

Grup de Recerca en Neurociència Cognitiva



Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona



**ALTERACIONS NEUROFISIOLÒGIQUES EN EL PROCESSAMENT
COMPLEX AUDITIU SUBJACENTS A PATOLOGIES DEL LLENGUATGE:
DISFÈMIA VERBAL I DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT**

Tesi doctoral presentada per
Sílvia Corbera i López
per optar al títol de
Doctor en Psicologia

Dirigida pel Dr. Carles Escera

Barcelona, Març 2006

per tu, mama

AGRAÏMENTS

Amb els agraïments escrits en aquesta pàgina no n'hi ha prou per expressar el què m'ha arribat a suposar poder compartir tantes i tantes hores amb les meves companyes de laboratori, les meves nenes. Sobretot amb les qui vaig començar, la Maria Josep i la Vanessa. I també a la Míriam, la Judith i la Iria. Elles són les que m'han acompanyat en els bons i mals moments durant tot el temps que he estat realitzant aquesta tesi, quasi m'atreviria a dir que sense elles no crec que ho hagués aconseguit. Amb elles he crescut i m'he sentit estimada, valorada i entesa. Gràcies nenes.

També agrair al meu tutor de tesi, Dr. Carles Escera, la paciència que ha arribat a tenir amb mi i la meva impulsivitat, i sobretot per confiar en mi i donar-me coratge per continuar en els mals moments. Agrair-li també el coneixement que m'has traspassat, de tota la disciplina, i del què no es pot reflectir en la tesi.

Gràcies als poquets, però bons, que encara em queden i ja saben qui són.

RESUM

La present tesi doctoral consta de tres estudis sobre les alteracions neurofisiològiques en el processament auditiu subjacents a dues patologies del llenguatge del desenvolupament: la disfèmia verbal i la dislèxia. Aquests estudis s'han portat a terme mitjançant el registre de potencials evocats cerebrals (PECs).

El primer estudi investigà les possibles alteracions auditives en la disfèmia del desenvolupament persistent, utilitzant el potencial evocat de disparitat (*Mismatch Negativity*, MMN). Els resultats mostraren l'existència d'un dèficit de processament auditiu específic dels estímuls de la parla manifestat per diferències entre el grup de disfèmics i els controls en l'amplitud del generador supratemporal esquerre del PEC auditiu MMN. A més, es trobà una correlació negativa entre el grau de fluïdesa de la parla i l'amplitud del generador supratemporal esquerre de MMN. Amb tot, aquest estudi mostrà que els disfèmics del desenvolupament persistent presenten alteracions específiques en el processament auditiu dels estímuls de la parla.

El segon estudi investigà les possibles alteracions auditives en la dislèxia del desenvolupament, utilitzant el potencial MMN. Els resultats d'aquest estudi mostraren una demora en la latència del potencial MMN davant de contrastos auditius simples i també davant d'estímuls de la parla, és a dir, fonemes. A més, els resultats van revelar en els dislèctics l'existència d'alteracions en la discriminació temporal dels estímuls, manifestat per les diferències d'amplitud en el component MMN i del subseqüent component P3a trobades entre grups davant contrastos auditius de durada. Així doncs, els resultats d'aquest estudi revelaren que els subjectes amb dislèxia del desenvolupament presenten un dèficit específic de processament de la informació temporal auditiva.

El tercer estudi investigà les possibles alteracions atencionals auditives en la dislèxia del desenvolupament, utilitzant el potencial evocat P3a o *novelty-P3*. Aquest estudi es va dur a terme mitjançant la realització d'una tasca de distracció en la que els subjectes havien de discriminar estímuls visuals i ignorar sons distractors novedosos irrellevants. Els resultats mostraren l'existència d'un dèficit de processament auditiu primari en els subjectes dislèctics manifestat per un augment de l'amplitud i una demora dels components N1/MMN davant de tots els estímuls auditius, i alteracions en els processos atencionals dels dislèctics, mostrat per un pitjor rendiment i un augment del temps de reacció en la tasca conductual, i d'una disminució de l'amplitud i una demora del potencial P3a davant dels estímuls novedosos, especialment davant els estímuls novedosos familiars pel subjecte. Amb tot, aquest estudi demostrà alteracions atencionals auditives en els subjectes amb dislèxia del desenvolupament.

PUBLICACIONS ORIGINALS

La present tesi doctoral està basada en les següents publicacions:

1. Corbera, S., Corral, M.J., Escera, C., & Idiazabal, M.A. (2005). Abnormal speech sound representation in persistent developmental stuttering. *Neurology*, 65, 1246-1252.
2. Corbera, S., Escera, C., & Artigas, J. (*enviat*). Impaired duration mismatch negativity in developmental dyslexia. *Neuroreport*.
3. Corbera, S., Escera, C., & Artigas, J. (*enviat*). Involuntary attention and distractibility in developmental dyslexia as indicated by behavioral and event-related brain potential measures. *Journal of Cognitive Neuroscience*.

ÍNDIX

	pàgina
1. INTRODUCCIÓ	5
1.1. TRASTORNS DEL LLENGUATGE.	5
1.2. SUBSTRATS NEUROANATÒMICS DEL LLENGUATGE.	6
1.2.1. PRIMERS MODELS SOBRE EL LLENGUATGE.	6
1.2.2. ESTUDIS NEUROANATÒMICS ACTUALS.	11
1.3. PERCEPCIÓ DEL SENYAL ACÚSTIC.	18
1.3.1. PERCEPCIÓ AUDITIVA DEL SENYAL ACÚSTIC I DE LA PARLA.	18
1.3.2. PAPER DELS SISTEMA AUDITIU EN ELS TRANSTORNS DEL LLENGUATGE.	22
1.4. LA TÈCNICA DELS POTENCIALS EVOCATS CEREBRALS (PECs) PER A L'ESTUDI DEL SISTEMA AUDITIU.	23
1.4.1. DESCRIPCIÓ DE LA TÈCNICA DELS PECs.	23
1.4.2. PRINCIPALS PECs I IMPLICACIONS FUNCIONALS EN L'ESTUDI DELS PROCESSOS AUDITIUS SUPERIORS.	27
1.4.3. ELS PECs EN L'ESTUDI DELS TRANSTORNS DE LLENGUATGE: PRINCIPALS APORTACIONS EN L'ESTUDI DE LA DISFÈMIA DEL DESENVOLUPAMENT I EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT.	31
1.5. DISFÈMIA DEL DESENVOLUPAMENT.	34
1.5.1. DEFINICIÓ I DESCRIPCIÓ DEL TRANSTORN.	34
1.5.2. TEORIES I HIPÒTESIS VIGENTS.	36
1.6. DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT.	40
1.6.1. DEFINICIÓ I DESCRIPCIÓ DEL TRANSTORN.	40
1.6.2. TEORIES I HIPÒTESIS VIGENTS.	43
2. PLANTEJAMENT, OBJECTIUS I HIPÒTESIS	49
2.1. PLANTEJAMENT I OBJECTIUS GENERALS DE LA TESI.	49
2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS DELS TRES ESTUDIS.	52
2.2.1. PRIMER ESTUDI: ALTERACIONS EN LA REPRESENTACIÓ DELS ESTÍMULS DE LA PARLA EN DISFÈMIA DEL DESENVOLUPAMENT PERSISTENT.	52
2.2.2. SEGON ESTUDI: ALTERACIONS EN EL COMPONENT MMN EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT.	52

2.2.3. TERCER ESTUDI: DISTRACTIBILITAT ANÒMALA EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT DEMOSTRAT PER MESURES ELECTROFISIOLÒGIQUES I CONDUCTUALS.	53
2.3. HIPÒTESIS ESPECÍFIQUES	54
2.3.1. PRIMER ESTUDI	54
2.3.2. SEGON ESTUDI	55
2.3.3. TERCER ESTUDI	55
3. MÈTODE GENERAL	56
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	61
4.1. PRIMER ESTUDI:	61
4.1.1. METODOLOGIA ESPECÍFICA	61
4.1.2. RESULTATS	63
4.1.3. DISCUSSIÓ	65
4.2. SEGON ESTUDI:	68
4.2.1. METODOLOGIA ESPECÍFICA	68
4.2.2. RESULTATS	70
4.2.3. DISCUSSIÓ	72
4.3. TERCER ESTUDI:	74
4.3.1. METODOLOGIA ESPECÍFICA	74
4.3.2. RESULTATS	76
4.3.3. DISCUSSIÓ	80
5. DISCUSSIÓ GENERAL	84
6. CONCLUSIONS	90
7. REFERÈNCIES	92
ANNEX I: QÜESTIONARI D'ACTITUDS I CONDUCTA UTILITZAT EN EL PRIMER ESTUDI	115
ANNEX II: PUBLICACIONS ORIGINALS	119

ÍNDIX DE TAULES

	pàgina
TAULA 1. CLASSIFICACIÓ DEL DSM-IV DELS TRANSTORNS D'APRENTATGE I DE LA COMUNICACIÓ.	6
TAULA 2. CLASSIFICACIÓ DELS TIPUS DE DISFÈMIA (COSTA & KROLL, 2000).	35
TAULA 3. FINESTRES TEMPORALS (EN MS) UTILITZADES PER MESURAR L'AMPLITUD MITJANA I LATÈNCIA DEL COMPONENT MMN EN ELS DISFÈMICS DEL DESENVOLUPAMENT I CONTROLS.	62
TAULA 4. FINESTRES TEMPORALS (EN MS) UTILITZADES PER MESURAR L'AMPLITUD MITJANA I LATÈNCIA DEL COMPONENT MMN EN ELS DISLÈCTICS DEL DESENVOLUPAMENT I CONTROLS.	69
TAULA 5. FINESTRES TEMPORALS (EN MS) UTILITZADES PER MESURAR L'AMPLITUD MITJANA I LATÈNCIA DEL COMPONENT N1/MMN I P3A EN ELS DISLÈCTICS DEL DESENVOLUPAMENT I CONTROLS.	76

ÍNDIX DE FIGURES

	pàgina
FIGURA 1. MODEL PROPOSAT DE PERCEPCIÓ DE LA PARLA (HICKOCK & POEPEL, 2000; 2004).	13
FIGURA 2. SISTEMES NEURALS PER LA LECTURA. EVIDÈNCIES RECENTS INDIQUEN TRES SISTEMES IMPORTANTS EN LA LECTURA, PREDOMINANTMENT EN L'HEMISFERI ESQUERRE (PUGH ET AL., 2000; SHAYWITZ & SHAYWITZ, 2005).	15
FIGURA 3. MODEL PROPOSAT DE PERCEPCIÓ DEL LLENGUATGE ESCRIT I DE LA PARLA (PRICE, 2000).	16
FIGURA 4. ONES DIFERÈNCIA OBTINGUDES AMB LA SUBSTRACCIÓ DELS PECs ELICITATS DAVANT DELS ESTÍMULS ESTÀNDARD DELS OBTINGUTS DAVANT ELS ESTÍMULS DISCREPANTS, ON S'OBSERVA EL COMPONENT MMN PELS QUATRE TIPUS D'ESTÍMUL DISCREPANT EN LA CONDICIÓN DE FREQUÈNCIA I DURADA EN DISFÈMICS I CONTROLS.	63
FIGURA 5. ONES DIFERÈNCIA OBTINGUDES EN LA CONDICIÓN FONÈMICA (LA VOCAL PROTOTÍPICA /E/ A LA PART SUPERIOR; VOCAL NO PROTOTÍPICA /Ö/ A LA PART INFERIOR). LA FIGURA SEGUEIX EL MATEIX ESQUEMA QUE LA FIGURA 4, AMB LA DIFERÈNCIA QUE ELS ELÈCTRODES FRONTALS SÓN F3 (ESQUERRE) I F4 (DRET).	64
FIGURA 6. DISFLUÈNCIA DE LA PARLA COM A FUNCIÓ DE L'AMPLITUD DEL COMPONENT MMN EN LA CONDICIÓN FONÈTICA.	65
FIGURA 7. ONES DIFERÈNCIA OBTINGUDES AMB LA SUBSTRACCIÓ DELS PECs ELICITATS DAVANT ELS ESTÍMULS ESTÀNDARD DELS OBTINGUTS DAVANT ELS ESTÍMULS DISCREPANTS, ON S'OBSERVA EL COMPONENT MMN EN LA CONDICIÓN DE FREQUÈNCIA, DURADA I FONÈTICA.	71
FIGURA 8. A) TAXA DE RESPOSTES CORRECTES DEL GRUP DE DISLÈCTICS I CONTROLS DE LA TASCA CONDUCTUAL DAVANT DELS TRES TIPUS D'ESTÍMUL AUDITIU, ESTÀNDARD (STD), NOVEDÓS FAMILIAR (FN) I NOVEDÓS NO FAMILIAR (NFN). B) TEMPS DE REACCIÓ DE LES RESPOSTES CORRECTES DAVANT DELS TRES TIPUS D'ESTÍMUL AUDITIU EN AMBÓS GRUPS.	77
FIGURA 9. EFECTES DE LA DISTRACCIÓ, CALCULATS AMB LA SUBSTRACCIÓ DELS TEMPS DE REACCIÓ DELS ESTÍMULS ESTÀNDARD DELS TEMPS DE REACCIÓ DELS ESTÍMULS NOVEDOSOS EN EL GRUP DE DISLÈCTICS I GRUP DE CONTROLS RESPECTIVAMENT.	78
FIGURA 10. ONES DIFERÈNCIA OBTINGUDES REALITZANT LA SUBSTRACCIÓ DELS POTENCIALS EVOCATS DAVANT DELS ESTÍMULS AUDITIUS ESTÀNDARD DELS EVOCATS DAVANT ELS NOVEDOSOS FAMILIARS (FN) I NO FAMILIARS (NFN) EN EL GRUP DE DISLÈCTICS I EL GRUP DE CONTROLS EN ELS ELÈCTRODES Fz I Cz.	79
FIGURA 11. DISTRIBUCIÓ TOPOGRÀFICA DE LA P3A EN LES FINESTRES TEMPORALS ON S'OBSERVA EN CADA GRUP DAVANT DELS ESTÍMULS NOVEDOSOS FAMILIARS I NO FAMILIARS.	80

1. INTRODUCCIÓ

1.1. TRASTORNS DEL LENGUATGE

L'existència de problemes o alteracions del llenguatge engloba un grup molt ampli de patologies amb característiques etiològiques molt diferents. Alteració del llenguatge és un terme que representa un grup heterogeni d'alteracions en el desenvolupament o adquirides, caracteritzades principalment per dèficit en la comprensió, producció i ús del llenguatge. Algunes de les alteracions del llenguatge són cròniques i poden persistir al llarg de tota la vida, no obstant els símptomes, manifestacions, efectes i severitat dels problemes canvien amb el temps, com a conseqüència del context i de les oportunitats d'aprenentatge (Bashir, 1989).

El terme d'alteració del llenguatge s'utilitza per descriure un grup heterogeni de nens/es i adults les conductes lingüístiques dels quals són diferents en relació a les dels seus iguals (Lahey, 1988). Alteracions del llenguatge és un dels termes utilitzats, altres són "retràs del llenguatge", "dèficit del llenguatge", "trastorns del llenguatge", "alteració específica del llenguatge", etc.

Abans de realitzar qualsevol classificació tenint en compte els factors etiològics s'ha de considerar una distinció essencial que reposa sobre la cronologia de l'aparició dels trastorns. És important distingir entre els trastorns del desenvolupament i els adquirits. El llenguatge va íntimament relacionat amb altres aspectes del desenvolupament. Una alteració cognitiva, socioemocional, sensorial o motriu pot influenciar el desenvolupament del llenguatge (Puyuelo & Rondal, 2003). Els trastorns del llenguatge del desenvolupament són aquells que afecten individus amb alteracions en l'adquisició i/o desenvolupament del llenguatge com a causa primària, és a dir, que es presenten sense ser derivades d'alteracions intel·lectuals, sensorials, motores, afectives i neurològiques.

Per altra banda, els trastorns adquirits són alteracions del llenguatge per causes secundàries, ja sigui per alteracions neurològiques centrals (retràs mental, autisme, traumatisme craneoencefàlic, etc.), per alteracions sensorials (problemes auditius, visuals, motrius), per trastorns mentals i/o per problemes del entorn o emocionals.

El DSM-IV (1995) inclou en els trastorns d'aprenentatge i de la comunicació tant els trastorns adquirits com els del desenvolupament. En el treball actual es farà referència només als

trastorns del desenvolupament. El DSM-IV classifica els trastorns de l'aprenentatge i de la comunicació tal i com apareixen en la taula adjunta (taula 1).

Taula 1. Classificació del DSM-IV dels trastorns d'aprenentatge i de la Comunicació.

Classificació DSM-IV

Trastorns de l'aprenentatge

Trastorn de la lectura (dislèxia)
Trastorn del càlcul (discalcúlia)
Trastorn de l'expressió escrita (disgràfia)
Trastorn de l'aprenentatge no especificat

Trastorns de la comunicació

Trastorn del llenguatge expressiu (disfàsia)
Trastorn mixt del llenguatge receptiu-expressiu (disfàsia)
Trastorn fonològic
Tartamudesa o Quequesa (disfèmia)
Trastorn de la comunicació no especificat

1.2. SUBSTRATS NEUROANATÒMICS DEL LLENGUATGE

1.2.1. PRIMERS MODELS SOBRE EL LLENGUATGE

En aquest punt no es pretén realitzar un compendi sobre tots els models i enfocaments que s'han realitzat durant els dos últims segles, sinó que es pretén donar una perspectiva general dels antecedents històrics sobre les troballes i els models del processament del llenguatge, per tal de, a posteriori, passar al següent punt on s'explicarà amb més profunditat els actuals treballs sobre els mecanismes funcionals i els substrats neuroanatòmics del llenguatge.

Models localitzacionistes

El 1861, Broca (Broca, 1861) va exposar un estudi postmortem d'un pacient que presentava alteracions a l'hora d'articular el llenguatge. Aquest pacient presentava anomalies a la

tercera circumvolució frontal de l'hemisferi esquerre. Per deducció, aquella àrea, que més endavant es diria l'àrea de Broca, es va associar com l'àrea de les imatges motores de la parla. Al cap de poc, Wernicke (Wernicke, 1874) va exposar també un estudi postmortem d'un pacient que tenia la comprensió del llenguatge malmesa. El dany va ser trobat al còrtex posterior superior esquerre, i aquesta regió, anomenada àrea de Wernicke, es va associar com l'àrea de les imatges auditives de la parla. Wernicke va desenvolupar un model on una de les prediccions era que si hi havia alteracions en les fibres de substància blanca que connecten l'àrea de Broca amb la de Wernicke (el fascicle arquejat), els pacients mostrarien la comprensió i producció de la parla intactes però dèficits al repetir el què sentien. Aquest tipus de síndrome de desconexió, es va referir coma "afàsia de conducció", i va ser descrita per Lichtheim pocs anys després (Lichtheim, 1885). Segons Wernicke, podien existir afàsies per lesions dels centres del llenguatge o bé dels fascicles o vies de connexió, diferenciant-se l'afàsia motora, la sensorial i la de conducció. El model de Wernicke es considerava associacionista i va ser posteriorment actualitzat i remodelat per Norman Geschwind.

D'altra banda, cap a finals del segle XIX, Dejerine va ser el primer a referir-se als processos de la lectura (Dejerine, 1891, 1892). Dejerine va associar les alteracions al gir angular esquerre amb alèxia pura i alèxia amb agràfia. El gir angular esquerre es va, per tant, lligar a la memòria de la forma visual de les paraules.

El model de Wernicke-Geschwind

Norman Geschwind (Geschwind, 1965) va realitzar estudis sobre asimetries morfològiques cerebrals i composà un model connexionista del funcionament cerebral. El seu model es basa essencialment en les antigues idees de Wernicke i les dades sobre els resultats del model de cervell dividit (*split-brain*). Afirmava haver descobert les bases anatòmiques per l'especialització innata del llenguatge en l'hemisferi esquerre. El model Wernicke-Geschwind es construeix assumint que la base neurològica del llenguatge implica les àrees de Broca, Wernicke, l'àrea facial precentral i postcentral, el fascicle arquejat, la circumvolució angular i el còrtex visual i auditiu. Aquest model de processament del llenguatge es pot entendre a partir de la diferència entre articulació d'una paraula que s'ha escoltat i una que s'ha llegit (Eggert, 1977) .

En aquest model se suposa que l'àrea de Broca sustenta els programes per la coordinació complexa dels músculs necessaris per parlar, l'àrea de Wernicke albergaria el mecanisme per transformar la informació auditiva en unitats de significat, l'àrea facial dirigiria els moviments de la cara i llengua i la circumvolució angular combinaria la informació sensorial per sustentar les imatges visuals de les lletres i les paraules.

Aquest model es pot entendre seguint la següent seqüència de processos. Si s'articula una paraula que s'ha sentit es transfereix la informació des del sistema auditiu fins al nervi auditiu i el nucli geniculat medial del tàlem. A continuació la informació va al còrtex auditiu primari (àrea 41 de Broadman) i tot seguit al còrtex auditiu de nivell superior (àrea 42 de Broadman), abans d'arribar a una zona específica del còrtex d'associació parietotemporooccipital, el gir angular (àrea 39 de Broadman), on es creu que s'integra la informació auditiva, visual i del tacte. Des d'aquesta última àrea la informació es projecta a l'àrea de Wernicke (àrea 22 de Broadman) que s'encarrega de la comprensió de la paraula i després, mitjançant el fascicle arquejat, arriba a l'àrea de Broca (àrees 44, 45 de Broadman) on la representació auditiva es transforma en l'estructura gramatical d'una frase i on s'emmagatzema la memòria per l'articulació de les paraules. La informació sobre el patró del so de la frase es condueix després a l'àrea del còrtex motor que controla la vocalització (Love, 1998).

Per altra banda, si es vol articular una paraula que s'ha llegit, la informació visual d'aquesta paraula s'envia des de la retina fins al nucli geniculat lateral del tàlem, i d'allà al còrtex visual primari (àrea 17 de Broadman). La informació es desplaça a un centre de nivell superior (àrea 18 de Broadman) i es condueix al gir angular i a l'àrea de Wernicke, on es transforma en una representació auditiva que pot ser enviada mitjançant el fascicle arquejat a l'àrea de Broca (Love, 1998).

El model de Wernicke-Geschwind va fer vàries prediccions interessants i d'utilitat clínica, però els estudis actuals mostren que aquest model contempla les estructures del llenguatge d'una manera massa simplista (Geschwind, 1969; Whitaker, 1971).

Models cognitius

Degut a les limitacions associades als models localitzacionistes, els científics cognitius de les últimes dècades van emfatitzar la complexitat de les funcions lingüístiques enlloc d'adreçar-ne els seus substrats neurològics (Shallice, 1988). La neuropsicologia cognitiva va deixar petjades importants en les investigacions sobre l'afàsia degut a que els psicòlegs experimentals van desenvolupar i comprovar models basats en el processament de la informació en individus afàsics o amb altres lesions cerebrals, on la majoria de treballs es van centrar en la lectura (Coltheart et al., 1980).

Posteriorment, molts cognitivistes mantenien l'intent de crear un mapa que establís correspondències entre les funcions cognitives i l'estructura cerebral. Basats en dades

conductuals, es van realitzar models del llenguatge molt sofisticats per intentar descriure diferents operacions involucrades en el processament del llenguatge (McClelland & Rumelhart, 1981; Patterson & Shewell, 1987; Levelt, 1989; Seidenberg & McClelland, 1989). Amb noves dades conductuals i neuropsicològiques, es va veure que els models lesionats eren insuficients alhora d'explicar la varietat de casos neuropsicològics que s'estava descrivint (Caplan, 1992). Per exemple, les dades conductuals de pacients dislèctics suggerien que hi havia més d'una ruta per a la lectura.

Un tipus de dislèctics, anomenats dislèctics superficials, retenien l'habilitat de llegir paraules no conegudes, sense cap sentit, però fallaven a l'hora de llegir paraules erròniament escrites (irregulars). En canvi un altre tipus de dislèctics, anomenats dislèctics fonològics, mostrava la dissociació inversa (Marshall & Newcombe, 1973). Més endavant, Coltheart faria una descripció més detallada sobre les dues rutes de lectura (Coltheart, 1985).

Per tant en les últimes dues dècades, els estudis conductuals van descompondre el sistema normal del llenguatge en subcomponents que interactuaven i en models d'informació amb fletxes i quadres. Un clàssic exemple d'aquests tipus de model cognitiu de processament de paraules va ser el proposat per Patterson & Shewell (Patterson & Shewell, 1987). A mesura que el model es tornava més específic en quant a funcions, s'identificaven rutes d'entrada i sortida de la informació. Tot i l'aparent complexitat d'aquests models, molts es restringien al processament d'una paraula i no descrivien com els diferents tipus de paraules es combinaven per fer frases (Bock & Levelt, 1994) o com es podien aprendre diferents llenguatges (Green, 1998). Els models cognitius amb diagrames i fletxes que intentaven descriure els processos més complexos del llenguatge van incrementar-se enormement en complexitat. Aquests models, resultaven molt atractius pels professionals clínics donat que a partir d'ells es podien adoptar tècniques d'avaluació i tractament (Love, 1998).

No obstant, altres tipus de models cognitius van mostrar que les mateixes funcions es podrien explicar reduint el nombre de components i augmentant les interaccions entre ells. Es tractava dels models connexionistes o de processament distribuït en paral·lel, models que emfatitzaven que un gran nombre de funcions podria sorgir d'un sistema amb un nombre limitat de components. Un exemple de model connexionista seria el que va proposar Seidenberg i McClelland (1989).

El desenvolupament d'aquests models estava ben establert, tant en patologia del llenguatge i la parla, com en neuropsicologia. No obstant, la seva acceptació era variable, donat que la independència del llenguatge respecte altres funcions psicològiques era matèria de controvèrsia. Alhora, també es mencionava que no hi havia cap model que pogués abastar la

complexitat del llenguatge humà (Marin, 1982). És en aquest context on la neuroimatge funcional tenia el potencial de redefinir models de processament normal i anormal del llenguatge proveint les limitacions i restriccions neurològiques apropiades (Price, 2000).

Model dels Damasio

A.R Damasio i H. Damasio (1983; 1989), des de finals dels anys 70 fins l'actualitat, van treballar en la localització cerebral *in vivo* i van contribuir en la precisió de la localització de l'alèxia pura, l'acromatòpsia, la prosopagnòsia, l'afàsia de conducció i les afàsies subcorticals i el coneixement del paper de l'àrea motora suplementària en l'home. En el model de Damasio es va proposar una nova perspectiva de com el cervell processa el llenguatge. En el seu model hi ha tres tipus d'estructures que actuen recíprocament. El primer conjunt representa les interaccions no lingüístiques entre el cos i el seu entorn, mediades per diversos sistemes sensorials motors dels dos hemisferis. Els humans interactuem amb el món i creem categories i representacions simbòliques per entendre'l. El segon tipus d'estructures sol estar localitzat en l'hemisferi esquerre i representa els fonemes, les combinacions fonètiques i les regles sintàctiques per combinar les paraules. El tercer conjunt d'estructures fa d'intermediari entre els altres dos. Com per exemple, poden processar paraules i fer que s'evoquin els conceptes corresponents. Aquests mediadors es trobarien en l'hemisferi esquerre. En aquest model, l'hemisferi esquerre seria la base pels sistemes de construcció i transmissió del llenguatge al marge del canal sensorial pel que passés la informació (Damasio, 1991).

Conclusions sobre els primers models

Els models de la psicologia cognitiva (Ellis & Young, 1992) i els derivats de la tecnologia computacional postulen un processament distribuït en paral·lel de la informació (PDP) en l'encèfal. Els problemes cognitius no serien resolts per una progressió seqüencial-jeràrquica cap a metes predeterminades, sinó mitjançant una consideració simultània i interactiva de múltiples possibilitats i limitacions fins arribar a una solució satisfactòria.

Actualment hi ha la concepció de que cada àrea de l'escorça associativa conté el substrat neural dels components de diverses funcions complexes, reunint varies xarxes parcialment superposades (Mesulam, 1990). Les xarxes o sistemes funcionals complexes no només s'estenen pel neocòrtex de la convexitat cerebral, en elles també hi participen estructures mesials (sistema límbic) i subcorticals (tàlem, ganglis bassals) (Crosson, 1992; Nauta, 1986). Conseqüentment, en el seu aspecte espacial, les xarxes funcionals posseeixen una dimensió "tangencial" (corticocortical) i una altre "perpendicular" (corticosubcortical). D'aquesta

concepció "tridimensional" del funcionalisme neurocognitiu deriven els models actuals que combinen el procés jeràrquic seqüencial, des de les àrees de projecció simple fins les d'associació unimodal i plurimodal, amb el procés paral·lel, en el que, simultàniament, zones jeràrquicament diverses de la convexitat cerebral, treballen en continua consulta amb les estructures mesials i subcorticals (Mesulam, 1990; Crosson, 1992).

1.2.2. ESTUDIS NEUROANATÒMICS ACTUALS

Els mecanismes de percepció i producció del llenguatge que s'exposen en aquest punt no contemplen el processament/producció del llenguatge complex, és a dir, frases elaborades. Donada la complexitat que comporta l'explicació del llenguatge complexa, els estudis i models més recents es limiten a investigar a nivell funcional i neuroanatòmic els mecanismes del llenguatge més bàsics, considerant com a unitat bàsica la paraula sentida (sistema auditiu) i/o llegida (sistema visual) (Price et al., 1998; Price, C.J., 2000; Shawitz & Shawitz., 2005; Pugh et al., 2000; Hickock & Poeppel., 2004). Tanmateix, tampoc es contemplen en aquests models de processament les estructures mesials i subcorticals involucrades en els mecanismes del llenguatge. Per tal de simplificar, s'ha desglossat els mecanismes del llenguatge en modalitats sensorials. Per tant, primer s'expliquen els processos de percepció de la parla i posteriorment els processos de lectura, havent-se utilitzat en ambdós dues propostes vigents de processament que es basen en estudis de neuroimatge. En una tercera proposta s'explicitarà els mecanismes de producció, i es realitzarà una anàlisi dels elements comuns que predominen en tots els processos, els mecanismes semàntics.

Percepció de la parla (Hickock & Poeppel, 2000; 2004).

Seguint una analogia amb els recents estudis que hipnotitzen una via ventral i una dorsal en el sistema auditiu (Rauschecker, 1998) i visual (Ungerleider & Mishkin, 1982), on la via ventral vehicula la percepció del contingut semàntic de la informació sensorial que sustenta processos com per exemple el de reconeixement d'objectes, i la via dorsal serveix de traductor entre els processos sensorials i motors (Andersen, 1997), s'ha proposat un model anatòmic i funcional de percepció del llenguatge simple que parteix dels camps receptors auditius bilaterals del gir temporal superior (tot i que asimètricament). Així doncs, es parteix que en aquest punt hi ha el substrat neurològic per construir les representacions del so de la parla. Hi ha evidències fisiològiques que recolzen el fet que el còrtex temporal superior (bilateral) sustenta la percepció de la parla. Estudis utilitzant diverses tècniques, com la tomografia per emissió de positrons (PET) (Zatorre et al., 1996), la ressonància magnètica

funcional (RMf) (Binder et al., 1997) i la magnetoencefalografia (MEG) (Näätänen et al., 1997; Gage et al., 1998), ho corroboren.

La percepció de la parla es divergeix en dos grans sistemes de processament:

- El sistema ventral, que s'encarrega de fer traduir el contingut fonològic a contingut semàntic. Aquest sistema es projecta ventro-lateralment cap al solc temporal superior i cap a porcions del lòbul temporal inferior posterior, les del gir temporal mig i gir temporal inferior esquerre (Rauschecker, 1998; Hickok & Poeppel., 2000). Aquestes estructures servien com a mediadors entre les representacions del so de la parla i el gir temporal superior on hi ha àmpliament distribuïdes les corresponents representacions conceptuals (Damasio, 1989). Aquest sistema correspondria al "lemma", que és el nivell de representació tal i com definirien els models psicolingüístics, en el sentit que uniria diferents tipus d'informació, fonètica, semàntica, morfosintàctica (Levelt, 1989).
- El sistema dorsal, que s'encarrega de traduir el contingut fonològic a representacions articulatòries. Aquest sistema es projecta dorso-posteriorment, cap al lòbul parietal i finalment a regions frontals. Inclou la regió posterior a la fissura de Sylvi, a la frontera entre el còrtex parietal i temporal, anomenada àrea SPT, i posteriorment es projecta a les regions frontals (Kaas & Hacket, 2000). La rellevància d'aquest sistema és el seu paper en la integració motor-auditiva, similar al paper del sistema visual (Wise et al., 2001). Hi ha grups que li atribueixen altres funcions, com per exemple, Belin & Zatorre (2000), que contempen aquest sistema dorsal com a analitzador de canvis de freqüència en l'espectre del senyal auditiu durant el temps, que consideren una capacitat crítica per a la percepció de la parla.

Tot i que es manté que el sistema dorsal proveeix un mecanisme pel desenvolupament i manteniment de la paritat entre les representacions auditives i motores de la parla, no sembla que aquest sistema sigui un component crític per a la percepció de la parla sota condicions d'escolta normals. Sembla ser que en condicions d'escolta normals, s'utilitzaria el sistema ventral, és a dir, el senyal de la parla seria traduït a la seva representació conceptual. En definitiva, en percepció de la parla hi hauria dos sistemes: Un que inclou estructures més ventral-posteriors on el seu paper seria la comprensió auditiva i una altre més dorsal-anterior i que el seu paper estaria en tasques de parla sub-lèxica i en la traducció del senyal de la parla a trets articuladoris. Aquest model té les seves limitacions, donat que no intenta explicar com s'organitzen aquestes estructures amb els sistemes frontals del llenguatge, a més tampoc adreça el paper dels sistemes subcorticals involucrats en els processos del llenguatge, com els ganglis basals, el tàlem i el cerebel (Hickok & Poeppel, 2004). Tot i així,

ens mostra una visió integradora de com es processaria el senyal de la parla en un primer estadi de processament.

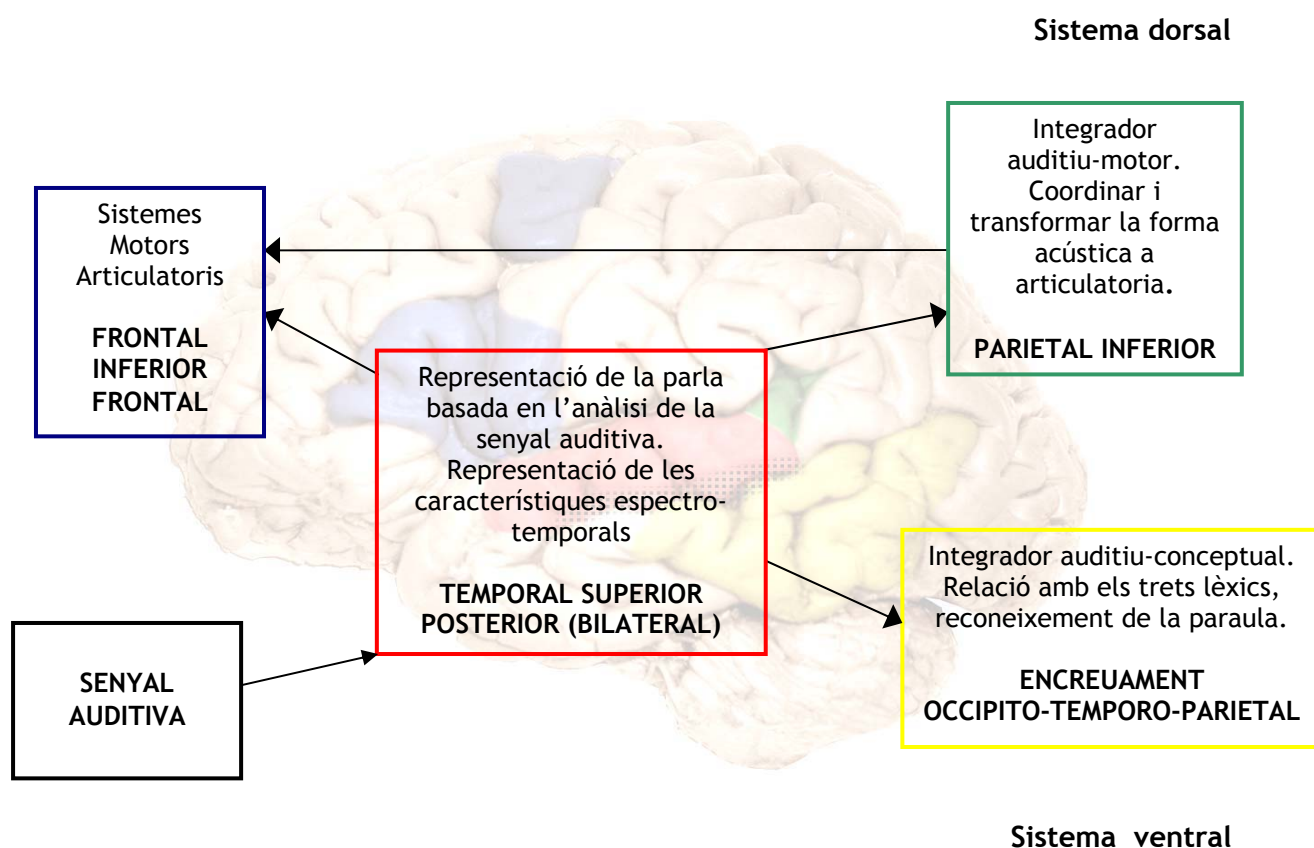


Figura 1. Model proposat de percepció de la parla (Hickock & Poeppel, 2000; 2004).

Lectura de paraules (Pugh et al., 2000; Shaywitz & Shaywitz, 2005)

En aquest model neurobiològic de lectura s'hi intenta descriure com els circuits de la lectura processen informació i com aquests promouen una lectura ràpida i acurada. S'expliciten dos circuits de lectura, el temporo-parietal (dorsal) i el occipito-temporal (ventral), en regions posteriors de l'hemisferi esquerre. A més, també es parla d'un circuit anterior que possibilita els processos motors de la lectura.

- El circuit dorsal (temporo-parietal), inclou el gir angular i supramarginal en el lòbul parietal interior, i l'aspecte posterior del gir temporal superior (àrea de Wernicke). Aquest circuit s'ha associat sempre a la lectura. S'ha descrit alèxia en lesions en centrades prominentment en el gir angular (Dejerine, 1891; Damasio, 1983), i s'ha considerat la regió principal en realitzar la integració cross-modal necessària per llegir, és a dir, traduir l'estímul visual en estructures fonològiques del llenguatge (Geschwind, 1965). Aquest circuit també s'ha vist alterat en trastorns de la lectura en estudis de neuroimatge (Rumsey et al., 1992; 1997; Salmelin et al., 1996; Shaywitz et al., 1998).

Alhora, es considera crític per analitzar la paraula escrita, transformar l'ortografia a les estructures lingüístiques que la componen. S'associa amb l'anàlisi basat en regles i l'aprenentatge. Així doncs, aquest sistema és essencialment crític per extraure les relacions entre ortografia, la forma fonològica, la morfologia i les dimensions lèxico-semàntiques per paraules escrites, totes aquestes dimensions es van integrant paulatimament en representacions més complexes.

- Per altra banda, el circuit ventral (occipito-temporal) inclou les àrees laterals extraestriades i àrees occipito-temporals inferiors esquerres. També s'ha observat aquest circuit alterat en patologies de la lectura (Salmelin et al., 1996; Rumsey et al., 1997; Helenius et al., 1999). Aquest circuit, es considera crític per desenvolupar una lectura adequada i funciona com un sistema automàtic, de reconeixement instantani de la paraula. L'activació en aquest circuit augmenta a mesura que les habilitats lectores incrementen (Shaywitz, et al., 2002), respon preferentment a estímuls presentats ràpidament (Price et al., 1996), al cap de 150 mil·lisegons després de la presentació de l'estímul (Salmelin et al., 1996), i s'ha comprovat que es posa en marxa inclòs quan la paraula no ha estat conscientment percebuda (Dehaene et al., 2001). Seria el punt de contacte entre el circuit visual ventral i el lòbul temporal mig inferior, i constitueix un sistema lingüísticament estructurat basat en memòria i identificació de les paraules, on hi residiria l'àrea de la forma de les paraules: la *word form area*.

L'increment de resposta a estímuls no familiars en el sistema dorsal suggereix que necessita realitzar anàlisis fonològics i semàntics rellevants alhora d'aprendre. En canvi el sistema ventral sembla que es basaria en el processament basat en memòria que s'activaria davant d'estímuls familiars. Price et al (1996) han demostrat que a més increment de presentació d'estímuls, de 20 a 60 paraules per minut, les àrees ventrals incrementen la seva activació mentre que en les dorsals s'observa el contrari. Aquest fet reafirma el fet que el sistema dorsal s'associa a l'anàlisi i computació mentre que el ventral s'associa a la identificació ràpida de l'estímul.

- El circuit anterior engloba la pròpia àrea de Broca i voltants, en el gir frontal inferior esquerre. Seria el responsable de l'articulació gestual de la paraula un cop s'ha llegit, en llegir en silenci i anomenar dibuixos (Pugh et al., 1996; 1997; Fiez & Petersen, 1998; Frackowiak et al., 1997).

En lectors normals, per un correcte desenvolupament dels circuits posteriors esquerre, cal d'una integració altament organitzada de les característiques fonològiques i lèxico-

semàntiques de les paraules, és a dir ambdós circuits solapats. Tot i així, és necessari que hi hagi un desenvolupament intacte dels sistemes d'aprenentatge temporo-parietals (dorsals) per tal de realitzar una bona integració dels dos circuits, i per tant, que el circuit ventro-occipito-temporal es desenvolupi correctament. Si es dona una deficiència en el desenvolupament del circuit dorsal llavors no propiciarà que el ràpid circuit ventral es desenvolupi normalment.

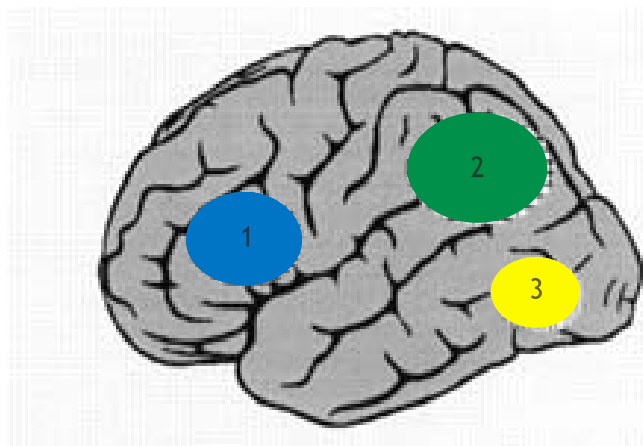


Figura 2. Sistemes neurals per la lectura.

Evidències recents indiquen tres sistemes importants en la lectura, predominantment en l'hemisferi esquerre (Pugh et al., 2000; Shaywitz & Shaywitz, 2005) :

- 1) sistema anterior en la regió frontal inferior esquerre;
- 2) sistema dorsal parietotemporal, que inclou el gir angular, el gir supramarginal, i les porcions posteriors del gir temporal superior;
- 3) sistema ventral occipitotemporal, que inclou les porcions del gir temporal mig i occipital mig esquerre.

Proposta integradora dels mecanismes de percepció i comprensió del llenguatge. Producció de la parla i Integració semàntica (Price, 2000; Noppeney & Price, 2002)

Price (2000) realitza una proposta explicativa dels mecanismes del llenguatge, que englobaria tant la percepció com la producció del llenguatge, extreta de diferents estudis de neuroimatge funcional que ha realitzat amb el seu grup i basant-se també amb estudis d'altres grups. A la majoria d'estudis s'han utilitzat tasques on s'observa la percepció de paraules, repetició de paraules, lectura de paraules, i tasques de parla autogenerada i parla generada per tasques d'associació semàntica.

A la figura 3 es presenta el model proposat de Price et al (2000). Al igual que en els treballs revisats anteriorment, s'estableix que el processament auditiu de les paraules activa el gir temporal superior bilateralment. Les úniques àrees que s'activen durant la lectura, però no durant el processament auditiu de paraules, són el gir lingual i el gir fusiforme posterior, tot i que aquestes àrees no són específiques de la lectura, ja que també s'activen quan s'anomena un dibuix. Per tant, el que realment seria específic de la lectura, seria la co-ocurrència d'activitat en el còrtex visual i el solc temporal superior posterior.

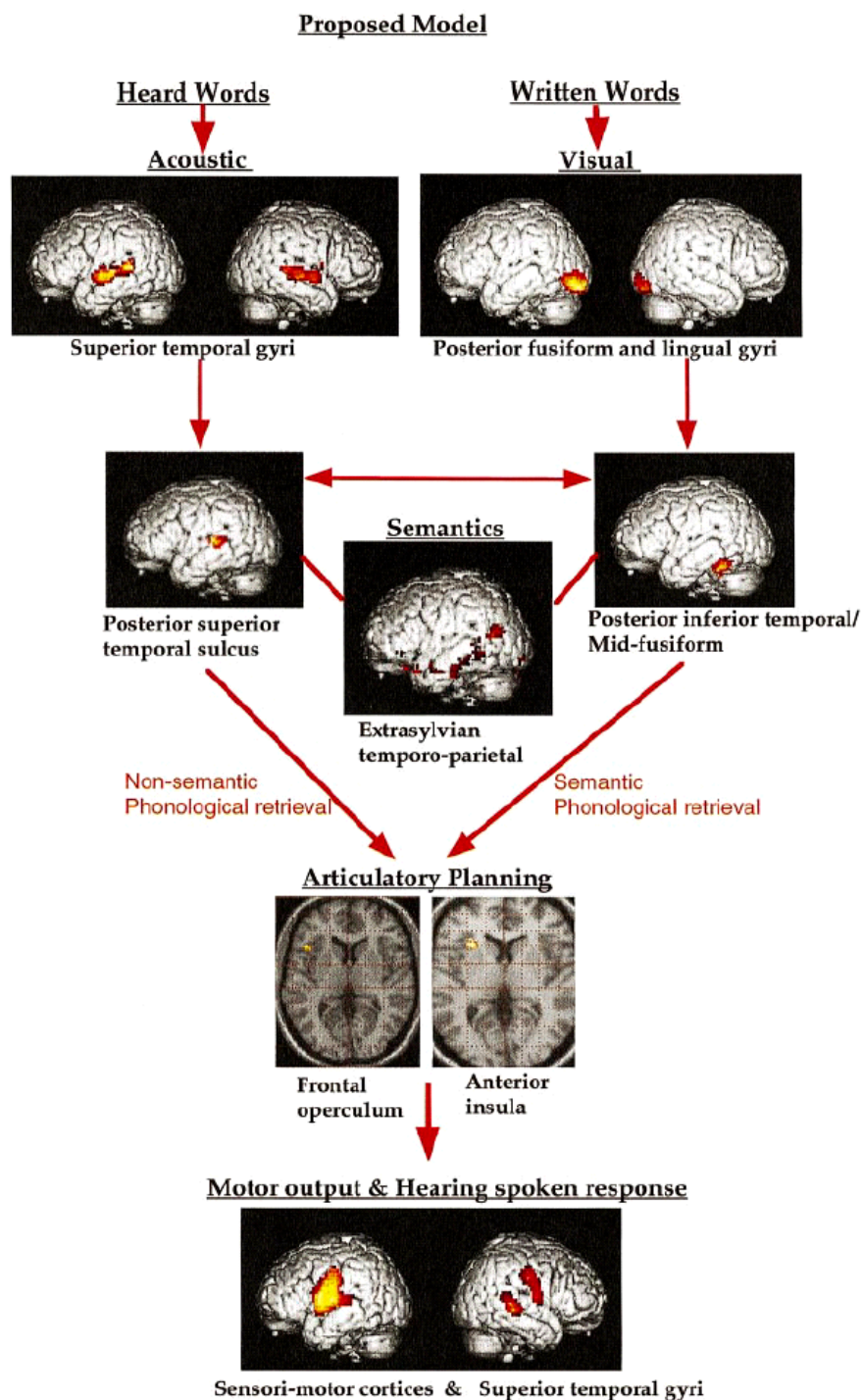


Figura 3. Model proposat de percepció del llenguatge escrit i de la parla (Price, 2000)

A trets generals, les àrees que estan lligades al processament semàntic són les estructures temporals extrasylvianes esquerres, en particular les àrees BA 20, 28 i 38, en el còrtex temporal inferior anterior i en les àrees BA 39 en el còrtex posterior temporo-parietal esquerre. No obstant, una regió específica en el còrtex frontal inferior esquerre (BA 47) s'ha trobat de vegades específicament lligada a tasques semàntiques. Aquesta regió és inferior i anterior a l'àrea de Broca. Recentment, s'ha proposat que l'activació del còrtex frontal

inferior esquerra durant tasques semàntiques depèn de la quantitat, durada i demanda del coneixement semàntic que es carrega a la memòria de treball (Gabrielli et al., 1998).

Generalment, en els estudis sobre àrees semàntiques, el processament semàntic es contemplava com un procés unitari. No obstant, dades d'estudis de pacients amb lesions cerebrals indiquen que hi ha una especialització anatòmica en el mateix sistema semàntic, d'acord amb la modalitat de l'entrada sensorial (paraules visuals vs paraules auditives, o paraules visuals vs objectes; Warrington & McCarthy, 1994), amb la categoria de la paraula o del concepte (nom concret vs nom abstracte, objectes animats vs objectes inanimats; Damasio & Trane, 1993) i amb el tipus d'atribut semàntic a recuperar (atributs visuals vs atributs funcionals; Martin et al., 1995) .

Tanmateix, en un estudi posterior d'aquest mateix grup (Noppeney & Price, 2002), es proposa l'existència d'una dissociació funcional en el gir frontal inferior esquerra: una regió més dorsal, que s'activa independentment de la tasca, i una regió més ventral, que s'activa exclusivament en tasques de decisió semàntica. A més, s'observa que el gir frontal inferior esquerra (BA 47) juntament amb el cerebel dret i el gir paracingulat estan involucrats en els processos de control estratègic de recuperació semàntica i selecció de resposta, de manera que es creu que formen part d'una xarxa que sustenta les funcions executives generals durant la recuperació semàntica (Fiez, 1997; Gabrieli et al., 1998).

En aquest estudi de Noppeney & Price (2002) també es proposa l'existència d'una dissociació de dues regions semàntiques en el lòbul temporal esquerra: el gir temporal inferior posterior que sustentaria les associacions semàntiques, i el pol temporal anterior que estaria involucrat en associacions d'informació semàntica però amb demandes addicionals de la tasca (intervenció de processos executius). El lòbul temporal anterior s'ha vist implicat anteriorment en el processament de característiques semàntiques, com per exemple en el processament de característiques concretes i animades (Gainotti, 1995). També s'ha associat a la recuperació de trets semàntics sensorials vs abstractes (Noppeney and Price, 2002), a la recuperació de noms propis (Damasio et al., 1996), lectura de frases vs paraules sense relació (Bavelier et al., 1997), i lectura d'històries vs frases sense relació (Fletcher et al., 1995). Per altra banda, el gir temporal inferior posterior esquerra, anomenat l'àrea temporal basal del llenguatge, es reconeix com una àrea supramodal. S'activa en anomenar dibuixos, lletres i sons (Price et al., 1996a; 2000), en tasques de decisió semàntica (Binder et al., 1997), en la lectura de Braile (Buchel et al., 1998) i en la generació de paraules basades en relacions semàntiques (Shaywitz et al., 1995). Price et al (2001) proposen que el rol del gir temporal inferior posterior esquerra és de recuperació lèxica, quan s'activa conjuntament amb àrees frontals inferiors esquerreres, i que té un rol important en el processament semàntic. Es creu

doncs que l'activació d'aquesta àrea es veu determinada per la demanda de processos executius (atencionals) de la tasca.

Independentment de quines àrees temporals medien la parla, el pla articulatori activa l'ínsula anterior esquerra i/o una regió adjacent en l'opercle frontal. Per tant, el procés de recuperació fonètica inclou la integració de l'ínsula anterior/opercle frontal amb l'activitat en el solc temporal superior posterior (via de recuperació no-semàntica) o el còrtex temporal inferior posterior (via de recuperació semàntica). Per les paraules escrites s'activen les mateixes àrees. Finalment, el control motor de la parla activa el còrtex sensoriomotor bilateralment. A més, sentir el so de la pròpia parla incrementa l'activació en el gir temporal superior.

Per tant sembla que el solc temporal superior posterior (àrea de Wernicke) sustenta la parla mediada per la via no-semàntica. Per altra banda, el còrtex temporal inferior posterior esquerra, molt a prop de l'àrea mitja fusiforme semàntica, s'activa per moltes tasques semàntiques. Per tant està molt més involucrat en la parla mediada per la via semàntica. Quan el còrtex temporal inferior posterior esquerra s'inclou dins l'esquema neuronal, llavors s'esdevé on sorgeixen les dues rutes de lectura (ja mencionades anteriorment). Una de les rutes lligaria l'entrada visual via àrea de Wernicke amb l'opercle frontal, i l'altre lligaria l'entrada visual via lòbul temporal inferior cap l'opercle frontal. Aquesta proposta concorda amb la dissociació en les lesions que mostren la dislèxia fonològica i la superficial (en aquest cas adquirides). La dislèxia superficial estaria lligada a lesions temporals inferiors esquerreres i la dislèxia fonològica estaria lligada amb lesions més superiors que s'estendrien cap al gir supramarginal (Vanier & Caplan, 1985). La funció del còrtex temporal inferior esquerra és per tant consistent amb la ruta semàntica de lectura i la funció del còrtex temporal superior posterior esquerra associada a la ruta no-semàntica de la lectura.

