

Universidad de Ciencias Médicas
Santiago de Cuba
Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso"
Centro de Neurociencias de Cuba



BASES NEURALES EN LA GENERACIÓN DE LOS POTENCIALES
EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES
FRECUENCIAS

Tesis presentada en opción del grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Arquímedes Montoya Pedrón

Santiago de Cuba

2011

Universidad de Ciencias Médicas
Santiago de Cuba
Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso"
Centro de Neurociencias de Cuba



BASES NEURALES EN LA GENERACIÓN DE LOS POTENCIALES
EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES
FRECUENCIAS

Tesis presentada en opción del grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Arquímedes Montoya Pedrón

Tutor: Dra. María Cecilia Pérez Avalo, Dr C.

Santiago de Cuba

2011

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la colaboración de un gran número de instituciones y personas del Hospital General” Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba; Centro de Neurociencias de Cuba; Centro de Biofísica Médica; Centro de Estudios de Neurociencias y Procesamiento de Imágenes y Señales; Universidad de Oriente y Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Todos los aportes y valoraciones recibidos resultaron valiosos y contribuyeron de forma significativa al resultado final de este estudio.

Mis agradecimientos a todos los que participaron de una forma u otra en su concepción y realización. Particularmente a aquellos cuya colaboración activa y entusiasta fue decisiva para su culminación.

De forma muy especial deseo agradecer a todos los sujetos voluntarios que participaron en este estudio, por su inestimable cooperación.

A mis familiares y amigos más cercanos, por su ayuda incondicional y comprensión de siempre, lo que me ha permitido llegar a este momento en mi carrera profesional.

A todos, gracias.

Arquímedes

DEDICATORIA

A mi familia

SÍNTESIS

SÍNTESIS

La presente investigación estudia las bases neurales involucradas en la generación de los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias. Se diseña un protocolo de registro multicanal de alta resolución espacial para los Potenciales Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias y se aplica el Método Bayesiano para la estimación de sus neurogeneradores, definiendo restricciones a priori para focalizar el cálculo inicial de las fuentes en el sistema auditivo. Los resultados muestran que el lóbulo temporal superior de ambos hemisferios y el tallo cerebral resultan activados en respuesta a tonos modulados en amplitud. Además, se describe el mapa tonotópico de la corteza auditiva primaria, con áreas de activación posteromediales a las altas frecuencias portadoras y anterolaterales para las bajas frecuencias. Así mismo, se demuestra la sincronización y reactividad de la banda gamma del EEG a nivel del lóbulo temporal superior izquierdo en respuesta a tonos modulados en amplitud. Los presentes resultados obtienen una nueva metodología para la evaluación del sistema auditivo, que puede ser aplicada en la caracterización de la reorganización cortical y neuroplasticidad en hipoacusias neurosensoriales severas y otras deprivaciones sensoriales.

ABSTRACT

The present research analyzed the neural basis associated with Auditory Steady State Response generation. A high spatial resolution recording protocol has been designed for ASSR and Bayesian Methods is applied in source estimation, defining some a priori restrictions to focalize the initial sources calculation to auditory system. The results shows that both superior temporal lobe and brain stem are active in response to multiple frequency amplitude modulate tones. Also a tonotopic map of primary auditory cortex has been found with posterior medial activation areas at high carrier frequencies and anterior lateral sources for low frequencies. The EEG gamma band synchronization and reactivity to physic parameters of the acoustic stimulus has been found at the left temporal lobe, in response to amplitude modulate tones. The present results obtain a new methodology for hearing system evaluation that could be applied in characterization of cortical reorganization and neural plasticity changes in severe sensorineural hearing loss and others sensorial deprivations.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	Pág. 1
Hipótesis	Pág. 7
Objetivos	Pág. 8
CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. VALORACIÓN CRÍTICA	Pág. 9
Epígrafe 1.1 Generadores de los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias	Pág. 9
Epígrafe 1.2 Métodos de solución del problema inverso	Pág. 20
CAPÍTULO II. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL Y DESCRIPCIÓN DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES FRECUENCIAS	Pág. 29
Material y Métodos	Pág. 29
Resultados	Pág. 34
Discusión	Pág. 38
Conclusiones parciales	Pág. 43
CAPÍTULO III. LOCALIZACIÓN DE LOS GENERADORES CEREBRALES DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES FRECUENCIAS	Pág. 44
Material y Métodos	Pág. 44
Resultados	Pág. 44
Discusión	Pág. 47
Conclusiones parciales	Pág. 56
CAPÍTULO IV. MAPAS TONOTÓPICOS DE LA CORTEZA AUDITIVA. SOLUCIONES BMA PARA FRECUENCIAS ESPECÍFICAS	Pág. 57
Material y Métodos	Pág. 57
Resultados	Pág. 58
Discusión	Pág. 61
Conclusiones parciales	Pág. 71
CAPÍTULO V. SINCRONIZACIÓN DEL EEG POR ESTIMULACIÓN CON TONOS MODULADOS EN AMPLITUD A MÚLTIPLES FRECUENCIAS	Pág. 72
Material y Métodos	Pág. 72
Resultados	Pág. 76
Discusión	Pág. 82
Conclusiones parciales	Pág. 91
Discusión General	Pág. 92
Conclusiones Generales	Pág. 97
Recomendaciones	Pág. 99
Referencias Bibliográficas	
Anexos	

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de métodos de evaluación funcional para los sistemas sensoriales ocupa actualmente un lugar relevante en el campo de las neurociencias. Particularmente, los estudios acerca de la fisiología de la audición han sustentado la creación de novedosos métodos de exploración y rehabilitación auditiva que se extienden desde los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable (PEAee), hasta dispositivos biónicos que suplantán estructuras auditivas complejas como los Implantes Cocleares (IC). El campo de aplicación de estos avances tecnológicos, se orienta principalmente al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las hipoacusias.

La pérdida de la audición o hipoacusia es una discapacidad con severos efectos en la salud humana. Sus consecuencias más graves se producen cuando aparece desde el nacimiento, o en etapas tempranas de la vida, donde el individuo en desarrollo aún no ha adquirido el lenguaje (hipoacusias pre verbales). Inicialmente se afecta todo el proceso del neurodesarrollo, generando cambios en la organización y maduración del Sistema Nervioso, que conducen a modificaciones funcionales y estructurales permanentes en la corteza cerebral. Como resultado el niño quedará inhabilitado para adquirir y desarrollar el lenguaje, lo cual afecta su desarrollo psicológico, cognitivo y su inserción social. (Pérez y col, 2005; Shah y col, 2009; Stephanie y col, 2009). Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifican claramente a la hipoacusia como un problema social a nivel internacional, lo que ha sido confirmado por el reporte de que unas 70 millones de personas padecen de sordera en todo el mundo (Stephanie y col, 2009).

El estudio Nacional de discapacidad que se desarrolló en las 14 provincias del país y el municipio especial Isla de la Juventud entre los años 2001 y 2003, demostró

que en Cuba existen 366 864 personas discapacitadas, de ellas 23 620 están afectadas por pérdidas auditivas, 25 094 tienen discapacidades mixtas y 140 489 presentan retraso mental. La prevalencia nacional de discapacidad se determinó en 3.26×100 habitantes (Datos tomados del Estudio Nacional de Discapacidad), (Valdés y col, 2005; Pérez y col, 2006.)

La detección y caracterización temprana de la pérdida auditiva a partir del momento del nacimiento, es la principal herramienta en la prevención de la pérdida del lenguaje y retardo cognitivo. No obstante, la evaluación del nivel de audición en niños extremadamente pequeños resulta en extremo difícil y compleja. La imposibilidad del enfermo en cooperar con el examinador, ha conducido al desarrollo de métodos objetivos para la evaluación de la audición, mediante los cuales pueden detectarse las respuestas del Sistema Nervioso a estímulos sonoros, sin intervenir la voluntad o respuesta conductual del paciente. Surgen así métodos electrofisiológicos como los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) a estímulos tonales breves (ETB) o chasquidos, que provocan respuestas eléctricas cerebrales cuantificables. Esta técnica permitió detectar de forma objetiva la existencia o no de pérdida auditiva, así como su severidad, registrando los potenciales evocados a diferentes intensidades hasta alcanzar la intensidad umbral (Pérez y col, 2003, 2005; Lin y col, 2009).

La detección de pérdida auditiva y su severidad de forma objetiva, no son suficientes para rehabilitar adecuadamente las funciones de la audición. En este caso se hace necesario conocer exactamente el rango de frecuencias dentro del espectro auditivo que el paciente tiene como capacidad funcional, para poder ajustar las prótesis auditivas e indicar adecuadamente los métodos de estimulación sonora.

Posteriormente fue desarrollado un método de estimulación acústica que utiliza tonos de frecuencia específica modulados en amplitud, los cuales logran generar una respuesta auditiva, estimulando a una frecuencia específica el aparato coclear. Esto conllevó al surgimiento de la técnica de Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias (PEAeeMf), con numerosas ventajas sobre los PEATC; principalmente porque permiten detectar y caracterizar las frecuencias de la hipoacusia de forma objetiva, además de ser aplicables a niños muy pequeños

o personas no cooperativas en sentido general (Pérez y col, 2003; Savio y col, 2006).

El hecho de que las hipoacusias se mantengan como problema de salud no resuelto a nivel internacional, está influido por factores socioculturales, y además por importantes problemáticas en el orden de las ciencias. En primer lugar las investigaciones en este campo requieren amplios y costosos recursos tecnológicos como: medios para estudios genéticos y de biología molecular para el diagnóstico prenatal de la sordera; sofisticados equipos de diagnóstico para la evaluación de la fisiología de la audición y avanzados métodos de neuroimágenes que permitan caracterizar los cambios y la reorganización cortical asociados a las deprivaciones sensoriales.

Los Potenciales Evocados de Estado Estable a Múltiples frecuencias se han extendido rápidamente como un método de evaluación objetiva de la audición, con la ventaja principal de que además de detectar la pérdida auditiva (como las técnicas que le antecedieron), permiten también caracterizar de forma específica las frecuencias selectivas para las cuales no existe percepción auditiva. Esta técnica es doblemente objetiva, no requiere de la cooperación del enfermo, por lo que es aplicable a niños muy pequeños o recién nacidos, permitiendo la detección temprana de la hipoacusia en la etapa preverbal. Tampoco requiere de la experiencia del evaluador para identificar las respuestas, al tener incorporado un método de detección automática de las respuestas evocadas auditivas, esta última ventaja confiere gran aplicabilidad y extensión al método (Pérez y col, 2003; Felix y col, 2009; Vander y col, 2009; Bahmer y col, 2010; Rodrigues y col, 2010; Cheah y col, 2010).

La técnica de Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral a chasquidos de breve duración (Clicks), que precedió a los PEAAeMf en la práctica audiológica, si bien no ofrece las ventajas de éstos últimos en cuanto a especificidad en frecuencias y objetividad de detección, tiene la superioridad de que las estructuras cerebrales que intervienen en la generación de cada uno de sus componentes han sido claramente identificadas (Rodrigues y col, 2010). Ésto ha permitido que sean ampliamente utilizados en la práctica clínica neurológica, fundamentalmente para la

caracterización funcional de las estructuras del tallo cerebral involucradas en su génesis.

Sin embargo, los neurogeneradores de los PEAeeMf no han sido ampliamente estudiados y no existe consenso en la literatura revisada en localizar con precisión sus bases neurales. Este aspecto ha limitado la aplicación clínica de este tipo de Potenciales Evocados Auditivos.

Definición del problema científico de la Investigación: *Las estructuras cerebrales que intervienen en la generación de los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias no han sido completamente identificadas ni caracterizadas, lo cual limita la aplicabilidad de esta técnica en el diagnóstico clínico y la investigación.*

En la medida en que sean identificadas las estructuras cerebrales (bases neurales) que intervienen en la génesis de los PEAeeMf, así como las modificaciones que se producen en la dinámica funcional de estos generadores para diferentes estados patológicos, su aplicación podrá ampliarse al diagnóstico neurológico; la evaluación funcional de la reorganización cerebral en las deprivaciones sensoriales y particularmente en el campo de la audiología se incrementaría el poder diagnóstico de la técnica al permitir la evaluación topográfica de las hipoacusias.

Los métodos de neuroimágenes en diferentes modalidades han sido empleados en la localización de las fuentes generadoras de los potenciales evocados auditivos. El problema metodológico central para el estudio y localización de los generadores del PEA se plantea en dos aspectos fundamentales: la selección de la técnica de neuroimágenes a emplear, y el método de localización de fuentes más idóneo para estimarlos.

Numerosos estudios de Resonancia Magnética funcional (RMIf) han evaluado la activación de las fuentes corticales por estimulación auditiva con chasquidos (Clicks), estímulos tonales breves (ETB) y tonos modulados en amplitud (TMA). La mayor parte de estos estudios reportan áreas de activación cortical localizadas en el lóbulo temporal superior de ambos hemisferios, con mayor nivel de activación

cortical en el hemisferio contralateral al oído estimulado (Rojas y col, 2006; Menéndez y col, 2007).

La organización tonotópica de la corteza auditiva primaria (CAP) también ha sido estudiada mediante experimentos que combinan, la estimulación con tonos modulados en amplitud (TMA) de frecuencia portadora específica y el registro de RMIf. Estos estudios han encontrado una organización tonotópica característica de la corteza auditiva primaria, donde las áreas de activación en respuesta a las altas frecuencias se localizan en coordenadas más posteriores y mediales, mientras con los estímulos a bajas frecuencias se activan las zonas más anteriores y laterales de esta corteza (Weisz y col, 2004). Otros estudios han encontrado una lateralización del efecto tonotópico con respuestas selectivas a las frecuencias del estímulo únicamente en el hemisferio izquierdo, lo que ha sugerido una especialización de la corteza auditiva izquierda en el análisis de la composición espectral de los estímulos sonoros (Yamasaki y col, 2005).

