Os traemos la segunda parte del informe realizado por el Prof. Andrej Kal (Alemania), los Prof. William G. Kronenberger y David B. Pisoni (EE.UU.) y el Prof. O'Donoghue (Reino Unido), sobre el proyecto conectoma y la influencia que tienen las conexiones neurológicas en el desarrollo adecuado de la audición cuando se tiene pérdida auditiva.

Factores neurocognitivos en la restauración de la **sordera temprana**: un modelo de conectoma (2ª parte)

Autores: Prof. Andrej Kal MD. del Instituto de Audioneurotecnología y Departamento de Otología, Clínica ORL, Universidad Mëdica Hannover de Hannover (Alemania) y la Escuela de Comportamiento y Ciencias del Cerebro de la Universidad de Texas en Dallas TX (EE.UU.); Prof. William G. Kronenberger PhD. y Prof. David B. Pisoni PhD. del Departamento de Psiquiatría, Laboratorio DeVault de Investigación Otológica, Departamento de Otorrinolaringología: Cirugía de Cabeza y Cuello de la Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana en Indianapolis IN (EE.UU.), y del Departamento de Psicología y Ciencias del Cerebro de la Universidad de Indiana en Indianapolis IN (Texas); Prof. Gerald M. O'Dnoghue FRCS. del Instituto Nacional de Investigación de la Salud, Unidad de Investigación Biomédica Auditiva de la Universidad Notthingham y Hospitals NHS Trust en Nottingham (Reino Unido); **Título del artículo: Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model (Factores nuerocognitivos en la restauración de la sordera temprana: un modelo de conectoma; Artículo publicado originalmente en: The Lancet Neurology, Volume 15 Nº 6 p610-621, May 2016;** **Copyright © 2016 Elsevier Ltd.** **Publicado online en Marzo 2016 http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00034-X**

Artículo traducido y reproducido con el permiso de Elsevier Ltd.

Variabilidad en los resultados clínicos después de la implantación coclear

La implantación coclear precoz compensa muchos déficits causados por la pérdida auditiva profunda en la infancia[4]. Los niños sordos que reciben un implante coclear de forma precoz y tienen una capacidad cognitiva normal muestran trayectorias similares en el aprendizaje del lenguaje que sus pares oyentes[5]. Uno de los sellos distintivos de los resultados del implante coclear, sin embargo, es la enorme variabilidad referida en las funciones auditiva, del habla y lenguaje después de la implantación[5,27,44-46]. La pérdida auditiva tiene efectos neurológicos y neurocognitivos en cascada; ya que ninguna parte del cerebro trabaja aisladamente, la pérdida de un sistema sensorial como la audición también afecta a otras funciones, incluyendo tareas neurocognitivas de primer orden superior[47]. Además de hacer contribuciones importantes a la variabilidad de resultados (Tabla 1), los

	Causa o mecanismo	Efecto en el sistema auditivo
Efecto periférico		
Périda de células ciliadas	Genético o ambiental; ruido ambiental, potencialmente excitotóxico para las fibras nerviosas auditivas	Pérdida de la transducción de entradas acústicas; incapaz de combinar audición acústica y eléctrica
Pérdida de células de soporte	Genético o ambiental	Menos células supervivientes del ganglio espiral; monor potencial para la terapia de regeneración
Población mermada de células de ganglio espiral	Depende de la edad de inicio(inicio más temprano, mayor efecto); pérdida de factores tróficos de las células de soporte; pérdida de factores tróficos de las células ciliadas; neurotoxicidad por sobreestimulación	Cuan más alto el umbral, más pobre la separación del canal, más pequeño el rango dinámico
Patrón de degeneración (regiones cocleares muertas)	Genético	Regiones cocleares sin sensibilidad
Cambios en sinapsis y neuronas (sinaptopatía y neuropatía)	Genético	A pesar de la presencia de células ciliadas, actividad neuronal evocada poco fiable; rendimiento auditivo degradado
Efecto central		
Degeneración neuronal y sináptica	Depende de la edad de inicio, duración, severidad de deaferentación	La pérdida auditiva temprana puede llevar a la pérdida de neuronas centrales y a cambios funcionales degenerativos y morfológicos en sinapsis
Reorganización plástica después de la pérdida auditiva	La plasticidad depende de la edad de inicio; el alcance depende de la severidad de la pérdida auditiva, rango de progresión y duraciñon de la pérdida sensorial	Los recursos neurales para regiones cocleares eléctricamente pueden ser superadas por aquellas regiones que sirven de audición residual; relacionado con el alcance de la reorganización
Reorganización intermodal	La plasticidad depende de la edad de inicio; severidad y duración de la pérdida auditiva; estrategia de adpatación sensorial	Los recursos neurales desviados a procesamiento somatosensorial o visual, afectando potencialmente al rendimiento tras la restauración auditiva
Audición biaural	Umbrales auditivos asimétricos entre los oídos	Habilidad de localización reducida, comprometiendo la audición en ambientes reducidos
Déficits centrales adicionales	Genético y ambiental	La restauración auditiva estará comprometida por dificultades cognitivas asociadas
Efecto neurocognitivo		
Función ejecutiva	Privación auditiva y retarsos en el lenguaje	Déficits de lenguaje, comprensión, aprendizaje y de conducta social
Procesamiento secuencial	Privación auditiva	Déficits en procesamiento de secuencia y planificación
Formación de concepto	Privación auditiva y retarsos en el lenguaje	Aprendizaje conceptual reducido, dificultades en resolver problemas
Procesamiento visual	Compensación de la ausencia de audición	Reditribución de la atención a la periferia; aprendizaje de secuencia reducido
Efecto relacionado con el dispositivo		
Tamaño y forma del electrodo	Diseño ingenieril del haz de electrodos	Algunos diseños facilitan más canales independientes, otros reducen el trauma coclear; el escaneo avanzado permite la personalización del haz de electrodos para la microanatomía coclear
Estrategia de codificaión del habla	Diseño ingenieril del procesador biofuncional	Más estimulación de canales independientes, índices más altos de estimulación, dirección actual, etc., para ensalzar la representación de las señales del habla
Interfaz electroneural	Haz de electrodos biofuncional	Factores neurotróficos liberados por el implante atraen a las neuronas primarias más cerca de los electrodos, reduciendo las corrientes de estimulación necesarias
Posición del dispositivo relativo a las neuronas	Selección del procedimiento de implantación y del haz de electrodos; diseño ingenieril del haz de electrodos	A posición más cerca de los electrodos a las neuronas, menor tejido fibroso al reducir la difusión de corriente y rebajar los requisitos de impedancia y energía del sistema
Daño tisular debido a la implantación	Trauma de la implantación; penetración en la rampa vestibular o daño a la membrana basilar y ligamento espiral	Conduce a una respuesta inflamatoria con la pérdida de neuronas, a veces por zonas, causando los llamados agujeros de la audición eléctrica
Además de estos factores, se sabe del papel fundamental que juegan los factores sociales en el desarrollo del lenguaje		

Tabla 1. Factores conocidos y supuestos que contribuyen a la variación interindividual entre los niños sordos.

factores que oscilan desde las características neuronales centrales (incluyendo efectos en el bulbo raquídeo, en el mesencéfalo y en los centros auditivos talamocorticales) a las experiencias sociales e interacción parental pueden tener efectos sustanciales tanto en los resultados proximales como en los cognitivos después de la implantación.