1.3. PERCEPCIÓ DEL SENYAL ACÚSTIC

1.3.1. PERCEPCIÓ AUDITIVA DEL SENYAL ACÚSTIC I DE LA PARLA

En aquest apartat, es realitzarà una breu descripció general del camí que segueix el senyal acústic en arribar al sistema auditiu, concretament al còrtex auditiu primari. A continuació, s'exposarà en més detall l'especialització funcional del còrtex auditiu primari i secundari davant dels diferents atributs del senyal acústic.

Sistema Auditiu.

Un cop transformats per l'òrgan de Corti els senyals acústics en senyals bioelèctrics, aquests són portats pels axons de les cèl·lules del gangli de Scarpa (VIII nervi cranial) a establir sinapsis en el nucli coclear homolateral, a nivell de la unió de la bulboprotuberància. A partir d'aquí, els axons de les neurones del nucli coclear constituïran el lemnisc lateral, que ascendeix per la protuberància i el mesencèfal fins al tàlem. Una part petita d'aquests axons, ascendeix des del nucli coclear homolateral, mentre que el contingent principal (70%) procedeix del costat oposat.

La via lemniscal posseeix estacions intermitges en el complex olivar superior, en els nuclis del lemnisc lateral i en els tubèrculs quadrigèmins o col·licles inferiors. Aquests acúmuls cel·lulars a cada costat del tronc cerebral es connecten entre si mitjançant axons que creuen la línia mitja. En el complex olivar superior existeixen neurones binaurals (que responen a estímuls procedents de les dues orelles), fet que permet la localització de la font sonora. Les neurones més perifèriques dels col·licles inferiors envien connexions cap la substància reticular ascendent, implicades en l'alerta auditiva, i intervenen en reaccions motores d'orientació corporal cap al so. De la part central de cada col·licle inferior sorgeix la projecció cap al cos geniculat mig homolateral que forma part de la massa talàmica (una petita proporció d'axons connecta amb el geniculat del costat oposat). Tant en el col·licle inferior com en el cos geniculat medial, existeix una organització neuronal tonotòpica. Aquesta última estació posseeix la capacitat de discriminació de freqüències i intensitats acústiques.

Des del cos geniculat medial, la radiació auditiva constitueix un dens tracte que, travessant la regió sublenticular, desemboca homolateralment al còrtex auditiu primari. El còrtex auditiu primari està constituït pel gir transvers de Heschl a la cara superior de cada lòbul temporal, ocult dins la profunditat de la cissura sylviana (Hall et al., 2003). En un estudi on s'utilitzaren potencials evocats auditius corticals de latència curta mitjançant elèctrodes implantats per esterotàxia en pacients epilèptics, es va concloure que l'àrea auditiva primària es restringeix a la porció posteromedial de la circumvolució de Heschl (Liegeois-Chauvel et al., 1991). El còrtex auditiu no-primari, en humans, s'extén a la superfície ondulant del pla supratemporal fins la ínsula i l'opercle frontal i parietal. Més concretament, s'estableix que el còrtex auditiu no-primari romandria segregat en el planum polare (anterior al gir de Heschl) i el planum temporale (posterior al gir de Heschl), tot i que els límits encara no estan del tot clars i encara són objecte de controvèrsia (Westbury et al., 1999).

El planum temporale i una petita porció de la cara externa de la primera circumvolució temporal constitueixen l'àrea de Wernicke en l'hemisferi esquerre en la gran majoria de persones. A aquesta àrea se li ha atribuït clàssicament el paper de descodificador dels senyals auditius arribats des del còrtex primari adjacent, en concret les del llenguatge. L'àrea de Wernicke forma part del còrtex d'associació auditiu secundari, i en l'hemisferi esquerre té més amplada i rep informació des del planum temporale dret mitjançant axons interhemisfèrics que creuen l'espleni del cos callós (Geschwind, 1965). En la zona homòloga de l'hemisferi dret, també s'hi dona un processament dels senyals acústics verbals elementals, però sobretot s'hi descodifiquen més preferentment els components més melòdico-emocionals (prosòdia, música) del senyal acústic (Zatorre, 2005).

Codificació del senyal acústic, processament temporal vs processament espectral.

Els mecanismes pels quals el cervell humà pot percebre i discriminar els components específics del senyal acústic encara no són del tot coneguts. Tot i així, hi ha un consens general en què els estímuls acústics no-lingüístics es processen al còrtex auditiu primari bilateralment (Zatorre, et al., 1992; Indefrey & Cutler., 2004).

No obstant, hi ha evidències on es mostra que la codificació de les característiques temporals de la informació auditiva es desenvolupa en el nucli del còrtex auditiu (*core*, en anglès) en ambdós hemisferis (sistema auditiu primari), més concretament però, aquestes respostes romanen més lateralitzades a l'hemisferi esquerre, mentre que les respostes a les característiques espectrals es troben més lateralitzades a l'hemisferi dret (Belin et al., 1998). Així doncs, el còrtex auditiu de l'hemisferi esquerre estaria lleugerament més especialitzat en el processament d'estímuls auditius temporals ràpids, i el dret en analitzar les característiques espectrals del senyal acústic (Zatorre & Belin, 2001). Tanmateix, també hi ha asimetries hemisfèriques alhora de processar els patrons del senyal acústic (no-lingüístics) i els patrons de la parla, i que aquestes vindrien donades per les diferències en la resolució temporal i espectral dels camps corticals auditius corresponents en ambdós hemisferis. S'ha demostrat que aquestes diferències són fruit de les asimetries anatòmiques hemisfèriques en mielinització i en l'espai de les columnes corticals (Zatorre & Belin, 2001).

Mesures volumètriques en viu (*in vivo*) del gir de Heschl realitzades amb ressonància magnètica (RM) han mostrat que hi ha més volum de substància blanca subjacent al gir de Heschl en l'hemisferi esquerre comparat amb el dret, fet que podria ser una conseqüència de més densitat de fibres de mielina en el còrtex auditiu primari esquerre. A més, també s'han trobat columnes corticals més separades en el còrtex auditiu esquerre que en el dret (Penhune et al., 1996). Aquests estudis ens mostren que hi ha més mielinització en

l'hemisferi esquerre que en el dret, fet que permetria una conducció més ràpida, i per tant, hi hauria més sensibilitat als canvis acústics ràpids. En canvi, les característiques estructurals de l'hemisferi dret, possibilitarien un millor processament de les característiques espectrals del senyal auditiu (Zatorre & Belin, 2001).

Per tant, sembla ser que les característiques microestructurals anatòmiques diferents entre ambdós hemisferis proporcionen un substrat neuronal especialitzat en les diferències de resolució temporal/espectral d'anàlisi del senyal acústic (Klingberg et al., 2000; Zatorre & Belin, 2001). Hi ha doncs, una "relativa" especialització en el còrtex auditiu en els dos hemisferis, amb una relació recíproca entre la resolució temporal i espectral (Zatorre et al., 2002).

Codificació del senyal acústic, processament acústic (no-lingüístic) vs processament de la parla

Actualment, encara existeix l'empesa d'entendre el rol de l'estructura acústica espectral i temporal del senyal acústic per entendre la percepció de la parla, i en com els estímuls sonors amb considerable variància en l'estructura acústica esdevenen representats en el mateix so de la parla. El processament de la parla es caracteritzaria per la transformació d'un senyal acústic complex, de grans variacions, a una representació específica de la parla (Fitch et al., 1997; Liégeois-Chauvel et al. 1999).

Estudis utilitzant PET i RMf han demostrat que el còrtex superior temporal s'activa bilateralment davant estímuls de la parla (Zatorre, et al., 1992; Binder et al., 1997; Fiez et al., 1996; Price et al., 1996b; Hirano et al., 1997; Jänke et al., 1998; Indefrey & Cutler., 2004). També hi ha evidències d'una dominància esquerra pels estímuls de la parla, en comparació amb els estímuls no-lingüístics, en un gran nombre d'estudis realitzats amb el potencial de disparitat (MMN), i el seu equivalent neuromagnètic (MMNf) (Näätänen et al., 1997; Alho et al., 1998; Gootjes et al., 1999; Rinne et al., 1999; Szymanski et al., 2001; Shtyrov et al., 1999).

L'especialització de l'hemisferi esquerre pels sons de la parla es dona per les característiques diferencials entre els estímuls lingüístics i els no-lingüístics. Comparat amb estímuls on s'utilitzen sons simples, que contenen modulacions de freqüència simples a intervals de freqüència previsibles, els sons de la parla es caracteritzen per modulacions contínues d'amplitud i freqüència amb una estructura temporal altament complexa i variable. Els components periòdics dels sons de la parla són harmònicament complexes, i presenten canvis constants, no homogenis, d'energia donats per les ressonàncies del tracte vocal (formants de

la parla). El senyal de la parla es presenta en pocs mil·lisegons, on cal un anàlisi continu dels elements acústics individuals, i també de les combinacions simultànies d'aquests elements (Binder et al., 2000). Sembla ser que les regions preferentment selectives i específiques pels estímuls primaris de la parla, concretament els sons vocàlics de la veu, es troben bilateralment a la part superior del solc temporal superior (STS), sobretot a la part central (Belin et al., 2000).

S'ha descrit anteriorment que existeix una lateralització esquerra del processament temporal del senyal acústic. Per una correcte anàlisi de la parla cal un bon processament de la resolució temporal del senyal acústic (Tallal et al., 1993), cal rastrejar els canvis ràpids de pics d'energia (les formants) que són característics de moltes consonants de la parla. La lateralització esquerra de la parla derivaria doncs, d'una especialització més bàsica per l'anàlisi de la informació acústica que canvia ràpidament en el temps (Fitch, 1997). Per tant, l'especialització de l'hemisferi esquerre pel senyal de la parla sorgiria com un correlat del desenvolupament del llenguatge (Belin et al., 1998).

Una de les visions més recents, i contradictòria amb algunes de les exposades, sobre el processament de la parla, sosté que no hi ha estructures macro-anatòmiques desenvolupades per dedicar-se exclusivament al processament de la parla. Price i col·laboradors suggereixen que el processament de la parla sorgiria sobre una distribució de regions cerebrals a un nivell elevat de connectivitat funcional, en el qual les diferents estructures participen en processos que s'ocupen de tasques específiques de la parla i específiques d'estímuls no-lingüístics (Price et al., 2005).

1.3.2. PAPER DEL SISTEMA AUDITIU EN ELS TRANSTORNS DEL LLENGUATGE

En aquest apartat s'explicitarà els dèficits en el processament auditiu, ja sigui alteracions del processament de la parla o del processament d'alguns dels atributs de l'estímul auditiu, que s'han vist relacionats amb alguns trastorns del llenguatge. Es vol per tant mencionar la relació que s'ha trobat en diversos trastorns del llenguatge del desenvolupament i adquirits i alteracions en el processament auditiu. No obstant, en els apartats 1.5. i 1.6 es descriurà més àmpliament les característiques dels dèficits auditius que presenten concretament la disfèmia i dislèxia del desenvolupament.

La majoria d'estudis en els que s'ha relacionat alteracions del sistema auditiu i trastorns del llenguatge han estat els estudis clínics amb dades obtingudes de les lesions en les estructures neuroanatòmiques involucrades en la xarxa de percepció de la parla. Donat que en aquest

treball s'ha volgut focalitzar en trastorns del llenguatge del desenvolupament, només es donaran unes pinzellades d'alguns d'aquests resultats amb trastorns del llenguatge adquirits.

Quan les àrees de Wernicke o de Broca han estat lesionades s'ha trobat errors en la percepció i la producció fonètica (Blumstein, 1995). Freqüentment, s'ha vist que dèficits en la percepció dels fonemes estan relacionats amb lesions a l'hemisferi esquerre. En diversos estudis de trastorns del llenguatge s'ha trobat que els pacients amb lesions a l'hemisferi esquerre presenten dèficits en el processament temporal del senyal auditiu, de manera que aquests dèficits han donat peu a pensar que hi ha una associació entre la percepció de les característiques temporals de l'estímul acústic i la percepció de la parla. Dèficits en la percepció del senyal de la parla i/o en l'anàlisi de les característiques temporals del senyal acústic s'han trobat en estudis d'afàsia (Efron, 1963; Damasio, 1991), disfàsia (Tallal and Newcombe, 1978), sordesa per les paraules (Phillips and Farmer, 1990; Mendez & Greehan, 1988), en nens/es amb trastorns d'aprenentatge i afàsia del desenvolupament (Tallal & Piercy, 1973; Tallal et al., 1993; 1996).

1.4. LA TÈCNICA DELS POTENCIALS EVOCATS CEREBRALS (PECs) PER A L'ESTUDI DEL SISTEMA AUDITIU.

En aquest punt es presentarà la tècnica de registre i anàlisi de l'electroencefalograma (EEG) i els potencials evocats cerebrals (PECs). En el segon punt es mencionaran els principals components en el context de l'estudi dels processos cognitius i auditius, i posteriorment s'explicitaran els components estudiats en el context de l'estudi dels trastorns del llenguatge del desenvolupament posant de relleu la disfèmia i la dislèxia del desenvolupament.

1.4.1. DESCRIPCIÓ DE LA TÈCNICA DELS PECs.

Els potencials evocats cerebrals (PECs; de l'anglès *event-related brain potentials*, ERPs) es defineixen com a respostes neuroelèctriques cerebrals específiques, generades per l'activació sincrònica d'una població neuronal determinada, provocada per successos sensorials, motors o cognitius, tant en l'entorn intern com extern del subjecte (Regan, 1988; Rugg & Coles, 1995). Els PECs són petites fluctuacions de voltatge de l'activitat continua del cervell ($\pm 1-10 \mu\text{V}$), superposades, i emmascarades per l'activitat electroencefalogràfica espontània (EEG), de molta més amplitud ($\pm 100 \mu\text{V}$) (Kutas & Van Petten, 1994), pel què es fa necessari amitar múltiples registres sincronitzats amb l'estímul desencadenant per tal que la resposta sincronitzada sobresurti de l'activitat de base i es formi a mesura que augmenta el nombre de

registres amitjats. L'amitjat és una tècnica comunament utilitzada per la obtenció dels PECs. Consisteix en amitjar segments de la senyal de EEG que s'obtenen mitjançant la repetició d'un succés de sincronització. D'aquesta manera, el senyal d'EEG (soroll) es redueix i la de PECs es manifesta de forma més clara. En aquesta tècnica es considera que el PEC és invariant en relació al succés de sincronització, mentre que l'EEG té, almenys, una distribució estadística simètrica. Donat que la senyal dels PECs és variant en el temps, es produeixen distorsions en la forma de l'ona que es reflexen com a desplaçaments en les latències i/o canvis a l'amplitud dels pics. Per tant, sembla ser que l'amitjat seria una tècnica altament apropiada pels PECs de latència curta que reflexen processos sensorials i per tant són més constants, i potser no tant apropiada per components de latència més llargs, relacionats amb activitat cognitiva (Handy, 2005). Malgrat això, continua essent la tècnica més comunament utilitzada.

L'avaluació dels PECs es realitza mitjançant l'anàlisi dels seus pics o ones, que venen definits segons la seva polaritat (P-positiva, N-negativa) i la seva latència (per exemple P300), que sol mesurar-se agafant el temps en mil·lisegons (ms) des de la presentació de l'estímul fins l'aparició del pic o la vall, o la seva seqüència en el registre (P1-N1-P2) (Coles et al., 1990). No obstant, la morfologia i nomenclatura dels PECs, i especialment les implicacions funcionals de les ones obtingudes, estan estretament relacionades amb el paradigma utilitzat per la seva obtenció. El paradigma s'entendria com el conjunt de condicions utilitzades per l'estimulació, on s'inclou la modalitat sensorial i altres paràmetres físics de l'estimulació, a més del tipus tasca utilitzada (Donchin et al., 1978). El registre dels PECs es realitza col·locant elèctrodes sobre diverses localitzacions a la superfície del cap. Per possibilitar la comparació dels resultats obtinguts en diversos laboratoris i la replicabilitat entre estudis, els elèctrodes han d'estar col·locats sempre en les mateixes posicions sobre el cuir cabellut, essent el Sistema Internacional 10-20 l'estàndard des de fa quasi 50 anys (Jasper, 1958). En aquest sistema, cada localització es defineix per dos eixos de coordenades que es realitzen a partir de punts externs del crani, a partir d'aquí cada localització vindria definida per dos aspectes: la seva proximitat a una regió concreta del cervell (frontal, central, temporal, parietal i occipital), i la seva ubicació en el pla lateral (nombres parells a la dreta, nombres imparells a l'esquerra, i la lletra z per les localitzacions centrals; Donchin et al., 1978).

En quant al substrat fisiològic dels PECs, se sap que l'activitat elèctrica registrada en el pericrani és la suma dels potencials post-sinàptics generats per la despolarització i hiperpolarització sincronitzada de les cèl·lules cerebrals. Dos terços d'aquestes neurones són cèl·lules piramidals els cossos de les quals es troben situats en els estrats III i IV del còrtex cerebral. Les cèl·lules piramidals són la clau del processament de la informació i se suposa són l'origen de les fonts primàries detectades per l'EEG. Quan múltiples cèl·lules piramidals

s'activen sincrònicament, els seus vectors d'activació se sumen produint un vector el valor del qual resulta de la suma dels vectors activats de forma simultània. No obstant, el potencial que genera una neurona individual és massa petit per poder ser detectat a l'exterior, i per tant és necessària la suma de l'activació d'almenys unes 30.000 neurones per poder detectar aquest camp a l'exterior. A més, no només es requereix l'activació sincrònica d'un destacat nombre de neurones, sinó que aquestes han d'estar disposades en una orientació particular en el teixit cerebral, anomenada de "camp obert" (Nunez, 1981). En el cas dels PECs, és precisament un succés desencadenant (sensorial, motor o cognitiu) el responsable de desencadenar l'activació sincrònica dels grups neuronals que contribueixen al PE registrat (Nunez, 1981; 1990). En aquest punt no ens estendrem amb la descripció en detall de la fisiologia dels PECs, per treballs on es tracta aquest tema amb més profunditat, adreçar-se a Allison i col·laboradors (1986), Nunez (1981, 1990), Picton i col·laboradors (1995) i Wood (1987).

Una aproximació que definiria els PECs, utilitzant com a criteri la sensibilitat dels components a les característiques de les manipulacions experimentals, va ser la proposada per Donchin i col·laboradors (1978), que els classifica en dos tipus de components: els exògens i els endògens (Donchin et al., 1978). Els PECs sensorials, exògens o obligatoris (Näätänen & Picton, 1987) estan principalment determinats per les característiques físiques de l'estimulació (intensitat, durada, taxa de presentació dels estímuls, etc.) i apareixen sempre en el cas que s'administri l'estimulació adequada (Chiappa, 1989; Regan, 1988). Aquests components són constants en amplitud, latència i distribució pericranial per a un estímul determinat, i solen tenir latències curtes. La seva distribució pericranial és específica de la modalitat sensorial de l'estímul, és a dir, la seva amplitud és major en àrees visuals per estímuls visuals, o sobre les àrees auditives pels estímuls auditiu, etc. Els potencials exògens tenen la particularitat que s'evoquen independentment de l'estat del subjecte (el nivell d'atenció, la rellevància de la tasca o l'estat del subjecte durant el processament de l'estímul).

En la modalitat auditiva, els components exògens es classifiquen en components de latència curta, mitjana i llarga. Els PECs auditius de latència curta es coneixen com a potencials evocats de tronc cerebral (BAEPs) i es caracteritzen per petites inflexions que ocorren en els primers 10-12 mil·lisegons des de l'inici de l'estímul (Picton et al., 1981; Starr & Donn, 1988). Aquests primers components reflecteixen l'arribada de l'entrada sensorial a diversos nuclis auditius de la cóclea i en el tronc de l'encèfal. Aquests van seguits de les respostes de latència mitjana (MAEPs) que ocorren entre els 10 i 50 ms després de l'aparició de l'estímul, les quals probablement es generen a nivell talàmic i cortical primari (Picton et al., 1974). Les respostes de latència mitjana van seguides pels components de latència llarga caracteritzats

pel complex N1-P2, que assoleix el seu pic màxim al voltant de 100-200 ms (Hillyard et al., 1978).

Per altra banda, els components endògens estan relacionats només parcialment amb les característiques físiques de l'estimulació. Fins i tot alguns components endògens s'obtenen en absència de l'estimulació sensorial. Aquests components són dependents de la tasca assignada al subjecte o de les característiques informacionals de l'estimulació (Donchin et al., 1978). Els components endògens són lents i apareixen més tard en el temps que els exògens, tot i que algunes vegades poden aparèixer molt aviat, solapant-se amb els components exògens. La seva distribució sobre el pericrani és, en general, independent de la modalitat sensorial de l'estimulació. Els components endògens podrien considerar-se com a més "cognitius", en estar més relacionats amb processos d'ordre superior que no pas amb els processos sensorials generals de l'estimulació. Es coneixen no més de mitja dotzena de components endògens clàssics de PECs, associats a diferents paradigmes: la Variació Contingent Negativa (CNV: *Contingent Negative Variation*; Walter et al., 1964), el potencial de disparitat (MMN: *Mismatch Negativity*; Näätänen et al., 1978), el potencial P300 (Courchesne et al., 1975; Squires et al., 1975), la negativitat de reorientació (RON: *Reorienting negativity*, Schröger & Wolff, 1998) i el component N400 (Kutas & Hillyard, 1980a), entre d'altres.

Cal mencionar que, respecte a la classificació mencionada anteriorment, Coles & Rugg (1995) defensen que no s'hauria de tractar la classificació tant com una dicotomia, sinó que s'hauria de tractar més com un continu. Segons ells, quasi tots els components exògens o sensorials poden ser modificats per manipulacions cognitives, com per exemple l'atenció. Tanmateix, afegeixen que els components endògens també poden veure's afectats per les característiques físiques de l'estímul. Per tant, seria més adequat parlar d'una dimensió exògena-endògena, de manera que aquells components que apareixen dins dels primers 100 ms després de l'aparició de l'estímul tendrien a ser més exògens, mentre que aquells d'aparició més tardana tendrien a considerar-se més endògens.

A part del gran avantatge que suposa utilitzar la tècnica dels PECs en ser totalment una tècnica no invasiva i de cost econòmic menor que el d'altres tècniques de neuroimatge, l'interès pel registre de l'activitat elèctrica cerebral es fonamenta en què ofereix la possibilitat de sotmetre a l'anàlisi fisiològic els mecanismes cerebrals subjacents als processos sensorials, motors i cognitius en subjectes humans amb una resolució temporal de l'ordre del mil·lisegon. Aquesta precisió temporal permet obtenir informació sobre el funcionament cerebral abans de que es produeixin canvis hemodinàmics, i per suposat, manifestacions conductuals. Per contra, la tècnica dels PECs té una resolució espacial limitada, doncs aquesta tècnica no proporciona informació fiable sobre la ubicació de les

fonts generadores de l'activitat que s'ha enregistrat, degut a que l'activitat elèctrica recollida des del pericrani pateix distorsions espacials en travessar les diferents estructures des de les àrees d'origen, tendint a expandir-se. Tanmateix, han sorgit nous mètodes que permeten millorar la resolució espacial d'aquesta tècnica, un dels més coneguts és l'anàlisi de densitat de corrents (SCD; Pernier et al., 1988; Perrin et al., 1987a, 1987b).

Per la reconstrucció de l'activitat elèctrica sobre tota la superfície del cuir cabellut es necessita aplicar un algoritme d'interpolació de traçats. Aquest algoritme, transforma un nombre discret de valors mitjos sobre els elèctrodes utilitzats, a una distribució uniforme sobre tota la superfície pericranial. La interpretació correcta dels mapes depèn de la qualitat del mètode d'interpolació. Tot i així, el propòsit de la interpolació és proporcionar una estimació de valors entre elèctrodes, així doncs, aquesta no es pot considerar per efectuar un anàlisi posterior de les dades. Existeixen diversos mètodes d'interpolació per efectuar la reconstrucció de l'activitat elèctrica del cervell (per exemple la interpolació per ponderació, la interpolació polinomial, la interpolació per funcions *spline*). Posteriorment, aquests valors interpolats es projecten per la seva representació en un mapa. Existeixen diversos tipus de mètodes de projecció, però la més utilitzada en el cas de la cartografia cerebral és la projecció azimutal, que permet conservar la relació entre les distàncies entre elèctrodes. Aquestes tècniques d'interpolació, i de projecció de la superfície esfèrica del cap a un pla bidimensional, poden utilitzar-se per cartografiar quatre tipus diferents de dades relacionades amb l'activitat elèctrica cerebral: *mapes de potencial elèctric*, que consisteixen en seleccionar un moment temporal sobre el traçat, corresponent al instant de l'anàlisi, i en reconstruir espacialment la distribució a partir dels valors de potencial registrats en els diferents elèctrodes; *mapes de potencia espectral*, on s'obté el contingut en freqüència de cada banda d'interès de l'electroencefalograma; *mapes per densitat de corrents (SCD)*, la densitat de corrent representa la distribució obtinguda pel flux que entra i surt en cada elèctrode, proporciona informació complementària a aquella obtinguda pels mapes de potencial, ja que permet observar els focus localitzats de l'activitat elèctrica propers a la superfície del cuir cabellut. Cal dir que aquest tipus de cartografia ha estat utilitzat principalment per la localització en la superfície de les fonts generadores d'una distribució de potencial determinada; per últim, *els mapes estadístics*, que s'utilitzen per representar les diferències estadístiques entre les dades registrades (Handy, 2005).

1.4.2. PRINCIPALS PECs I IMPLICACIONS FUNCIONALS EN L'ESTUDI DELS PROCESSOS COGNITIUS I AUDITIUS.

En aquest punt es desglossen els principals PECs utilitzats en l'estudi del sistema auditiu i dels processos cognitius, i només es descriuran aquells rellevants per aquest treball. Per tal d'anomenar-los, s'utilitzarà la classificació proposada en el treball de Coles & Rugg (1995), on s'agrupen els components en dues classes: els que són previs a l'aparició de l'estímul o succés, i els posteriors a la seva presentació. En el primer grup hi destaquen el potencial de resposta (LRP; *Lateralized Readiness Potential.*, Kornhuber & Deeke; 1965) i la variació contingent negativa (CNV: *Contingent Negative Variation*; Walter et al., 1964); per altra banda, el segon grup inclouria els components sensorials exògens (ja descrits anteriorment) i els que s'englobarien dins dels endògens; el Nd/N100 o *processing negativity* (Näätänen et al., 1978), el potencial de disparitat (MMN: *Mismatch Negativity*; Näätänen et al., 1978), les ones P300 (Courchesne et al., 1975; Squires et al., 1975), i el component N400 (Kutas & Hillyard, 1980). Tanmateix, en el segon grup també s'hi afegiria un component recentment descobert, la negativitat de reorientació (RON: *Reorienting negativity*, Schröger & Wolff, 1998), que no es va mencionar en la classificació de Coles & Rugg. Així doncs, només es destacarà i es descriurà, els components que han estat rellevants per portar a terme aquest treball. Aquests han estat fonamentalment el potencial de disparitat (MMN) i el component P3a.

El potencial de disparitat (MMN: Mismatch Negativity)

Descripció i obtenció de MMN

El potencial de disparitat, anomenat *mismatch negativity* en anglès, va ser descobert per Näätänen i col·laboradors (1978), i des de llavors, ha generat una extensa línia d'investigació, tant bàsica com clínica (Näätänen, 1992; Näätänen & Winkler, 1999; Näätänen & Escera, 2000; Picton et al., 2000). Tot i que aquest potencial s'ha vinculat únicament amb la modalitat auditiva, investigacions recents semblen trobar-la també en la modalitat visual (Pazo-Alvarez, et al., 2003), tot i així, en aquest treball ens referirem només a la modalitat auditiva del potencial de disparitat.

El potencial de disparitat o MMN i el seu equivalent magnètic (MMNm) és un component dels PECs. Aquest component apareix en el registre dels PECs com un segon pic negatiu (N2) quan es presenten estímuls discrepants o estranys de baixa probabilitat (en anglès, *deviant*) intercalats aleatòriament en una seqüència d'estímuls sonors repetitius (estàndard o típics) d'alta probabilitat que el subjecte ha d'ignorar. El paradigma típic utilitzat, s'anomena *oddball*, per la presència d'aquests estímuls estranys. Un cop obtinguts els PECs pels tons estàndard i pels discrepants, es realitza una subtracció de les dues ones, per poder aïllar el component MMN.

Normalment el seu pic màxim se situa entre 100 i 200 mil·lisegons des de l'aparició del canvi en la seqüència. A més, es desvia l'atenció del subjecte de l'estimulació auditiva, demanant-li que es concentri en la realització d'alguna altre tasca, com llegir un llibre o mirar la televisió. Així, la obtenció de MMN no requereix la col·laboració directa del subjecte, pel què es considera un potencial automàtic, involuntari o preconscient (Alho et al., 1992; Duncan & Kaye, 1987; Lyytinen et al., 1992; Näätänen, 1992; Näätänen et al., 1978; Woods, 1992). Aquesta propietat és molt rellevant donat que converteix al component MMN en un instrument d'especial interès per la valoració de les alteracions cerebrals en pacients poc motivats, incapaços de col·laborar (estat de coma) o en nens molt petits (Näätänen et al., 1993).

El potencial de disparitat s'enregistra amb màxima amplitud en àrees centrals i frontals (Giard et al., 1990; 1995; Scherg et al., 1989) i es presenta amb polaritat invertida (és a dir, positiva) en els registres realitzats en les apòfisis mastoïdes, suggerint generadors neurofisiològics en el plànol supratemporal. La ubicació de les fonts generadors de MMN en el plànol supratemporal i en l'escorça auditiva primària i/o secundària s'han trobat amb diferents tècniques d'estudi, amb MEG, anàlisi de SCD, registres intracranials, fMRI, PET i registre de senyals òptiques evocades (Alho, 1995; Alho et al. 1998; Escera et al., 2000; Giard et al., 1990; Javitt et al., 1996; Kraus et al., 1994a, Liasis et al., 1999; Opitz et al., 1999; Tervaniemi et al., 2000; Rinne et al., 1999; Yago et al., 2001). A més dels generadors supratemporals de MMN, també s'han trobat contribucions de l'escorça prefrontal (Giard et al., 1990). Els generadors temporals i frontals de MMN tenen implicacions funcionals diferents: els generadors de l'escorça auditiva reflectirien el procés de comparació subjacent a la generació de MMN i la petjada en memòria de l'estimulació auditiva (Kropotov et al., 2000), mentre que la contribució frontal a la generació de MMN estaria relacionada amb el procés d'orientació de l'atenció cap al canvi detectat (Giard et al., 1990; Näätänen et al., 1990; Escera et al., 2000; Yago et al., 2001a).

Implicacions funcionals de MMN

S'ha proposat que la generació de MMN es basa en un procés de discriminació que detecta qualsevol canvi en una seqüència de sons per la comparació de cada nou *input* amb la petja en memòria de l'estimulació repetitiva (Cowan, 1984,1995).

MMN és generat per diferents tipus de canvis en l'estimulació auditiva. Picton i col·laboradors (2000) proposen cinc tipus de canvis en l'estimulació auditiva que generen MMN: simples, complexes, hipercomplexes, de patró i abstractes. Els canvis simples, fan referència a aquells que es produeixen en la dimensió física de l'estimulació auditiva, com per exemple la

frequència (Hari et al., 1984), o la intensitat (Näätänen, 1987), o la ubicació espacial (Paavilainen et al., 1989; Schröger & Wolff, 1996; Winkler et al., 1998). Amb paradigmes més complexos, es pot obtenir MMN davant de canvis complexos (Gomes et al., 1995), hipercomplexos (Gomes et al., 1997), de patró (Alain et al., 1994) i abstractes (Saarinen et al., 1992).

Davant del fet que MMN es pugui obtenir davant de diferents canvis auditius, alguns autors han considerat que reflexa la capacitat de l'escorça auditiva per inferir i representar diferents relacions entre estímuls que ocorren en un entorn acústic, fins al punt de suggerir que aquesta capacitat de l'escorça auditiva constituïria, almenys per les formes d'abstracció més complexos (de patrons), una forma primitiva d'intel·ligència que operaria a nivell preconscient (Näätänen et al., 2001; Näätänen & Winkler, 1999; Carral et al., 2005a,b).

El principal interès de MMN per la investigació i pràctica clínica és que ofereix un instrument objectiu per explorar la fisiologia de les funcions superiors del cervell, més enllà de la mera activitat neuronal obligatòria desencadenada en els òrgans receptors, en les vies aferents i en l'escorça cerebral pel canvi físic en l'entorn. Una característica rellevant de MMN és que la seva amplitud es relaciona directament amb la percepció subjectiva del so (Tiitinen et al., 1994), o sigui que sembla que existeix una estreta relació entre l'amplitud de MMN i la precisió en la discriminació del so (Amenedo i Escera, 2000). La generació de MMN s'ha relacionat, entre d'altres processos, amb la discriminació passiva d'estímuls auditius nous (Tiitinen, 1994), amb la memòria sensorial (Gomes, 1995; Winkler, 1992, 1993; Näätänen, 1989), amb els mecanismes de l'atenció automàtica i la orientació (Näätänen, 1992; Escera et al., 1998) i amb la representació específica dels fonemes de la parla en l'hemisferi esquerre (Näätänen et al., 1997) i en estudis d'aprenentatge (Kraus, 1995). Hi ha evidències que indiquen que per a la percepció categòrica de la parla es requereixen petjades específiques de memòria en el còrtex auditiu (Näätänen et al., 1997; Näätänen, 2001), i que el desenvolupament d'aquestes petjades és el prerrequisit necessari per una apropiada percepció i producció de la parla (Cheour et al., 1998). En l'apartat 1.4.3. d'aquest treball es descriurà els estudis realitzats amb el potencial MMN en l'àmbit de la percepció del llenguatge i dels trastorns del llenguatge del desenvolupament.

P3/P3a/P3b

Dins dels PECs que responen davant d'estímuls nous, en aquest apartat, donada la rellevància per aquest treball, ens centrarem a descriure el potencial P3a o *novelty-P3* en anglès. El potencial P3a està implicat en el circuit cerebral de l'atenció involuntària. S'ha relacionat amb l'orientació de l'atenció cap al canvi en l'estimulació o novetat (Friedman et

al., 2001; Knight & Scabini, 1998; Escera et al., 1998). Aquesta resposta va ser primerament descrita per Courchesne i col·laboradors (1975) i Squires i col·laboradors (1975) com a subcomponent de la resposta P300. El potencial P3a s'obté davant la presentació d'estímuls ambientals novedosos o estímuls estranys, independentment de l'atenció del subjecte davant d'aquests estímuls. El component P3b, a diferència del P3a, també s'evoca davant estímuls novedosos o infreqüents, però en P3b aquests han de ser rellevants per la tasca (*target*), o incloure una decisió i per tant els estímuls novedosos han de ser atesos pel subjecte d'una manera activa (Johnson, 1993). En els paradigmes experimentals que s'utilitzen per la obtenció de la resposta P3a, l'orientació de l'atenció es manifesta a nivell neurofisiològic (resposta P3a) i conductual (augment del temps de reacció en les tasques conductuals donada la distracció del subjecte davant de l'estímul auditiu novel·los (Schröger & Wolff, 1998; Escera et al., 1998, 2000, 2001, 2002, 2003).

EL component P3a reflexa l'activació del mecanisme de canvi atencional cap a un estímul novel·los. (Grillon et al., 1990; Woods, 1992). A més, s'ha proposat recentment que P3a és una resposta complexa, formada per dos subcomponents clarament diferenciats (Escera et al., 1998, 2001). Aquests subcomponents es diferencien en la seva latència, distribució pericranial i concomitants psicològics. En una primera fase de P3a (al voltant de 230 ms), aquesta es distribueix centralment, i la seva amplitud no difereix en si l'estímul requereix atenció o no, posteriorment, en una segona fase (al voltant de 315 ms) P3a passa a una distribució més anterior, amb la màxima amplitud en àrees frontals dretes, i en aquest cas la seva amplitud es veu augmentada per l'atenció als estímuls (Escera et al., 1998, 2001).

Tot i que el còrtex prefrontal és una regió crítica del sistema que genera P3a (Schröger et al. 2000) hi ha evidències de l'existència d'una àmplia xarxa distribuïda de regions corticals (Yago et al., 2003), entre les quals s'inclou el còrtex auditiu, concretament l'escorça supratemporal (Alho et al., 1998; Opitz et al., 1999), l'hipocamp posterior (Knight, 1996), la conjunció temporoparietal (Downar et al., 2000), el gir frontal medial (McCarthy et al., 1997), i el gir cingulat anterior (Menon et al., 1997).

1.4.3. ELS PECs EN L'ESTUDI DELS TRANSTORNS DEL LLENGUATGE: PRINCIPALS APORTACIONS EN L'ESTUDI DE LA DISFÈMIA I DE LA DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT.

En aquest apartat s'explicaran les principals aportacions de la tècnica dels PECs en l'estudi dels trastorns del llenguatge del desenvolupament. Concretament s'especificaran aquells estudis on s'han estudiat els trastorns utilitzant els components MMN i P3, donat que han estat els més fructífers en aquesta àrea d'estudi. Posteriorment, s'explicitaran més en

concret les troballes utilitzant aquests components com a objecte d'estudi, en la disfèmia i la dislèxia del desenvolupament.

MMN i P3 en trastorns del llenguatge del desenvolupament

La majoria d'estudis on s'ha volgut estudiar les possibles alteracions auditives i/o de processament de la parla en els trastorns del llenguatge del desenvolupament han estat realitzats utilitzant nens/es (Cheour et al., 2001). Alguns estudis a priori es van focalitzar en estudiar els correlats del component MMN en l'aprenentatge del llenguatge (Kraus et al., 1994a, 1995; Näätänen et al., 1997; Tremblay et al., 1998; Winkler et al., 1999). En la majoria d'estudis on s'explorava el processament de la parla amb fonemes i síl·labes es va concloure que l'amplitud de MMN és un reflex de la petjada de memòria fonètica en el còrtex auditiu, i per tant n'és un clar índex de discriminació fonètica (Kraus & Cheour, 2000; Cheour et al., 1998; Dehaene-Lambertz & Baillet, 1998; Näätänen et al., 1997; Winkler et al., 1999). A més, la resposta de MMN en la discriminació de fonemes es va trobar fortament lateralitzada a l'esquerre (Ceponiene et al., 2002b; Näätänen, 2001). Més concretament, Näätänen (2001), basant-se en els estudis realitzats amb MMN i la seva corresponent magnètica MMNm, va proposar una teoria sobre la percepció de la parla en la qual es postula que la percepció dels fonemes i de les unitats lingüístiques vindria donada per petjades de memòria localitzades en el còrtex posterior auditiu esquerre. Aquestes petjades serveixen com a models de reconeixement dels sons corresponents, a l'hora d'escoltar la parla. Näätänen suggereix que petjades específiques de la parla materna es generen durant els primers mesos de vida, i que se'n poden generar més per altres llengües durant anys posteriors. Conclou que existeixen poblacions de neurones que codifiquen les invariàncies acústiques dels sons de la parla, i que per això es pot explicar la correcta percepció de la parla independentment de la variació acústica entre els diferents persones quan parlen i el context on es troben situats.

La majoria d'estudis clínics que han volgut estudiar els trastorns del llenguatge del desenvolupament amb PECs, més concretament, utilitzant els components MMN i P3, s'han focalitzat en els trastorns de la lectura, dislèxies, i trastorns d'aprenentatge, disfàsies. En estudis de MMN s'han trobat alteracions en la percepció d'estímuls auditius ràpids en nens amb disfàsia del desenvolupament (Korpilahti & Lang, 1994; Holopainen et al., 1997), també hi ha estudis on s'ha observat l'amplitud de la resposta P3 alterada en nens/es amb trastorns d'aprenentatge (Courchesne et al., 1987).

MMN i P3 en dislèxia del desenvolupament

Cal mencionar que la majoria de treballs electrofisiològics en dislèxia han utilitzat potencial de disparitat (MMN), i amb menys mesura el component P3. Sembla ser que, en general, hi ha resultats contradictoris en els estudis de dislèxia on s'ha estudiat el component MMN a l'hora de definir si els dèficits que presenten els individus amb dislèxia són bàsicament acústics (Kraus, et al., 1996; Leppänen & Lyytinen et al., 1997; Baldeweg et al, 1999; Kujala et al., 2000; 2003, Lachman et al., 2005), és a dir, un dèficit en discriminar entre sons amb diferents freqüències o durada, o si, per altra banda, el dèficit que presenten és purament en la percepció dels sons de la parla (Shulte-Körne, 1998; 2001; Csépe et al., 1998). Altres estudis amb MMN han adreçat els possibles dèficits amb nadons amb alt risc de presentar dislèxia; concretament, Leppänen i col·laboradors (2002) van realitzar un estudi amb nadons de 6 mesos amb alt risc de patir dislèxia, on varen veure que aquests ja presentaven alteracions en les característiques de MMN i per tant alteracions en la discriminació dels sons. També s'han realitzat estudis amb MMN per determinar els efectes de programes d'entrenament i per tant propiciar nous mètodes de rehabilitació per subjectes amb dislèxia. Concretament, Kujala i col·laboradors (2001) van realitzar un programa d'entrenament, basat en les bases neurològiques de la discriminació auditiva i les habilitats de lectura de nens dislèctics de primer curs escolar. En concret, després d'aplicar el programa, van trobar millores en el seu nivell d'habilitats de lectura i un increment en l'eficàcia en la discriminació, reflexat també a nivell neuronal, on la MMN va augmentar d'amplitud a mesura que canviaven les habilitats de lectura.

Tanmateix, en les poques investigacions electrofisiològiques realitzades utilitzant P3a com a principal component per estudiar els mecanismes atencionals dels individus amb dislèxia, sembla ser que la gran majoria estan d'acord en què individus amb dislèxia del desenvolupament presenten una amplitud atenuada i una latència més demorada del potencial P3 (Fosker & Thierry, 2004, 2005; Erez & Pratt, 1992; Holcomb et al., 1985, 1986; Mazzota & Gallai, 1992; Rüsseler et al., 2002), tot i així i en d'altres estudis aquesta s'ha trobat més augmentada que la dels seus respectius controls (Brezniz & Misra, 2003).

MMN i P3 en disfèmia del desenvolupament

En el camp dels estudis de la disfèmia del desenvolupament quasi no hi ha estudis utilitzant la tècnica de l'electroencefalografia i potencials evocats cerebrals. En un dels pocs estudis, Salmelin et al (1998), es van proposar estudiar la organització funcional amb el potencial evocat N100 en els subjectes amb disfèmia del desenvolupament i controls, estimulants-los amb pseudoparaulas. La troballa principal d'aquest estudi va ser que durant l'estimulació

auditiva, els subjectes amb disfèmia del desenvolupament mostraven un interval més llarg en la resposta auditiva ipsilateral esquerra mentre que en la resposta ipsilateral auditiva dreta les respostes dels dos grups van ser idèntiques. La conclusió més important que es desprèn d'aquest estudi és que la organització funcional del còrtex auditiu biliateral és diferent en subjectes amb disfèmia del desenvolupament i controls. En un altre estudi realitzat per Morgan i col·laboradors (1997) es va investigar les diferències en el potencial P300 entre subjectes amb disfèmia del desenvolupament i controls, amb un paradigma *oddball* clàssic. Es va trobar que alguns dels subjectes amb disfèmia del desenvolupament mostraven patrons alterats, en concret mostraven una amplitud més gran de la P300 en l'hemisferi dret, tot i que no es va donar en tots els subjectes.

1.5. DISFÈMIA DEL DESENVOLUPAMENT.

En aquest apartat entrem en la descripció detallada d'un dels dos trastorns del llenguatge del desenvolupament que formen part d'aquest treball de tesi doctoral, i que en constitueix l'objectiu del primer estudi.

1.5.1. DEFINICIÓ I DESCRIPCIÓ DEL TRANSTORN.

La disfèmia verbal, coneguda com a tartamudesa o quequesa, és una alteració de la fluïdesa i organització temporal normals de la parla (inadequades per l'edat del subjecte), caracteritzada per la concurrència freqüent d'un o més dels següents fenòmens: a) repeticions de sons i síl·labes; b) prolongacions de sons; c) interjeccions; d) paraules fragmentades, per exemple pauses dins d'una paraula. e) bloqueigs audibles o silenciosos, per exemple pauses en la parla; f) circumloquis per substituir paraules problemàtiques; g) paraules produïdes amb un excés de tensió física; h) repeticions de paraules monosil·làbiques. El trastorn de la fluïdesa pot interferir en el rendiment acadèmic o laboral, així com la comunicació social (DSM-IV.Criteris pel diagnòstic F98.5, .307.01).

La disfèmia verbal del desenvolupament és una de les formes de quequesa més comuns. Es manifesta en tots els casos amb una aparició gradual en la infància, sense ser resultat de dany cerebral; així doncs, "del desenvolupament" indica que les disfluències es donen en el període clau del desenvolupament de la parla i del llenguatge, i que no és fruit de causes adquirides (Peters, 1991). Activitats que requereixen parlar, com comunicar-se davant d'un grup de gent o parlar per telèfon solen contenir un alt nivell d'ansietat i provoquen l'empitjorament de la disfèmia verbal del desenvolupament. Per altra banda, activitats com

cantar, llegir en veu alta, o parlar sol en veu alta sol millorar-la (Costa & Kroll, 2000). Actualment, s'accepta que la incidència general de la disfèmia és d'un 1%, però en la població pre-escolar i escolar és d'un 4% (Rosenfield, 2000). S'estima que entre el 50% i 80% dels nens amb disfèmia verbal del desenvolupament es recuperen amb o sense tractament professional, generalment abans de la pubertat (Costa & Kroll, 2000). Quan la disfèmia verbal del desenvolupament no té remissió ni de manera espontània ni amb teràpia, llavors el terme diagnòstic és el de disfèmia verbal del desenvolupament persistent. Aproximadament hi ha un 1% d'adults amb aquest tipus de disfèmia (Bloodstein, 1995).

Així doncs, en aquest treball un dels dos trastorns del desenvolupament d'estudi serà la disfèmia del desenvolupament persistent, donat que la població utilitzada en l'estudi és adulta i per tant no hi ha hagut remissió de la quequesa (Andrews et al., 1983). Tanmateix existeix un altre tipus de disfèmia, la disfèmia verbal adquirida, que pot aparèixer més tard en el desenvolupament i la seva etiologia pot ser neurogènica, és a dir, que apareix arrel d'alguna lesió cerebral associada a infart cerebral, d'un traumatisme craneoencefàlic, la malaltia d'Alzheimer, per diàlisi renal o per la malaltia del Parkinson entre d'altres patologies, o també pot ser psicogènica, és a dir, que la seva etiologia vindria donada per un trauma emocional (Heuer et al., 1996). Aquest tipus de disfèmia és molt més infreqüent que la disfèmia del desenvolupament (Brazis et al., 1996) (vegis la taula 2. per una descripció dels tipus de disfèmia; Costa & Kroll, 2000).

Taula 2. Classificació dels tipus de disfèmia (Costa & Kroll, 2000)

TIPUS	CARACTERÍSTIQUES
• <i>Disfèmia verbal del desenvolupament</i>	Quequesa amb aparició gradual a la infància, alteració en la fluïdesa i en el patró temporal de la parla.
• <i>Disfèmia verbal del desenvolupament persistent</i>	Quequesa que no ha marxat espontàniament o amb teràpia.
• <i>Disfèmia verbal adquirida</i>	Quequesa que succeeix de manera abrupte en subjectes prèviament fluents.
• <i>Neurogènica</i>	A arrel de lesió cerebral.
• <i>Psicogènica</i>	Comença sobtadament després d'un trauma emocional.

La disfèmia verbal del desenvolupament apareix abans dels dotze anys, generalment entre els dos i els cinc anys (Peters, 1991). Fins als anys 80 es creia que per cada quatre-cinc subjectes de sexe masculí existiria un de sexe femení amb quequesa. Estudis més recents (Bloodstein, 1995) mostren que les diferències per raó de sexe van disminuint progressivament i en l'actualitat s'estima que és de tres nens per cada nena (Yairi & Ambrose, 1992b; Bloodstein, 1993).

1.5.2. TEORIES I HIPÒTESIS VIGENTS.

Encara que no existeix una teoria etiopatològica formalitzada de la disfèmia del desenvolupament, no obstant, investigadors i professionals clínics estan d'acord en que es tracta d'un trastorn multifactorial. Hi ha hagut diversos intents per explicar les causes d'aquest trastorn, com per exemple algunes teories de perspectiva psicoanalítica (Le Huche, 1992) o models evolutius (Starkweather, 1990), tot i que, aquests intents no tenen cap tipus de valor causal. Tot i que no hi ha cap teoria explicativa del trastorn, el gran bloc de coneixement del trastorn ha vingut donat per els estudis d'EEG i neuroimatge. Aquests han aconseguit explicar algunes de les alteracions funcionals i neuroanatòmiques de la disfèmia del desenvolupament. També des del punt de vista farmacològic (Costa & Kroll, 2000) i genètic (Yairi et al., 1996) s'ha intentat donar possibles explicacions del trastorn.

Bases funcionals i neuroanatòmiques de la disfèmia del desenvolupament des d'una perspectiva històrica.

Durant molts anys, un dels temes més recurrents dins dels primers models que intentaven explicar les causes d'aquest trastorn eren les alteracions de la dominància cerebral i en els processos cerebrals de la parla. Després de les primeres observacions de subjectes amb disfèmia, Sam Orton y Lee Travis (Orton, 1927; Orton & Travis, 1929) durant els anys 20, van proposar la Teoria de la Dominància Cerebral (Travis, 1931;1978). Aquesta teoria es basava en la no-dominància, donat que deien que la disfèmia era una conseqüència directa d'un error del desenvolupament per aconseguir una correcta dominància esquerra dels centres de la parla. Aquesta idea va ser molt popular, però sobretot va sobreviure degut a que es relacionava funcionalment la disfèmia amb una lateralització anòmala del llenguatge, a més, aquesta teoria també va revitalitzar gràcies a altres treballs d'escolta dicòtica (Curry & Gregory, 1969). En aquests treballs es pretenia buscar la preferència auditiva dels subjectes amb disfèmia, en un d'aquests estudis es va trobar que només un 45% dels subjectes amb disfèmia mostrava preferència auditiva dreta per estímuls acústics, d'aquí encara es va perllongar la idea que els subjectes amb disfèmia mostraven una menor dominància cerebral

dels centres del llenguatge (Curry & Gregory, 1969). També, va sorgir un intent de model explicatiu, el Model de Disfunció Segmental (Moore, 1984), on es va associar a la disfèmia una sobreutilització de l'hemisferi dret per la planificació lingüística motora, i per tant, aquesta seria la causant d'una disrupció de la naturalesa seqüencial temporal de la parla durant la seva producció.

Més endavant, alguns estudis amb orientació neurològica van suggerir que el què realment tenia el control funcional sobre la disfèmia era el grau relatiu de lateralització hemisfèrica (Boberg et al., 1983). En aquella època alguns estudis ja van demostrar que àrees del còrtex, ganglis basals, i tàlem estaven integrades en les funcions del llenguatge (Penfield & Welch, 1951), i es demostrà que algunes d'aquestes àrees estaven implicades en la disfèmia, com per exemple en l'estudi de Ojemann & Ward (1971). Aquests van demostrar, mitjançant estimulació elèctrica intracranial de l'àrea motora suplementària, i regions ventrals i laterals del tàlem, es podia produir disfèmia. Per altra banda, altres estudis suggerien que l'estimulació talàmica podria reduir la disfèmia (Bhatnagar & Andy, 1989).

La Disfluència Verbal en la neurociència actual

Amb l'arribada de les noves tècniques per mesurar el flux sanguini cerebral (CBF; *Cerebral Blood Flow*, en anglès) i d'altres tècniques de neuroimatge, van començar a dilucidar-se els possibles correlats neuroanatòmics i funcionals de la disfèmia del desenvolupament. Per exemple, Foundas i col·laboradors (2001) van trobar que els subjectes amb disfèmia del desenvolupament mostraven el planum temporale dret i esquerre anormalment gran i la magnitud de la asimetria planar, trobada en els controls, reduïda, i per tant mostraven un planum temporale més simètric. Això els va fer suggerir que els subjectes amb disfèmia del desenvolupament mostraven alteracions les àrees anatòmiques perisilvianes de la parla i del llenguatge. A més, també van trobar que els individus disfèmics no mostraven la típica asimetria en els lòbuls prefrontal i occipital, on el lòbul prefrontal dret té una mida major que l'esquerre, i el lòbul occipital esquerre que el dret, i van suggerir també que aquesta falta d'asimetria estava lligada a una reducció del volum d'ambdós lòbuls (Foundas et al., 2001; 2004). Un altre estudi anatòmic recent, és el de Sommer i col·laboradors (2002), on es va evidenciar una desconexió cortical entre les fibres que connecten la representació sensorio-motora de la orofaringe amb l'opercle frontal, involucrat en l'articulació, i el còrtex premotor ventral, involucrat en els plans motors de la parla.