Los estudios de RMIf registrados con estimulación a tonos modulados en amplitud, si bien tienen una buena resolución espacial, están limitados en cuanto a su resolución temporal, lo que provoca que las fuentes corticales próximas espacial y/o temporalmente puedan registrarse fusionadas. En segundo lugar la especificidad en frecuencia de los mapas tonotópicos obtenidos con esta técnica, puede estar afectada por la influencia del ruido acústico del pulso de radiofrecuencia que emite el equipo de Resonancia Magnética de Imágenes (Scarff y col, 2004; Gaab y col, 2007).

Por su parte los métodos electrofisiológicos tienen como ventaja sobre las técnicas de imágenes de RMIf, su alta resolución temporal y que constituyen el registro directo de la activación eléctrica de las redes neurales en la corteza auditiva, expresando directamente las propiedades funcionales de los generadores de los potenciales evocados auditivos (Picton y col, 1999). Sin embargo, la principal limitación de estos métodos la encontramos en su resolución espacial, aquí las áreas corticales activadas tienen que ser estimadas mediante la solución del llamado “Problema Inverso” (PI). La solución de este problema tiene como

resultante, localizar las zonas de activación en el cerebro a partir del registro de la distribución topográfica de la actividad eléctrica en el cuero cabelludo.

La estimulación con tonos modulados en amplitud ha demostrado la activación de una respuesta sincronizante en la banda gamma del electroencefalograma, que se extiende en un rango de frecuencias mayor a la frecuencia específica en la que ha sido modulado el estímulo acústico (Presacco y col, 2010; van Albade y col, 2010; Nanova y col, 2011). Esta sincronización ha sido considerada el mecanismo mediante el cual los ensambles neuronales se activan dinámicamente de forma integrada, para procesamientos de orden superior y/o para codificar las propiedades globales del estímulo (Singer y col, 1993; Von der Malsurg y col, 1995). La localización cortical de las áreas de activación en la respuesta de sincronización en la banda gamma del EEG en regiones temporales de ambos hemisferios, así como su reactividad selectiva ante cambios específicos en la propiedades físicas del estímulo acústico (Montoya y col, 2008); sugieren que esta respuesta podría corresponder con la activación de estructuras específicas del sistema auditivo. Por estas razones la caracterización de las bases neurales asociadas a la generación de los PEA_{eeMf} debe incluir la evaluación de la actividad del EEG en la banda gamma, además del análisis de la respuesta evocada específica a la frecuencia de modulación en la que se detecta el PEA_{eeMf}.

La principal limitación en la estimación de las fuentes cerebrales generadoras de los Potenciales Evocados Auditivos (PEA) mediante la solución del Problema Inverso (PI), radica en que este problema no tiene una solución única y por tanto, la misma distribución de cargas en la superficie cortical puede corresponder a infinitas soluciones. Numerosos métodos han sido desarrollados para el cálculo del problema inverso, merecen citarse los de soluciones inversas para fuentes discretas como por ejemplo el "*Dipolo Equivalente*" y el de "*Mínimos cuadrados no lineales*". Además, los métodos para soluciones distribuidas como "*Formalismo de regularización*", "*LORETA*" (Michel y col, 2004) y el Método Bayesiano (BMA), (Trujillo y col, 2006, 2008), método estadístico que incorpora información *a priori* en la estimación de las fuentes y constituye el núcleo metodológico de la presente investigación.

Hipótesis: Los neurogeneradores del Potencial Evocado Auditivo de estado estable a múltiples frecuencias, pueden ser identificados y caracterizados mediante la combinación de un registro de alta resolución topográfica, con la aplicación de métodos de solución del Problema Inverso a la distribución de corrientes que generan estos potenciales evocados.

Los principales resultados del presente estudio constituyen aportes significativos a los métodos de exploración de la fisiología del sistema auditivo; en tanto desarrollan, implementan y evalúan una nueva metodología para el registro topográfico extendido multicanal del PEAeeMf, que permitió aplicar métodos de estimación de sus neurogeneradores. La combinación de varios protocolos de registro y métodos de análisis (complementados en cuanto a sus ventajas y limitaciones) permitió describir las principales fuentes generadoras del PEAeeMf y su dinámica funcional. Por otro lado, la demostración de los mapas tonotópicos de la corteza auditiva primaria en respuesta a la estimulación con tonos modulados en amplitud a múltiples frecuencias, constituye otro aporte significativo de esta investigación.

Estos resultados permitieron crear una nueva metodología que puede ser aplicada en la caracterización de los procesos de reorganización cortical y neuroplasticidad de la corteza auditiva, presentes en las deprivaciones sensoriales severas (auditivas, visuales y visuo-auditivas). Ésto sería muy útil en la selección de los candidatos a implantes cocleares y la única metodología posible para la evaluación de la reorganización cortical en personas implantadas, que no admiten estudios de Resonancia Magnética funcional (Hofman y Wouters, 2010).

OBJETIVOS

General:

Caracterizar estructural y funcionalmente las fuentes generadoras del Potencial Evocado Auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.

Específicos:

- Evaluar la eficacia de la nueva metodología de registro multicanal del Potencial Evocado Auditivo estado estable a múltiples frecuencias de alta resolución espacial.
- Identificar los neurogeneradores del Potencial Evocado Auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.
- Evaluar la capacidad de los métodos de análisis bayesianos en la localización de la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria.
- Determinar el efecto de los parámetros físicos de la estimulación acústica en las fuentes generadoras del Potencial Evocado Auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.
- Evaluar la presencia de actividad sincronizante en la banda gamma del electroencefalograma en respuesta a la estimulación con tonos modulados en amplitud.

**CAPÍTULO I: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. VALORACIÓN
CRÍTICA**

CAPÍTULO I: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. VALORACIÓN CRÍTICA

1.1 Generadores de los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias.

El registro de Potenciales Evocados Auditivos de estado estable ha alcanzado una amplia difusión en la práctica clínica audiológica en años recientes; sin embargo, los registros mediante esta técnica no son nuevos. Inicialmente fueron obtenidos por estimulación con chasquidos (clicks), a altas frecuencias y luego a tonos modulados sinusoidalmente y en pulsos cuadrados (Campbell y col, 1977). El interés en las aplicaciones audiológicas de los PEAAeMf comienza con los reportes de la técnica de los PEAAe a 40 Hz (Galambos y col, 1981). Estudios subsiguientes mostraron la posibilidad de detectar esta respuesta en el dominio de las frecuencias mediante la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier (FFT), (Pérez y col, 2003; Tlumak y col, 2011).

El interés inicial que despertó la técnica del PEAAe a 40 Hz en la comunidad audiológica decreció por la sensibilidad de estos estudios, al ser registrados en sujetos en estado de sueño natural o inducido por medicamentos hipnóticos, ello dificulta su registro en niños pequeños, donde pudieran haber encontrado su mayor rango de aplicación clínica (McNeer y col, 2009). La evolución de esta técnica continúa hasta el desarrollo del PEAAe, presentado en rangos de modulación entre 70 y 110 Hz (Pérez y col, 2003; Nanova y col, 2011). Este tipo de respuestas se

registran fácilmente en niños pequeños bajo el efecto de la sedación y alcanzan hasta el presente una gran aplicabilidad clínica en la evaluación y caracterización objetivas de la audición.

Un potencial evocado de estado estable, es una respuesta repetitiva que se obtiene por estimular a rangos de frecuencia suficientemente altos como para que las respuestas transientes se superpongan. Este tipo de respuesta constituye una actividad periódica que puede ser caracterizada en el dominio de las frecuencias, al describir sus componentes mediante el análisis de Fourier, superándose de este modo la dificultad de la descripción cualitativa de la morfología de sus componentes (Valdés y col, 1997; Montoya y col, 2003¹; Pérez y col, 2006; Rodríguez y col, 2010). Los potenciales de estado estable a 40 Hz se afectan marcadamente por la sedación y el sueño, pues éstos provocan una caída considerable en su amplitud, ello limita su utilidad en la exploración audiométrica, sin embargo, esta respuesta ha sido utilizada con éxito para monitorear el nivel de profundidad anestésico (Montoya y col, 2010).

Para los PEAAe en respuesta a rangos de estimulación rápidos entre 70 y 110 Hz se ha postulado que su origen se debe fundamentalmente a la superposición de respuestas transientes de corta latencia (PEATC). Por esta razón, se supone no son afectadas por el sueño y la sedación, pudiendo ser registradas consistentemente en lactantes y niños pequeños durante el sueño natural o bajo el efecto de fármacos hipnóticos (Lins y col, 1996).

Numerosas características del PEAAe favorecen su uso para la evaluación objetiva de la audición; son generados por estímulos acústicos de larga duración, como los tonos modulados en amplitud (TMA) y su respuesta periódica se puede representar fácilmente en el dominio de la frecuencia, aplicando el algoritmo de la Transformada Rápida de Fourier (FFT), apareciendo como un pico o componente espectral a la frecuencia de modulación del TMA, lo que facilita la detección automática de la respuesta por medio de indicadores estadísticos (Bendixen y col, 2008; Dimitrijevic y

col,2008; Dimitrijevic y col, 2009; D'haenens y col, 2010; Brennan y col, 2010; Rodrigues y Lewis, 2010)

Esta técnica ha sido caracterizada como un método doblemente objetivo, no requiere de la cooperación del enfermo, por lo que es aplicable a niños muy pequeños o recién nacidos, permitiendo la detección temprana de la hipoacusia en la etapa preverbal, tampoco requiere de la experiencia del evaluador para identificar las respuestas al tener incorporado un método de detección automática de las respuestas auditivas, esta última ventaja confiere gran aplicabilidad y extensión al método (Pérez y col, 2006, 2007; Savio y col, 2007; Van Maanen y col, 2010; Qian y col, 2010; Bahmer y col, 2010). Otra ventaja radica en el hecho de que pueden utilizarse estímulos acústicos compuestos (mezcla de tonos modulados). Con esta variante de estimulación múltiple se evalúan en forma simultánea varias frecuencias audiométricas e incluso ambos oídos a la vez, lo cual reduce considerablemente el tiempo de exploración audiométrica (Pérez y col, 2006). Para este tipo de estimulación la técnica ha sido denominada Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias (PEAeeMf.)

Los reportes que confirman la utilidad audiológica de los PEAeeMf han sido consistentes en demostrar la eficacia, efectividad y eficiencia de esta técnica en la evaluación objetiva de la audición, determinando que su incorporación al diagnóstico clínico audiológico ha sobrepasado la etapa inicial de introducción y evaluación para establecerse como procedimiento diagnóstico imprescindible y de aceptación general en este campo (Liebler y col, 2008; D'Haenens y col, 2008; Duarte y col, 2008; Lin y col, 2009; Swanepoel y col, 2009; Van Maanen y col, 2009, 2010; Rodrigues y col, 2010; Tlumak y col, 2011). Las potencialidades de su aplicación a la detección y caracterización de las pérdidas auditivas en etapas cada vez más tempranas, ha sido también confirmada por un número creciente de reportes (Alaerts y col, 2010). Ribeiro y col (2010) han logrado caracterizar las respuestas auditivas de estado estable, incluso en niños pre términos, de muy bajo peso y han confirmado su elevada sensibilidad en la detección de la hipoacusia en estas condiciones.

La similitud entre los estímulos acústicos que generan los PEAeeMf y la composición en frecuencia y modulación en amplitud del lenguaje hablado, ha permitido el desarrollo de un nuevo campo de aplicación de los PEAeeMf en el estudio de la percepción del habla (Alaerts y col, 2009; Cone y col, 2009; Du y col, 2011; Doellinger y col, 2011; Cogan y col, 2011; Leigh-Paffenroth y col, 2011). En este campo Cone y col (2009), reportan correlaciones entre la detectabilidad del PEAee y la discriminación de las características del lenguaje hablado. Otros autores han reportado buena correlación entre los umbrales electrofisiológicos obtenidos mediante PEAeeMf modulados en amplitud a frecuencias bajas en el rango de 20Hz y la percepción del habla (Alaerts y col, 2009).

Las aplicaciones neurológicas de esta técnica han sido más limitadas y controvertidas. Algunos autores encuentran que los PEAeeMf no son útiles en la evaluación de las disfunciones del Nervio Auditivo (Jafari y col, 2009); mientras que otros reportes sugieren la utilidad del PEAee en la determinación del umbral auditivo e identificación de las hipoacusias en las Neuropatías del VIII Par, en particular porque en estas patologías las Emisiones Oto-acústicas (EOA) y el Potencial Microfónico Coclear no aportan información funcional de valor diagnóstico y por lo general resultan normales (Emara y col, 2010). Estos reportes refuerzan el criterio de que la principal limitación de la aplicación de esta técnica en las lesiones centrales de la vía auditiva resulta el escaso conocimiento de sus generadores cerebrales.

La discusión sobre la naturaleza de los generadores de los PEAee, es causa de controversia entre la comunidad científica. Varios autores han postulado que la respuesta de estado estable se obtiene por superposición de respuestas transientes (Bohórquez y col, 2008; Popescu y col, 2008; Presacco y col, 2010). Algunos reportes indican que los PEAee a 40 Hz serían la expresión de la superposición del Potencial Evocado Auditivo de Media Latencia (PEAML), mientras que las respuestas a rangos de estimulación entre 70 y 110 Hz expresan la superposición del Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral (PEATC), (Plourde y col, 1991). Sin embargo, otros estudios sugieren que el PEAee refleja la activación de un ritmo neuronal

intrínseco y por tanto la activación de neurogeneradores que responden selectivamente a la estimulación a altas frecuencias (Picton y col, 2002).

