potencia relativa Delta (%) en niños con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		60.70	9.20		58.18	8.05
FSI		48.99	8.26		45.33	8.44
POI		37.49	10.51		36.26	7.82
TI		43.20	10.03		42.83	7.20
C		49.52	8.15		45.00	8.93
FID		59.71	8.38		57.05	8.20
FSD		48.56	8.43		44.54	8.95
POD		36.79	10.40		34.36	10.03
TD		42.15	9.35		41.16	8.67

FII: frontal inferior izquierdo, FSI: frontal superior izquierdo, POI: parieto-occipital izquierdo, TI: temporal izquierdo, C: central, FID: frontal inferior derecho , FSD: frontal superior derecho, POD: parieto-occipital derecho, TD: temporal derecho. X = promedio, DS = desviación normativa.

Cuadro VIII.
Potencia relativa Theta (%) en niños con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		18.92	4.95		21.37	6.75
FSI		24.52	5.04		27.97	7.61
POI		23.07	6.03		27.94	9.55
TI		23.54	6.15		27.35	9.25
C		27.00	5.14		30.62	8.12
FID		19.27	4.24		21.58	6.86
FSD		24.93	5.62		27.51	7.35
POD		23.10	6.35		26.33	9.29
TD		22.20	6.06		25.80	9.50

Cuadro IX.
Potencia relativa Alfa (%) en niños con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		12.09	5.77		13.17	5.53
FID		18.39	7.28		19.37	6.55
POI		33.16	12.86		29.90	11.64
TI		21.10	8.97		19.92	7.98
C		16.26	6.60		17.57	6.23
FID		12.32	5.86		13.69	6.04
FSD		18.08	7.69		20.15	7.68
POD		34.88	13.13		33.86	14.01
TD		22.91	10.10		21.55	9.02

Cuadro X.
Potencia relativa Beta (%) en niños con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		2.81	1.36		2.36	0.96
FSI		2.69	0.93		2.44	1.03
POI		2.04	0.79		1.96	0.87
TI		4.10	2.37		3.19	1.44
C		2.40	0.94		2.20	0.99
FID		2.90	1.20		2.55	1.43
FSD		2.72	0.93		2.55	1.38
POD		2.02	0.77		1.96	0.87
TD		3.81	1.94		1.96	0.87

Cuadro XI.
Potencia relativa Delta (%) en niñas con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		62.53	4.86		58.71	10.15
FSI		47.58	4.06		44.65	10.74
POI		35.93	7.15		34.80	11.88
TI		43.45	5.84		43.60	10.10
C		47.84	5.00		45.21	9.17
FID		60.13	5.35		57.70	10.65
FSD		47.14	5.67		45.61	11.61
POD		35.81	7.33		36.57	11.85
TD		43.56	6.89		42.75	11.08

Cuadro XII.
Potencia relativa Theta (%) en niñas con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		19.33	4.69		18.64	4.06
FSI		23.85	5.84		22.97	4.58
POI		24.44	8.66		22.14	8.36
TI		24.44	6.17		22.34	6.39
C		25.98	6.39		25.31	4.06
FID		18.31	4.48		17.34	4.31
FSD		23.73	6.18		22.32	5.27
POD		24.58	8.59		21.57	6.94
TD		23.31	6.29		21.74	5.98

Cuadro XIII.
Potencia relativa Alfa (%) en niñas con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		11.46	4.13		16.20	2.88
FID		19.33	7.70		22.07	11.68
POI		31.96	31.61		35.55	17.76
TI		21.18	9.31		27.80	16.04
C		16.73	7.40		21.42	10.75
FID		12.18	4.12		16.72	11.62
FSD		19.30	9.05		23.11	13.15
POD		32.00	13.96		34.15	17.08
TD		22.13	10.02		25.20	14.75

Cuadro XIV.
Potencia relativa Beta (%) en niñas con y sin PALE.

Sitio	Control	X	DS	PALE	X	DS
FII		2.80	0.88		2.98	1.26
FSI		3.07	0.88		2.95	0.98
POI		2.53	0.81		2.48	1.10
TI		3.43	1.02		3.36	1.34
C		2.89	1.06		2.67	1.01
FID		2.98	0.90		2.73	0.64
FSD		3.27	1.25		2.96	0.95
POD		2.74	1.17		2.55	1.13
TD		3.57	1.07		3.43	1.29

REFERENCIAS

-Abramovich DR, Davidson IA, Longstaff A, Pearson CK. When does sexual differentiation of the human brain occur?. En: The physiological development of the fetus and newborn. Academic Press, London. 1985,659.

-Ackerman PT, Dykman RA, Oglesby DM, Newton JEO. EEG power spectra of children with dyslexia, slow readers, and normally reading children with ADD during verbal processing. J Learn Disab 1994;27:619.

-Ackerman PT, McPherson WB, Oglesby DM, Dykman RA. EEG power spectra of adolescent poor readers. J Learn Disab 1998;31:83.

-Ahn H, Prichep L, John ER, Baird H, Trepetin M, Kaye H. Developmental equations reflect brain dysfunction. Science 1980;210:1259.

-Allen LS, Gorski RA. Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. J Comp Neurol 1991;312:97.

-Allen LS, Gorski RA. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:7199.

-American Psychiatric Association. DSM-IV. Criterios diagnósticos. Masson, Barcelona. 1995,51.

-Aminoff MJ. Electroencephalography: General principles and clinical applications. En: Electrodiagnosis in clinical neurology. Aminoff MJ (ed.). Churchill Livingstone, New York. 1992,41.

-Azcoaga JE, Derman B, Iglesias PA. Alteraciones del aprendizaje escolar. Diagnóstico, fisiopatología, tratamiento. Paidós, Barcelona. 1985.

-Badelly A. The fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:13468.

-Benninger C, Matthis P, Scheffner D. EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1984;57:1.

-Berembaum SA. How hormones affect behavior and neural development. Dev Neuropsychol 1998;14:175.

-Berker EA, Berker AH, Smith A. Traslation of the Broca´s 1985 report. Localization of the speech in the third left frontal convolution. Arch Neurol 1986;43:1065.

-Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J Neuropathol Exp Neurol 1987;46:283.

-Browner WS, Black D, Newman TB, Hulley SB. Estimación del tamaño de la muestra y de la potencia. En: Diseño de la investigación clínica. Hullet SB, Cummings SR (eds.). Madrid, Harcourt Brace. 1997,153.

-Cardon L, Smith SD, Fulker DW, Kimberling WJ, Pennington BF, de Fries JC. Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. Science 1994;266:276.

-Casey MB, Nuttal RL. Differences in feminine and masculine characteristics in women as a function of handedness: Support for the Geschwind/Galaburda theory of brain organization. Neuropsychologia 1990;28:749.

-Casey MB, Pezaris E, Nuttal RL. Spatial ability as a predictor of math achievement: The importance of sex and handedness patterns. Neuropsychologia 1992;30:35.

-Chapman CE, Tremblay F, Agerianoti-Bélanger SA. Role of primary somatosensory cortex in active and passive touch. En Hand and brain. Wing AM, Haggard P, Flanagan JR. San Diego, Academic Press. 1996,329.

-Chayo-Dichy R, Meneses S, Ostrosky-Solís F, Harmony T, Guevara MA. Los potenciales relacionados con los eventos: CNV y PINV en sujetos normales y disléxicos. Salud Mental 1990;13:19.

-Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Age and sex effects in the EEG: Development of the normal child. Clin Neurophysiol 2001;112:806.

-Condés-Lara M. Relaciones tálamo-corticales. Salud Mental 1987;10:33.

-Conners KC, Blouin AG, Winglee M, Lougee L, O'Donnell D, Smith A. Piracetam and event-related potentials in dyslexic children. Psychopharmacol Bull 1984;20:667.

-Cowell PE, Allen LS, Zelatimo NS, Denenberg J. A developmental study of sex and age interactions in the human corpus callosum. Dev Brain Res 1992;66:187.

-Dabbs JM. Salivary testosterone measurements: Reability across hours, days, and weeks. Physiol Behav 1990;48:83.

-Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. México, Manual Moderno. 1997.

-Demb JB, Boynton GM, Heeger DJ. Brain activity in visual cortex predicts individual differences in reading performance. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13363.

-Duara R, Kushch A, Gross-Glenn K, Barker WW, Jallad B, Pascal S, Lowenstein DA, Sheldon J, Rabin M, Levin B, Lubs H. Neuroanatomic differences between dyslexics and normal readers on magnetic resonance imaging scans. Arch Neurol 1991;48:410.

-Duffy FH, Denckla MB, Bartels PH, Sandini G. Dyslexia: regional differences in brain electric activity by topographic mapping. Ann Neurol 1980a;7:412.

-Duffy FH, Denckla MB, Bartels PH, Sandini G, Kiessling LS. Dyslexia: Automated diagnosis by computarized classification of brain electric activity. Ann Neurol 1980b;7:421.

-Duffy FH, McAnulty G. Neurophysiological heterogeneity and the definition of dyslexia: Preliminary evidence for plasticity. Neuropsychologia 1990;28:555.

-Eden GF, van Meter JW, Rumsey JM, Maisog JM, Woods RP, Zeffiro TA. Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. Nature 1996;382:66.

-Fein G, Galin D, Yingling CD, Johnstone J, Davenport L. Herron J. EEG spectra in dyslexic and control boys during resting conditions. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1986;63:87.

-Ferreiro E, Teberosky A. Los sistemas de escritura en el desarrollo del niño. México, Siglo XXI. 1985.

-Ferrer I, Fabreges I, Condom E. A golgi study of the sixth layer of the cerebral cortex. III. Neuronal changes during normal and abnormal cortical folding. J Anat 1987;152:71.

-Flores RT, Flores ABG, Poblano LA. Mapeo cerebral en trastornos de la comunicación humana. En: Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patologiá de la comunicación humana. Hernández F, Flores T, Peñaloza Y. México, Ssa.INCH. 1997,123.

-Flynn JM, Deering WM. Topographic mapping and evaluation of dyslexic children. Psychiatr Res 1989;29:407.

-Flynn JM, Deering W, Goldstein M, Hossein-Rahbar M. Electrophysiological correlates of dyslexic subtypes. J Learn Disab 1992;25:133.

-Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. Ann Neurol 1985;18:222.

-Galin D, Herron J, Johnstone J, Fein G, Yingling C. EEG alpha asymmetry in dyslexic during speaking and block desing task. Brain Lang 1988;35:241.

-Galin D, Raz J, Fein G, Johnstone J, Herron J, Yingling C. EEG spectra in dyslexic and normal readers during oral and silent reading. Electroncephalograph clin Neurophysiol 1992;82:87.