Els estudis amb tomografia per emissió de positrons (PET) també ha contribuït al coneixement de les bases neurològiques de la disfèmia (Fox et al., 1996, 2000; Braun et al., 1997; Ingham et al., 1996, Wood et al., 1980; Pool et al., 1991; De Nil et al., 2000, 2001; Wu et al., 1995,

1997). Tot i que les mostres utilitzades en aquests estudis van passar per diferents condicions i tasques, des de descans en silenci i llegir en silenci a algunes tasques on es provocava la disfluència dels subjectes (llegir sols, llegir en veu alta) i tasques d'inducció de fluència (llegir en veu alta en coral, llegir material sobreapès, llegir pausadament), s'ha anat arribant a un consens en quant a les possibles causes funcionals de la disfèmia. Utilitzant la tècnica de PET i MRI, Fox i col·laboradors (Fox et al., 1996) van realitzar un estudi on els subjectes havien de passar per tres condicions: llegir en veu alta sols, llegir en veu alta amb acompanyant, i una condició de línia base de descans amb els ulls tancats. Els resultats que trobaren va ser que durant el quequeig s'observà una extensa hiperactivitat en el sistema motor, amb lateralització dreta en el còrtex motor primari i extraprimari i absència d'activacions temporals superiors esquerreres. A més, també van observar que els subjectes amb disfèmia mostraven hipoactivacions en el còrtex frontal inferior esquerre implicat en la comprensió verbal i la fluïdesa. Amb tot, van concloure, que els resultats trobats englobaven la participació d'un sistema fronto-temporal implicat en la fluïdesa verbal, i que en els subjectes amb disfèmia estaria alterat. Tanmateix, també va cridar l'atenció que les àrees auditives primàries i d'associació dels subjectes amb disfèmia estaven inactives en contrast amb els controls. Aquests patrons alterats d'activació i hipoactivació es normalitzaven durant les tasques d'inducció de fluïdesa. La importància d'aquest estudi va ser clau, donat que va ser dels primers en mostrar alteracions funcionals del cervell en subjectes amb disfèmia del desenvolupament. En un altre estudi on s'utilitzà la tècnica de PET, Braun i col·laboradors (1997) van trobar que, durant la quequesa, els subjectes disfèmics mostraven una dissociació funcional entre l'activitat en les regions post-rolàndiques, que tenen un paper essencial en la percepció i codificació sensorial, sobretot auditiva, i les regions anteriors, on el seu paper és regular la funció motora. Aquests autors van observar que les regions anteriors estaven desproporcionadament actives en els subjectes disfèmics, mentre que les post-rolàndiques romanien relativament inactives.

Estudis recents de ressonància magnètica funcional (fMRI) (Van Borsel et al., 2003a; Preibisch et al., 2003) amb l'avantatge de ser una tècnica no invasiva, també han investigat aquest trastorn. Preibisch i col·laboradors (2003) van trobar que els subjectes disfèmics mostraven activacions sistemàtiques en l'opercle frontal dret durant la lectura, fet no observat en els controls. També trobaren que les respostes en l'opercle frontal dret estaven correlacionades negativament amb el grau de severitat de la disfèmia. Amb tot van concloure que el dèficit que rauria en la disfèmia seria una compensació enlloc d'una disfunció primària. Van Borsel i col·laboradors (2003a) van trobar alteracions en el processament auditiu en disfèmics; observaren que els disfèmics depenien, amb més mesura, del processament auditiu i de contribucions cerebel·lars quan llegien en silenci o en veu alta.

Utilitzant magnetoencefalografia (MEG) Salmelin i col·laboradors (1998, 2000) van complementar els estudis previs superant la limitada resolució temporal que les tècniques anteriors mostraven. En el seu primer estudi, van trobar en els subjectes fluents que el còrtex auditiu esquerre era més sensible al costat d'estimulació (orella dreta vs orella esquerra), en canvi en els subjectes disfèmics van trobar el patró contrari, el còrtex auditiu dret era el més sensible. Amb això, van concloure que l'organització funcional bilateral del còrtex auditiu dels disfèmics era diferent de la dels subjectes fluents (Salmelin et al., 1998). En el seu segon i més rellevant estudi, Salmelin i col·laboradors (2000) van investigar el patró temporal de les seqüències d'activació cortical dels subjectes amb disfèmia. Aquests autors van mostrar que, després de 400 ms de veure una paraula, la seqüència de processament en subjectes fluents anava des del còrtex frontal inferior esquerre, on es desenvolupa el programa articulatori, al solc central lateral esquerre i còrtex premotor, on es desenvolupa la preparació motora. El patró d'activacions va ser totalment contrari en els subjectes disfluents, que mostraren una primera activació del còrtex motor esquerre, seguida d'un senyal retardat en el còrtex inferior frontal esquerre. Amb aquests resultats, van concloure que els disfèmics iniciaven els programes motors abans de la preparació del codi articulatori (Salmelin et al., 2000).

D'altra banda, sembla ser que els subjectes amb disfèmia del desenvolupament són més fluents durant unes condicions específiques que en d'altres. Per exemple, s'ha observat que els disfèmics són més fluents durant la lectura en coral (*Chorus Reading Effect* en anglès; Wingate, 1969; Ingham & Packman, 1979), quan s'utilitza tècniques com la de realimentació auditiva retardada (*Delayed Auditory Feedback* en anglès; Van Borsel et al., 2003; Kalinowsky et al., 1993, 2000; Kalinowsky & Stuart, 1996), quan s'utilitzava parlar material sobreapès o molt automatitzat, amb absència d'estrès (Braun et al., 1997) i quan cantaven o parlaven en solitari (Costa & Kroll, 2000). La pròpia parla disfluent, i la observació d'aquest fenomen, ha suscitat més interès en investigar els mecanismes neuronals anatòmics i funcionals que sustenten la disfèmia. El denominador comú d'aquestes tècniques d'inducció de fluïdesa és una pista auditiva externa.

Kalinowski & Stuart (1996) van realitzar estudis on es volia identificar l'interval mínim de demora associat a la reducció més dràstica de quequeig, utilitzant la tècnica de realimentació auditiva retardada. En aquesta tècnica, el comunicador escolta la seva pròpia parla per uns auriculars, demorada en el temps i la majoria de vegades es manipula el temps de demora o retard que hi ha de la parla generada a l'escoltada. En aquest estudi varen trobar que l'interval de 50 ms semblava ser el més òptim per incrementar la fluïdesa, ja fos amb parla escoltada a alta o baixa velocitat. En un altre estudi, Kalinowski i col·laboradors, van comprovar que aquest mateix fenomen es donava independentment de si la parla escoltada era fluent o disfluent (Kalinowski et al., 2000).

Aquests autors proposen que l'augment de la fluïdesa és produïda per un segon senyal de la parla postergada en el temps, i que aquesta demora funciona com un mecanisme de *timing*, regulant les possibles alteracions que presenten els disfèmics. Kalinowski i col·laboradors (1996, 2000) a més, afegeixen que hi ha estudis utilitzant altres tècniques, com les de neuroimatge (Fox et al., 1996; Wu et al, 1995) que han utilitzat la condició de "lectura en coral" com a tècnica d'inducció de fluïdesa, i es va veure que les activacions alterades observades durant el quequeig es normalitzaren durant aquesta condició. Segons Kalinowski i col·laboradors, el segon senyal de la parla abasteix la inhibició requerida essencial pels disfèmics, per executar fluidament l'acte de la parla (Kalinowski & Dayalu, 2002).

Com s'ha mencionat anteriorment, els subjectes amb disfèmia del desenvolupament presenten alteracions funcionals en el sistema motor, hiperactivitat del còrtex motor primari i extraprimari, lateralitzades a l'hemisferi dret (Ingham et al., 1996; Fox et al., 2000; Foundas et al, 2001; Braun et al, 1997; De Nil et al, 2000), també presenten hipo-activacions en el lòbul temporal posterior esquerre i àrees auditives (Fox et al., 1996) i en general, hipo-activacions post-rolàndiques (Braun et al., 1997). A part d'aquestes anomalies funcionals, s'ha observat en els disfèmics, alteracions en els patrons d'activació dels processos del llenguatge, (Salmelin et al., 2000) i alteracions neuroanatòmiques a les àrees perisylvianes del llenguatge, com per exemple, la carència d'asimetria del planum temporale (Foundas et al., 2001). Aquestes anomalies funcionals i anatòmiques, a més altres evidències d'alteracions en el sistema auditiu en els disfèmics (Salmelin et al., 1998; 2000; Morgan et al., 1997) i els estudis conductuals on es mostra que aquests recuperen una parla fluent després d'una senyal auditiva externa (Kalinowski et al. 1996; 2000), suggereixen un processament auditiu anòmal com a un dels factors causals responsables en la disfèmia del desenvolupament.

1.6. DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT.

En aquest últim apartat de la introducció es descriurà el segon trastorn del llenguatge del desenvolupament que forma part d'aquest treball de tesi doctoral, concretament aquest trastorn constituirà l'objectiu de recerca en el segon i tercer estudi.

1.6.1. DEFINICIÓ I DESCRIPCIÓ DEL TRANSTORN.

Durant els últims 100 anys la perspectiva de la dislèxia ha anat variant. Avui però hi ha un consens quasi absolut en la seva definició. Una definició que s'origina en la Federació Mundial

de Neurologia el 1968 i és actualment la base dels criteris diagnòstics del DSM-IV (1995) i l'ICD-10 (World Health Organization. ICD-10, 1993). Podem dir doncs que la dislèxia és una dificultat significativa persistent en la forma escrita del llenguatge, que és independent de qualsevol causa intel·lectual, cultural i emocional i que, per tant, apareix malgrat tenir una intel·ligència adequada, una escolarització convencional i una situació socio-cultural dins de la normalitat. Es caracteritza perquè les adquisicions de la persona en l'àmbit de la lecto-escritura es troben molt per sota del nivell esperat en funció de la seva intel·ligència i la seva edat cronològica. És un problema de tipus cognitiu, que afecta aquelles habilitats lingüístiques associades amb l'escriptura, particularment el pas de la codificació visual a la verbal, la memòria a curt termini, la percepció i la seqüenciació. Es manifesta amb una dificultat d'automatització especialment en la lectura, l'ortografia i, en ocasions, també en el càlcul aritmètic (DSM-IV, 1995). Tot i que s'ha observat que la prevalència de la dislèxia canvia depenent de la permeabilitat de l'idioma (*shallow or deep orthography*, en anglès; Paulesu et al., 2001) s'estipula que predomina a la població general d'un 3 a un 6% (alguns estudis poden arribar fins al 10% o 17.5%; Shaywitz, 1998; Démonet, et al., 2004). Està àmpliament reconegut que la dislèxia és més freqüent en homes que en dones (2:3, o 4:5 depenent de l'estudi; Shaywitz et al, 1990, 1992).

Un dels símptomes que crida més l'atenció en aquesta patologia és la poca consciència fonològica que presenten els individus amb dislèxia. "Consciència fonològica" pot definir-se com l'habilitat a reflexar explícitament l'estructura del so i de les paraules parlades. Molts aspectes implicats en la consciència fonològica i les habilitats de processament fonològic són deficientes en els subjectes amb dislèxia, incloent-hi les dificultats en segmentar els sons individuals dins de les paraules (Lovett, 2000).

La dislèxia del desenvolupament està caracteritzada per dos grans dèficits separats de la parla i del desenvolupament del llenguatge:

- Problemes amb l'habilitat de representar i accedir als sons individuals de la parla.
- Dificultat a l'hora de tenir un accés ràpid i recuperar els noms de símbols visuals.

Aquests dos dèficits interfereixen en el llenguatge i en el processament lèxic de les paraules i són compatibles amb un punt de vista general que contempla que la dislèxia és un error en l'adquisició ràpida i un error en l'habilitat d'identificar paraules sense context (Bowers, 1993; Wolf, 1992).

S'ha atribuït sovint a la dislèxia del desenvolupament problemes tals com el processament de les formes del so. No obstant, altres problemes que també experimenten els dislèctics

impliquen dificultats en processos perceptius (visuals i auditius), motors, de coordinació, d'atenció i de memòria. A l'hora d'entendre la diversa simptomatologia, molts investigadors han dicotomitat la dislèxia en diferents subtipus. Tot i que hi ha diferents propostes, la majoria inclouen en la classificació dels tipus de dislèxia la distinció entre el subtipus auditiu/verbal i el subtipus visual/perceptiu, a l'hora també anomenats subtipus fonològic i subtipus superficial (*phonological vs surface* en anglès). Aquesta classificació deriva del marc teòric comprès pel Model de la Doble Ruta (Castles & Coltheart, 1993), que postula que per realitzar una lectura correcta cal la interacció del processament sublèxic amb el lèxic.

El processament sublèxic realitza la correspondència grafema-morfema d'acord amb les regles que existeixen en els sistemes d'escriptura alfabètics. Aquest procés només pot tenir èxit quan es pronuncien paraules que deriven d'aquestes regles. Dels subjectes que pateixen un trencament en aquesta ruta de processament se'n diu que pateixen dislèxia fonològica (*phonological dyslexia*). Els símptomes que l'acompanyen solen ser dificultat en la lectura de no-paraules o paraules sense significat. Alguns científics anomenen la dislèxia fonològica com a severa i específica del dèficit de processament fonològic (Manis et al, 1996).

El processament lèxic tracta les paraules escrites com a unitats senceres. La representació visual o ortogràfica d'una paraula s'utilitza per recuperar la seva pronunciació associada emmagatzemada en el lèxic mental. A través d'aquesta via, per tant, els subjectes són capaços de reconèixer les paraules que han vist abans i pronunciar-les correctament sense haver de descodificar-les. Un trencament en aquesta ruta causaria dislèxia superficial (*surface dyslexia*). Els individus que pateixen dislèxia superficial han de dependre dels processos sublèxics per recuperar la pronunciació d'una paraula. Per tant, un dels símptomes clàssics d'aquests individus és la dificultat en llegir paraules irregulars (més típiques en l'anglès on els mateixos grafemes no sempre tenen la mateixa pronunciació). Es considera que aquest tipus de dislèxia mostra un dèficit fonològic més lleu, combinat amb un retard global en el reconeixement de les paraules.

Durant els últims anys s'han anat acumulant evidències a favor d'un origen genètic en la dislèxia, ja que és molt probable que la dislèxia tingui un component genètic en haver una ocurrència més alta de casos dins d'una mateixa família. No obstant, la transmissió genètica és molt complexa i no exclusiva. Fins ara se sap que hi ha alguns gens implicats; per exemple, s'ha suggerit que el cromosoma 15 està relacionat amb tasques de lectura de paraules i el cromosoma 6 en l'execució de tasques de "consciència fonològica" (Grigorenko et al, 1997). Tot i així, en el camp de la genètica no hi ha encara una base conclouent per parlar d'una etiologia genètica definida de la dislèxia (Pennington, 1999; Fagerheim et al., 1999; Fisher et al., 1999; Gayan et al., 1999).

Aquest treball es basa en la dislèxia del desenvolupament com a causa primària, és a dir, que no es deriva de cap altre malaltia, patologia o esdeveniment extern. Com s'ha comentat anteriorment, aquest tipus de dislèxia contrasta amb la dislèxia adquirida la qual seria el resultat d'alguna malaltia o lesió cerebral.

1.6.2. TEORIES I HIPÒTESIS VIGENTS.

S'han proposat un gran nombre de teories per explicar les possibles causes de la dislèxia del desenvolupament. Amb més de mig segle de recerca, s'ha establert l'origen neurobiològic de la dislèxia, tot i la possible modulació per factors ambientals i/o terapèutics (Olson, 2002). Tot seguit es descriuran primer les troballes neuroanatòmiques i posteriorment les neurofuncionals en dislèxia del desenvolupament.

Bases neuroanatòmiques de la dislèxia del desenvolupament

Albert Galaburda i Norman Geschwind han estat sens dubte els pares del pensament actual sobre la dislèxia des d'una perspectiva neurocientífica (Geschwind i Behan, 1982; Geschwind i Galaburda, 1985,1987). Aquests autors han suggerit una asimetria cerebral en general, i una asimetria cortical en particular en els subjectes dislèctics.

Entre 1975 i 1985, l'equip de Galaburda va examinar post-mortem els cervells de 8 dislèctics. Dels primers estudis de Galaburda i col·laboradors, se'n va derivar que la dislèxia estava associada a una anomalia de la maduració i desenvolupament del cervell. Les observacions que es van fer en aquests estudis van ser (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985; Galaburda & Habib, 1987; Kaufmann & Galaburda, 1989; Habib 2000):

- *A nivell microscòpic*, es van observar malformacions corticals específiques que incloïen ectopies, amb major distribució a les regions frontals i àrees del llenguatge. També s'observaren displàsies i micro-malformacions vasculars, similars en alguns casos a microgirs.
- *A nivell macroscòpic*, es va observar el que s'anomena una absència de la usual asimetria esquerra>dreta en el planum temporale (PT). Tot i haver resultats contradictoris amb aquesta troballa (Cohen et al., 1989), es va constatar que l'asimetria del PT semblava necessària, però no suficient, per definir l'estat del cervell dels subjectes dislèctics.

En estudis més recents, alguns autors no han trobat la falta d'asimetria del PT, tot i trobar altres àrees alterades. S'ha proposat que seria la regió parietal inferior, annexa a l'anterior, la que seria poc asimètrica i responsable dels problemes de consciència fonològica que presenten els subjectes amb dislèxia, tot i que aquesta explicació també va estar debatuda donat que no tots els dislèctics presenten la falta d'asimetria (Habib & Robichon, 1996).

També una altre estructura cerebral ha estat involucrada amb la dislèxia, el cos callós. Una de les creences a part d'una lateralització anòmala del cervell, era que els dislèctics presentaven una alteració en la comunicació entre hemisferis (Moore et al., 1995; Markee et al., 1996). S'ha trobat en cervells de dislèctics que aquests mostren un cos callós més gran i amb forma diferent que la dels controls, el que indicaria més fibres nervioses connectant ambdós hemisferis (Robichon & Habib, 1998).

Una de les hipòtesis més clàssiques de la dislèxia era la de Geschwind, que va proposar una associació entre esquerrans, dislèxia i malalties del sistema immunològic (Geschwind & Behan, 1982). Geschwind va proposar que la causa en seria la secreció de testosterona durant el desenvolupament (Geschwind & Galaburda, 1985). Tot i així, estudis posteriors han sigut molt contradictoris respecte aquestes troballes (Tonnessen, 1997; Gilger et al., 1998).

Recentment, s'han realitzat més estudis neuroanatòmics sobre el cervell dels dislèctics, utilitzant tècniques molt més novedoses, com per exemple, tècniques de neuroimatge morfològica *in vivo* (MRI) (Leonard et al., 1993; Larsen et al., 1990; Green et al., 1999; Habib & Robichon, 1996). Tot i així, hi ha moltes contradiccions en els seus resultats i sembla ser algunes de les qüestions inicialment obertes pels primers estudiosos de la neuroanatomia dels dislèctics (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985) encara romanen sense resoldre.

Bases neurofuncionals de la dislèxia del desenvolupament

A part dels estudis neuroanatòmics realitzats amb dislèctics, la literatura actual engloba la recerca en dislèxia dins de tres grans línies d'estudi, darrera les quals hi ha tres possibles teories explicatives de la seva etiologia: teoria del dèficit del processament fonològic, teoria del dèficit del processament temporal, i teoria visual i magnocel.lular i també s'exposarà una recent teoria variant de la teoria magnocel.lular, en la que es proposa un dèficit atencional. Mencionar que hi ha una altre hipòtesi recent, la hipòtesi cerebel.lar de la dislèxia del desenvolupament, que no s'explicarà en detall donat que no gaudeix de molta acceptació. Aquesta teoria conceptualitzaria la dislèxia com un trastorn d'aprenentatge, on el seu símptoma principal (però no l'únic) seria l'alteració alhora d'adquirir i automatitzar les habilitats de lectura i escriptura (Nicolson et al., 2001).

Teoria del dèficit del processament fonològic

Aquesta teoria proposa que la causa de la dificultat en l'aprenentatge de la lectura és de naturalesa fonològica i relacionada amb el llenguatge oral (atribuint menys importància a la percepció visual) (Liberman, 1989). El concepte més important de la teoria del processament fonològic és que hi ha un dèficit en el nivell de processament lèxic per sí mateix. Aquesta teoria basa la carència de processament fonètic en la dislèxia en un problema de processament auditiu, exclusivament a nivell de la parla o del processament fonètic. Manté que la gent amb dislèxia mostra problemes específics en representar o evocar els sons dels fonemes, és a dir de "consciència fonològica", i d'aquí se'n deriven els problemes dels dislèctics alhora de transcriure'ls a lletres. Aquesta teoria sembla estar corroborada per les observacions en què la gent amb dislèxia mostra dificultats en retenir la parla en la memòria a curt termini, i en la segmentació conscient de la parla a fonemes (Ramus, 2001; Ramus et al., 2003). Shaywitz i col·laboradors, mitjançant la tècnica de ressonància magnètica funcional, han estudiat la neurobiologia de la lectura (com s'ha vist anteriorment) en subjectes amb dislèxia del desenvolupament, i els seus estudis neurobiològics s'han fonamentat en la premissa bàsica de que els dislèctics mostren un dèficit en el processament fonològic (Shaywitz & Shaywitz., 2005; Shaywitz, et al., 1998, 2002, 2003, 2004; Pugh et al., 2000).

Teoria del dèficit del processament temporal

Aquesta teoria postula que els diferents nivells de deteriorament que presenten els subjectes amb dislèxia es basarien en un únic problema, el dèficit en processar a una alta velocitat les característiques temporals de diversos tipus d'estímul (Wright et al, 1997), és a dir, els dislèctics serien incapaços de processar estímuls que canvien ràpidament o estímuls successius molt ràpids tant en la modalitat auditiva com en la visual (Farmer et al, 1995; Tallal, 1980; Reed, 1989). Així doncs, el dèficit fonològic seria secundari a un dèficit auditiu bàsic. El dèficit en el processament auditiu d'estímuls ràpids impossibilitaria l'habilitat de discriminar les característiques acústiques necessàries per distingir els fonemes. Per tant, hi hauria una dificultat en tenir representacions estables dels fonemes, i per tant, problemes a l'hora de realitzar tasques amb contingut fonètic (Tallal et al., 1993).

Hi ha estudis que recolzen aquesta teoria, on s'ha trobat que els dislèctics no realitzen correctament tasques auditives, com per exemple, en discriminar freqüències (Ahissar et al., 2000), o en jutjar correctament l'ordre temporal dels estímuls (Tallal, 1980; Nagarajan et al., 1999; Temple, 2000).

Teoria visual i la teoria magnocel.lular

Aquesta teoria es basa en les troballes d'estudis clínics, que han mostrat reiteradament els errors visuals (més que estrictament fonètics) que realitzen els dislèctics, com per exemple, confondre lletres simètriques com la /b/ per la /d/, o confondre lletres visualment molt semblants com /m/ i /n/. D'aquestes observacions clíniques, es dicotomitza la dislèxia en dos subgrups amb diferents símptomes clínics: un subgrup on se li atribueix més importància al dèficit visual, anomenat grup "diseidètic" i un altre grup on se li atribueix més importància al component fonològic, anomenat "dislèctics disfonètics" (Boder, 1973). L'exemple típic de símptoma que patien els dislèctics diseidètics seria l'alteració en la sensibilitat al contrast (Lovergrove, 1980a).

La teoria visual (Livingstone et al., 1991) considera la dislèxia com una alteració visual que generaria problemes a l'hora de processar les lletres i paraules d'un text. Aquesta teoria no exclou dèficits fonològics, però emfatitza la gran contribució visual en la majoria de problemes de lectura. Poc després d'haver-se proposat la teoria visual, una teoria unificadora intentaria integrar l'explicació de tots els símptomes de la dislèxia i superar els dèficits de la teoria visual, la teoria magnocel.lular (Galaburda et al., 1994; Stein, 2003; Stein & Walsh, 1997). Livingstone i col·laboradors ja trobaren evidències electrofisiològiques i neuroanatòmiques d'una alteració en el component magnocel.lular de les vies visuals (Sistema-M) en subjectes dislèctics (Livingstone et al, 1991).

Aquesta teoria suggereix que l'anomalia bàsica de la dislèxia del desenvolupament és una alteració en el neurodesenvolupament del sistema magnocel.lular (Stein & Walsh, 1997). La característica més atractiva de la teoria del dèficit magnocel.lular seria que es pot estendre a altres canals sensorials, des que hi ha evidència de que la distinció magno/parvocel.lular també podria existir en altres modalitats sensorials (Galaburda et al., 1994; Trusell, 1998). Segons aquesta teoria, els subjectes amb dislèxia mostren llindars baixos per estímuls amb baix contrast, o amb freqüències temporals altes (Lovergrove et al., 1980a; Talcott et al., 1998), poca sensibilitat als moviments visuals (Talcott et al., 2000), alteracions en la percepció auditiva d'estímuls ràpids (Tallal, 1980) i del tacte (Grant et al., 1999). A més també mostrarien altres deficiències atencionals (Hari et al., 2001), del control motor i moviments sacàdics (Biscaledi et al., 2000). Per tant, la teoria magnocel.lular explicaria des d'un nivell biològic les teories anteriors. L'evidència neuroanatòmica amb la qual es fonamenta la teoria magnocel.lular són els estudis de Galaburda i col·laboradors, que van trobar que el nucli geniculat lateral de dislèctics examinats post-mortem mostraven alteracions en les làmines magnocel.lulars, a més de magnocèl.lules de mida reduïda (Galaburda et al., 1985). En un altre estudi posterior d'aquest grup es va trobar que les

magnocel·lules visuals en el nucli geniculat medial del sistema auditiu també estaven alterades en subjectes amb dislèxia del desenvolupament (Galaburda et al., 1994). D'aquesta manera, la dislèxia seria una "patologia dels sistemes magnocel·lulars", el què explicaria el dèficit visual i fonològic (Stein & Walsh, 1997; Stein & Talcott, 1999; Demp et al, 1998).

Hipòtesi de l'alteració en el canvi atencional

Aquesta teoria és una variació de la teoria magnocel·lular, on es proposa que la causa principal de les alteracions presentades pels dislèctics serien alteracions a l'hora de realitzar canvis atencionals (Hari & Renvall, 2001). Aquesta hipòtesi suggereix que un dèficit de captura atencional i un interval atencional prolongat per processar els estímuls explicaria el perquè dels dèficits de processament auditiu dels estímuls ràpids. És a dir, els subjectes amb dislèxia necessitarien més temps per processar els mateixos estímuls que els controls i això els faria ser més lents alhora de també realitzar un canvi atencional. A més, aquesta hipòtesis assumeix que els problemes que presenten els dislèctics quan han de processar estímuls ràpids vindrien donats per la seva dèbil captura atencional trobada en diversos estudis (Hari, R. 1999, Hari et al., 2001; Facchetti et al., 2000, 2001,2003), que quedaria justificada per alteracions en el lòbul parietal, i per això afectaria a totes les modalitats (Vigdyasagar & Pammer, 1999).

Tot i els intents de les troballes i teories exposades anteriorment per explicar l'etiologia de la dislèxia del desenvolupament, sembla que encara falten més estudis per acabar de posar les peces del trencaclosques que suposa aquest trastorn del llenguatge d'origen neurobiològic. Diverses estructures neuroanatòmiques han estat involucrades en la dislèxia: falta d'asimetria en el planum temporale (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985) i de la regió parietal inferior (Habib & Robichon, 1996), mida augmentada del cos callós (Robichon & Habib, 1998), així com malformacions en les regions frontals i àrees del llenguatge (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985). A més de un ventall molt ampli d'estudis neurofuncionals que han propiciat l'aparició de diverses teories explicatives de la dislèxia. Sembla ser que en el gran debat del món científic sobre la dislèxia hi ha un consens general en l'acceptació del seu dèficit de consciència fonològica (Ramus, 2001, 2003; Shaywitz & Shaywitz., 2005; Shaywitz, et al., 1998, 2002, 2003, 2004; Pugh et al., 2000), tot i així, resta encara per dilucidar si a nivell de processament auditiu, el dèficit bàsic funcional que els dislèctics presenten és de naturalesa acústica (no-lingüística) (Tallal et al., 1993; Baldeweg et al, 1999; Kujala et al., 2003, Lachman et al., 2005) o si aquest dèficit es limitaria a només la percepció auditiva dels estímuls de la parla (Shulte-Körne, 1998; 2001; Csépe et al., 1998).

Igualment, també s'ha observat la falta de definició del paper dels processos atencional en la dislèxia del desenvolupament. Hi ha estudis que han mostrat l'atenció alterada en dislèctics del desenvolupament (Hari, R. 1999, 2001; Facoetti et al., 2000, 2001,2003; Vigdyasagar & Pammer, 1999) i fins i tot una de les més recents teories ha suggerit que el dèficit rera el qual en vindrien tots els altres, seria l'alteració generalitzada dels processos atencional (Hari & Renvall, 2001), així doncs, restaria un altre interrogant davant la naturalesa dels processos executius en els subjectes amb dislèxia del desenvolupament.

2. PLANTEJAMENT, OBJECTIUS I HIPÒTESIS.

2.1. PLANTEJAMENT I OBJECTIUS GENERALS DE LA TESI

Al llarg dels apartats anteriors s'ha anat desglossant les principals troballes en el camp dels processos involucrats en la percepció i producció del llenguatge i les seves estructures neuroanatòmiques associades. Així doncs s'ha vist com des de diversos models actuals s'intenta descriure els processos de percepció del llenguatge (Hickock & Poeppel, 2000, 2004; Pugh et al., 2000; Shaywitz & Shaywitz, 2005), ja sigui en la modalitat auditiva o visual, i també els processos de producció on s'intenta explicar bàsicament la producció de la parla (Fiez and Petersen, 1998; Frackowiak et al., 1997; Price, 2000; Noppeney & Price, 2002).

S'ha pogut observar al llarg dels primers models sobre el llenguatge (Geschwind, 1969) i dels models actuals, que les àrees del llenguatge romanen localitzades a l'hemisferi esquerre, en concret en el còrtex temporal esquerre, en les àrees perisylvianes que rodegen el còrtex temporal superior englobant el còrtex auditiu primari i secundari, i es consideren com a les principals mediadores dels processos del llenguatge, com per exemple atribuïnt als receptors auditius del gir temporal superior el substrat neuronal per construir les representacions del so de la parla (Hickock & Poeppel, 2000, 2004), o atribuïnt a l'aspecte posterior del gir temporal superior (àrea de Wernicke) una de les regions principals en realitzar la integració cross-modal necessària per llegir, és a dir transformar l'ortografia a les estructures fonològiques lingüístiques que la componen (Dejerine, 1891; Geschwind, 1965; Damasio, 1983; Shaywitz et al., 1998). Sembla ser, doncs, que aquestes àrees (conjuntament amb d'altres, com per exemple, el còrtex prefrontal inferior esquerre, i altres àrees subcorticals mesials) són les que sustenten les funcions bàsiques del llenguatge.

Donada la importància del còrtex temporal superior, i les àrees auditives, s'ha volgut en un següent apartat desglossar i explicar el funcionament del sistema auditiu normal, des d'un nivell bàsic de percepció de la informació acústica fins a la percepció de la parla. S'ha observat que un correcte funcionament del sistema auditiu sembla ser altament rellevant per un desenvolupament apropiat de les funcions del llenguatge (Hickock & Poeppel, 2000). Hi ha un consens general en què els estímuls acústics no-lingüístics es processen al còrtex auditiu primari bilateralment (Zatorre, et al., 1992; Indefrey & Cutler., 2004), i que el còrtex superior temporal, sobretot l'esquerre s'activa específicament davant estímuls de la parla (Zatorre, et al., 1992; 1996; Binder et al., 1997; Fiez et al., 1996; Price et al., 1996b; Hirano et al., 1997; Jänke et al., 1998; Indefrey & Cutler., 2004; Näätänen et al., 1997; Gage et al., 1998).

Hi ha evidències on s'ha relacionat lesions en les estructures neuroanòmiques involucrades en la xarxa de percepció de la parla i trastorns del llenguatge (Blumstein, 1995), i més concretament evidències on s'ha relacionat alteracions del sistema auditiu en la percepció de la parla i trastorns del llenguatge, com per exemple en estudis d'afàsia (Efron, 1963; Damasio, 1991), disfàsia (Tallal and Newcombe, 1978) i en trastorns del llenguatge del desenvolupament (Cheour et al., 2001), com en nens/es amb trastorns d'aprenentatge i afàsia del desenvolupament (Tallal & Piercy, 1973; Tallal et al., 1993; 1996; Korpilahti & Lang, 1994; Holopainen et al., 1997). Amb tot, sembla ser que les àrees que sustenten les principals funcions del llenguatge, englobant-t'hi les àrees auditives primàries i secundàries, estan alterades en diversos trastorns del llenguatge.

Per tant, aquest treball s'ha volgut focalitzar en investigar dos trastorns del llenguatge del desenvolupament, on s'han trobat anomalies en les àrees perisylvianes del llenguatge i en el còrtex auditiu, i per tant sembla ser, el paper del sistema auditiu és altament rellevant en la possible etiologia del trastorn, i conseqüentment s'ha volgut estudiar els mecanismes de la percepció auditiva en aquests trastorns. Els dos trastorns que s'estudien en aquest treball són la disfèmia i la dislèxia del desenvolupament.

Concretament, en la disfèmia del desenvolupament s'han trobat alteracions en el funcionament del sistema auditiu (Salmelin et al., 1998; 2000; Morgan et al., 1997; Kalinowski et al. 1996; 2000), i anomalies funcionals i anatòmiques, en forma d'hipo-activacions en el lòbul temporal posterior esquerre i àrees auditives (Fox et al., 1996), hipò-activacions post-rolàndiques (Braun et al., 1997), alteracions en els patrons d'activació dels processos del llenguatge, (Salmelin et al., 2000) i alteracions neuroanòmiques a les àrees perisylvianes del llenguatge, com per exemple, la carència d'asimetria del planum temporale (Foundas et al., 2001). A més, donat els fenòmens observats en la disfèmia, on sembla que els subjectes amb disfèmia, redimeixen el quequeig en situacions o tasques on se'ls proveeix de pistes auditives externes, concretament senyals de la parla, ja siguin les seves pròpies o d'altres, com per exemple durant la lectura en coral (Wingate, 1969; Ingham & Packman, 1979), utilitzant la realimentació auditiva retardada (Van Borsel et al., 2003; Kalinowsky et al., 1993, 2000; Kalinowsky & Stuart, 1996), utilitzant en parla, material sobreapès o molt automatitzat, amb absència d'estrès (Braun et al, 1997) i cantant o parlant amb soledat (Costa & Kroll, 2000), fa pensar que el sistema auditiu està involucrat en el procés de desenvolupament del quequeig.

Per altra banda, en quant a la dislèxia del desenvolupament, sembla ser que les teories explicatives que hi ha fins avui dia, tot i admetre que la dislèxia és un trastorn amb múltiple

simptomatologia, encara debaten la naturalesa dels dèficits auditius presents. També s'han trobat diverses estructures neuroanatòmiques del llenguatge involucrades en la dislèxia, com per exemple, falta d'asimetria en el planum temporale (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985), i malformacions en les regions frontals i àrees del llenguatge (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985). S'estipula que la dislèxia del desenvolupament es reconeix per un dèficit bàsic de consciència fonològica (Ramus, 2001, 2003; Shaywitz & Shaywitz., 2005; Shaywitz, et al., 1998, 2002, 2003, 2004; Pugh et al., 2000) i per tant sembla ser que cal explorar els seus processos de percepció del senyal auditiu per poder entendre el trastorn i poder-lo relacionar amb d'altres dèficits que els dislèctics presenten. Tot i que encara hi ha contradiccions en la empresa d'investigar quina és la naturalesa del dèficit de processament auditiu, hi ha estudis que ho han volgut explorar i d'aquests n'han sorgit dues de les grans teories explicatives de la dislèxia, la de processament fonològic (Shulte-Körne, 1998; 2001; Csépe et al., 1998), i la de processament temporal (no-lingüística) (Tallal et al., 1993 Baldeweg et al, 1999; Kujala et al., 2003, Lachman et al., 2005). Tanmateix, també han sortit teories integradores explicatives de la varietat en simptomatologia que presenta la dislèxia, com per exemple, la teoria magnocel.lular (Stein et al., 1997) i la teoria de dèficits atencionals (Hari & Renvall, 2001).

Degut a la gran quantitat d'estudis que s'has realitzat sobre la dislèxia del desenvolupament i l'heterogeneïtat de resultats en la literatura, sembla ser altament rellevant definir, *a priori*, la naturalesa dels dèficits bàsics que presenten dels dislèctics, dissociant els dèficits que presenten en les diferents modalitats i aïllant-los d'altres processos cognitius que podrien emascarar els possibles dèficits en aquestes modalitats, com per exemple els processos atencionals.

Dins d'aquest marc, en el present treball, s'ha volgut estudiar les alteracions neurofisiològiques en el processament complex auditiu subjacents a la disfèmia i la dislèxia del desenvolupament, i s'ha volgut utilitzar com a tècnica la dels potencials evocats cerebrals (PECs). A tal efecte, s'han dut a terme tres estudis, i s'han plantejat els següents objectius generals:

- Caracteritzar les alteracions auditives (acústiques i/o fonètiques) en la disfèmia del desenvolupament mitjançant mesures electrofisiològiques, utilitzant el potencial evocat de disparitat (Mismatch Negativity), i establir la naturalesa del possible dèficit auditiu (Estudi 1).
- Caracteritzar les alteracions auditives (acústiques i/o fonètiques) en la dislèxia del desenvolupament mitjançant mesures electrofisiològiques, utilitzant el potencial evocat

de disparitat (Mismatch Negativity), i establir la naturalesa del possible dèficit auditiu (Estudi 2).

- Caracteritzar i establir les possibles alteracions atencionals auditives en la dislèxia del desenvolupament, utilitzant el potencial evocat P3a o *novelty-P3*, més enllà de possibles dèficits acústics i/o fonètics (Estudi 3).

2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.

2.2.1. PRIMER ESTUDI: ALTERACIONS EN LA REPRESENTACIÓ DELS ESTÍMULS DE LA PARLA EN DISFÈMIA DEL DESENVOLUPAMENT PERSISTENT.

- Determinar, mitjançant el PEC auditiu MMN si existeixen diferències entre els subjectes disfèmics i controls en la discriminació d'estímuls acústics de característiques simples, davant contrastos en la freqüència de l'estímul.
- Determinar, mitjançant el PEC auditiu MMN si existeixen diferències entre els subjectes disfèmics i controls en la discriminació d'estímuls acústics de característiques simples, davant contrastos en la durada de l'estímul.
- Determinar, mitjançant el PEC auditiu Mismatch Negativity si existeixen diferències entre els subjectes disfèmics i controls en la discriminació d'estímuls bàsics de la parla, és a dir fonemes.
- Determinar, mitjançant el PEC auditiu MMN si existeixen diferències entre els subjectes disfèmics i controls en la discriminació d'estímuls de la parla prototípics de la llengua nativa dels subjectes i en la discriminació d'estímuls no prototípics.
- Comprovar si existeix alguna correlació entre el grau de fluïdesa de la parla auto-avaluada mitjançant un qüestionari, i les mesures electrofisiològiques obtingudes davant els diferents contrastos auditius.

2.2.2. SEGON ESTUDI: ALTERACIONS EN EL COMPONENT MMN EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT .

- Determinar, mitjançant el PEC auditiu MMN si existeixen diferències entre els subjectes dislèctics i controls en la discriminació d'estímuls acústics de característiques simples, davant contrastos en la freqüència de l'estímul.
- Determinar, mitjançant el PEC auditiu MMN si existeixen diferències entre els subjectes dislèctics i controls en la discriminació d'estímuls acústics de característiques simples, envers contrastos en la durada de l'estímul.
- Determinar, mitjançant el PEC auditiu MMN si existeixen diferències entre els subjectes dislèctics i controls en la discriminació d'estímuls bàsics de la parla, és a dir fonemes.

2.2.3. TERCER ESTUDI: DISTRACTIBILITAT ANÒMALA EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT DEMOSTRAT PER MESURES ELECTROFISIOLÒGIQUES I CONDUCTUALS.

- Determinar, mitjançant una tasca conductual de distracció auditivo-visual adaptada del paradigma proposat per Escera *et al.* (1998), si existeixen diferències entre els subjectes dislèctics i els controls en l'execució de la tasca. Concretament, es proposa comprovar el rendiment i el temps reacció de resposta a la tasca davant dels diferents estímuls auditius utilitzats, repetitius i novedosos, i si s'observen efectes de distracció en els grups.
- Determinar, mitjançant la tasca conductual de distracció auditivo-visual, si l'execució de la tasca, en termes de rendiment i temps de reacció, és dependent del contingut semàntic dels estímuls novedosos auditius. Concretament, es proposa comprovar si l'execució de la tasca varia en funció de si els estímuls novedosos són identificables, és a dir, significatius pel subjecte, o si són no-identificables, és a dir, totalment nous pel subjecte. Primerament, es proposa comprovar si la resposta difereix en dislèctics i controls per separat, i conseqüentment es proposa comprovar si existeixen diferències entre ambdós grups.
- Determinar, mitjançant el PEC auditiu N1/MMN, si existeixen diferències entre dislèctics i controls en el processament primerenc dels estímuls auditius de la tasca. Concretament es proposa observar si existeixen diferències d'aquest component davant estímuls novedosos.
- Caracteritzar, mitjançant el PEC auditiu P3a o *novelty-P3*, la resposta d'orientació de l'atenció davant estímuls novedosos en ambdós grups, i determinar si existeixen diferències entre el grup de dislèctics i el grup control.

- Determinar si la resposta d'orientació de l'atenció és dependent del contingut semàntic dels estímuls novedosos. Concretament, mitjançant el PEC auditiu P3a o *novelty-P3*, es proposa observar la resposta d'orientació de l'atenció davant d'estímuls novedosos identificables, és a dir, significatius pel subjecte, i la resposta d'orientació de l'atenció davant d'estímuls no-identificables, és a dir, totalment nous pel subjecte. Primerament, es proposa comprovar si la resposta difereix en dislèctics i controls per separat, i conseqüentment es proposa comprovar si existeixen diferències entre ambdós grups.

2.3. HIPÒTESIS

2.3.1. PRIMER ESTUDI

Considerant els estudis revisats prèviament, on es descriu la remissió del quequeig davant de situacions inusuals on es proporciona un segon senyal de la parla al subjecte amb disfèmia del desenvolupament (Wingate, 1969; Ingham & Packman, 1979; Van Borsel et al., 2003; Kalinowsky et al., 1993, 2000; Kalinowsky & Stuart, 1996; Braun et al, 1997), a més també dels estudis on es descriu que els patrons d'activació en els disfèmics s'observen alterats durant el quequeig i recuperen les activacions normals en situacions on no s'executa la parla (Fox et al., 1996; Braun et al., 1997) s'hipotetitzava que:

- L'absència de diferències en el PEC auditiu MMN entre el grup de disfèmics i controls en la discriminació d'estímuls acústics de característiques simples, tant davant de contrastos en la freqüència i la durada de l'estímul.
- L'existència d'un dèficit de processament auditiu específic dels estímuls de la parla, és a dir, exclusiu dels fonemes, manifestat per diferències entre el grup de disfèmics i controls en l'amplitud i/o latència dels generadors del PEC auditiu MMN.
- Degut als estudis on es vincula els mecanismes de percepció amb els de producció del llenguatge (Hickock & Poeppel., 2004; Näätänen et al., 1997) s'hipotetitzava l'existència d'una correlació entre el grau de fluïdesa de la parla i les mesures de la resposta del potencial MMN davant dels estímuls de la parla.

2.3.2. SEGON ESTUDI

- L'existència de diferències entre els subjectes dislèctics i controls en la discriminació d'estímuls acústics harmònics de característiques simples, ja sigui o davant contrastos en la freqüència de l'estímul i/o davant contrastos en la durada de l'estímul, manifestades per alteracions en les característiques del PEC auditiu MMN.
- L'absència de diferències entre els subjectes dislèctics i controls en les característiques del PEC auditiu MMN davant la discriminació d'estímuls de la parla.
- L'existència d'alteracions en la discriminació d'estímuls auditius amb característiques bàsiques en els subjectes amb dislèxia del desenvolupament, és a dir, l'existència d'un dèficit de naturalesa bàsica en quant a processament auditiu del senyal acústic.

2.3.3. TERCER ESTUDI

- L'existència d'un dèficit de processament auditiu primari en subjectes amb dislèxia del desenvolupament independentment del tipus d'estímul auditiu, ja sigui repetitiu o novedós, manifestat per alteracions en les característiques del PEC auditiu N1 o *early negativity*, ja sigui en la latència i/o en l'amplitud d'aquest component.
- L'existència d'alteracions en els processos atencionals en els subjectes dislèctics en comparació amb els controls, com a conseqüència d'una major distracció, que es manifestarien en:

Resultats Conductuals: Un pitjor rendiment i un augment del temps de reacció en la tasca de distracció auditivo-visual, davant dels estímuls auditius novedosos.

Resultats Electrofisiològics: Alteracions en les característiques del PEC auditiu P3a o novelty-P3, ja sigui en l'augment o atenuació d'aquest component davant dels estímuls novedosos.

- L'existència d'una resposta d'orientació de l'atenció alterada davant els estímuls novedosos en els subjectes dislèctics. Aquesta resposta es manifestaria en una alteració de la resposta d'orientació de l'atenció específica davant estímuls novedosos, mostrat per alteracions ja sigui en l'atenuació o en l'augment d'amplitud del PEC auditiu P3a o novelty-P3.

3. MÈTODE GENERAL

Subjectes

Per tal de portar a terme aquest treball, es van realitzar tres estudis utilitzant dues poblacions clíniques diferents: en el primer estudi es van explorar adults joves amb disfèmia del desenvolupament persistent, i en el segon i tercer estudis es van explorar nens/es amb dislèxia del desenvolupament (Primer Estudi: N=12, edat mitjana de 22.2 ± 3.5 anys, dues dones; Segon Estudi: N= 13, edat mitjana de 11.6 ± 1.8 anys, quatre nenes; Tercer Estudi: N=11, edat mitjana de 11.3 ± 1.8 anys, tres nenes), amb la conseqüent exploració dels corresponents grups control aparellats, per edat, sexe, QI i ma dominant (Primer Estudi: N=13, edat mitjana de 23.3 ± 3 anys, dues dones; Segon Estudi: N= 11, edat mitjana de 11.8 ± 2.1 anys, cinc nenes; Tercer Estudi: N=10, edat mitjana de 10.1 ± 2.3 anys, tres nenes). En els tres estudis, es va demanar consentiment informat per participar tan a la població clínica com els subjectes control, que van ser prèviament aprovats pel Comitè Ètic de la Universitat de Barcelona, consentiment firmat pels mateixos subjectes en el primer estudi, i pels pares o un tutor en el segon i tercer estudi.

Les dues poblacions clíniques eren derivades des de diferents Hospitals, de manera que els subjectes del primer estudi van ser diagnosticats per un especialista de l'Hospital del Mar de Barcelona, i els subjectes del segon i tercer estudi venien diagnosticats per la Unitat de Neuropediatria de l'Hospital de Sabadell, Parc Taulí.

Els criteris d'inclusió/exclusió que s'aplicaren a les dues poblacions clíniques foren:

- Ésser diagnosticat amb disfèmia o dislèxia del desenvolupament per un especialista/neuropediatra seguint els criteris del DSM-IV.
- Nivell normal d'audició (>40 dB)
- No haver patit trastorns neurològics (ex: epilèpsia, convulsions, traumatismes, neurocirurgia, coma, anòxia/hipòxia o altres problemes perinatals: Meningitis /Encefalitis o altres)
- No haver patit malalties orgàniques greus
- No haver patit (o algun familiar proper) algun trastorn psiquiàtric greu (trastorns majors)
- No seguir cap tipus de tractament farmacològic. Si es segueix un tractament en el moment de l'exploració cal informar de la seva naturalesa.
- No haver patit circumstàncies educacionals inusuals que podrien explicar el seu dèficit de producció de la parla o en la lecto-escriptura.
- Tenir un QI no-verbal normal (puntuació>85)

D'altra banda, també es van aplicar criteris d'inclusió/exclusió en els subjectes dels corresponents grups controls de cada estudi:

- Nivell normal d'audició (>40 dB)
- No haver patit trastorns neurològics (ex: epilèpsia, convulsions, traumatismes, neurocirurgia, coma, anòxia/hipòxia o altres problemes perinatals: Meningitis /Encefalitis o altres)
- No haver patit malalties orgàniques greus
- No haver patit (o algun familiar proper) algun trastorn psiquiàtric greu (trastorns majors)
- No seguir cap tipus de tractament farmacològic. Si es segueix un tractament en el moment de l'exploració cal informar de la seva naturalesa.
- Absència d'història familiar amb trastorns del llenguatge del desenvolupament (ex: alteracions del llenguatge) o problemes greus d'aprenentatge.

En tots tres estudis l'exploració dels subjectes es va desenvolupar en dues fases, una on es realitzava una petita entrevista al subjecte i s'administrava una bateria de proves neuropsicològiques i la segona on es realitzava la pròpia exploració neurofisiològica utilitzant un protocol de PECs. En els tres estudis tots els subjectes eren bilingües de llengua Catalana i Castellana. El qüestionari comú administrat en els tres estudis va ser el *Edinburgh Handedness Inventory* (1971), per tal d'avaluar la lateralitat dels subjectes (Primer Estudi: tres esquerrans al grup clínic i un al grup control; Segon Estudi: dos esquerrans al grup clínic i dos al grup control; Tercer Estudi: dos esquerrans al grup clínic i un al grup control). Els qüestionaris utilitzats específicament per cada població clínica s'explicaran en la metodologia específica.

Procediment i Estimulació

Es va administrar una audiometria a tots els subjectes de tots els estudis previ a l'exploració amb PECs, per tal d'obtenir llindars d'audició homogenis en tots els grups, tots per sota de 40dB SPL. En els dos primers estudis, es va aplicar un protocol adaptat per a l'avaluació del PEC auditiu MMN en un paradigma de PECs d'oddball passiu, on l'activitat cerebral es va enregistrar mentre els subjectes miraven la televisió (sense so) i se'ls indicava que ignoressin els sons que sentirien a través d'uns auriculars. En el tercer estudi, es va enregistrar l'activitat cerebral amb un protocol adaptat per l'avaluació del PEC auditiu P3a durant la realització d'una tasca auditivo-visual de distracció, adaptada del paradigma proposat per Escera et al. (1998). Els subjectes dels tres estudis s'asseien en un sofà còmode en una cambra insonoritzada amb llum tènue durant l'exploració neurofisiològica.

En el primer i segon estudi el protocol d'estimulació amb PECs utilitzat va ser molt semblant. En ambdós estudis hi havia tres condicions. En la primera, anomenada *condició de freqüència*, es presentava al subjecte sons de característiques simples, on la majoria d'ells eren estàndard o repetitius i eren ocasionalment reemplaçats aleatòriament per sons discrepants, és a dir, que diferien en freqüència respecte al so estàndard. La segona condició, anomenada *condició de durada*, mantenia les mateixes característiques de la primera amb la diferència de que els sons discrepants, enlloc de diferir del estàndard en la seva freqüència, diferien en la seva durada. I en la tercera condició, anomenada *condició fonètica*, els sons ja no eren de característiques simples sinó fonemes, on un fonema repetitiu o estàndard era ocasionalment reemplaçat per un altre fonema discrepant. En les tres condicions els estímuls estàndard eren d'alta probabilitat mentre que els repetitius apareixien en una probabilitat més baixa (Primer estudi: estàndard, $p = 0.95$ i discrepant, $p = 0.05$; Segon estudi: estàndard, $p = 0.8$ i discrepant, $p = 0.2$). Tots els estímuls es van presentar binauralment. Les característiques concretes dels estímuls de cada estudi s'especificaran a la metodologia específica.

En el tercer estudi, la tasca auditivo-visual de distracció consistia en la presentació de parelles d'estímuls auditivo-visual, a raó d'una cada 1.3 s. Les parelles consistien en un so que era totalment irrellevant per la tasca (estàndard o novedós), seguit per un dibuix a la pantalla. La tasca dels subjectes era prémer un botó de resposta diferent en funció del tipus de dibuix que apareixia a la pantalla (animal o no animal), al mateix temps que havien d'ignorar l'estimulació auditiva. Es va emfatitzar la rapidesa i la precisió de les respostes. Tots els subjectes van rebre un bloc de pràctica sense sons, amb un mínim de 65% de respostes correctes requerit per poder participar en l'estudi, seguint aproximadament els paràmetres d'estudis previs que han utilitzat tasques similars (Gumenyuk et al., 2004, 2005). Les característiques concretes dels estímuls auditius i visuals del tercer estudi s'especificaran a la metodologia específica.