Los estudios que han investigado las bases neurales de la respuesta a 40Hz, sugieren que éstas tienen generadores predominantemente corticales y en el tallo cerebral (Herdman y col, 2002). Pocos estudios han evaluado la naturaleza y origen del PEAAe a 80Hz, aunque artículos recientes han sugerido que éstos se originan a nivel del tallo cerebral. (Herdman y col, 2002; Kuwada y col, 2002).

La presunción de la equivalencia entre la génesis del PEAAe a 40Hz. y el Potencial Evocado Auditivo de Media Latencia (PEAML), así como del PEAAe a 80 Hz con las respuestas evocadas del tallo cerebral, no ha sido suficientemente confirmada experimentalmente. Incluso aunque las respuestas transientes y de estado estable pudieran coincidir en su origen topográfico, no se ha demostrado que se correspondan con respuestas idénticas. Existen evidencias que sugieren que ambos tipos de Potenciales Evocados Auditivos tienen generadores diferentes y se corresponden con la activación de ensambles neuronales distintos (Presacco y col, 2010).

Esta polémica también ha sido evaluada en otras modalidades sensoriales de Potenciales Evocados Exógenos. Montoya y col (2003¹) en estudio de modelación biofísica del Potencial Evocado Visual demostraron que sus generadores son diferentes entre las respuestas transientes y las de estado estable para los rangos de estimulación a altas frecuencias. Así mismo, se comprobó que la modelación dinámica de ambos tipos de respuestas pueden ser descritas por funciones de transferencia diferentes, lo que sugiere que las respuestas visuales transientes y de estado estable tienen generadores funcionalmente diferenciables. (Montoya y col, 2003¹).

Una característica importante de los PEAAe, es la posibilidad de ser analizados en el dominio de la frecuencia por medio de la Transformada Rápida de Fourier (FFT), lo que aporta una excelente medida para detectar la respuesta en función de comparar

el pico espectral donde se espera la respuesta evocada, con los puntos espectrales que lo circundan. Numerosos procedimientos estadísticos, han sido implementados para la detección de este tipo de respuesta. (Valdés y col, 1997; Savio y col, 2007; Lazzouni y col, 2010; Mukamel y col, 2010). Como resultado de esta ventaja los sistemas de registro de PEAee tienen implementados métodos de detección automática de la respuesta. El experto que evalúa los registros no tiene que determinar la replicabilidad e identificación de los componentes. Los métodos de detección de la respuesta evocada de estado estable han continuado perfeccionándose. En los últimos años se reportan métodos de detección cada vez más eficaces, que se extienden desde sistemas para la detección de la respuesta en tiempo real (Bahmer y col, 2010; Cheah y col, 2010) para la construcción automatizada de curvas de sintonía a partir de las respuestas evocadas de estado estable (Markessis y col, 2009), hasta métodos de supresión de artefactos y complejos algoritmos de post procesamiento que permiten extraer mayor información funcional de las respuestas auditivas y que optimizan la detección del PEAeeMf (Lalor y col, 2009).

En términos de localización de los generadores de PEAee, la caracterización de esta respuesta como un componente espectral específico, ofrece la posibilidad de una localización utilizando métodos de solución del problema inverso en el dominio de las frecuencias, reflejando directamente las oscilaciones de un circuito neuronal específico. Ésto supera la limitación para localizar las fuentes de los componentes transientes del PEA en el dominio del tiempo, registrados como resultado de la superposición espacio-temporal de poblaciones neuronales activadas sincrónicamente, pero no necesariamente concentradas en una estructura cerebral única.

La localización de las fuentes intracerebrales de los PEAee, debe incrementar la comprensión de los procesos de la fisiología de la audición y puede ayudar a localizar el nivel de la disfunción auditiva cuando las respuestas están ausentes o son anormales (Herdman y col, 2002; Jafari y col, 2009; Pratt y col, 2009¹; Pratt y col,

2009²; Emara y col, 2010). Las fuentes de la actividad eléctrica registrada en el PEAee no han sido extensamente estudiadas (Zhang y col, 2011). Así mismo, Johnson y col (1988) demuestran una clara inversión de la polaridad de la respuesta a 40Hz a tonos breves en la región temporal media de algunos sujetos experimentales. Por su parte Maüer and Döring (1999), reportan que tanto el tallo cerebral como la corteza en el lóbulo temporal se activan con tonos modulados en amplitud entre 24 y 120 Hz, reportando también que la magnitud de la activación cortical disminuye al incrementar la frecuencia de modulación. Así mismo, las fuentes del tallo cerebral son máximas a rangos de modulación superiores a 50 Hz. Numerosos autores han aplicado métodos de solución inversa en la localización de los generadores de los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable sin alcanzar reportes coincidentes en las fuentes corticales detectadas (Ding y col, 2006; Grimm y col, 2006; Feoktistov y col, 2006; Schröger y col, 2007; Grech y col, 2008; Sinai y col, 2009; Van Albada y col, 2010).

Estudios de Magnetoencefalografía han identificado generadores de PEAee a 40Hz. en el lóbulo temporal superior (Yvert y col, 2001; Yamashiro y col, 2011). Estas estructuras coinciden con los neurogeneradores identificados para los Potenciales Auditivos de Media Latencia. (Yvert y col, 2001). Los estudios de Magnetoencefalografía (MEG) tienen dificultad en identificar las fuentes tangenciales y profundas a nivel de tallo cerebral.

Varios modelos experimentales han sido diseñados en animales para localizar los generadores del PEAee, identificándose que en los rangos de estimulación entre 70 y 110 Hz se activan unidades y potenciales de campos a nivel de tallo encefálico (Frisina y col, 1990). Los estudios en animales demuestran que las respuestas registradas en el cuero cabelludo a tonos modulados en amplitud son compuestas, originadas por la activación de múltiples generadores cerebrales diferenciados tonotópicamente y con contribuciones de estructuras corticales y subcorticales. (Kuwada y col, 2002)

Los estudios de localización de fuentes de los PEAee, aplicando métodos de solución inversa a las señales electrofisiológicas; potenciales evocados auditivos (PEA) y electroencefalograma (EEG), son numéricamente más limitados, probablemente por la complejidad de selección del método de solución inversa adecuado. Herdman y col (2002) realizan un estudio donde localizan las fuentes generadoras del PEAee, mediante el Sistema BESA (*Brain Electromagnetic Source Analysis*) y obtienen fuentes dipolares localizadas a nivel de tallo cerebral y ambas cortezas auditivas. Para la fuente a nivel de tallo cerebral se describen dos componentes: uno vertical y otro lateral y para las fuentes corticales que se localizan a nivel del plano supratemporal derecho e izquierdo, se describen componentes radiales y tangenciales. Este autor demuestra que la modulación a 88 Hz genera una activación de magnitud superior a nivel de tallo cerebral. Por otra parte, la respuesta a 39 Hz se mantiene con mayor activación a nivel de tallo cerebral, pero las fuentes corticales alcanzan mayor magnitud y la orientación de los dipolos se modifica haciéndose mayor la actividad tangencial que la radial. Para la modulación a 12 Hz la respuesta es más pequeña con una activación combinada de las fuentes del tallo cerebral y la corteza auditiva. La modelación de las fuentes fue calculada utilizando varias restricciones, fijando las fuentes del tallo cerebral en la línea media y estableciendo una simetría en la activación de las fuentes corticales, por dicha razón, este modelo es más confirmatorio que analítico. El propio Herdman señala estas limitaciones y concluye que la localización de dipolos obtenida deriva, más de la hipótesis que de sus propios datos (Herdman y col 2002).

En estudios más recientes Trujillo y col (2006, 2008) demuestran que utilizando el método de localización de fuentes Bayesiano (BMA), se logran identificar las fuentes corticales, talámicas y a nivel de tallo cerebral del PEAee. Dicho estudio realizado en una muestra de 10 sujetos sanos, demostró básicamente la eficacia del método propuesto para la localización de fuentes en las condiciones experimentales de la estimulación con tonos modulados en amplitud. Este antecedente es el más cercano desde el punto de vista metodológico al estudio que se realizó en la presente investigación, pero se diferencia del mismo, en que éste evalúa una muestra

numéricamente superior (59 sujetos audiológicamente sanos) y sus objetivos se encaminan, más que a evaluar la eficacia del método BMA, a localizar los neurogeneradores y caracterizar las soluciones inversas para diferentes estados funcionales evaluados experimentalmente a través de la respuesta tonotópica, la estimulación biaural vs monoaural y el efecto de la estimulación a frecuencias múltiples.

La mayor parte de los reportes de la localización de fuentes cerebrales de los PEAeeMf han sido obtenidos con estudios de Resonancia Magnética funcional (RMIf), reportando áreas de activación cortical localizadas en los lóbulos temporales superiores de ambos hemisferios, donde el mayor nivel de activación cortical se encuentra en el hemisferio contralateral al oído estimulado. (Rojas y col, 2006; Menéndez y col, 2007; Murray y col, 2008).

La organización tonotópica de la corteza auditiva primaria también ha sido estudiada mediante experimentos que combinan la estimulación con tonos modulados en amplitud de frecuencia portadora específica y el registro de RMIf. Estos estudios han encontrado una organización tonotópica característica de la corteza auditiva primaria, donde las áreas de activación en respuesta a las altas frecuencias, se localizan en coordenadas más posteriores y mediales, mientras que con los estímulos a bajas frecuencias activan zonas más anteriores y laterales de esta corteza (Tanaka y col, 2008). Otros estudios han encontrado una lateralización del efecto tonotópico con respuestas selectivas a las frecuencias del estímulo únicamente en el Hemisferio Izquierdo, lo que ha sugerido una especialización de la corteza auditiva izquierda en el análisis de la composición espectral de los estímulos sonoros (Weisz y col, 2004).

Sin embargo, los estudios de RMIf tienen una limitación importante en la caracterización de los generadores de la vía auditiva. En primer lugar, la obtención de las imágenes funcionales se basa en cuantificar el nivel de oxigenación de la desoxy hemoglobina. Este método es una expresión de la actividad metabólica de un área cortical a partir de cambios locales en el flujo sanguíneo y estos cambios ocurren entre cientos de milisegundos hasta pocos segundos posteriores a la

activación neuronal (~ 0.5 – 2 segundos), en un orden de tiempo superior al que ocurren los cambios funcionales eléctricos en la corteza auditiva primaria; ésto limita la resolución temporal de los métodos de RMIf y puede ser responsable de la suma espacio- temporal de fuentes corticales activadas en secuencias temporales y/o espaciales muy cercanas (Yamasaki y col, 2005; Picton y col, 1999).

Otra limitación importante en los estudios de RMIf lo constituye el ruido acústico que genera el pulso de radiofrecuencia del equipo para la obtención de la imagen. La composición en frecuencias de esta actividad ha sido caracterizada espectralmente y se ha demostrado que por sí mismo este pulso genera activación de las cortezas auditivas, por esta razón las respuestas corticales en los estudios de RMIf pueden ser consideradas respuestas mixtas, resultantes de la interacción entre el estímulo acústico específico del experimento y el ruido acústico propio del tomógrafo de RMI. Este problema tecnológico ha sido enfrentado de diferentes maneras, por ejemplo no sincronizando la estimulación acústica con el pulso de radiofrecuencia, no obstante no ha sido completamente resuelto hasta el presente (Horner y col, 2009).

En resumen la valoración crítica de los principales reportes encontrados en la literatura consultada, demuestra que la determinación de generadores del PEAee es objeto de constantes controversias y no existe un consenso al respecto (Montoya y col, 2011). Las principales limitantes que hemos detectado al respecto pueden resumirse en los siguientes términos:

- Los estudios de RMIf registrados con estimulación a tonos modulados en amplitud, si bien tienen una buena resolución espacial, están limitados en cuanto a su resolución temporal, lo que provoca que las fuentes corticales próximas espacial y temporalmente puedan registrarse fusionadas. En segundo lugar la especificidad en frecuencia de los mapas tonotópicos obtenidos con esta técnica puede estar afectada por la influencia del ruido acústico del pulso de radiofrecuencia que emite el equipo de RMI.

- Los estudios de Magnetoencefalografía si bien tiene una resolución temporal similar a los métodos electrofisiológicos, muestran una menor sensibilidad a detectar las fuentes dipolares que se orientan tangencialmente a la superficie cortical y fallan en la localización de las fuentes profundas.
- La hipótesis de que los generadores de PEAee, se obtienen únicamente por la superposición lineal de las respuestas transientes no ha sido suficientemente demostrada en la literatura y existen evidencias experimentales que sugieren que los PEAee pueden ser generados por la activación de poblaciones neuronales específicas que responden a las altas frecuencias de estimulación.
- Existe gran divergencia entre los diferentes estudios con respecto a los parámetros específicos de estimulación, registro y forma en que se utilizan los métodos de soluciones inversas.
- No existen en la bibliografía reportes de estimación de las soluciones inversas de los PEAeeMF, que evalúen el efecto de la estimulación a múltiples frecuencias. Además los reportes que caracterizan los generadores del potencial en otros estados funcionales, como el efecto tonotópico y de estimulación biaural, son escasos y poco replicables.
- La mayor parte de los estudios que han aplicado métodos de soluciones inversas a registros electrofisiológicos de PEAee, han utilizado métodos de solución inversa con fuentes discretas y geometría no realista, por lo que las soluciones que se reportan, pudieran ser calculadas con mayor precisión, a través de nuevos métodos de soluciones inversas recientemente desarrollados.
- Los reportes de las fuentes cerebrales de los PEAee, han sido obtenidos en muestras reducidas de individuos sanos y por lo general no aplican métodos estadísticos que determinen y validen la significación de las fuentes reportadas.