La plasticidad neuronal como correlativo de aprendizaje en sociedades moleculares cambia en neuronas y sinapsis y, como resultado, en adaptaciones del conectoma. El gran sistema de histocompatibilidad tiene una función en el desarrollo sináptico y la plasticidad[48,49]. Dada la alta variabilidad de este sistema, no es sorprendente que la capacidad de aprendizaje pueda diferir considerablemente entre individuos. El trabajo en animales muestra tanto la variabilidad y la constancia de las específicas conexiones corticocorticales y subcorticales bajo condiciones de privación auditiva (Figura 3)[15]. Al trazar conexiones anatómicas se muestra un complejo patrón de proyecciones de retroalimentación de otras áreas dentro del primario campo auditivo felino A1. En gatos con sordera congénita, algunas conexiones son más fuertes, algunas más débiles, y algunas conexiones no tienen equivalencia en animales oyentes (conexiones ectópicas)[15]. El subcomponente auditivo del conectoma en seres humanos (Figura 4) incorpora substrato de la memoria implícita

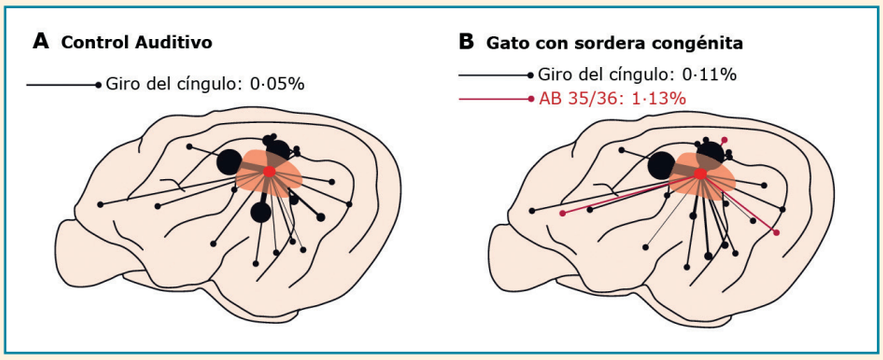

Figura 3. Componente auditivo del conectoma del cerebro en gatos.
Datos tomados de la ref. 15. Ilustración de las conexiones anatómicas corticales en gatos oyentes (A) y en gatos con sordera congénita (B). El punto rojo (campos auditivo primario) representa el área de colocación del colorante para teñir las conexiones. La fuerza de las conexiones (líneas negras) es proporcional al grosor de las líneas. Las líneas rojas muestran las conexiones ectópicas (no encontradas en los controles oyentes). Los porcentajes representan la proporción comparada con todas las conexiones del área determinada. AB = Áreas de Brodmann.

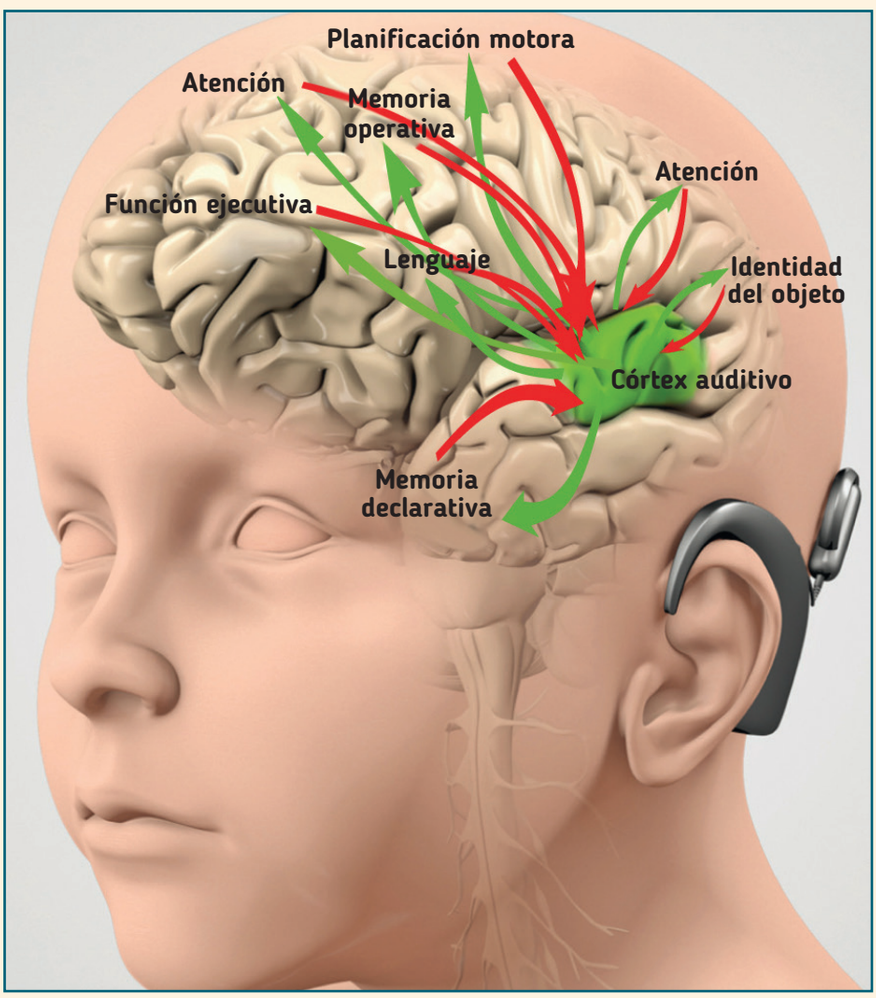

Figura 4. Componente auditivo del conectoma del cerebro humano.
Ilustración de las interacciones del córtex auditivo con las áreas de orden superior involucradas en las funciones cognitivas. Las localizaciones de las funciones en el cerebro son esquemáticas. Se muestran en verde las conexiones ascendentes, en rojo las descendentes. El grosos de las líneas no reflejan la fuerza de la conexión. Se muestran en el mismo lado del cerebro el procesador del habla y el córtex activo con fines ilustrativos.

(en conexión con los ganglios basales y el cerebelo) y contribuye a hacer explícita la memoria declarativa y la orientación espacial (en conexión con el córtex entorrinal y el hipocampo), la memoria del miedo (en conexión con la amígdala), y la atención[50,51]. La variabilidad en el desarrollo de estos circuitos neuronales en respuesta a la privación auditiva y su restauración probablemente afectará a los resultados neurocognitivos de orden superior y psicosociales después de la implantación coclear.

Los individuos con audición normal usan varias estrategias para oír – p. ej. la detección del tono[52] con ruido o la percepción de la inflexión[53] – para que múltiples señales acústicas pueden proporcionar la misma información. La pérdida sensorial y las prótesis auditivas podrían degradar las señales específicas que algunas personas necesitan, y estos individuos se esforzarán después de la implantación de un implante coclear en mayor medida de lo que lo harán personas que usan señales que están conservadas de manera fiable. Por ejemplo, el circuito del lenguaje incluye una ruta de procesamiento dorsal y ventral[54]; los individuos que activan preferentemente la ruta (no fonológica) ventral normalmente tienen un rendimiento pobre en la comprensión del habla después de la implantación coclear[55,56]. Las modernas técnicas de escaneo son un prometedor enfoque para la detección objetiva de las adaptaciones individuales[56,57].