Recollida i anàlisi de dades

Donat que els protocols neurofisiològics en el primer i segon estudi eren molt similars, la recollida i anàlisi de dades va diferir molt poc. Tot i que el protocol del tercer estudi va ser diferent, la recollida de dades a nivell electrofisiològic va seguir el mateix procediment que en els altres dos, tot i haver diferències degut a les dades conductuals a recollir i analitzar. En aquest apartat s'explicaran els aspectes electrofisiològics comuns en la recollida i anàlisi de dades dels tres estudis, i les característiques específiques de cada estudi s'explicaran a la metodologia específica.

L'EEG (banda de pas 0-100 Hz) va ser digitalitzat de forma contínua amb una raó de 500 Hz mitjançant un amplificador SynAmps (NeuroScan, Inc.) des de 10 elèctrodes en el primer estudi i 19 en el segon i tercer (Elèctrodes situats a: primer estudi = Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4; segon i tercer estudi = Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2) segons el sistema internacional de col·locació estàndard 10/20, a més de dos elèctrodes addicionals en el mastoide esquerre (LM) i dret (RM). L'EOG horitzontal i vertical va ser enregistrat amb elèctrodes adherits al canthus extern (HEOG) i sota l'ull esquerre (VEOG) en el primer estudi. En el segon i tercer estudi només es va registrar només l'EOG horitzontal situant un elèctrode al canthus extern de l'ull esquerre, degut a que es van utilitzar dos elèctrodes addicionals en els estudis per controlar els moviments oculars (FP1 i Fp2). L'elèctrode de referència del EEG i l'EOG va ser situat a la punta del nas. Totes les impedàncies es van mantenir per sota de 10 K Ω durant els tres estudis.

Els PECs van ser amitjats *a posteriori* per cadascun dels tipus d'estímul auditiu, amb una època que varia depenent de la condició en l'estudi (Primer estudi: època de 480 ms a *les condicions de freqüència i durada*, i una època de 900 ms a la condició fonètica; Segon estudi: època de 300 ms a *les condicions de freqüència i durada*, i una època de 900 ms a la condició fonètica; Tercer estudi: època de 1500 ms), incloent un període pre-estímul de línia base de 100 ms. Aquelles èpoques en què l'EEG o l'EOG excedia de ± 100 μ V en el primer estudi o ± 75 μ V en el segon i tercer estudi a més de les cinc primeres èpoques de cada bloc, van ser rebutjades automàticament de l'amitjat. Els assaigs estàndard que seguien immediatament un assaig discrepant o novedós també van ser automàticament exclosos de l'amitjat. Els PECs individuals van ser filtrats digitalment (*band-pass filter*) entre 0.1 i 30 Hz.

Els components d'interès (MMN, N1, P3a) van ser aïllats en les ones diferència obtingudes de sostroure els PECs generats pel to estàndard dels generats pels sons discrepants/novedosos. L'amplitud mitjana i les latències dels diferents components van ser calculades en finestres temporals de 20, 40 o 100 ms, en funció del component, condició i/o estudi, al voltant del seu pic màxim en l'amitjat del grup. Un cop obtinguts els valors de l'amplitud mitjana i latència de cada component i grup, es realitzaven les anàlisis estadístiques.

En el primer i segon estudi es va mesurar el component MMN calculant la seva amplitud mitjana i latència, utilitzant una finestra temporal de 40 ms, al voltant del pic màxim identificat en la Gran Mitjana de cada grup i en les condicions de freqüència i durada. En la condició fonètica es va seguir el mateix procediment, calculant dos pics consecutius en la MMN obtinguda davant els fonemes utilitzant dues finestres temporals de 20 ms, pel primer i segon pic de MMN (primer pic anomenat *early MMN*, eMMN; i el segon pic anomenat *late MMN*, lMMN). Per tal de veure si el component MMN era significatiu en cada grup i condició, es va

aplicar un anàlisi T-test comparant l'amplitud mitjana de MMN a cada elèctrode d'interès contra zero. Finalment per tal de veure si hi havia diferències entre grups en el component MMN es van aplicar diversos ANOVAs per mesures repetides utilitzant diversos factors, depenent de la condició i l'estudi.

En el tercer estudi es va mesurar el component N1 i el P3a calculant la seva amplitud mitjana i latència, utilitzant una finestra temporal de 40 ms en el primer i de 100 en el segon, al voltant del pic màxim identificat en la Gran Mitjana de cada grup. Per tal de veure, si els components eren significatius en cada grup i tipus d'estímul, i si hi havia diferències entre grups en els components N1 i P3a es van aplicar diversos ANOVAs per mesures repetides utilitzant diversos factors. Totes les ANOVAs de tots tres estudis van ser corregides mitjançant la correcció Greenhouse-Geisser.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1. PRIMER ESTUDI: ALTERACIONS EN LA REPRESENTACIÓ DELS ESTÍMULS DE LA PARLA EN DISFÈMIA DEL DESENVOLUPAMENT PERSISTENT.

4.1.1. METODOLOGIA ESPECÍFICA

Subjectes

Les proves administrades a tots els subjectes del primer estudi van ser les següents: un test d'avaluació de la depressió, *Beck Hopelessness Scale* (BHS); un test d'avaluació de l'ansietat *STAI* i un test d'intel·ligència general, *TIG-1:Form 1*. No es van trobar diferències significatives en cap dels tests mencionats anteriorment. A més, es va administrar una escala per la valoració del grau de severitat de la disfluència anomenada *Conduct and Attitude Scale for the Assessment of Disfluencies* (CASAD). Aquesta última escala és un qüestionari autoadministrat desenvolupada a l'Hospital del Mar, i constava de quatre categories on s'avaluaven les conseqüències associades amb el quequeig relacionades amb el comportament social del pacient (vegeu Annex I). Els subjectes havien de contestar 25 preguntes on havien de contestar puntuant de l'0 al 4, on el zero indicava normalitat i el 5 indicava màxim nivell de severitat en la quequesa. D'acord amb el diagnòstic del terapeuta i els resultats obtinguts en aquesta escala, els subjectes disfèmics de la mostra tenien nivells de severitat de quequesa que anaven dels lleus als greus (severs).

Procediment i Estimulació

El total de l'exploració neurofisiològica d'aquest estudi va ser de 2:15 hores, amb dos blocs de registre d'una hora separats per un descans de 15 minuts. Les característiques dels paràmetres dels estímuls utilitzats en aquest estudi són les següents:

Condicció de Freqüència: Consistia en dos blocs d'estímuls amb 1000 sons purs, on hi predominaven sons estàndard o repetitius de 1000 Hz ($p = 0.8$) i sons discrepants de quatre freqüències diferents, amb freqüències dels sons discrepants de 1015 Hz, 1030 Hz, 1060 Hz, i 1090 Hz, que apareixien en ordre aleatori però amb la mateixa probabilitat per a tots els discrepants ($p = 0.05$). Els dos tipus de sons tenien una durada de 50 ms.

Condició de Durada: També consistia en dos blocs de 1000 sons purs, i en aquesta condició el so estàndard durava 200 ms ($p = 0.8$) i els quatre sons discrepants tenien una durada de 160 ms, 120 ms, 80 ms, i 40 ms. Com en l'altre condició, els sons discrepants apareixien aleatòriament entre els estàndard, amb la probabilitat més baixa, i igual per a tots els discrepants ($p = 0.05$). Tots els sons tenien la mateixa freqüència, de 1000 Hz. L'interval entre els estímuls auditius (d'inici a inici) era de 480 ms en les dues condicions.

Condició Fonètica: Els estímuls auditius eren fonemes, on hi havia dos blocs de 400 fonemes estàndard i 100 fonemes discrepants, on l'interval entre els fonemes (d'inici a inici) era de 900 ms. En cada bloc s'utilitzava el mateix fonema com a estàndard però es varià el discrepant en cada bloc. Els fonemes estaven digitalitzats i l'única característica que variava entre ells era la seva segona freqüència formant (F2), mentre que resta de freqüències formants, la F1 (450 Hz), la F3 (2540 Hz) i la F4 (3500 Hz) al igual que la freqüència fonamental (105 Hz) eren totalment iguals en tots els fonemes utilitzats. Així doncs, el fonema estàndard i els dos discrepants només variaven en la seva segona freqüència formant. El fonema estàndard era la vocal /o/ amb una segona freqüència formant de 851 Hz, que apareixia a una probabilitat de $p = 0.8$. Els fonemes discrepants, podien ser la vocal Espanyola prototípica /e/ amb una segona formant de 1940 Hz en un bloc, o la vocal no prototípica /ö/ amb una segona freqüència formant de 1533 Hz en l'altre. Els fonemes discrepants tenien una probabilitat de $p = 0.2$ i la durada dels fonemes era de 400 ms.

Recollida de dades

Les finestres temporals (en ms) utilitzades per mesurar l'amplitud mitjana i la latència del component MMN en aquest estudi per a les diferents condicions i ones diferència mitjanes de cada grup van ser les següents:

Taula 3. Finestres temporals (en ms) utilitzades per mesurar l'amplitud mitjana i latència del component MMN en els disfèmics del desenvolupament i controls.

Condició Freqüència	Disfèmics	Controls	Condició Durada	Disfèmics	Controls	Condició Fonètica	Disfèmics	Controls
F: 1015Hz	200-240	180-220	D: 160 ms	280-320	250-290	V: /e/ eMMN	105-125	100-120
F: 1030Hz	150-190	165-205	D: 120 ms	245-285	245-285	V: /e/ lMMN	190-210	165-185
F: 1060Hz	155-195	155-195	D: 80 ms	240-280	230-270	V: /ö/ eMMN	110-130	100-120
F: 1090Hz	175-215	177-217	D: 40 ms	170-210	190-230	V: /ö/ lMMN	180-200	175-195

Anàlisi de les mesures electrofisiològiques

En aquest apartat s'explicaran les anàlisis estadístiques específiques realitzades en aquest estudi. Es va portar a terme una ANOVA per comparar els valors de les amplituds mitjanes obtingudes de MMN en tots els estímuls discrepants i les tres condicions, i aquesta ANOVA era per mesures repetides amb els factor elèctrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) com a factor intra-subjecte i grup (disfèmics vs controls) com a factor entre-subjecte. A més, es va realitzar una altre ANOVA per mesures repetides només en la condició fonètica amb els factors lateralitat de MMN (hemisferi dret -F4, RN vs hemisferi esquerre -F3, LM), tipus de fonema discrepant (prototípic /e/ vs no-prototípic /ö/), i generador de MMN (supratemporal -LM, RM vs frontal -F3, F4) com a factors intra-subjecte i grup (disfèmics vs controls) com a factor entre-subjecte.

4.1.2. RESULTATS

MMN en les Condicions de Freqüència i Durada. La figura 4 mostra les amplituds mitjanes de les ones diferència del component MMN en les condicions de freqüència i durada pel grup de disfèmics i controls. Com s'esperava, l'amplitud de MMN va incrementar a mesura que també ho feia la magnitud de la desviació del estímul discrepant en les dues condicions. Les anàlisis estadístiques van mostrar que el component MMN es va mostrar significatiu pels estímuls més discrepants en ambdues condicions, en el contrast de freqüència de 1000-1060 Hz ($t_{(12)} = -3.445$, $p < 0.001$) i 1000-1090 Hz ($t_{(12)} = -3.542$, $p < 0.001$), i en el contrast de durada de 200-80 ms ($t_{(12)} = -4.227$, $p < 0.01$) i 200-40 ms ($t_{(12)} = -4.747$, $p < 0.001$). Les respostes cerebrals davant els sons auditius simples van ser similars entre els dos grups, no trobant-se diferències significatives en l'amplitud mitjana de MMN entre els dos grups en cap de les dues condicions.

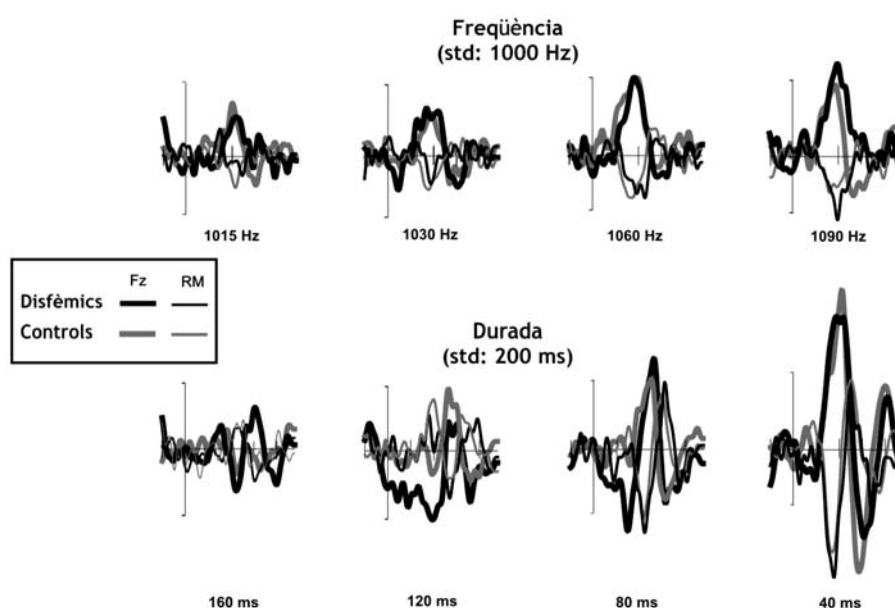


Figura 4. Ones diferència obtingudes amb la subtracció dels PECs elicitats davant dels estímuls estàndard dels obtinguts davant els estímuls discrepants, on s'observa el component MMN pels quatre tipus d'estímul discrepant en la condició de Freqüència i Durada en disfèmics i controls.

MMN en la Condició Fonètica. En els dos grups, el potencial MMN davant els fonemes discrepants, tant prototípics com no-prototípics, va ser similar tal i com es mostra a la figura 5. No obstant, tot i que l'amplitud de la condició fonètica no va diferir significativament entre els dos grups quan es van comparar els elèctrodes frontals i centrals, es van observar diferències significatives quan els factors generador de MMN, lateralitat i tipus d'estímul es van incloure en l'ANOVA. Amb aquest disseny estadístic es va observar una interacció significativa entre els grups: generador de MMN (supratemporal vs frontal) i hemisferi (esquerre vs dret), pel primer pic de MMN ($F_{(1,23)} = 7.08$, $p < 0.014$) i pel segon ($F_{(1,23)} = 7.22$, $p < 0.013$). Aquesta interacció va ser el resultat de la major amplitud de MMN al mastoide esquerre pels dos fonemes discrepants en el grup dels disfèmics, fet que suggeriria que el generador supratemporal esquerre de MMN pels contrastos fonètics estava molt més activat en el grup dels disfèmics que en el grup dels controls.

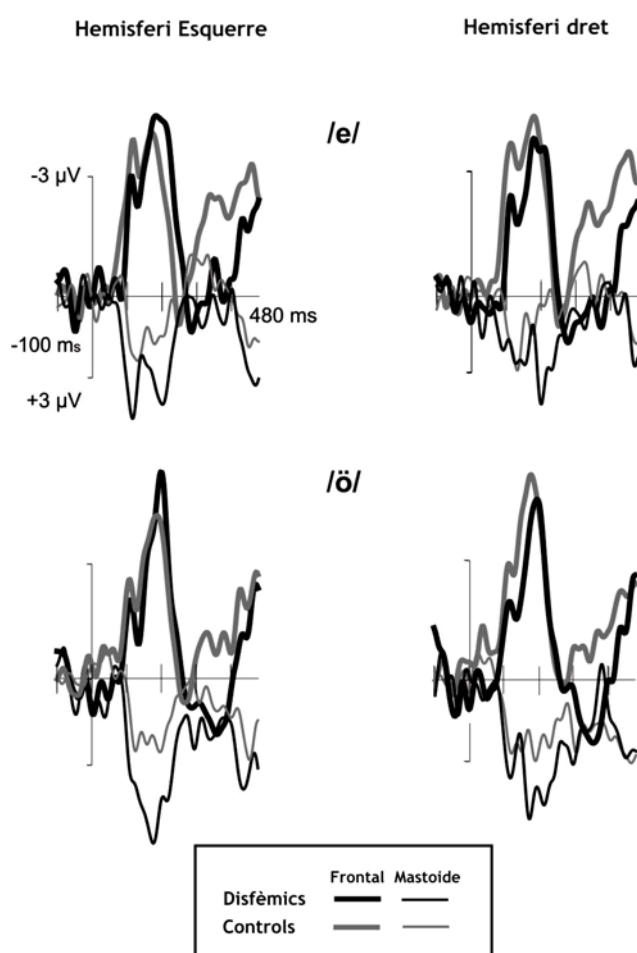


Figura 5. Ones diferència obtingudes en la condició fonètica (la vocal prototípica /e/ a la part superior; vocal no prototípica /ö/ a la part inferior). La figura segueix el mateix esquema que la figura 4, amb la diferència que els elèctrodes frontals són F3 (esquerre) i F4 (dret).

Fluïdesa de la parla vs electrofisiologia: Els resultats obtinguts mitjançant el qüestionari autoadministrat *Conduct and Attitude Scale for the Assessment of Disfluencies (CASAD)*, van ser diferents entre els dos grups (Grup disfèmic $\bar{x} = 39.83$, Grup Control $\bar{x} = 8.46$; $t_{23} = 7.79$, $p < 0.001$). Per tant, per provar si hi havia alguna relació entre el grau de disfluència de la parla i les alteracions electrofisiològiques trobades, es va calcular el coeficient de correlació de Pearson entre els resultats obtinguts en el test CASAD i l'amplitud del component MMN obtingut en la condició fonètica en el mastoide esquerre (LM) en ambdós grups. Es va obtenir una correlació positiva entre aquestes dues variables (Pearson's $r = 0.40$, $p = 0.043$), indicant, com es pot veure a la figura 6, que la parla disfluent augmentava linealment a mesura que augmentava l'amplitud del component MMN en el mastoide esquerre.

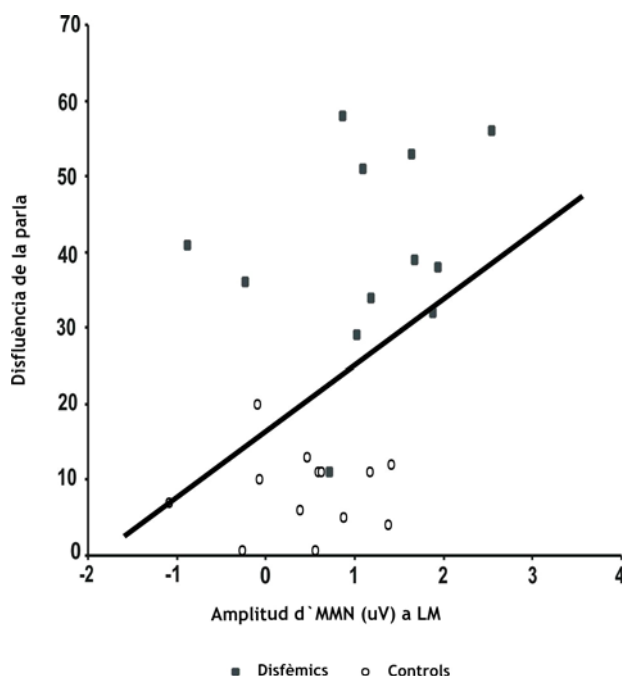


Figura 6. Disfluència de la parla com a funció de l'amplitud del component MMN en la condició Fonètica.

4.1.3. DISCUSSIÓ

Tres grans resultats han caracteritzat aquest estudi. Primerament, les amplituds del component MMN obtingudes davant els estímuls acústics de característiques simples van ser similars en ambdós grups, a més, com s'ha pogut veure, l'amplitud del component MMN va anar incrementant a mesura que també ho feia la magnitud de la desviació de l'estímul discrepant en les dues condicions (Amenedo & Escera, 2000; Tiitinen et al., 1994), aquest primer resultat suggereix que els subjectes disfèmics sembla que tenen preservada l'habilitat de realitzar l'anàlisi perceptual dels estímuls de característiques simples i per tant, que la

seva representació en el còrtex auditiu sembla estar intacte. El segon gran resultat obtingut en aquest estudi mostra que els subjectes disfèmics mostraven un augment d'amplitud del component MMN en el mastoide esquerre en comparació amb els controls davant dels estímuls fonètics, tant el prototípic i el no prototípic. I per últim, es va trobar una correlació positiva entre l'augment d'amplitud del component MMN en el mastoide esquerre i el grau de fluïdesa de la parla autoavaluada mitjançant el qüestionari CASAD.

Aquests resultats indiquen que els subjectes dislèctics mostren alteracions en l'activació del generador supratemporal esquerre del component MMN, donat que l'origen d'aquest component prové de generadors supratemporals bilaterals (Näätänen et al., 2001; Escera et al., 2000; Giard et al., 1990; Rinne et al., 2000; Yago et al., 2001a), amb la seva activitat registrada a cada elèctrode mastoide que reflexa l'activació del còrtex auditiu ipsilateral (Escera et al., 2000; Giard et al., 1990; Rinne et al., 2000; Yago et al., 2001a; Paavilainen et al., 1991; Scherg et al., 1989). A més, degut a que els generadors supratemporals del component MMN reflexen purament les representacions neuronals de les característiques auditives que són alertades quan apareix un so discrepant (Näätänen et al., 1997; Näätänen & Escera, 2000; Näätänen, 2001; Escera et al., 2000, Paavilainen et al., 1991; Sherg et al., 1989; Winkler et al., 1999), aquests resultats recolzen que els subjectes dislèctics mostren alteracions en la representació dels sons de la parla en el còrtex auditiu de l'hemisferi esquerre. No obstant, s'ha de ser cautelós amb aquesta interpretació, donat que una de les hipòtesis vigents sobre la disfèmia verbal del desenvolupament implica que aquests presenten una atípica dominància cerebral (Foundas et al., 2001, 2004; Sommer et al., 2002; Braun et al., 1997; Salmelin et al., 1998; Orton, 1927), i en el grup de disfèmics d'aquest estudi hi havia tant dretans com esquerrans, tot i que menys dels últims, tot i que hi ha estudis que han revelat alteracions en les regions posteriors esquerreres relacionades amb la parla (Foundas et al., 2001) i altres regions com els lòbuls prefrontals i occipitals (Foundas et al., 2004), en els disfèmics tant dretans com esquerrans.

Amb tot, els resultats presents revelen que els adults disfèmics presenten un dèficit específic perceptiu restringit al processament auditiu dels sons de la parla lateralitzat a l'esquerre, d'acord amb altres estudis recents (Foundas et al., 2004), i que sembla, es subjacent als dèficits de producció de la parla que presenten. Com s'ha revisat anteriorment, les troballes on s'exposa que els subjectes disfèmics presenten alteracions en l'anatomia de les àrees perisilvianes de la parla i del llenguatge de l'hemisferi esquerre (Foundas et al., 2001; Sommer et al., 2002) a més d'una reducció de l'activació del còrtex temporal superior anterior esquerre, i una hipoactivació del circuit verbal que abasta també el còrtex frontal esquerre (Fox et al., 1996; Braun et al., 1997), van en contradicció amb els resultats presents on hi ha per contra un augment de l'activació del generador supratemporal de MMN. Cal dir

però, que aquests resultats van estar obtinguts amb un mètode electrofisiològic, és a dir, una tècnica d'alta resolució temporal, on la latència del component es limitava a 100-200 ms després de l'aparició de l'estímul. Potser, aquesta resposta fàscica on s'observa un increment d'activació no s'observa quan es mesura l'activitat d'una gran regió anatòmica amb mètodes de neuroimatge, com el PET o RMf.

En contra del què s'ha observat en altres estudis (Näätänen et al., 1997; Winkler et al., 1999), els resultats presents van mostrar que l'augment d'amplitud del component MMN va ser similar en els disfèmics en els sons prototípics i els no prototípics de la llengua. Aquest fet suggeria que els disfèmics mostraven alteracions en el processament dels sons tant nadius com no nadius de la parla dels subjectes, i que aquests mostren dificultats en discriminar els sons no nadius dels nadius correctament, i per tant el dèficit en el processament auditiu engloba tots tipus d'estímuls de la parla. Una explicació podria ser que els disfèmics manquen de l'habilitat de processar els canvis temporals ràpids d'aquest tipus de senyals. Com s'ha mencionat, l'habilitat per identificar correctament els components de la parla depèn de l'habilitat de processar la informació acústica que canvia ràpidament en el temps (Belin et al., 1998, 2000; Zatorre et al., 2002), que es localitza en el còrtex temporal superior esquerre (Zatorre et al., 1992; Temple et al., 2000). Per tant, les alteracions trobades en les àrees perisilvianes esquerreres trobades en els disfèmics (Foundas et al., 2001; Sommer et al., 2002) semblen ser la base de la falta d'habilitat de processar correctament els sons de la parla, donat a la incapacitat de processar els canvis ràpids temporals del senyal auditiu.

En un context més ampli, els resultats d'aquest estudi també suggereixen que les representacions neuronals del so subjacents a la generació del component MMN han d'estar relacionades a part de amb la percepció subjectiva dels sons de la parla, també amb la seva producció, degut a la correlació positiva trobada entre l'alterada representació dels sons de la parla i l'increment de la severitat de la disfluència. Aquest resultat està recolzat pels nous models de l'anatomia funcional del llenguatge on es subratlla una zona d'integració auditiva-motora localitzada a la part posterior de la fissura silviana, a la zona fronterera dels lòbuls parietal i temporal (SPT, silviana-parietal, temporal) (Hickok & Poeppel, 2004). Així doncs, sembla ser que sota els dèficits de producció de la parla hi deu haver almenys un cert grau d'alteració a l'hora de percebre la parla. Una possible explicació podria ser que els disfèmics no han desenvolupat correctament les petjades específiques de la llengua en el còrtex auditiu esquerre com a resultat d'un dèficit en el processament de les característiques específiques dels sons de la parla i que per tant, a l'hora de produir-los, el sistema auditiu fallaria alhora de recuperar l'adequada petjada fonètica. Aquesta hipòtesi és consistent amb els efectes descrits, on una senyal auditiva externa sembla ajudar a sincronitzar l'activitat de les àrees auditives relacionades amb el so de la parla que s'ha d'executar (Foundas et al., 2004). A més,

altres estudis han suggerit que el desenvolupament de la representació dels estímuls va acompanyat de reduccions de l'activitat neuronal associada, és a dir, que a mesura que es desenvolupa la representació calen menys poblacions neuronals sincronitzades a aquest estímuls (Ranganath & Rainer, 2002), per tant, sembla ser que els disfèmics mostrarien les poblacions neuronals associades als components fonètics de l'estímul auditiu poc sincronitzades, i per tant s'esdevindrien models deficients per l'articulació de la parla.

4.2. SEGON ESTUDI: ALTERACIONS EN EL COMPONENT MMN EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT

4.2.1. METODOLOGIA ESPECÍFICA

Subjectes

Als subjectes del segon i tercer estudi se'ls va administrar l'Escala d'Intel·ligència WISC-R (Wisc-R, 1974) i es van seleccionar en base a un QI més gran de 85, i absència de diferències significatives entre el QI verbal, executiu i general un cop aparellats amb el seus respectius controls.

Procediment i Estimulació

El total de l'exploració neurofisiològica va ser de mitja hora aproximadament, amb un descans de 10 minuts. Al igual que el primer estudi, aquest segon estudi constava de tres condicions, dues on s'avaluava el processament auditiu d'estímuls de característiques simples (condició de freqüència i condició de durada), i una tercera on s'avaluava el processament dels sons de la parla (condició fonètica). En aquest estudi hi havia un sol bloc per condició, que es contrabalancejaven al llarg dels subjectes. Les diferències respecte els paràmetres de les condicions utilitzats en l'estimulació al primer estudi s'especifiquen als següents paràgrafs.

Condició de Freqüència. L'estímul estàndard repetitiu era un so harmònicament ric, compost de quatre parcials harmònics ($N = 800$; $p = 0.8$), i l'estímul discrepant també ho era, però els quatre parcials harmònics es van incrementar en un 10% en la seva freqüència en comparació amb els parcials harmònics de l'estàndard ($N = 200$; $p = 0.2$). La freqüència fonamental del to estàndard era de 500 Hz i la del discrepant de 550 Hz, i els quatre parcials es van escalar de manera que la intensitat fos la mateixa en els sons (Novitski, et al., 2004). Tots els estímuls duraven 100 ms.

Condicció de Durada. Els paràmetres utilitzats en aquesta condició són els mateixos que l'anterior, amb l'única diferència que l'estímul estàndard i el discrepant tenen la mateixa freqüència fonamental (500 Hz) i els mateixos parcials harmònics, idèntics al de l'estàndard de la condició anterior. La diferència entre l'estàndard i el discrepant rauria en la seva durada, i així l'estàndard durava 100 ms i el discrepant 33 ms. La intensitat d'ambdós estímuls en les dues condicions era de 85 dB.

Condicció Fonètica. Es van utilitzar els mateixos fonemes que els utilitzats en el primer estudi. L'estímul estàndard era el mateix que el de l'estímul anterior i en aquest cas només es va utilitzar un estímul discrepant, el prototípic de la llengua dels subjectes. Així doncs, l'estímul estàndard era la vocal /o/ (N = 400, p = 0.8) i el discrepant prototípic /e/ (N = 100, p = 0.2).

Recollida de dades

Les finestres temporals (en ms) utilitzades per mesurar l'amplitud mitjana i la latència del component MMN en aquest estudi per a les diferents condicions i ones diferència mitjaneres de cada grup van ser les següents:

Taula 4. Finestres temporals (en ms) utilitzades per mesurar l'amplitud mitjana i latència del component MMN en els dislèctics del desenvolupament i controls.

Condicció Freqüència	Dislèctics	Controls	Condicció Durada	Dislèctics	Controls	Condicció Fonètica	Dislèctics	Controls
Discrepant increment de 10% Hz	260-300	240-280	Discrepant de 33 ms	210-230	186-206	V: /e/ eMMN	192-212	170-190
						V: /e/ lMMN	244-264	204-224

A més, en aquest estudi es va analitzar l'amplitud mitjana i la latència del component P3a en aquelles condicions on es va poder identificar mitjançant una finestra temporal de 100 ms al voltant del màxim pic positiu identificat entre els 300-350 ms des de l'aparició de l'estímul.

Anàlisi de les mesures electrofisiològiques

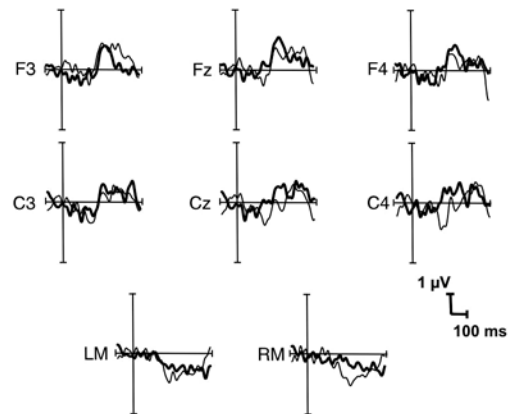
Es va portar a terme una ANOVA per comparar els valors de les amplituds mitjaneres obtingudes de MMN a les tres condicions; aquesta ANOVA era per mesures repetides amb els factor elèctrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) com a factor intra-subjecte i grup (dislèctics vs controls) com a factor entre-subjecte. A més, es va realitzar una altre ANOVA per mesures repetides també a les tres condicions amb els factors lateralitat de MMN (hemisferi dret -F4, RN vs

hemisferi esquerre -F3, LM), i frontalitat de MMN (frontals -F4, Fz, F3 vs centrals -C4, Cz, C3) com a factors intra-subjecte i grup (dislèctics vs controls) com a factor entre-subjecte. Es van realitzar ANOVAs per mesures repetides també per comparar les latències del pic de MMN en les tres condicions, amb els factor elèctrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) com a factor intra-subjecte i grup (dislèctics vs controls) com a factor entre-subjecte. A més, un altre ANOVA es va realitzar només a la condició de durada, donat que va ser l'única condició on es va identificar el component P3a, i per tant se'n va analitzar també els valors de les seves amplituds mitjanes i pics de latència, mitjançant un ANOVA per mesures repetides amb els factor elèctrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) com a factor intra-subjecte i grup (dislèctics vs controls) com a factor entre-subjecte.

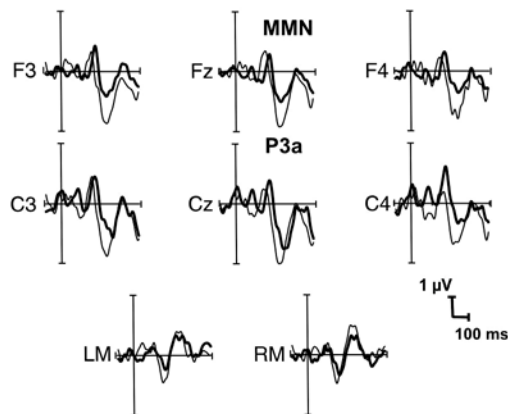
4.2.2. RESULTATS

Com es pot veure, la figura 7 mostra les ones diferencia obtingudes a les tres condicions pels dos grups. A les tres condicions, les t-tests de Fz contra zero van revelar que l'amplitud del component MMN va ser significatiu en ambdós grups (Condició Freqüència: Dislèctics, $t_{12} = -3.19$, $p < 0.008$; Controls, $t_{10} = -2.69$, $p < 0.022$; Condició Durada: Dislèctics, $t_{12} = -2.82$, $p < 0.015$; Controls, $t_{10} = -2.30$, $p < 0.041$; Condició Fonètica: eMMN Dislèctics, $t_{12} = -2.46$, $p < 0.028$; Controls, $t_{10} = -3.28$, $p < 0.008$; lMMN Dislèctics, $t_{12} = -2.95$, $p < 0.011$; Controls, $t_{10} = -2.75$, $p < 0.02$).

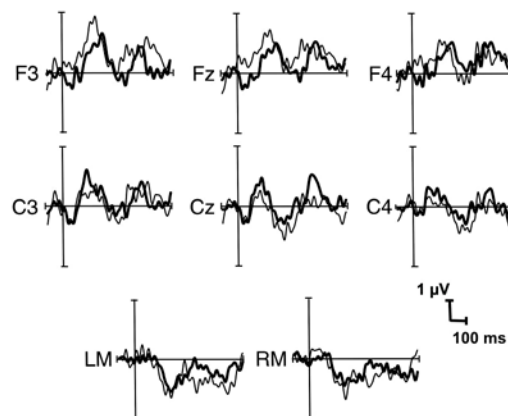
Freqüència



Durada



Fonètica



— Dislèctics

— Controls

Figura 7. Ones diferència obtingudes amb la subtracció dels PECs elicitats davant els estímuls estàndard dels obtinguts davant els estímuls discrepants, on s'observa el component MMN en la condició de freqüència, durada i fonètica.

Condicció de Freqüència. Tot i no haver diferències en l'amplitud del component MMN entre grups, en comparar les latències del pic es van trobar diferències entre grups en els elèctrodes frontals i centrals (latència del pic a Fz: Dislèctics = 280 ms, Controls = 258 ms;

$F_{(1,22)} = 49.83$, $p < 0.001$), essent el component MMN més tardà en el grup de dislèctics en comparació amb el control.

Condicció de Durada. En aquesta condició va haver diferències entre grups tant en la latència com en l'amplitud del component MMN. Així doncs, s'observaren diferències significatives de latència en els elèctrodes frontals i centrals (Fz: Dislèctics = 219 ms, Controls = 193 ms; $F_{(1,22)} = 124.44$, $p < 0.001$). En quant a l'amplitud del component MMN, les diferències foren evidents en l'ANOVA de tres factors, en la interacció lateralitat x grup ($F_{(1,22)} = 4.59$, $p < 0.043$) i frontalitat x grup ($F_{(1,22)} = 3.33$, $p < 0.046$), aquesta interacció mostrà que l'amplitud del component MMN s'observava més augmentada en els elèctrodes centrals de l'hemisferi dret en el grup de dislèctics que en el grup control. A més, en aquesta condició es van observar diferències significatives entre grups en la latència del component P3a en els elèctrodes centrals (latència del pic a Cz: Dislèctics = 301 ms, Controls = 283 ms; $F_{(1,22)} = 4.43$, $p < 0.047$), i en l'amplitud en els elèctrodes frontals ($F_{(1,22)} = 9.47$, $p < 0.005$). Aquests resultats mostraren que el component P3a era més tardà en els elèctrodes centrals i més atenuat en els frontals en el grup de dislèctics que en el de controls.

Condicció Fonètica. No s'observaren diferències en l'amplitud de cap dels dos pics del component MMN entre grups en aquesta condició, tot i que les diferències van ser evidents en la latència dels dos pics del component MMN en els elèctrodes frontals (Fz: eMMN Dislèctics = 203 ms, Controls = 178 ms; $F_{(1,22)} = 696.39$, $p < 0.001$; IMMN DD = 249 ms, NR = 212 ms; $F_{(1,22)} = 15.95$, $p < 0.001$).

4.2.3. DISCUSSIÓ

Amb aquest estudi es volia determinar mitjançant un protocol utilitzant el component MMN, si els/les nens/es amb dislèxia del desenvolupament mostraven dèficits en el processament auditiu en nivell bàsic de discriminació auditiva o en un nivell més elevat de processament, és a dir lingüístic. En el grup de dislèctics i controls es va obtenir el component MMN en la condició de freqüència, durada i fonètica, però només en la condició de durada s'observaren diferències significatives entre grups, resultat que va corroborar que els nens/es dislèctics mostren un dèficit bàsic de discriminació auditiva. Els resultats que es van obtenir corroboraven els resultats obtinguts en un estudi conductual on s'administraven sorolls emmascarats a subjectes amb dificultats d'aprenentatge i trobaren que aquests tenien dificultats a l'hora de separar un so breu seguit d'un so molt ràpid de la mateixa freqüència que el primer (Wright et al., 1997). En el present estudi, s'utilitzà el mateix SOA a les dues condicions de sons de característiques simples, però les diferències en l'amplitud del

component MMN només es trobaren en la condició de durada i no en la de freqüència. Aquest resultat suggereix que els nens/es amb dislèxia mantenen preservada l'habilitat de discriminar estímuls auditius successivament ràpids basant-se amb les característiques de freqüència de l'estímul, però a la vegada, aquesta habilitat desapareix quan es tracta de discriminar estímuls auditius breus basant-se amb les característiques de durada de l'estímul. A més, l'amplitud reduïda del component P3a també observada en la condició de durada en els subjectes dislèctics confirma que aquests presenten un dèficit en discriminar sons breus, que a la vegada propiciaria un dèficit en la orientació de l'atenció cap aquests petits canvis de durada (Escera et al., 1998, 2000; Yago et al., 2001b).

Les amplituds similars observades en ambdós grups a la condició de durada i freqüència contrasta amb d'altres troballes d'estudis previs, on també s'ha utilitzat el component MMN en paradigmes de discriminació de la freqüència d'un to (Shulte-Körne, et al., 1998; Baldeweg et al., 1999). Al menys dues diferències metodològiques podrien explicar aquesta falta de consens. Primerament, aquests estudis utilitzaven sons sinusoidals simples, mentre que en l'estudi present els estímuls auditius eren sons harmònics els quals estimulen una banda espectral més ampla en el còrtex auditiu (Novitski et al., 2004). Per tant, aquest augment d'estimulació propiciaria que els subjectes dislèctics no mostressin dèficits a l'hora de discriminar la freqüència d'aquests estímuls auditius. A més, en l'estudi de Baldeweg i col·laboradors (1999), les diferències entre grups es van observar quan en els contrastos auditius, les diferències de freqüència eren més petites d'un 6%, mentre que quan aquestes eren d'un 9%, les amplituds del component MMN es mostraven similars en els dos grups. Afegir que en el nostre estudi, la diferència de freqüència entre els contrastos auditius era d'un 10% i per tant per sobre del nivell crític. Per altra banda, els resultats del present estudi també contrasten amb els trobats en l'estudi de Baldeweg i col·laboradors (1999) en relació amb la condició de durada. També en aquesta condició, els resultats han sigut contradictoris amb el present estudi a arrel de les diferències utilitzades entre els estímuls, ja que aquests autors utilitzaren estímuls amb més llarga duració, de 200 ms, que els utilitzats en l'estudi present. L'augment de la durada dels estímuls en el seu estudi (Baldeweg et al., 1999) podria haver propiciat que els subjectes dislèctics afrontessin la discriminació de la durada més fàcilment.

En contra d'altres estudis (Shulte-Körne et al., 1998, 2001; Lachman et al., 2005), els resultats presents no han mostrat diferències en l'amplitud del component MMN en la condició fonètica. Ressaltar que, no obstant, aquests estudis utilitzaven síl·labes com a estímuls fonològics, mentre que en l'estudi present s'utilitzaren vocals digitalitzades que només variaven amb la seva segona formant. Per tant, seria plausible que el dèficit observat en aquests estudis en els subjectes dislèctics amb estímuls fonètics fos restringit al discriminar els ràpids trets acústics que hi ha entre la consonant i vocal d'una síl·laba, enlloc

d'intentar focalitzar-se en el processament de les unitats bàsiques de la parla tal i com s'utilitzà en aquest estudi. A més, la durada dels estímuls fonètics utilitzats en l'estudi present era de 400 ms, una durada que semblaria suficient per poder discriminar adequadament els fonemes.

Amb tot, en el present estudi s'observà una demora significativa en els pics de latència del component MMN en el grup de nens/es dislèctics comparat amb els seus respectius controls a totes les condicions. Aquest fet recolza que els subjectes dislèctics mostren un dèficit generalitzat en la discriminació d'estímuls auditius bàsics, dèficit amb el qual els nens/es dislèctics tindrien dificultats a l'hora de mobilitzar els recursos de processament necessaris per discriminar estímuls auditius simples durant un temps límit normal. A més, els resultats del present estudi on s'observa una demora de la latència del component MMN recolzen els estudis on s'observa, en infants de 8 setmanes amb una història familiar de trastorns del llenguatge, un processament auditiu demorat ja a la curta edat de dos mesos, i per tant, sembla ser d'acord amb els resultats del present estudi que s'estendria fins a la pre-adolescència.

4.3. TERCER ESTUDI: DISTRACTIBILITAT ANÒMALA EN DISLÈXIA DEL DESENVOLUPAMENT DEMOSTRAT PER MESURES ELECTROFISIOLÒGIQUES I CONDUCTUALS.

4.3.1. METODOLOGIA ESPECÍFICA

Subjectes

Es va administrar als subjectes d'aquest estudi la mateixa Escala d'Intel·ligència, WISC-R i controlant les mateixes variables, que al segon estudi.

Procediment i Estimulació

A diferència dels altres dos estudis, en el tercer estudi es va utilitzar un altre paradigma d'exploració, la tasca auditivo-visual de distracció, que consistia en la presentació de parelles d'estímuls auditivo-visual, que es presentaven cada 1.3 s. Les parelles consistien en un so que era totalment irrellevant per a la tasca, el qual podia ser un so estàndard d'alta probabilitat, de 600 Hz (N = 240, p = 0.8) o un so novedós (N = 60, p = 0.2), seguit per un dibuix a la pantalla presentat a 300 ms del so. Els sons novedosos van ser extrets d'una base de dades de sons ambientals (Escera et al., 1998; 2001), que es van dividir en sons novedosos familiars o

identificables (FN), els quals eren fàcilment reconeguts com quelcom familiar (soroll de pluja, martell, etc.), i en sons novedosos no familiars (NFN), els quals eren totalment irreconeixibles pels subjectes, sense cap sentit per a ells (N familiars = 30; N no familiars = 30). Els sons tenien una durada de 200 ms i una intensitat de 85 dB. Cada so novedós només es presentava una vegada a cada bloc. Els estímuls visuals eren 32 dibuixos de color (16 animats i 16 no animats), apareixien al centre de la pantalla negra d'un ordinador amb un angle visual horitzontal/vertical de 1.7° a 200 cm dels ulls dels subjectes. Els dibuixos apareixien aleatòriament a la pantalla durant 300 ms, començant 300 ms després de l'aparició del so precedent. La durada de l'experiment era de dos blocs de 6.5 minuts on s'administraven 300 parelles d'estímuls auditiu-visual, amb un descans de 2-5 minuts entre els blocs.

Es va donar la instrucció als nens/es d'ignorar els sons presentats pels auriculars, fixar la vista al mig de la pantalla de l'ordinador i prémer el botó de resposta amb el dit gros dret quan apareixia una imatge animada, i l'esquerre quan apareixia una imatge no animada. Els botons de resposta van estar contrabalancejats entre els grups.

Recollida i anàlisi de dades

Mesures conductuals

Es van considerar com a respostes correctes aquelles que havien estat emeses correctament en els 200-1500 ms després del començament de l'estímul visual. El temps de reacció mig va ser calculat només per les respostes correctes. Tots els nens/es havien d'aconseguir una taxa de respostes correctes de 65% mínim durant l'experiment. Es va calcular per a cada nen/a per separat pels estímuls visuals, la taxa de respostes correctes, com les errònies, i el temps de reacció, davant dels diferents tipus d'estímul auditiu, els estàndard i els dos tipus d'estímul novedós (familiar i no familiar).

Es va calcular per a cada grup per separat, els temps de reacció i la taxa de respostes correctes. De la diferència del temps de reacció obtinguda entre els assaigs novedosos (familiars i no familiars separatament) i els assaigs estàndard, es va calcular a cada grup l'índex de distracció en l'execució de la tasca causada pels sons novedosos. La taxa de respostes correctes i el temps de reacció es van calcular davant de tots els estímuls visuals, i es van analitzar estadísticament amb un ANOVA d'un factor utilitzant el factor tipus d'assaig (estàndard, novedós familiar, novedós no familiar). A més es van realitzar a posteriori, comparacions post-hoc aparellant els tipus d'assaig.

Mesures electrofisiològiques

Les finestres temporals (en ms) utilitzades per mesurar l'amplitud mitjana i la latència dels components N1/MMN i P3a en aquest estudi en les ones diferència mitjanes de cada grup davant de cada tipus d'estímul novedós, van ser les següents:

Taula 5. Finestres temporals (en ms) utilitzades per mesurar l'amplitud mitjana i latència del component N1/MMN i P3a en els dislèctics del desenvolupament i controls.

N1/MMN	Dislèctics	Controls	P3a	Dislèctics	Controls
FN	160-200	120-160	FN	300-400	290-390
NFN	160-200	120-160	NFN	300-400	290-390

Es va portar a terme una ANOVA per mesures repetides per comparar els valors de les amplituds mitjanes i latències obtingudes de N1/MMN i P3, amb els factors tipus d'estímul novedós (FN vs NNF), frontalitat (prefrontal Fp1, Fp2 vs frontal F3, F4 vs central C3, C4) i lateralitat (hemisferi esquerre Fp1, F3, C3 vs hemisferi dret Fp2, F4, C4) com a factors intra-subjecte i grup (dislèctics vs controls) com a factor entre-subjecte. També es va analitzar la distribució pericranial de la resposta P3a per cada tipus d'estímul novedós (FN i NFN) i grup, separatament.

4.3.2. RESULTATS

Mesures conductuals

En comparar la taxa de respostes correctes de la tasca conductual davant dels tres tipus d'estímuls auditius (estàndard, novedós familiar i no familiar) no es van trobar diferències entre grups ($F_{(1,40)} = 0.64$, $p = 0.428$) (vegis figura 8a).

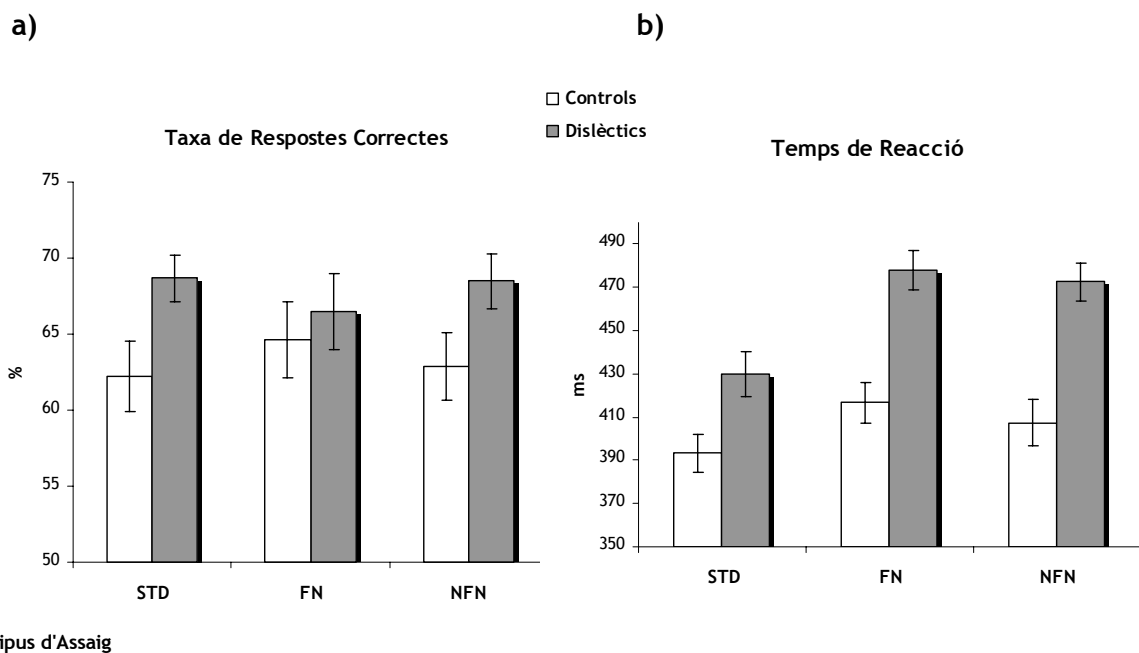


Figura 8. a) Taxa de respostes correctes del grup de dislèctics i controls de la tasca conductual davant dels tres tipus d'estímul auditiu, estàndard (STD), novedós familiar (FN) i novedós no familiar (NFN). b) Temps de Reacció de les respostes correctes davant dels tres tipus d'estímul auditiu en ambdós grups.

No obstant, en l'anàlisi del temps de reacció davant la tasca, tot i que els estímuls novedosos provocaven un augment del temps de reacció en ambdós grups en comparació amb el que provocaven els estàndards, resultat de la distracció que aquest provocaven ($F_{(1,40)} = 4.22$, $p < 0.047$), aquest va ser molt més augmentat en el grup de dislèctics quan sorgiren els estímuls auditius novedosos, tant familiars com no familiars (Interacció significativa: tipus d'estímul x grup: $F_{(1,40)} = 3.78$, $p < 0.031$; vegis figura 8b). Les anàlisis post-hoc realitzades comparant el temps de reacció davant els tres tipus d'estímul auditiu en la tasca conductual d'ambdós grups van mostrar que el temps de reacció davant dels estímuls estàndard era menor que els dos novedosos, tant familiars ($F_{(1,40)} = 42.37$, $p < 0.001$) com els no familiars ($F_{(1,40)} = 19.81$, $p < 0.001$). Aquests resultats mostraren els estímuls novedosos van capturar més l'atenció del grup dels dislèctics que la del grup de controls. La figura 9 mostra els efectes de la distracció, calculats amb la subtracció dels temps de reacció dels estímuls estàndard dels temps de reacció dels estímuls novedosos.

Increment del temps de reacció davant els estímuls nous

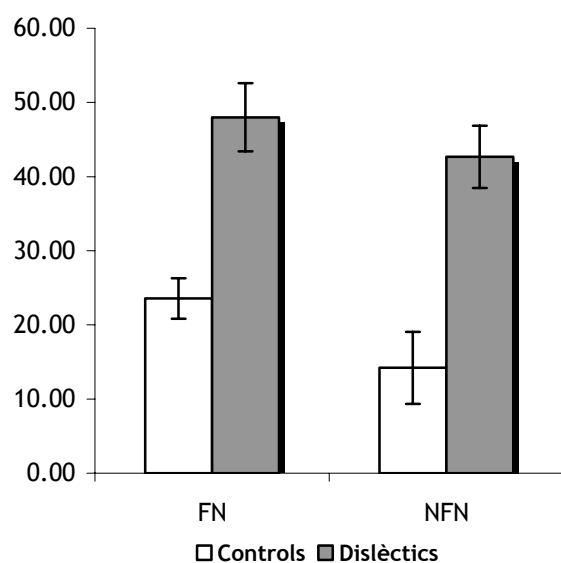


Figura 9. Efectes de la distracció, calculats amb la subtracció dels temps de reacció dels estímuls estàndard dels temps de reacció dels estímuls nous en el grup de dislèctics i grup de controls respectivament.

