

6- DISCUSIÓN:

6.1- ¿QUÉ ENTENDEMOS POR ACTIVACIÓN ENCEFÁLICA?:

Desde el punto de vista de la neuroimagen, el término activación del encéfalo se refiere a los cambios bioquímicos y biofísicos, rápidos y concomitantes de las neuronas, que son las unidades funcionales fundamentales del encéfalo asociadas con su actividad. Las redes neuronales controlan la transmisión, la génesis y la integración de la información de todos los procesos encefálicos. La modulación neuronal de la actividad encefálica es un proceso continuo, que se realiza mediante la producción de señales eléctricas conocidas como potenciales de acción. La producción de los potenciales de acción requiere energía y la actividad eléctrica del encéfalo exige una nutrición continua de las neuronas. El encéfalo obtiene la energía casi exclusivamente del metabolismo de la glucosa, pues es incapaz de almacenar energía. Las neuronas obtienen glucosa, oxígeno, vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos del lecho capilar. Por tanto, el aumento regional de la actividad encefálica se asocia con un aumento local de la perfusión y del metabolismo (Friberg L. et al., 1985; Roland PE. et al., 1985).

En 1890, Roy y Sherrington (Roy C. et al., 1890) observaron una estrecha relación entre el metabolismo neuronal y el flujo sanguíneo de los perros. Esta relación se ha comprobado recientemente con imágenes ópticas de alta resolución (Frostig RD. et al., 1990), estudios del flujo sanguíneo mediante tomografía de emisión de positrones del oxígeno (PET-O¹⁵) (Fox PT. et al., 1984; Mazziotta JC. et al., 1985) y estudios de RMf (Kwong KK. et al., 1992; Ogawa S. et al., 1993).

6.2- ORIGEN DEL ESTUDIO DEL CÓRTEX AUDITIVO:

El interés por el estudio de la corteza auditiva es antiguo. Así, en 1937 se mapeó el cortex auditivo en gatos grabando las respuestas eléctricas que se producían a estímulos acústicos, (Kornmüller AE., 1937) y en 1968 se grabaron las respuestas eléctricas humanas a estímulos auditivos en el lóbulo temporal (Braak E., 1968).

Posteriormente se obtuvieron respuestas directamente de la corteza auditiva primaria dentro del TTG (HESCHL'S GYRUS), del lóbulo temporal posterosuperior y regiones operculares frontoparietales (Celesia GG., 1976). Estas áreas laterales de la corteza juegan un papel importante en el procesamiento asociativo de la audición en animales y en humanos (Brugge JF., 1982; Creutzfeldt O. et al., 1987).

6.3- ESTUDIOS INICIALES DEL CÓRTEX AUDITIVO MEDIANTE RMf:

Se han realizado estudios de Resonancia Magnética funcional con estímulos visuales, motores y del lenguaje mostrando la activación del área neuronal correspondiente (Wold SD. et al., 1989; Bandettini P.A., 1992; Rao S.M, 1993).

En la bibliografía revisada aparecen algunos trabajos que estudian la activación del córtex auditivo (Gyrus temporal superior) mediante Resonancia Magnética funcional:

Millen y cols. estudiaron la actividad neuronal cerebral que se produjo en el Gyrus temporal superior (GTS) durante la lectura del texto y la estimulación con tonos puros de 8 voluntarios (3 hombres y 5 mujeres) con audición normal (entre 19 y 50 años de edad). En 7 de ellos la lectura y los tonos puros provocó la activación del GTS izquierdo (los 7 eran diestros). En uno de ellos se produjo una mayor activación a nivel del GTS derecho (era el voluntario zurdo). No se encontraron diferencias significativas en el número de vóxeles activados si se estimulaba al sujeto con la lectura de un texto en el

idioma propio o en otro distinto, o incluso si se hacía con sílabas que no tenían un significado. Todas las formas de lectura activaban más el hemisferio izquierdo.

La intensidad del estímulo (20 ó 50 dB SL), tanto en la estimulación con tonos puros como con la lectura del texto, no produjo diferencia significativa en la estimulación del cortex auditivo (Millen S.J. et al., 1995).