El entorno social es otro factor clave para el desarrollo neurocognitivo[58]. La sensibilidad paterna y la estimulación cognitiva afecta los resultados del lenguaje en los niños con implante coclear tan fuertemente como lo hace la edad de implantación[59], y las características del entorno familiar influyen los resultados de las funciones ejecutivas después de la implantación[58]. Las interacciones

sociales proporcionan las tempranas experiencias del lenguaje, incluyendo vocabulario, comprensión verbal y razonamiento, y formación del concepto verbal. Estas experiencias, una por una, se convierten en los cimientos para las habilidades del lenguaje que apoyan más tarde el desarrollo de la percepción del habla – p. ej. al usar el contexto y el razonamiento, se facilita la percepción del habla. El desarrollo del lenguaje es una importante piedra angular para el desarrollo neurocognitivo derivado[60-62].

Existe interacción recíproca, dinámica, del lenguaje, experiencias sensoriales, y resultados neurocognitivos durante el desarrollo, cada uno apoyando a los otros para producir resultados funcionales holísticos y de comportamiento en personas con implante coclear. Por ejemplo, una mejor función sensorial del implante coclear está relacionada con unas habilidades de lenguaje más fuertes y robustas[63]; unas habilidades de lenguaje más fuertes predicen unos mejores resultados neurocognitivos; y el funcionamiento neurocognitivo actúa como apoyo del lenguaje[64,65]. La compleja interdependencia de los diferentes subsistemas del cerebro, con diferentes líneas de tiempo de desarrollo, da como resultado la sorprendente variabilidad interindividual en los resultados neurocognitivos después de la restauración neurosensorial.

Evaluación clínica de los resultados neurocognitivos

Para las personas sordas prelinguales (es decir, individuos que nacieron sordos o perdieron su audición antes de la adquisición del lenguaje hablado) que recibieron un implante coclear precozmente, al menos tres áreas relacionadas con el funcionamiento neurocognitivo están en riesgo por un desarrollo retrasado o atípico[9,64,66]: funcionamiento ejecutivo; procesamiento secuencial y aprendizaje de secuencias; y formación de conceptos. El desarrollo de estos dominios neurocognitivos depende muchísimo de la experiencia auditiva y las habilidades del lenguaje hablado, que sufren un retraso sustancial en algún momento en todas las personas con implante coclear como resultado de una sordera temprana[47]. Ejemplos de los tests más apropiados para la evaluación clínica de los dominios neurocognitivos están listados en la Tabla 2.

Función ejecutiva

La función ejecutiva se define como los procesos de control cognitivo y supervisión que son necesarios para emprender actividades dirigidas a objetivos planeados[67]. La función ejecutiva consiste en múltiples componentes – esto es, memoria operativa, atención controlada, autocontrol, organización, inhibición, flexibilidad ante los cambios, y dirección hacia la meta[68]. La memoria verbal operativa[69,70], la fluidez cognitiva controlada[67,71], las fuentes de atención de redistribución[21,72,73], y la inhibición-concentración están en riesgo por los retrasos en los individuos con sordera temprana a pesar de la implantación coclear[66,74,75]. La memoria verbal operativa se evalúa con métodos neurocgonitivos que requieren que los individuos tengan una secuencia de estímulos verbales familiares – p. ej. dígitos, letras o palabras – en la memoria inmediata mientras están inmersos simultáneamente en otra actividad cognitiva, tales como invertiendo el orden de los ítems de un test o completando un cálculo mental sencillo[76]. Los tests de inhibición-concentración requieren una combinación de atención controlada y gestión activa de las respuestas automáticas para responder correctamente al estímulo objetivo. La fluidez cognitiva controlada puede ser evaluada con tests neurocognitivos que requieran una rápida completitud de tareas múltiples de percepción visual o tareas simples de toma de decisiones bajo conciliaciones que necesiten atención sostenida, concentración y esfuerzo mental[67,71]. Estos dominios de función ejecutiva se pueden probar con métodos de comportamiento estándares; sin embargo, algunos necesitan de componentes de *software* o *hardware* (Tabla 2). Aunque los retrasos de procesamiento en estas tres áreas de función ejecutiva se pueden ver en muchas personas con implantes cocleares[66,74,75], también están presentes considerables diferencias individuales en niños que reciben un implante precozmente (Figura 5); por lo tanto, está justificado un enfoque individualizado para la evaluación de estas áreas en riesgo de función ejecutiva.

> **“La sensibilidad paterna y la estimulación cognitiva afecta los resultados del lenguaje en los niños con implante coclear tan fuertemente como lo hace la edad de implantación”**

	Explicación	Rango de edad			Evaluación	
		Preescolar (3–5 años)	Edad escolar y adolescencia	Adulto (< 18 años)	Por debajo de la media	Problemático
Inteligencia fluida (CI no verbal)	Razonamiento y resolución novedosa de problemas que no se basa en el lenguaje o acopio de conocimiento	Subtest DAS-II de similitudes fotográficas	Subtest WISC-V de razonamiento matriz	Subtest WAIS-V de razonamiento matriz	T <40; escalado <7	T <30; escalado <4
Función ejecutiva (memoria operativa verbal y a corto plazo)	Retener una secuencia de estímulos verbales en la memoria mientras desempeña otra actividad cognitiva; memoria inmediata para estímulos basados en el lenguaje	Test Leiter-R de memoria progresiva (usa estímulos pictóricos que son codificados por el niño fácilmente)	Subtest WISC-V de secuenciación de retención de dígitos y letra-número	Subtest WAIS-V de secuenciación de retención de dígitos y letra-número	Escalado <7	Escalado <4
Función ejecutiva (inhibición-concentración)	Retraso con esfuerzo de la acción en el servicio de evaluación y respondiendo apropiadamente a estímulos	Conners K-CPT-2	TOVA	TOVA	T >60; estandarizado <85	T >70; estandarizado <70
Función ejecutiva (fluidez cognitiva controlada)	Habilidad de concentración eficiente y sostenida bajo presión del tiempo - p. ej., tachar todas las fotos de animales de un conjunto complejo dentro de un tiempo límite	Subtest Leiter-R de atención sostenida	Subtest WISC-V de codificación	Subtest WAIS-IV de codificación	Escalado <7	Escalado <4
Formación de concepto visual basado en categorías	Categorización de ideas y estímulos basada en caracetrísticas funcionales o sensoriales	Subtest WJ-IV de formación de concepto	Subtest W-IV de formación de concepto	Subtest W-IV de formación de concepto	Estandarizado <85	Estandarizado <70
Formación de concepto del lenguaje hablado	Comprensión de ideas lingüísticas	Subtest DAS-II de comprensión verbal	Subtest NEPSY-II de comprensión de instrucciones	Subtest WJ-IV de entendimiento de direcciones	T <40 escalado estandarizado <85	T <30 escalado <4 estandarizado <70
Función ejecutiva listado de verificación del comportamiento	Preguntas (a cuidadores o pacientes) con respuestas usando escalas cuantitativas	LEAF (versión de preescolar)	LEAF	LEAF (versión de autoinforme de adultos)	Resultado <4	Resultado <9

Tabla 2. Repertorio de pruebas sugerido para el diagnóstico de déficits cognitivos en niños con pérdida auditiva congénita e implante coclear antes y después de la implantación.