-García-Pedroza F, Rubio-Donnadieu F, García-Ramos G, Escobedo-Ríos F, González-Cortés A. Prevalence of epilepsy in children: Tlalpan, México City, México. Neuroepidemiology 1983;2:16.

-Gasser T, Verleger R, Bächer P, Sroka L. Development of the EEG of the school-age children and adolescent. I. Analysis of band power. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1988;69:91.

-Gasser T, Jennen-Steinmetz C, Sroka L, Verleger R, Möcks J. Development of the EEG of the school-age children and adolescent. I. Topography. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1988;69:100.

-Geschwind N, Behan P. Left-handedness: Association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:5079.

-Geschwind N, Galaburda AM. Sex hormone influences on brain growth. En: Cerebral lateralization biological mechanisms. Associations and pathology. Bradford Book, Cambridge 1987, 105.

-Goldberg HK. Dyslexia and learning disabilities. Pediatr Clin North Am 1983;30:1195.

-Goldman-Rakic P. The frontal lobes. Uncharted provinces of the brain. TINS 1984;7:11.

-Goodin DS. Event-related (endogenous) potentials. En: Electrodiagnosis in clinical neurology. Aminoff MJ (ed.). Churchill Livingstone, New York 1992,627.

-Goodman Y. El desarrollo de la escritura en niños muy pequeños. En: Nuevas perspectivas sobre los procesos de lectura y escritura. Ferreiro E, Gómez-Palacios M (eds.). México, Siglo XXI. 1982,107.

-Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny. Neuroendocrinolgy, physiology, and its disorders. En: Williams textbook of endocrinology. Wilson TD, Forster DW (eds.). Philadelphia, WB Saunders. 1994,1139.

-Harmony T, Marosi E, Becker J, Rodríguez M, Reyes A, Fernández T, Silva J, Bernal J. Longitudinal quantitative EEG study of children with different performances on a reading-writing test. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1995;95:426.

-Haslam RHA, Dalby JT, John RD, Rademaker AW. Cerebral asymmetry in developmental dyslexia. Arch Neurol 1981;38:679.

-Henderson VW. Anatomy of posterior pathways in reading: A reassessment. Brain Lang 1986;29:119.

-Hines M, Kaufman FR. Androgen and the development of human sex-typical behavior: Rough-and-tumble play and sex of prefered playmates in children with congenital adrenal hyperplasia. Chil Dev 1994;65:1042.

-Holcomb PJ, Ackerman PT, Dykman RA. Cognitive event-related brain potentials in children with attention and reading deficits. Psychophysiology 1985;22:656.

-Hoffman MA, Fliers E, Goudsmit E, Swaab DF. Morphometric analysis of the suprachiasmatic and paraventricular nuclei in the human brain: Sex differences and age-dependent changes. J Anat 1988;160:127.

-Hollien H. Neural control of the speech mechanisms. En: The nervous system. Human communication and its disorders. Tower DB (ed.). New York, Raven Press. 1975,483.

-Hubel D, Wiesel T. Brain mechanisms of vision. Sci Am 1979;24 (3): 130.

-Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: Neuropathological findings in three patients. Ann Neurol 1990;28:727.

-Hynde GW, Cohen M. Dislexia. Teoría, examen y clasificación desde una perspectiva neuropsicológica. Buenos Aires, Panamericana. 1987.

-Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. Arch Neurol 1990;47:919.

-Jacobson M. Dependence of the developing nervous system on nutrition and hormones. En: Develomental neurobiology. Plenum Press, New York. 1978,219.

-Jaspers H. The ten twenty electrodes system of the international federation. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1958;10:371.

-Jernigan TL, Hesselink JR, Sowell E, Tallal PA. Cerebral structure on magnetic resonance imaging in language- and learning-impaired children. Arch Neurol 1991;48:539.

-John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, John M, Harmony T, Prichep L, Toro A, Gerson I, Barlett F, Thatcher R, Kaye H, Valdés P, Schwartz E. Neurometrics. Science 1977;196:1393.

-John ER, Ahn H, Prichep L, Trepetin M, Kaye H. Developmental equations for the gelectroencephalogram. Science 1980;210:1255.

-Kimura D. Cerebro de varón y cerebro de mujer. Investigación y Ciencia 1992;194:76.

-Kirkpatrick SW, Campbell PS, Wharry RE, Robinson SL. Salivary testosterone in children with and without learning disabilities. Physiol Behav 1993;53: 583.

-Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Schwaiger J, Röhm D, Gruber W, Hutzler F. Theta band power changes in normal and dyslexic children. Clin Neurophysiol 2001;112:1174.

-Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Gruber W, Röhm D, Schwaiger J, Hutzler F. Alpha and beta band power changes in normal and dyslexic children. Clin Neurophysiol 2001;112:1174.

-Kritzer MF. Perinatal gonadectomy exerts regionally selective, lateralized effects on the density of axons immonoreactive for tyrosine hydroxylase in the cerebral cortex of adult male rats. J Neurosci 1998;78:1073.

-Kubli C. Acción neuromoduladora de las hormonas esteroides. En: Fundamentos de neuroendocrinología. Zárate-Treviño A, Morán-Villota CE, Feria-Velazco A, Kubli-Garfias C (eds.). México, Fondo de Cultura Económica. 1993,92.

-Lacquaniti F. Neural control of limb mechanics for visuomanual coordination. En: Hand and brain. Wing AM, Haggard P, Flanagan JR. San Diego, Academic Press. 1996,213.

-Landwehrmeyer B, Gerling J, Wallesch CW. Pattern of task-related slow brain potentials in dyslexia. Arch Neurol 1990;47:791.

-Larsen JP, Høien T, Lundberg I, Ødegaard H. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. Brain Lang 1990;39:289.

-Leisman G, Azhkenazi M. Aetiological factors in dyslexia. IV. Cerebral hemispheres are functionally equivalent. Neuroscience 1980;11:157.

-Leigh J, Zee DS. The neurology of the eyes movements. Oxford, Oxford University Press. 1999.

-LeMay M. Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate. Ann NY Acad Sci 1976;280:349.

-Leonard CM, Voeller KKS, Lombardino LJ, Morris MK, Hynd GW, Alexander AW, Andersen HG, Garofalakis M, Honeyman JC, Mao J, Agee F, Staab EV. Anomaluos

cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1993;50:461.

-Marin-Padilla M. Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: A Golgi study. I: The sequential development of the cortical layers. Brain Res 1970;23:167.

-Marosi E, Harmony T, Sánchez L, Becker J, Bernal J, Reyes A, Díaz de León AE, Rodríguez M, Fernández T. Maturation of the coherence of the EEG activity in normal and learning-disabled children. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1992;83:350.

-Márquez-Orozco MC. Bases morfológicas y fisiológicas del desarrollo del sistema nervioso. En: Ontogenia neural. Salas M (ed.). México, SMCF-UNAM, 1991,73.

-Matthis S, Scheffner D, Benninger C, Lipinski C, Stolzis L. Change in the background activity of the electroencephalogram according to age. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1980;49:626.

-Matousek M, Petersen I. Frequency analysis of the EEG in normal children and normal adolescents. En: Automation of clinical electroencephalography. Kellaway P, Petersen I. New York, Raven Press. 1973,75.

-Mazur A, Harrow B. Hormonas. En: Bioquímica básica. México, Interamericana. 1971,657.

-McDonnell DP, Clevenger B, Dana S, Santiso-Mere D, Tzukerman MT, Gleeson MAG. The mechanism of action of steroid hormones: a new twist to an old tale. J Clin Pharmacol 1993;33:1165.

-McFadden D. A masculinizing effects on the auditory system of human females having male co-twins. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1190.

-Mishkin M, Appenzeller T. The anatomy of memory. Sci Am 1987,256(6):80.

-Molfese DL. Predicting dyslexia at 8 years of age using neonatal brain responses. Brain Lang 2000;72:238.

-Musiek FE, Baran JA. Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part I: Brain stem. Ear Hear 1986;7:207.

-Navarro MA, Juan L, Bonnin MR, Villabona C. Salivary testosterone: Relationship to total and free testosterone in serum. Clin Chem 1986;32:231.

-Notthebom F. Neuronal replacement in adulthood. Ann N Y Acad Sci 1985;457:143.

-Nuwer MR. Topographic mapping, frequency analysis, and other digital techniques in electroencephalography. En: Electrodiagnosis in clinical neurology. Aminoff MJ (ed). Churchill Livingstone, New York. 1992,225.

-Nuwer MR, Lehman D, Lopes da Silva F, Matzuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEG and Eps. Report of an IFCN committee. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 1994;91:1.

-Oldfield RC. The assessment and analysis on handedness. The Edinburgh inventory. Neuropsychologia 1971;9:97.

-Ortiz T, Expósito FJ, Miguel F, Martin-Loeches M, Rubia FJ. Brain mapping in dysphonemic dyslexia: In resting and phonemic discrimination conditions. Brain Lang 1992;42:270.

-Pennington BF, McCabe LL, Smith SD, Lefly DL, Bookman MO, Kimberling WJ, Lubs HA. Spelling errors in adults with a form of familiar dyslexia. Child Dev 1986;57:1001.

-Piaget J. Seis estudios de psicología. México, Planeta. 1985.

-Plante E, Boliek C, Binkiewicz A, Erly WE. Elevated androgen, brain development and language/learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. Dev Med Child Neurol 1996;38:423.

-Poblano A, Druet N, Peñaloza Y, Jiménez R. Potenciales provocados auditivamente del tallo cerebral y de latencia media en disléxicos y controles. Bol Med Hosp Infant Mex 1991;48:434.

-Poblano A, Druet N, Kauffman JB, Huipe VH. Problemas de aprendizaje y atención en el niño. En: Medicina de la comunicación humana. Hernández OF, Peñaloza LY, Arroyo CJA (eds.). INCH-SSa, México. 1994,213.

-Poblano A, Fukumoto OLE, Silva VMJ, Martínez WMC. El desarrollo de grafemas en preescolares. Pedagogía 1996;11:36.

-Poblano A, Córdoba de Caballero B, Castillo I, Cortes V. Electro-oculographic recordings reveal reading deficiencies in learning disabled children. Arch Med Res 1996;27:509.

-Poblano A. Registros electrofisiológicos aplicables al niño con trastornos de aprendizaje. En: Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patología de la comunicación humana. Hernández OF, Flores RT, Peñaloza LY. México, INCH. 1997,287.

-Poblano A, Valadéz-Tepec T, Arias ML, García-Pedroza F. Phonological and visuo-spatial working memory alterations in dyslexic children. Arch Med Res 2000;31:439.

-Poblano A, Rothenberg SJ, Schnaas L, Elías Y, Cruz ML. Spatial distribution of EEG theta activity as a function of lifetime lead exposure in 9-year-old children. Neurotoxicology 2001;22:439.