Estas razones justifican la conveniencia de la realización del presente estudio, en el que se intenta integrar la exploración objetiva de la audición mediante los PEAee a

múltiples frecuencias, con la localización de sus fuentes generadoras. El problema metodológico central de la investigación consistió en determinar cual método de solución inversa utilizar para la localización de los neurogeneradores del PEAeeMf; para luego definir las restricciones y condiciones particulares de su aplicación. Por esta razón el siguiente epígrafe se dedica a exponer la valoración crítica de las fuentes bibliográficas actualizadas, sobre el tema de los métodos de solución del problema inverso y a fundamentar la selección de los métodos aplicados para la caracterización de las bases neurales del PEAeeMf.

1.2 Métodos de solución del problema inverso.

Generalidades: Los métodos de soluciones inversas al problema electromagnético cerebral se basan en la determinación de la distribución espacial de la densidad de corriente primaria (DCP), a partir del MEG/EEG observado en un conjunto discreto de sensores (Pascual-Marqui, 1999). Al igual que para obtener la tomografía eléctrica cerebral (TEC) usando EEG o MEG, para la localización espacio-temporal de los neurogeneradores del PEAee es necesario afrontar el conocido problema inverso (PI), y los aspectos teóricos y prácticos para su implementación.

La dificultad fundamental del PI es la falta de unicidad debido a la existencia de corrientes que no producen mediciones (corrientes silentes) o lo que es matemáticamente equivalente, la existencia de múltiples soluciones que producen un mismo mapa de potencial.

Métodos para determinar las soluciones inversas.

La mayor ventaja de las técnicas del EEG/PEAee consiste en que miden directamente, aunque a distancia, la actividad cerebral espontánea (EEG) o evocada (PEAee) en una preparación no invasiva, con una resolución del orden de milisegundos que se corresponde con la ventana temporal en la que ocurre el procesamiento de información en el cerebro. Su mayor inconveniente reside en la multiplicidad de posibles configuraciones de fuentes, lo que limita considerablemente la determinación unívoca de los generadores del EEG/PEAee.

En la práctica, para resolver las limitaciones subyacentes al PI se han desarrollado aproximaciones que utilizan información *a priori* basada en restricciones acerca de la DCP, con el objetivo de seleccionar una solución particular del PI. Los métodos inversos se pueden clasificar atendiendo dos categorías: los métodos paramétricos (ver Tabla I.I), y los métodos no paramétricos (ver Tabla I.II) (Grech y col, 2008). La principal diferencia entre estos métodos inversos reside en asumir *a priori* o no un número fijo de fuentes generadoras. Los métodos de optimización paramétricos asumen la existencia de unas pocas fuentes generadoras, cuyas localizaciones y orientaciones son desconocidas. Los métodos de optimización no paramétricos asumen que, varias fuentes generadoras con localizaciones fijas y posiblemente orientaciones fijas pueden estar distribuidas en todo el volumen cerebral o en toda la superficie cortical. En su aplicación a la tomografía eléctrica cerebral (TEC), estos métodos de soluciones inversas no paramétricos son denominados también como métodos de imágenes funcionales, por la adecuada integración entre una alta resolución temporal y una adecuada resolución espacial adquirida por la resolución adecuada de modelos de fuentes distribuidas.

Las Tablas I.I (ver Anexo 1) y I.II (ver Anexo 2) resumen los métodos de soluciones inversas más utilizados en las investigaciones básicas y clínicas, atendiendo a su clasificación general (paramétricos o no paramétricos) y a sub clasificaciones que responden a la naturaleza físico-matemática del problema en cuestión (señalizadas con distintos colores en las Tablas I.I y I.II).

En la Tabla I.I (ver Anexo 1) se resumen los métodos de soluciones inversas focalizadas más conocidos en la literatura atendiendo al formalismo que combina la aproximación del dipolo equivalente con el algoritmo de mínimos cuadrados no lineal. El modelo del dipolo equivalente (ECDM, siglas en inglés) es la técnica de localización de fuentes más básica y asume que los potenciales del EEG en cuero cabelludo son generados por una o unas pocas fuentes discretas focales (Fuchs, y col, 2004). Un dipolo por sí sólo no refleja la presencia de una única y discreta fuente generadora, sin embargo, el modelo del dipolo equivalente sí constituye una

representación matemática muy conveniente de la activación sincronizada de un número grande de neuronas piramidales (~100000 células) que se orientan en paralelo unas con otras y se activan simultáneamente, extendiéndose y conformando parches de materia gris en la capa cortical que podemos modelar como dipolos de corriente (Baillet y col, 2001; Fuchs y col, 2004). La localización de un dipolo puede darnos información acerca de la extensión y configuración del área cortical activada (Lopes da Silva, 2004), los dipolos superficiales reflejan actividad cortical localizada, mientras que dipolos más profundos reflejan la actividad de un área cortical extendida. Los modelos de dipolos fueron los primeros en introducir información *a priori*, apoyados en la hipótesis de que las contribuciones dipolares en la DCP eran mayores que las de multipolos de orden superior (Scherg, 1990).

Un caso interesante de modelo dipolar con el formalismo de optimización es el método BESA (Miltner y col, 1994), donde en un conjunto discreto de valores temporales consecutivos se asume que los dipolos tienen posición fija y orientaciones que pueden ser de ambos tipos: fijas o variables. Esta técnica es muy sensible a las suposiciones o condiciones iniciales sobre el número de dipolos y por tanto es altamente dependiente del propósito específico para el cual es utilizada. Para superar este problema se han desarrollado algunas técnicas como BEFORM (Baillet y col, 2001) y MUSIC (Mosher y col, 1992). En estos dos métodos no se requiere del conocimiento *a priori* del número de dipolos, aunque BEFORM ("*beamforming*", en inglés) se basa en técnicas de filtrado espacial y MUSIC propone una aproximación matemática dirigida a estimar el número probable de fuentes subyacentes asumiendo una orientación fija para todos los dipolos e implementando un algoritmo de sub-espacios de la señal. En situaciones donde están presentes pocas fuentes y éstas están muy bien agrupadas, los algoritmos de alta resolución como MUSIC (Liu y col, 2005) y sus variantes (R-MUSIC, RAP-MUSIC, S-MUSIC, IES-MUSIC y FINES) pueden ofrecer muy buenos resultados (Mosher y Leahy, 1998, 1999; Xu y col, 2004). FINES (Ding y He, 2006) es un método donde el ángulo entre dos sub-espacios se define para distinguir entre las contribuciones de dos fuentes que están muy interrelacionadas espacialmente. Los métodos MODM, FIDM y

MUSIC son algunos de los métodos que están incluidos en el paquete de programas CURRY (Bénaar y col, 2005) para el análisis de fuentes dipolares discretas, aunque este software también soporta el análisis de fuentes generadoras distribuidas con la inclusión del método de soluciones inversas LORETA (Pascual-Marqui y col, 1994) que se define en la Tabla I.II.

Otros métodos inversos paramétricos abarcan el formalismo de optimización global para solventar las dificultades con la búsqueda de soluciones inversas, en aquellos casos donde resulta muy probable que el algoritmo quede atrapado en mínimos locales. Para solventar esta dificultad se han desarrollado los métodos SA (Miga y col, 2002), ANN-CIM (Robert y col, 2002) y GA-CIM (McNay y col, 1996; Weinstein y col, 2000; Zhukov y col, 2000). Estos métodos ayudan a obtener algoritmos secuenciales con “reducidos” tiempos de cálculo y con un número adecuado de iteraciones pero sin sacrificar eficiencia y calidad en la búsqueda de la mejor solución inversa. Aquí, el planteamiento general consiste en encontrar las coordenadas y orientaciones óptimas para cada dipolo, minimizando el “error” entre el potencial teórico proyectado y el potencial real medido.

Los métodos SA, ANN-CIM y GA-CIM, son conocidos como algoritmos computacionales inteligentes y se basan en reglas y principios que han sido reivindicados por otras disciplinas pero que se pueden expandir mediante adecuadas analogías a la búsqueda de soluciones inversas del problema bioelectromagnético cerebral, ellos son: el proceso físico de templado-congelado, en el contexto de la metalurgia (*Simulated Annealing* en inglés); las redes neurales artificiales (*Artificial Neural Network*, en inglés) en el estudio de conectividades funcionales en circuitos cerebrales, así como sus usos en ingeniería neural, control motor y reconocimiento de patrones; y por último los algoritmos genéticos (*Genetic Algorithm*, en inglés) derivados de principios de la conocida teoría de la evolución de Darwin. Estos algoritmos de optimización global han sido objetivamente comparados e integrados con los métodos generales de evolución diferencial (*Differential Evolution*, en inglés)

y lógica difusa (*Fuzzy*, en inglés) proporcionando muy buenos resultados (Price y col, 2005; Liu y Lampinen, 2005; Feoktistov, 2006).

En la Tabla I.II (ver Anexo 2) se resumen los métodos de optimización no paramétricos basados en los formalismos de aproximación lineal distribuida, regularización y Bayesiano, donde cada método tiene sus propias reglas de penalización-regularización. Se enuncian en total 22 métodos independientes, aun cuando algunos métodos no paramétricos son generalizaciones del método original o integran aproximaciones propias con las de otros métodos. Sin embargo, es conveniente destacar que se enuncian métodos que llevan una nomenclatura muy similar, pero en sus concepciones matemáticas difieren marcadamente.

Las soluciones inversas distribuidas encontradas con estos métodos no paramétricos se basan en postular que la DCP pertenece a cierto espacio de suavidad y el grado de suavidad es controlado precisamente a través del parámetro regularización. En la búsqueda de soluciones inversas distribuidas se utiliza un parámetro de regularización que puede ser constante (ej., en LORETA y en LORETA-F) o variable espacialmente (ej., en VARETA) en cada punto del espacio de solución (o enrejado de solución), ya sea usando como penalización la norma del Laplaciano mínimo de la DCP ("*lead-field normalization*", en inglés), (ej., en LORETA, en LORETA-F) o una variante de Mínima Norma (ej., en MNE, WMNE, WMNE-F, MNEWL, sLORETA, VARETA), aproximaciones que son justificables desde el formalismo Bayesiano ya que seleccionan aquella solución que minimiza un funcional de penalización. Se incluyen en este grupo los métodos derivados de regularizaciones cuadráticas, el de regularización espacial (ej., en S-MAP) y el de regularización espacio-temporal (ej., en ST-MAP).

Muchos de los métodos inversos no paramétricos tienen la limitación de que las restricciones son puramente matemáticas (denotadas como (1) en la Tabla I.II) y no incorporan restricciones biofísicas o neurofisiológicas en su esquema de penalización, excepto en los casos LAURA (ej., restricciones biofísicas en la

estrategia de regularización), ELECTRA (ej., restricciones biofísicas al modelo de fuentes distribuidas), EPIFOCUS, ANA y BMA, denotados como (2) en Tabla I.II.

En la próxima sección se consideran críticamente aquellos métodos inversos de mayor relevancia para los objetivos concretos de este trabajo: LORETA y BMA (Tabla I.II).

Aplicación de las soluciones inversas para el EEG/PEAee: LORETA vs BMA

Los modelos de soluciones discretas (Tabla I.I) y distribuidas (Tabla I.II) del PI para la resolución de las fuentes cerebrales de actividad electrofisiológica regularmente son combinados con otras técnicas cuantitativas de procesamiento de la actividad cerebral; el análisis espectral mediante transformada de Fourier (Valdes-Sosa y col, 1992); el análisis tiempo-frecuencia mediante transformada *wavelet* (Jin y col, 2011) y los análisis de conectividades, incluyendo los de correlaciones cruzadas, asociaciones no lineales, coherencia y causalidad de Granger (Pereda y col, 2005; Valdés -Sosa, 2006). Todos estos análisis aportan información trascendental sobre el proceso neurofisiológico en estudio y en definitiva se complementan y ayudan en la determinación del origen y la dinámica temporal de las zonas cerebrales activas durante el procesamiento de la información, siendo también extendidos a situaciones patológicas que justifiquen su aplicación.

Probablemente, la principal limitación de los métodos paramétricos de soluciones discretas (Tabla I.I) es la determinación “correcta” del número de fuentes. Como toda información *a priori*, la determinación del número de fuentes es un aspecto crucial que, incorrectamente asignado, puede arrojar resultados impredecibles e interpretaciones erróneas. Aunque se han propuesto diferentes estrategias inspiradas en las matemáticas [ej., componentes principales (Arruda y col, 2011), componentes independientes (Zervakis y col, 2011) y teoría de la información (Guerrero-Mosquera y col, 2010)], la falta de un vínculo real y objetivo entre los datos registrados y los modelos matemáticos o los mapas e imágenes que proporcionan otras técnicas, hacen que la determinación exacta del número de fuentes usando

modelos discretos sea todavía un problema abierto. Si consideramos, además, que el uso de un número limitado de dipolos (mucho menor que el número de sensores) no es suficiente para explicar algunos tipos de actividades generadas por fuentes de cierta extensión espacial (Snyder, 1991; Alarcón y col, 1994), la necesidad de los métodos de soluciones inversas distribuidas, como los descritos en la Tabla I.II, resulta obvia.