Los resultados de la T son resultados normalizados con una media de 50 (DE 10); los resultados escalados son resultados normalizados con una media de 10 (DE 3); los resultados estandarizados son resultados normalizados con una media de 100 (DE 15). Conners K-CPT-2 = el Test de Rendimiento Contínuo para Niños de Conners, 2a ed. DAS-II = Escalas Diferenciales de Habilidad, 2a ed. LEAF = Escala de Aprendizaje Ejecutivo y Función de Atención. Leiter-R = Escala Manipulativa Internacional de Leiter. NEPSY-II = evolución del desarrollo NEuroPSIcológico, 2a ed. TOVA = Test de las Variables de Atención. WAIS-IV = Escala de Inteligencia de Weshsler para Adultos, 4a ed. WISC-V = Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, 5a ed. WJ-IV = Woodcock-Johnson IV.

Procesamiento secuencial

La privación auditiva temprana puede afectar a las habilidades de procesamiento secuencial a varios niveles[9,77]. Por lo tanto, podría estar justificada una evaluación clínica del procesamiento secuencial y el aprendizaje en secuencia para las personas con implante coclear. Aunque ningún test de uso común mide solo el procesamiento secuencial, de manera aislada de otras áreas de función neurocognitiva, el procesamiento secuencial es un componente central de diversos dominios neurocognitivos que pueden ser evaluados sistemáticamente con los tests existentes. Por ejemplo, tests para la memoria operativa (p. ej. retención de dígitos o letras) que evalúan el procesamiento secuencial y la memoria de estímulos lingüísticos mostraron retrasos del desarrollo en muchas personas con implante coclear[74,75,78]. Sin embargo, el pobre rendimiento en los tests de retención de memoria verbal pueden reflejar o bien déficits de procesamiento del lenguaje o de procesamiento secuencial (o ambos). Por otro lado, el procesamiento secuencial espacial, de diseño o táctil y las tareas de aprendizaje no están restringidos por el lenguaje y permiten la evaluación de más déficits de procesamientos secuencial y memoria no-verbal de dominio general. En una tarea de retención espacial, por ejemplo, los individuos deben reproducir una serie de localizaciones espaciales secuenciales mostradas por el examinador o por el ordenador[79]. Las tareas de procesamiento de secuencias que no implican a la memoria incluyen tests secuenciales de razonamiento matriz, para los cuales los individuos seleccionan, una opción de respuesta que completa una secuencia de diversos pasos previos[80], y tests de secuencia de motor tales como el repiquetear

con las puntas de los dedos[10]. Aunque se han reseñado retrasos y trastornos en el procesamiento secuencial en algunas personas con implante coclear en tests de memoria espacial y de repiqueteo de las puntas de los dedos[9,81], esto no es siempre el caso, particularmente con los tests de memoria espacial[74,75,78]. Como sucede con la función ejecutiva, grandes diferencias individuales en las habilidades de procesamiento secuencial dentro de la población con implante coclear necesitan de un enfoque individualizado centrado en el paciente para su evaluación.

Formación de conceptos

La formación de conceptos implica la categorización y diferenciación de los estímulos basados en características sensoriales o funcionales. Los niños sordos en general[82], y aquellos con implante coclear en particular[83], corren un alto riesgo de sufrir retrasos en la formación de conceptos (Figura 5) que están afectados, en parte, por los déficits del lenguaje y memoria operativa. Los tests de formación de conceptos que necesitan sólo razonamiento no verbal de las analogías sencillas de un solo paso[80] normalmente no muestran retrasos en personas con implante coclear[83], pero los test de formación de concepto que requieren que los individuos mantengan y procesen diversas características de los estímulos de forma simultánea – p.ej., el subtest de formación de concepto de los Test Woodcock-Johnson de Habilidades Cognitivas – muestran sustanciales retrasos en personas con implante coclear[83]. Los déficits en la formación de conceptos y relaciones abstractas podrían causar problemas adicionales en la comprensión del lenguaje, que requiere entendimiento conceptual de ideas y relaciones más complejas. La habilidad para integrar y combinar unidades lingüísticas más pequeñas para producir unidades mayores con más significado puede ser difícil para personas con implante coclear por el flujo aumentado de información y la cantidad de formación de conceptos que conlleva; las tareas lingüísticas tales como seguir direcciones, responder a preguntas, y comprender lenguaje hablado o impreso necesitan de este nivel de integración y conexión. Las influencias derivadas de la formación de conceptos en la comprensión del lenguaje pueden ser evaluadas por test de entendimiento de direcciones y comprensión del lenguaje hablado (Tabla 2).

Listas de verificación del comportamiento

Además de la evaluación con tests neurocognitivos de rendimiento clínico, también es importante la evaluación sistemática de la función neurocognitiva del comportamiento diario en el mundo real. Una técnica comúnmente usada es la lista de verificación del comportamiento, que consiste en una serie de preguntas que son puntua-

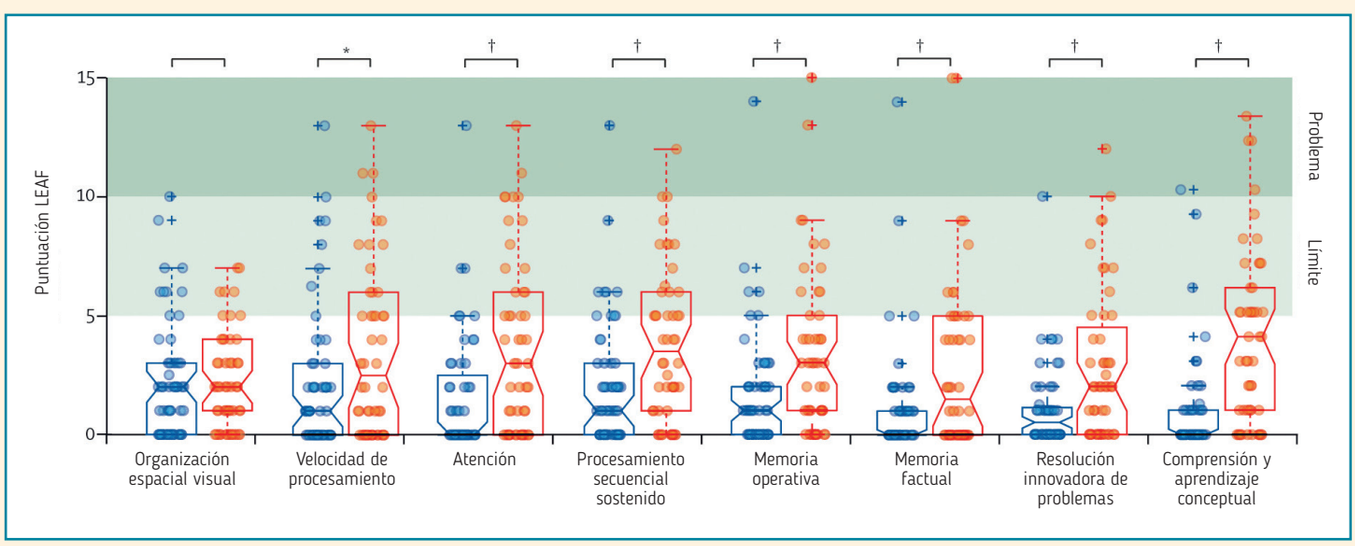

Figura 5. Diagrama de hallazgos del cuestionario LEAF en niños con implante coclear precoz y sus pares de control.