-Poblano A, Ishiwara K, Arias ML, García-Pedroza F, Marín H, Trujillo M. Motor control alteration in posturography in learning disabled children. Arch Med Res 2002;33:485.

-Poblano A, Rothenberg SJ, Fonseca ME, Cruz ML, Flores T, Zarco I. Salivary testosterone and EEG spectra of 9-11 year-old children. Dev Neuropsychol 2003;23:375.

-Purves D, Lichtman. Movement and migration of neurons. Principles of neural development. Sinauer Associated, Massachusetts. 1991a,81.

-Purves D, Lichtman. Neuronal death during development. Principles of neural development. Sinauer Associated, Massachusetts. 1991b, 131.

-Ramey CT, Campbell FA, Ramey SL. Early intervention: Successful pathways to improving intellectual development. Dev Neuropsychol 1999;16:385.

-Rayner K, Foorman BR, Perfetti CA, Seidenberg MS. How should reading be thaught?. Sci Am 2002;286(3):707.

-Resko JA. Testicular hormone production in fetal rhesus macaques. En: Fetal endocrinology. Novy MJ, Resko JA (eds.). Academic Press, New York. 1981,253.

-Reyes FI, Borodistsky JS, Winter JSD, Faiman C. Studies on human sexual development. II. Fetal and maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. J Clin Endocrinol Met 1974;38:612.

-Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids. Biosynthesis and function. TIEM 1994;5:1.

-Rouiller EM. Multiple hand representations in the motor cortical areas. En: Hand and brain. Wing AM, Haggard P, Flanagan JR. San Diego, Academic Press. 1996,99.

-Rumsey JM, Dorwart R, Vermess M, Denckla MB, Kruesi MJP, Rapoport J. Magnetic resonance imaging of brain anatomy in severe developmental dyslexia. Arch Neurol 1986;43:1045.

-Rumsey JM, Coppola R, Denckla MB, Hamburger SD, Kruesi MJP. EEG spectra in severely dyslexic men: Rest and word and design recognition. Electroencephalograph clin Neurophysiol 1989;73:30.

-Salmelin R, Helenius P, Service E. Neurophysiology of fluent and impaired reading: A magnetoencephalographic study. J Clin Neurophysiol 2000;17:163.

-Serratrice G, Habbib M. Escritura y cerebro. Barcelona, Masson. 1997.

-Scheuneman D, Teale P, Linnville S, Goldstein L, Reite M. Magnetic auditory M100 source location innormal females. Brain Res Bull 1991;26:747.

-Shawitz SE, Shawitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut longitudinal study. JAMA 1990;264;998.

-Shawitz SE. Dyslexia. New Engl J Med 1998;338: 307.

-Shawitz SE, Shawitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl EW, Shankweiler DP, Liberman AM, Skudlarski P, Fletcher JM, Katz L, Marchione KE, Lacadie C, Gatenby C, Gore JC. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:2636.

-Sherman GF, Galaburda AM, Geschwind N. Cortical anomalies in brains of New Zealand mice: A neuropathologic model of dyslexia?. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:8072.

-Sherman GF, Rosen GD, Lisa VS, Press DM, Galaburda AM. The organization of glial fibers in spontaneus neocortical ectopias of newborn new zaeland mice. Dev Brain Res 1992;67:279.

-Sinclair H. El desarrollo de la escritura: Avances, problemas y perspectivas. En: Nuevas perspectivas sobre los procesos de lectura y escritura. Ferreiro E, Gómez-Palacios M (eds.). México, Siglo XXI. 1982,93.

-Smith SD, Pennington BF, Kimberling WJ, Lubs HA. A genetic analysis of specific reading disability. En: Genetic aspects of speech and language disorders. New York, Academic Press. 1983,169.

-Soechting JF, Tong DC, Flanders M. Frames of reference in sensoriomotor integration: Position sense of the arm and hand. En: Hand and brain. Wing AM, Haggard P, Flanagan JR. San Diego, Academic Press. 1996,151.

-Springer SP, Deutsch G. Cerebro izquierdo, cerebro derecho. GEDISA, Barcelona. 1985.

-Wernicke C. The aphasic symptom-complex. A psychological study on an anatomical basis. En: Neurological classics. Wilkins RH, Brody IA (eds.). New York, Johnson Reprint Co. 1973,141.

-Zeki S. A vision of the brain. London, Blackwell Scientific Publications. 1993.

A P I T U L O

XXII

REGISTROS ELECTROFISIOLOGICOS APLICABLES AL NIÑO CON TRASTORNOS DE APRENDIZAJE

CAPITULO XXII

REGISTROS ELECTROFISIOLOGICOS APLICABLES AL NIÑO CON TRASTORNOS DE APRENDIZAJE

Dr. Adrián Poblano*

Introducción

Los problemas de aprendizaje de la lectoescritura (PALE) son alteraciones funcionales que interfieren en los procesos normales del aprendizaje y limitan el potencial del desarrollo de los procesos de comunicación humana (Vellutino 1987, Poblano y Col. 1994). Estas alteraciones se identifican cada día con mayor frecuencia, ya que se han dado notables avances en su comprensión, sin embargo, aún falta recorrer un camino importante para entender los mecanismos neurofisiológicos alterados en la falla de estas habilidades. El objetivo del presente capítulo es describir técnicas de diagnóstico mensurables, para evaluar el tratamiento y la rehabilitación de los sujetos con PALE.

El aprendizaje de la lectoescritura es un proceso dinámico, en el cual, en los primeros estadios se adopta una estrategia de decodificación logográfica, en esta etapa el orden de la letras es generalmente ignorado y los factores fonológicos tienen un papel secundario, las palabras son reconocidas por algunas características sobresalientes. Posteriormente los niños utilizarán una estrategia alfabética, mediante la conversión grafema-fonema y posteriormente la ortográfica (Poblano 1994). De los hechos anteriores se infiere que existe una gran dificultad, para lograr evidenciar neurofisiológicamente los problemas de aprendizaje, por lo que éstos se han convertido en un verdadero reto para los neurofisiólogos. Este capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva del tema, sino más bien selecciona los estudios que llaman la atención sobre la identificación neurofisiológica de los PALE.

Uno de los principales problemas al estudiar los PALE es la definición operacional de éstos; existen numerosas clasificaciones y la más utilizada es la de la Asociación Americana de Psiquiatría (1980); sin embargo, el problema crucial es definir si el grupo con PALE puede tener o no otras alteraciones neurológicas diferentes del PALE mismo; por este motivo, en esta revisión se hará especial hincapié en señalar el tipo de población de estudio seleccionada para cada investigación.

Bases Neuroanatómicas

Se ha descrito en estudios anatomopatológicos llevados a cabo en pacientes con PALE, que han fallecido sin tener lesión cerebral, que la asimetría en favor de las zonas de la corteza posterior izquierda (lo cual es normal en el 75% de la población) puede estar ausente o incluso favorecer al hemisferio derecho, en el área del plano temporal. En los mismos trabajos se ha podido mostrar neuronas ectópicas en la capa I de la corteza cerebral así como displasias en la organización columnar celular, en siete paciente estudiados sucesivamente, estas anormalidades se localizaban con preferencia en la corteza cerebral izquierda (Galaburda y Col. 1985, Humphreys y Col. 1990). La tomografía por computadora ha mostrado, en un estudio llevado a cabo por Haslam y Col. (1981), la misma falta de asimetría y aun inversión del patrón morfológico de la organización cerebral. Las imágenes por resonancias magnéticas han mostrado idénticas alteraciones en un estudio llevado a cabo por Rumsey y Col. (1986).

Electroencefalografía

En estudios de electroencefalografía (EEG) no existe un acuerdo general, ni perturbación de naturaleza específica del EEG para los PALE. Según Hernández Peniche (1974), los EEG de pacientes con problemas específicos del aprendizaje están bien estructurados para la edad, apareciendo únicamente un mayor porcentaje de ondas lentas parieto-occipitales.

John y Col. (1977) y Ahn y Col. (1980), estudiaron por medio de la neurometría, a sujetos con problema de aprendizaje, computarizando por principios taxonómicos matemáticos el EEG y los potenciales provocados (PP) en reposo, en una muestra de sujetos con PALE de tipo heterogéneo. Estos autores reportaron que la neurometría puede identificar mejor a los sujetos con PALE que las pruebas psicométricas. Sin embargo, su muestra incluyó a sujetos con otras alteraciones neurológicas además del PALE, y estudios posteriores han mostrado por la misma técnica resultados controversiales (Yingling y Col. 1986).

Leisman y Askhenazi (1980) realizaron un análisis espectral del EEG, hallando que los sujetos normales tienen mayores valores de coherencia que los sujetos exclusivamente con dislexia, en derivaciones parieto-occipitales izquierdas. En el mismo trabajo se realizó paralelamente estudios de tomografía craneal computarizada. Las anormalidades de la organización funcional consistieron en la asimetría de las áreas posteriores cerebrales izquierdas (mencionadas anteriormente).

Yingling y Col. (1986) contrastaron pacientes con dislexia pura severa sin problemas neurológicos a un grupo control. El estudio fue realizado en doble ciego, por neurometría a sus pacientes y a los controles. La mayoría de los sujetos fueron calificados como normales. La dislexia pura, por tanto, no se asocia a anormalidades neurométricas específicas.

Fein y Col. (1986) analizaron espectralmente el EEG de disléxicos sin otras manifestaciones neurológicas y controles en condiciones de reposo tanto con los ojos abiertos como cerrados. Utilizaron un diseño de 2 cohortes con repetición del EEG 1-3 años más tarde. No se halló diferencias en la actividad delta o theta en ambos cohortes. La única diferencia significativa encontrada consistió en un decremento en la actividad beta entre 19-24 ciclos por segundo.

Galin y Col. (1988) estudiaron la especialización de la lateralidad cerebral para el lenguaje y tareas de construcción espacial en sujetos con PALE. Los pacientes con dislexia, exclusivamente, mostraron a diferencia de los controles una asimetría dependiente de la especialización de la tarea cognoscitiva.

Rumsey y Col. (1989), investigaron el EEG espectral en reposo ante reconocimiento de palabras y diseños, encontrando que las tareas de palabras y diseños produjeron diferencias antero-posteriores en las bandas alfa y theta. Los sujetos con dislexia pura mostraron mayor actividad tetha fronto-central y menor actividad theta posterior. La explicación sugerida es que los sujetos con dislexia muestran una compensación de un procesamiento menos eficiente de la información.

Posteriormente, Galin y Col. (1992), documentaron un decremento en el poder de las bandas beta y theta en disléxicos puros en relación con sus controles, durante la lectura oral, silente (theta) y tareas de escuchar con atención (beta).