Mesures electrofisiològiques

Les ones diferència obtingudes realitzant la subtracció dels potencials evocats davant dels estímuls auditius estàndard dels evocats davant els nous familiars (FN) i no familiars (NFN) es mostren a la figura 10. Aquestes ones mostren l'activació neuroelèctrica subjacent al processament de la novetat, caracteritzat per una negativitat primerenca (N1/MMN) i el potencial P3a.

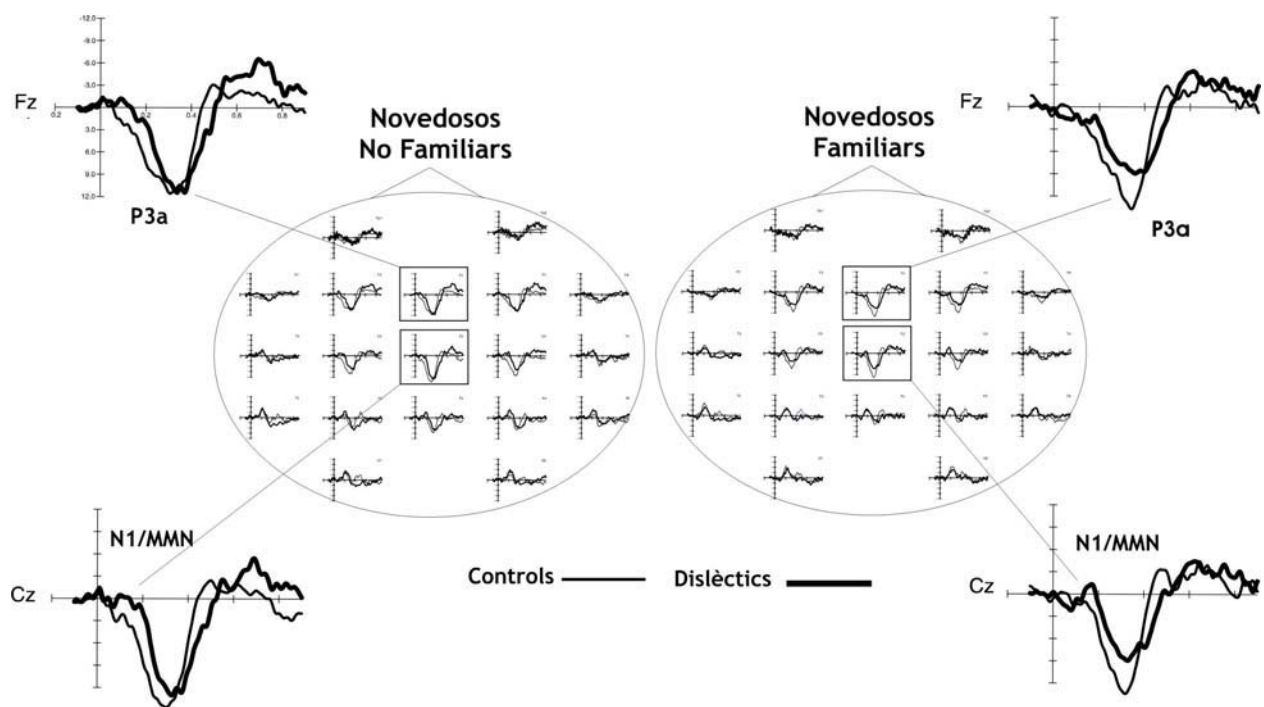


Figura 10. Ones diferència obtingudes realitzant la subtracció dels potencials evocats davant dels estímuls auditiu estàndard dels evocats davant els novedosos familiars (FN) i no familiars (NFN) en el grup de dislèctics i el grup de controls en els elèctrodes Fz i Cz.

N1/MMN: Les anàlisis mostraren que l'ona N1/MMN estava més augmentada en els elèctrodes centrals en el grup de dislèctics que en el de controls, tot i ser similar en els frontals (Interacció factors frontalitat x grup : $F_{(1,19)} = 3.36$, $p < 0.045$). Aquest augment de N1/MMN del grup de dislèctics va resultar independent del tipus d'estímul novedós. A més, les latències del pic N1/MMN eren més tardanes a les posicions frontals i centrals pel grup de dislèctics que en dels controls, també independentment del tipus d'estímul novedós, tal com sustenten els efectes de grup en l'ANOVA amb els factors tipus d'estímul novedós (Familiar vs No familiar) i elèctrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) ($F_{(1,19)} = 206.24$ $p < 0.001$).

P3a. Les anàlisis mostraren que l'amplitud del component P3a va resultar atenuada en el grup de dislèctics davant els estímuls novedosos familiars, mentre que davant dels no familiars les amplituds el component P3a van ser similars en ambdós grups (Interacció factors tipus d'estímul novedós x grup: $F_{(1,19)} = 4.49$, $p < 0.047$). Les ANOVAs realitzades a posteriori comparant l'amplitud del component P3a per cada tipus d'estímul novedós separatament van mostrar que aquesta es mostrava més atenuada en els elèctrodes frontals en el grup de dislèctics pels estímuls novedosos familiars mentre que aquesta no va ser diferent entre els grups davant els estímuls novedosos no familiars (Interacció factors elèctrode x grup: $F_{(1,19)} = 4.65$, $p < 0.044$). De la mateixa manera que els resultats davant el component N1/MMN, les

latències del pic de P3a també van ser més llargues en els dislèctics en comparació amb els controls en els elèctrodes frontals i centrals independentment del tipus d'estímul novel·lós ($F_{(1,19)} = 5.87$ $p < 0.026$). La figura 11, que mostra la distribució topogràfica de la P3a pels dos tipus d'estímuls en els dos grups il·lustra aquest efecte.

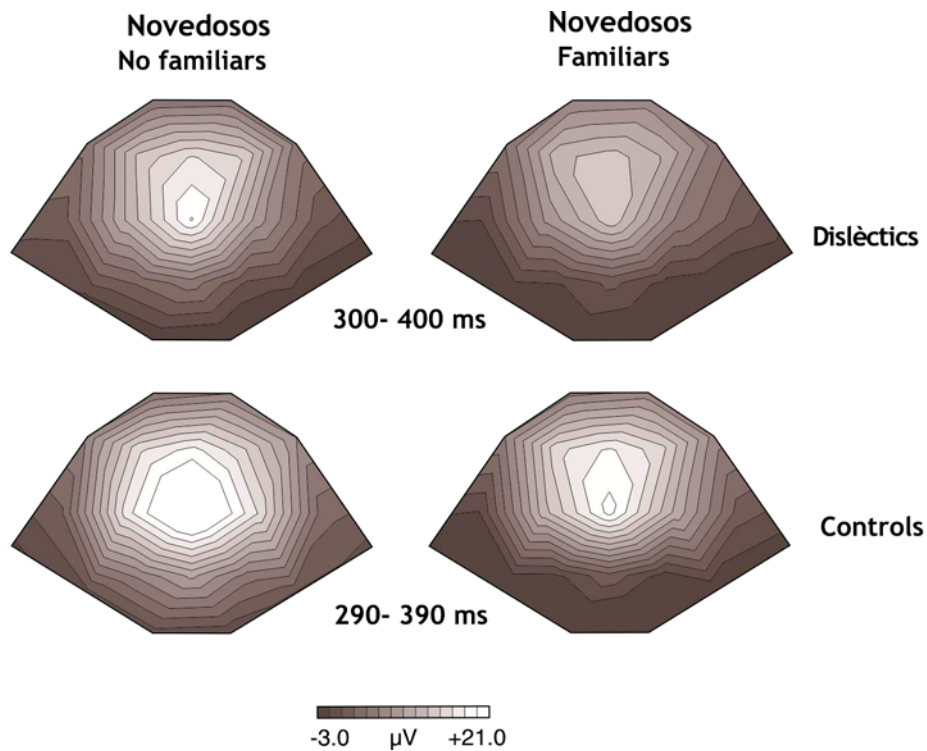


Figura 11. Distribució topogràfica de la P3a en les finestres temporals on s'observà en cada grup davant dels estímuls novel·lós familiars i no familiars.

5.3.3. DISCUSSIÓ

L'objectiu principal d'aquest estudi volia determinar si els mecanismes atencional auditiu es mostraven alterats en nens/es amb dislèxia del desenvolupament. La seva execució en la tasca conductual i els PECs van corroborar que efectivament els seus mecanismes atencional auditiu romanien alterats.

En els resultats conductuals, l'execució davant la tasca va ser similar entre grups. Ambdós van aconseguir el llindar de respostes correctes necessari per continuar la tasca, fet que indicà que tots estaven posant atenció a la tasca correctament (Figura 8a). No obstant, els dislèctics eren més lents que els controls (Figura 8b). Els estímuls novel·lós, independentment de la seva familiaritat, van capturar més l'atenció dels dislèctics i conseqüentment els van distreure més (Figura 9). Una possible explicació de la lenta execució en la tasca visual podria ser o bé que els dislèctics fossin incapaços de focalitzar la seva

atenció a l'estímul rellevant de la tasca visual, o bé la incapacitat en inhibir-la dels irrellevants. En qualsevol cas, aquests resultats suggereixen que els subjectes dislèctics mostren alteracions en el control executiu de l'atenció. Aquests resultats no són sorprenents donat que s'ha trobat evidències que els subjectes dislèctics són més lents que els controls en una àmplia varietat de tasques d'atenció auditiva (Faccoetti, et al., 2003) motores (Nicolson & Fawcett, 2001), atencionals (Hari et al., 1999; Hari et al., 2001) i de decisió lèxica (Fosker & Thierry, 2004).

Els resultats electrofisiològics també confirmaren alteracions en els mecanismes atencionals dels dislèctics. El component N1/MMN fou clarament augmentat en els subjectes dislèctics comparat amb els controls (Figura 10). Aquest augment va ser similar davant dels dos tipus d'estímul novedós indicant que aquests estímuls van cridar l'atenció dels subjectes dislèctics per igual (Escera et al., 2003). El component N1/MMN va ser elicitat per igual davant dels dos tipus d'estímul novedós en ambdós grups, tot i que, però, en el grup de dislèctics va ser significativament més augmentat. Aquest augment de N1/MMN també ha estat trobat en altres estudis amb subjectes dislèctics (Rüsseler, 2002). Aquest component és el resultat d'una amplitud més gran del component N1 davant dels estímuls novedosos que dels estàndard (Alho et al., 1998; Escera et al., 1998). Hi ha evidències que recolzen la idea que aquest component té el paper de ser el gatell cerebral per l'atenció focal després d'haver-se detectat alguna desviació en l'entorn acústic (Näätänen & Picton, 1987; Näätänen, 1990, 1992; Näätänen & Winkler, 1999). L'augment d'aquest component en els subjectes dislèctics suggeriria que els seus mecanismes atencionals s'activen amb més força que els dels controls, en d'altres paraules, que els mecanismes de captura atencional dels dislèctics s'activarien en excés davant dels estímuls novedosos, amb un conseqüent desgast de recursos cognitius. A més, el pic de la latència del component N1/MMN va ser clarament demorat, en uns 20 ms aproximadament, en els subjectes dislèctics, suggerint que a més de mostrar un excés d'activació dels mecanismes atencionals davant dels estímuls novedosos, aquesta activació es donaria demorada, és a dir, més lenta. Com s'ha pogut veure en els resultats conductuals, quan un so novedós crida el sistema atencional dels subjectes dislèctics, aquests reaccionen més lentament i estan més temps processant l'estímul auditiu, mostrat pel conseqüent increment del temps de reacció davant els estímuls visuals.

El segon resultat electrofisiològic important fou el potencial P3a, el qual fou més atenuat en els subjectes dislèctics en comparació amb els controls, davant dels sons novedosos. A més d'aquesta atenuació, es va observar que aquest component estava també demorat independentment del tipus d'estímul novedós. Es va observar un prominent component P3a en els subjectes control davant d'ambdós tipus d'estímul novedós, tot i ser lleugerament augmentat davant els estímuls novedosos familiars, sense ser significatiu. No obstant, les

respostes del component P3a en els controls va ser més gran davant ambdós estímuls novedosos que en els dislèctics, essent significatiu davant dels estímuls novedosos familiars. Hi ha diferents estudis que demostren que l'amplitud del component P3a augmenta a mesura que augmenta la saliência de l'estímul en curs (Yago et al., 2001), i que com més salient és l'estímul més provoca distracció conductual i augment del component P3a (Escera et al., 1998). Així doncs, sembla ser, que els subjectes dislèctics tenen dificultats en percebre la saliência dels estímuls. Es reconeix àmpliament que com més augment del component P3a, més orientació de l'atenció hi ha cap a l'estímul en curs (Escera et al., 1998; Berti & Schröger, 2003), per tant, sembla ser que els mecanismes atencionals no reaccionaren correctament davant els estímuls familiars en els dislèctics.

Tot i que sembla haver-hi una dissociació entre els resultats conductuals i les respostes del component P3a, al mostrar més distracció a la tasca conductual i una atenuació del component P3a, aquests resultats confirmen que els subjectes dislèctics mostren alteracions en els seus mecanismes atencionals. El component P3a té per excel·lència la funció d'identificar un estímul novel·lós, però tot i així, també hi ha estudis on se l'associa també amb la funció d'identificació semàntica. Evidències neuroanatòmiques recolzen aquesta funció. Per exemple, Opitz i col·laboradors (1999) van concloure que el processament de la novetat consistia en dos processos seqüencials: un primer automàtic que operaria com a mecanisme de detecció de la novetat, i un segon on s'accedeix al significat de l'estímul auditiu detectat. Si considerem a Opitz i col·laboradors (1999), semblaria que, amb els nostres resultats, els subjectes dislèctics activarien anòmalament el primer procés, mostrat per la seva exacerbada resposta del component N1/MMN, i que per això es quedarien "enganxats" en aquest mateix procés enlentint-lo. El segon procés també estaria alterat donat que el primer s'ha mostrat enlentit, i donat que aquest segon tindria la necessitat de consumir més recursos cognitius per accedir al contingut semàntic. En altres estudis, s'ha observat en subjectes dislèctics alteracions en els mecanismes atencionals tan auditius com visuals (Facoetti et al., 2003), on suggereixen que aquests dèficits tenen un lligam directe amb els dèficits fonològics que s'observen en la dislèxia.

La demora i augment del component N1/MMN obtingut en aquests estudi en els subjectes dislèctics davant ambdós estímuls novedosos reflexà un enlentiment a l'hora de utilitzar els mecanismes de crida atencional. A més, aquests resultats mostraren, tal i com s'ha trobat en altres estudis (Escera et al., 2003), que l'anàlisi semàntica del estímuls significatius només pot tenir lloc després d'un temps en el que s'ha pogut focalitzar l'atenció involuntària cap a l'estímul en curs. Per tant, aquest resultats mostren que en algun punt del canvi atencional cap a l'estímul novel·lós els subjectes dislèctics fallen a l'hora de realitzar el següent pas d'anàlisi semàntica d'aquest estímul. Sembla ser, doncs, que efectivament els mecanismes

d'atenció auditiva s'activen davant l'estímul novel·lós en els subjectes dislèctics, però tardanament, i que per tant, no arriben a completar l'anàlisi de les característiques semàntiques d'aquest plenament.

Així doncs, a mode de conclusió, l'augment de l'amplitud i la demora del component N1/MMN en els subjectes dislèctics mostrà un dèficit en el processament primari del senyal acústic. Aquest primer dèficit i enlentiment de processament semblaria ser que provocaria alteracions a l'hora de fer el canvi atencional cap a aquests mateix estímul, i de retruc la impossibilitat de poder realitzar la seva primera anàlisi de les característiques semàntiques.

5. DISCUSSIÓ GENERAL

Els tres estudis del present treball de tesi doctoral han tingut com a objectiu comú, investigar la relació entre possibles alteracions en el processament auditiu i els trastorns del llenguatge del desenvolupament. En relació amb els dos exemples de trastorn del llenguatge que s'han estudiat en aquest treball, la disfèmia i la dislèxia del desenvolupament, ja s'havia descrit prèviament a la literatura que aquests presentaven anomalies neuroanatòmiques i funcionals en les àrees perisilvianes esquerres que sustenten les bases del llenguatge.

Concretament, algunes de les troballes, entre les ja revisades prèviament, d'aquests dos trastorns han estat, per exemple, en la disfèmia del desenvolupament, que s'havien trobat alteracions en el funcionament del sistema auditiu (Salmelin et al., 1998; 2000; Morgan et al., 1997; Kalinowski et al. 1996; 2000), i anomalies funcionals i anatòmiques, en forma d'hipo-activacions en el lòbul temporal posterior esquerre i àrees auditives (Fox et al., 1996), hipo-activacions post-rolàndiques (Braun et al., 1997), alteracions en els patrons d'activació dels processos del llenguatge, (Salmelin et al., 2000) i alteracions neuroanatòmiques a les àrees perisilvianes del llenguatge, com per exemple, la carència d'asimetria del planum temporale (Foundas et al., 2001). Per altra banda, en quant a la dislèxia del desenvolupament, també s'havia trobat diverses estructures neuroanatòmiques del llenguatge involucrades, com per exemple, falta d'asimetria en el planum temporale (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985), i malformacions en les regions frontals i àrees del llenguatge (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985), tanmateix, també s'ha trobat en la dislèxia alteracions funcionals en els processos de lectura, relacionats amb el dèficit de consciència fonològica que els dislèctics presenten (Shaywitz & Shaywitz., 2005; Shaywitz, et al., 1998, 2002, 2003, 2004; Pugh et al., 2000).

A més d'aquestes troballes, hi ha altres fenòmens observats, com per exemple en la disfèmia del desenvolupament, on sembla que els disfèmics redimeixen el quequeig en situacions o tasques on se'ls proveeix de pistes auditives externes, concretament senyals de la parla, ja siguin les seves pròpies o d'altres, com per exemple durant la lectura en coral (Wingate, 1969; Ingham & Packman, 1979), utilitzant la realimentació auditiva retardada (Van Borsel et al., 2003; Kalinowsky et al., 1993, 2000; Kalinowsky & Stuart, 1996), utilitzant en parla material sobreapès o molt automatitzat, amb absència d'estrès (Braun et al, 1997) i cantant o parlant en soledat (Costa & Kroll, 2000). Per altra banda, en la dislèxia dels desenvolupament, on s'ha vist que els dislèctics són incapaços de processar estímuls que canvien ràpidament o estímuls successius molt ràpids en la modalitat auditiva (Farmer et al, 1995; Tallal, 1980; Reed, 1989), i a més, també s'ha observat que els dislèctics no realitzen correctament tasques auditives, com per exemple, discriminar freqüències (Ahissar et al.,

1997), o jutjar correctament l'ordre temporal dels estímuls (Tallal, 1980; Nagarajan et al., 1999; Temple, 2000), a més també d'haver-se mostrat deficiències atencionals (Hari et al., 2001) en els dislèctics.

Totes aquestes aportacions, han fet que s'hipotetitzés en aquest treball que aquests dos trastorns del llenguatge mostrarien algun tipus de dèficit en el processament dels estímuls auditius, sense saber, evidentment, quin nivell de dèficit de processament presentarien, ja sigui fins a un nivell de processament de les característiques simples dels estímuls auditius o fins a un nivell de processament auditiu més superior, és a dir, dels estímuls de la parla. Els estudis d'aquest treball corroboraren que de fet, sí que hi ha una relació evident entre els trastorns del llenguatge del desenvolupament i un dèficit en la percepció auditiva. Tot i que cal ser cautelós alhora de generalitzar aquestes troballes, es podria afirmar, no obstant, que efectivament s'ha trobat una relació entre els mecanismes bàsics de percepció del senyal auditiu i un desenvolupament correcte del llenguatge. Mencionar també que la tècnica utilitzada en aquests estudis ha estat la més idònia, donat que els PECs possibiliten l'estudi dels mecanismes del llenguatge amb una resolució temporal de mil·lisegons.

Així doncs, els principals resultats trobats en aquests estudis han estat: primerament, en els subjectes amb disfèmia del desenvolupament, un dèficit de processament auditiu específic dels sons de la parla, demostrat per l'augment d'amplitud del component MMN en el mastoide esquerre en comparació amb els controls davant dels estímuls fonètics, tant el prototípic i el no prototípic. Tanmateix, en aquest estudi, no s'observaren dèficits en els disfèmics a l'hora de discriminar estímuls acústics de característiques simples, manifestat per les amplituds similars en ambdós grups del component MMN obtingudes davant els estímuls acústics de característiques simples, a més, d'un augment de l'amplitud del component MMN a mesura que també ho feia la magnitud de la desviació de l'estímul discrepant en les dues condicions amb estímuls simples (Amenedo & Escera, 2000; Tiitinen et al., 1994). Per últim, es va trobar una correlació positiva entre l'augment d'amplitud del component MMN en el mastoide esquerre i el grau de fluïdesa de la parla autoavaluada mitjançant el qüestionari CASAD, demostrant que el resultat de l'amplitud del generador supratemporal esquerre del component MMN podria servir com un correlat neuronal del grau de fluïdesa de la parla.

En el segon estudi, s'observà que els subjectes dislèctics mostraven un dèficit generalitzat en la discriminació de les característiques de durada dels estímuls auditius bàsics, dèficit amb el qual els nens/es dislèctics tindrien dificultats a l'hora de mobilitzar els recursos de processament necessaris per discriminar estímuls auditius simples durant un temps límit normal. Aquests dèficits es manifestaren en l'amplitud augmentada del component MMN només en la condició de durada de l'estudi, tot i que el component MMN era present en totes

les condicions, no s'observaren diferències d'aquest en les condicions de freqüència i fonètica però efectivament en la de durada. A més, l'amplitud reduïda del component P3a també observada en la condició de durada en els subjectes dislèctics confirmà que els dislèctics presenten un dèficit en discriminar sons breus, que a la vegada propiciaria un dèficit en l'orientació de l'atenció cap aquests petits canvis de durada (Escera et al., 1998, 2000; Yago et al., 2001). Tanmateix, també s'observà una demora significativa en els pics de latència del component MMN en el grup de nens/es dislèctics comparat amb els seus respectius controls a totes les condicions. Les demores observades dels components MMN i P3a a més del seu augment i disminució d'amplitud respectivament en la condició de durada mostrà que els dislèctics presentaven un dèficit generalitzat en la discriminació d'estímuls auditius bàsics.

En el tercer estudi, a diferència dels dos primers, volgué investigar les possibles alteracions atencionals auditives en la dislèxia del desenvolupament. Degut als estudis previs on es demostrà que els processos atencionals estaven alterats en dislèctics del desenvolupament (Hari, R. 1999, 2001; Facoetti et al., 2000, 2001, 2003; Vigdyasagar & Pammer, 1999) fins al punt d'haver-hi fins i tot una teoria explicativa que suggereix que aquests dèficits atencionals podrien ser el dèficit primari rera el qual en vindrien els altres dèficits específics, es volgué indagar el paper de l'atenció auditiva en els dislèctics del desenvolupament. En aquest estudi també es trobà un dèficit de processament auditiu primari en els subjectes dislèctics manifestat per un augment de l'amplitud i una demora del component N1/MMN davant de tots els estímuls auditius. A part del dèficit auditiu, també s'observaren alteracions en els processos atencionals dels dislèctics, mostrat per un pitjor rendiment i un augment del temps de reacció en la tasca conductual, i una atenuació de l'amplitud i una demora del potencial P3a davant dels estímuls novedosos, més concretament dels estímuls novedosos familiars pel subjecte. A més, donat que les alteracions atencionals en els dislèctics foren evidents davant dels estímuls novedosos familiars es va concloure que alteracions en els processos atencionals eren dependents del contingut semàntic de l'estímul distractor.

Així doncs, com s'ha mencionat abans, sembla ser que rera els trastorns del llenguatge del desenvolupament s'ha confirmat que hi ha un dèficit de processament dels estímuls auditius. En quant al tipus de naturalesa d'aquest dèficit, si és bàsic, és a dir, si es dona en l'anàlisi de les característiques acústiques de l'estímul, o més complex, és a dir, lingüístic, sembla que varia depenent del tipus de trastorn del llenguatge. Hipotetitzant, si ens mirem més en detall els resultats obtinguts, veurem que el dèficit trobat específic dels estímuls de la parla en els dislèctics del desenvolupament podria dependre d'un dèficit més específic de processament acústic. Això es confirmaria amb els resultats obtinguts en aquest primer estudi, on s'observà que el dèficit de processament dels estímuls de la parla englobava tant estímuls nadius com no nadius, resultats oposats al que s'havia trobat fins ara en estudis amb població normal on

s'aplicaven també estímuls nadius i no nadius de la parla, i on s'observà una preferència i un millor processament dels nadius que dels no nadius (Näätänen et al., 1997; Winkler et al., 1999). Per tant, sembla que el dèficit trobat en els disfèmics englobaria tot tipus d'estímuls de la parla, sense haver-hi cap especialització pels sons propis de la llengua. Per tant, amb aquest resultat es podria hipotetitzar que el dèficit que presentarien romandria en l'habilitat de processar els canvis temporals ràpids d'aquest tipus de senyals.

Els resultats obtinguts en el segon estudi, amb nens amb dislèxia del desenvolupament, van lleugerament en la línia del què també es va trobar en el primer. En aquest estudi, a part d'un dèficit de processament auditiu general trobat per la demora dels components en totes les condicions, els dèficits específics trobats en dislèctics predominen al discriminar la durada dels sons. Així sembla ser que un dèficit de processament primari del senyal auditiu, sobretot en l'anàlisi de les característiques temporals del senyal, residiria com a base dels subseqüents dèficits en el llenguatge. Com s'ha mencionat, l'habilitat per identificar correctament els components de la parla depèn de l'habilitat de processar la informació acústica que canvia ràpidament en el temps (Belin et al., 1998, 2000; Zatorre et al., 2002), i aquest processament es localitza en el còrtex temporal superior esquerre (Zatorre et al., 1992; Temple et al., 2000). Alteracions funcionals i anatòmiques d'aquesta regió s'han trobat en ambdós trastorns del desenvolupament (Foundas et al., 2001; Fox et al., 1996; Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda et al., 1985).

Per altra banda, en el tercer estudi s'observà un factor addicional trobat en la dislèxia del desenvolupament a part, del dèficit bàsic de processament dels estímuls auditius. En aquest tercer estudi, també es corrobora el dèficit de processament auditiu trobat en els altres dos estudis, al trobar alteracions en l'amplitud i en la demora del component N1/MMN davant de tots els estímuls auditius, però, a més, també s'hi afegeix una alteració dels processos atencionals en els subjectes amb dislèxia. Aquesta alteració manifestada per una atenuació del component P3a davant d'estímuls novedosos també ha estat observada en el segon estudi amb una també disminució del component P3a en la condició de durada. Així com s'ha mostrat en el segon estudi que els dislèctics presenten un dèficit en discriminar sons breus, i que aquest dèficit dificulta que s'orientin cap a petits canvis de durada (Escera et al., 1998, 2000; Yago et al., 2001), en el tercer estudi també s'ha trobat el mateix resultat, amb l'atenuació del component P3a però en aquest cas en l'orientació cap a estímuls novedosos, és a dir, imprevistos. Podria ser, especulant, que el dèficit en la discriminació de sons breus en el temps, propiciaria una mala orientació cap a aquests petits canvis acústics, és a dir, que el fet de que els nens/es dislèctics no detectin els petits i ràpids canvis temporals del seu ambient acústic, propiciaria que no els atenguin correctament. Els resultats del segon i tercer estudi estaria d'acord amb la teoria del dèficit de processament temporal de la dislèxia

(Tallal et al., 1993), on es postula que els dèficits fonològics de la dislèxia són secundaris a un dèficit auditiu bàsic en discriminar les característiques acústiques ràpides del senyal auditiu. Per altra banda, els resultats obtinguts estan parcialment en contradicció amb la teoria del d'alteració en el canvi atencional de la dislèxia (Hari & Renvall, 2001). En relació amb aquesta teoria, els resultats presents hi estan d'acord en què efectivament s'observen alteracions atencionals en els subjectes dislèctics, però en desacord en què, enlloc de ser l'alteració atencional el dèficit primari, com postula aquesta teoria, els nostres resultats suggereixen que les alteracions atencionals serien secundàries a un dèficit auditiu bàsic en la discriminació de les característiques de durada del senyal acústic.

Així doncs, a mode de conclusió, s'observen dèficits generals en el processament de la senyal auditiva tan en la disfèmia com en la dislèxia del desenvolupament, i sembla ser que aquests dèficits estan basats en l'anàlisi i representació de la informació fonètica i acústica del senyal auditiu. En la dislèxia del desenvolupament s'observà un dèficit afegit, alteracions atencionals auditives. Aquest dèficit trobat en dislèctics posa de relleu la necessitat d'indagar en futurs estudis si també els disfèmics mostren dèficits atencionals.

Els resultats d'aquests estudis s'han basat en gran part, entre d'altres, en el component MMN dels potencials evocats auditus. Aquest component, com s'ha explicat abans, és un reflex de la petjada de memòria fonètica en el còrtex auditiu, i per n'és un clar índex de discriminació fonètica (Kraus & Cheour, 2000; Cheour et al., 1998; Dehaene-Lambertz & Baillet, 1998; Näätänen et al., 1997; Winkler et al., 1999). D'acord amb Näätänen (2001), la percepció dels fonemes i de les unitats lingüístiques vindria donada per petjades de memòria localitzades en el còrtex posterior auditiu esquerre i aquestes serveixen com a models de reconeixement dels sons corresponents, a l'hora d'escoltar la parla, i que aquestes poblacions de neurones codifiquen les invariàncies acústiques dels sons de la parla. Segons Näätänen, aquestes petjades específiques de la parla materna es generen durant els primers mesos de vida i se'n poden generar més per altres llengües durant anys posteriors. Així doncs, en els trastorns del llenguatge del desenvolupament, almenys els dos estudiats en el present treball, podrien tenir de base, un mal desenvolupament d'aquestes petjades de memòria fonètica. En d'altres paraules, problemes al llarg del desenvolupament d'un subjecte, ja sigui per percebre correctament els estímuls de la parla en el cas dels disfèmics, o en discriminar les característiques auditives generals i sobretot temporals en el cas dels dislèctics, podria propiciar que aquestes petjades de memòria fonètica no es generessin correctament i portar a posteriors problemes en l'àmbit del llenguatge, ja sigui en la seva posterior reproducció, en el cas de la disfèmia, on en la seva percepció i consciència, en el cas de la dislèxia.

Ja per acabar, podríem afegir que els resultats obtinguts amb aquests estudis, especialment amb el segon i el tercer, on s'han demostrat alteracions en els mecanismes cerebrals bàsics de la percepció auditiva tant en la disfèmia com en la dislèxia del desenvolupament, obren la porta a noves perspectives en rehabilitació d'aquests trastorns. Efectivament, aquest resultat obren la porta a la rehabilitació d'aquests dèficits en la producció/percepció del llenguatge mitjançant noves tècniques de rehabilitació basades en l'entrenament en la discriminació de contrastos acústics.

6. CONCLUSIONS

PRIMER ESTUDI

- Els resultats obtinguts posen de manifest alteracions específiques en el processament auditiu dels estímuls de la parla en subjectes amb disfèmia del desenvolupament persistent, mostrat per l'augment d'amplitud del generador supratemporal esquerre del component MMN davant contrats fonètics. Tanmateix, en els subjectes disfèmics no s'observà alteracions en el component MMN davant estímuls acústics de característiques simples, corroborant que el dèficit de processament auditiu és exclusiu dels fonemes de la parla.
- La correlació negativa trobada entre el grau de fluïdesa de la parla i les mesures de la resposta del potencial MMN davant dels estímuls de la parla suggereix que les representacions neuronals del so subjacents a la generació del component MMN i la percepció subjectiva dels sons de la parla, també son subjacents a la seva producció.

SEGON ESTUDI

- Els resultats obtinguts han mostrat una demora en la latència del potencial MMN davant de contrastos auditius simples i davant d'estímuls de la parla en els subjectes amb dislèxia del desenvolupament, i a més, també s'han observat diferències entre grups en l'amplitud del component MMN i del subseqüent component P3a davant els contrastos auditius de durada, és a dir, davant d'aquells contrastos auditius on el tret rellevant a discriminar és el temps. En canvi no s'han observat diferències en el processament auditiu dels estímuls de la parla, ni davant dels estímuls simples on el tret rellevant a discriminar és la freqüència.
- Per tant els resultats suggereixen que els subjectes amb dislèxia del desenvolupament mostren un dèficit específic en la percepció de les característiques temporals auditives del senyal acústic.
- Els resultats d'aquest estudi donen suport a la teoria del dèficit de processament temporal de la dislèxia, de la qual n'ha sorgit la línia de recerca on es suggereix que sota els dèficits fonològics observats en la dislèxia hi ha un dèficit primari de

processament acústic de baix nivell (Baldeweg et al, 1999; Kujala et al., 2003, Lachman et al., 2005).

TERCER ESTUDI

- En els resultats d'aquest estudi mostren un augment en l'amplitud i una demora en la latència del component N1/MMN en els subjectes amb dislèxia del desenvolupament davant de tot tipus d'estímul distractor, fet que suggereix que aquests subjectes mostren un dèficit de processament auditiu primari.
- Per una banda, una atenuació en l'amplitud i una demora del component P3a davant dels estímuls novedosos i per una l'altre, un pitjor rendiment i un augment del temps de reacció en la tasca de distracció auditivo-visual davant dels estímuls novedosos dels subjectes amb dislèxia del desenvolupament, reflexen un paral·lelisme en els resultats electrofisiològics i conductuals que corroboren l'existència d'alteracions en els processos atencionals involuntaris en els subjectes amb dislèxia del desenvolupament.
- Els resultats d'aquest estudi suggereixen que a més, aquestes les alteracions en els processos atencionals són dependents del contingut semàntic de l'estímul distractor, és a dir, que semblaria ser que els subjectes amb dislèxia es distraurien més davant estímuls distractors significatius que davant els distractors no rellevants o significatius.

7. REFERÈNCIES

1. Ahissar, M., Protopapas, A., Reid, M., & Merzenich, M.M. (1997). Auditory processing parallels reading abilities in adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 97, 6832-6837.
2. Alain, C., Woods, D.L., & Ogawa, K.H. (1994). Brain indices of automatic pattern processing. *Neuroreport*, 6, 140-144.
3. Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, 16, 38-51.
4. Alho, K., Connolly, J.F., Cheur, M., Lehtokoski, A., Huotilainen, M., Virtanen, J., Aulanko, R., & Ilmoniemi, R.J. (1998). Hemispheric lateralization in preattentive processing of speech sounds. *Neuroscience Letters*, 258, 9-12.
5. Alho, K., Woods, D.L., Algazi, A., & Näätänen, R. (1992). Intermodal selective attention II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82.
6. Allison, T., Wood, C.C., & McCarthy, G.M. (1986). The central nervous system. A M.G.H. Coles, E. Donchin & s.W. Porges (Eds.), *Psychophysiology: Systems, Processes, and Applications* (pp.5-25). New York: Guildford.
7. Amenedo, E., & Escera, C. (2000). The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception. *European Journal of Neuroscience*, 12, 2570-2574.
8. Andersen, R. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 352, 1421-1428.
9. Andrews, G., Graig, A., Feyer, A., Hoddinot, S., Howie, P., & Nellsen, M. (1983). Stuttering: a review of research findings and theories circa 1982. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 48, 226-246.
10. Baldeweg, T., Richardson, A., Watkins, S., Foale, C., & Gruzelier, J. (1999). Impaired auditory frequency discrimination in dyslexia detected with mismatch evoked potentials. *Annals of Neurology*, 45, 495-503.
11. Bashir, A.S. (1989). Language intervention and the curriculum. *Seminars in Speech and Language*, 10, 1981-191.
12. Bavelier, D., Corina, D., Jezzard, P., Padmanabhan, S., Clark, V.P., Karni, A., Prinster, P., Braun, A., Lalwani, A., Rauschecher, D.P., Turner, R., & Neville, H. (1997). Sentence reading: A functional MRI study at 4 Tesla. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 664-686.
13. Belin, P., & Zatorre, R.J. (2000). "What", "where" and "how" in auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 3, 965-966.
14. Belin, P., Zatorre, R.J., Lafaille, P., Ahad, P., & Pike, B. (2000). Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature*, 403, 309-312.

15. Belin, P., Zilbovicius, M., Crozier, P., Thivard, L., Fontaine, A., Masure, M.C., & Samson, Y. (1998). Lateralization of speech and auditory temporal processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 536-540.
16. Berti, S., & Schröger, E. (2003) Working memory controls involuntary attention switching: evidence from an auditory distraction paradigm. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1119-1122.
17. Bhatnagar, S.C., & Andy, O.J. (1989). Alleviation of acquired stuttering with human centremedian thalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52, 1182-1184.
18. Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S.F., Springer, J.A., Kaufman, J.N., & Possing, E.T. (2000). Human temporal lobe activations by speech and nonspeech sounds. *Cerebral Cortex*, 10, 512-528.
19. Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Cox, R.W., Rao, S.M., & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional MRI. *Journal of Neuroscience*, 17, 353-362.
20. Biscaldi, M., Fischer, B., & Hartnegg, K. (2000). Voluntary saccadic control in dyslexia. *Perception*, 29, 509-521.
21. Bloodstein, O. (1993). *Stuttering: the search for a cause and cure*. Needham Heights (MA): Annyn & Bacon.
22. Bloodstein, O. (1995). *A handbook on stuttering*. London: Chapman & May.
23. Blumstein, S.E. (1995). The neurobiology of the sound structure of language. A M.S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 915-929). Cambridge: The MIT Press.
24. Boberg, E., Yeudall, L.T., Shopflocher, D., & Bo-Lassen, P. (1983). The effect of an intensive behavioral program on the distribution of EEG alpha power in stutterers during the processing of verbal and visuospatial information. *Journal of Fluency Disorders*, 8, 254-263.
25. Bock, K., & Levelt, W.J.M. (1994). Language production: gramatical encoding. A A.M Gernsbacherln (Ed.), *Handbook of Psycholinguistics* (pp. 945-984). San Diego: Academic Press.
26. Boder, E. (1973). Developmental dyslexia: a diagnostic approach based on three atypical patterns. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 15, 663-687.
27. Bowers, P.G., & Kennedy, A. (1993). Effects of naming speed differences on fluency of reading after practice. *Annals of the NY Academy of Sciences*, 682, 318-320.
28. Braun, A.R., Varga, M., Stager, S., Schulz, G., Selbie, S., Maisog, J.M., Carson, R.E., & Ludlow, C.L. (1997). Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H₂(15)O positron emission tomography study. *Brain*, 120, 761-784.
29. Brazis, P.W., Masdeu, J.C., & Biller, J. (1996). *Localization in clinical neurology*. Boston: Little, Brown & Company.
30. Breniz, Z., & Misra, M. (2003). Speed of processing of the visual-orthographic and auditory-phonological systems in adult dyslexics: The contribution of asynchrony to word recognition deficits. *Brain & Language*, 85, 486-502.

31. Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé; suivies d'une observation d'aphemie. *Bulletin de la Société Anatomica de Paris*, 6, 330-357.
32. Buchel, C., Price, C., & Friston, K. (1998). A multimodal language region in the ventral visual pathway. *Nature*, 394, 274-277.
33. Caplan, D. (1992). *Language: Structure processing, and disorders*. Cambridge: The MIT Press.
34. Carral, V., Corral, M.J., & Escera, C. (2005a). Auditory event-related potentials as a function of abstract change magnitude. *Neuroreport*, 16, 301-305.
35. Carral, V., Huotilainen, M., Ruusuvirta, T., Fellman, V., Näätänen, R., & Escera, C. (2005b). Short Communication; A kind of auditory "primitive intelligence" already present at birth. *European Journal of Neuroscience*, 21, 3201-3204.
36. Castles, A., & Coltheart, M. (1993). Varieties of developmental dyslexia. *Cognition*, 47, 149-180.
37. Ceponiene, R., Yaguchi, K., Shestakova, A., Alku, P., Suominen, K., & Näätänen, R. (2002b). Sound complexity and "speechness" effects on pre-attentive auditory discrimination in children. *International Journal of Neuroscience*, 43(3), 199-21.
38. Cheour, M., Ceponiene, R., Lehtokoski, A., Luuk, A., Allik, J., Alho, K., & Näätänen, R. (1998). Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nature Neuroscience*, 1, 351-353.
39. Cheour, M., Korpilahti, P., Martynova, O., & Lang, A.-H. (2001). Mismatch Negativity and Late Discriminative Negativity in Investigating Speech Perception and Learning in Children and Infants. *Audiology & Neuro-Otology*, 6, 2-11.
40. Chiappa, K.H. (1989). *Evoked potentials in clinical medicine*. New York: Raven Press.
41. Cohen, M., Campbell, R., & Yaghai, F. (1989). Neuropathological abnormalities in developmental dysphasia. *Annals of Neurology*, 25, 567-570.
42. Coles, M.G.H., Gratton., & Fabiani, M. (1990). Event-related potentials. A J.T. Cacciopo & L.G. Tassinay (Eds.), *Principles of Psychophysiology: Physical, social, and inferential elements* (pp. 413-455). Cambridge: Cambridge University Press.
43. Coles, M.G.H., Rugg, M.D. (1995). Event-related potentials: an introduction. A M.D. Rugg & M.G. Coles (Eds), *Electrophysiology of Mind: Event-related Brain Potentials and Cognition* (pp. 1-26). Oxford: Oxford University Press.
44. Coltheart, M. (1985). Cognitive neuropsychology and the study of reading. A M.I Posner & O.S.M Marin (Eds.), *Attention and Performance* (pp. 3-17). Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
45. Coltheart, M., Patterson, K., & Marshall, J.C. (1980). *Deep dyslexia*. London: Routledge & Kegan Paul.
46. Costa, D., & Kroll, R. (2000). Stuttering: an update for physicians. *Journal of Canadian Medical Association*, 162, 1849-1855.
47. Courchesne, E., Elmasian, R., & Yeung-Courchesne, R. (1987). Electrophysiological correlates of cognitive processing: P3b and Nc, basic, clinical, and developmental

- research. A A.M Halliday, S.R Butler, R. Paul (Eds.), *A Textbook of Clinical Neurophysiology* (pp. 645-676). New York: Wiley & Sons.
48. Courchesne, E., Hillyard, S.A., & Galambos, R. (1975). Stimulus task relevance and the visual evoked potentials in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39, 131-143.
 49. Cowan, N. (1984). On short and long auditory stores. *Psychological Bulletin*, 96, 341-370.
 50. Cowan, N. (1995). *Attention and memory. An integrated framework*. Oxford: Oxford University Press.
 51. Crosson, B. (1992). *Subcortical functions in language and memory*. New York: Guildford Press.
 52. Csépe, V., Gyurkóczy, E.E., & Osman-Sági, J. (1998). Normal and disturbed phoneme perception as reflected by the mismatch negativity: do event related potentials help to understand dyslexia? *Pathophysiology*, 5, 202.
 53. Curry, F.W., & Gregory, H.H. (1969). The performance of stutterers on dichotic listening tasks thought to reflect cerebral dominance. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12, 73-82.
 54. Damasio, A. (1991). The nature of aphasia: signs and syndromes. A M. Taylor (Ed.), *Acquired Aphasia* (pp. 45-71). New York: Academic Press.
 55. Damasio, A.R. (1989). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*, 1, 123-132.
 56. Damasio, A.R., & Damasio, H. (1983). The anatomic basis of pure alexia. *Neurology*, 33, 1573-1583.
 57. Damasio, A.R., & Trane, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 90, 4957-4960.
 58. Damasio, H., Grabowski, T.J., Tranel, D., Hichwa, R.D., & Damasio, A.R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380, 499-505. Erratum publicat, apareix a *Nature*, 1996, 381, 810.
 59. De Nil, L.F., Kroll, R.M., & Houle, S. (2001). Functional neuroimaging of cerebellar activation during single word reading and verb generation in stuttering and nonstuttering adults. *Neuroscience Letters*, 302, 77-80.
 60. De Nil, L.F., Kroll, R.M., Kapur, S., & Houle, S. (2000). A positron emission tomography study of silent and oral single word reading in stuttering and nonstuttering adults. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 43, 1038-1053.
 61. Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, L., Le Bihan, D., Mangin, J., Poline, J.B., & Riviere, D. (2001). Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. *Nature Neuroscience*, 4, 752-758.
 62. Dehaene-Lambertz, G., & Baillet, S. (1998). A phonological representation in the infant brain. *Neuroreport*, 9, 1885-1888.
 63. Dejerine, J. (1891). Sur un cas de cecite verbale avec agraphie, suivi d'autopsie. *Mémoires de la Société Biologique*, 3, 197-201.

64. Dejerine, J. (1892). Contribution a l'étude anatomoclinique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Compte Rendu Hebdomadaire des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 4, 61-90.
65. Démonet, J.F., Taylor, M.J., & Chaix, Y. (2004). Developmental dyslexia. *The Lancet*, 363, 1451-1460.
66. Demp, J.B., Boynton, G.M., & Heeger, D.J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of early visual pathways in dyslexia. *Journal of Neuroscience*, 18, 6939-51.
67. Donchin, E., Ritter, W., & McCallum, W.C. (1978). Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. A E. Callaway, P. Tueting & S.H. Hoslow (Eds.), *Psychophysiology: Systems, processes and applications* (pp. 702-778). New York: Guildford Press.
68. Downar, J., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., & Davis K.D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature*, 3, 277-283.
69. DSM-IV. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
70. Duncan, C.C., & Kaye, W.H. (1987). Effects of clonidine on event-related potentials measures of information processing. A R. Johnson Jr., J.w. Rohrbaugh & R. Parasuraman (Eds.), *Current trends in event-related potential research* (EEG Supplement 40).
71. Efron, R. (1963). Temporal perception, aphasia and déjà vu. *Brain*, 86, 403-424.
72. Eggert, G. (1977). *Wernicke's work on aphasia*. The Hague, Netherlands: Mouton.
73. Ellis, A.W., & Young, A.W. (1992). *Neuropsicología cognitiva humana*. Masson, Barcelona.
74. Erez, A., & Pratt, H. (1992). Auditory event-related potentials among dyslexic and normal-reading children: 3CLT and midline comparisons. *International Journal of Neuroscience*, 63, 247-264.
75. Escera, C., Alho, K., Schröger, E., & Winkler, I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiology & Neurootology*, 5, 151-166.
76. Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 590-604.
77. Escera, C., Corral, M.J., & Yago, E. (2002). An electrophysiological and behavioral investigation of involuntary attention towards auditory frequency, duration and intensity changes. *Cognitive Brain Research*, 14, 325-332.
78. Escera, C., Elena, Y., Corral, M.J., Corbera, S., & Nuñez, M.I. (2003). Attention capture by auditory significant stimuli: semantic analysis follows attention switching. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2408-2412.
79. Escera, C., Yago, E., & Alho, K. (2001). Electrical responses reveal the temporal dynamics of brain events during involuntary attention switching. *European Journal of Neuroscience*, 14, 1-8.

80. Facioetti, A., & Molteni, M. (2001). The gradient of visual attention in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 39, 352-357.
81. Facioetti, A., & Turatto, M. (2000). Asymmetrical visual fields distribution of attention in dyslexic children: a neuropsychological study. *Neuroscience Letters*, 290, 216-218.
82. Facioetti, A., Lorusso, M.L., Paganoni, P., Cattaneo, C., Galli, R., Umilta, C., & Mascetti, G.G. (2003). Auditory and visual automatic attention deficits in developmental dislexia. *Cognitive Brain Research*, 16, 185-191.
83. Fagerheim, T., Raeymaekers, P., Tonnessen, F.E., Pedersen, M., Tranebjaerg, L., & Lubs, H.A. (1999). A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *Journal of Medical Genetics*, 36, 664-669.
84. Farmer, M.E., & Klein, R.M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2, 460-493.
85. Fiez, J.A. (1997). Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Human Brain Mapping*, 5, 79-83.
86. Fiez, J.A., & Petersen, S.E. (1998). Neuroimaging studies of word reading. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 95, 914-921.
87. Fiez, J.A., Raichle, M.E., Balota, D.A., Tallal, P., & Petersen, S.E. (1996). PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cerebral Cortex*, 6, 1-10.
88. Fisher, S.E., Marlow, A.J., Lamb, J., Maestrini, E., Williams, D.F., Richardson, A.J. i col.laboradors. (1999). A quantitavie-trait locus on chromosome 6p influencese different aspects of developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 64, 146-156.
89. Fitch, H.R., Miller, S., & Tallal, P. (1997). Neurobiology of speech perception. *Annual Review of Neuroscience*, 20, 331-353.
90. Fletcher, P.C., Happe, F., Frith, U., Baker, S.C., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S., & Frith, C.D. (1995). Other minds in the brain: A functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, 57, 109-128.
91. Fosker, T., & Thierry, G. (2004). P300 investigation of phoneme change detection in dyslexic adults. *Neuroscience Letters*, 357, 171-174.
92. Fosker, T., & Thierry, G.(2005). Phonological oddball in the focus of attention elicit a normal P3b in dyslexic adults. *Cognitive Brain Research*, 24, 467-475.
93. Foundas, A.L., Bollich, A.M., Corey, D.M., Hurley, M., & Heilman, K.M. (2001). Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology*, 57, 207-215.
94. Foundas, A.L., Bollich, A.M., Feldman, J i col.laboradors. (2004). Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology*, 63, 1640-1646.
95. Fox, P.T., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Hirsch, T.B., Downs, J.H., Martin, C., Jerabek, P., Glass, T., & Lancaster, J.L. (1996). A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature*, 382, 158-161.

96. Fox, P.T., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Zamarripa, F., Xiong, J.H., & Lancaster, J.L. (2000). Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. *Brain*, 123, 1985-2004.
97. Frackowiak, R., Friston, K., Frith, R. i col.laboradors. (1997). *Human brain function*. New York: Academic Press.
98. Friedman, D., Cycowicz, Y.M. & Gaeta, H. (2001) The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 25, 355-373.
99. Gabrielli, J.D.E., Poldrack, R.A., & Desmond, J.E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 95, 906-913.
100. Gage, N., Poeppel, D., Roberts, T.P.L., & Hickok, G. (1998). Auditory evoked M100 reflects onset acoustics of speech sounds. *Brain Research*, 814, 236-239.
101. Gainotti, G.S.M., Daniele, A., & Giustolisi, L. (1995). Neuroanatomical correlates of category-specific semantic disorders: A critical survey. *Memory*, 3, 247-264.
102. Galaburda, A.M & Kemper, T.L. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia. *Annals of Neurology*, 6, 94-100.
103. Galaburda, A.M., & Habib, M. (1987). Cerebral dominance: biological associations and pathology. *Disc Neuroscience*, 4, 1-51.
104. Galaburda, A.M., Menard, M., & Rosen, G.D. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 91, 8010-8013.
105. Galaburda, A.M., Sherman, G.F., Rosen, G.D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of Neurology*, 18, 222-233.
106. Gayan, J., Smith, S.D., Cherny, S.S., Cardon, L.R., Fulker, D.W., Brower, A.M. i col.laboradors. (1999). Quantitative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p. *Journal of American Human Genetics*, 64, 157-164.
107. Geschwind, N. & Galaburda, A.M. (1987). *A Cerebral lateralization*. Cambridge (MA): MIT Press.
108. Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, (II) 237-294, (III) 585-644.
109. Geschwind, N. (1969). Problems in the anatomical understanding of aphasia. A A.L. Benton (Ed.), *Contributions to clinical neuropsychology*. Chicago: Aldine.
110. Geschwind, N., & Behan, P. (1982). Left-handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 79, 5097-5100.
111. Geschwind, N., & Galaburda, A.M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology*, 42, 428-459.

112. Giard, M.-H., Lavikainen, J., Reinikainen, K., Perrin, F., Bertrand, O., Thévenet, M., Pernier, J., & Näätänen, R. (1995). Separate representation of stimulus frequency, intensity, and duration in auditory sensory memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 133-143.
113. Giard, M.-H., Perrin, F., Pernier, J., & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in processing of auditory stimulus deviance. *Psychophysiology*, 27, 627-640.
114. Gilger, J.W., Pennington, B.F., Harbeck, R.J., DeFries, J.C., Kotzin, B., Green, P. i col.laboradors. (1998). A twin and family study of the association between immune system dysfunction and dyslexia using blood serum immunoassay and survey data. *Brain & Cognition*, 36, 310-333.
115. Gomes, H., Bernstein., R., Ritter, W., Vaughan, H.G.Jr., & Miller, J. (1997). Storage of feature conjunctions in transient auditory memory. *Psychophysiology*, 34, 712-716.
116. Gomes, H., Ritter, W., & Vaughan, H.G.Jr. (1995). The nature of pre-attentive storage in the auditory system. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 81-94.
117. Gootjes, L., Raiji, R., Salmelin, R., & Hari, R. (1999). Left hemisphere dominance for processing vowels: A whole-scalp neuromagnetic study. *Neuroreport*, 10, 2987-2991.
118. Grant, A.C., Zangaladze, A., Thiagarajah, M.C., & Sathian, K. (1999). Tactile perception in developmental dyslexia: a psychophysical study using gratings. *Neuropsychologia*, 37, 1201-1211.
119. Green, D.W. (1998). Mental control of the bilingual lexico-semantic system. *Bilingualism*, 1, 67-81.
120. Green, R.L., Hutsler, J.J., Loftus, W.C., Tramo, M.J., Thomas, C.E., Silberfarb, A.W. i col.laboradors. (1999). The caudal infrasyllvian surface in dyslexia: novel magnetic resonance imaging-based findings. *Neurology*, 53, 974-981.
121. Grigorenko, E.L., Wood, F.B., Meyer, M.S., Hart, L.A., Speed, W.C., Shuster A. i col.laboradors. (1997). Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American Journal of Human Genetics*, 60, 27-39.
122. Grillon, C., Courchesne, E., Ameli, R., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (1990). Increased distractibility in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 47, 171-179.
123. Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Alho, K., Escera, C., & Näätänen, R. (2004). Effects of auditory distraction on electrophysiological brain activity and performance in children aged 8-13 years. *Psychophysiology*, 41, 30-36.
124. Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Escera, C., Hämäläinen, M., Huotilainen, M., Häyrynen, T., Oksanen, H., Näätänen, R., Von Wendt, L., & Alho, K. (2005). Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neuroscience Letters*, 374, 212-217.
125. Habib, M. (2000). The neurological basis of developmental dyslexia: an overview and working hypothesis. *Brain*, 123, 2373-2399.
126. Habib, M., & Robichon, F. (1996). Parietal lobe morphology predicts phonological skills in developmental dyslexia. *Brain & Cognition*, 32, 139-142.
127. Hall, D.A., Hart, H.C., & Johnsrude, I.S. (2003). Relationships between human auditory cortical structure and function. *Audiology & Neuro-Otology*, 8, 1-18.