Datos tomados de la referencia 47. Se muestran en rojo los niños con implante coclear y sus pares en edad con audición normal en azul. Los puntos de datos individuales son representados como círculos; las líneas verticales de puntos muestran el rango de los datos (no se incluyen los valores atípicos más allá del 99,3% de población total); la caja representa el IQR; la línea de intersección horizontal significa la media; losvalores atípicos estadísticos están en marcados por una cruz. Las puntuaciones LEAF son puntuaciones brutas basadas en la suma de los ítemssegún la clasificación de los padres. Las puntuaciones van de 0 a 15 y se trata de criterios referenciados, con 0-4 no denotando un problema significativo, 5-9 denotando un problema leve o al límite, y >10 denotando un problema en el área evaluada por la subescala LEAF. LEAF = Escala de Aprendizaje Ejecutivo y Función de Atención. *Diferencia entre niños con implante coclear y los pares de control, p <0,05. †Diferencia entre niños con implante coclear y los pares de control, p <0,001.

> **“La terapia génica y la ingeniería de tejidos podrían mejorar considerablemente la fidelidad de la restauración sensorial”**

das por una escala cuantitativa, ya sea por la persona con implante coclear o por el cuidador. Tanto el Inventario de Calificación del Comportamiento de la Función Ejecutiva (BRIEF) como la Escala de Aprendizaje Ejecutivo y Función de Atención (LEAF) se han usado para evaluar las habilidades en función ejecutiva, procesamiento secuencial y formación de conceptos en personas con implante coclear[47]. Las puntuaciones en las subescalas de estas listas de verificación de clasificación proporcionan más información diagnóstica convergente sobre las habilidades neurocognitivas en el funcionamiento diario sin poner mucha carga en el evaluador. Una investigación con BRIEF y LEAF con una muestra de niños que recibieron un implante coclear precozmente mostró que el riesgo de problemas con la función ejecutiva en el comportamiento diario era tres o cuatro veces mayor comparado con sus pares con audición normal (Figura 5)[47]. Este resultado no se relacionó con la edad de implantación, ya que el 80% de los niños fueron implantados antes de los cuatro años de edad[47].

Otros dominios del funcionamiento neurocognitivo

Las puntuaciones en áreas neurocognitivas en riesgo deberían interpretarse en el contexto más amplio de otros dominios del funcionamiento neurocognitivo. Las medidas de la inteligencia (fluida) no verbal y las habilidades lingüísticas, por ejemplo, pueden proporcionar una explicación y un mejor entendimiento de otras áreas del funcionamiento neurocognitivo para los individuos con implante coclear, a pesar de que, como grupo, las personas con implante coclear no corren el riesgo de puntuar más bajo en la inteligencia fluida[66].

Intervenciones clínicas para mejorar los resultados neurocognitivos

El rápido crecimiento de investigación sobre evaluación neurocognitiva de personas con implante coclear no ha sido acompañado por un crecimiento paralelo de las opciones de intervención neurocognitiva basadas en las evidencias. Tal progreso será importante para abordar las potenciales secuelas neurocognitivas de la pérdida auditiva. Ya se han hecho prometedores avances hacia intervenciones neurocognitivas para personas con implante coclear en dos áreas. La primera, se han diseñado intervenciones en la función ejecutiva para niños con audición normal que se puede aplicar a los individuos con implante coclear. Segunda, como suma a las intervenciones convencionales de habla-lenguaje para personas con implante coclear se puede incorporar estrategias específicas de procesamiento para mejorar el desarrollo neurocognitivo.

Intervenciones de la función ejecutiva

En individuos con audición normal, la evidencia emergente proveniente de ensayos clínicos aleatorios indica que algunas intervenciones pueden mejorar la función ejecutiva[68,84]. Enfoques que se han mostrado como prometedores para mejorar las funciones ejecutivas en personas con audición normal, incluyen programas de entrenamiento de la memoria operativa por ordenador[85,86], programas con una actividad que requiera disciplina (p.ej. el entrenamiento en artes marciales)[87], cursos con base en la escuela que enseñan habilidades de la función ejecutiva[88], y métodos con base en los padres o en la familia que enseñan y fomentan las habilidades de función ejecutiva[89].

Ejemplos específicos de programas de entrenamiento de la función ejecutiva por ordenador incluyen el *Entrenamiento Cogme* para la Memoria Operativa (CWMT)[62,85] y el *Entrenamiento N-back* para la Memoria Operativa (NBWMT)[86]. Estos dos programas presentan a los individuos ejercicios por ordenador parecidos a un videojuego, en el cual se tiene que memorizar los ítems y la dificultad se incrementa a medida que mejora el rendimiento. En estudios de CWMT y NBWMT, incluyendo un estudio de personas con implante coclear[90], se han visto mejoras en tareas entrenadas y tareas parecidas de memoria (transferencia cercana), pero han sido menos consistentes los resultados de transferencia lejana mostrando cambios en los comportamientos de la función ejecutiva en la vida diaria[91].

Otras estrategias para el entrenamiento de la función ejecutiva que se han mostrado prometedores en personas con audición normal incluyen cursos de entrenamiento en las escuelas – p. ej. *Herramientas de la Mente*[88], *Promoción de Estrategias Alternativas de Pensamiento*[92], el *Proyecto de Preparación de la Escuela Chicago*[93,94], y el *Proyecto de los Treinta Millones de Palabras*[95]. Estas intervenciones proporcionan experiencias de aprendizaje a los niños enseñando y fomentando directamente la función ejecutiva y otras habilidades de comportamiento adaptables y creando un ambiente positivo de aprendizaje y familiar que enfatiza el desarrollo cognitivo.

Incorporando intervenciones neurocognitivas dentro de las terapias del habla-lenguaje

Dadas las fuertes asociaciones entre el lenguaje y la función ejecutiva (particularmente con la memoria operativa) en personas con implante coclear[64] y en individuos con audición normal[60,61], las intervenciones en el habla-lenguaje pueden mejorar los resultados neurocognitivos en personas con implante coclear. Tales métodos están bien verificados, son efectivos e importantes para la habilitación al dispositivo[96]. Además, las intervenciones en el habla-lenguaje incorporan con frecuencia la práctica con las habilidades de la función ejecutiva – p. ej. atención controlada (a elementos de la señal de voz o a componentes del lenguaje), inhibición (centrándose en un aspecto del sonido o lenguaje mientras se ignoran los estímulos competidores), y eficiencia cognitiva (procesamiento rápido y eficiente del lenguaje)[97]. Ejercicios de entrenamiento auditivo innovadores por ordenador[98] y entrenamiento de repetición sin palabras[99] (práctica activa con procesamiento e identificación de los estímulos auditivos con el objetivo de mejorar las habilidades de procesamiento auditivo o de lenguaje) también incluyen un componente significativo de función ejecutiva en la forma de procesos cognitivos de orden superior de atención controlada y regulación activa. En los pocos estudios que han investigado los cambios en la función ejecutiva en personas con implante coclear después de la terapia del habla-lenguaje, se ha informado de mayores mejoras en las habilidades de habla y lenguaje que en las de función ejecutiva[100].