La presentación del estímulo por el oído derecho o izquierdo no produjo diferencias significativas en la estimulación del córtex auditivo, lo que no concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Así, en nuestro estudio, al estimular por un oído se produce activación bilateral del córtex auditivo pero con tendencia a una mayor activación en el hemisferio contralateral. (pág: 103 y pág 105 de esta tesis) Los propios autores del estudio encuentran algunas limitaciones, como es el reducido número de la muestra, sólo 8 sujetos. (Millen S.J. et al., 1995)

Strainer y cols. (Strainer J.C. et al., 1997) estudiaron los efectos de la frecuencia tonal, la intensidad tonal, los tonos complejos y cómo se relacionaban con la activación del cortex auditivo. En el estudio participaron 10 voluntarios de edad comprendida entre 22 y 32 años, sin antecedentes otológicos y con una audición normal. En los 10 sujetos se activaron pixels después de la estimulación con tonos puros a 1 KHz y a 50 dB SPL, por el contrario, sólo 4 mostraron activación del TTG (Transverse temporal Gyrus) al activar con 20 dB SL. Se produjo un mayor número de pixels activados al estimular con 50 dB SL que con 20 dB SL, en discordancia con los resultados obtenidos por Millen y cols. (1995), los cuales no obtuvieron diferencia significativa en la activación del cortex auditivo, al estimular con diferente intensidad.

En el mismo estudio anterior de Strainer y cols. (Strainer J.C. et al., 1997) todos los estímulos se presentaron monoauralmente por el oído derecho y ello no produjo diferencias significativas en la estimulación del córtex auditivo derecho e izquierdo, lo que no concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que la estimulación de un oído tiende a producir una mayor activación cortical en el hemisferio contralateral, aunque se registre una activación cortical bilateral.

Tampoco se observaron diferencias significativas en el número de vóxeles activados en el TTG entre la estimulación con tonos discontinuos ("*Stepped tones*") y la estimulación con tonos simples ("*Single Tones*"), pero sí una diferencia significativa de mayor activación en el TTG al presentar a los sujetos la lectura de un texto ("*Text Listening*"). También se observó una mayor activación (no significativa) con "*Stepped tones*" que con "*Single tones*" en áreas adyacentes a la corteza auditiva primaria (correspondiente a las áreas de asociación auditiva) (Strainer J.C. et al., 1997).

Binder y cols. también observaron esa mayor activación a nivel del córtex auditivo al estimular a 5 sujetos normooyentes con simples palabras y texto, que si los estimulaba con tonos. Tampoco observaron diferencias significativas en la activación cortical del hemisferio derecho o izquierdo al estimular con texto a sujetos normooyentes (Binder JR. et al., 1994).

Algunos artículos muestran la activación del lóbulo temporal contralateral con la estimulación monoaural (Kushner M. et al., 1987).

Nishizawa y cols. (Nishizawa Y. et al., 1982) demostraron una activación del hemisferio izquierdo (dominante) en respuesta a la estimulación mediante el lenguaje y una activación del hemisferio derecho con estímulos no verbales.

Los hallazgos antes descritos muestran que la estimulación con la lectura de un texto ("*text reading*") provoca una mayor activación en áreas de asociación que los estímulos

no verbales y ésto puede atribuirse a los procesos cognitivos requeridos en el análisis del lenguaje (Zatorre R.J. et al., 1992; Lauter J.I. et al., 1985), lo que concuerda con los resultados obtenidos en las “pruebas piloto” de esta tesis (Figura 15, pág: 97).

En teoría, este hallazgo puede ser debido a la activación de áreas del cortex auditivo conocido como sistema semántico (Wise R. et al., 1991).

6.4- ELABORACIÓN DEL PARADIGMA:

En abril de 2002, en el Hospital Clínic de Barcelona se empezaron a realizar las primeras pruebas de resonancia magnética funcional auditiva, gracias al acuerdo entre el servicio de Otorrinolaringología, el CDI (Centro de Diagnóstico por la Imagen) y al respaldo de la empresa Amplifón Ibèrica S.L. Durante los 6 primeros meses se determinó el paradigma de estimulación auditiva. Para ello se probaron diferentes secuencias de RMf y tipos de estímulos auditivos en un estudio piloto sobre 15 sujetos diferentes. En las primeras pruebas se emplearon estímulos auditivos aplicados mediante un audiómetro analógico y secuencias de RMf estándar sin encontrarse una respuesta reproducible de actividad a nivel cortical. También se emplearon estímulos auditivos mediante la presentación de un texto leído al sujeto, obteniéndose en este último caso una activación del área auditiva, tanto primaria como de áreas de asociación, por lo que se desestimó este tipo de estimulación al buscarse sólo estimulación en el área auditiva primaria.

En la elaboración del paradigma de estimulación auditiva, se tuvo que tener en cuenta el ruido de fondo que produce el escáner de RM (96 dB SPL), ya que este ruido provoca una estimulación auditiva en el sujeto a estudio que contaminaría la activación cortical producida por la estimulación auditiva del paradigma empleado.

Para solventar ese problema se realizaron pruebas con diferentes parámetros y diferentes períodos de estimulación y reposo, hasta que se obtuvo el paradigma que provocaba una activación focalizada en el área del córtex auditivo.