128. Handy, T.C. (2005). *Event-related potentials. A methods handbook*. Cambridge, MA: The MIT Press.
129. Hari, R. (1999). Prolonged attentional dwell time in dyslexic adults. *Neuroscience Letters*, 271, 202-204.
130. Hari, R., & Renvall, H. (2001). Impaired processing of rapid stimulus sequences in dyslexia. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 525-532.
131. Hari, R., Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R., Kaurokanta, E., Reinikainen, K., Salminen, J., Alho, K., Näätänen, R., & Sams, M. (1984). Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: Neuromagnetic recordings in man. *Neuroscience Letters*, 50, 127-132.
132. Hari, R., Renvall, H., & Tanskanen, T. (2001). Left hemineglect in dyslexic adults. *Brain*, 124, 1373-1380.
133. Helenius P., Tarkiainen, A., Cornelissen, P., Hansen, P.C., & Salmelin, R. (1999). Dissociation of normal feature analysis and deficient processing of letter-strings in dyslexic adults. *Cerebral Cortex*, 9, 476-483.
134. Heuer, R.J., Sataloff, R.T., Mandel, S., & Travers, N. (1996). Neurogenic stuttering: further corroboration of site of lesion. *Journal of Ear, Nose and Throat*, 75, 161-168.
135. Hickok, G., & Poeppel, D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 131-138.
136. Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92, 67-99.
137. Hillyard, S.A., Picton, T.W., & Regan, D. (1978). Sensation, perception, and attention: Analysis using ERPs. A E Callaway, P. Tueting & S.H Koslow (Eds.), *Event-related Potentials in Man* (pp. 223-321). New York: Academic Press.
138. Hirano, S., Naito, Y., Okazawa, H., Kojima, H., Honjo, I., Ishizu, K., Yenokura, Y., Nagahama, Y., Fukuyama, H., & Konishi, J. (1997). Cortical activation by monaural speech sound stimulation demonstrated by positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 113, 75-80.
139. Holcomb, P.J., Ackerman, P.T., & Dykman, R.A. (1985). Cognitive event-related brain potentials in children with attention and reading deficits. *Psychophysiology*, 22(6), 656-667.
140. Holcomb, P.J., Ackerman, P.T., & Dykman, R.A. (1986). Auditory event-related potentials in attention and reading disabled boys. *International Journal of Psychophysiology*, 3, 263-273.
141. Holopainen, I., Korpilahti, P., & Lang, A.H. (1997). Attenuated auditory event-related potential (mismatch negativity) in children with developmental dysphasia. *Neuropediatrics*, 28, 253-256.
142. Indefrey, P., & Cutler, A. (2004). Prelexical and lexical processing in listening. A M.S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences III* (pp. 759-774). Massachusetts: The MIT Press.

143. Ingham, R.J., & Packman, A. (1979). A further evaluation of the speech of stutterers during chorus and nonchorus-reading conditions. *Journal of Speech and Hearing Research*, 22, 784-793.
144. Ingham, R.J., Fox, P.T., Ingham, J.C., & Zamarripa, F. (1996). A functional lesion investigation of developmental stuttering using positron emission topography. *Journal of Speech and Hearing Research*, 39, 1208-1227.
145. Jäncke, J., Shah, N.J., Posse, S., Grosse-Ryken, M., & Müller-Gärtner, H.W. (1998). Intensity coding of auditory stimuli: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 36, 875-883.
146. Jasper, H.H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
147. Javitt, D., Steinschneider, M., Schröder, C.E., & Arezzo, J.C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications from schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 93, 11962-11967.
148. Johnson, Jr.R. (1993). On the neural correlates of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30, 90-97.
149. Kaas, J.H., & Hackett, T.A. (2000) Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 97, 11793-11799.
150. Kalinowski, J., & Dayalu, V.N. (2002). A common element in the immediate inducement of effortless, natural-sounding, fluent speech in people who stutter: 'the second speech signal'. *Medical Hypotheses*, 58, 61-66.
151. Kalinowski, J., Armson, J., Roland-Mieszkowski, M., Stuart, A., & Gracco, V.L. (1993). Effects of alterations in auditory feedback and speech rate on stuttering frequency. *Language & Speech*, 36, 1-16.
152. Kalinowski, J., Dayalu, V.N., Stuart, A., Rastatter, M.P., & Rami, M.K. (2000). Stutter-free and stutter-filled speech signals and their role in stuttering amelioration for English speaking adults. *Neuroscience Letters*, 293, 115-118.
153. Kalinowski, J., & Stuart, A. (1996). Stuttering amelioration at various auditory feedback delays and speech rates. *European Journal of Communication Disorders*, 31(3), 259-269.
154. Kaufmann, W.E., & Galaburda, A.M. (1989). Cerebrocortical microdysgenesis in neurologically normal subjects: a histopathologic study. *Neurology*, 39, 238-244.
155. Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J.D.E., Moseley, M.E., & Poldrack R.A. (2000). Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, 25, 493-500.
156. Knight, R.R., & Scabini, D. (1998). Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15, 3-13.
157. Knight, R.T. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383, 256-259.

158. Kornhuber, H.H., & Deeke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential and reafferente Potentiale. *Pflügers. Arch. Ges. Psychol.*, 284, 1-17.
159. Korpilahti, P., & Lang, H.A. (1994). Auditory ERP components and mismatch negativity in dysphasic children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 7(1), 25-32.
160. Kraus, N., McGee, T., Carrel, T., King, C., Littman, T., & Nicol, T. (1994a). Discrimination of speech like contrasts in the auditory thalamus and cortex. *Journal of Acoustic Society of America*, 96, 2758-2768.
161. Kraus, N., & Cheour, M. (2000). Speech sound representation in the Brain. *Audiology & Neuro-Otology*, 5, 140-150.
162. Kraus, N., McGee, T., Carrell, T.D., & Sharma, A. (1995). Neurophysiologic bases of speech discrimination. *Ear and Hearing*, 16, 19-37.
163. Kraus, N., McGee, T., Carrell, T.D., Zecker, S.G., Nicol, T.C., & Koch, D.B. (1996). Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems. *Science*, 273, 971-973.
164. Kropotov, J.D., Alho, K., Näätänen, R., Ponomarev, V.A., Kropotova, O.V., Anichkov, A.D., & Nechaev, V.B. (2000). Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. *Neuroscience Letters*, 280, 87-90.
165. Kujala, T., & Näätänen, R. (2001). The mismatch negativity in evaluating central auditory dysfunction in dyslexia. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 25, 535-543.
166. Kujala, T., Myllyviita, K., Tervaniemi, M., Alho, K., Kallio, J., & Naatanen, R. (2000). Basic auditory dysfunction in dyslexia as demonstrated by brain activity measurements. *Psychophysiology*, 37, 262-266.
167. Kujala, T., Belitz, S., Tervaniemi, M., & Näätänen, R. (2003). Short communication. Auditory sensory memory disorder in dyslexic adults as indexed by the mismatch negativity. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1323-1327.
168. Kutas, H., & Hillyard, S.A. (1980a). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 207, 203-205.
169. Kutas, H., & Van Petten, C. (1994). Psycholinguistics electrified: event-related potential investigations. A M.A. Gernsbacher (Ed.), *Handbook of psycholinguistics* (pp. 83-143). San Diego, CA: Academic Press.
170. Lachman, T., Berti, S., Kujala, T., & Schröger, E. (2005). Diagnostic subgroups of developmental dyslexia have different deficits in neural processing of tones and phonemes. *International Journal of Psychophysiology*, 56, 105-120.
171. Lahey, M. (1998). *Language disorders and language development*. New York. McMillan.
172. Larsen, J.P., Høien, T., Lundberg, I., Odegaard, H. (1990). MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain & Language*, 39, 289-301.
173. Le Huche, F., & Le Huche, S. (1992). *Bégaiement*. Paris: ADRV.

174. Leonard, C.M., Voeller, K.K., Lombardino, L.J., Morris, M.K., Hynd, G.W., Alexander, A.W. I col.laboradors. (1993). Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with resonance imaging. *Archives of Neurology*, 50, 461-469.
175. Leppanen, P.H., & Lyytinen, H. (1997). Auditory event-related potentials in the study of developmental language-related disorders. *Audiology and Neuro- Otology*, 2, 308-340.
176. Leppänen, P.H.T., Pihko, E., Eklund, K.M., Guttorm, T.K., Aro, M., Richardson, U., & Lyytinen, H. (2002). Brain responses reveal speech processing differences in infants at a risk for dyslexia. *Developmental Neurophysiology*, 22, 407-422.
177. Levelt, W.J.M. (1989). *Speaking: From intention to articulation*. Cambridge, MA: MIT Press.
178. Liasis, A., Towell, A., & Boyd, S. (1999). Intracranial auditory detection and discrimination potentials as substrates of echoic memory in children. *Cognitive Brain Research*, 7, 503-506.
179. Liberman, I.Y., Shankweiler, D., & Liberman, A.M. (1989). Phonology and reading disability: Solving the reading puzzle. A D. Shankweiler, I.Y Liberman (Eds.), *International academy for research in learning disabilities monograph series* (pp. 1-33). Ann Arbor: MI: University of Michigan Press.
180. Lichtheim, L.(1885). On aphasia. *Brain*, 7, 433-484.
181. Liégeois-Chauvel, C., de Graaf, J.B., Laguitton, V., & Chauvel, P. (1999). Specializacion of left auditory cortex for speech perception in man depends on temporal coding. *Cerebral Cortex*, 9, 484-496.
182. Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., & Chauvel, P. (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain*, 114, 139-153.
183. Livingstone, M.S., Rosen, G.D., Drislane, F.W., & Galaburda, A.M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 88, 7943-7947.
184. Love, R.J., & Webb, W.G. (1998). El mecanismo central del lenguaje y sus transtornos. A R.J. Love (Ed.), *Neurología para los especialistas del habla y del lenguaje* (pp. 221-282). Madrid: Médica Panamericana.
185. Lovergrove, W.J., Bowling, A., Badcock, D., Blackwood, M. (1980a). Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*, 210, 439-440.
186. Lovett, M.W. (2000). *Developmental reading disorders. Patient-Based Approches to Cognitive Neuroscience*. A J.M. Farah & E.T. Feinberg (Eds.) (pp. 247-261). MA: The MIT Press.
187. Luria, A.R. (1973). *The working brain*. Londres: Penguin Books.
188. Lyytinen, H., Blomberg, A-P., & Näätänen, R. (1992). Event-related potentials and autonomic responses to a change in unattended auditory stimuli. *Psychophysiology*, 29(5), 523-534.
189. Manis, F.R., Seidenberg, M.S., Doi, L.M., McBride, C., Petersen, A. (1996). On the bases of two subtypes of developmental dyslexia. *Cognition*, 58, 157-195.

190. Marin, O.S. M. (1982). Brain and Language: The rules of the game. A M.A. Arbib, D. Caplan, & J.C. Marshall (Eds.), *Neural models of language processes*. London: Academic Press.
191. Markee, T., Brown, W.S., & Moore, L.H. (1996). Callosal function in dyslexia: evoked potential interhemispheric transfer time and bilateral field advantage. *Developmental Neuropsychology*, 12, 409-428.
192. Marshall, J.C., & Newcombe, F. (1973). Patterns of paralexia: a psycholinguistic approach. *Journal of Psycholinguistic Research*, 2, 175-19.
193. Martin, A., Haxby J.V., Lalonde, F.M., Wiggs, C.L., & Ungerleider, L.G. (1995). Discrete cortical regions mediate knowledge of colors and knowledge of actions. *Science*, 270, 102-105.
194. Mazzota, G., & Gallai, V. (1992). Study of the P300 event-related potential through brain mapping in phonological dyslexics. *Acta Neurologica*, 14, 173-186.
195. McCarthy, G., Luby, M., Gore, J., Goldman-Rackic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, 77, 1630-1634.
196. McClelland, J.L., & Rumelhart, D.E. (1981). An interactive activation model of context effects in letter perception 1. An account of basic findings. *Psychological Reviews*, 88, 375-407.
197. Mendez, M.F., & Geehan, G.R. (1988). Cortical auditory disorders: clinical and psychoacoustic features. *Journal of Neurological Neurosurgery Psychiatrics*, 5, 1-9.
198. Menon, V., Ford, J.M., Lim, K.O., Glover, G.H., & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8, 3029-3037.
199. Mesulam, M.M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
200. Moore, L.H., Brown, W.S., Markee, T., Theberge, D.C., & Zvi, J.C. (1995). Bimanual coordination in dyslexic adults. *Neuropsychologia*, 33, 781-793.
201. Moore, W.H.Jr. (1984). Hemispheric alpha asymmetries during an electromyographic biofeedback procedure for stuttering. *Journal of Fluency Disorders*, 17, 143-162.
202. Morgan, M.D., Cranford, J.L., & Burk, K. (1997). P300 event-related potentials in stutterers and nonstutterers. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 40(6), 1334-1340.
203. Näätänen, R. (1987). Event-related brain potentials in research of cognitive processes - A classification of components. A E. van der Meer & J. Hoffmann (Eds.), *Knowledge aided information processing* (pp. 241-273). Amsterdam: Elsevier.
204. Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral Brain Sciences*, 13, 201-288.
205. Näätänen, R. (1992). *Attention and Brain Function*. Hillsdale: Erlbaum.

206. Näätänen, R. (2001). The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology*, 38, 1-21.
207. Näätänen, R., & Escera, C. (2000). Mismatch Negativity: Clinical and Other Applications. *Audiology & Neuro-Otology*, 5, 105-110.
208. Näätänen, R., & Picton, T.W. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-425.
209. Näätänen, R., & Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, 125, 826-859.
210. Näätänen, R., Gaillard, A.W.K., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42, 313-329.
211. Näätänen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huottilainen, M., Iivonen, A., Vainio, M., Alku, P., Ilmoniemi, R.J., Luuk, A., Allik, J., Sinkkonen, J., & Alho, K. (1997). Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*, 385, 432-434.
212. Näätänen, R., Paavilainen, P., & Reinikainen, K. (1989). Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man?. *Neuroscience Letters*, 107, 347-352.
213. Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D., & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 436-450.
214. Näätänen, R., Tervaniemi, M., Sussman, E., Paavilainen, P., & Winkler, I. (2001). "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends in Neurosciences*, 24, 283-288.
215. Nagarajan, S., Mahncke, H., Salz, T., Tallal, P., Roberts, T. & Merzenich, M.M. (1999). Cortical auditory signal processing in poor readers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 96, 6483-6488.
216. Nauta, W.J.H. (1986). Circuitous connections linking cerebral cortex, limbic system and corpus striatum. A B.K Doane & K.E Livingstone (Eds.), *The limbic system: functional organisation and clinical disorders* (pp. 43-53). New York: Raven Press.
217. Nicolson, R.I., Fawcett, A.J., & Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences*, 24, 508-511.
218. Noppeney, U., & Price, C.J. (2002). A PET study of stimulus- and task- induced semantic processing. *Neuroimage*, 5, 927-935.
219. Novitski, N., Tervaniemi, M., Huottilainen, M., & Näätänen R. (2004). Frequency discrimination at different frequency levels as indexed by electrophysiological and behavioral measures. *Cognitive Brain Research*, 20, 26-36.
220. Nunez, P.L. (1981). *Electric fields of the brain*. New York: Oxford University Press.
221. Nunez, P.L. (1990). Physical principles and neurophysiological mechanisms underlying event-related potentials. A J.W. Rohrbaugh, R. Parasuramen & R. Johnson (Eds.), *Event-related Brain Potentials*, (pp. 19-36). New York: Oxford University Press.

222. Ojemann, G.A., & Ward, A.A.Jr. (1971). Speech representation in ventrolateral thalamus. *Brain*, 94, 669-680.
223. Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 46:115-117.
224. Olson, R.K. (2002). Nature and nurture. *Dyslexia*, 8, 143-159.
225. Opitz, B., Mecklinger, A., Friederici, A.D., & von Cramon, D.Y. (1999). The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results. *Cerebral Cortex*, 9, 379-391.
226. Orton, S. (1927). Studies in stuttering. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 18, 671-672.
227. Orton, S., & Travis, L.E. (1929). Studies in stuttering: IV. Studies of action currents in stutterers. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 21, 61-68.
228. Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M., & Näätänen, R. (1991). Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78, 466-479.
229. Paavilainen, P., Karlsson, M.L., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1989). Mismatch Negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 73, 129-141.
230. Patterson, K., & Shewell, C. (1987). Speak and spell: dissociations and word class effects. A M. Coltheart, G. Sartori & R. Job (Eds.), *The Cognitive Neuropsychology of Language* (pp. 273-294). London: Erlbaum.
231. Paulesu, E., Démonet, J.F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., Cappa, S.F., Cossu, G., Habib, M., Frith, C.D., & Frith, U. (2001). Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science*, 291, 2165-2167.
232. Pazo-Alvarez, P., Amenedo, E., & Cadaveira, F. (2003). MMN in the visual modality: a review. *Biological Psychology*, 63, 199-236.
233. Penfield, W., & Welch, K. (1951). The supplementary motor area of the cerebral cortex: a clinical and experimental study. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 66, 289-317.
234. Penhune, V.B., Zatorre, R.J., MacDonald, J.D., & Evans, A.C. (1996). Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cerebral Cortex*, 6, 6.
235. Pennington, B.F.(1999). Toward an integrated understanding of dyslexia: genetic, neurological, and cognitive mechanisms. *Developmental Psychopathology*, 11, 629-654.
236. Pernier, J., Perrin, f., & Bertrand, O. (1988). Scalp current density fields: Concept and properties. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69, 385-389.
237. Perrin, F., Bertrand, O., & Echallier, J.F. (1987a). Scalp current density mapping: Interest and estimation from potential data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 34, 282-288.
238. Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., Giard, M.H., & Echallier, J.F. (1987b). Mapping of scalp potentials by surface spline interpolation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 75-81.

239. Peters, T.J., & Guitar, B. (1991). *Stuttering: an integrated approach to its nature and treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins.
240. Phillips, D.P., & Farmer, M.E. (1990). Acquired word deafness, and the temporal grain of sound representation in the primary auditory cortex. *Behavioral Brain Research*, 40, 85-94.
241. Picton, T.W., Alain, C., Otten, L., Ritter, W., & Achim, A. (2000). Mismatch Negativity: different water in the same river. *Audiology & Neuro-Otology*, 5, 111-139.
242. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I., & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of Components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 179-190.
243. Picton, T.W., Lins, O.G., & Scherg, M. (1995). The recording and analysis of event-related potentials. A F. Boller & J. Grafman (Eds.), *The Handbook of Neuropsychology*, volum 10. Amsterdam: Elsevier.
244. Picton, T.W., Stapells, D.R., & Campbell, K.B. (1981). Auditory evoked potentials from the human cochlea and brainstem. *The Journal of Otolaryngology*, 10, 1-41.
245. Pool, K.D., Elfgren, C., & Ingvar, M. (1999). Dynamic changes in the functional anatomy of the human brain during recall of abstract designs related to practice. *Neuropsychologia*, 37, 567-587.
246. Preibisch, C., Neumann, K., Raab, P. i colaboradors. (2003). Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. *Neuroimage*, 20, 1356-1364.
247. Price, C., Moore, C., & Frackowiak, R. (1996). The effect of varying stimulus rate and duration on brain activity during reading. *Neuroimage*, 3, 40-52.
248. Price, C.J. (1998). The functional anatomy of word comprehension and production. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 281-288.
249. Price, C.J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197, 335-359.
250. Price, C.J., Moore, C.J., Humphreys, G.W., Frackowiak, R.S., & Friston, K.J. (1996a). The neural regions sustaining object recognition and naming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 263, 1501-1507.
251. Price, C.J., Warburton, E.A., Moore, C.J., Frackowiak, R.S.J., & Friston, K.J. (2001). Dynamic diaschisis: Context sensitive human brain lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 419-429.
252. Price, C.J., Wise, R.J.S., Warburton, E.A., Moore, C.J., Howard, D., Patterson, K., Frackowiak, R.S.J., & Friston, K.J. (1996b). Hearing and saying. The functional neuroanatomy of auditory word processing. *Brain*, 119, 919-931.
253. Pugh, K.R., Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E. i colaboradors. (1996). Cerebral organization of component processes in reading. *Brain*, 119, 1221-1238.
254. Pugh, K.R., Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E. i colaboradors. (1997). Predicting reading performance from neuroimaging profiles: the cerebral basis of phonological effects in printed word identification. *Journal of Experimental Psychology*, 23, 1-20.

255. Pugh, K.R., Einar Mencl, W., Jenner, A.R., Katz, L., Frost, S.J., Lee, J.R., Shaywitz, S.E., & Shaywitz, B.A. (2000). Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). *Mental retardation and Developmental Disabilities*, 6, 207-213.
256. Puyuelo, M., & Rondal, J.A. (2003). *Manual de desarrollo y alteraciones del lenguaje. Alteraciones evolutivas y patología en el niño y el adulto*. A M. Puyuelo, J.A. Rondal (Eds). Barcelona: Masson
257. Ramus, F. (2001). Talk of two theories. *Nature*, 412, 393-395.
258. Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S., Day, B., Castellote, J., White, S. & Frith, U. (2003). Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 126, 841-865.
259. Ranganath, C., & Rainer, G. (2002). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 193-202.
260. Rauschecker, J.P. (1998). Cortical processing of complex sounds. *Current opinion in Neurobiology*, 8, 516-521.
261. Reed, M.A. (1989). Speech perception and the discrimination of brief auditory cues in reading disabled children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 48, 270-292.
262. Regan, D. (1988). *Human brain electrophysiology: Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. London: Chapman & Hall.
263. Rinne, T., Alho, K., Alku, P., Holli, M., Sinkkonen, J., Virtanen, J., Bertrand, O., & Näätänen, R. (1999). Analysis of speech sound is left-hemisphere predominant at 100-150 ms after sound onset. *Neuroreport*, 10, 1113-1117.
264. Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, R.J., Virtanen, J., & Näätänen, R. (2000). Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage*, 12, 14-19.
265. Robichon, F., Habib, M. (1998). Abnormal callosal morphology in male adult dyslexics: relationships to handedness and phonological abilities. *Brain & Language*, 62, 127-146.
266. Rosenfield, D.B. (2000). Stuttering. *Current Problems in Pediatrics*, 12, 1-27.
267. Rugg, M.D., & Coles, M.G.H. (1995). *Electrophysiology of mind*. Oxford: Oxford University Press.
268. Rumsey, J.M., Andreason, P., Zametkin, A.J. i colaboradors. (1992). Failure to activate the left temporoparietal cortex in dyslexia: An oxygen 15 positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, 49, 527-534.
269. Rumsey, J.M., Horwitz, B., Donohue, C., Nace, K., Maisog, J.M., & Andreason, P. (1997). Phonological and orthographic components of word recognition a PET-rCBF study. *Brain*, 120, 739-759.
270. Rüsseler, J., Kowalczyk, J., Johannes, S., Wieringa, B., & Münte, T. (2002). Cognitive brain potentials to novel acoustic stimuli in adult dyslexic readers. *Dyslexia*, 8, 125-142.
271. Saarinen, J., Paavilainen, P., Schröger, E., Tervaniemi, M., & Näätänen, R. (1992). Representation of abstract attributes of auditory stimuli in the human brain. *Neuroreport*, 3, 1149-1151.

272. Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., Jäncke, L., Witte, O.W., & Freund, H.J. (1998). Functional organization of the auditory cortex is different in stutterers and fluent speakers. *Neuroreport*, 9, 2225-2229.
273. Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., & Freund, H.J. (2000). Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain*, 123, 1184-1202.
274. Salmelin, R.E., Service, P, Kiesila, P., Uutela, K., & Salonen, O. (1996). Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Annals of Neurology*, 40, 157-162.
275. Scherg, M., Vajsar, J., & Picton, T. (1989). A source analysis of the human auditory evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 336-355.
276. Schröger, E., & Wolff, C. (1996). Mismatch response of the human brain to changes in sound location. *Neuroreport*, 7, 3005-3008.
277. Schröger, E., & Wolff, C. (1998). Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport*, 9, 3355-3358.
278. Schröger, E., Giard, M.-H., & Wolff, C.(2000). Auditory distraction: Event-related potential and behavioral indices. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1450-11460.
279. Seidenberg, M.S., & McClelland, J.L. (1989). A distributed developmental model of word recognition and naming. *Psychological Reviews*, 96, 523-568.
280. Shallice, T. (1988). *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
281. Shaywitz, B., Pugh, K.R., Constable, R.T., Shaywitz, S., Bronen, R., Fulbright, R.K., Shankweiler, D., Katz, L., Fletcher, J.M., Skudlarski, P., & Gore, J.C. (1995). Localization of semantic processing using functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 2, 149-158.
282. Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Blachman, B.A., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Einar Mencl, W., Constable, R.T., Holahan, J.M., Marchione, K.E. i col.laboradors. (2004). Development of left occipitotemporal systems for skilled reading in children after a phonologically-based intervention. *Biological Psychiatry*, 55, 926-933.
283. Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Pugh, K.R., Mencl, W.E., Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Constable, R.T., Marchione, K.E., Fletcher, J.M., Lyon, G.R., & Gore, J.C. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52, 101-110.
284. Shaywitz, S. (1998). Current Concepts: dyslexia. *New England Journal of Medicine*, 338, 307-312.
285. Shaywitz, S.E., & Shaywitz, B.A. (2005). Dyslexia (specific reading disability). *Biological Psychiatry*, 57, 1301-1309.
286. Shaywitz, S.E., Escobar, M.D., Shaywitz, B.A., Fletcher, J.M., & Makuch, R. (1992). Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *New England Journal of Medicine*, 326, 145-150.

287. Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Fletcher, J.M., & Escobar, M.D. (1990). Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut Longitudinal Study. *JAMA*, 264, 998-1002.
288. Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Fullbright, R.M., Skudlarski, P., Mencl, W.E., Contable, R.T. i col.laboradors. (2003). Neural systems for compensation and persistence: Young adult outcome of childhood reading disability. *Biological Psychiatry*, 54, 25-33.
289. Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Constable, R.T., Mencl, W.E i col.laboradors. (1998). Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 95, 2636-2641.
290. Shtyrov, Y., Kujala, T., Ilmoniemi, R.J., & Näätänen, R. (1999). Noise affects speech-signal processing differently in the cerebral hemispheres. *Neuroreport*, 10, 2189-2192.
291. Shulte-Körne, G., Deimel, W., Bartling, J., & Remschmidt, H. (2001). Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity (MMN). *International Journal of Psychophysiology*, 40, 77-87.
292. Shulte-Körne, G., Diemel, W., Bartling, J., & Remschmidt, H. (1998). Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport*, 9, 337-340.
293. Sommer, M., Koch, M.A., Paulus, W., Weiller, C., & Buchell, C. (2002). Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet*, 360, 380-383.
294. Squires, N.K., Squires, K.C., & Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 387-401.
295. Starkweather, W. (1990). *Stuttering prevention*. Englewood Cliffs: Prentice Hall.
296. Starr, A., & Donn, M. (1988). Brain potentials evoked by acoustic stimuli. A T.W. Picton (Ed.), *Human event-related potentials. EEG handbook*, Rev. Series (vol. 3, pp. 97-157). Amsterdam: Elsevier.
297. Stein, J. (2003). Visual motion sensitivity and reading. *Neuropsychologia*, 41, 1785-1793.
298. Stein, J., & Talcott, J. (1999). Impaired neuronal timing in developmental dyslexia- the magnocellular hypothesis. *Dyslexia*, 1, 59-77.
299. Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences*, 20, 147-152.
300. Szymanski, M., Perry, D.D.W., Gage, N.M., Rowley, H.A., Walker, M.S., Berger, M.S., & Roberts, T.P.L. (2001). Magnetic source imaging of late evoked field responses to vowels: Toward an assessment of hemispheric dominance for language. *Journal of Neurosurgery*, 94, 445-453.
301. Talcott, J.B., Hansen, P.C., Elikem, L.A., & Stein, J.F. (2000). Visual motion sensitivity in dyslexia: evidence for temporal and motion energy. *Neuropsychologia*, 38, 935-943.
302. Talcott, J.B., Hansen, P.C., Willis-Owen, C., McKinnell, I.W., Richardson, A.J., & Stein, J.F. (1998). Visual magnocellular impairment in adult developmental dyslexics. *Neuro-ophthalmologist*, 20, 187-201.

303. Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain & Language*, 9, 182-198.
304. Tallal, P., & Newcombe, F. (1978). Impairment of auditory perception and language comprehension in dysphasia. *Brain & Language*, 5, 13-24.
305. Tallal, P., & Piercy, M. (1973). Defects of non-verbal auditory perception in children with developmental aphasia. *Nature*, 241, 468-469.
306. Tallal, P., Miller, S., & Fitch, R. (1993). Neurobiological basis of speech: a case for the pre-eminence of temporal processing. *Annals of the NY Academy of Sciences*, 682, 27-47.
307. Tallal, P., Miller, S., Bedi, G., Byma, G., Wang, X., Nagarajan, S.S., Schreiner, C., Jenkins, W.M., & Merzenich, M.M (1996). Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*, 271, 81-84.
308. Temple, E., Podrack, R., Protopapas, A., Nagarajan, S., Salz, T., Tallal P. i col.laboradors. (2000). Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 9713907- 13912.
309. Tervaniemi, M., Medvedev, S.V., Alho, K., Pakhomov, S.V., Roudas, M.S., Van Zuijen, T.L., & Näätänen, R. (2000). Lateralized automatic auditory processing of phonetic versus musical information: a PET study. *Human Brain Mapping*, 10, 74-79.
310. Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 372, 90-92.
311. Tonnessen, F.E. (1997). Testosterone and dyslexia. *Pediatrics Rehabilitation*, 1, 51-57.
312. Travis, L.E. (1931). *Speech pathology*. New York: D. Appleton-Century.
313. Travis, L.E. (1978). The cerebral dominance theory of stuttering: 1931-1978. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 43, 278-281.
314. Tremblay, K., Kraus, N, & McGee, T. (1998). The time-course of auditory perceptual learning: Which come first, the chicken or the egg?, *Neuroreport*, 9, 3557-3560.
315. Trussell, L.O. (1998). Cellular mechanisms for preservation of timing in central auditory pathways. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 487-492.
316. Ungerleider, L.G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. A D.J. Ingle, M.A. Goodale, & R.J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). Cambridge, MA: The MIT Press.
317. Van Borsel, J., Achten, E., Santens, P., Lahorte, P., & Voet, T. (2003). fMRI of developmental stuttering: A pilot study. *Brain & Language*, 85, 369-376.
318. Van Borsel, J., Reunes G., & Van der Bergh, N. (2003). Delayed auditory feedback in the treatment of stuttering: clients as consumers. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 38, 119-129.
319. Vanier, M., & Caplan, D. (1985). CT scan correlates of surface dyslexia. A K.E. Patterson, J.C Marshall & M. Coltheart (Eds.), *Surface Dyslexia* (pp. 511-525). London: Lawrence Erlbaum.

320. Vidyagasagar, T.R., & Pammer, K. (1999). Impaired visual search in dyslexia relates to the role of the magnocellular pathway in attention. *Neuroreport*, 10, 1283-1287.
321. Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, V.J., McCallu, W.C., & Winter, A.L. (1964). Contingent negative variation: an electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 230, 380-384.
322. Warrington, E.K., & McCarthy, R. (1994). Multiple meaning systems in the brain: a case for visual semantics. *Neuropsychologia*, 32, 1465-1473.
323. Wechsler, D. (1974). *Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised: WISC-R*. New York: Manual. Psychological Corporation. Spanish standardization by TEA Ediciones S.A.
324. Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomenkomplex*. Breslaum, Poland: Cohen and Weigert.
325. Westbury, C.F., Zatorre, R.J., & Evans, A.C. (1999). Quantifying variability in the planum temporale: A probability map. *Cerebral Cortex*, 9, 392-405.
326. Whitaker, H.A. (1971). *On the representation of language in the human brain*. Edmonton: Linguistic Research.
327. Wingate, M.E. (1969). Sound and pattern in "artificial" fluency. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12, 677-686.
328. Winkler, I., & Näätänen, R. (1992). Event-related potentials in auditory backward recognition masking: A new way to study the neurophysiological basis of sensory memory in humans. *Neuroscience Letters*, 140, 239-242.
329. Winkler, I., Kujala, T., Tiitinen, H. i col.laboradors. (1999). Brain responses reveal the learning of foreign language phonemes. *Psychophysiology*, 36, 638-642.
330. Winkler, I., Lehtokoski, A., Alku, P., Vainio, M., Czigler, I., Csépe, V., Aaltonen, O., Raimo, I., Alho, K., Lang, H., Iivonen, A., & Näätänen, R. (1999). Pre-attentive detection of vowel contrasts utilizes both phonetic and auditory memory representations. *Cognitive Brain Research*, 7, 357-369.
331. Winkler, I., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1993). Event- related brain potentials reflect traces of echoic memory in humans. *Perceptual Psychophysiology*, 53, 443-449.
332. Winkler, I., Tervaniemi, M., Schröger, E., Wolff, C., & Näätänen, R. (1998). Preattentive processing of auditory spatial information in humans. *Neuroscience Letters*, 242, 49-52.
333. Wise, R.J.S., Scott, S.K., Blank, S.C., Mummery, C.J., Murphy, K., & Warburton, E.A. (2001). Separate neural sub-systems within "Wernicke's area". *Brain*, 124, 83-95.
334. Wolf, M., & Obregon, M. (1992). Early naming deficits, developmental dyslexia, and a specific deficit hypothesis. *Brain & Language*, 42, 219-247.
335. Wood, C.C. (1987). Generators of event-related potentials. A A.M. Halliday, S.R. Butler & R. Paul (Eds.), *A textbook of clinical neurophysiology*, (pp. 535-567). New York: Wiley.
336. Wood, F., Stump, D., McKeegan, A., Sheldon, S., & Proctor, J. (1980). Patterns of regional cerebral blood flow during attempted reading aloud by stutterers both on and

off haloperidol medication:evidence for inadequate left frontal activation during stuttering. *Brain & Language*, 9, 141-144.

337. Woods, D.L. (1992). Auditory selective attention in middle-age elderly subjects: an event-related brain potential study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84, 456-468.
338. World Health Organization. ICD-10. (1993). *The international classification of diseases. Vol. 10: Classification of mental and behavioral disorders*. Geneva: World Health Organization.
339. Wright, B., Lombardino, L., King, W., Puranik, C., Leonard, C.M., & Merzenich, M. (1997). Deficits in auditory temporal and spectral resolution in language-impaired children. *Nature*, 387, 176-178.
340. Wu, J.C., Maguire, G., Riley, G., Fallon, J., LaCasse, L., Chin, S., Klein, E., Tang, C., Cadwell, S., & Lottenberg, S. (1995). A positron emission tomography [18F]deoxyglucose study of developmental stuttering. *Neuroreport*, 6, 501-505.
341. Wu, J.C., Maguire, G., Riley, G., Lee, A., Keator, D., Tang, C., Fallon, J., & Najafi, A. (1997). Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport*, 8, 767-770.
342. Yago, E., Corral, M.J., & Escera, C. (2001b). Activation of brain mechanisms of attention switching as a function of auditory frequency change. *Neuroreport*, 12, 1-5.
343. Yago, E., Escera, C., Alho, K., & Giard, M.H. (2001a). Cerebral mechanisms underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport*, 12, 2583-2587.
344. Yago, E., Escera, C., Alho, K., Giard, M.-H., & Serra-Grabulosa, J.M. (2003). Spatiotemporal dynamics of the auditory novelty-P3 event-related brain potential. *Cognitive Brain Research*, 16, 383-390.
345. Yairi, E., & Ambrose, N. (1992b). Onset of stuttering in preschool children: a preliminary report. *Journal of Speech and Hearing Research*, 35, 755-788.
346. Yairi, E., Ambrose, N.C., & Cox, N. (1996). Genetics of stuttering: a critical review. *Journal of Speech and Hearing Research*, 39, 771-784.
347. Zatorre, R.J. (2005). Music, the food of neuroscience? *Nature*, 434, 312-315.
348. Zatorre, R.J., & Belin, P. (2001). Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cerebral Cortex*, 11, 946-953.
349. Zatorre, R.J., Belin, P., & Penhune, V. (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 37-46.
350. Zatorre, R.J., Evans, A.C., Meyer, E., & Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*, 256, 846-849.
351. Zatorre, R.J., Meyer, E., Gjedde, A. & Evans, A.C. (1996). PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cerebral Cortex*, 6, 21-30.

ANNEX I: QÜESTIONARI D'ACTITUDS I CONDUCTA UTILITZAT EN EL PRIMER ESTUDI

Qüestionari d'Actituds i Conducta

A continuació llegiràs una sèrie de frases on hi ha una afirmació de com et sents o et podries sentir en determinades situacions. Anota ,quan creus que l'afirmació es refereix a tu, quantes vegades creus que et passa. Intenta contestar totes les afirmacions. Segueix aquest criteri:

- 4 = Sempre, molt
- 3 = Molt sovint, bastant.
- 2 = Sovint, alguna vegada.
- 1 = Poques vegades, poc.
- 0 = Mai, res.

Data:

A= B= C= D= Punt. Total=

Actituds i Conducta		4	3	2	1	0
A	Faig esforços per parlar					
	Esturço les frases el màxim possible.					
	Al parlar substitueixo paraules per altres del mateix significat.					
	M'és difícil controlar la meua parla.					
	Algunes paraules em resulten més difícils de pronunciar.					
	Com més poso atenció per parlar bé, pitjor ho faig.					
B	Procuro no haver de presentar una persona a una altre.					
	Em costa contestar el telèfon.					
	Evito intervenir en converses de grup.					
	Em resulta difícil parlar amb persones més grans que jo.					
	Davant de desconeguts, intento amagar el meu caqueig.					
	No m'agrada parlar, em resulta desagradable.					
C	Quan parlo, em poso nerviós.					
	M'espanto quan em demanen, de cop, que parli.					
	Només pensar en la idea de parlar en públic em fa por.					
	Em poso vermell per la meua forma de parlar.					
	M'inquieto si haig de parlar amb persones que no conec.					
	Em poso tens quan haig de parlar a un superior.					
D	Sento que no tinc habilitat per parlar.					
	Crec que la meua forma de parlar resulta desagradable als altres.					
	Crec que la gent em considera inferior pel meu caqueig.					
	Crec que la gent se sent incòmode quan parlo amb ells.					
	Sento que provocho mala impressió quan parlo.					
	Degut al meu caqueig em sento rebutjat pels altres.					
Em sembla impossible poder arribar a parlar bé.						

ANNEX II: PUBLICACIONS ORIGINALS

PRIMER ESTUDI

Abnormal speech sound representation in persistent developmental stuttering

Sílvia Corbera, MSc; María-José Corral, MSc; Carles Escera, PhD; and Ma. Angeles Idiazábal, MD

Abstract—Objectives: To determine whether adults with persistent developmental stuttering (PDS) have auditory perceptual deficits. **Methods:** The authors compared the mismatch negativity (MMN) event-related brain potential elicited to simple tone (frequency and duration) and phonetic contrasts in a sample of PDS subjects with that recorded in a sample of paired fluent control subjects. **Results:** Subjects with developmental stuttering had normal MMN to simple tone contrasts but a significant supratemporal left-lateralized enhancement of this electrophysiologic response to phonetic contrasts. In addition, the enhanced MMN correlated positively with speech disfluency as self-rated by the subjects. **Conclusions:** Individuals with persistent developmental stuttering have abnormal permanent traces for speech sounds, and their abnormal speech sound representation may underlie their speech disorder. The link between abnormal speech neural traces of the auditory cortex and speech disfluency supports the relevance of speech perception mechanisms to speech production.

NEUROLOGY 2005;65:1246–1252

Neural mechanisms underlying developmental stuttering are not fully understood despite recent progress. Individuals with persistent developmental stuttering (PDS)^{1,2} have anatomic abnormalities, including an atypical planum temporale asymmetry³ and a cortical disconnection between the frontal operculum and the ventral premotor cortex.⁴ They show extensive hemodynamic hyperactivity over the motor and premotor system, with a predominant right lateralization in the primary and extrapremotor cortices.⁵ When speaking, stutterers do not properly activate the superior and posterior temporal and the inferior frontal cortices of the left hemisphere, although during induced fluency conditions, these abnormal activation patterns are reduced.⁵ Moreover, they show a functional dissociation between activity in postrolandic regions involved in auditory perception and anterior forebrain regions involved in the regulation of motor function,⁶ the activation imbalance between the anterior and postrolandic areas being reduced during fluency-evoking tasks.⁶ Magnetoencephalography (MEG) has revealed abnormal temporal patterns of activation in PDS.^{7,8} Indeed, the activation patterns after seeing a word progressed in stutterers from a frontoparietal region encompassing the left lateral central sulcus and the dorsal premotor cortex to a left inferior frontal cortex region,⁷ whereas fluent speakers had a reversed activation sequence, suggesting that stutterers trigger speech motor programs before activation of the articulatory code.⁷ Stuttering can be transiently alleviated by fluency-inducing tech-

niques, including chorus reading, singing, masking, and shadowing.^{1,5,6,9} These effects seem to rely on the provision of external timing patterns for speech vocalization, which in turn may diminish auditory perceptual deficits in people who stutter.⁹

In this study, we used the mismatch negativity (MMN) to test the hypothesis that stuttering adults have specific auditory perceptual deficits regarding speech sounds but not very simple sound features. Moreover, we predicted that if present, these specific speech sound perceptual deficits should relate to the stuttering behavior. The MMN is a cognitive evoked potential (ERP) elicited to unexpected auditory stimuli deviating from the preceding “standard” sounds in any of their physical or even more complex attributes.^{11,12} It appears as a negative waveform peaking at 100 to 200 milliseconds with a frontocentral scalp distribution and positive voltages below the sylvian fissure, indicating generator sources located bilaterally to the supratemporal plane of the auditory cortex.^{11,12-15} In fact, the electrodes positioned below the sylvian fissures, including those at the mastoid apophyses, reflect the activity of the ipsilateral supratemporal MMN generator of their side.^{16,17} Critical in MMN theory is that deviant stimuli occur asynchronously with the preceding standard stimulation, so that the brain’s neurophysiologic response to such rare stimuli requires a comparison trace of the preceding repetitive stimulus features, i.e., a neural representation of the standard sound.^{10,18} The MMN response is therefore of a perceptual nature, the neural sound representation involved in its gen-

From the Cognitive Neuroscience Research Group, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Catalonia-Spain (Ms. Corbera, Ms. Corral, and Dr. Escera); and Psychiatry Service, Hospital del Mar, Barcelona, Catalonia-Spain (Dr. Idiazábal).

Supported by grants from the Generalitat de Catalunya (XT2003-00084) and the Spanish Ministry of Science and Technology (BSO2003-002440).

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received February 24, 2005. Accepted in final form July 11, 2005.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Carles Escera: Cognitive Neuroscience Research Group, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, P. Vall d’Hebron 171, 08035 Barcelona, Catalonia-Spain; e-mail: cescera@ub.edu

1246 Copyright © 2005 by AAN Enterprises, Inc.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

eration subserving the conscious perception of sound.^{10,19,20} The MMN indexes different forms of pre-attentive cognitive operations within the auditory cortex,¹⁰ such as the formation of perceptual sound objects²¹ or the extraction of abstract sound patterns from the auditory background.^{22,23} Relevant for the current study is the MMN evidence indicating that categorical speech perception requires language-specific memory traces within the auditory cortex,^{10,24,25} and the development of such permanent traces is a necessary prerequisite for the appropriate perception and subsequent production of a properly spoken language.^{26,27}

Methods. Subjects. Twelve PDS subjects (aged 22.2 ± 3.5 years, two women) and 13 fluent speakers (aged 23.3 ± 3 years, two women) gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Ethical Committee of the University of Barcelona. Three of the 12 PDS subjects and 1 control were left-handed according to standard laterality tests.²⁸ The two groups were matched for age, sex, and educational level. Sex and handedness ratios in the PDS group were similar to those reported previously (men > women, right-handed > left handed).²⁹ Subjects from the PDS group were recruited among those attending follow-up clinics at the Hospital del Mar in Barcelona. A certified speech-language pathologist diagnosed the stuttering condition according to criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition.³⁰ Only nonanxious stutterers were selected, and no PDS subject had received treatment for stuttering within the preceding 5 years.

All participants were native bilingual speakers of both Catalan and Spanish languages. Eight subjects of the stuttering group reported a family history of stuttering, and none of the control group reported having a family history with speech or language disorders, this discrepancy reflecting the influence of genetic factors thought to be of significance for stuttering persistence.³¹

All study participants were given a battery of tests, including a Test of General Intelligence (TIG-1),³² a State-Trait Anxiety Questionnaire (STAI),³³ and the Beck Hopelessness Scale (BHS).³⁴ No differences in these tests were found between groups. Additionally, speech fluency/disfluency was assessed by the speech pathologist using standard criteria and by means of a self-administered questionnaire, the Conduct and Attitude Scale for the Assessment of Disfluencies (CASAD), developed at the Hospital del Mar and available on request. In this questionnaire, speech fluency is rated in four different categories, which evaluate the consequences associated with the stuttering symptoms and their relationship with the patient's social behavior. Subjects had to answer 25 items using a five-point rating scale, where 0 indicated normality and 4 indicated the highest degree of severity of disfluency (maximum score = 100). According to both the speech pathologist and the results of this scale, individuals in the patient sample ranged from mild to severe (table 1).

Stimuli and procedure. Subjects sat in a comfortable armchair, in a sound-attenuated and dimly lit room. Testing lasted approximately 2:15 hours, including two recording 1-hour blocks separated by a 15-minute break. An audiometric test was administered to each subject before the experimental session, resulting in similar hearing thresholds, all below 40 dB sound pressure level (SPL), in both groups.

The MMN was obtained in three different sound-contrast conditions, two of them involving simple sound features, i.e., frequency and duration changes, and the remaining one involving phonemes. Moreover, each of the simple sound-contrast conditions included four levels of stimulus deviation with regard to the relevant standard stimulus feature. Along the recording session, subjects were presented with two stimulus blocks of each of the three different sound-contrast conditions, and the resulting six total blocks were arranged in random order. All auditory stimuli were delivered binaurally through headphones at an intensity of 85 dB SPL. Subjects were instructed to watch a silent video movie, to ignore the auditory stimulation, and to avoid blinking and extra body movements.

In the Frequency condition, each of the two stimulus blocks

Table 1 Individual patient information for PDS subjects

Patient/ age, y/ sex	Laterality	BHS	TiG-1	STAI		
				State	Trait	CASAD
S1/21/M	Left	15	50	99	23	29
S2/20/M	Right	0	20	99	70	51
S3/18/M	Left	0	35	95	30	58
S4/24/M	Right	8	10	90	15	41
S5/26/M	Right	8	11	95	30	56
S6/19/M	Right	8	80	99	20	38
S7/26/F	Left	2	80	95	10	53
S8/24/F	Right	2	11	99	15	32
S9/22/M	Right	0	70	97	14	39
S10/22/M	Right	0	97	99	85	34
S11/19/M	Right	2	70	99	95	11
S12/30/M	Right	0	70	99	88	36

PDS = persistent developmental stuttering; BHS = Beck Hopelessness Scale; TIG-1 = Test of General Intelligence (individual percentiles); STAI = State-Trait Anxiety Questionnaire (individual percentiles); CASAD = Conduct and Attitude Scale for the Assessment of Disfluencies.

consisted of 1,000 pure tones, including repetitive standard tones of 1,000 Hz ($p = 0.8$) and deviant tones of four different frequency change levels, the deviant frequencies being 1,015, 1,030, 1,060, and 1,090 Hz, all of them occurring in random order and with the same deviant probability ($p = 0.05$). Both stimulus types, standard and deviant, had a duration of 50 milliseconds, including 10 milliseconds of rise/fall times.

In the Duration condition, subjects were also presented with two blocks of 1,000 stimuli each. In this condition, the standard tone duration was 200 milliseconds ($p = 0.8$), and the four deviant stimulus durations were 160, 120, 80, and 40 milliseconds, again occurring in random order with the same deviant probability ($p = 0.05$ each). All tones had a frequency of 1,000 Hz and a rise/fall period of 10 milliseconds. In both the Frequency and Duration conditions, all stimuli were delivered with a constant stimulus onset asynchrony (SOA) of 480 milliseconds.

In the third condition, the auditory stimuli were semisynthetic phonemes (Phoneme condition).²⁵ These auditory stimuli varied in their second formant (F2) frequency, whereas the F1 (450 Hz), F3 (2,540 Hz), and F4 (3,500 Hz) frequencies, as well as the fundamental frequency (105 Hz), were kept constant across all the three phonetic stimuli used in the experiments. The standard phoneme consisted of the vowel /o/ with an F2 of 851 Hz and occurred with a probability of $p = 0.8$. The deviant phoneme was either a Spanish prototypic /e/, with a second formant of 1,940 Hz, or a nonprototypic /ö/, with an F2 of 1,533 Hz. Each of the deviant phonemes was presented in a separate block among the standard phoneme described above, with a probability of $p = 0.2$. Standard and deviant phonemes were of 400 milliseconds in duration, including 10 milliseconds of rise/fall times. Each of the blocks included a total of 400 standard and 100 deviant phonemes that were delivered in random order with a constant SOA of 900 milliseconds.

Electrophysiologic recordings. The EEG was continuously recorded and digitized (band pass 0.1 to 100 Hz, A/D rate = 500 Hz) by a SynAmps amplifier (Neuroscan, El Paso, TX) from standard 10/20 scalp locations at Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, and two additional electrodes attached at the left (LM) and right (RM) mastoids. Blinks and horizontal ocular movements were measured by electrodes located on the infraorbital ridge and on the outer canthus of the left eye. An electrode attached to the tip of the nose served as reference for the EEG and electrooculogram (EOG) recordings.

Data analysis. The ERPs were averaged offline for standard and deviant stimuli, separately for each subject and condition. Epochs with EOG or EEG exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ at any channel as

Table 2 † Tests of MMN mean amplitude for the Frequency, Duration, and Phoneme conditions at Fz

	Stutterers			Controls		
	Latency window, ms	Mean amplitude, μ V	t_{12}	Latency window, ms	Mean amplitude, μ V	t_{12}
F: 1,015 Hz	200–240	-0.5 (0.29)	-1.872	180–220	-0.4 (0.28)	-1.638
F: 1,030 Hz	150–190	-0.5 (0.29)	-1.857	165–205	-0.5 (0.28)	-1.663
F: 1,060 Hz	155–195	-0.1 (0.30)	-3.190*	155–195	-1 (0.28)	-3.445†
F: 1,090 Hz	175–215	-1.3 (0.27)	-4.691*	177–217	-1.1 (0.30)	-3.542†
D: 160 ms	280–320	-0.5 (0.26)	-3.200*	250–290	-0.5 (0.24)	-1.932
D: 120 ms	245–285	0 (0.31)	0.006	245–285	-0.1 (0.32)	-0.434
D: 80 ms	240–280	-0.1 (0.25)	-3.889*	230–270	1.0 (0.23)	-4.227*
D: 40 ms	170–210	-1.9 (0.43)	-4.297*	190–230	-2.0 (0.40)	-4.747*
Ph : /e/ eMMN	105–125	-1.2 (0.38)	-3.092*	100–120	-1.6 (0.33)	-4.757*
Ph : /e/ IMMN	190–210	-1.8 (0.40)	-4.314*	165–185	-1.8 (0.45)	-3.856*
Ph : /ø/ eMMN	110–130	-0.9 (0.39)	-2.276*	100–120	-1.1 (0.28)	-3.799*
Ph : /ø/ IMMN	180–200	-2.1 (0.47)	-4.426*	175–195	-1.8 (0.43)	-4.218*

The latency window in which the mismatch negativity (MMN) was measured and the mean amplitude in this latency window (SEM in parentheses) for each condition and group are given. The frequency values given for the Frequency (F) condition and the duration values given for the Duration (D) condition correspond to the deviant values in these conditions for a standard tone of 1,000 Hz in the F condition, and for a standard tone of 200 ms in the D condition. The early MMN (eMMN) and late MMN (IMMN) in the Phoneme (Ph) condition correspond to the early and late portions of MMN measured in this condition.