Las primeras investigaciones sobre la efectividad de las intervenciones neurocognitivas en los individuos con implante coclear han mostrado efectos positivos en la transferencia cercana, pero es escasa la evidencia para la generalización y para los efectos de transferencia lejana o mejora a largo plazo[98,100]. Básicamente, un enfoque integrado que incorpore la función ejecutiva e intervenciones neurocognitivas derivado de muestras de personas con audición normal en terapias de habla-lenguaje ofrece la mejor promesa para mejorar los resultados de transferencia lejana y a largo plazo en personas con implante coclear.

Direcciones futuras

La pérdida sensorial es prevalente en la población humana y puede tener efectos profundos en el desarrollo, el ajuste y la calidad de vida. Las prótesis neurosensoriales ofrecen el potencial para mitigar los efectos de la pérdida sensorial, restaurando algunos componentes de la función sensorial. Sin embargo, la pérdida sensorial tiene efectos distales que se extienden mucho más allá del sistema sensorial y está relacionado con las funciones del cerebro, con marcados efectos sobre el funcionamiento neurológico central y neurocognitivo de orden superior.

La investigación y la experiencia clínica con implante coclear proporciona el apoyo para la aplicación de un modelo conectoma a la restauración neurosensorial después de la implantación coclear. Es importante enfatizar que las influencias derivadas sobre el desarrollo neural central y neurocognitivo surgen como resultado de la pérdida sensorial y no como resultado de la restauración sensorial dada por el implante coclear; de hecho, la restauración sensorial en un modelo conectoma ofrece el potencial para la mejora en los resultados. La investigación sobre el desarrollo del cerebro después de la sordera y de la implantación coclear puede servir como sistema modelo para entender los resultados de otros dominios de la restauración sensorial humana.

La terapia génica y la ingeniería de tejidos podrían mejorar considerablemente la fidelidad de la restauración sensorial, principalmente para las enfermedades en las que la causa subyacente sea monogenética y haya dado como resultado unos cambios degenerativos en el órgano sensorial – p. ej. sinaptopatías aisladas o mutaciones del canal de transducción[101-103]. Optimizando la infraestructura biológica del sistema auditivo implantado podría mejorar la capacidad para recibir y procesar información sensorial, permitiendo más estrategias de estimulación específicas para cada paciente, y en última instancia podría obviar la necesidad de una implantación coclear[104].

Una importante área para una futura investigación es el desarrollo de intervenciones innovadoras para los niños sordos congénitos que tienen poca mejora en la lengua hablada después de recibir un implante coclear. Actualmente, sólo se explica parcialmente la enorme variabilidad de resultados a través de características convencionales de demografía, dispositivo e historia auditiva. Un apremiante problema clínico crucial es cómo asistir a los niños sordos que no consiguen un funcionamiento adecuado del lenguaje hablado a pesar de una exitosa cirugía de implantación. Se ha sugerido que a los niños con implante coclear se les debería enseñar también la lengua de signos como un medio de proporcionar experiencia lingüística, en caso de que no se desarrolle el lenguaje hablado[105,106]. Sin embargo, se ha criticado esta propuesta ante la falta de evidencia suficiente en las investigaciones[107].

La aplicación de un modelo de conectoma sensorial para los efectos de la implantación coclear proporciona posibles explicaciones neurales y neurocognitivas sobre la variabilidad en los resultados del lenguaje hablado, yendo más allá del dispositivo y de las características audiológicas. La búsqueda de estas explicaciones basadas en el conectoma es una fructífera área para la investigación que podría llevar a las recomendaciones de intervención para beneficiar a aquellos que tienen resultados menos óptimos después de la implantación.

Estrategia de la investigación y criterios de selección

Buscamos en PubMed, ISI Web of Science, y Google Scholar los términos *"implante coclear", "implantación coclear", "neurocognitivo", "función ejecutiva", "memoria operativa",* y *"atención",* en informes publicados entre enero del 2011 y noviembre de 2015. También incluimos los informes referenciados en los artículos recuperados por la búsqueda inicial. Nuestra atención se centró principalmente en los estudios que concernían a niños que habían recibido un implante coclear precozmente (sin estar mezclados con muestras de personas con implante coclear y individuos con pérdida auditiva) y que abordaran los dominios de la función neurocognitiva – p. ej. función ejecutiva. Cuando era relevante, incluimos trabajos en otros grupos para compararlos.

Colaboradores

AK elaboró las secuelas neurobiológicas de la privación auditva. DBP y WGK consideraron conjuntamente los aspectos neurocognitivos de la sordera y los implantes cocleares. GMO se centró en las implicaciones clínicas de estos hallazgos.

Declaración de intereses

GMO y AK informan de apoyo no financiero de Cochlear Coporation, MED-EL y Advanced Bionics. DBP y WGK declaran no incompatibilidades.

Agradecimientos

El trabajo de AK fue respaldado por la Fundación Alemana de Ciencias (DFG Kr 3371/2-1 y Cluster of Excellence Hearing4all) y la Unión Europea (EU ACTION). El trabajo de WGK y DBP fue respaldado por el Instituto Nacional sobre Sordera y Otros Trastornos de Comunicación (R01 DC009581 y R01 DC000111).

Referencias

1. Vos T, Barber RM, Bell B, *et al,* the Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.
2. Wilson BS. Getting a decent (but sparse) signal to the brain for users of cochlear implants. *Hear Res* 2015;322:24–38.
3. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, *et al.* Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci* 2011; 278:1489–97.
4. Valentin NS, Hageman KN, Dai C, Della Santina CC, Fridman GY. Development of a multichannel vestibular prosthesis prototype by modification of a commercially available cochlear implant. IEEE *Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2013; 21:830–9.
5. Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, *et al.* Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA* 2010;303:498–506.
6. Kral A. Auditory critical periods: a review from system's perspective. *Neuroscience* 2013;247:117–33.
7. Hübener M, Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell* 2014;159:727–37.
8. Tallal P. Fast ForWord®: the birth of the neurocognitive training revolution. *Prog Brain Res* 2013;207:175–207.
9. Conway CM, Pisoni DB, Kronenberger WG. The importance of sound for cognitive sequencing abilities: the auditory scaffolding hypothesis. *Curr Dir Psychol Sci* 2009;18:275–9.
10. Conway CM, Karpicke J, Anaya EM, Henning SC, Kronenberger WG, Pisoni DB. Nonverbal cognition in deaf children following cochlear implantation: motor sequencing disturbances mediate language delays. *Dev Neuropsychol* 2011; 36: 237–54.
11. Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci* 2012;35:111–22.
12. Sporns O. Cerebral cartography and connectomics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140173.
13. Lomber SG, Meredith MA, Kral A. Cross-modal plasticity in specific auditory cortices underlies visual compensations in the deaf. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1421–27.
14. Merabet LB, Pascual-Leone A. Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:44–52.
15. Barone P, Lacassagne L, Kral A. Reorganization of the connectivity of cortical field DZ in congenitally deaf cat. *PLoS One* 2013;8: e60093.
16. Stein BE, Stanford TR, Rowland BA. Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 520–35.
17. Schneider DM, Nelson A, Mooney R. A synaptic and circuit basis for corollary discharge in the auditory cortex. *Nature* 2014;513:189–94.
18. Bergeson TR, Houston DM, Miyamoto RT. Effects of congenital hearing loss and cochlear implantation on audiovisual speech perception in infants and children. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28:157–65.
19. Buckley KA, Tobey EA. Cross-modal plasticity and speech perception in pre- and postlingually deaf cochlear implant users. *Ear Hear* 2011;32:2–15.
20. Barakat B, Seitz AR, Shams L. Visual rhythm perception improves through auditory but not visual training. *Curr Biol* 2015;25:R60–61.
21. Dye MW. Temporal entrainment of visual attention in children: effects of age and deafness. *Vision Res* 2014;105: 29–36.
22. Seyyedi M, Eddington DK, Nadol JB. Interaural comparison of spiral ganglion cell counts in profound deafness. *Hear Res* 2011;282:56–62.