Este paradigma consta de períodos alternos de 20 segundos de silencio y 20 de estimulación auditiva, con cuatro tipos de estímulos diferentes que se presentan cíclicamente durante 8 minutos y 20 segundos: 750 Hz oído izquierdo, 750 oído derecho, 2000 Hz oído izquierdo y 2000 oído derecho, todos ellos formados por tonos

discontinuos de 125 ms de duración con una intensidad de 86 dB SPL. Los parámetros de la adquisición son TE = 60 ms; TR=2000ms; *delay*= 8000ms para el paradigma.

Este “*delay*” es imprescindible para registrar la activación cortical debida exclusivamente al estímulo presentado a través de los auriculares, ya que la activación debida al ruido que produce el escáner de resonancia al adquirir la imagen, desaparece durante el “*delay*” (8000ms = 8s) y no es registrada en la imagen.

Así, al realizar la prueba, existe un período (20 segundos) en el cual se produce estimulación auditiva y otro de reposo (20 segundos) en el cual la máquina de RM registra la actividad cortical producida por el anterior período de estimulación auditiva.

Además de la necesidad de elaboración de un “buen paradigma” que provoque una activación cortical de un área específica, en nuestro caso el córtex auditivo, hay que tener en cuenta que “la atención” del sujeto durante la realización de la prueba es un factor determinante en el registro de la actividad cortical, como lo demuestran algunos estudios descritos en la literatura. Así, Czisch M y cols. compararon la actividad cortical en 14 sujetos normooyentes durante el período de vigilia y durante el sueño en los mismos sujetos, observando que durante todas las fases del sueño (REM y No REM) la actividad cortical al estímulo acústico era menor que durante el período de vigilia. Esto indicaría, que durante el sueño el procesamiento de estímulos externos no se encuentra abolido, pero sí puede ser significativamente alterado en comparación al estado de vigilia (Czisch M. et al., 2002). Estos hallazgos son similares a los resultados de estudios acerca de la influencia de la atención sobre la activación en áreas sensoriales primarias realizados por Somers DC y Watanabe T (Somers DC. et al., 1999; Watanabe T. et al., 1998). En cambio, otros autores como Portas CM y cols. observaron una activación cortical auditiva similar durante el sueño y durante la vigilia, lo cual hace

necesario nuevos estudios que traten de explicar los resultados discordantes entre esos estudios. (Portas CM. et al., 2000)

A raíz de los buenos resultados del estudio piloto, se decidió ampliar la muestra a 32 sujetos y repetir la prueba en 8 de ellos, para determinar la reproducibilidad de la prueba.

Antes de iniciar la discusión propiamente dicha de los resultados obtenidos en esta tesis hemos de saber que una de las principales ventajas descritas de la RMf es la posibilidad de detectar cambios de señal en un único sujeto. No sería necesario combinar los mapas de activación de varios individuos para alcanzar suficiente sensibilidad (Kwong KK. et al., 1992; Ogawa S. et al., 1992).

La topografía del cerebro, tanto morfológica como funcional, no es idéntica para diferentes sujetos y, por lo tanto, la combinación de datos espaciales de diferentes sujetos resulta necesariamente en una reducción de señal (Cohen. et al., 1994), por lo que es necesario la normalización de todos los sujetos a estudio en un espacio común “template” para la realización de estudios grupales.

Los resultados en las tareas motoras suelen ser más consistentes. Así por ejemplo, Piñero y cols. en una tarea motora de secuenciación de cuatro dedos aplicada a 14 sujetos obtuvieron una variación en el número de áreas activadas. Las áreas somatomotoras, somatosensoriales y premotoras se activaron contralateralmente en todos los casos, en cambio el área motora suplementaria se activó en 10 sujetos y las visuales de asociación en 10. Se deduce que cuanto más compleja es una función probablemente mayor sea la dificultad en contar con activaciones constantes para todos los sujetos. (Piñero R. et al., 2001)

6.5- RESULTADOS INDIVIDUALES:

En los resultados individuales se ha registrado activación cortical auditiva en el 90.62 % de los sujetos a estudio (n=29) y en el 9.38 % (n=3) no se registró actividad cortical. Esto no quiere decir que en el caso de los tres sujetos no se produzca activación cortical a nivel del córtex auditivo, sino que la señal que es registrada por el escáner de resonancia debido a la estimulación auditiva no es lo suficientemente intensa y, por tanto, diferente de la señal que es registrada por el escáner de resonancia durante el período de reposo o no estimulación (Jancke L. et al., 1998; Friston KJ. et al., 1995).

Una de las posibles razones por la cual la señal que es registrada por el escáner de resonancia debido a la estimulación auditiva no es lo suficientemente intensa es que la atención del sujeto durante la prueba sea baja, habiéndose observado por diversos autores que la atención del sujeto aumenta significativamente tanto la extensión como la magnitud de activación del córtex auditivo (Grady CL. et al., 1997; Woldorff MG. et al., 1993).