Marosi y Col. (1992), mostraron que la maduración de los patrones de coherencia en un grupo de sujetos con PALE hispano-parlantes, (aparentemente sin otras complicaciones neurológicas), a diferencia de los controles, no reflejaban un aumento de la citada coherencia al aumentar su edad, a excepción de la mostrada por la áreas cerebrales del lado izquierdo.

En resumen, el estudio del EEG convencional en sujetos con PALE muestra controversias y no está justificado si no se piensa además en epilepsia o daño neurológico agregado (Lewis y Freeman 1977); mientras que el análisis espectral del EEG permanece en estudio, los hallazgos encontrados están aún en discusión entre los diferentes grupos de investigadores, sin embargo, una buena parte de los estudios revisados muestran diferencias que involucran las áreas de la corteza cerebral relacionadas con el procesamiento del lenguaje.

Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral

De especial interés son los estudios de mapeo de la actividad eléctrica cerebral (MAEC). En unos trabajos realizados por Duffy y Col. (1980a y 1980b), en los cuales se midió la actividad del EEG y de los potenciales provocados (PP), ante tareas que involucraban selectivamente al hemisferio cerebral izquierdo (por ejemplo, tareas de lectura) o al derecho (por ejemplo, estimulación musical) encontraron alteraciones diseminadas que eran predominantes en el hemisferio cerebral izquierdo y diferencias en zonas centrales de los lóbulos parietales, en las zonas media y posterior del lóbulo temporal. En el lóbulo occipital, así como en una zona frontal correspondiente al área motora suplementaria, en sujetos con dislexia exclusivamente. En estudios posteriores se relacionó, el MAEC con la clasificación de Denckla, especialmente sobre los 3 grupos taxonómicos más frecuentes. El grupo con dificultades para encontrar palabras pero con buena comprensión (anómico), mostraba disfunción frontal; el grupo con dificultad en la comprensión (disfonémico) tenía disfunción parietal; mientras el global mostraba características de ambos grupos (Duffy 1985).

Flynn y Deering (1989) encontraron en el MAEC que los sujetos con dislexia, aparentemente sin otras complicaciones neurológicas, clasificados con déficit espacial-visual mostraron aumento de la actividad theta témporo-parietal izquierda en la lectura, deletreo, reconocimiento de palabras y dibujo.

En trabajos posteriores de Duffy y McAnulty (1990) vieron que las diferencias electrofisiológicas en los grupos anómico, disfonémico o global pueden reflejar mecanismos compensatorios, más que los cambios patológicos en sí.

Ortíz y Col. (1992) realizaron un estudio de MAEC, en sujetos hispano-parlantes con dislexia pura en situaciones de reposo y de discriminación auditiva. No c contraron diferencias en el MAEC reposo; ante las tareas de discriminaci auditiva se halló un aumento de la acti dad alfa en el hemisferio izquierdo y decremento de la actividad beta-2.

En síntesis, los estudios MAEC h venido a confirmar algunas de las obs vaciones realizadas por las técnicas de El computarizado. El estudio de los suje con PALE, ante tareas que exigen ma demanda cerebral de la actividad de p cesamiento lingüístico, se ha relaciona cambios fisiopatológicos en las zonas c se han encontrado afectadas en los es dios neuropatológicos. En el futuro es técnicas habrán de contribuir en el estu clínico de los PALE (Tabla 1). En laboratorio de neurofisiología hem realizado el estudio de algunos pacien con problemas de aprendizaje y most mos un ejemplo en la figura 1. Ma información sobre el tema puede s consultada en los capítulos de neuron tría y deficiencias de la lectura en escola (XXIV) y mapeo cerebral y dislexia (XX

Potenciales Provocados Auditivos

En los PP auditivos del tallo cerebral llamado la atención la diferencia amplitud de la onda V, que muestra mayor del lado izquierdo en disléxicos. los PP de latencia media no se han e contrado diferencias entre controles sujetos hispano parlantes con dislex pura (Poblano y Col. 1991).

Chávez-Ibarra (1974), en los PP co ticales, bajo tareas que implican esc

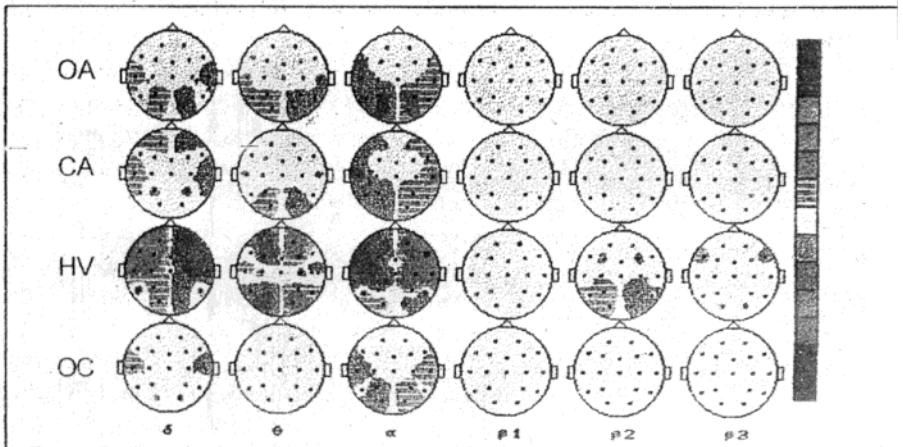


Figura 1. Ejemplo de un registro de Mapeo de la Actividad Eléctrica Cerebral buscando asimetría en el poder relativo del EEG, en un sujeto con dislexia. Las dos filas de arriba se obtuvieron en la condición de ojos abiertos, la tercera fila posterior a la hiperventilación y la cuarta con ojos cerrados. Obsérvese la importante asimetría en zonas fronto-temporales, en las bandas delta theta y alfa, con reducción del poder relativo en el lado izquierdo y aumento en el derecho, si se compara con la escala de colores a la derecha, en la que el amarillo = 0, rojo obscuro + 25 y azul obscuro - 25. Estos hallazgos son típicos en sujetos con dislexia.

Tabla I

TRABAJOS IMPORTANTES SOBRE MAPEO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL.

Autor	Población	C. Selección	Resultados
Duffy y Col. 1980a	8 sujetos disléxicos 10 controles	Estrictos	Mayor actividad alfa bifrontal, en l. temporales especialmente izquierdo, zona posterior del lóbulo parietal y en el lóbulo occipital.
Flynn y Deering 1989	21 disléxicos 6 controles	No especificados	Aumento de la actividad theta temporo-parietal izquierda en la lectura.
Duffy y McAnulty 1990	30 disléxicos	Estrictos	El grupo anómico mostró diferencias en frontal y occipital. El grupo disfonémico en zona parieto-central, el global es la sumación de ambos.
Ortiz y Col. 1992	14 disléxicos 15 controles	Estrictos	Aumento de alfa durante tareas de discriminación auditiva, un decremento de beta-2 en el cuadrante posterior izquierdo las mismas tareas.

char palabras y escribirlas, mostró que las ondas N3, P4 y ocasionalmente N4 tenían una morfología atípica en sujetos hispanoparlantes con dislexia, probablemente sin otras complicaciones neurológicas. Otro investigador (Cohen 1980), encontró en sujetos con dislexia que las ondas N1 y P2 tenían retardo en sus latencias.

Recopilando estos resultados, se han encontrado pocos datos que puedan ser trasladados a la clínica, por lo cual estas técnicas tardarán mayor tiempo para ser de utilidad en la evaluación de sujetos con PALE.

Potenciales Provocados Visuales

Hay evidencias que apuntan hacia perturbaciones en el procesamiento de la información visual. En los PP visuales Sobotka y May (1977), encontraron que los sujetos con dislexia tienen una asimetría de la amplitud en favor del lado derecho durante tareas que demandan atención.

Se ha reportado que N100 y P200 muestran latencias mayores en sujetos con PALE, principalmente en las regiones de la corteza cerebral de zonas occipitales (Cohen 1980). En otro estudio llevado a cabo por Livingstone y Col. (1991), con PP visuales de bajo y de alto contraste, hubo alteraciones a la estimulación rápida, lo cual sugiere disfunción de la división magnocelular de la vía visual, ya que es la que procesa la información rápida y de bajo contraste.

Las evidencias aportadas por los PP visuales son aún de escaso valor diagnóstico, por lo que falta mayor trabajo de investigación para conocer el posible papel de esta técnica y sus posibles utilidades en la valoración de los sujetos con PALE.

Potenciales Relacionados a Eventos Cognoscitivos

En un trabajo que valoró la variación negativa contingente, el voltaje de ésta se encontró disminuido en un 50%, en la derivación del vértex, sugiriendo disfunción del proceso de atención (Cohen 1980).

Evaluando el uso del piracetam; fármaco utilizado en el tratamiento de los PALE, fue estudiado un grupo de sujetos mediante potenciales relacionándolos a eventos cognoscitivos (PREC), Conners y Col. (1984), encontraron que la amplitud de la onda P4 mostraba menor amplitud en la derivación del vértex, en sujetos con PALE; también se halló retardo en la latencia de las ondas 1 y 2; las ondas 2 y 4 mostraron cambios relacionados con la administración del fármaco en las derivaciones parietales.

Los PREC han mostrado que los componentes P3 y Pc son más pequeños ante la lectura de símbolos, que a material escrito y la onda P3 tenía una latencia alargada. Ante tres tareas de lectura (alfabética, no-alfabética y de decisión léxica) los sujetos con dislexia muestran cambios idénticos al estudio anterior en relación a la onda P3 y un alargamiento de la onda N2; lo cual sugiere que los sujetos con alteraciones en el aprendizaje requieren de más tiempo para procesar la información (Holcomb y Col. 1985).

Landwehrmeyer y Col. (1990), documentaron cambios en la distribución de la actividad cortical, hallados en los PREC en forma de una mayor negatividad en el hemisferio cerebral derecho durante tareas lingüísticas, lo cual se acentúa ante la lectura, detección de errores ortográficos y antónimos; se presume que los PALE muestran los cambios en la distribución de la lateralidad de la actividad cortical durante el procesamiento del lenguaje.

La amplitud y la latencia de la resolución de la variación negativa contingente, conocida como la variación negativa postimperativa, mostró aumento de la latencia y disminución de la amplitud en la zona parietal izquierda en disléxicos (Chayo-Dichy y Col. 1990).

Taylor y Keenan (1990) hallaron que los componentes N2 y P3 de los PREC tenían latencias retardadas en sujetos con PALE. La onda P3 ostentaba una amplitud menor, era ancha y tendía a ser plana ante tareas de discriminación no-alfabética, alfabética y de decisión léxica.