De todos los métodos de soluciones inversas distribuidas ya mencionados, en esta investigación, se hace énfasis en aquellos que han demostrado mayor eficiencia para el análisis de las fuentes generadoras del EEG/PEAee, tales como: LORETA y BMA. Desde hace varios años (Pascual-Marqui y col, 1994; Pascual-Marqui, 1999) se viene aplicando la técnica LORETA para la localización de fuentes de la actividad cerebral, sobre todo, teniendo en cuenta que los métodos previos de mínima norma (MNE) favorecen las distribuciones de fuentes cercanas a la superficie de medición (penalizan las fuentes lejanas a los sensores), resultando en una pobre capacidad de localización para fuentes profundas. A su vez, las generalizaciones de los métodos de mínima norma mediante la introducción de pesos espaciales (WMNE) postulan una distribución de la actividad en todo el volumen cerebral, pero sustentada en consideraciones matemáticas difícilmente justificables en términos fisiológicos. Por tanto, la introducción de la mínima norma del Laplaciano ponderado y de su incorporación a LORETA ha permitido calcular soluciones inversas distribuidas con un grado elevado de suavidad espacial. Un buen ejemplo de lo antes dicho es el trabajo de Pascual-Marqui comparando a LORETA con otros cuatro métodos: MNE, WMNE, BGM y WROP; usando un modelo de volumen conductor de tres esferas concéntricas, una configuración de 148 electrodos y un enrejillado de 818 puntos con una distancia intervoxel de 0.1333 unidades (Pascual-Marqui, 1999). Los resultados muestran que LORETA tiene un aceptable error de localización (~1 unidad de enrejillado) cuando simula un escenario con una sola fuente en el espacio de soluciones. Los otros cuatro métodos fallan en la localización de fuentes fuera de la frontera de soluciones predeterminada, por lo que carecen de la información de profundidad y por tanto no aportan soluciones con las características tomográficas

requeridas. Por otro lado, se ha desarrollado sLORETA, con un nombre que deriva de un método que utiliza como penalización la norma del Laplaciano mínimo (LORETA), pero en realidad es un método basado en mínima norma. sLORETA ayuda a estandarizar la mínima norma y logra reducir el error de localización de manera significativa (Pascual-Marqui, 2002).

LORETA también ha sido comparado con el conocido método BMA (ver Tabla I.I), un eficiente método de soluciones inversas en el dominio de las frecuencias (Trujillo-Barreto y col, 2004; 2008) que es susceptible de ser aplicado también al dominio del tiempo, asumiendo como real la distribución normal de probabilidad en lugar de compleja, y ciertas restricciones espaciales y temporales *a priori* para la DCP. Es de notar que LORETA ha sido muy extendido para la localización espacio-temporal de las fuentes neurogeneradoras del EEG, aunque también existen referencias sobre su uso para estudiar potenciales auditivos (Anderer y col, 1998). Sin embargo, utilizar directamente modelos basados en la aproximación de Bayes (Ioannides y col, 1999; Friston y col, 2002; Phillips y col, 2005; Trujillo-Barreto y col, 2008), como VARETA (Bendixen y col, 2008) o específicamente BMA (ver Tabla I.I), (Trujillo-Barreto y col, 2004, 2008), garantizan una interpretación basada en la distribución de fuentes cerebrales extendidas y profundas, lo cual es sin duda, necesario para la localización de soluciones inversas distribuidas de los potenciales evocados de la vía auditiva (PEA). BMA permite calcular una solución final ("*the best final solution*", en inglés) a través de promediar varios modelos, cada uno con restricciones anatómicas diferentes, los cuales están ponderados (sopesados) por su probabilidad de contribución a la generación de la señal de EEG.

La principal motivación para desarrollar el método BMA, radicó en la necesidad de comparar objetivamente las diferentes "soluciones únicas", resultantes de la aplicación de diferentes métodos de soluciones inversas distribuidas, cada uno de los cuales, es fuertemente dependiente de la información *a priori* que ha incorporado en el proceso de resolución del PI. Nótese que a las limitaciones propias del PI mal planteado original (no unicidad en las soluciones, indeterminación en la resolución

práctica e inestabilidad en las soluciones numéricas por su alta sensibilidad a las medidas del ruido incorporado al EEG); se le ha sumado la existencia de múltiples “soluciones únicas” derivadas de múltiples métodos. Estos métodos (ej. LORETA y su versión con restricciones anatómicas LORETA, en Trujillo y col, 2004) pueden ser interpretados como modelos a promediar, con un factor de Bayes determinado dentro del paradigma BMA. Adicionalmente, el método BMA aborda otros dos problemas que afectan seriamente las soluciones inversas lineales que son: la existencia de fuentes fantasmas (fuentes que no tienen sentido neurofisiológico y que conducen a malas interpretaciones de los resultados, pero que aparecen junto a las fuentes reales que generan el EEG) y el prejuicio creciente con la profundidad (desestimación de las fuentes profundas en favor de fuentes superficiales conduciendo a soluciones que tienden a explicar la data con generadores próximos a los sensores) (Pascual-Marqui, 1995; Lütkenhöner y Grave de Peralta-Menéndez, 1997).

En varios trabajos se han tratado aspectos cruciales para el estudio de los neurogeneradores de los potenciales evocados auditivos (Picton y col, 1999; Grimm y col, 2006; Schröger y col, 2007; Murray y col, 2008). Sin embargo, en la presente investigación se intenta integrar de forma novedosa , la exploración objetiva de la vía auditiva mediante los PEAeeMf, con la localización espacio-temporal de sus fuentes generadoras, utilizando el formalismo Bayesiano de fuentes distribuidas (BMA) en el dominio de las frecuencias y la caracterización de la dinámica de estas fuentes a diferentes estados funcionales. En correspondencia con las características particulares de cada método de solución inversa, se integra coherentemente el método LORETA para los registro de EEG con estimulación auditiva y del Bayesiano para los Potenciales Auditivos de estado estable a múltiples frecuencias (PEAeeMf).

**CAPÍTULO II: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL DISEÑO
EXPERIMENTAL Y DESCRIPCIÓN DEL POTENCIAL EVOCADO
AUDITIVO DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES FRECUENCIAS**

CAPÍTULO II: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL Y DESCRIPCIÓN DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES FRECUENCIAS

El presente capítulo se ha dedicado al diseño e implementación de una nueva metodología de registro del PEAeeMf. Esta metodología se fundamenta en incrementar el número de derivaciones de registro del potencial evocado, hasta alcanzar un montaje extendido multicanal. Ello facilitó obtener un número suficiente de registros distribuidos sobre la superficie del cuero cabelludo, permitiendo la determinación de la densidad de corriente primaria (DCP) y a partir de ésta, la aplicación de métodos de solución inversa, para localizar las áreas cerebrales que participan en la generación de este potencial.

Resulta conveniente evaluar la eficacia del diseño experimental que se propone, así como describir las características de los PEAeeMf registrados en el dominio de las frecuencias, garantizando la confiabilidad de los registros que fueron utilizados en el cálculo de las soluciones inversas mediante el Método Bayesiano.

Material y Métodos. En este acápite se analizaron los experimentos del uno al cuatro, que consistieron en el registro de los PEAeeMf.

Contexto y clasificación de la investigación: Se realizó un diseño de tipo experimental. Se obtuvieron registros mediante la técnica de PEAeeMf de un grupo de sujetos audiológicamente sanos, presentados en condición de voluntarios

presuntamente sanos, en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de la ciudad de Santiago de Cuba, entre enero del 2005 y diciembre del 2009.

Universo y muestra: El universo de trabajo estuvo conformado por los adultos jóvenes presuntamente sanos, en un rango de edades entre 18 y 39 años y funciones audiológicas dentro de los límites de normalidad. La muestra quedó constituida por 47 sujetos voluntarios audiológicamente sanos, que se presentaron a la convocatoria del estudio y en los que se confirmaron clínicamente los antecedentes de salud y normalidad de las funciones audiológicas por medio de un examen audiométrico conductual. Los sujetos incluidos en la muestra fueron asignados aleatoriamente en cuatro grupos independientes que corresponden a cada uno de los cuatro experimentos registrados. En la Tabla II.I se resumen las características de la muestra de estudio para cada experimento.

La participación en el estudio se realizó bajo el principio de voluntariedad y fue recogido el consentimiento informado por escrito de todos los participantes (Anexo 3).

En todos los casos se determinó el audiograma tonal liminar antes de registrar los PEAeeMf para garantizar normalidad en los umbrales auditivos conductuales. Los umbrales de audibilidad fueron estimados con la técnica psicofísica de límites ascendentes y descendentes (5 dB hacia arriba, 10 dB hacia abajo) y quedaron establecidos entre 5 y 15 dB HL (decibelios en la escala de audibilidad normal: *Hearing Level*) para las frecuencias audiométricas entre 500 y 4000 Hz.

Criterios de inclusión:

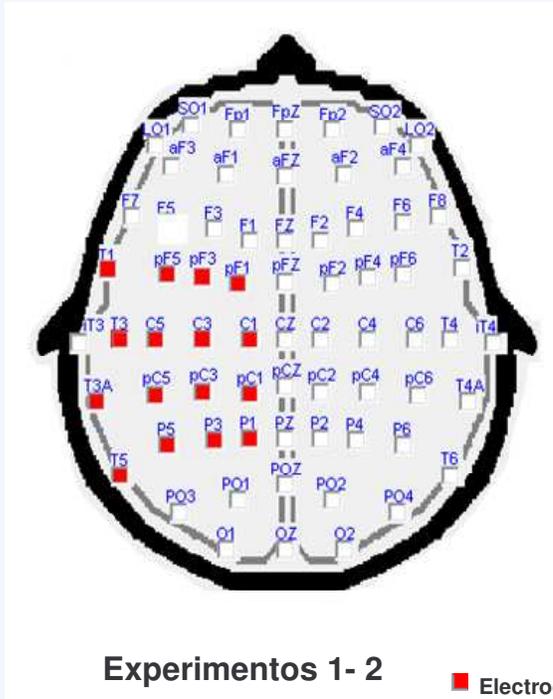
1. Sujetos adultos jóvenes en rango de edades entre 18 y 39 años.
2. Antecedentes de salud referida con examen clínico general, neurológico y psiquiátrico normales.
3. Examen audiológico dentro de los límites de normalidad.

Tabla II.I Características de la muestra de estudio por sexo y rango de edades para cada condición experimental.

Grupo de estudio	Experimentos	Sujetos* (número)	Rango de edades (años)	Sexo	
				Masculino (número)	Femenino (número)
Grupo A Potenciales Evocados	Exp. 01	10	18-37	07	03
	Exp.02	12	20-27	08	04
	Exp.03	12	22-30	09	03
	Exp.04	13	20-27	10	03
Total Grupo A		47	18-37	34	13
Grupo B EEG sincronizado	Exp. 05	12	20-39	12	0
Total		59	18-39	46	13

* Sujetos audiológicamente sanos Exp. : Experimento

**Montaje 10/10 modificado
parietotemporal hemisferio Izquierdo**



■ Electrodo activo

Montaje 10/20

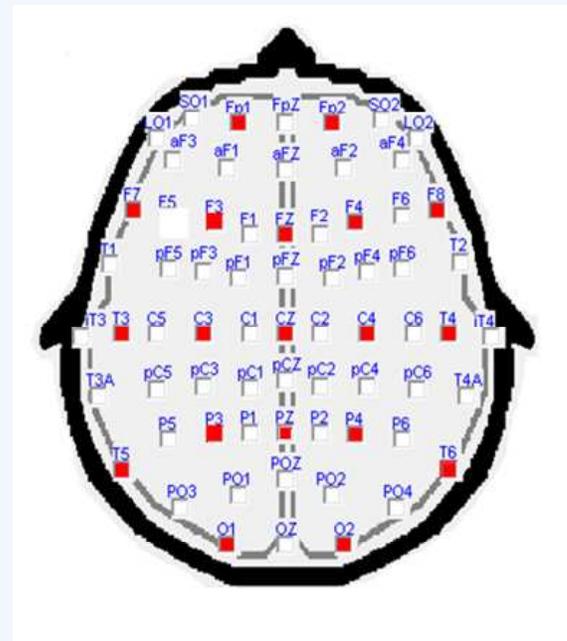


Figura 2.1 Sistema de posicionamiento de los electrodos de registro: montajes de registro del PEAeeMf.

Tabla II.II Resumen de las condiciones de registro de los experimentos basados en el registro del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.

Experimentos	Condiciones de registro y estimulación				
	Muestra de estudio	Rango de edades	Frecuencia portadora	Frecuencia modulación	Montaje de registro
Experimento 1	10 sujetos	18-37 años	500 Hz	51.5 Hz	Montaje 10/10 modificado: área parieto temporal del hemisferio izquierdo
			4000 Hz	55.0 Hz	
Experimento 2	12 sujetos	20 - 27 años	500 Hz	11.5 Hz	Derivaciones: pF1, pF3,pF5,T1,C1,C3,C5, T3,pC1,pC3,pC5,T3A,P1 ,P3,P5,T5
			4000 Hz	115.0 Hz	
Experimento 3	12 sujetos	22-30 años	500 Hz	51.5 Hz	Montaje 10/20 Derivaciones: Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3,P4,O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz
			4000 Hz	55.0 Hz	
Experimento 4	13 sujetos	20 - 27 años	500 Hz	111.5 Hz	
			4000 Hz	115.0 Hz	

4. Sujetos que expresaron su consentimiento por escrito para formar parte de la investigación, otorgado únicamente por el propio sujeto.

Criterios de exclusión: Sujetos con antecedentes familiares de hipoacusia de tipo hereditaria.