En el análisis de la activación monoaural por el **oído derecho** hemos registrado actividad cortical en el córtex auditivo bilateralmente el 90.6 % de los casos (29/32), siendo esta actividad mayor a nivel contralateral al oído estimulado (córtex auditivo izquierdo) en el 84.3 % de los casos y en el 6.3 % de los casos la actividad cortical a nivel del córtex auditivo ha sido bilateral pero mayor a nivel homolateral al oído estimulado (córtex auditivo derecho), con una $p < 0.001$.

En el 9.4 % de los casos (3/32) no se registró activación cortical significativamente estadística. ($p < 0.001$)

Respecto a la estimulación monoaural por el **oído izquierdo**, hemos registrado actividad cortical en el córtex auditivo bilateralmente en el 87.5 % de los casos (28/32)

siendo esta actividad mayor a nivel contralateral del oído estimulado (córtex auditivo derecho) en el 78.1 % de los casos y en el 9.4 % de los casos la actividad cortical a nivel del córtex auditivo ha sido bilateral pero mayor a nivel homolateral al oído estimulado (córtex auditivo izquierdo) con una $p < 0.001$.

En el 12.5 % de los casos (4/32) no se registró activación cortical significativamente estadística. ($p < 0.001$)

Estos resultados concuerdan con estudios realizados mediante electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) en los que se ha observado que, ante una estimulación auditiva monoaural, las proyecciones hacia el córtex auditivo contralateral toman preferencia sobre las ipsilaterales (Loveless N. et al., 1994).

La mayor activación cortical a nivel contralateral al oído estimulado se debe también a la existencia de complejos mecanismos excitatorios e inhibitorios en la vía auditiva. Así, se ha comprobado en estudios realizados en animales mediante respuestas evocadas, que la estimulación binaural provoca una respuesta neuronal en ambos hemisferios cerebrales mayor que la suma de dos estimulaciones monoaurales (Di S. et al., 1993; Barth DS. et al., 1993).

En un estudio mediante RMf la activación cortical auditiva debida a la suma de la estimulación auditiva monoaural por el oído izquierdo y por el derecho era un 30 % menor que la activación debida a la estimulación binaural, indicando la existencia de algún mecanismo excitatorio o inhibitorio en la vía auditiva (Scheffler K. et al., 1998). También se observó, al igual que los resultados obtenidos en esta tesis, una lateralización en la activación cortical auditiva siendo esta activación predominante en el hemisferio contralateral al oído estimulado (Scheffler K. et al., 1998).

En el análisis individual de los dos individuos zurdos no se han encontrado diferencias en la manera de activación del córtex auditivo, de manera que al estimular

monoauralmente a los dos sujetos se activa bilateralmente el córtex auditivo, aunque más el contralateral. Estos resultados no concuerdan con la teoría de algunos autores en que los individuos zurdos tienden a presentar una mayor activación del córtex auditivo derecho y en individuos diestros una mayor activación del córtex auditivo izquierdo (Millen S.J. et al., 1995). Estos resultados no son significativos debido al reducido número de individuos zurdos, siendo necesario futuros estudios para investigar esta posible diferencia entre zurdos y diestros.

La posibilidad de obtener imágenes tridimensionales de alta resolución de cada uno de los voluntarios nos permite tener una localización precisa del córtex auditivo. Estas imágenes podrían ser empleadas como referencia prequirúrgica en la cirugía de tumores u otras patologías que afecten al lóbulo temporal (Ojemann JG. et al., 1996).

6.6- RESULTADOS GLOBALES: (n = 32), Pág: 111

A) El análisis de los resultados globales tras la presentación del paradigma de estimulación auditiva a todos los sujetos a estudio (n=32), registra una activación del córtex auditivo bilateral con una tendencia a una mayor activación en el hemisferio izquierdo. **(Fig. 25)**

B) y C) La actividad cortical registrada al estimular con una frecuencia de 750 Hz y con una frecuencia de 2000 Hz es bilateral a nivel del córtex auditivo y mayor a nivel del hemisferio izquierdo. **(Fig 26 y Fig 27)**

La tendencia a una mayor activación en el hemisferio izquierdo puede responder según algunos autores a la predominancia de sujetos diestros en este estudio (Millen S.J. et al., 1995; Jancke L. et al., 2002) y / o al sugerido papel preferencial que el córtex auditivo primario del lado izquierdo desarrolla en el procesamiento de las características temporales de los estímulos auditivos (Penhune VB. et al., 1996).