* $p < 0.01$.

† $p < 0.001$.

well as the first five periods of each block were automatically excluded from averaging. The epoch of the Frequency and Duration conditions was of 580 milliseconds, including a prestimulus baseline of 100 milliseconds. The epoch of the Phoneme condition was of 1,000 milliseconds, including 100 milliseconds of baseline as well. Standard sound epochs immediately after deviant sound epochs were also excluded from the averages. Individual ERPs were digitally band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz.

Mismatch negativity was measured in the difference waves obtained by subtracting the standard ERPs from those elicited to deviant sounds, as the mean amplitude in a 40-millisecond latency window around the maximum peak identified in the grand-average difference wave, for each group and condition separately. The latency windows yielded in each condition and group are given in table 2. Furthermore, in the difference waves obtained in the Phoneme condition, two consecutive peaks could be identified in the MMN latency range. Consequently, an early MMN was identified as the largest response in the 100 to 140 latency window, and a late MMN was identified as the largest response within the 160 to 200 latency window, and the mean amplitude in a 20-millisecond latency window around these peaks was measured.

To determine whether a significant MMN was elicited in each condition and group, one-tailed t tests were used to compare the MMN mean amplitude at Fz against zero. MMN comparisons were performed by means of analyses of variance (ANOVAs) for repeated measures, including group (PDS and control) as the between-subjects factor, and the electrode, including the F3, Fz, F4, C3, Cz, and C4 leads, as a within-subjects factor. These ANOVAs were performed for all deviant stimuli in the three conditions. In addition, a four-way ANOVA was performed in the Phoneme condition using group (PDS and control) as a between-subjects factor and three within-subjects factors, which examined laterality of MMN (right—F4, RM vs left—F3, LM, hemispheres), phoneme type (prototypic /e/ vs nonprototypic /ø/), and MMN generator, with supratemporal (RM, LM) and frontal (F4, F3) levels. In all of the ANOVAs, the Greenhouse-Geisser correction was applied when appropriate, and the corrected p values are reported.

Results. *Mismatch negativity elicited in the Frequency and Duration conditions.* Figure 1 shows MMN grand-average difference waveforms in the Frequency and Duration

conditions for the PDS and control groups. As expected, MMN amplitude increased with the magnitude of the stimulus deviance in both the Frequency and Duration conditions. Statistical analyses revealed significant

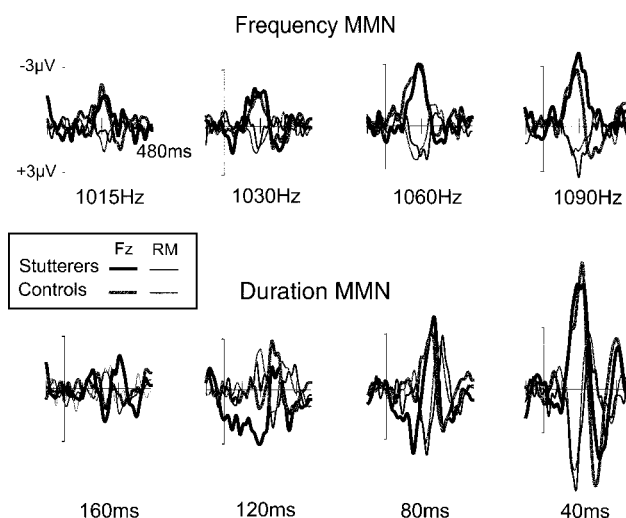


Figure 1. Difference waves obtained by subtracting the event-related brain potentials elicited to standard stimuli from those elicited to the deviant ones, for the four deviant types in the Frequency and Duration conditions. Fz (thick line) and right mastoid (RM; thin line) waveforms are plotted for persistent developmental stuttering (black line) and control (gray line) subjects in the same panel. The mismatch negativity (MMN) appears as negative deflection (pointing upward) at Fz, with its corresponding polarity reversal, i.e., positive deflection, at RM. Notice that the MMN increases in amplitude, in both groups similarly, as increasing the deviant–standard tone difference.

MMNs elicited similarly in both groups for the largely deviant stimuli in both conditions, i.e., for the 1,000- to 1,060-Hz and the 1,000- to 1,090-Hz frequency contrasts, and for the 200- to 80-millisecond and the 200- to 40-millisecond duration contrasts (see table 2 and figure 1). The similar brain responses to simple auditory stimulus contrasts in both groups were also indicated by the lack of significant differences in MMN mean amplitude between groups.

Mismatch negativity elicited in the Phoneme condition. Deviant phonemes, either prototypic or nonprototypic, elicited significant similar MMN in both groups, as shown in table 2 and figure 2. However, although the MMN amplitude for the Phoneme condition did not differ significantly between groups when compared at frontal and central scalp electrodes, striking group differences became evident when the factors MMN generator, cerebral hemisphere, and stimulus type were included in the ANOVA, as a strong interaction between groups, MMN generator (supratemporal vs frontal), and hemisphere (left vs right), for both the early [$F(1,23) = 7.08, p < 0.014$] and the late [$F(1,23) = 7.22, p < 0.013$] parts of MMN. As can be seen in figure 2, these interactions resulted from the MMN being larger at the LM for the two deviant phonemes in the PDS group, suggesting a much stronger activation of the left supratemporal MMN generator for phonetic contrasts in the PDS group vs control subjects.

Speech fluency and its relationship to electrophysiology. As expected, speech fluency as evaluated by means of the self-administrated questionnaire (CASAD), was clearly different between the stuttering and control subjects (mean score: PDS subjects = 39.83, controls = 8.46; $t_{23} = 7.79, p < 0.001$). To test whether there was any relationship between speech fluency and the electrophysiologic anomaly found in speech sound representation in the patients, a Pearson correlation coefficient was calculated between the score in CASAD and the amplitude of MMN elicited in the Phoneme condition at the LM in both groups. A positive correlation was found between these two factors (Pearson $r = 0.40, p = 0.043$), indicating, as shown in figure 3, that speech disfluency as rated by CASAD increased linearly with increasing the phonetic MMN LM amplitude.

Discussion. Three distinctive features characterized our results: first, the similar MMN amplitudes in PDS and control subjects to simple sound contrasts, and their parallel increase with increasing deviance in both groups,^{19,20} indicating that the perceptual analysis of simple sound features and their representation in neural traces within the auditory cortex was preserved in PDS; second, the enhanced left-mastoid MMN amplitude elicited to prototypic and nonprototypic phonetic contrasts in the PDS group vs controls; and third, the fact that the enhanced LM MMN amplitude correlated positively with speech disfluency as self-assessed by the study subjects. Because the MMN originates from supratemporal bilateral generators,^{10,12-15} with the activity recorded at each mastoid electrode reflecting the activation of the ipsilateral auditory cortex,¹²⁻¹⁷ our results indicate abnormal activation of the left supratemporal generator of the MMN. Moreover, because the supratemporal MMN generators purely re-

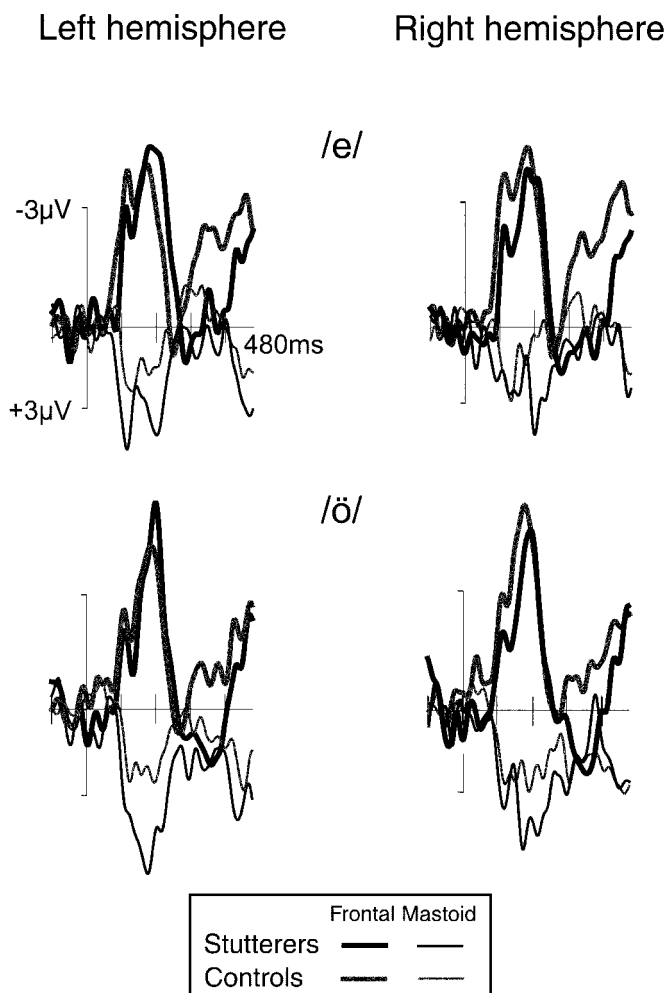


Figure 2. Difference waves (deviant minus standard event-related brain potentials) in the Phoneme condition (upper panel, prototypic /e/; lower panel, nonprototypic /ö/). The figure follows the same scheme as figure 1, i.e., the frontal (F3, F4; thick line) and mastoid (left mastoid, right mastoid; thin line) waveforms are plotted for persistent developmental stuttering (black line) and control (gray line) subjects in the same panel. As in figure 1 for the Frequency and Duration conditions, the mismatch negativity appears as a negative deflection at frontal electrodes and as a positive deflection at mastoid locations. Notice, however, that whereas the mismatch negativity was of identical amplitude in both groups at frontal electrodes, it was larger at mastoid locations for the persistent developmental stuttering group, particularly over the left hemisphere.

flect the perceptual neural representation of the auditory features that is violated by the incoming deviant sound,^{10-12,16,17,24,25,27} our results strongly support abnormal speech sound representation within the auditory cortex of the left hemisphere. However, interpretation of these results must be cautious given that one of the working hypotheses in developmental stuttering involves atypical cerebral dominance^{3,4,6,8,35,36} and that our PDS group included both right-handed and a few left-handed individuals. However, abnormalities encompassing the left posterior speech-related regions³ and other brain regions,

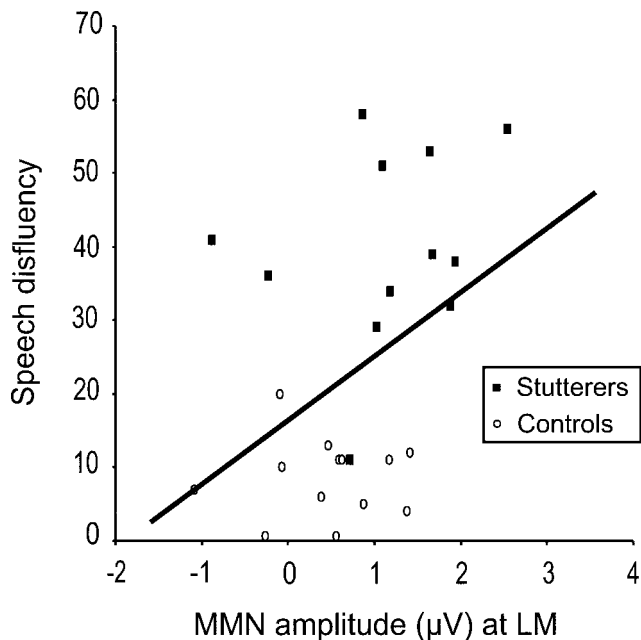


Figure 3. Self-assessed speech disfluency as a function of mismatch negativity (MMN) amplitude in the Phoneme condition. Notice that most persistent developmental stuttering subjects clustered to the high speech disfluency/large MMN amplitude quadrant, whereas control subjects clustered to the small MMN amplitude at left mastoid (LM) and low speech disfluency quadrant, resulting in a significant phonetic MMN amplitude and speech disfluency correlation.

such as the prefrontal and occipital lobes,³⁶ have been described in both left- and right-handed stuttering adults.

Taken together, all of the current findings reveal that stuttering adults have a specific auditory perceptual deficit, restricted to the left lateralized auditory processing of speech sounds that seems to underlie their speech production deficits. Previous anatomic PDS studies have provided evidence of an anomalous anatomy in perisylvian speech and language areas of the left cerebral cortex.^{3,4} Moreover, PDS individuals show reduced left anterior and superior temporal phonologic activation and a deactivation of a verbal fluency circuit encompassing the left frontal and left temporal cortices.^{5,6} These findings apparently contradict our current observation of an increased activation of the left supratemporal generator of MMN. However, the increased activity of the left supratemporal region was revealed here with an electrophysiologic method of high temporal resolution and was restricted to a narrow latency range expanding 100 to 200 milliseconds from stimulus onset. It is therefore possible that this phasic increase in activation might become override when measuring the activity of a large anomalous anatomic region^{3,4} with neuroimaging methods of a large time constant, such as PET or fMRI. Nevertheless, when taken together with the previous findings, our current results suggest a functional relationship between the anomalous anatomy of speech-related circuits and

their dysfunctional activation in PDS, by revealing a specific auditory perceptual deficit restricted to speech sound processing, in agreement with recent results.⁹

In contrast with other findings showing larger MMN to prototypic than to nonprototypic phonetic contrasts,^{25,27} we obtained similar MMN amplitudes for both prototypic and nonprototypic phonetic contrasts in these stuttering adults. This suggests that PDS subjects have a similar anomalous processing of both native and nonnative speech sounds. According to recent theoretical proposals based on MMN,^{18,24,25,27} speech perception relies on language-specific phonetic neural traces of the posterior part of the left auditory cortex, which represent the invariance of the acoustic input critical for phoneme discrimination. Therefore, our results indicate that adults with developmental stuttering have difficulties in discriminating nonnative from native sounds properly, suggesting abnormal auditory processing of all kind of speech-like signals. One hypothesis explaining this generalized speech processing deficit is that stuttering adults lack the ability for processing fast temporal changes of auditory signals. Indeed, speech sounds are characterized by a harmonically complex structure constantly changing over time and thus requiring continuous and rapid analysis. Hence, the ability to identify properly the speech components of sound depends on the ability to track rapidly changing acoustic information,³⁷⁻³⁹ an ability of the left superior temporal cortex.^{40,41} Therefore, based on the left perisylvian abnormalities found in PDS subjects,^{3,4} their impairment for properly recognize speech-like sounds may result from a defect in processing fast temporal changes of auditory signals. In fact, difficulties in processing rapidly changing information have been reported in dyslexia,^{42,43} and some dyslexic children show poor articulatory skills when speaking,⁴⁴ suggesting that an altered speech perception at some stage of language acquisition might be a high risk factor for developing a range of language disorders. Hence, deficits in speech perception in early ages should be considered as a critical issue in which diagnostic attention and future studies on language disorders should focus.

On a broader context, our results also suggest that the neural sound representation underlying MMN generation might be involved, in addition to the subjective perception of speech sounds,^{10,18-20,24,25,27,29} to their production, as supported by the positive correlation between a deficient speech sound representation and the increasing severity of disfluency. This is in agreement with new integrated models on the functional anatomy of language highlighting an auditory-motor interface located in the posterior part of the sylvian fissure, at the boundary between the parietal and temporal lobes, referred to as Spt (sylvian-parietal-temporal).^{41,45} Therefore, the results obtained in the current study suggest that, underneath speech production deficits, there must be at least some degree of speech perception impairment.

However, establishing which deficits arise from which is an issue that remains to be clarified in future studies. Speculating, we suggest that the language-specific neural traces in PDS are not normally developed in the left auditory cortex as a result of relying on an ongoing deficit in processing speech-like signals, so that at some stage of speech production, the auditory system might fail in retrieving the proper phonemic trace, i.e., in activating a neural perceptual model of the sound to be produced. This is consistent with the well-described effects of auditory feedback in alleviating the stuttering behavior,^{1,4,9} in which external clues help to synchronize neural activity in auditory areas related to the speech sound in play. It is also consistent with our findings, where the altered MMN instead of being absent or reduced (as expected in clinical populations) was abnormally enlarged, suggesting an overexcited response of the auditory cortex to specific speech sounds. A large body of evidence indicates that the development of stimulus representation is accompanied by reductions in associated neural activity, resulting in more tuned neural populations to the features of the eliciting stimulus.⁴⁶ In this way, adults who stutter would have neural populations less tuned to the phonetic components of the auditory input, which in turn would result in deficient models for speech articulation.

The overall picture outlined above led us to propose that specific impairments in language perception must not be forgotten in speech disorders, so that such impairments might influence speech production. Despite that the current pathophysiologic hypotheses of stuttering are based on disturbed timing of activation within the speech production network,^{4,7,47} our findings are in agreement with recent studies emphasizing anomalies in auditory perceptual processing in PDS.⁷⁻⁹ In this way, our results open the door to the idea of stuttering rehabilitation by means of auditory perceptual programs in addition to production programs. Because deficits in speech processing seems now to be one of the features of stuttering, specialized training programs could be designed and implemented to remediate the auditory processing skills in individuals who stutter. As in a study showing that reading skills were improved in dyslexic children by using an audiovisual training without linguistic material,⁴⁸ new training methods could be designed, such as having stutterers accurately learn to discriminate speech sound elements, to lead to improvements in speech production.

Acknowledgment

The authors thank Dr. Javier Sangorrín for granting access to the patient sample and Drs. Carme Junqué and Mercedes Atienza for comments and suggestions on early versions of the manuscript.

References

1. Bloodstein O. A handbook on stuttering. London: Chapman & May, 1995.
2. Costa D, Kroll R. Stuttering: an update for physicians. *Can Med Assoc J* 2000;162:1849-1855.

3. Foundas AL, Bollich AM, Corey DM, Hurley M, Heilman KM. Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology* 2001;57:207-215.
4. Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Buchell C. Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet* 2002;360:380-383.
5. Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, et al. A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature* 1996;382:158-161.
6. Braun AR, Varga M, Stager S, et al. Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering: an H2 (15) O positron emission tomography study. *Brain* 1997;120:761-784.
7. Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Freund HJ. Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain* 2000;123:1184-1202.
8. Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Jäncke L, Witte OW, Freund HJ. Functional organization of the auditory cortex is different in stutterers and fluent speakers. *Neuroreport* 1998;9:2225-2229.
9. Foundas AL, Bollich AM, Feldman J, et al. Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology* 2004;63:1640-1646.
10. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001; 24:283-288.
11. Näätänen R, Escera C. Mismatch negativity: clinical and other applications. *Audiol Neurootol* 2000;5:105-110.
12. Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event related brain potentials. *Audiol Neurootol* 2000;5:151-166.
13. Giard MH, Perrin F, Pernier J, Boucher P. Brain generators implicated in processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related study. *Psychophysiology* 1990;27:627-640.
14. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage* 2000;12:14-19.
15. Yago E, Escera C, Alho K, Giard MH. Cerebral mechanisms underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport* 2001;12:2583-2587.
16. Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R. Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;78:466-479.
17. Scherg M, Vajsar J, Picton T. A source analysis of the human auditory evoked potentials. *J Cogn Neurosci* 1989;1:336-355.
18. Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999;6:826-859.
19. Amenedo E, Escera C. The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception. *Eur J Neurosci* 2000;12:2570-2574.
20. Tiitinen H, May P, Reinikainen K, Näätänen R. Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature* 1994;372:90-92.
21. Atienza M, Cantero JL, Grau C, Gómez C, Domínguez-Marín E, Escera C. Effects of temporal encoding on auditory object formation: a mismatch negativity study. *Cognitive Brain Res* 2003;16:359-371.
22. Carral V, Corral MJ, Escera C. Auditory event-related potentials as a function of abstract change magnitude. *Neuroreport* 2005;16:301-305.
23. Carral V, Huotilainen M, Rusuuvirta T, Fellman V, Näätänen R, Escera C. A kind of auditory "primitive" intelligence already present at birth. *Eur J Neurosci* 2005;21:3201-3204.
24. Näätänen R. The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology* 2001;38:1-21.
25. Näätänen R, Lehtokoski A, Lennes M, et al. Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature* 1997;385:432-434.
26. Cheour M, Ceponiene R, Lehtokoski A, et al. Development of language specific phoneme representations in the infant brain. *Nat Neurosci* 1998;1:351-353.
27. Winkler I, Kujala T, Tiitinen H, et al. Brain responses reveal the learning of foreign language phonemes. *Psychophysiology* 1999;36:638-642.
28. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971;46:115-117.
29. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995;373:607-609.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
31. Yairi E, Ambrose N, Cox N. Genetics of stuttering: a critical review. *J Speech Hear Res* 1996;39:771-784.
32. Studies section of TEA editions, S.A. Test of General Intelligence, domino series-Form 1 (TIG-1). Madrid: TEA, 1971.
33. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. State and Trait Anxiety questionnaire (STAD). Madrid: TEA, 1994.
34. Beck AT, Steer RA. Beck Hopelessness Scale (BHS). San Antonio: The Psychological Corporation, Harcourt Brace, 1978.

35. Orton ST. Studies in stuttering. *Arch Neurol Psychiatry* 1927;18:671-672.
36. Foundas AL, Corey DM, Angeles V, Bollich AM, Crabtree-Hartmann E, Heilman KM. Atypical cerebral laterality in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology* 2003;61:1378-1385.
37. Belin P, Zilbovicious M, Crozier S, Thivard L, Fontaine A. Lateralization of speech and auditory temporal processing. *J Cogn Neurosci* 1998;10:536-540.
38. Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 2000;403:309-312.
39. Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci* 2002;6:37-46.
40. Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 1992;256:846-849.
41. Temple E, Poldrack RA, Protopapas A, et al. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13907-13912.
42. Yamada J. Implications of articulatory awareness in learning literacy in English as a second language. *Dyslexia* 2004;10:95-104.
43. Baldeweg T, Richardson A, Watkins S, Foale C, Gruzelier J. Impaired auditory frequency discrimination in dyslexia detected with mismatch evoked potentials. *Ann Neurol* 1999;45:495-503.
44. Liberman AM, Mattingly IG. The motor theory of speech perception revised. *Cognition* 1985;21:1-36.
45. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition* 2004;92:67-99.
46. Ranganath C, Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:193-202.
47. Preibisch C, Neumann K, Raab P, et al. Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. *Neuroimage* 2003;20:1356-1364.
48. Kujala T, Karma K, Ceponiene R, et al. Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;8:10509-10514.

MARK YOUR CALENDARS!

Plan to attend the 58th Annual Meeting in San Diego, April 1-April 8, 2006

The 58th Annual Meeting Scientific Program highlights leading research on the most critical issues facing neurologists. More than 1,000 poster and platform presentations cover the spectrum of neurology—from updates on the latest diagnostic and treatment techniques to prevention and practice management strategies.

For more information contact AAN Member Services at memberservices@aan.com; (800) 879-1960, or (651) 695-2717 (international).

AAN 59th Annual Meeting in Boston
April 28-May 5, 2007
Boston, MA

AAN 60th Annual Meeting in Chicago
April 5-12, 2008
Chicago, IL

SEGON ESTUDI

Impaired duration mismatch negativity in developmental dyslexia

Sílvia **Corbera**¹, Carles **Escera**^{1, CA} & Josep **Artigas**²

¹Cognitive Neuroscience Research Group, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 171, 08035-Barcelona, Catalonia-Spain.

²Neuropediatric Unit. Reproductive medicine and children and adolescence centre. Hospital de Sabadell. Parc Taulí, s/n. 08208-Sabadell, Catalonia-Spain.

Running head: Auditory processing deficits in dyslexia

CA, corresponding author:

Carles Escera, PhD, Professor

Cognitive Neuroscience Research Group. Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology. Faculty of Psychology, University of Barcelona. P. Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona. Catalonia-Spain

Tel: +34-933-125-048

Fax: +34-934-034-424

email: cescera@ub.edu

Character count in body text = 16488

Acknowledgments

The authors thank Caterina Garcia and Eugènia Rigau for their help with the neuropsychological examination of the dyslexic children. Supported by grants from the Generalitat de Catalunya (XT2003-00084) and the Spanish Ministry of Science and Technology (BSO2003-002440).

Abstract

A mismatch negativity (MMN) event-related potential protocol was administered to dyslexic children and their respective controls to test whether a specific auditory deficit concerning phonetic processing or a lower-level auditory processing deficit was present in developmental dyslexia. Three different contrast conditions were explored, including non-phonological sounds, contrasted in pitch and duration, and phonemes. MMN amplitudes differed significantly between groups in the duration condition, whereas no differences were found in the frequency and phoneme conditions. Moreover, dyslexic children had delayed MMN latencies in the three contrast conditions. Our results suggest a deficit in low-level auditory discrimination in dyslexic children, in particular when detecting stimulus duration, and support the rapid auditory processing theory of dyslexia.

Keywords: Event-related potentials, Mismatch Negativity, developmental dyslexia, auditory discrimination.

Introduction

Developmental dyslexia (DD) is a specific disability in learning to read, write and spell, despite adequate educational resources, normal IQ, no obvious sensory deficits, and adequate socio-cultural opportunities. The causes of DD remain unknown, and thus several models have been proposed [1]. The phonological model postulates that dyslexics have a primary deficit in the representation, storage and/or retrieval of speech sounds, so that they suffer from “phoneme awareness” [2,3]. The rapid auditory processing theory suggests that the phonological deficit is secondary to a more basic auditory impairment, one involving the perception of short or rapidly varying sounds [4,5]. A unifying proposal has attempted to integrate all the dyslexic symptoms into a “magnocellular theory” (M), which suggests that DD results from a neurodevelopmental abnormality of the magnocellular system that generalizes to all manifestations of dyslexia [6,7].

In the present study, the first two models were under examination by exploring whether deficits in DD reflect impairments in linguistic processing or a more general low-level auditory impairment. For that purpose, the Mismatch Negativity (MMN) component of the event-related brain potentials (ERP) is especially suited. The MMN is elicited, with no task requirements, by occasionally “deviant” sounds occurring in a sequence of repetitive (“standard”) stimuli [8]. When the brain’s response to the standard stimuli is subtracted from that to the deviant one, the MMN can be seen at 100-200 ms from stimulus-change onset. The MMN can be elicited by any perceptible physical change – i.e., pitch or duration, or by contrasting more complex sound features such as abstract invariances [9], tone patterns [10] and phonemes [11], and reflects conscious perception of sound attributes [8,12]. The MMN has generator sources in the auditory cortex with contributions from frontal regions [13-15]. The MMN is often followed by the P3a ERP component, a fronto-centrally distributed positivity peaking at 250-350 ms, thought to reflect an involuntary attention switch towards the eliciting deviant sound [14,16].

Studies of MMN in DD subjects have yielded contradictory results when aiming at study auditory/phonological dysfunction, partially due to paradigm and sample differences. Some of these studies reported specific differences in phonological processing, supporting the speech-perception deficit hypothesis [17], whereas other provided data in support of deficits in lower levels of auditory stimulus discrimination [19-21]. We here used a MMN

protocol including frequency, duration, and phonetic contrasts to elucidate whether DD children have specific deficits concerning phoneme processing, or affecting lower levels of auditory discrimination. A deficit in low-level auditory processing would appear as an impaired duration and/or frequency MMN with preserved phonetic MMN in DD children. On the other hand, a phonological deficit would be supported by preserved MMN to simple contrasts but impaired MMN to phonetic changes.

Methods

Subjects

Seventeen DD children (11.6 ± 1.7 years, four girls, two left-handed) and eighteen normal readers (NR) (10.8 ± 2.4 years, seven girls, two left-handed) participated in the study. Due to excessive artifact rejection, several blocks were excluded from the subject's averages, leaving the minimum number of subjects included in a particular condition in thirteen DD children and eleven NR.

The two groups were matched for age, sex, and educational level, as well as a full scale IQ (WISC-R) greater than 85 and non significant differences between verbal, executive, and general IQ. All participants were native bilingual speakers of both Catalan and Spanish languages. Subjects were selected by normal or corrected-to-normal vision and hearing. Gross behavioral, psychiatric illness or neurological disorders were excluding criteria. The DD children were recruited among those attending follow-up clinics, and had a diagnostic of DD according to DSM-IV criteria. Four of the DD subjects who were on medication (methylphenidate) were withdrawn from it at least 48 hours before the experiment. Five DD children reported having at least one relative with language disorders, contrasting with the lack of family history of language disorders in NR. Informed consent was obtained from all children's parents for participating in the study, which was approved by the Ethical Committee of University of Barcelona. All subjects were rewarded with a self-chosen educational toy. An audiometric test was administered to each subject before the experimental session, resulting in similar hearing thresholds, all below 40 dB SPL in both groups.

Stimuli and Procedure

ERP were recorded in three different sound-contrast conditions, two of them including sounds structured into harmonically rich tones, with the magnitude of one of their simple features changing (i.e., frequency and duration), and a third one involving phonemes. Three stimulus blocks, one in each condition, were presented in random order. Subjects sat in a comfortable armchair, in a sound-attenuated and dimly lit room, and were instructed to watch a silent video movie and to ignore the auditory stimulation, while avoiding blinking and extra body movements.

The frequency condition consisted of 1000 harmonically rich sounds composed of four harmonic partials [22]. The standard stimuli ($N = 800$; $p = 0.8$) had a fundamental frequency of 500 Hz, whereas the deviant stimuli ($N = 200$; $p = 0.2$) had all partial frequencies incremented in 10% with regard to the standard ones, i.e., a fundamental frequency of 550 Hz. All four partials were of equaled intensity. Stimuli were delivered binaurally through headphones at an intensity of 85 dB with a duration of 100 ms (including a rise/fall of 10 ms), and a constant stimulus onset asynchrony (SOA) of 300 ms.

The duration condition consisted of 1000 stimuli where the standard ($N = 800$; $p = 0.8$) and deviant stimuli ($N = 200$; $p = 0.2$) were identical with regard to their partial frequencies, but differed in duration (standard, 100 ms; deviant, 33 ms). Intensity, presentation mode, and SOA were as in the frequency condition.

In the phonetic condition, the auditory stimuli were 500 semi-synthetic phonemes [11,23]. These stimuli varied in their second formant (F2), while the F1 (450 Hz), F3 (2540 Hz) and F4 (3500 Hz), as well as the fundamental frequency (105 Hz) were the same for both the standard and deviant phonemes. The standard phoneme was the vowel /o/ (F2 = 851 Hz; $p=0.8$), and the deviant phoneme was a Spanish prototypic /e/ (F2 = 1940 Hz; $p=0.2$). Standard and deviant phonemes were of 400 ms in duration (10 ms of rise/fall included). The constant SOA in this condition was 900 ms.

Electrophysiological recordings

The EEG was continuously recorded and digitized (band pass, 0.1-100 Hz; A/D rate, 500 Hz) by SynAmps (Neuroscan) from 21 electrodes: Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz C3,

C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2, and left (LM) and right (RM) mastoids. Voltage changes caused by eye movements and blinks were monitored with recordings at Fp1 and Fp2, and from an additional electrode attached the outer canthus of the left eye (HEOG). The common EOG and EEG reference was attached to the tip of the nose.

ERPs were averaged offline for standard and deviant stimuli separately for each subject and condition. Epochs with EOG or EEG exceeding $\pm 75 \mu\text{V}$ at any channel, as well as the first five trials of each block were automatically excluded from averaging. The epoch was of 480 ms for the frequency and duration conditions, and of 700 ms for the phonetic condition, including in all cases a prestimulus baseline of 100 ms. Standard stimulus epochs occurring immediately after deviant stimulus epochs were also excluded from the averages. Individual ERPs were digitally band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz.

Data analysis

The MMN was measured as the mean amplitude in a 40 ms latency window centered at its maximum peak as identified in the difference waves obtained by subtracting the standard ERPs from those elicited to deviant stimuli. Latency windows for MMN measurement were: 260-300 ms in DD and 240-280 ms in NR, for the frequency condition; 210-230 ms in DD and 186-206 ms in NR, for the duration condition. In the phonetic condition, two consecutive peaks could be identified in the MMN latency range, early and late, and their amplitude was measured in a 20 ms latency window centered on them: eMMN, 192-212 ms in DD and 170-190 ms in NR; IMMN, 244-264 ms in DD and 204-224 ms in NR.

In the duration condition, a P3a component was also present, and therefore measured as the mean amplitude in a 100 ms latency window centered at its maximum peak as identified in the same difference waves obtained as above (240-340 ms in DD and 230-330 ms in NR).

Significant elicitation of MMN was tested in each condition and group with one tail t-tests comparing its mean amplitude at Fz against zero. ANOVAs for repeated measures including group (DD and NR) as the between subjects factor and electrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) as a within subjects factor, served to compared MMN amplitudes and peak latencies, separately for the three conditions. Additional 3-way ANOVAs were also

performed in the frequency and duration conditions as well as on the eMMN and IMMN in the phonetic condition, using group (DD and NR) as a between subjects factor and two within subjects factors, which examined laterality (right: F4, C4 RM, vs left: F3, C3, LM) and frontality (frontal: F4, Fz, F3, vs central: C4, Cz, C3) of MMN. In the duration condition, an additional ANOVA including group (DD and NR) and electrode (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4) as factors served to compare P3a amplitude and latencies. In all the ANOVAs, the Greenhouse-Geisser correction was applied when appropriate, and the corrected p values are reported.

Results

As can be seen in Figure 1, a significant MMN with clear polarity reversal at mastoid locations was elicited in all three conditions, in both groups (frequency: DD, $t_{12} = -3.19$, $p < 0.008$; NR, $t_{10} = -2.69$, $p < 0.022$; duration: DD, $t_{12} = -2.82$, $p < 0.015$; NR, $t_{10} = -2.30$, $p < 0.041$; phonetic: eMMN DD, $t_{12} = -2.46$, $p < 0.028$; NR, $t_{10} = -3.28$, $p < 0.008$; IMMN DD, $t_{12} = -2.95$, $p < 0.011$; NR, $t_{10} = -2.75$, $p < 0.02$).

In the duration condition, differences between DD and NR were found in both MMN amplitude and latency. As shown in Figure 1, the MMN amplitude was larger at right and central electrodes in the DD group compared to NR, as supported by significant Laterality x Group ($F_{1,22} = 4.59$, $p < 0.043$) and Frontality x Group ($F_{1,22} = 3.33$, $p < 0.046$) interactions, respectively. Its latency was also delayed in DD children compared to NR (Fz: DD = 219 ms, NR = 193 ms; $F_{1,22} = 124.44$, $p < 0.001$). Moreover, the P3a component yielded also significant differences between groups in amplitude ($F_{1,22} = 9.47$, $p < 0.005$) and latency (Cz: DD = 301 ms, NR = 283 ms; $F_{1,22} = 4.43$, $p < 0.047$), being smaller and delayed in DD than in NR.

In the frequency condition, no amplitude differences were found between groups in MMN, although its peak latency was significantly delayed in the DD subjects (Fz: DD = 280 ms, NR = 258 ms; $F_{1,22} = 49.83$, $p < 0.001$). Similar results were obtained in the phonetic condition, where MMN amplitude of neither its two consecutive peaks (eMMN and IMMN) differed between subjects, although differences in their peak latencies between groups were significant (Fz: eMMN DD = 203 ms, NR = 178 ms; $F_{1,22} = 696.39$, $p < 0.001$; IMMN DD = 249 ms, NR = 212 ms; $F_{1,22} = 15.95$, $p < 0.001$).

Discussion

The present study aimed at elucidate, by means of a MMN protocol, whether deficits in auditory processing in DD children derived from a basic auditory discrimination level or from a higher linguistic level. The MMN response was elicited to frequency, duration and phonetic contrasts in both DD and NR groups, but MMN amplitude differences appeared only for the duration condition, supporting a specific deficit in low-level auditory discrimination in developmental dyslexia. These results are in agreement with those of a behavioral study using masking noises, in which children suffering from specific language impairment were shown to have an impairment in their ability to separate a brief sound from a rapidly following sound of similar frequency [5]. In the present study, a similar SOA was used for the two simple sound-contrast conditions, but MMN amplitude differences were found in the duration but not in the frequency condition. This suggests that DD children have a preserved ability to discriminate auditory stimuli presented in rapid succession relying in frequency cues, but they would have an impairment in their ability to discriminate brief sounds relying on duration cues. Moreover, the reduced P3a amplitude observed also in the duration condition in DD confirms a specific deficit in discriminating brief sounds in dyslexia, which result, in turn, in an abnormal orienting of attention towards these small duration changes [14-16].

The similar MMN amplitudes observed in DD and NR in the frequency condition contrasts with previous MMN studies of DD using pitch discrimination paradigms [17,19]. At least two methodological differences might explain this lack of agreement. In the first place, these studies [17,19] used simple sinusoidal tones, whereas in the present study the auditory stimuli were harmonically rich sounds, which stimulate a wider spectral band in the auditory cortex [22], perhaps helping the DD subjects to overcome a frequency discrimination deficit. Moreover, in the Baldeweg et al study [19], group differences between dyslexic subjects and controls were observed for conditions contrasting frequency differences smaller than 6%, whereas the 9% frequency difference yielded similar MMN in the two groups. Notably, in the present study, the stimulus frequency difference was of 10% and therefore above that critical level. On the other hand, our duration MMN results contrast also with those of the study by Baldeweg et al [19] with regard to their duration MMN. Here again, stimulus difference may account for the

apparent contradictory findings, as these authors [21] used a much longer stimulus duration (i.e., 200 ms) than in our study, which might have helped their dyslexic individuals to cope with a possible duration discrimination impairment.

The present data also failed to reveal MMN amplitude differences in the phonetic condition, in contrast with other studies [17,18,21]. It should be noted, however, that these studies used syllables as phonological stimuli, whereas we used semi-synthetic vowels varying in their second formant (F2). Therefore, it might be possible that the deficit of dyslexic children in these studies was at discriminating the rapid transient acoustic features between consonant-vowel within the syllable, instead of on processing simple basic units of speech (phonemes) as used in our study. Moreover, our phonetic stimulus duration was of 400 ms duration, and thus it is plausible that the stimuli were long enough to be properly discriminated by the DD subjects.

As a general effect, we observed a significant delay in the MMN peak latency in the DD group compared to NR in the frequency and duration conditions, as well as in both the eMMN and IMMN of the phoneme condition. This supports, again, generalized low-level auditory discrimination impairment, according to which the auditory cortex of dyslexic children would have difficulties in mobilizing the necessary processing resources to perform even simple auditory discriminations within a normal time range. The delayed MMN is in agreement with that observed in 8-week-old infants with a family history of specific language impairment [24], and confirms that the delayed temporal auditory processing observed at the early age of two months of life in children with language impairment is extended, as seen in the present data, until pre-adolescent ages.

Conclusion

In summary, the overall results of the present study show that DD children have abnormal duration MMN and delayed MMNs to simple feature as well as phonetic sound contrasts, indicating a low-level auditory discrimination deficit in developmental dyslexia, in agreement with previous studies [5,10,19]. Moreover, as the phonetic MMN was of similar amplitude in DD and NR, the present results support the rapid auditory processing theory of dyslexia.

References

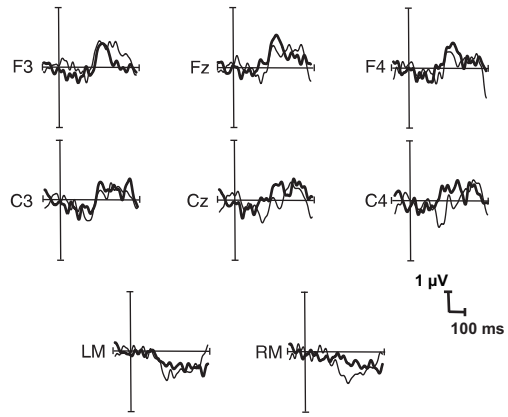
1. Habib, M. The neurological basis of developmental dyslexia. An overview and working hypothesis. *Brain* 2000; **123**: 2373-2399.
2. Ramus F, Rosen S, Dakin S, Day B, Castellote J, White, S *et al.* Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain* 2003; **126**: 841-865.
3. Mody M, Suddert-Kennedy M, Brady S. Speech perception deficits in poor readers: Auditory processing or phonological coding? *Journal of Experimental Child Psychology* 1998; **64**: 199-231.
4. Tallal P, Miller S, Fitch R. Neurobiological basis of speech: a case for the pre-eminence of temporal processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993; **682**: 27-47.
5. Wright B, Lombardino L, King W, Puranik C, Leonard CM, Merzenich M. Deficits in auditory temporal and spectral resolution in language-impaired children. *Nature* 1997; **387**: 176-178.
6. Galaburda AM, Menard M, Rosen, GD. Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994; **91**: 8010-8013.
7. Stein J, Walsh V. To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences* 1997; **20**: 147-152.
8. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends in Neurosciences* 2001; **24**: 283-288.
9. Carral V, Corral MJ, Escera C. Auditory event-related potentials as a function of abstract change magnitude. *Neuroreport* 2005, **16**: 301-305.
10. Kujala T, Myllyviita K, Tervaniemi M, Alho K, Kallio J, Näätänen R. Basic auditory dysfunction in dyslexia as demonstrated by brain-activity measurements. *Psychophysiology* 2000; **37**: 262-266.
11. Näätänen R, Lehtokoski A, Lennes M, Cheour M, Huotilainen, M, Iivonen A, *et al.* Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature* 1997; **385**: 432-434
12. Amenedo E, Escera C. The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception. *European Journal of Neuroscience* 2000; **12**: 2570-2574.

13. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNs) elicited by sound changes. *Ear and Hearing* 1995; **16**: 38-51.
14. Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol. Neuro-Otol.* 2000; **5**: 151-166.
15. Yago E, Escera C, Alho K, Giard MH. Cerebral mechanisms underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport* 2001; **12**: 2583-2587.
16. Escera C, Alho K, Winkler I, Näätänen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1998; **10**: 590-604.
17. Shulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport* 1998, **9**: 337-340.
18. Shulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity (MMN). *International Journal of Psychophysiology* 2001; **40**: 77-87.
19. Baldeweg T, Richardson A, Watkins S, Foale C, Gruzelier J. Impaired auditory frequency discrimination in dyslexia detected with mismatch evoked potentials. *Annals of Neurology* 1999; **45**: 495-503.
20. Kujala T, Belitz S, Tervaniemi M, Näätänen R. Auditory sensory memory disorder in dyslexic adults as indexed by the mismatch negativity. *European Journal of Neuroscience* 2003; **17**: 1327.
21. Lachman T, Berti S, Kujala T, Schröger E. Diagnostic subgroups of developmental dyslexia have different deficits in neural processing of tones and phonemes. *International Journal of Psychophysiology* 2005; **56**: 105-120.
22. Novitski N, Tervaniemi M, Huotilainen M, Näätänen R. Frequency discrimination at different frequency levels as indexed by electrophysiological and behavioral measures. *Cognitive Brain Research* 2004; **20**: 26-36.
23. Corbera S, Corral MJ, Escera C, Idiazabal MA. Abnormal speech sound representation in persistent developmental stuttering. *Neurology* 2005; **65**: 1246-1252.
24. Friedrich M, Weber C, Friederici AD. Electrophysiological evidence for delayed mismatch response in infants at-risk for specific language impairment. *Psychophysiology* 2004; **41**: 772-782.

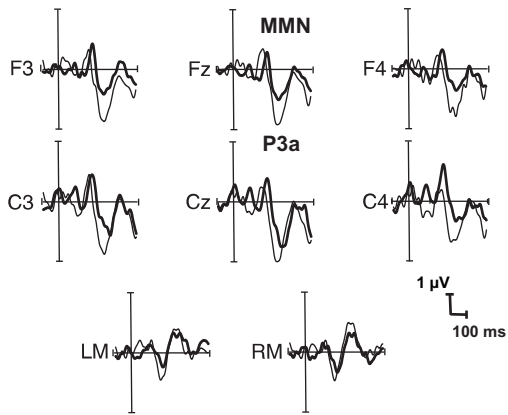
Figures legend

Figure 1. Difference waveform in frequency, duration, and phonetic conditions for the dyslexic children and normal readers.

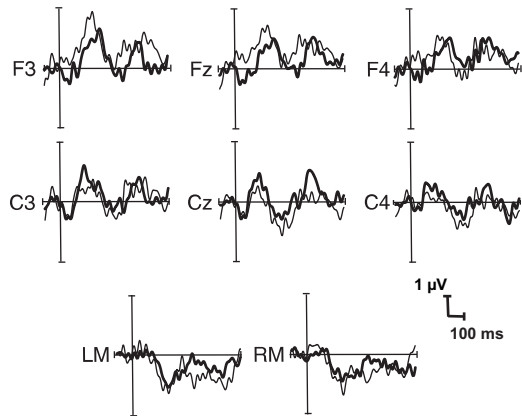
Frequency



Duration



Phonetic



— Dyslexic children

— Normal readers

TERCER ESTUDI

Involuntary attention and distractibility in developmental dyslexia as indicated by behavioral and event-related brain potential measures

Sílvia Corbera¹; Carles Escera¹; Josep Artigas²

¹Cognitive Neuroscience Research Group, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 171, 08035-Barcelona, Catalonia-Spain.

²Neuropediatric Unit. Reproductive Medicine and Children and Adolescence Centre. Hospital de Sabadell. Parc Taulí, s/n. 08208-Sabadell, Catalonia-Spain.

Carles Escera, PhD, Professor
Cognitive Neuroscience Research Group. Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology. Faculty of Psychology, University of Barcelona. P. Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona. Catalonia-Spain
Tel: +34-933-125-048
Fax: +34-934-034-424
email: cescera@ub.edu

Manuscript information: This manuscript contains 21 pages (excluding title page, abstract, figure legends, and tables), 2 tables and 5 figures.

Total number of characters in the text:

Total number of words in abstract: 250

Acknowledgements. The authors thank Caterina Garcia and Eugènia Rigau for her help in the neuropsychological examinations of the dyslexic children. Supported by grants from the Generalitat de Catalunya (XT2003-00084), and the Spanish Ministry of Education and Science (BSO2003-002440).

Abstract

Among the several competing theories proposed to account for developmental dyslexia, the sluggish attentional theory conceptualizes it as a disorder of the parietal cerebral network supporting attentional orienting. In the present study, a combination of behavioral and event-related brain potential (ERPs) measures was used to further examining the role of attention control mechanisms in developmental dyslexia. Specifically, we investigated supratemporal and frontal mechanisms involved in involuntary attention switching, activated exogenously by unexpected novel stimuli in the acoustic environment. Eleven developmental dyslexic (DD) children and ten normal readers (NR) were instructed to classify visual stimuli into animal/non-animal categories, while ignoring task-irrelevant sounds occurring 300 ms before. The sounds were a repeating tone ($p=0.8$) and occasional novel sounds of two categories: familiar sounds, which were easily recognizable, and non-familiar, hardly identifiable novel sounds. Hit rate was similar in the two groups, but DD children were slower than NR in classifying visual stimuli. Novel sounds increased response time in the visual task, i.e., caused behavioral distraction, and this response time increase was larger in DD than in NR. The electrophysiological concomitants of distraction were an early negativity (composed of N1 and mismatch negativity mechanisms associated to change detection), that was delayed and enhanced in the DD group, and a subsequent novelty-P3, which was attenuated in dyslexic children for familiar novel sounds and delayed for the two types of distracters. These results indicate abnormal involuntary attention control in developmental dyslexia, and suggest specific deficits in the automatic identification of the semantic content of stimuli.

Keywords: executive attention; novelty-P3; mismatch negativity, reading disabilities

Introduction

Dyslexia is a specific learning disability that is neurobiological in origin. It is characterized by difficulties with accurate and/or fluent word recognition and by poor spelling and decoding abilities. These difficulties typically result from a deficit in the phonological component of language that is often unexpected in relation to other cognitive abilities and the provision of effective classroom instruction (Lyon et al., 2003). Although it differs across languages (shallow or deep orthography) (Paulesu, et al., 2001), the prevalence estimates of affected children range from 5-10% to 17.5% (Interagency Committee on Learning Disabilities, 1987; Shaywitz, 1998). It is widely accepted that boys are more commonly affected than girls (ratios 2:3 to 4:5, depending on the study (Shaywitz, et al., 1990; 1992). Dyslexia is often accompanied by a wide variety of symptoms such as deficits in oral language acquisition (dysphasia), writing abilities (dysgraphia and misspelling), mathematical abilities (dyscalculia), motor coordination (dyspraxia), postural stability and dexterity, temporal orientation (“dyschronia”), visuospatial abilities, and attention (Habib, 2000). As seen, these symptoms extend beyond the skills directly involved in reading.

Different types of dyslexia have been described, phonological and surface, which were analogously individualized according to the subtypes of acquired dyslexia (Castles & Coltheart, 1993). These subtypes differ in the “reading route”, which is lexical or sublexical. Surface dyslexics can read regular or normal words relatively easily. However, they find words which are irregularly spelt, such as “yacht”, very difficult to read because such words do not follow the phonological rules, and therefore must be encoded at the level of the sublexical or phonological route for reading. On the other hand, phonological dyslexics tend to make visual errors in which the word they produce is visually similar to the correct one. They cannot read non-words or pseudowords because they have never seen them before, as they rely on the lexical or visual-semantic route.

A major influential account for dyslexia is that of the phonological theory, which postulates that dyslexics have a specific impairment in the representation, storage and/or retrieval of speech sounds. According to this theory, dyslexic children have a specific deficit in “phoneme awareness”, which is the ability to manipulate in an abstract form the sound constituents of oral language (Ramus et al., 2003). A related theory derived from this one is the rapid auditory processing (RAP) theory (Tallal et al., 1993), which postulates that the phonological deficit is secondary to a more general

auditory processing deficit. This theory specifies that the deficit lies in the perception of short or rapidly varying sounds. According to this point of view, deficits in rapid auditory processing impair the ability to discriminate the auditory cues necessary to distinguish phonemes. This impairment compromises the development of stable phonological representations, which in turn lead to the difficulties in phonological processing observed in dyslexics. Poor performance on a variety of auditory tasks, including frequency discrimination (Ahissar et al., 1997) and temporal order judgment (Tallal, 1980; Nagarajan et al., 1999) support this theory. Abnormal neurophysiological responses in rapid auditory stimulus processing and in temporal processing within complex tone patterns observed in dyslectics (Kujala et al., 2000; Temple et al., 2000; Corbera et al., 2006) also support the RAP theory.

The visual theory considers dyslexia as a visual impairment giving rise to difficulties with the processing of letters and words on a page of text (Livingstone et al., 1991). This theory does not exclude phonological deficits, but emphasizes a visual contribution to reading problems. A unifying theory that attempts to integrate all the dyslexic symptoms as well as overcome the limitations of the visual theory is the magnocellular theory (M) (Galaburda et al., 1994; Stein, 2003; Stein and Walsh, 1997). This theory suggests that the basic disorder of developmental dyslexia is a neurodevelopmental abnormality of the magnocellular system. It postulates that this dysfunction is not restricted to the visual pathway but it is generalized to all manifestations of dyslexia, visual, auditory, tactile, motor and consequently, phonological. According to this theory, dyslexic subjects show poor thresholds for stimuli with low contrasts, low spatial or high temporal frequencies (Lovegrove et al., 1980; Talcott et al., 1998) and poor sensitivity to visual motion (Talcott et al., 2000). Impaired perception of hearing (Tallal, P., 1980) and touch (Grant et al., 1999) has been integrated into the magnocellular hypothesis, as well as other deficiencies, such as attention (Hari et al., 2001) or motor control, including ocular saccades (Biscaledi et al., 2000). The evidence giving strongest support to the M theory is that provided by Galaburda and colleagues (Livingstone et al., 1991), who found that the lateral geniculate nucleus (LGN) in five dyslexic brains examined post mortem had the magnocellular layers disordered and contained small magnocells. A subsequent study was able to show that like the visual magnocells, auditory magnocells in the medial geniculate nucleus of the auditory thalamus were also abnormal in dyslexic brains (Galaburda et al., 1994).

A recent hypothesis that it is relevant for the present study is the attentional variant of the magnocellular theory, called the sluggish attentional shifting (SAS) theory, proposed by Hari & Renvall (2001). This proposal questions whether the magnocellular visual deficits of dyslexic subjects can directly explain the reading and language problems, and questions also the RAP theory, which according to the SAS hypothesis leaves without explanation some of the sensory and motor disorders that occur to dyslexic subjects. The SAS hypothesis proposes a sluggish attentional shifting as the pathophysiological link between the magnocellular deficit and the impaired rapid auditory processing in dyslexic subjects. This hypothesis suggests that a sluggish attentional orienting and prolonged attentional dwell time would impair processing of rapid auditory stimulus. In addition, the SAS theory assumes that the rapid auditory stimulus processing deficits in dyslexic subjects are secondary to weakened parietal-lobe-supported attentional orienting, which should affect all sensory modalities.