De este panorama se desprende que las aproximaciones de estudio a los PALE, por PREC, son una área que probablemente puede aportar nuevos conocimientos para el estudio clínico, ya que los resultados revisados son extremadamente interesantes y de potencial utilidad clínica futura (Tabla 2). En el laboratorio de neurofisiología se han realizado estudios de algunos pacientes con problemas de aprendizaje y se muestran con un ejemplo en la figura 2. Mayor información sobre el tema puede ser consultada en el capítulo de este libro titulado Potenciales Tardíos y Funciones Cognoscitivas (XVII).

Electrooculografía

El registro de los movimientos oculares se hace atrayente cuando se exploran electrofisiológicamente en los PALE. Para su registro se pueden emplear los elec-

tronistagmógrafos convencionales; el diagrama de la instrumentación utilizada se muestra en la figura 3. La metodología de estudio varía según los diferentes protocolos de estudio. En un reporte de los años 70's se señaló que los sujetos con problemas de aprendizaje de naturaleza heterogénea, tenían movimientos sacádicos anormales en la electronistagmografía (ENG) durante las pruebas de rastreo (Bogacz y Col. 1974).

Se ha encontrado que los sujetos con dislexia (aunque los criterios de inclusión del grupo estudiado no se reportan en este trabajo) ostentan más frecuentemente movimientos oculares regresivos y erráticos en la lectura, que pueden tener movimientos sacádicos irregulares dismétricos durante movimientos de seguimiento de objetos en movimiento y en el nistagmo optocinético (Jerabek y Krejkova 1991).

También ha sido posible observar diferencias de los movimientos oculares durante fijaciones secuenciales de dígitos (Pavlidis 1985) y retardo en los tiempos de reacción sacádica (Fisher y Weber 1990, Fisher y Cols. 1993). Sin embargo, hay pocos estudios sobre el registro de movimientos oculares en sujetos con PALE, que se hayan centrado en el proceso mismo de la lectura. Romero y Col. (1982) estudiaron un grupo de sujetos hispano hablantes con dislexia, ante la lectura de dos palabras, efectuando el registro de la lectura de palabra por palabra, encontrando que hay un incremento en la duración del tiempo de barrido, latencias intersacádicas prolongadas, dismetría sacádica e incremento en el número de sacadas. Recientemente Poblano y Col. (Arch. Med. Res. 1996 en prensa) han estudiado un grupo de sujetos con PALE, comparándolo con un grupo control. El objetivo era relacionar los posibles mecanismos alterados en la decodificación de la lectura de textos, los resultados fueron compatibles con un probable uso de mecanismos de decodificación alfabética deficiente en el grupo de PALE.

Retomando los trabajos anteriores puede resumirse el registro de los movimientos oculares. Es un área que puede ser considerada al igual que el MAEC y PREC una de las mas prometedoras como posible herramienta clínica futura en el estudio de sujetos con problemas

Tabla 2

TRABAJOS IMPORTANTES SOBRE POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS COGNOSCITIVOS.

Autor	Población	C. Selección	Resultados
Conners y Col. 1984	20 disléxicos	No especificados	P4 con menor amplitud en vértex ondas 1 y 2; las ondas, mostraron cambios relacionados con la farmacoterapia en zonas parietales.
Holcomb y Col. 1985	24 disléxicos 45 TDA-H 12 controles	Estrictos	P3 y Pc son más pequeñas ante la lectura de símbolos, P3 y N2 con latencia alargada.
Landwehr-Meyer y Col. 1990	6 disléxicos 10 controles	Estrictos	Mayor negatividad en el hemisferio cerebral derecho durante tareas lingüísticas.
Chayo-Dichy	9 disléxicos 9 controles	No especificados	Variación negativa post-imperativa aumento de la latencia y disminuye la amplitud en zonas parie-tales izquierdas.
Taylor y Keenan 1990	21 disléxicos 31 controles	Estrictos	N2 y P3 retardadas, P3 de amplitud menor en tareas discriminativas no alfabéticas.

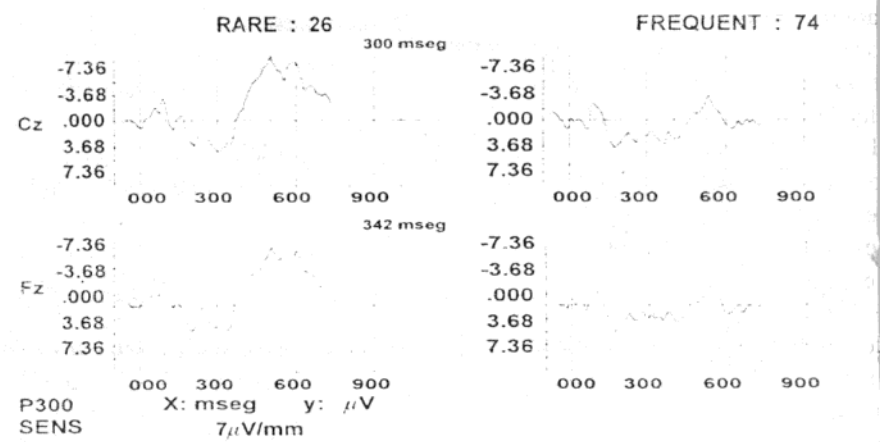


Figura 2. Ejemplo de un registro de Potenciales Relacionados a Eventos Cognoscitivos, obtenidos por la presentación de un estímulo auditivo raro (paneles de la izquierda) y de uno frecuente (paneles de la derecha), en las derivaciones Cz y Fz. Se observa la producción de P300 como una deflexión de alrededor de 3.5 microvolts con un retardo en su latencia en la derivación Fz, este es un hallazgo típico encontrado en sujetos con problema de lecto-escritura; el estímulo frecuente sólo produce potenciales auditivos de latencia tardía (paneles de la derecha).

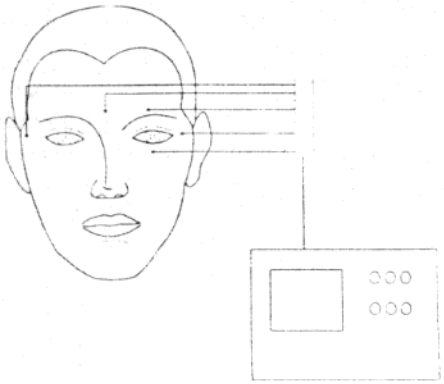


Figura 3. Diagrama de la instrumentación utilizada para el registro de los movimientos oculares durante la lectura. Los electrodos se colocan en los cantos externos de los ojos, otro en la región frontal, uno sobre la región ciliar y un último bajo el párpado inferior (indicado por cada cruz). Los electrodos se envían a un preamplificador y hacia el equipo de electrosnistagmografía (abajo a la derecha).

tudian activamente durante el proceso ismo de lectura (Tabla 3). Se presentan gunos registros representativos toma- s en nuestro laboratorio en la figura 4.

Comentarios y Conclusiones

Se ha revisado una muestra arbitraria la literatura neurofisiológica propia y otros laboratorios utilizada en la eva- ación de los sujetos con PALE. Se han ncontrado alteraciones neuropatoló- cas sutiles en un pequeño grupo de cientes con dislexia. Los estudios urofisiológicos revisados parecen rroborar, la topografía anatómica y ncional de las lesiones y comienzan a r evidencias de su posible utilidad inica. Los estudios neurofisiológicos e merecen una atención especial dado s interesantes hallazgos mostrados, n en particular el MAEC, los PREC y la lectrooculografía. Es posible inferir que el futuro estas técnicas pasen a formar arte de la batería de estudio clínico, así omo de la monitorización del proceso habilitatorio de los sujetos con pro- lemas de aprendizaje. Mientras que en MAEC se estudiaría la distribución pográfica de la actividad eléctrica erebral, los PREC revisarían los pro- sos de atención, decisión léxica y tección de errores en la lectura, y la lectro-oculografía mostraría el registro e los movimientos oculares de los pa- ientes, haciendo una evaluación cuan- itativa del proceso de lectura, con pro- bables implicaciones diagnósticas y de nonitorización de la terapia. El uso de stas tres técnicas combinadas, daría nedidas objetivas en la evaluación de rocesos fisiológicos alterados en los acientes con PALE. El principal in- coveniente de esta batería de evaluación neurofisiológica, es el alto costo de los instrumentos de exploración y su esca- sa disponibilidad. Sin embargo, en ins- tituciones de tercer nivel de atención en las cuales estos recursos ya existen, es factible utilizarlos en forma rutinaria de manera combinada para obtener una evaluación objetiva de la neurofi- siopatología de los problemas de aprendizaje.

Tabla 3

TRABAJOS IMPORTANTES SOBRE ELECTRO - OCULOGRAFIA

Autor	Población	C. Selección	Resultados
Bogacz	45 disléxicos 24 controles	Blandos	Movimientos sacádicos anormales en pruebas de rastreo de ENG.
Romero y Col. 1972	21 disléxicos 10 controles	Estrictos	Incremento del tiempo de barrido de las latencias intersacádicas, del número de sacadas y dismetría sacádica.
Pavlidis 1985	13 disléxicos 10 controles	Estrictos	Incremento en la cantidad de movimientos regresivos.
Fisher y Weber 1990	20 disléxicos 32 controles		Retardo en el tiempo de reacción sacádica.
Jerabek y Krejkova 1991	52 disléxicos 50 controles	No especificados	Movimientos oculares regresivos erráticos en la lectura, sacadas dismétricas en el seguimiento y en el optocinético.
Poblano y Col. 1995	12 PALE 10 disléxicos 10 controles	Estrictos	Incremento en el número de sacádas y en el tiempo de lectura de un texto.

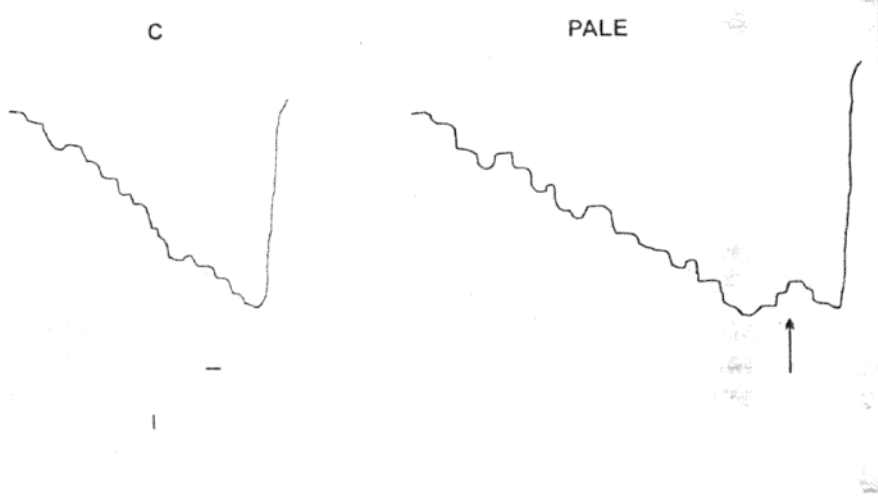


Figura 4. Ejemplo de un registro de oculografía durante la lectura de un texto, en un sujeto control y de un sujeto con PALE, cada deflexión representa un movimiento ocular sacádico y cada meseta una fijación ocular; las barras de calibración en la parte inferior, horizontal = 1 seg, vertical = 16°; al comparar ambos trazos se hace evidente la mayor cantidad de tiempo y de movimientos oculares que intervienen en los sujetos con PALE, además se observa un movimiento regresivo señalado con una flecha, estos hallazgos son típicos de sujetos con problemas de la lectoescritura.