D) El análisis de la actividad cortical resultante al restar a la activación producida por 750 Hz la activación producida por 2000 Hz, registra una actividad a nivel del córtex auditivo bilateral situado más lateralmente si se compara con el área activada por frecuencias más agudas, como es el caso de frecuencias de 2000 Hz utilizadas en este estudio. **(Fig 28)**

E) En cambio, el análisis de la actividad cortical resultante al restar a la activación producida por 2000 Hz la activación producida por 750 Hz registra una actividad a nivel del córtex auditivo bilateral situado más medialmente si se compara con el área activada por frecuencias más graves como es el caso de frecuencias de 750 Hz utilizadas en este estudio. **(Fig 29)**

Los resultados observados en D y E vienen a confirmar la posible existencia de una distribución tonotópica a nivel cortical para las distintas frecuencias del sonido, que ya existe a nivel coclear, y nos da idea de la existencia de un complejo procesamiento cerebral para cualquier señal auditiva por simple que sea.

Anteriormente, Strainer J.C. y cols. (Strainer J.C. et al., 1997) observaron una posible distribución tonotópica a nivel del córtex auditivo en un estudio realizado en 10 voluntarios normooyentes, viendo que los estímulos presentados con una frecuencia de 1 KHz estimulaban más la porción lateral del TTG (con una media del 67%) y la frecuencia de 4 KHz estimula más la porción medial del TTG (con una media del 83%), lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el cual se registra activación cortical más lateralmente si se estimula con una frecuencia de 750 Hz.

Recientemente, Schonwiesner M y cols. (Schonwiesner M. et al., 2002) realizaron un estudio en 13 sujetos voluntarios normooyentes con edades comprendidas entre 22 y 27 años y a los que se estimularon con 4 tipos de frecuencias diferentes (0.25 KHz, 0.5 KHz, 4 KHz, 8 KHz). Las frecuencias más graves (0.25 KHz y 0.5 KHz) provocaron la activación de la porción más lateral del HG con una mínima distancia fronto-occipital de la pared lateral del HG al existir prácticamente un solapamiento en la localización de estas áreas, en cambio las frecuencias más agudas provocaron una activación de la porción más medial del gyrus de Hechls (HG) con un gradiente fronto-occipital más separado que corresponde a los límites de la pared medial del HG.

En otro estudio (Hart HC. et al., 2002) se ha investigado mediante RMf la extensión de la actividad cortical en el HG según la frecuencia del estímulo auditivo presentado. En el estudio se crearon dos grupos de 10 voluntarios normooyentes, y un grupo fue estimulado con una frecuencia de 300 Hz y el otro con una frecuencia de 4.75 KHz, ambos con una intensidad entre 42 y 96 dB SPL. La estimulación con 300 Hz produjo un crecimiento en la extensión de la activación del HG que fue prácticamente plana hasta los 66 dB y desde esa intensidad empezó a incrementarse rápidamente hasta el nivel máximo de intensidad (96 dB). En cambio, en la estimulación con una frecuencia de 4.75 KHz, los incrementos en el nivel de intensidad provocaron un crecimiento constante en la extensión de la activación del HG a lo largo del rango de intensidades estudiadas. Estos hallazgos son consistentes con estudios neurofisiológicos en gatos (Phillips DP. et al., 1994) en los que se sugiere que el reclutamiento de las neuronas del córtex auditivo primario puede ser diferente a altas y bajas frecuencias.

Otro hallazgo importante del estudio de Hart y cols. es que la extensión de la activación del HG es mayor a nivel contralateral del oído estimulado y esta extensión fue menor cuando se estimulaba con frecuencias de 300 Hz, es decir, menor activación para frecuencias más graves. Estudios con PET (Lockwood AH. et al., 1999) también registraron una mayor activación del córtex auditivo primario al estimular con frecuencias de 4 KHz que con frecuencias de 0.5 KHz.

Estos últimos resultados no son concordantes con la teoría de la mecánica coclear (von Bekesy G., 1947), según la cual los tonos de bajas frecuencias producen vibración a lo largo de toda la membrana basilar y los tonos de altas frecuencias producen solamente vibración en la base de la cóclea y, por tanto, cabría esperar que a nivel cortical la estimulación con frecuencias bajas activara más el HG.

Lockwood y cols. (Lockwood AH. et al., 1999) sugieren que los factores neuronales con complejos mecanismos de excitación-inhibición, más que los factores cocleares, parecen determinar y dominar la extensión de activación del córtex auditivo primario.

En la bibliografía revisada se describen diferentes aspectos anatómicos y funcionales que resaltan la complejidad del córtex auditivo y la necesidad de más estudios para avanzar en su conocimiento.

Los bordes o límites de las áreas corticales funcionales no se alinean exactamente con las “landmarks” topográficas definidas por surcos y los gyros o circunvoluciones. A pesar de la variabilidad del córtex auditivo primario entre los individuos, éste se sitúa en los dos tercios mediales del Girus de Heschl (HG) (Morosan P. et al., 2001; Rademacher J. et al., 2001) y está rodeado por áreas situadas anterior (planum polare) y posteriormente (planum temporale) al HG, que corresponden al córtex auditivo secundario o no primario y que también son denominadas como áreas del cinturón auditivo “belt areas”, ya que abrazan a modo de cinturón al córtex auditivo primario.