Criterios de salida: Sujetos cuyos registros resultaron no útiles por problemas técnicos, interferencia, nivel de relación señal ruido no aceptable y/o decisión del sujeto de no continuar en el estudio.

Consideraciones bioéticas: El registro de los PEAAeMf, resulta una técnica no invasiva, la intensidad de estimulación acústica, en las condiciones experimentales de esta investigación, no tiene efectos nocivos conocidos en la función auditiva. La inclusión y permanencia de los sujetos en el estudio se realizó bajo el principio de voluntariedad, obteniéndose el consentimiento informado escrito de todos los participantes. La identidad de los sujetos no fue mostrada en la exposición de los resultados. Así mismo, los sujetos excluidos del estudio por presentar alteraciones de la función auditiva fueron remitidos a la especialidad de audiología para su valoración y tratamiento.

Registro del Potencial Evocado Auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.

Estimulación: Se empleó una mezcla de dos tonos con frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz respectivamente, modulados en amplitud (AM) al 95% de profundidad, presentados monoauralmente en el oído derecho a través de audífonos supraauriculares TDH-49, con una intensidad de 80 dB HL. Se presentaron tonos modulados en amplitud (TMA) en el rango de 40 y 80 Hz.

En los experimentos donde se realizó la estimulación con TMA en el rango de 40 Hz (Experimentos 1 y 3), las frecuencias de modulación específicas utilizadas fueron de 51.5 Hz para el tono de 500 Hz y de 55 Hz para el tono de 4000 Hz.

En los experimentos con estimulación TMA en el rango de 80 Hz (Experimentos 2 y 4), las frecuencias de modulación específicas utilizadas fueron de 111.5 Hz para el tono de 500 Hz y de 115.0 Hz para el tono de 4000 Hz.

Registro: Los registros se realizaron con el electroaudiómetro AUDIX (Neuronic). Se utilizaron electrodos de disco de plata clorurada (Ag/AgCl) y 3 mm de diámetro, fijados al cuero cabelludo con pasta conductora (Nihon Khoden). La impedancia de los electrodos se mantuvo en todos los registros por debajo de 5 kOhm. La actividad bioeléctrica fue amplificada con una ganancia de 12 000 y filtrada analógicamente entre 10 y 300 Hz. En cada sujeto, se realizaron los registros no simultáneos del PEAeeMf en cada derivación del montaje definido para cada experimento (10/20 o 10/10 modificado), hasta completar todas las derivaciones incluidas en el protocolo de registro. El número de promediaciones fue superior a 10 hasta alcanzar un nivel de ruido residual (NRR) inferior a 0.005.

Montaje de registro: Se utilizaron dos montajes de posición de los electrodos de registro: a) El montaje de 19 electrodos que distribuyó los electrodos en toda la superficie del cuero cabelludo, colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10/20. b) Montaje de 16 electrodos focalizados en la región parieto/temporal del hemisferio izquierdo y colocados según el Sistema Internacional 10/10 modificado. En ambos montajes el electrodo de referencia se colocó en el mastoides izquierdo. En la Figura 2.1 se muestra el esquema de ambos montajes de registro. En los experimentos 1 y 2 se utiliza el montaje de registro 10/10 modificado, mientras que en los experimentos 3 y 4 el registro fue realizado mediante el montaje 10/20.

En la Tabla II.II se resumen las condiciones de registro y características de la muestra en las cuatro condiciones experimentales.

Condiciones Ambientales y de registro: Los registros fueron realizados dentro de una habitación sono amortiguada y con atenuación luminosa. Los sujetos se mantuvieron en estado de vigilia controlados por el examinador. El orden de registro de las derivaciones se realizó de manera aleatoria para minimizar el efecto de la

fatiga debido a la prolongada duración del experimento (2 Horas y 47 min como promedio).

La detección automática de la respuesta evocada para cada frecuencia de estimulación, se realizó mediante el estadígrafo T2 de Hotelling.

Cálculo de las Soluciones Inversas: Para la estimación de las fuentes generadoras del PEAeeMf, se emplea el sistema “Brain Cracker” (Neuronic), utilizando el método de los modelos bayesianos (BMA), se utilizó además el atlas cerebral de 116 compartimientos. La definición a *priori* de las áreas de mayor probabilidad de localización de las fuentes cerebrales, se estableció en correspondencia con el montaje de registro: Para los PEAeeMf registrados con el montaje 10/10 modificado (Experimentos 1 y 2), se seleccionaron como áreas de mayor probabilidad el lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo, el tálamo y el tallo cerebral. Por otro lado, para los registros de PEAeeMf registrados con el montaje 10/20 se define la prioridad para el lóbulo temporal superior de ambos hemisferios, el tálamo y el tallo cerebral.

Las soluciones BMA obtenidas para cada sujeto en cada condición experimental, se evaluaron de forma independiente y posteriormente se analizaron las soluciones promediadas para toda la muestra de cada experimento.

El análisis de la significación estadística de las soluciones tomográficas obtenidas, se realizó mediante el sistema estadístico Nest (Neuronic). En cada condición experimental se realizó una prueba t de Student versus 0 para identificar la presencia o no de la respuesta. Las comparaciones entre las soluciones tomográficas dentro de cada grupo (a la misma frecuencia de modulación) se obtuvieron mediante el estadígrafo t de Student dependiente. Las comparaciones entre condiciones experimentales diferentes en cuanto a la frecuencia de modulación con la misma frecuencia portadora, se evaluaron mediante la prueba t de Student independiente.

La operacionalización de las variables cuantificadas y procesadas en los experimentos del uno al cuatro se describe en el Anexo 4.

Resultados:

La Figura 2.2 presenta la serie de registros de PEAeeMf obtenidos en un sujeto experimental audiológicamente sano, para cada derivación del montaje 10/20. Obsérvese la presencia de respuesta significativa en todas las derivaciones de registro, excepto la ausencia de detección en dos registros a la frecuencia de 4000 Hz. El patrón de un alto nivel de detección se mantiene de manera uniforme en la muestra del estudio.

En la Figura 2.3 se muestran dos registros obtenidos en las derivaciones temporal anterior (T3) y parietal (P3) del hemisferio izquierdo en el Experimento 3 (Sistema 10/20 modulación 40 Hz). Como se observa existen cambios evidentes en la amplitud del pico espectral del PEAeeMf para cada frecuencia en correspondencia con la derivación de registro. La respuesta a 500 Hz obtiene mayor amplitud en la derivación temporal anterior izquierda (T3), mientras el PEAeeMf a 4000 Hz maximiza su amplitud en la derivación parietal izquierda (P3).

En la Tabla No. II.III se muestra el porcentaje de detectabilidad del PEAeeMf para cada una de las condiciones experimentales realizadas. En general se obtienen niveles de detectabilidad elevados, con valores entre 73.48 y 91.19 %. El porcentaje de detección más alto se obtiene en el Experimento No 1 (modulación 40 Hz, registro montaje 10/10 modificado en hemisferio izquierdo) a la frecuencia portadora de 500 Hz, los porcentajes de detectabilidad superiores a 90 % son registrados también en las condiciones experimentales 2 y 4 a la frecuencia de 4000 Hz, la detectabilidad más baja se registró a la frecuencia de 500 Hz en la condición experimental No 2 (montaje 10/10 modulación 80 Hz) (Ver Figura 2.4).

Para los registros del PEAeeMf por modulación a 80 Hz, el porcentaje de detectabilidad estuvo influido de forma significativa por la frecuencia portadora del estímulo acústico, en este caso fue significativamente mayor en respuesta a TMA de 4000 Hz, y no mostró efectos de la derivación y del montaje de registro. Por su parte, los PEAeeMf generados por TMA en el rango de 40 Hz, no mostraron

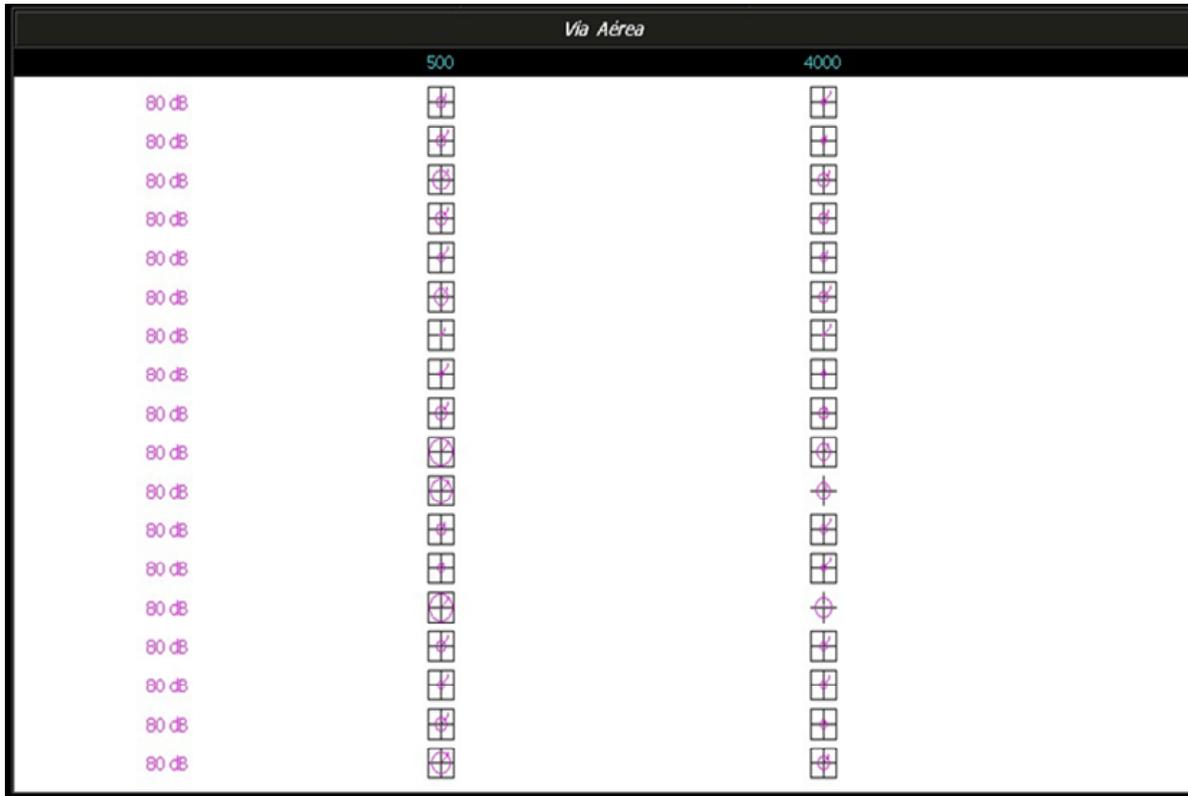


Figura 2.2 Serie de potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias, registrados para cada derivación del Sistema 10/20 modulación 80 Hz, frecuencias 500 – 4000 Hz.

**Derivación temporal anterior izquierda
(T3)**

**Derivación parietal izquierda
(P3)**

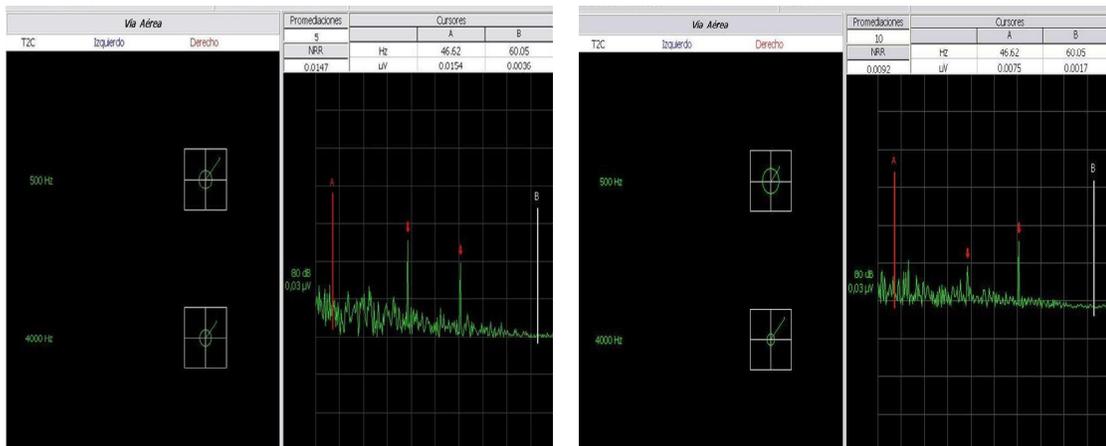


Figura 2.3 Cambios topográficos en la amplitud del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias. Registro obtenido en un sujeto sano con funciones audiológicas normales.

Tabla II.III Detectabilidad del PE AeMf en cada condición experimental.