23 Tillein J, Hartmann R, Kral A. Electric-acoustic interactions in the hearing cochlea: single fiber recordings. *Hear Res* 2015; 322:112–26.

24. Hartmann R, Kral A. Central responses to electrical stimulation. In: Zeng FG, Popper AN, Fay RR, eds. *Cochlear implants: audi-*

tory prostheses and electric hearing. New York: Springer, 2004: 213–85.

25. Shannon RV, Zeng FG, Kamath V, Wygonski J, Ekelid M. Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 1995;270:303–4.
26. Dorman MF, Giff ord RH, Spahr AJ, McKarns SA. The benefi ts of combining acoustic and electric stimulation for the recognition of speech, voice and melodies. *Audiol Neurootol* 2008;13:105–12.
27. Davidson LS, Geers AE, Blamey PJ, Tobey EA, Brenner CA. Factors contributing to speech perception scores in long-term pediatric cochlear implant users. *Ear Hear* 2011;32:19S–26S.
28. Hughes KC, Galvin KL. Measuring listening eff ort expended by adolescents and young adults with unilateral or bilateral cochlear implants or normal hearing. *Cochlear Implants Int* 2013;14: 121–9.
29. Pals C, Sarampalis A, Baskent D. Listening eff ort with cochlear implant simulations. *J Speech Lang Hear Res* 2013; 56:1075–84.
30. Winn MB, Edwards JR, Litovsky RY. The impact of auditory spectral resolution on listening effort revealed by pupil dilation. *Ear Hear* 2015;36:e153–65.
31. Whiteus C, Freitas C, Grutzendler J. Perturbed neural activity disrupts cerebral angiogenesis during a postnatal critical period. *Nature* 2014;505:407–11.
32. Tillein J, Heid S, Lang E, Hartmann R, Kral A. Development of brainstem-evoked responses in congenital auditory deprivation. *Neural Plast* 2012; 2012:182767.
33. Tong L, Strong MK, Kaur T, *et al.* Selective deletion of cochlear hair cells causes rapid age-dependent changes in spiral ganglion and cochlear nucleus neurons. *J Neurosci* 2015;35:7878–91.
34. McBride EG, Rubel EW, Wang Y. Afferent regulation of chicken auditory brainstem neurons: rapid changes in phosphorylation of elongation factor 2. *J Comp Neurol* 2013;521:1165–83.
35. Maurer D, Werker JF. Perceptual narrowing during infancy: a comparison of language and faces. *Dev Psychobiol* 2014;56:154–78.
36. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012;380:1180–92.
37. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387:167–78.
38. Werker J. Perceptual foundations of bilingual acquisition in infancy. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1251:50–61.
39. Chun S, Bayazitov IT, Blundon JA, Zakharenko SS. Thalamocortical long-term potentiation becomes gated after the early critical period in the auditory cortex. *J Neurosci* 2013;33:7345–57.
40. Blundon JA, Zakharenko SS. Presynaptic gating of postsynaptic synaptic plasticity: a plasticity fi lter in the adult auditory cortex. *Neuroscientist* 2013;19:465 78.
41. Kral A, O'Donoghue GM. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med* 2010; 363:1438–50.
42. Sharma A, Nash AA, Dorman M. Cortical development, plasticity and reorganization in children with cochlear implants. *Int J Lang Commun Disord* 2009; 42:272–9.
43. Yoshinaga-Itano C. Principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2014;19:143–75.
44. Tobey EA, Geers AE, Sundarrajan M, Shin S. Factors influencing speech production in elementary and high school-aged cochlear implant users. *Ear Hear* 2011;32: 27S–38S.
45. Geers AE, Strube MJ, Tobey EA, Pisoni DB, Moog JS. Epilogue: factors contributing to long-term outcomes of cochlear implantation in early childhood. *Ear Hear* 2011; 32:84S–92S.
46. Tobey EA, Thal D, Niparko JK, Eisenberg LS, Quittner AL, Wang NY, and the CDaCI Investigative Team. Influence of implantation age on school-age language performance in pediatric cochlear implant users. *Int J Audiol* 2013; 52:219–29.
47. Kronenberger WG, Beer J, Castellanos I, Pisoni DB, Miyamoto RT. Neurocognitive risk in children with cochlear implants. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 608–15.
48. Huh GS, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 2000;290: 2155–9.
49. Boulanger LM. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron* 2009;64:93–109.
50. Weinberger NM. The medial geniculate, not the amygdala, as the root of auditory fear conditioning. *Hear Res* 2011;274: 61–74.
51. Edeline JM. Beyond traditional approaches to understanding the functional role of neuromodulators in sensory cortices. *Front Behav Neurosci* 2012;6:45.
52. Schönfelder VH, Wichmann FA. Identification of stimulus cues in narrow-band tone-in-noise detection using sparse observer models. *J Acoust Soc Am* 2013; 134:447–63.
53. Schneider P, Sluming V, Roberts N, *et al.* Structural and functional asymmetry of lateral Heschl's gyrus reflects pitch perception preference. *Nat Neurosci* 2005;8: 1241–7.
54. Hickok G. Computational neuroanatomy of speech production. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:135–45.
55. Lazard DS, Lee HJ, Gaebler M, Kell CA, Truy E, Giraud AL. Phonological processing in post-lingual deafness and cochlear implant outcome. *Neuroimage* 2010;49: 3443–51.
56. Lazard DS, Innes-Brown H, Barone P. Adaptation of the communicative brain to post-lingual deafness: evidence from functional imaging. *Hear Res* 2014;307: 136 43.
57. Dewey RS, Hartley DE. Cortical cross-modal plasticity following deafness measured using functional near-infrared spectroscopy. *Hear Res* 2015;325:55–63.
58. Holt RF, Beer J, Kronenberger WG, Pisoni DB. Developmental effects of family environment on outcomes in pediatric cochlear implant recipients. Otol Neurotol 2013; 34: 388–95.
59. Quittner AL, Cruz I, Barker DH, Tobey E, Eisenberg LS, Niparko JK, and the Childhood Development after Cochlear Implantation Investigative Team. Effects of maternal sensitivity and cognitive and linguistic stimulation on cochlear implant users' language development over four years. *J Pediatr* 2013;162:343–48.e3.
60. Sipal RF, Bayhan P. Do deaf children delay in their executive functioning due to their delayed language abilities? *Psychology* 2011;2:737–42.
61. Fatzer ST, Roebers CM. Language and executive functions: the effect of articulatory suppression on executive functioning in children. *J Cogn Dev* 2012;13:454–72.
62. Holmes J, Butterfi eld S, Cormack F, *et al.* Improving working memory in children with low language abilities. *Front Psychol* 2015;6:519.
63. Davidson LS, Geers AE, Nicholas JG. The effects of audibility and novel word learning ability on vocabulary level in children with cochlear implants. *Cochlear Implants Int* 2014;15:211–21.
64. Figueras B, Edwards L, Langdon D. Executive function and language in deaf children. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2008;13: 362–77.
65. Kronenberger WG, Colson BG, Henning SC, Pisoni DB. Executive functioning and speech-language skills following long-term use of cochlear implants. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2014;19:456–70.
66. Kronenberger WG, Pisoni DB, Henning SC, Colson BG. Executive functioning skills in long-term users of cochlear implants: a case control study. *J Pediatr Psychol* 2013; 38: 902–14.