En estudios realizados mediante RMf (Brechmann A. et al., 2002) y con magnetoencefalografía (Rupp A. et al., 2000) se observa una región del córtex auditivo en el borde entre el HG y el planum temporale que se activa más ante los cambios de intensidad del sonido y que pudiera corresponder a las bandas de isointensidad ortogonales a bandas de isofrecuencia descritas en la corteza auditiva de los gatos (Phillips DP. et al., 1994). Otros autores (Hart HC. et al., 2002) confirman en un estudio realizado en 10 sujetos voluntarios normooyentes en los que tras la estimulación monoaural por el oído izquierdo, la activación fue bilateral en el córtex auditivo y se activó más el hemisferio contralateral (derecho), encontrándose que el HG era el área del córtex auditivo que más se activaba.

Giraud y cols junto a Binder y cols., observaron que el córtex auditivo no primario tiende a activarse más a estímulos complejos tanto espectralmente como dinámicamente, como a sonidos modulados en amplitud (Giraud AL. et al., 2000; Binder JR. et al., 2000).

Recientemente, Hart y cols. (Hart HC. et al., 2002) estudiaron los efectos que producía la modulación en la frecuencia y en la amplitud de los tonos presentados en la activación del córtex auditivo. Observaron que la activación producida por tonos modulados, tanto en frecuencia como en amplitud en regiones auditivas no primarias (parte lateral del HG, planum temporale y planum polare) era mayor que la producida por tonos simples no modulados. También compararon entre sí la activación producida por modulación de la amplitud y por modulación en la frecuencia, observando una activación mayor en respuesta a variaciones en la amplitud, hallando una pequeña área pósterolateral del córtex auditivo en el hemisferio derecho cuya activación era dependiente de variaciones en la amplitud y no de la frecuencia. Estos hallazgos resaltan la importancia de la activación de áreas auditivas no primarias en el análisis de la variación en el tiempo del sonido.

Estudios con PET también demuestran el importante papel a nivel bilateral de las regiones auditivas no primarias en el procesamiento de las variaciones (modulaciones) temporales de los sonidos (Thivard L. et al., 2000).

Estas diferencias en la respuesta de las áreas corticales auditivas primarias y secundarias podrían representar una especialización funcional.

F) El análisis global de la actividad cortical registrada al estimular por el oído derecho a todos los sujetos a estudio (n =32) es bilateral y mayor a nivel contralateral, es decir mayor en el hemisferio izquierdo. **(Fig 30)**

G) El análisis global de la actividad cortical registrada al estimular por el oído izquierdo a todos los sujetos a estudio (n =32) es bilateral y mayor a nivel contralateral, es decir mayor en el hemisferio derecho. **(Fig 31)**

En F y G volvemos a ver que la estimulación monoaural provoca una activación cortical bilateral siendo mayor a nivel contralateral al oído estimulado, al igual que lo observado en los resultados individuales.

H) Observamos que la actividad cortical registrada globalmente (n=32) que es propia únicamente de la estimulación del oído derecho se encuentra a nivel del córtex auditivo izquierdo. **(Fig 32)**

I) Observamos que la actividad cortical registrada globalmente (n=32) que es propia únicamente de la estimulación del oído izquierdo es prácticamente inexistente. y , o débilmente unilateral derecha. **(Fig 33)**

Analizando H e I parece existir a nivel del córtex auditivo izquierdo una tendencia mayor a activarse frente a los estímulos auditivos con las frecuencias estudiadas (750 y 2000 Hz), que apuntaría a una predominancia en el procesamiento y el análisis de estos estímulos auditivos de este hemisferio izquierdo en la región del córtex auditivo sobre el hemisferio derecho.

6.7- RESULTADOS POR SUBGRUPOS:

En el análisis de estos resultados, en el apartado B (**Fig 35**) (actividad en jóvenes menos la actividad en adultos al estimular con el paradigma) se registra cierta actividad cortical en una localización posterior al córtex auditivo primario, aunque esa región “vóxel” cortical presenta una alta probabilidad ($p = 0.588$) de que su activación en el tiempo sea debida al azar y se considera esa activación no es estadísticamente significativa.

No obstante esa activación es también observada en el apartado G (**Fig 40**) (actividad en jóvenes menos la actividad en adultos con 750 Hz de estimulación), aunque también ese “vóxel” presenta una alta probabilidad ($p = 0.487$) de que su activación en el tiempo sea debida al azar y se considera esa activación no es estadísticamente significativa.