REFERENCIAS

1. **Ahn, H., Prichep, L., John, E.R., Baird. H., Trepetin, M., Kaye, H.** *Developmental equations reflect brain dysfunction.*, Science, 210: 1259-1262, 1980.

2. **Asociación Americana de Psiquiatría.** *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* DSM-III, 3a edición. Washington. 1980.

3. **Bogacz, J., Mendilaharsu, C., de Mendilaharsu, A.** *Electro-oculographic abnormalities during pursuit movements in developmental dyslexia.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 36: 651-656, 1974.

4. **Chávez-Ibarra, G.** *Potenciales corticales auditivos en el diagnóstico de dislexia.* Memorias del II Congreso Hispanoamericano de Dificultades en el Aprendizaje de la Lectura y Escritura. Dir Gral Ed Esp SEP. México: 467-475, 1974.

5. **Chayo-Dichy, R., Meneses, S., Ostrosky-Solís, F., Harmony, T., Guevara, M.A.** *Los potenciales relacionados con los eventos: CNV y PINV en sujetos normales y disléxicos.* Salud Mental, 13: 19-25, 1990.

6. **Cohen, J.** *Cerebral evoked responses in dyslexic children.* Prog. Brain Res., 54: 502-506, 1980.

7. **Conners, K.C., Blouin, A.G., Winglee, M., Lougee, L., O'Donnell, D., Smith A.** *Piracetam and event related potentials in dyslexic children.* Psychopharmacol. Bull., 20: 667-673, 1984.

8. **Duffy, F.H., Denckla, M.B., Bartels, P.H., Sandini, G.** *Dyslexia: regional differences in brain electric activity by topographic mapping.* Ann. Neurol., 7: 412-420, 1980a.

9. **Duffy, F.H., Denckla, M.B., Bartels, P.H., Sandini, G., Kiessling, L.S.** *Dyslexia: Automated diagnosis by computarized classification of brain electric activity.* Ann. Neurol., 7: 421-428, 1980b.

10. **Duffy, FH.** *The BEAM method for neurophysiological diagnosis.* Ann N.Y. Acad Sci., 457: 19-34, 1985.

11. **Duffy, FH., Mc Anulty, G.** *Neurophysiological heterogenety and the definition of dyslexia: Preliminary evidence for plasticity.* Neuropsychologia, 28: 555-572, 1990.

12. **Fein, G., Galin, D., Yingling, C.D., Johnstone, J., Davenport, L., Herron, J.** *EEG spectra in dyslexic and control boys during resting conditions.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 63: 87-97, 1986.

13. **Fisher, B., Weber, H.** *Saccadic reaction times of dyslexic and age matched normal subjets.* Perception, 19: 805-818, 1990.

14. **Fisher, B., Biscaldi, M., Otto, P.** *Saccadic eye movements of dyslexic adult subjets.* Neuropsychologia, 31: 887-906, 1993.

15. **Flynn, J.M., Deering, W.M.** *Topographic mapping and evaluation of dyslexic children.* Psychiatr. Res., 29: 407-408, 1989.

16. **Galaburda, A.M., Sherman, G.F., Rosen, G.D., Aboitiz, F., Geschwind, N.** *Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies.* Ann. Neurol., 18: 222-233, 1985.

17. **Galin, D., Herron, J., Johnstone, J., Fein, G., Yingling, C.** *EEG alpha asymmetry in dyslexic during speaking and block desing task.* Brain Lang., 35: 241-253, 1988.

18. **Galin, D., Raz, J., Fein, G., Johnstone, J., Herron, J., Yingling, C.** *EEG spectra in dyslexic and normal readers during oral and silent reading.* Electronceph. Clin. Neurophysiol., 82: 87-101, 1992.

19. **Haslam, R.H.A., Dalby, J.T., John, R.D., Rademaker, A.W.** *Cerebral asymmetry in developmental dyslexia.* Arch. Neurol., 38: 679-682, 1981.

20. **Hernández-Peniche, J.** *Hallazgos electroencefalográficos de los problemas de aprendizaje.* Memorias del II Congreso Hispanoamericano de Dificultades en el Aprendizaje de la Lectura y Escritura. Dir Gral Ed Esp SEP. México: 450-455, 1974.

21. **Holcomb, P.J., Ackerman, P.T., Dykman, R.A.** *Cognitive event related brain potentials in children with attention and reading deficits.* Psychophysiology, 22: 656-667, 1985.

22. **Humphreys, P., Kaufmann, W.E., Galaburda, A.M.** *Developmental dyslexia in women: Neuropathological findings in three patients.* Ann. Neurol., 28: 727-738, 1990.

23. **Jerabek, J., Krejcova, H.** *Oculomotor and vestibular findings in developmental dyslexia.* Acta Otolaryngol. (stockh) suppl., 481: 513-514, 1991.

24. **John, E.R., Karmel, B.Z., Corning, W.C., Easton, P., Brown, D., Ahn, H., John, M., Harmony, T., Prichep, L., Toro, A., Gerson, I., Barlett, F., Thatcher, R., Kaye, H., Valdés, P., Schwartz, E.** *Neurometrics.* Science, 196: 1393-1410, 1977.

25. **Landwehrmeyer, B., Gerling, J., Wallesch, C.W.** *Pattern of task related slow brain potentials in dyslexia.* Arch. Neurol., 47: 791-797, 1990.

26. **Leisman, G., Azhkenazi, M.** *Aetiological factors in dyslexia. IV. Cerebral hemispheres are functionally equivalent.* Neuroscience, 11: 157-165, 1980.

27. **Lewis, D.V., Freeman, J.M.** *The electroencephalogram in pediatric practice: Its use and abuse.* Pediatrics, 50: 324-330, 1977.

28. **Livingstone, M.S., Rosen, G.D., Drislane, F.W., Galaburda, A.M.** *Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 88: 7943-7947, 1991.

29. **Marosi, E., Harmony, T., Sánchez, L., Becker, J., Bernal, J., Reyes, A., Díaz de León, A.E., Rodríguez, M., Fernández, T.** *Maturation of the coherence of the EEG activity in normal and learning disabled children.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 83: 350-357, 1992.

30. **Ortiz, T., Expósito, F.J., Miguel, F., Martin-Loeches, M., Rubia, F.J.** *Brain mapping in dysphonemic dyslexia: In resting and phonemic discrimination conditions.* Brain Lang., 42: 270-285, 1992.

31. **Pavlidis, G.T.** *Eye movements differences between dyslexics, normal, and retarded readers while sequentially fixating digits.* Am. J. Optom. Physiol. Opt., 62: 820-832, 1985.

32. **Poblano, A., Druet, N., Peñaloza, Y., Jiménez, R.** *Potenciales provocados auditivamente del tallo cerebral y de latencia media en disléxicos y controles.* Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 48: 434-439, 1991.

33. **Poblano, A., Druet, N., Kauffman-Jansen, B., Huipe-Valencia, H.** *Problemas de aprendizaje y atención en el niño.* En: Medicina de la comunicacion humana. Hernández Orozco F, Peñaloza López Y, Arroyo y Castelazo JA (eds.). Instituto Nacional de la Comunicación Humana-SSA, México. 1994.

34. **Poblano, A., Córdova de Caballero, S., Castillo, I., Cortés, V.** *Electrooculographic recordings reveal reading deficiencies on learning disabled children.* Arch Med Res *(en prensa)* 1996.

35. **Romero, R., Estañol, B., Lee-Kim, M., Romero, O., Martínez, A.** *Analysis of sequential saccadic eye movements during the act of reading: Comparison between normal and dyslexic children.* Arch. Invest. Med. (Mex.), 13: 185-189, 1982.

36. **Rumsey, J.M., Dorwart, R., Vermess, M., Denckla, M.B., Kruesi, M.J.P., Rapoport, J.** *Magnetic resonance imaging of brain anatomy in severe developmental dyslexia.* Arch. Neurol., 43: 1045-1046, 1986.

37. **Rumsey, J.M., Coppola, R., Denckla, M.B., Hamburger, S.D., Kruesi, M.J.P.** *EEG spectra in severely dyslexic men: Rest and word and design recognition.* Electroenceph. clin. Neurophysiol., 73: 30-40, 1989.

38. **Sobotka, K.R., May, J.G.** *Visual evoked potentials and reaction time in normal and dyslexic children.* Psychophysiology, 14: 18-24, 1977.

39. **Taylor, M.J., Keenan, N.K.** *Event-related potentials to visual and language stimuli in normal and dyslexic children.* Psychophysiology, 27: 318-327, 1990.

40. **Vellutino, F.R.** *Dyslexia.* Sci. Am., 256 (3): 20-27, 1987.

41. **Yingling, C.D., Galing, D., Fein, G., Peltzman, D., Davenport, L.** *Neurometrics does not detect «pure» dyslexics.* Electroenceph. clin. Neurophysiol., 63: 426-430, 1986.

DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY, *23*(3), 375–384
Copyright © 2003, Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Salivary Testosterone and EEG Spectra of 9- to 11-Year-Old Male Children

Adrián Poblano
National Center for Rehabilitation
Metropolitan University at Iztapalapa, México City, Mexico

Stephen J. Rothenberg
National Institute of Public Health, Cuernavaca, Morelos, México
Charles R. Drew University of Medicine and Science, Los Angeles, California

María Eugenia Fonseca
National Medical Center, IMSS, México City, Mexico

Maria Luisa Cruz
Metropolitan University at Iztapalapa, México City, Mexico

Teodoro Flores
National Center for Rehabilitation, México City, Mexico

Irma Zarco
National University of Mexico, Mexico City, Mexico

Although most investigators agree that there are electroencephalogram (EEG) changes with chronological age around puberty, no one has remarked on why this is so. As the increase in testosterone at the end of prepubertal childhood is a biomarker for the onset of a period of accelerated growth and development, we searched for an association between testosterone level and the spectral power and topography of EEG. We tested 60 children between 9- and 11-years-old, each demonstrating normal neurological

Requests for reprints should be sent to Stephen J. Rothenberg, Department Anesthesiology, Drew University of Medicine and Science, 1621 East 120th Street, Los Angeles, CA 90059. E-mail: drlead@prodigy.net

examination and Wechsler intelligence scale over 90. Salivary testosterone was measured using immunoenzymatic chemiluminescent assay. Children were divided into 3 groups according to measured testosterone level. EEG was processed with a Fast Fourier Transform; average of relative power spectral analyses were calculated and data divided into delta, theta, alpha, and beta bands. The principal finding was the highly significant interaction between EEG band and testosterone group, $F(6, 171) = 4.54$, Huynh-Feldt $\varepsilon = 0.853$, $p = .001$. Delta relative power decreased significantly and Alpha relative power increased significantly in the 2 groups with higher salivary testosterone concentration when compared to the lowest testosterone group. This work suggests that increased testosterone in prepubertal children can predict some of the same EEG changes that are usually associated with increased chronological age.

Electroencephalogram (EEG) change with age has been long studied by techniques of computer-assisted EEG interpretation. In a pioneer cross-sectional study performed with children from Sweden of 1 to 15 years of age, Matousek and Petersen (1973) measured and compared EEG in yearly increments. They studied the mean and standard deviation of the EEG absolute power in delta, theta, alpha, and beta bands in bilateral frontotemporal, temporal, central, and parieto-occipital derivations. Their results indicated that delta and theta activity were dominant until the age of 4 years, and then decreased with age while alpha and beta activity increased throughout childhood. Matthis, Scheffner, Benninger, Lipinski, and Stolzis (1980) studied relative EEG power in theta, alpha 1 and alpha 2 bands in central and occipital derivations in children from 4- to 11-years-old. They found, in agreement with the Swedish researchers, that slow wave activity was replaced by faster frequencies with increased age, and that EEG in girls matured slower than in boys. John, Ahn, Prichep, Trepetin, and Kaye (1980) quantified changes in relative power in 6- to 16-year-old children, accounting for the frequency composition of the EEG as a function of age. Their results are in good agreement with the results of the quoted investigators. Gasser, Jennen-Steinmetz, Sroka, Verleger, and Möcks (1988) and Gasser, Verieger, Bächer, and Sroka (1988) found that relative delta, theta, and alpha 1 activity decreased and higher frequencies increased with age. A replacement of theta by alpha 2 activity was found up to the age of 14. Recently Clarke, Barry, McCarthy, and Selikowitz (2001) found decreased absolute and relative delta activity, decreased relative delta and theta activity, and increased relative alpha and beta activity with increasing age. Review of these works shows good agreement among all studies, revealing that delta and theta activities decrease with age until 4 years, while alpha and beta bands increase from 4 years and up in parieto-occipital regions during rest conditions using both absolute and relative power of the EEG.

Fein, Galin, Yingling, Johnstone, and Nelson (1984) studied absolute and relative power of delta, theta, alpha, and beta bands using central derivations in a longitudinal paradigm of children from 9 to 13 years of age. They found higher among individuals variability in change of relative delta activity compared to other bands over

1- to 3-year periods. Benninger, Matthis, and Scheffner (1984) also used a longitudinal design to examine changes in relative alpha and theta with children's age. The data presented in boys in the range of age from 8 to 12 years show a continual decrease in relative theta power with age and little individual difference in the time course. Relative power in the alpha bands, in contrast, though generally increasing with age, was notable for marked changes in the slope of the power-age curve in various individuals. In several individuals the change in relative alpha power with age went from positive to negative or vice versa. Together these two prospective EEG studies suggest that, in the period preceding the onset of puberty, there are large individual differences in the developmental course of delta and alpha power.

The onset of puberty is marked by substantial hormonal changes that not only precede and cause the development of secondary sexual characteristics, but also are associated with and likely cause changes in brain organization (Grumbach & Styne, 1994). Childhood is not a quiescent period of testicular development (Chemes, 2001). The age at onset of puberty varies with each child. Changes in production of sexual hormones often precede the development of obvious secondary sexual characteristics. Effects of hormones on sexual development are a complex and well-described event (Grumbach & Styne, 1994). Appearance of increased testosterone marks the onset of accelerated physical growth and precedes the development of secondary sexual characteristics in pubertal and adolescent male children (Grumbach & Styne, 1994).

If the increase in testosterone over the relatively low levels seen during most of prepubertal childhood is a biomarker for the onset of a period of accelerated growth and development, we should see an association between testosterone level and the spectral power and topography of EEG. Thus, the main objective of this article was to study the association of salivary testosterone concentration with EEG spectral frequency bands and scalp regions in male prepubertal school children and compare any observed patterns to previously noted age-related changes.

MATERIAL AND METHODS

Participants

We tested 60 children from Mexico City, from private or government schools, with the following characteristics: age between 9- and 11-years-old, each participant demonstrating normal neurological examination (Touwen, 1986), with better than 20/30 Snellen acuity, normal pure-tone audiometry, adequate familial environment, middle socioeconomic status, and Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised in Mexico (WISC–RM Full Scale) over 90. Sixty participants demonstrated no attention deficit disorder, epilepsy, mental retardation,

cerebral palsy, psychiatric disorder or other neurological signs, nor congenital malformations (such as fragile X syndrome) or phoniatric alterations (such as stuttering). Of the total group, 30 children were 2 or more years retarded in reading skills, but neither their EEG results nor testosterone concentrations were significantly different from the others and all 60 children were treated as a single group. All children studied were male and all but 1 were right-handed. The average age was 113.38 (*SD* = 7.04, range = 97–134) months with mean verbal IQ of 103.12 (*SD* = 8.05, range = 90–125). Performance IQ was 109.27 (*SD* = 9.11, range = 89–132) and Full Scale WISC–RM IQ average was 107.25 (*SD* = 7.72, range = 92–125). The Institutional Review Board of the Institute for Communication Disorders in Mexico City approved the protocol and informed consent and signed forms were obtained from parents and children.

Testosterone

Testosterone was measured with a noninvasive technique, utilizing saliva. Samples were collected during EEG preparation into clean assay tubes, between 0900 and 1200 hr to control for diurnal variation (Dabbs & de la Rue, 1990). Tubes were refrigerated at –20°C until assayed.

A sample volume of 1 ml saliva was used. Testosterone concentration in saliva was estimated using immunoenzymatic chemiluminescent assay (Immulite DPC, Los Angeles, CA). A solid-phase total testosterone, ligand-labeled, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay coated with a polyclonal rabbit antibody specific for testosterone was performed. The patient sample and ligand-labeled testosterone were incubated for 30 min at 37°C with intermittent agitation; unbound material was removed by a centrifugation wash. Alkaline phosphatase-labeled antiligand was added and incubated for another 30-min cycle. The unbound enzyme conjugate was removed by a centrifugal wash. Substrate was then added and incubated for a further 10 min. The chemiluminescent broken substrate resulted in sustained emission of light that was measured by the luminometer, yielding the concentration of testosterone in the sample. Accuracy of the equipment measurement was assured by weekly calibration of the apparatus.

EEG Spectra

The EEG was recorded on a Nicolet EEG1A97 electroencephalograph. Simultaneous 18-channel EEG records were made in a semi-dark, silent room and with subjects awake in a sitting position, with the head supported by the back of a comfortable chair. All EEGs were made on children without pharmacological treatment or sedation. Gold cup skin electrodes filled with electrode cream were applied according to the 10-20 system (Jaspers, 1958). The sites were cleaned using

a cotton swab and alcohol. All impedances were below 10 kΩ. EEG was recorded from Fp1, F3, C3, P3, O1, Fp2, F4, C4, P4, O2, F7, T3, T5, F8, T4, T6, Fz, and Cz sites. The recording time constant was 0.3 sec, band pass filters between 0.25–30 Hz. One minute and thirty seconds of EEG were recorded during eyes closed at rest condition, as recommended by International Federation of Clinical Neurophysiology guidelines (Nuwer et al., 1994). Standard paper recording was obtained. Fifteen EEG epochs free of muscular, eye, and body movement, and respiratory and electrocardiogram artifacts of 4-sec duration were sampled in digital form on PC computer and stored on disk with the Brainlab (Nicolet, Madison, WI) program. Sampling frequency was 256 Hz. EEG was then processed with an FFT; average of relative power spectral analyses were calculated. Relative power of delta, theta, alpha, and beta bands was calculated by averaging FFT results from the 15 artifact-free data epochs in each band for each electrode.

Data Analyses

The mean relative power of delta (0.1–4 Hz), theta (4.1–8 Hz), alpha (8.1–12 Hz), and beta (12.1–24 Hz), at four locations, frontal (average from F3, F4, C3, C4, F7, and F8), posterior (average from P3, P4, O1, and O2), temporal (average from T3, T4, T5, and T6), and central (average from Fz and Cz) were calculated. As 31 of the 60 participants had testosterone concentrations at or below the 2 pg/dl detection limit we divided the sample into three groups. The first group (Baseline) contained participants with salivary testosterone levels at or below the detection limit of 2.0 pg/ml, the Low Group (n = 15) had values from 3.0 to 10.0 pg/ml, and the Mid Group (n = 14) from 11.0 to 76.7 pg/ml. These values compare favorably with mean salivary testosterone concentrations (10.8 pg/ml, range 0.5 to 48.6) measured in male children around 9 years of age (Kirkpatrick, Campbell, Wharry, & Robinson, 1993) and are an order of magnitude lower than mean concentrations (112.0 pg/ml, SD = 3.6) of late adolescent, young adult college males measured at 10:00 a.m. (Dabbs & de la Rue, 1990).

In subsequent testing we used the Baseline testosterone concentration group as the control group as they uniformly had testosterone levels at or below the detection limit. We used one-way analysis of variance (ANOVA) with Sidak probability adjustment corrected for multiple comparisons to determine differences in age and IQ among the three testosterone groups. We used an ANOVA for repeated measures, testing for the effect of electrode location (4 levels, repeated measure), EEG band (4 levels, repeated measure), testosterone grouping (3 levels), and age (3 levels). We corrected for failure to meet sphericity assumptions with Huynh-Feldt epsilon (H-F ε) degrees of freedom adjustment. We used Sidak probability adjustment for multiple comparisons where indicated. We performed an alternate analysis of covariance (ANCOVA) using age in months as a continuous covariate (not reported) with no change in significant results. All analyses

met normality, equality of error variance, and equality of covariance matrix assumptions.