Experimentos	Frecuencia	N	Detectabilidad			
			Si		No	
			No	%	No	%
Exp. 1	500	159	145	91.19	14	8.81
	4000	166	137	82.53	29	17.47
Exp. 2	500	215	158	73.48	57	26.51
	4000	204	184	90.19	20	9.8
Exp. 3	500	229	197	86	32	14
	4000	223	190	85.2	33	14.8
Exp. 4	500	266	201	75.6	65	24.4
	4000	239	216	90.4	23	9.6

Exp. : Experimento N: Número

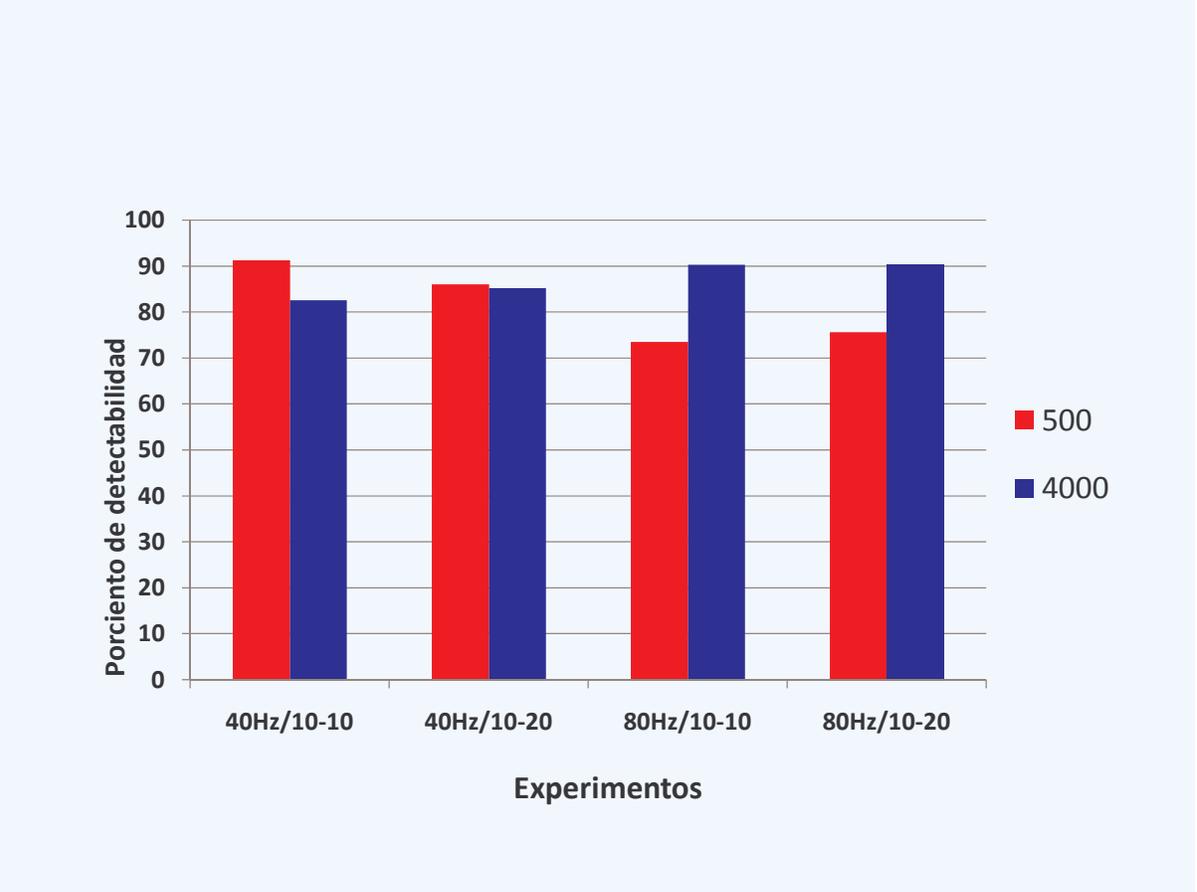


Figura 2.4 Detectabilidad del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias en cada condición experimental.

porcientos de detección con diferencias significativas entre las dos frecuencias portadoras evaluadas (500 vs 4000 Hz). No obstante en el montaje 10/10 modificado se registró un ligero predominio de la detección para la frecuencia de 500 Hz. La detección del PEAeeMf modulado a 40 Hz, obtuvo una dependencia significativa del montaje de registro y de la posición del electrodo donde fue registrado este potencial (Ver Figura 2.5).

En la Tabla No. II.IV se muestran las variables que influyeron en la detectabilidad del PEAeeMf, aplicando el método estadístico de la Regresión Logística Binaria. Obsérvese que en los cuatro experimentos el número de promediaciones de aplicación del estímulo alcanzó un efecto significativo en la detección de la respuesta. Como se mencionó previamente, la frecuencia portadora del estímulo acústico tuvo un efecto significativo en la detección de la respuesta para la modulación a 80 Hz (Experimentos 2 y 4). La localización o topografía del electrodo de registro (derivación de registro) alcanzó un efecto significativo en la detectabilidad del PEAeeMf, únicamente en la condición experimental 1 (modulación 40 Hz, montaje 10/10).

La Tabla II.V muestra el porcentaje de detección en el Experimento 1 para cada derivación de registro y frecuencia portadora. Nótese que para la de 500 Hz se alcanzó mayor porcentaje de detectabilidad en las derivaciones de registro de la línea posterior (P1, P3, P5, T5) e inferior (T1, T3A, T5) del montaje de registro utilizado. Mientras que la frecuencia de 4000 Hz, mostró una detectabilidad superior en las derivaciones centrales y superiores (C5, pC5, pC1), (Ver Figura 2.5)

La relación señal ruido como indicador de eficacia del montaje de registro del PEAeeMf, fue cuantificada en todos los experimentos registrados en la variable nivel de ruido residual (NRR). Los resultados obtenidos confirman que las variables NRR y número de promediaciones, analizadas de forma conjunta tienen un efecto muy significativo en la detectabilidad del PEAeeMf.

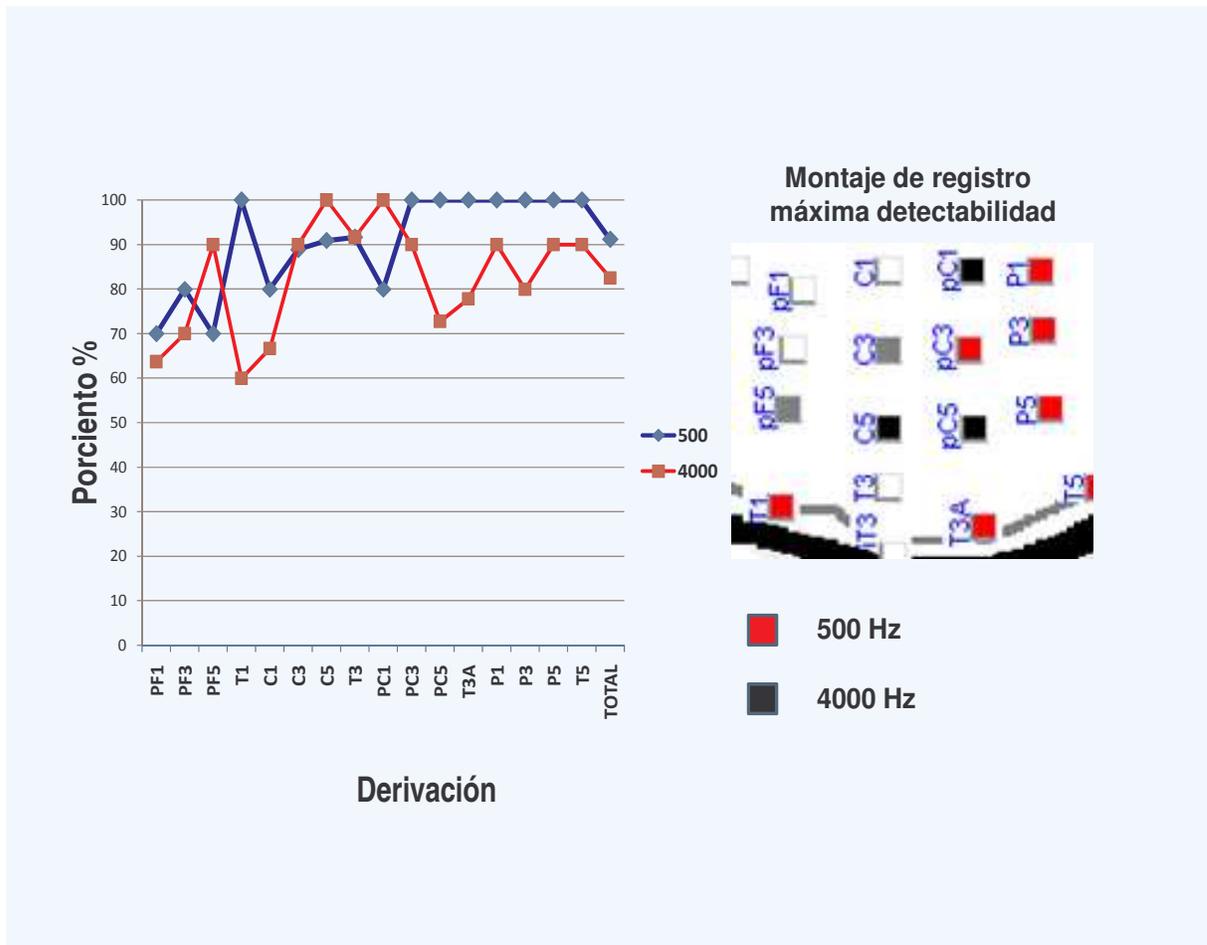


Figura 2.5 Efecto de la derivación en la detectabilidad del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias, en la condición experimental número uno: montaje 10/10, modulación 40 Hz.

Tabla II.IV Efecto de las variables que influyen en la detectabilidad del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.

Variables que influyen en la detectabilidad del PEAeeMf.				
	Regresión logística binaria. Nivel de significación			
Variables	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Experimento 4
Número de promediaciones / Nivel de ruido residual	0.000	0.000	0.000	0.000
Derivación	0.002	0.314	0.783	0.156
Frecuencia portadora	0.027	0.000	0.803	0.000

Nivel de significación: $p < 0.05$

Tabla II.V Efecto de la derivación de registro en la detectabilidad del PE AeMf en el Experimento No1 (modulación 40 Hz, montaje 10/10 modificado)

Derivación	Frecuencia	N	Detectabilidad			
			Respuesta		No respuesta	
			No	%	No	%
PF1	500	10	7	70.00	3	30.00
	4000	11	7	63.69	4	31.36
PF3	500	10	8	80.00	2	20.00
	4000	10	7	70.00	3	30.00
PF5	500	10	8	80.00	2	20.00
	4000	10	9	90.00	1	10.00
T1	500	10	10	100.00	0	0.00
	4000	10	6	60.00	4	40.00
C1	500	10	8	80.00	2	20.00
	4000	12	8	66.67	4	33.33
C3	500	9	8	88.89	1	11.11
	4000	10	9	90.00	1	10.00
C5	500	11	10	90.91	1	9.09
	4000	11	11	100.00	0	0.00
T3	500	12	11	91.67	1	8.33
	4000	12	11	91.67	1	8.33
PC1	500	10	8	80.00	2	20.00
	4000	10	10	100.00	0	0.00
PC3	500	10	10	100.00	0	0.00
	4000	10	9	90.00	1	10.00
PC5	500	9	9	100.00	0	0.00
	4000	11	8	72.73	3	27.27
T3A	500	9	9	100.00	0	0.00
	4000	9	7	77.78	2	22.22
P1	500	10	10	100.00	0	0.00
	4000	10	9	90.00	1	10.00
P3	500	10	10	100.00	0	0.00
	4000	10	8	80.00	2	20.00
P5	500	10	10	100.00	0	0.00
	4000	10	9	90.00	1	10.00
T5	500	9	9	100.00	0	0.00
	4000	10	9	90.00	1	10.00
Total	500	159	145	91.19	14	8.81
	4000	166	137	82.53	29	17.47

Los anexos del 5 al 8 (NNR vs promediaciones) muestran los valores medios e intervalos de confianza, del número de promediaciones y NRR, con que se alcanzaron todos los registros de las cuatro condiciones experimentales. En todos los casos se demostró que con un número de promediaciones en el rango de 8 a 14 se lograron niveles NNR muy bajos, inferiores a 0.005. En la Figura 2.6 se resumen dos de los indicadores de mayor importancia en la evaluación de la eficacia de la metodología de registro: el NRR y el número de promediaciones. Obsérvese que los niveles de ruido residual más bajos y de menor dispersión se registraron en las condiciones experimentales obtenidas por modulación a 40 Hz (Exp. 1 y 3) y que además estos niveles óptimos fueron alcanzados con un número menor de promediaciones. Nótese que si bien en las cuatro condiciones experimentales que se evalúan estos indicadores obtuvieron valores muy aceptables, estos indicadores resultaron particularmente óptimos en el Experimento 1 (modulación a 40 Hz, montaje 10/10 modificado)

Resulta de interés describir el efecto de los parámetros físicos del estímulo acústico (TMA) en la amplitud, fase y topografía de los PEAeeMf registrados en los experimentos realizados.

La Tabla No II.VI muestra el efecto de las variables que corresponden con las propiedades físicas del estímulo acústico en la amplitud y fase del PEAeeMf. Obsérvese que la frecuencia portadora del TMA, tuvo un efecto significativo en todas las condiciones experimentales excepto en el Experimento No 3 (montaje 10/20 modulación 40 Hz). Los resultados demostraron que en la mayor parte de las condiciones experimentales, la amplitud y fase del PEAeeMf fueron significativamente diferentes entre las respuestas a estímulos de frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz respectivamente. De igual manera se registró un efecto significativo de la frecuencia de modulación, con una interacción también significativa entre las frecuencias de modulación y la portadora. La derivación de registro sólo alcanzó un efecto significativo en el Experimento 1 (montaje 10/10 modulación 40 Hz).