Si la significación estadística encontrada en el apartado B y G hubiera sido de $p < 0.001$, estos hallazgos podrían indicar la posible existencia en individuos jóvenes, de una mayor activación cortical en áreas posteriores del córtex auditivo por los estímulos auditivos presentados, sobre todo por las frecuencias graves (750 Hz). Es decir, puede que realmente no existan diferencias o que las diferencias existentes sean tan pequeñas que se necesite una población a estudio mucho mayor para ponerlas de manifiesto.

Estos últimos resultados deben ser estudiados en mayor profundidad ya que no se han estudiado frecuencias más agudas como 6 ó 8 KHz que suelen estar más afectadas en la presbiacusia sobre todo en los primeros momentos.

Como se esperaba no se ha registrado en el apartado C) (**Fig 36**) y D) (**Fig 37**) actividad cortical al restar a la activación producida por el paradigma empleado en hombres, la activación cortical producida en mujeres y viceversa, por lo que no parecen existir diferencias significativas de activación cortical auditiva según el sexo.

6.8- REPRODUCIBILIDAD:

En los 8 sujetos a los que se les realizó una segunda prueba para valorar la reproducibilidad de la RMf auditiva, se ha visto que sólo en dos de ellos (voluntario 4 y voluntario 6) de los 8 estudiados (25 % de los casos) presentan resultados dispares en las dos pruebas realizadas. Así, en el voluntario 4 se registra en la primera prueba una activación cortical bilateral mayor a nivel del hemisferio derecho y en la segunda sólo se registra activación cortical unilateral, aunque esa activación unilateral derecha coincida en localización con la registrada en la primera prueba en el lado derecho de ese voluntario. En el voluntario 6 en la primera prueba se registra activación cortical bilateral, no registrándose activación cortical en la segunda prueba realizada.

En el resto de voluntarios existe una concordancia entre los resultados de la primera prueba y los de la segunda; así en los voluntarios 1, 2, 7, y 8 la diferencia existente entre las dos pruebas es en la extensión del córtex auditivo activado. En el voluntario 3 no se aprecian diferencias existentes y en el voluntario 5 no se registra activación cortical en ninguna de las pruebas realizadas.

La variabilidad en la localización y extensión del córtex auditivo existente entre los diferentes individuos del presente estudio realizado, es explicada por diversos estudios anatómicos y funcionales.

Así, hay estudios morfológicos en cerebros post-mortem ((Morosan P. et al., 2001; Rademacher J. et al., 2001) que demuestran la variabilidad entre hemisferios y entre los individuos a nivel del córtex auditivo primario. También se observó que los límites anatómicos a nivel del lóbulo temporal (gyrus, sulcus) no se corresponden exactamente con los límites del córtex auditivo funcional.

Schonwiesner y cols. (Schonwiesner M. et al., 2002) detectaron mediante RMf duplicaciones del HG en el 38 % de los sujetos en el HG izquierdo y en el 46 % de los

sujetos en el lado derecho, resultados que se acercan a los encontrados por Leonard y cols. (Leonard CM. et al., 1998), quienes detectaron un 40 % de duplicaciones en el HG izquierdo y un 50 % en el HG derecho, mientras que Penhune y cols. (Penhune VB. et al., 1996) refieren un 20 % de duplicaciones sin tener en cuenta el lado. Estos hallazgos muestran la variabilidad anatómica del HG, que es considerada como la causa principal de la variabilidad funcional entre los distintos individuos.

6.9- FUTURAS APLICACIONES:

a) Otorrinolaringología:

La RMf abre un nuevo e interesante campo de estudio para los pacientes afectados de acúfenos, una de las patologías más problemáticas en el campo de la ORL. Hasta el momento no hay pruebas objetivas que permitan diagnosticar a estos pacientes. Una de las teorías más aceptadas es que éstos, pueden tener una zona a nivel del tronco o del cortex cerebral auditivo que por alguna anomalía está activada de forma permanente dando al paciente la sensación cortical de estar oyendo un ruido (Arnold W. et al., 1996)

La RMf podría aportar datos que ayuden a objetivar alteraciones corticales en pacientes con acúfenos importantes, especialmente en los casos unilaterales. Así, Melchor y cols. (Melcher JR. et al., 2000) en un estudio mediante RMf registraron la activación en sujetos normoyentes con acúfenos unilaterales y en sujetos normoyentes sin acúfenos tras aplicar una estimulación auditiva binaural y monoaural y observaron una activación simétrica a nivel del colículo inferior derecho e izquierdo en los individuos sin acúfenos y una activación asimétrica en los individuos con acúfenos con mayor activación a nivel del colículo inferior ipsilateral del acúfeno. Esto permitiría localizar la zona anómala para poder actuar sobre ella, médica o quirúrgicamente. Además, podría representar una herramienta de seguimiento posterior al tratamiento.