67. Barkley RA. *Executive functions: what they are, how they work, and why they evolved*. New York: Guilford Press, 2012.
68. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64:135-68.
69. Rudner M, Davidsson L, Ronnberg J. Effects of age on the temporal organization of working memory in deaf signers. Neuropsychol *Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2010;17:360-83.
70. Nittrouer S, Caldwell-Tarr A, Lowenstein JH. Working memory in children with cochlear implants: problems are in storage, not processing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1886-98.
71. McAuley T, White DA. A latent variables examination of processing speed, response inhibition, and working memory during typical development. *J Exp Child Psychol* 2011;108:453-68.
72. Buckley D, Codina C, Bhardwaj P, Pascalis O. Action video game players and deaf observers have larger Goldmann visual fields. Vision Res 2010;50:548-56.
73. Bottari D, Heimler B, Caclin A, Dalmolin A, Giard MH, Pavani F. Visual change detection recruits auditory cortices in early deafness. Neuroimage 2014;94:172-84.
74. Wass M, Ibertsson T, Lyxell B, *et al.* Cognitive and linguistic skills in Swedish children with cochlear implants: measures of accuracy and latency as indicators of development. *Scand J Psychol* 2008;49: 559-76.
75. Lyxell B, Sahlén B, Wass M, *et al.* Cognitive development in children with cochlear implants: relations to reading and communication. *Int J Audiol* 2008;47 (suppl 2):S47-52.
76. Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway AR. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen* 1999;128:309-31.
77. Conway CM, Pisoni DB, Anaya EM, Karpicke J, Henning SC. Implicit sequence learning in deaf children with cochlear implants. *Dev Sci* 2011;14:69-82.
78. Ortmann M, Knief A, Deuster D, *et al.* Neural correlates of speech processing in prelingually deafened children and adolescents with cochlear implants. *PLoS One* 2013;8:e67696.
79. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children: fourth edn (WISC-IV). San Antonio: The Psychological Corporation, 2003.
80. Hammill DD, Pearson NA, Wiederholt JL. *Comprehensive test of nonverbal intelligence.* Austin: Pro-Ed, 2009.
81. Ulanet PG, Carson CM, Mellon NK, Niparko JK, Ouellette M. Correlation of neurocognitive processing subtypes with language performance in young children with cochlear implants. *Cochlear Implants Int* 2014;15:230-40.
82. Marschark M, Everhart VS. Problem-solving by deaf and hearing students: twenty questions. *Deafness Educ Int* 1999;1: 65-82.
83. Castellanos I, Kronenberger WG, Beer J, *et al.* Concept formation skills in long term cochlear implant users. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2015;20:27-40.
84. Diamond A. Activities and programs that improve children's executive functions. *Curr Dir Psychol Sci* 2012; 21: 335-41.
85. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci* 2010;14: 317-24.
86. Jaeggi SM, Buschkuehl M, Jonides J, Shah P. Short- and long-term benefits of cognitive training. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:10081-86.
87. Lakes KD, Hoyt WT. Promoting self-regulation through school-based martial arts training. *J Appl Dev Psychol* 2004;25: 283-302.
88. Blair C, Raver CC. Closing the achievement gap through modification of neurocognitive and neuroendocrine function: results from a cluster randomized controlled trial of an innovative approach to the education of children in kindergarten. *PLoS One* 2014; 9: e112393.
89. Verkerk G, Jeukens-Visser M, Houtzager B, *et al.* The infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants; outcome on executive functioning, behaviour and cognition at preschool age. *Early Hum Dev* 2012;88: 699-705.
90. Kronenberger WG, Pisoni DB, Henning SC, Colson BG, Hazzard LM. Working memory training for children with cochlear implants: a pilot study. *J Speech Lang Hear Res* 2011;54:1182-96.
91. Melby-Lervåg M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol* 2013;49:270-91.
92. Riggs NR, Greenberg MT, Kusché CA, Pentz MA. The meditational role of neurocognition in the behavioral outcomes of a social-emotional prevention program in elementary school students: effects of the PATHS Curriculum. *Prev Sci* 2006;7: 91-102.
93. Raver CC, Jones SM, Li-Grining C, Zhai F, Metzger MW, Solomon B. Targeting children's behavior problems in preschool classrooms: a cluster-randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2009;77: 302-16.
94. Raver CC, Jones SM, Li-Grining C, Zhai F, Bub K, Pressler E. CSRP's impact on low-income preschoolers' preacademic skills: self-regulation as a mediating mechanism. *Child Dev* 2011;82:362-78.
95. Suskind D. *Thirty million words: building a child's brain*. New York: Penguin Random House, 2015.
96. Eisenberg LS. *Clinical management of children with cochlear implants*. San Diego: Plural Publishing, 2009.
97. McConkey Robbins A. Rehabilitation after cochlear implantations. In: Niparko JK, ed. *Cochlear implants: principles and practices.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2009: 269-312.
98. Henshaw H, Ferguson MA. Efficacy of individual computer-based auditory training for people with hearing loss: a systematic review of the evidence. *PLoS One* 2013; 8: e62836.
99. Gierut JA, Morrisette ML, Ziemer SM. Nonwords and generalization in children with phonological disorders. *Am J Speech Lang Pathol* 2010;19:167-77.
100. Henshaw H, Ferguson MA. Working memory training for adult hearing aid users: study protocol for a double-blind randomized active controlled trial. *Trials* 2013; 14:417.
101. Conley SM, Naash MI. Gene therapy for PRPH2-associated ocular disease: challenges and prospects. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4: a017376.
102. Géléoc GS, Holt JR. Sound strategies for hearing restoration. *Science* 2014;344: 1241062.
103. Askew C, Rochat C, Pan B, *et al.* Tmc gene therapy restores auditory function in deaf mice. *Sci Transl Med* 2015;7:295ra108.
104. Pfingst BE, Zhou N, Colesa DJ, *et al.* Importance of cochlear health for implant function. *Hear Res* 2015;322:77-88.
105. Campbell R, MacSweeney M, Woll B. Cochlear implantation (CI) for prelingual deafness: the relevance of studies of brain organization and the role of first language acquisition in considering outcome success. *Front Hum Neurosci* 2014;8:834.
106. Mellon NK, Niparko JK, Rathmann C, *et al.* Should all deaf children learn sign language? *Pediatrics* 2015;136:170-76.
107. American Academy of Pediatrics. Comments on "Should all deaf children learn sign language?". Oct 22, 2015. http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/06/09/peds.2014-1632. comments# (accessed Feb 16, 2016).