RESULTS

We found no significant differences among testosterone groups in either age or IQ (Table 1). We found a significant EEG band main effect within individuals, $F(3, 171) = 148.50$, H-F $\varepsilon = 0.761$, $p < .0005$. Overall EEG relative power was highest in the delta band and progressively lower in theta, alpha, and beta bands, in accord with the previous literature. We found a significant interaction between EEG band by region, $F(9, 513) = 116.87$, H-F $\varepsilon = 0.444$, $p < .0005$, also expected from previous work describing the topographic distribution of different EEG bands across the scalp (Table 2).

The principal finding was the highly significant interaction between EEG band and testosterone group, $F(6, 171) = 4.54$, H-F $\varepsilon = 0.761$, $p = .001$. Post hoc testing showed that Low and Mid testosterone groups had lower delta relative power ($p = .015$ and $p = .002$) and higher alpha relative power ($p = .05$ and $p = .025$) than the Baseline testosterone group (see Figure 1). In the ANCOVA model (age

TABLE 1
Clinical Characteristics of the Testosterone Groups

		Low Group[b]		*Mid Group*[c]	
	Baseline[a]	*M*	*SD*	*M*	*SD*
Age	112.9	110.5	0.60	117.5	0.11
Verbal IQ	103.2	100.3	0.69	105.4	0.82
Performance IQ	116.0	105.8	0.24	108.2	0.84

Note. Values of p are comparisons to the baseline group in parentheses and in all cases were not significant.
[a]$n = 31$. [b]$n = 15$. [c]$n = 14$.

TABLE 2
Percent Relative Power of EEG Band by Region[a]

	Frontal		*Posterior*		*Temporal*		*Midline*	
	M	*SD*	*M*	*SD*	*M*	*SD*	*M*	*SD*
Delta	52.9	8.2	36.2	9.9	42.3	8.6	47.3	8.8
Theta	23.3	6.0	24.8	8.1	25.1	7.9	28.8	7.0
Alpha	15.9	6.3	33.0	12.5	21.4	8.8	16.9	6.4
Beta	7.9	3.3	6.0	2.4	11.1	5.8	6.9	2.9

Note. Some columns do not add to 100 due to rounding error.
[a]$n = 60$.

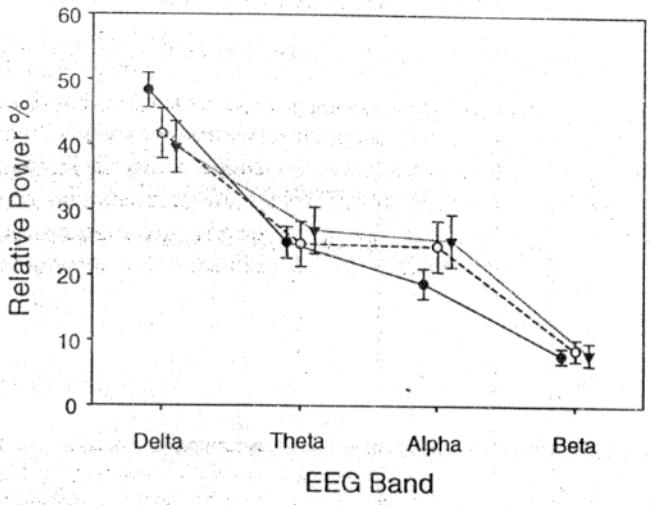


FIGURE 1. Relative EEG power in delta, theta, alpha, and beta as a function of testosterone level group: baseline testosterone group (filled circle), low testosterone group (open circle), mid testosterone group (filled triangle). Symbols are placed at group means, error bars represent 95% confidence intervals. Note significant differences in delta and alpha bands of the two higher testosterone groups from the baseline testosterone group.

as continuous) and in the ANOVA model (age as a three level [tertile] age factor), neither of the age by EEG band interactions were significant, $F(3, 168) = 0.24$, H-F $\varepsilon = 0.776$, $p = .82$ and, $F(6, 153) = 0.61$, H-F $\varepsilon = 0.853$, $p = .70$. The testosterone group remained significant ($p = .001$) in both models. There were no significant interactions of testosterone group with region in any model.

DISCUSSION

The new finding from this work was that the presence of increased testosterone was associated with EEG spectral power pattern in male children from 9 to 11 years of age. The decreased delta relative power and increased alpha relative power were commensurate with the literature describing EEG spectral power changes with advancing development. To our knowledge this is the first study to report testosterone as a factor in the EEG spectral characteristics of children.

Experimental studies provide evidence that hormones affect neuronal size, survival and outgrowth, synapse number and organization, dendritic branching, nuclear volume, cortical thickness, and neurotransmitter systems. Androgens enter the cells of the target tissues and bind to specific receptors in the cytoplasm, where their effects are to increase RNA and protein synthesis. It is not known whether the effect of testosterone is to alter the electrical activity of neurons, producing

changes in synthesis, secretion, or uptake of neurotransmitters or changes in their connections (McDonnell et al., 1993). Changes that occur as result of high or low levels of sex hormones present early in development are considered to be organizational, as they are associated with permanent changes in the wiring and sensitivity of the brain (Berembaum, 1998). Behavior may be affected directly through changes to brain regions involved in the behavior, such as gonadal hormones affecting hypothalamic areas involved in sexual behavior and hippocampal areas related to aspects of spatial learning (Robel & Baulieu, 1994). Effects of hormones in adult life are different. Hormones do not produce long-lasting permanent changes, but instead have activational effects, that is, activate neural systems that were organized earlier in life.

Salivary testosterone levels are highly correlated with testosterone serum levels (Navarro, Juan, & Bonnin, 1986). Most of our participants (Group 1) showed the lower levels customarily found in individuals less than 11 years of age (Grumbach & Styne, 1994). The Low and Mid groups had testosterone concentrations substantially above this range, although well below the values found in older adolescents. None of our participants with measurable salivary testosterone levels showed signs of sexual development.

Increasing testosterone salivary levels were significantly associated with decreasing relative delta power and increasing relative alpha power, but were not associated with changes in theta and beta power. The two EEG bands significantly associated with testosterone level were the same bands that showed the least consistency with age in the two longitudinal studies mentioned earlier. It is possible that the greater individual variability in the developmental timecourse of relative delta and alpha power in those studies was related to the individual variation in age at onset of increased testosterone production.

We found no significant differences in EEG between the Low and Mid groups, the groups with higher salivary testosterone concentrations. This finding suggests that with testosterone increase above the mean concentration expected in prepubescent males, alpha and delta relative power relationships are relatively more advanced for any given chronological age. The relationship between maturation of the EEG and sexual hormones should be studied longitudinally in both male and female individuals.

The main limitation of our study was the low number of participants studied. Sixty participants are few for a $4 \times 4 \times 3$ repeated measures of ANOVA, but the effect of testosterone was sufficiently robust to detect its interaction with EEG band. Though the small group size and restricted age range in this study could have prevented the detection of the expected change in EEG with age, it is clear that for the alpha and delta bands, at least, testosterone plays an important role in relative alpha and delta power at these ages.

We also used a rectangular window in defining our time windows for EEG analysis. Possible edge effects, at the beginning and end of each EEG epoch, could

have resulted in some error in calculation of relative power in each band. The additional high frequency power components possibly added by this source of artifact would primarily affect the beta power calculations, though this would also alter the relative power contributions of the other bands. The correspondence between our relative power calculations for each band and those found in the literature, however, suggests that the influence of the rectangular time window was minimal.

In summary our data show that testosterone is a significant factor in EEG development in preadolescent males and deserves more attention in future work related to the ontogeny of the EEG rhythms in this period of life.

REFERENCES

Benninger, C., Matthis, P., & Scheffner, D. (1984). EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 57,* 1–12.

Berembaum, S. A. (1998). How hormones affect behavior and neural development. *Developmental Neuropsychology, 14,* 175–196.

Chemes, H. E. (2001). Infancy is not a quiescent period of testicular development. *International Journal of Andrology, 24,* 2–7.

Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: Development of the normal child. *Clinical Neurophysiology, 112,* 806–814.

Dabbs, J. M., & de la Rue, D. (1990). Salivary testosterone measurements: Reliability across hours, days, and weeks. *Physiology and Behavior, 48,* 83–86.

Fein, G., Galin, D., Yingling, C. D., Johnstone, J., & Nelson, N. (1984). EEG spectra in 9–13-year-old boys are stable over 1–3 years. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 58,* 517–518.

Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Möcks, J. (1988). Development of the EEG of the school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 69,* 100–109.

Gasser, T., Verleger, R., Bächer, P., & Sroka, L. (1988). Development of the EEG of the school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 69,* 91–99.

Grumbach, M. M., & Styne, D. M. (1994). Puberty: Ontogeny. Neuroendocrinology, physiology, and its disorders. In T. D. Wilson & D. W. Forster (Eds.), *Williams textbook of endocrinology* (pp. 1139–1221). Philadelphia: Saunders.

Jaspers, H. H. (1958). The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10,* 371–375.

John, E. R., Ahn, H., Prichep, L., Trepetin, M., & Kaye, H. (1980). Developmental equations for the electroencephalogram. *Science, 210,* 1255–1258.

Kirkpatrick, S. W., Campbell, P., Wharry, R. E., & Robinson, S. L. (1993). Salivary testosterone in children with and without learning disabilities. *Physiology and Behavior, 53,* 583–586.

Matousek, M., & Petersen, I. (1973). Frequency analysis of the EEG in normal children and normal adolescents. In P. Kellaway & I. Petersen (Eds.), *Automation of clinical electroencephalography* (pp. 75–102). New York: Raven.

Matthis, P., Scheffner, D., Benninger, C., Lipinski, C., & Stolzis, L. (1980). Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 49,* 626–635.

McDonnell, D. P., Clevenger, B., Dana, S., Santiso-Mere, D., Tzukerman, M. T., & Gleeson, M. A. G. (1993). The mechanism of action of steroid hormones: A new twist to an old tale. *Journal of Clinical Pharmacology, 33,* 1165–1172.

Navarro, M. A., Juan, L., & Bonnin M. R. (1986). Salivary testosterone relationship to total and free testosterone in serum. *Clinical Chemistry, 32,* 213–232.

Nuwer, M. R., Lehman. D., Lopes da Silva, F., Matsuoka, S., Sutherling, W., & Vibert, J. F. (1994). IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEG and EPs. Report of an IFCN commitee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 91,* 1–5.

Robel, P., & Baulieu, E. E. (1994). Neurosteroids. Biosynthesis and function. *Trends in Endocrinology and Metabolism, 5,* 1–8.

Touwen, B. C. L. (1986). *The neurological examination of the child with minor nervous dysfunction* (in Spanish). Buenos Aires: Panamericana.