Actualmente, uno de los procedimientos terapéuticos que se ha demostrado efectivo sobre los acúfenos, es la estimulación con un ruido real del oído afecto lo más parecido al acúfeno del paciente. Con esto se ha demostrado que el acúfeno desaparece durante unos minutos después de la estimulación (es decir, se trata de la modulación de la intensidad del acúfeno mediante métodos acústicos). Un inconveniente no solucionado hasta el momento es que después de un tiempo variable el acúfeno siempre reaparece. Uno de los objetivos de la RMf es obtener datos de este proceso a nivel central.

En algunos individuos con acúfenos, la intensidad del acúfeno puede ser modulada mediante métodos no acústicos, como movimientos oculares u orofaciales (Pinchoff RJ. et al., 1998), habiéndose realizado estudios con PET (Lockwood AH. et al., 1998) que registraron que los movimientos orofaciales producían cambios en la actividad del córtex auditivo contralateral al oído en el cual era percibido el acúfeno, mientras que la estimulación coclear provocaba cambios en la actividad de ambos córtex auditivos, sugiriendo un origen retrococlear del acúfeno. Según los autores, estos hallazgos son el resultado de la existencia de comunicaciones aberrantes a nivel central entre el sistema auditivo y el sistema motor.

Se ha registrado activación en el córtex auditivo en individuos cófóticos postlinguales tras estimulación coclear eléctrica (Berthezene Y. et al., 1997), lo que puede convertir en un futuro próximo a la RMf en otro elemento que ayude a determinar los candidatos a implante coclear.

También la RMf puede servir para comprender más y mejor la capacidad de reorganización y plasticidad que presenta el córtex auditivo después de producirse cófosis o sorderas súbitas, bien de origen desconocido, o por una cirugía, accidente etc. (Bilecen D. Et al., 2000). Por tanto, la RMf podría emplearse para investigar en el campo de las hipoacusias súbitas y en el efecto que tiene a nivel cortical la aplicación de tratamientos consistentes en vasodilatadores y / o corticoides.

La RMf podría investigar y registrar la activación del córtex auditivo en individuos con presbiacusia de larga evolución, comparándola con individuos normooyentes y, a su vez, comparar esa actividad cortical con la que se registra en individuos con presbiacusia de larga evolución, pero que afortunadamente han podido resolver su déficit auditivo mediante la aplicación de una prótesis auditiva.

b) Neurocirugía:

La evaluación pre-quirúrgica de la función del córtex cerebral es, en la actualidad, un requisito indispensable en la planificación de las intervenciones neuroquirúrgicas que implican las áreas corticales de elevada elocuencia.

Por una parte, permiten inferir una previsión de las posibles secuelas neurológicas que una determinada operación pueda causar y, por tanto, una valoración del cociente riesgo / beneficio, indispensable para establecer una correcta indicación quirúrgica. Por otra parte, la presencia de anomalías estructurales (por ejemplo, una lesión tumoral) puede dar lugar a desplazamientos o distorsiones de la localización o de la morfología habitual del área cortical relacionada con una función concreta. En estos casos, únicamente el estudio individualizado permite confirmar el emplazamiento y distribución del área cortical esencial para dicha función (Ojemann JG. et al., 1996).

El córtex auditivo primario es una de las áreas abordadas quirúrgicamente con más frecuencia, ya que en ella suele asentar una variedad de patologías cerebrales susceptibles de tratamiento quirúrgico. En especial, se trata de patología neurovascular - dada la íntima relación con la arteria cerebral media y sus ramas, patología tumoral- tumores de los lóbulos frontal basal, temporal y de la ínsula de Reil- y de epilepsia fármacorresistente, el paradigma de la cual es la epilepsia temporal (Silbergeld DL., 1997).

En todos estos casos, la detección prequirúrgica de la cartografía y el estado del área auditiva cortical mediante RMf es fundamental para alcanzar los objetivos arriba citados. Es más, las imágenes obtenidas mediante dicha técnica son integradas mediante un sistema informático de planificación y de detección intraoperatoria (Neuronavegador). Ello permite la fusión con las imágenes anatómicas convencionales y un control constante durante la operación de la situación del área cortical a preservar,

siempre que el tipo de patología y las circunstancias quirúrgicas así lo permitan (Bilecen D. et al., 2002)

En una segunda fase, la repetición post-operatoria de la RMf del área auditiva permite la evaluación de las posibles secuelas postquirúrgicas y, por tanto, el pronóstico en cuanto a la evolución del eventual déficit, así como el establecimiento de una estrategia de rehabilitación precoz. Por último, supone una herramienta inestimable para el control de la calidad y el desarrollo continuado de nuevas estrategias de microcirugía, destinadas a minimizar las secuelas funcionales tras intervenciones sobre el córtex cerebral (Penhune VB. et al., 1999).