Cover orienting of attention has repeatedly been seen altered in dyslexic subjects in a wide variety of studies in which visual attention (Hari, 1999; Hari et al., 2001; Facoetti et al., 2000; 2001, Vigdyasagar and Pammer, 1999) and spatial attention were investigated (Facoetti, et al., 2003). For instance, Facoetti and colleagues (2003) reported that children with dyslexia had both auditory and visual deficits in automatic orienting of spatial attention, suggesting that a deficit of executive attention may distort the development of phonological and orthographic representations that is essential for learning to read. Evidence for an auditory spatial selection deficit in dyslexics has been provided using attentional indexes to evaluate the degree of attentional shift in individual subjects (Asbjornsen & Bryden, 1998), as well as deficits in discriminating phonemes in a complex auditory environment have been attempted to study by neuronal models of attention (Vidyasagar, 1999; 2005). However, most of the studies supporting the SAS theory rely on behavioral measures of visual and spatial attention, so that the integrity of auditory attention in developmental dyslexia as well as the neural underpinnings of this hypothesis remain to be elucidated.

With this regard, event-related brain potentials (ERPs) provide a unique window to visualize, non-invasively and with a millisecond accuracy, the neural mechanisms of cognitive functions at work. In the present study, we used a behavioral 'distraction' task devised to investigate the cerebral mechanisms underlying the exogenous control of attention. In this task, subjects are instructed to classify visual stimuli, according to a particular category (i.e., odd/even numbers), while ignoring task-irrelevant short sounds presented 300 ms in advance. The task-irrelevant sounds are a 'standard', repeating

tone ($p=0.8$), or 'distracters', i.e., stimuli higher in frequency (deviant) or environmental (novel) sounds (i.e., telephone ring). The distracting sounds increase response time and error rate in visual task performance, revealing behavioral distraction in adults (Alho et al., 1997; Escera et al., 1998, 2001, 2002, 2003; Yago et al., 2001a, 2001b, 2003; see review in Escera et al., 2000), and children (Gumenyuk et al., 2001, 2004, 2005). Similar results are also obtained in an auditory-auditory version of a distraction task, in which the subjects are instructed to classify auditory stimuli in short/long categories, while ignoring a task-irrelevant change in the standard stimulus frequency. Again, this task-irrelevant auditory frequency change causes behavioral distraction (Berti & Schröger, 2001; Schröger & Wolff, 1998a, 1998b; Schröger & Berti, 2000; Schröger et al., 2000).

Event-related brain potentials (ERPs) recorded during behavioral distraction reveal a typical neuroelectric pattern, including at least two well-characterized waveforms: an early negativity and a subsequent positivity (Alho et al., 1997; Berti & Schröger, 2001; Escera et al., 1998, 2001, 2002, 2003; Yago et al., 2001a, 2001b, 2003; Gumenyuk et al., 2001, 2004, 2005; Schröger & Wolff, 1998a, 1998b; Schröger & Berti, 2000; Schröger et al., 2000; see review in Escera et al., 2000). Each of these two waves provides an index for one of the principal stages in involuntary attention control (Escera et al., 2000; Escera & Corral, 2003): a) the mechanism of attention capture associated to the mismatch negativity (MMN) –or to a combined N1-enhancement and MMN (Alho et al., 1998; Escera et al., 1998; Escera et al., 2000) when the eliciting stimulus is a novel sound, and b) the orienting of attention associated to the novelty-P3 elicited to novel sounds, also called P3a when elicited to simple feature stimulus changes (i.e., frequency).

According to modern theories of involuntary or exogenous attention, at least two cerebral mechanisms have been proposed to trigger a call for focal attention towards unexpected events occurring in the acoustic environment (Näätänen, 1990, 1992). A transient-detector mechanism is activated by sudden stimulus onsets and offsets, and it is associated to the neural generators of the N1 component of the auditory ERPs (Näätänen & Picton, 1987). A second mechanism is a stimulus-change detector that is activated by any incoming auditory stimulus feature that does not match a neural representation of the acoustic invariance. Electrophysiologically, this mechanism is associated to the MMN component of the auditory ERPs (Näätänen, 1990; 1992). A large body of evidence indicates that the generator sources of both the N1 and the MMN are located within the supratemporal auditory cortex (see reviews in Alho, 1995;

Escera et al., 2000; Näätänen & Picton, 1987), and therefore support the notion that triggering a neural signal for focal attention is a specific function of neural populations of the auditory cortex. More recently, Escera et al. (1998) proposed, and Alho et al. (1998) confirmed, that unexpected novel sounds activated both the transient-detector and the stimulus-change detector mechanisms of the auditory cortex, as supported by a source location of the N1-enhancement elicited to novel sounds located more or less half-way between the source of MMN obtained to frequency changes and the source of N1 elicited to standard stimuli (Alho et al., 1998).

The subsequent novelty-P3 component of the ERPs is taken, in turn, as a scalp signature of an effective orienting of attention towards the occurrence of an unexpected novel sound, that is to say, that the attentional resources have been engaged by the attention capture signal triggered by the transient/change-detector mechanisms of the auditory cortex. This is supported by the fact that novelty-P3 is usually elicited by non-tonal environmental intruding sounds occurring in the context of repeating stimulation, which cannot escape from conscious evaluation (Squires et al., 1975, Courchesne, 1975; for a review see Friedman et al., 2001). Studies of patients with cerebral lesions, as well as intracranial recording in humans and modeling of neuromagnetic and neuroelectric responses indicate that the generation of the novelty-P3 engages a largely distributed cerebral network, including the supratemporal (Halgren et al., 1995a; Alho et al., 1998) and cingulate cortices (Baudena et al., 1995), the prefrontal (Knight, 1984; Yamaguchi & Knight, 1991; Baudena et al., 1995) and temporal-parietal association areas (Yamaguchi & Knight, 1991; Halgren et al., 1995b; Mecklinger & Ullsperger, 1995), and the hippocampus (Knight, 1996), thus indicating that a broadly distributed cerebral network, with a key role of the frontal cortex (Baudena et al., 1995; Friedman et al., 2001; Knight, 1984; Yago et al., 2003; Yamaguchi & Knight, 1991) underlies the orienting response.

In the present study, we hypothesized that, as seen in visual and spatial attention studies, involuntary auditory attention would be impaired in dyslexic children, and therefore ERP responses, i.e., the MMN/N1 and the subsequent novelty-P3, elicited to novel sounds would be abnormal in dyslexic children, as reflected in their latencies and amplitudes. Moreover, these abnormal neural mechanisms of involuntary attention control should result in an increased distractibility in dyslexic children, as supported for longer response time to distracting trials than in normal readers.

Methods

Subjects

Seventeen developmental dyslexic (DD) children and eighteen normal readers (NR) participated in the study. However, six DD and eight NR were excluded from the analysis due to either very poor performance (less than 50% hits) in the visual discrimination task (see below) or high stimulus rejection in the ERP recordings (more than 30%), leaving the final sample in eleven DD (aged 11.3 ± 1.8 years, three girls) and ten NR (aged 10.1 ± 2.3 years, three girls). All subject's parents gave their informed consent for participating in the study, which was approved by the Ethical Committee of the University of Barcelona. All subjects were rewarded for their participation with a self-chosen educational toy. Two of the DD subjects and one of the NR were left-handed according to standard laterality tests (Olfield, 1971). The two groups were matched for age, sex, and educational level. All participants were native bilingual speakers of both Catalan and Spanish languages. All subjects were selected by normal or corrected-to-normal vision and hearing, and an audiometric test administered to each subject before the experimental session resulted in similar hearing thresholds, all below 40 dB SPL in both groups. Gross behavioral, psychiatric illness or neurological disorders were excluding criteria. The DD children were recruited among those attending follow-up clinics at the Neuropediatric Unit at the Hospital de Sabadell (Parc Taulí), all of them had a diagnosis of developmental dyslexia, based predominantly on discrepancies between verbal and non-verbal performance and on standard criteria (DSM-IV, 1994). Three of the DD subjects who were on medication (methylphenidate) were withdrawn from it at least 48 hours before the experiment. Five subjects of the DD group reported having at least one relative with language disorders, whilst none of the normal readers reported any family history of language disorders.

All participants underwent thorough the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R; 1974), and were selected on the basis of a full scale IQ greater than 85 and non significant differences between verbal and executive IQ once matched with their respective controls. Table 1 shows the individual subject information, the verbal and executive scores as well as digit span, block design and vocabulary scores of WISC-R to indicate their non-verbal and general intelligence (Kaufman et al., 1990).

Stimuli and Procedure

ERPs were recorded during performance of a well characterized auditory-visual distraction task (Escera et al., 1998, 2000, 2001, 2002, 2003). Subjects were presented with two sequences of auditory-visual stimulus pairs delivered at a constant rate of one pair every 1.3 s. The pairs consisted of a task-irrelevant sound that was either a repeating tone of 600 Hz (standard trials; $p = 0.8$; $N = 240$) or an environmental "novel" sound (novel trials; $p = 0.2$; $N = 60$), followed by a drawing presented 300 ms later (onset-to-onset). Each sound had a duration of 200 ms and was binaurally presented through headphones at 85 dB. The novel sounds were drawn from a pool of 200 different environmental sounds used in previous experiments (Escera et al, 1998; 2001). They were divided into two categories, 30 familiar novel sounds (FN) which were easily recognizable as a familiar sound by the subjects (hammer, rain, car horn), and 30 non-familiar novel sounds (NFN) that were non recognizable by the subjects (Escera et al, 2003). Each novel sound was presented only once within each stimulus block.

The visual stimuli were 32 colored drawings (16 different animals and 16 different non-animals). They subtended a vertical and horizontal visual angle of 1.7° at 200 cm from the subject's eyes. The drawings were displayed in a random order in the center of a black computer screen for 300 ms, and starting at 300 ms after the onset of the preceding sound. The main experiment consisted of two 6.5 min experimental blocks with 300 auditory-visual stimulus pairs administered with 2-5 min pause between the blocks.

Children were instructed to ignore the sounds, to focus their gaze in the middle of the computer screen and to press one response button with their right thumb when an animal image appeared on the screen, and another button with their left thumb to the non-animal images. The response buttons were counterbalanced across subjects. In order to motivate the children, they were told to perform the task as fast and as accurate as possible to achieve the necessary points for the educational toy – all children obtained the toy irrespective of their performance, though. All children included in the final sample reached a correct-response rate of 65% or more during the experiment, in agreement with previous studies using a similar task (Gumenyuk et al., 2001, 2004, 2005). Before the experimental blocks, each child was presented with one practice block in the visual task without auditory stimuli.

Electrophysiologic recordings

The EEG was continuously recorded and digitized (band pass 0.1 to 100 Hz, A/D rate = 500 Hz) by a SynAmps amplifier (Neuroscan) from 19 standard 10/20 scalp locations at Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2, and two additional electrodes attached at the left (LM) and right (RM) mastoids. Voltage changes caused by eye movements and blinks were monitored with recordings from the forehead sites (Fp1, Fp2) and from an additional electrode attached to the outer canthus of the left eye (HEOG). An electrode attached to the tip of the nose served as reference for the EEG and EOG recordings. All impedances were maintained below 10 K Ω during the whole experiment.

The ERPs were averaged offline for standard and novel trials, separately for each subject. Epochs with EOG or EEG exceeding $\pm 75 \mu\text{V}$ at any channel, as well as the first five trials of the block were automatically excluded from averaging. The epoch was of 1500 milliseconds, including a prestimulus baseline of 100 milliseconds. Standard trial epochs occurring immediately after novel trial epochs were also excluded from the averages. Individual ERPs were digitally band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz.

Data analysis

Behavioral data

A correct button press given 200-1500 ms after visual stimulus onset was considered as a hit. Mean hit response times (RTs) and rates of hit and wrong responses were determined of each child separately for visual stimuli following standard and familiar and non-familiar novel sounds.

Calculations of the RT difference between novel (familiar and non-familiar separately) and standard trials provided an index of the distraction effects caused by the two types of novel sounds on visual performance. Hit rate and RTs were computed across animals and non-animals, and were compared by means of one-way ANOVA for the factor Trial type (standard, FN, NFN) and with pair-wise *post hoc* comparisons with non-pooled error terms.

Electrophysiological data

Two ERP deflections were measured from the difference waveforms obtained by subtracting the ERPs elicited to standard trials from those elicited to familiar (FN) and

non-familiar novel (NFN) trials, separately. These ERP components were an early negativity, previously shown to be composed by overlapping N1 and MMN generators (Alho et al., 1998; Escera et al., 1998), and the novelty-P3. The early negativity was measured as the mean amplitude in a 40 ms latency window around the maximum peak identified by visual inspection on the grand average difference wave at Fz and Cz electrodes for each group. The novelty-P3 was measured using a 100 ms latency window. For the two ERP components of interest, the latency windows used for measurements, as well as the peak latencies, and mean amplitudes in FN and NFN novel trials of both groups are given in Table 2.

The early negativity and novelty-P3 comparisons of latencies and amplitudes were performed by ANOVAs for repeated measures, including group (DD and NR) as the between-subjects factor, and the factors Novel Type (FN vs NFN), Frontality (pre frontal Fp1, Fp2 versus frontal F3, F4 versus central C3, C4) and Laterality (left-hemisphere Fp1, F3, C3 versus right-hemisphere Fp2, F4, C4) as the within-subjects factors. In all of the ANOVAs, the Greenhouse-Geisser correction was applied when appropriate, and the corrected p values are reported.

Results

Behavioral data

As can be seen in Figure 1A, no differences were found when comparing the hit rate between the two groups for visual stimuli following standard sounds and familiar and non-familiar novel sounds ($F_{(1,40)} = 0.64$, $p = 0.428$). However, Figure 1B illustrates that the unexpected occurrence of novel sounds, either familiar or non-familiar, resulted in longer RTs in comparison to the standard trial RT ($F_{(1,40)} = 4.22$, $p < 0.047$), i.e., caused behavioral distraction. A striking result was that the distraction caused by the novel sounds was much larger in the DD group than in NR, as revealed by the significant Stimulus Type x Group interaction ($F_{(1,40)} = 3.78$, $p < 0.031$). Subsequent post-hoc analysis comparing the three types of trials revealed that the distraction effects, i.e., the increase in RT in novel trials in the DD group, was similar for both the familiar ($F_{(1,40)} = 42.37$, $p < 0.001$) and the non-familiar novel trial RT ($F_{(1,40)} = 19.81$, $p < 0.001$), while these two measures did not differ between them. Figure 2 illustrates these distraction effects, for the two types of novel sounds separately in the two groups, as determined by the difference between the corresponding novel trial RTs minus the standard trial RTs.

Electrophysiological data

Figure 3 shows the difference waveforms obtained by subtracting the ERPs elicited to the standard trials from those elicited to the familiar (FN) and non-familiar novel (NFN) trials in both groups. These difference waveforms reveal the neuroelectric pattern of activation underlying involuntary attention, characterized by an early negativity and the novelty-P3.

The early negativity was clearly enhanced in the DD group, particularly at central scalp locations (C3, Cz and C4) as shown in Figure 3. Statistical analysis revealed that it was similar in both groups at frontal electrodes but differed markedly in the central ones, as supported by significant Frontality x Group interaction ($F_{(1,19)} = 3.36, p < 0.045$). The early negativity was larger in the DD group irrespective of the novel type. In addition, the peak latency differences of the early negativity were clearly significant between groups at frontal and central electrodes for the two types of novel sounds, as supported by a group effect in the three-way ANOVA ($F_{(1,19)} = 206.24, p < 0.001$).

ERPs to novel sound trials elicited a prominent novelty-P3 response in both groups, which was however smaller for FN in the DD group than in the NR group, whereas it had a similar amplitude for NFN in both groups. This was confirmed by a significant Type x Group ($F_{(1,19)} = 4.49, p < 0.047$) interaction. Subsequent ANOVAs comparing the novelty-P3 between groups for each novel trial type separately revealed that the novelty-P3 was smaller at frontal electrodes in the DD group for FN (significant Group x Electrode location interaction, $F_{(1,19)} = 4.65, p < 0.044$), whereas the same ANOVA performed on the NFN novelty-P3 yielded non-significant differences. All these effects are also illustrated in Figure 4 as the scalp distribution of the novelty-P3, and in Figure 5, as the novelty-P3 amplitude for the two types of novel trials in both groups at the frontal electrodes (F3, Fz and F4). Similarly to the early negativity, novelty-P3 peak latency differences between groups were also significant at frontal and central electrodes, irrespective of novel stimulus type ($F_{(1,19)} = 5.87, p < 0.026$).

Discussion

The present study used a combination of behavioral and ERP methods to investigate whether involuntary auditory attention mechanisms were impaired in dyslexic children, and the results obtained confirmed that, indeed, involuntary attention was abnormally

controlled in developmental dyslexia. Behaviorally, the DD group performed on the visual task with a similar level to the NR group, both groups achieving a similar hit rate above the requested threshold, which indicates that both groups were equally devoting executive resources on visual task performance (Figure 1A). However, dyslexic children were slower than normal readers (Figure 1B). Moreover, the unexpected occurrence of a novel sound, irrespective of its class, distracted the subjects from their task performance, as indicated by the longer RT time in the novel trials compared to that of the standard trials. Interestingly enough, this response time increase was larger in the DD group than in NR, indicating that dyslexic children were even more distracted than NR at the occurrence of distracters, independently of their meaning, i.e., similarly for familiar and non-familiar novel sounds (Figure 2). One possible explanation could be that their visual task performance was poorer due to either their incapacity to focus attention to the proper relevant stimulus at that moment and/or due to their inability to inhibit the irrelevant ones. In any case, these behavioral results suggested that DD children have a disturbed executive control of their attention. These results are not surprising as it is known that dyslexic subjects are slower than normal readers in a wide variety of auditory attention (Faccoetti, et al., 2003) motor (Nicolson & Fawcett, 1994), attentional (Hari et al., 1999b; 2001) and lexical decision tasks (Fosker & Thierry, 2004).

ERP responses also corroborated the altered attention mechanisms in the DD children. Indeed, the early negativity was clearly enhanced in dyslexic children compared to normal readers (Figure 3). This enhancement was found for both types of novel sounds. The fact that the early negativity enhancement was similar for both types of novel sounds indicates that there was an identical call for focal attention after the two novel sound types (Escera et al., 2003). These identical responses of early negativity for the two types of novel sounds were found in both DD and NR groups. However, the early negativity was significantly larger in the DD group. Early negativity enhancement in DD subjects than in controls has also been found in other studies with ERPs and dyslexic subjects (Rüsseler, 2002). The early negativity was the result of the larger N1 amplitude to novel sounds than to standard tones, and was generated, as supported by previous studies, by a combination of genuine-N1 and MMN generators (Alho et al., 1998; Escera et al., 1998). Evidence supports the role of the underlying neural activities of early negativity or N1-enhancement as representing the cerebral trigger for focal attention after detection of acoustic and informational deviance with regard to the auditory background (Näätänen & Picton, 1987; Näätänen, 1990, 1992). The abnormal early-negativity enhancement showed by the DD children for the two types of novel

sounds suggests that their attention mechanisms are activated more powerfully than the NR ones. Thus, these results reflect that DD children's attention capture mechanisms overreact in front novel stimuli. These results are in agreement with the behavioral results obtained in the present study. Indeed, the overreacted early negativity reflects an abnormal extra processing of the novel stimuli, with the consequent requirement of more cognitive resources, which in turn results in a "disattention" of primary task performance, with their incapacity to focus their attention to the proper relevant stimulus and to inhibit the irrelevant ones.

In addition, the latency peak of the early negativity was clearly delayed in the DD group. This early delay in novel processing, approximately of 20 ms, was highly significant. The late latency of early negativity in DD children suggests that they also show a slow call for attention. If we bear in mind the abnormally enlarged early negativity showed in DD and also this latter result, it can be suggested that DD children seem to have a slow abnormally exacerbated trigger of their focal attention.

The other electrophysiological main result was that the novelty-P3 was attenuated in dyslexic children in comparison to normal readers for familiar novel sounds. Moreover, the novelty-P3 was also delayed irrespective of the novel stimuli. Thus, it seems that dyslexic children differed in the way they processed novelty. Normal readers had prominent novelty-P3 responses for both types of novel sounds; despite having a clearly enlarged novelty-Pp3 response to familiar novel sounds, they did not show statistical differences between their responses when comparing both types of novel. However, their response for the two types of novel sounds was larger than the DD group response, and significantly different for the one in front of familiar novel sounds.

There are different studies showing that novelty-P3 amplitude increases linearly as a function on the eliciting stimulus salience (Yago et al., 2001), so that the more salient the sound the larger the behavioral distraction and the novelty-P3 (Escera et al., 1998). Thus it seems that at some point of the novel stimulus processing, DD children fail to perceive the stimulus salience. Larger novelty-P3 indicates stronger orienting of attention (Berti & Schröger, 2003). According to these results, DD attention mechanisms were not called by the familiar novel sounds. Despite it would seem that there is dissociation between the behavioural results and the novelty-P3 responses, by showing over distraction in the behavioural tasks and having an attenuated novelty-P3, these results show clearly an altered impaired mechanism in DD children - specially because the normal expected novelty-P3 - observed in the NR group in front of both

types of novel sounds- was specially altered in the familiar ones in the DD group. These results need further explanation.

In addition to the well known function of stimulus novelty identification shown by the novelty-P3 response, different studies support the idea of an additional function of semantic access and identification. Friedman and colleagues (2001) postulated that a familiar environmental sound contacts a previously stored representation, whereas an unfamiliar one does not. Also in a study of Mecklinger and colleagues (1997), it was concluded that novelty detection not only includes the registration of deviancy but also fast access and identification of related semantic concepts. Our results thus seem to indicate that DD children fail at activate the semantic analysis network related to familiar novel sounds.

Neuroanatomical studies also support these results. In one study in which novelty processing was investigated integrating ERP and fMRI techniques, Opitz and colleagues (1999) concluded that novelty processing consisted of two sequential subprocesses: first an automatically operating novelty detection mechanism, subserved by cortical neural networks including the superior temporal gyrus, and second, further processes based on a novel sound's meaning, subserved by right frontal cortical areas. Taking into consideration Opitz and colleagues study, it would seem that DD children wrongly activate the first subprocess, showed by their exacerbated and early negativity responses and also they might get stuck in the same first one with the need of the involvement of more cognitive resources. Then subsequent second subprocess also gets abnormal in the processing of the familiar novel sounds (which in turn, needs extra processing, as having semantic contents). Other studies corroborate the left fronto-temporal novelty-P3 source as the potential candidate (Yago et al., 2003) involved in semantic novelty processing as recent neuroimaging studies have shown (Strange *et al.*, 2000; Noppeney & Price, 2002).

In addition, in a recent study of Facoetti and colleagues (2003) studying auditory and visual automatic attention in children with developmental dyslexia similar results were found in their auditory attention tasks. They concluded that automatic auditory attention deficits could be a direct link with phonological processing impairment in dyslexia. They also noted that a defective auditory spatial attention could cause both phonological processing and phonological awareness deficits in dyslexic children. As we have seen in this study auditory attention deficits could also add an explanation to this same phonological awareness deficit. If auditory stimulus attention is impaired then the

auditory stimuli features will be less processed and in turn their cognitive representations would be altered.

The results obtained in the present study go along with the sluggish attentional shifting (SAS) hypothesis of dyslexia, proposed by Hari & Renvall (2001), in which they suggest that the causal link from the magnocellular deficit to reading and phonological impairments involves automatic capture of attention. These authors explain that the slower capture of attention prevent the correct modulation of perceptual gating for both auditory and visual stimuli and thus may distort the development of phonological and orthographic representations that are essential for learning to read. In addition they suggest that the specific deficits (i.e attentional deficits) that prolong the input time chunks could impair speech perception and reading skills via distorted phonological representations, despite relatively normal maps in the auditory cortex.

The delayed and enlarged early negativity obtained in the present experiment by the DD group towards both types of novel sounds reflects a postponed call for focal attention. The present data suggest, as in other studies (Escera et al., 2003) that semantic analysis of significant stimuli takes place only after a presumable transitory attention switch to the eliciting stimuli. Näätänen (1990 and 1992) proposed that semantic analysis of significant stimuli occurs only after transitory involuntary attention switching to the eliciting sounds. Näätänen proposed that these transitory attention switches can be triggered by a transient-detector mechanism reacting to sudden changes in stimulus energy, or by a change-detector mechanism activated by violations of the acoustic regularity, these two mechanisms being reflected, respectively, in the auditory N1 and mismatch negativity (MMN) ERPs. Therefore our data indicate that dyslexic children, at some point of their attention switching, fail to go to the further semantic analysis step. Thus, it seems that in fact there is a call to their auditory attention mechanism but this call is delayed, and consequently they cannot complete the whole analysis of stimulus features entirely.

The overall results outlined above led us to highlight the importance of attention in language disabilities. Altered attention mechanisms in dyslexic children have repeatedly been seen in a variety of studies (Hari, R. 1999; 2001; Facoetti et al., 2000; 2001, 2003; Vigdyasagar and Pammer, 1999) and now with our results also altered auditory attention. Our results also provide evidence and open the door to new rehabilitation programs with dyslexic children in introducing auditory attention and auditory discrimination material. There are already several rehabilitation programs in

which they have used, audiovisual training programs without linguistic material (Kujala et al., 2001), visual-spatial programs (Facoetti et al., 2000), and evidence-based phonologically mediated reading programs (Shaywitz et al., 2004; Shaywitz & Shaywitz, 2005). In all these programs dyslexic children improved their performances in different areas. Improvements were found in their language functions and also associated with plastic changes in the auditory cortex (Kujala et al., 2001), in visual spatial and attentional orienting mechanisms (Facoetti et al., 2000) and in reading fluency associated with the posterior facilitation of the development of the neural systems which underlie skilled reading (Shaywitz et al., 2004). According to the Facoetti et al (2003) proposal, in which they suggest that stimulation of auditory spatial attention would be an effective solution for dyslexic children, and our data seen above, it would seem plausible the use of auditory attention material in rehabilitation programs. In addition, and taking into consideration the sluggish attentional shifting (SAS) theory of Hari and colleagues (2001), in which they purpose that the attentional deficit of dyslexia children can impair the processing of rapid stimulus sequences in all sensory modalities, affect motor sequencing and also their cortical feature representations, it seems necessary to generate an attention-orientated rehabilitation program. And thus, with the improvement of dyslexic children general attentional skills, dyslexic children performance will show irremediable improvements in their behavior.

References

- Ahissar, M., Protopapas, A., Reid, M., & Merzenich, M.M. (1997). Auditory processing parallels reading abilities in adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 97, 6832-6837.
- Alho, K., Winkler, I., Escera, C., Huotilainen, M., Virtanen, J., Jääskeläinen, I.P., Pekkonen, E., & Ilmoniemi, R.J. (1998). Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology*, 35, 211-224.
- Alho, K., Escera, C., Diaz, R., Yago, E., & Serra, J.M. (1997). Effects of involuntary auditory attention on visual task performance and brain activity. *Neuroreport*, 8, 3233-3237.
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, 16, 38-51.
- Asbjornsen, A.E., & Bryden, M.P. (1998). Auditory attentional shifts in reading-disabled students: quantification of attentional effectiveness by the Attentional Shift Index. *Neuropsychologia*, 36, 143-148.
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., & Clarke, J.M. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 251-264.
- Berti, S., & Schröger, E. (2003). Working memory controls involuntary attention switching: evidence from an auditory distraction paradigm. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1119-1122.
- Berti, S., & Schröger, E. (2001). A comparison of auditory and visual distraction effects: behavioral and event-related indices. *Cognitive Brain Research*, 10, 265-273.
- Biscaledi, M., Fischer, B., & Hartnegg, K. (2000). Voluntary saccadic control in dyslexia. *Perception*, 29, 509-521.
- Castles, A., & Coltheart, M. (1993). Varieties of developmental dyslexia. *Cognition*, 47, 149-180.
- Corbera, S., Escera, C., & Artigas, J. Impaired duration mismatch negativity in developmental dyslexia. (*submitted*).
- Courchesne, E., Hillyard, S.A., & Galambos, R. (1975). Stimulus task relevance and the visual evoked potentials in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39, 131-143.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. (1994). *American Psychiatric Association*, D.C.
- Escera, C., Alho, K., Schröger, E., & Winkler, I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiology and Neuro-Otology*, 5, 151-166.

- Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 590-604.
- Escera, C., Corral, M.J., & Yago, E. (2002). An electrophysiological and behavioral investigation of involuntary attention towards auditory frequency, duration and intensity changes. *Cognitive Brain Research*, 14, 325-332.
- Escera, C., Yago, E., & Alho, K. (2001). Electrical responses reveal the temporal dynamics of brain events during involuntary attention switching. *European Journal of Neuroscience*, 14, 877-883.
- Escera, C., Yago, E., Corral, M.J., Corbera, S., & Nuñez M.I. (2003). Attention capture by auditory significant stimuli: semantic analysis follows attention switching. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2408-2412.
- Escera, C., & Corral, M.J. (2003). The distraction potential (DP), an electrophysiological tracer of involuntary attention control and its dysfunction. In I. Reinvang, M.W Greenlee & Herrmann (Eds.), *The cognitive neuroscience of individual differences*. Oldenburg: Bibliotheks-und Informationssystem der Universität Oldenburg.
- Fabiani, M., & Friedman, D. (1995). Changes in brain activity patterns in aging: the novelty oddball. *Psychophysiology*, 32, 579-594.
- Facoetti, A., & Molteni, M. (2001). The gradient of visual attention in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 39, 352-357.
- Facoetti, A., & Turatto, M. (2000). Asymmetrical visual fields distribution of attention in dyslexic children: a neuropsychological study. *Neuroscience Letters*, 290, 216-218.
- Facoetti, A., Lorusso, M.L., Paganoni, P., Cattaneo, C., Galli, R., Umiltà, C., & Mascetti, G.G. (2003). Auditory and visual automatic attention deficits in developmental dyslexia. *Cognitive Brain Research*, 16, 185-191.
- Fosker, T., & Thierry, G. (2004). P300 investigation of phoneme change detection in dyslexic adults. *Neuroscience Letters*, 357, 171-174.
- Friedman, D., Cycowicz, Y.M., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 25, 355-373.
- Galaburda, A.M., Menard, M., & Rosen, G.D. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 91, 8010-8013.
- Grant, A.C., Zangaladze, A., Thiagarajah, M.C., & Sathian, K. (1999). Tactile perception in developmental dyslexia: a psychophysical study using gratings. *Neuropsychologia*, 37, 1201-1211.
- Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Alho, K., Escera, C., & Näätänen, R. (2004). Effects of auditory distraction on electrophysiological brain activity and performance in children aged 8-13 years. *Psychophysiology*, 41, 30-36.

Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Alho, K., Escera, C., Schröger, E., Ilmoniemi, R.J., & Näätänen, R. (2001). Brain activity index of distractibility in normal school-age children. *Neuroscience Letters*, 314, 147-150.

Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Escera, C., Hämäläinen, M., Huottilainen, M., Häyriinen, T., Oksanen, H., Näätänen, R., von Wendt, L., & Alho, K. (2005). Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neuroscience Letters*, 374, 212-217.

Habib, M. (2000). The neurological basis of developmental dyslexia. An overview and working hypothesis. *Brain*, 123, 2373-2399.

Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J.M., Heit, G., Liegeois C., Chauvel, P., & Musolino, A. (1995a). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 191-220.

Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J.M., Heit, G., Marinkovic, K., Devaux B., Vignal, J.P., & Biraben, A. (1995b). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral, and posterior temporal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 229-250.

Hari, R., & Renvall, H. (2001). Impaired processing of rapid stimulus sequences in dyslexia. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 525-532.

Hari, R. (1999b). Prolonged attentional dwell time in dyslexic adults. *Neuroscience Letters*, 271, 202-204.

Hari, R., Renvall, H., & Tanskanen, T. (2001). Left hemineglect in dyslexic adults. *Brain*, 124, 1373-1380.

Interagency Committee on Learning Disabilities. (1987). *Learning disabilities: A report to the U.S. Congress*. Washington, DC: US Government Printing Office.

Kaufman, A.S., Harrison, P.L., & Ittenbach, R.F. (1990). Intelligence testing in the schools. In T.B. Gutkin & C.R Reynolds (Eds.), *The handbook of school psychology* (2nd ed, pp. 289-327). New York: Wiley.

Knight, R.T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesion in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 9-20.

Knight, R.T. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383, 256-259.

Kujala, T., Karma, K., Ceponiene, R., Belitz, S., Turkkila, P., Tervaniemi, M., & Näätänen, R. (2001). Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 98, 10509-10514.

Kujala, T., Myllyviita, K., Tervaniemi, M., Alho, K., Kallio, J., & Näätänen, R. (2000). Basic auditory dysfunction in dyslexia as demonstrated by brain activity measurements. *Psychophysiology*, 37, 262-266.

Livingstone, M.S., Rosen, G.D., Drislane, F.W., & Galaburda, A.M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental

dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 88, 7943-7947.

Lovegrove, W.J., Bowling, A., Badcock, D., & Blackwood, M. (1980). Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*, 210, 439-440.

Lyon, G.R., Shaywitz, S.E., & Shaywitz, B.A. (2003). A Definition of Dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 53, 1-14.

Mecklinger, A., & Ullsperger, P. (1995). The P300 to novel and target events: A spatio-temporal dipole model analysis. *Neuroreport*, 7, 241-245.

Mecklinger, A., Opitz, B., & Friederici, A.D. (1997). Semantic aspects of novelty detection in humans. *Neuroscience Letters*, 235, 65-68

Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-325.

Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral Brain Science*, 13, 201-288.

Näätänen, R. (1992). *Attention and Brain Function*. Hillsdale, N.J: Lawrence Erlbaum Associates.

Nagarajan, S., Mahncke, H., Salz, T., Tallal, P., Roberts, T., & Merzenich, M.M. (1999). Cortical auditory signal processing in poor readers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 96, 6483-6488.

Nicolson, R.I., & Fawcett, A.J. (1994). Reaction times and dyslexia. *Quarterly Journal of Experimental Psychology. A*, 47, 29-48.

Noppeney, U., & Price, C.J. (2002). A PET study of stimulus- and task- induced semantic processing. *Neuroimage*, 15, 927-935.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 46, 115-117.

Opitz, B., Mecklinger, A., Friederici, A.D., & von Cramon, D.Y. (1999). The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results. *Cerebral Cortex*, 9, 379-391.

Paulesu, E., Démonet, J.F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., Cappa, S.F., Cossu, G., Habib, M., Frith, C.D., & Frith, U. (2001). Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science*, 291, 2165-2167.

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S., Day, B., Castellote, J., White, S., & Frith U. (2003). Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 126, 841-865.

Rüsseler, J., Kowalczyk, J., Johannes, S., Wieringa, B., & Münte, T. (2002). Cognitive brain potentials to novel acoustic stimuli in adult dyslexic readers. *Dyslexia*, 8, 125-142.

- Schröger, E., & Berti, S. (2000). Distracting working memory by automatic deviance-detection in audition and vision. In E. Schröger, A. Mecklinger & A.S. Friederici (Eds), *Working on Working Memory* (pp. 1-25). Leipzig: Leipzig University press.
- Schröger, E., & Wolff, C. (1998a). Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport*, 9, 3355-3358.
- Schröger, E., & Wolff, C. (1998b). Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: A new distraction paradigm. *Cognitive Brain Research*, 7, 71-87.
- Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Blachman, B.A., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Einar Mencl, W., Constable, R.T., Holahan, J.M., Marchione, K.E., et al. (2004). Development of left occipitotemporal systems for skilled reading in children after a phonologically-based intervention. *Biological Psychiatry*, 55, 926-933.
- Shaywitz, S. (1998). Current Concepts: dyslexia. *New England Journal of Medicine*, 338, 307-312.
- Shaywitz, S.E., & Shaywitz, B.A. (2005). Dyslexia (specific reading disability). *Biological Psychiatry*, 57, 1301-1309.
- Shaywitz, S.E., Escobar, M.D., Shaywitz, B.A., Fletcher, J.M., & Makuch, R. (1992). Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *New England Journal of Medicine*, 326, 145-150.
- Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Fletcher, J.M., & Escobar, M.D. (1990). Prevalence of reading disability in boys and girls: results of the Connecticut Longitudinal Study. *Journal of American Medical Association*, 264, 998-1002.
- Squires, N.K., Squires, K.C., & Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 387-401.
- Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences*, 20, 147-152. "
- Stein, J. (2003). Visual motion sensitivity and reading. *Neuropsychologia*, 41, 1785-1793.
- Strange, B.A., Henson, R.N.A., Friston, K.J., & Dolan, R.J. (2000). Brain mechanisms for detecting perceptual, semantic, and emotional deviance. *Neuroimage*, 12, 425-433.
- Talcott, J.B., Hansen, P.C., Elikem, L.A., & Stein, J.F. (2000). Visual motion sensitivity in dyslexia: evidence for temporal and motion energy. *Neuropsychologia*, 38, 935-943.
- Talcott, J.B., Hansen, P.C., Willis-Owen, C., McKinnell, I.W., Richardson, A.J., & Stein, J.F. (1998). Visual magnocellular impairment in adult developmental dyslexics. *Neuroophthometrist*, 20, 187-201.
- Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain and Language*, 9, 182-198.

Tallal, P., Miller, S., & Fitch, R. (1993). Neurobiological basis of speech: a case for the pre-eminence of temporal processing. *Annals of the NY Academy of Sciences*, 682, 27-47.

Temple, E., Poldrack R.A., Protopapas, A., Nagarajan, S., Salz, T., & Tallal, T, et al. (2000). Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 97, 13907-13912.

Vidyasagar, T.R., & Pammer, K. (1999). Impaired visual search in dyslexia relates to the role of the magnocellular pathway in attention. *Neuroreport*, 10, 1283-1287.

Vidyasagar, T.R. (1999). A neural model of attentional spotlight: a parietal guiding the temporal. *Brain Research Reviews*, 30, 66-76.

Vidyasagar, T.R. (2005). Attentional gating in primary visual cortex: A physiological basis for dyslexia. *Perception*, 34, 903-911.

Wechsler, D. (1974). *Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised: WISC-R*. Manual. New York: Psychological Corporation. Spanish standardization by TEA Ediciones S.A.

Yago, E., Escera, C., Alho, K., & Giard MH. (2001a). Cerebral mechanisms underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport*, 12, 2583-2587.

Yago, E., Corral, M.J., & Escera, C. (2001b). Activation of the brain network of involuntary attention as a function of auditory frequency change. *Neuroreport*, 12, 4093-4097.

Yago, E., Escera, C., Alho, K., Giard, M.H., & Serra-Grabulosa, J.M. (2003). Spatiotemporal dynamics of the auditory novelty-P3 event-related brain potential. *Cognitive Brain Research*, 16, 383-390.

Yamaguchi, S., Knight, R.T. (1991). Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *Journal of Neuroscience*, 11, 2039-2054.

Figure legends

Figure 1. Visual task performance in standard (STD), familiar novel (FN), and non-familiar novel (NFN) trials in dyslexic children (DD) and normal readers (NR). A) Hit rate (%). B) Response Time (in ms). Bars indicate the standard error of mean.

Figure 2. Distraction caused by the novel sounds. Distraction was calculated as the response time increase (in milliseconds) in both the familiar (FN) and non-familiar (NFN) novel trials in comparison to the standard trial response time, for the two groups separately (NR, normal readers; DD, dyslexic children).

Figure 3. ERP difference waves obtained by subtracting the ERPs elicited to the standard trials from those elicited to the familiar (FN) and non-familiar (NFN) novel trials in dyslexic children (DD; thick line) and normal readers (NR; thin line).

Figure 4. Scalp distribution of the novelty-P3 elicited to familiar (FN) and non-familiar (NFN) novel trials for dyslexic children (DD) and normal readers (NR).

Figure 5. Novelty-P3 amplitude in μV to familiar (FN) (squares) and non-familiar (NFN) novel trials (circles) in dyslexic children (DD) (black) and normal readers (NR) (grey) at the frontal electrodes (F3, Fz, F4).

Table 1. Individual subject information with non-verbal and general intelligence scores for developmental dyslexic children (DD) and normal readers (NR).

Subjects Id/age/sex	Laterality	WISC-R				
		Vocabulary ^{n.s}	Block design ^{n.s}	Digit span ^{n.s}	Verbal IQ ^{n.s}	Executive IQ ^{n.s}
DD						
S1/ 9/M	Right	7	16	8	107	151
S2/11/F	Left	5	15	6	88	114
S3/10/F	Right	13	10	7	116	121
S4/10/M	Right	18	12	9	145	134
S5/13/M	Right	13	11	11	124	103
S6/12/F†	Left	8	13	6	95	128
S7/15/M	Right	13	10	9	122	108
S8/11/M	Right	5	14	6	115	118
S9/14/M	Right	13	10	9	124	111
S10/10/M†	Right	5	7	6	89	117
S11/11/M†	Right	8	9	13	112	117
NR						
S1/8/M	Right	12	13	6	105	142
S2/13/F	Left	12	9	14	119	115
S3/8/M	Right	8	11	6	114	118
S4/9/M	Right	12	7	9	120	125
S5/8/M	Right	12	13	6	105	142
S6/12/M	Right	9	12	10	112	131
S7/14/F	Right	8	14	9	95	132
S8/12/F	Right	7	14	13	124	123
S9/8/M	Right	4	13	7	80	134
S10/11/M	Right	9	14	10	114	143

n.s = non significant.

Vocabulary $F_{(1,19)} = 0,10$, $p = 0,751$; Block design $F_{(1,19)} = 0,16$, $p = 0,689$; Digit Span $F_{(1,19)} = 0,52$, $p = 0,479$; Verbal IQ $F_{(1,19)} = 1,39$, $p = 0,253$; Executive IQ $F_{(1,19)} = 3,90$, $p = 0,063$

†, left medication 48 hours before the experimental session.

Table 2. Latency windows, peak latencies and mean amplitudes of early negativity and novelty-P3 elicited to familiar (FN) and non-familiar (NFN) novel sounds in developmental dyslexic (DD) children and normal readers (NR).

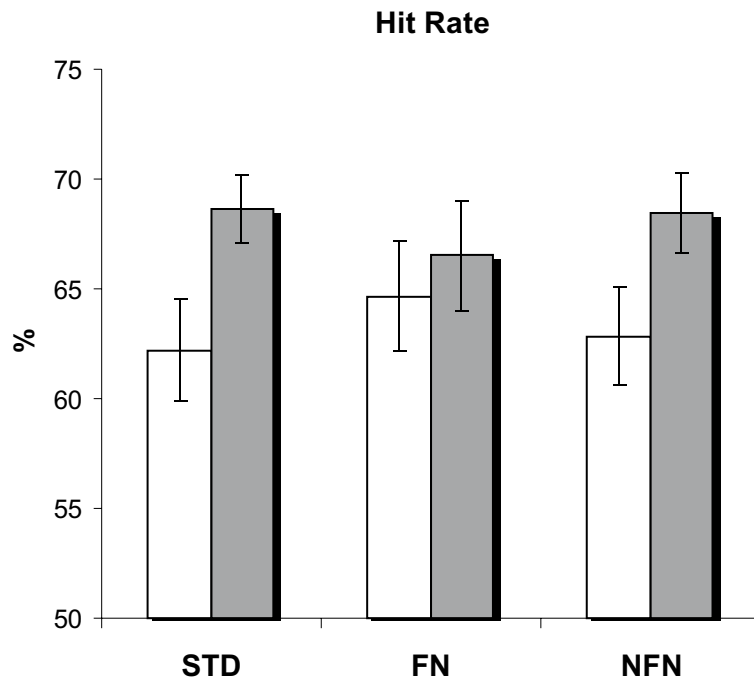
Early negativity measurements at Cz

	Latency window (ms)		Peak latency (ms)		Mean amplitude (μ V)	
	NR	DD	NR	DD	NR	DD
FN	120-160	160-200	152	173	1,27	-0,43
NFN	120-160	160-200	154	177	3,36	1,17

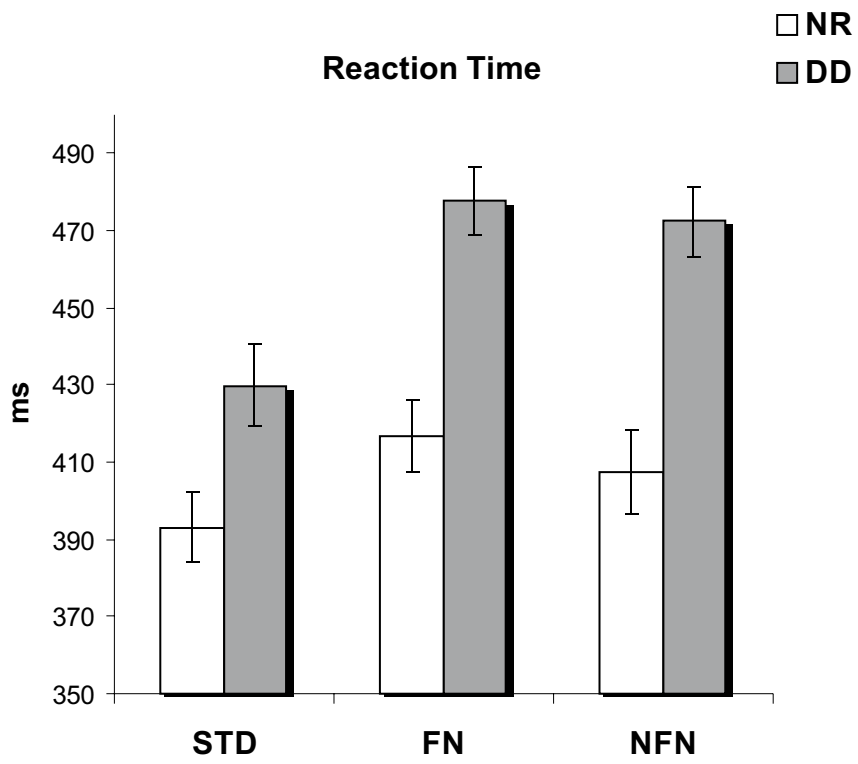
Novelty-P3 measurements at Fz

	Latency window (ms)		Peak latency (ms)		Mean amplitude (μ V)	
	NR	DD	NR	DD	NR	DD
FN	290-390	300-400	323	338	12,33	8,46
NFN	290-390	300-400	328	335	10,71	10,53

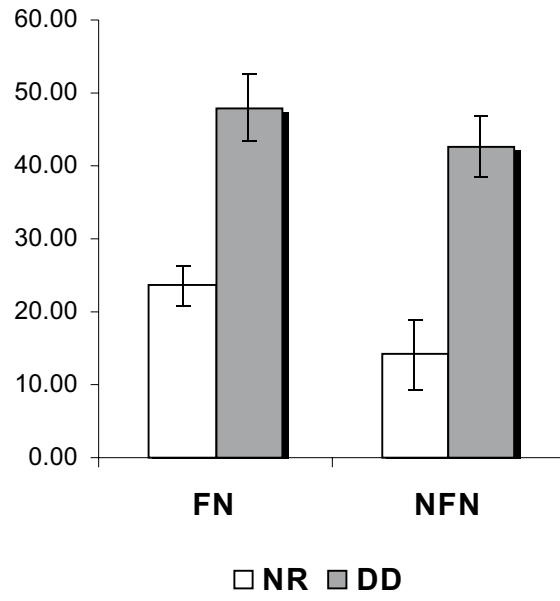
A

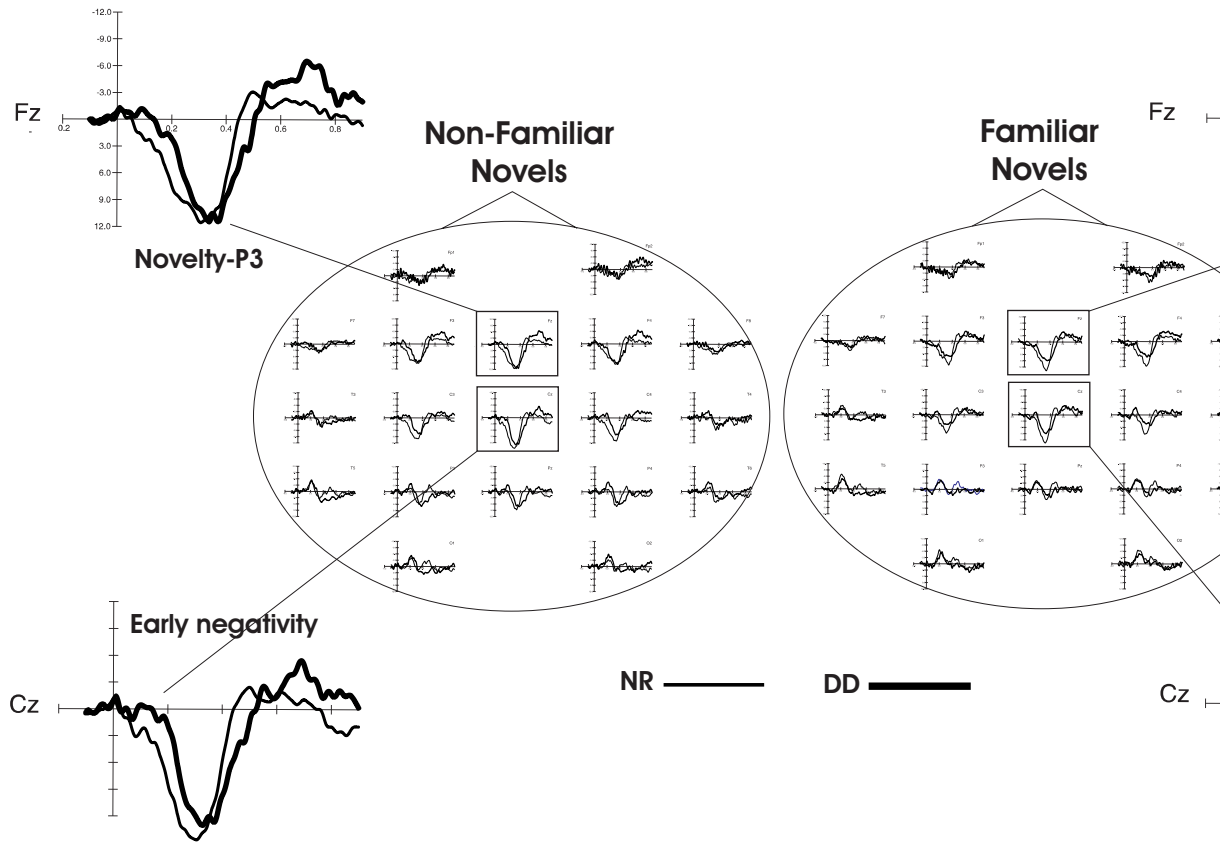


B



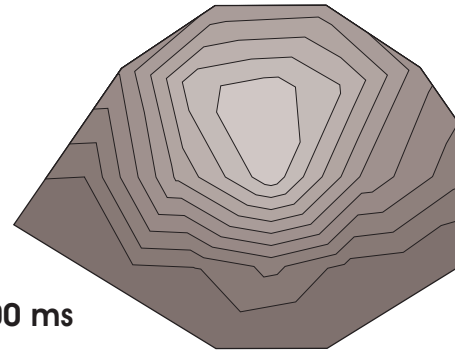
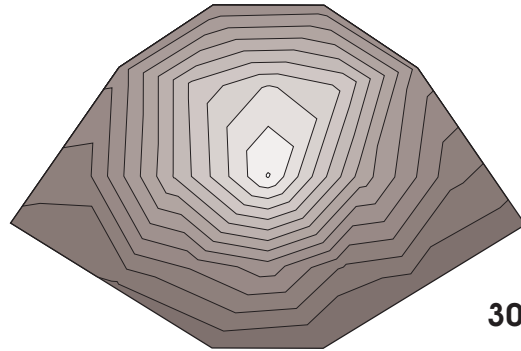
RT increase in novel trials



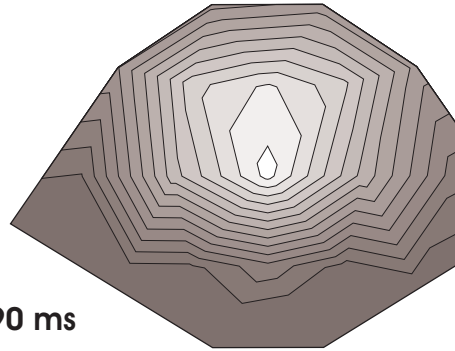
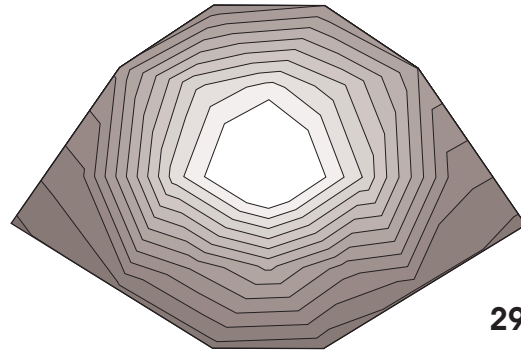


**Non-Familiar
Novels**

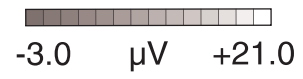
Familiar Novels



300- 400 ms



290- 390 ms



Novelty-P3 Amplitude