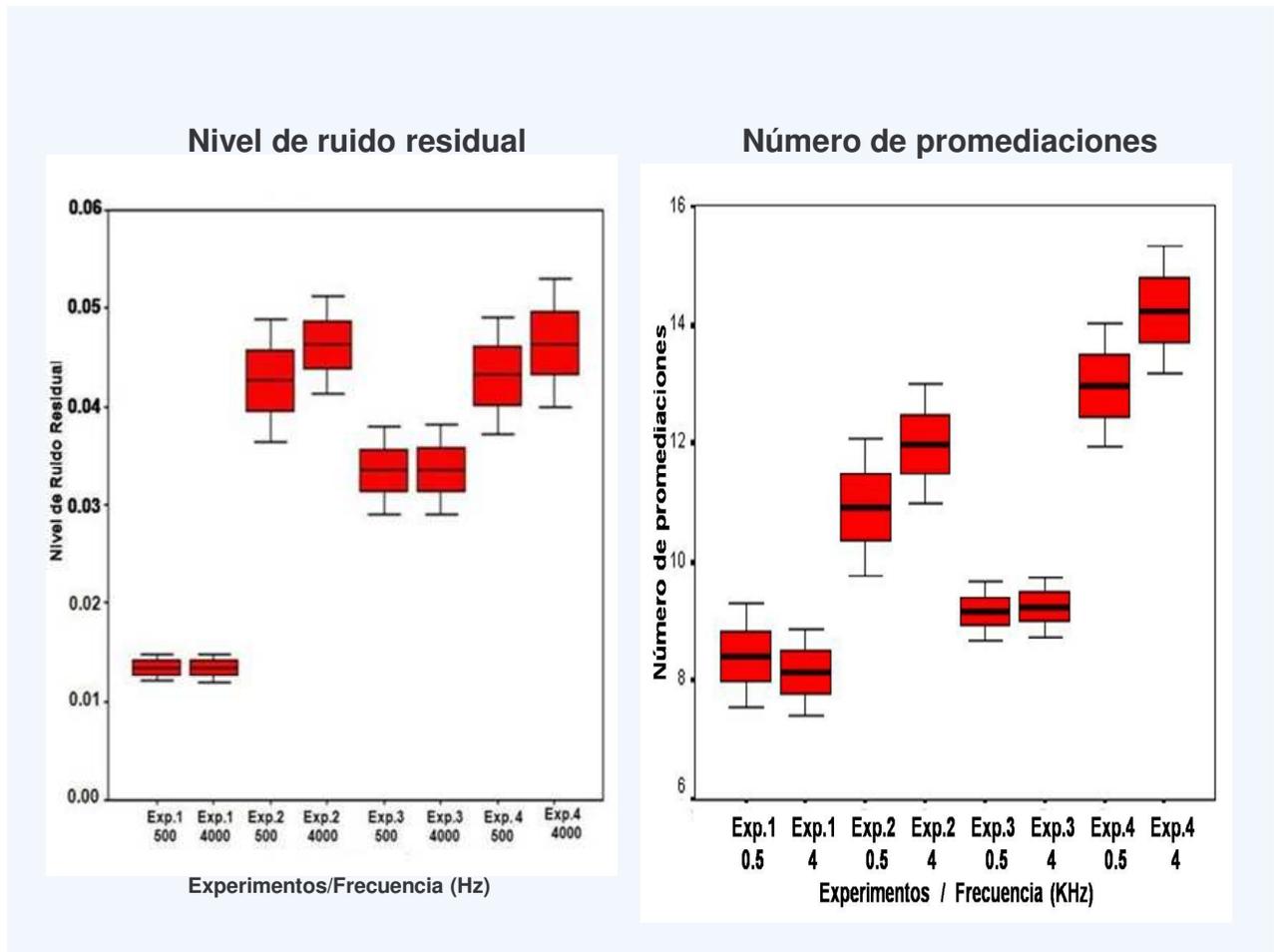


Figura 2.6 Indicadores de relación señal ruido en las cuatro condiciones experimentales de registro del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias.

Tabla II.VI Análisis de Varianza Multivariado (Manova). Evaluación del efecto de las variables frecuencia, modulación y derivación en las respuestas de los PE AeMf.

	Experimento 1		Experimento 2		Experimento 3		Experimento 4	
Efecto	F	Sig.	F	Sig.	F	Sig.	F	Sig.
Intercepto	2010.652	0.000	1349.240	0.000	620.120608	0.000	1034.67069	0.000
Derivación	2.587	0.001	0.869	0.670	1.01274412	0.450	1.22910501	0.234
Frecuencia	3.453	0.033	20.7683638	0.000	0.48532066	0.615	11.3875228	0.000
Derivación x Frecuencia	0.396	0.979	1.07285599	0.364	0.88742534	0.594	0.39981915	0.987
	Experimento 1+ Experimento 2				Experimento 3 + Experimento 4			
	F		Sig.		F		Sig.	
Modulación	84.296		0.000		45.591		0.000	
Derivación x Modulación	1.857		0.025		1.66		0.04	
Modulación x Frecuencia	19.830		0.000		5.762		0.003	
Derivación x Modulación x Frecuencia	1.105		0.348		0.477		0.990	

P < 0.05

La Tabla No. II.VII muestra los valores medios e intervalos de confianza de la amplitud y fase del PEAeeMf en los Experimentos 1 y 2. En general la magnitud de la amplitud fue significativamente mayor en las respuestas evocadas por TMA a 40 Hz. Así mismo, el efecto de la modulación en la amplitud obtuvo una interacción estadísticamente significativa con la frecuencia portadora, donde para los PEAeeMf por modulación a 40 Hz, la amplitud fue mayor a la frecuencia de 4000 Hz, mientras que los PEAeeMf por modulación a 80 Hz los valores de amplitud mayores se obtuvieron a la frecuencia de 500 Hz (Ver Figura 2.7).

El análisis estadístico mostró que los valores de fase del PEAeeMf fueron también influidos de forma significativa por la interacción entre la frecuencia moduladora y la frecuencia portadora específica del TMA. Para la modulación a 80 Hz, la magnitud de la fase fue muy superior a las respuestas obtenidas por modulación a 40 Hz y los valores angulares promedios fueron de polaridad positiva. Por otra parte, los valores angulares promedios de la fase de los PEAeeMf a 40 Hz, fueron de menor magnitud y de polaridad negativa (Ver Tabla II.VI, Figura 2.7). Este patrón de cambios en la fase para cada frecuencia de modulación, fue similar para las respuestas a cada una de las frecuencias portadoras exploradas, no obstante, mostró diferencias significativas entre ambas frecuencias portadoras, en cuanto a su magnitud, obteniéndose que las respuestas de TMA a 4000 Hz fueron de un valor angular promedio mayor que las respuestas a TMA a 500 Hz (Ver Tabla II.VI, Figura 2.7).

La posición del electrodo de registro (derivación) obtuvo un efecto significativo en las respuestas evocadas, únicamente en la condición experimental No 1 (montaje 10/10, modulación a 40 Hz). La Tabla No II.VIII, muestra los valores medios del logaritmo de la amplitud y la fase del PEAeeMf en cada una de las derivaciones del montaje de registro en el Experimento 1. Los valores máximos del logaritmo de la amplitud se obtuvieron en respuestas a TMA con frecuencia portadora de 4000 Hz y se localizan en las derivaciones pF1, pF3, C1 y C3, que constituyen el cuadrante antero superior del montaje de registro utilizado en este experimento (Figura No 2.8).

Tabla II.VII Valores medios e intervalos de confianza del logaritmo de la amplitud y fase del PEAEeMf por frecuencia portadora y de modulación del tono modulado en amplitud. (Experimentos 1 y 2).

Experimentos 1 + 2: montaje 10/10 hemisferio izquierdo, modulación 40 Hz- 80 Hz							
Frecuencia portadora (Hz)	Modulación (Hz)	Log. amplitud (uv)			Fase (Grados)		
		x	LI	LS	x	LI	LS
500	40 Hz	1.299	1.356	1.243	-0.042	-0.242	0.159
	80 Hz	1.137	1.183	1.091	0.506	0.246	0.766
	Total	1.214	1.252	1.177	0.245	0.076	0.413
4000	40 Hz	1.414	1.475	1.353	-0.158	-0.373	0.056
	80 Hz	0.878	0.939	0.817	0.767	0.602	0.931
	Total	1.107	1.159	1.055	0.372	0.232	0.513
Total	40 Hz	1.355	1.397	1.313	-0.098	-0.245	0.048
	80 Hz	0.998	1.039	0.956	0.646	0.497	0.796
	Total	1.159	1.192	1.126	0.310	0.201	0.420

X: Valor medio, LI: Límite inferior, LS: Límite Superior

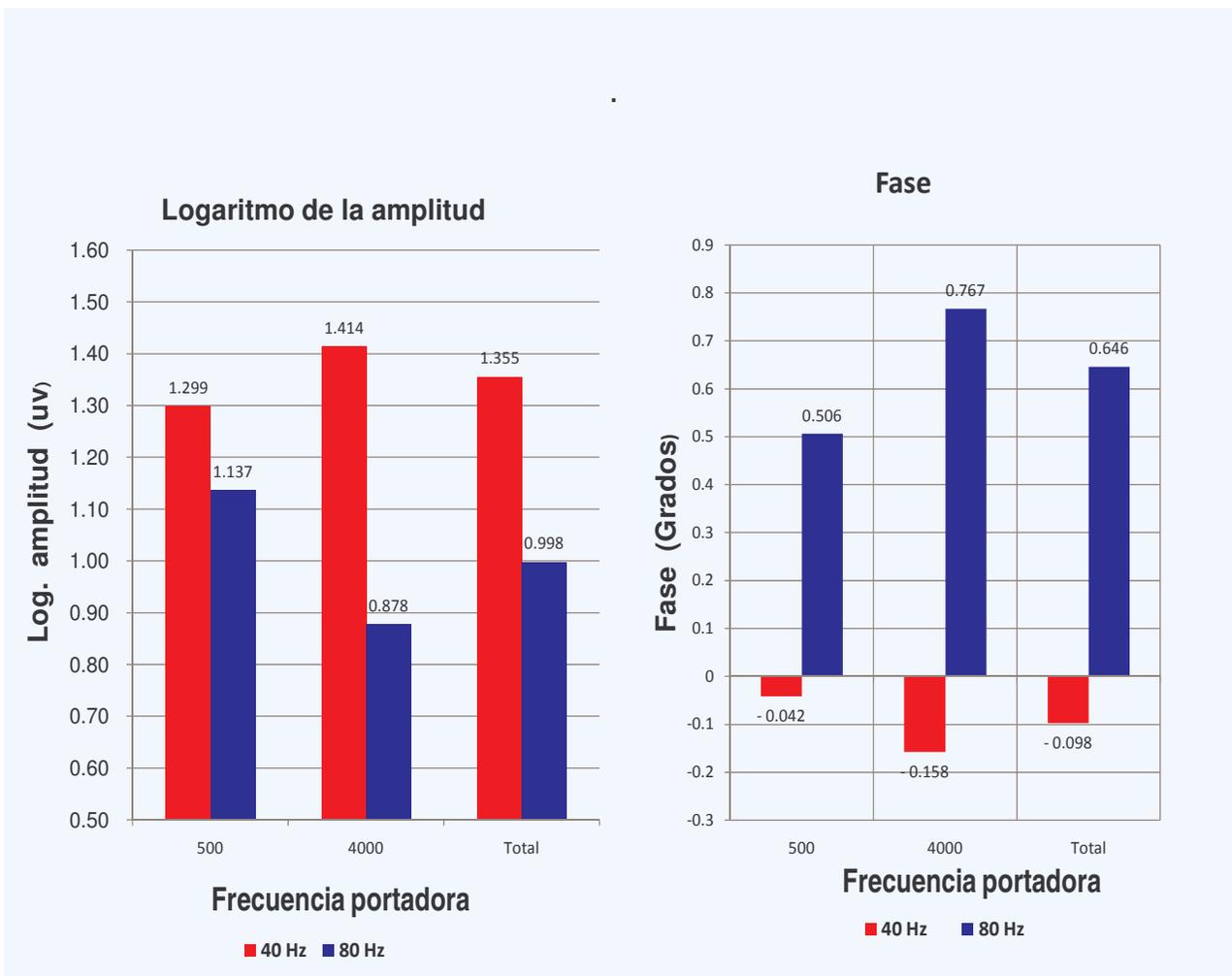
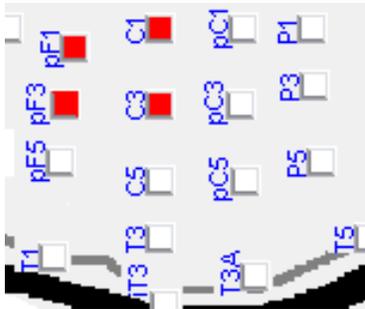


Figura 2.7 Efecto de la interacción entre las frecuencias portadora y moduladora del estímulo acústico, en la amplitud y fase del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias, para las condiciones experimentales uno y dos.

Tabla II.VIII Valores medios del logaritmo de la amplitud y fase del PE AeMf para cada derivación de registro. Experimento No 1.

Derivación	Frecuencia Hz	Modulación 40					
		Log Amplitud (uv)			Fase (Grados)		
		Media	IC (95%)		Media	IC(95%)	
PF1	500	1.466	1.026	1.906	0.352	-1.192	1.895
	4000	1.592	1.240	1.943	0.930	-0.482	2.342
PF3	500	1.428	1.199	1.657	0.143	-0.905	1.190
	4000	1.578	1.333	1.823	-0.380	-1.802	1.042
PF5	500	1.231	0.969	1.494	0.121	-0.791	1.034
	4000	1.294	1.112	1.477	-0.512	-1.309	0.284
T1	500	1.252	1.092	1.413	0.182	-0.523	0.887
	4000	1.300	1.143	1.457	-0.117	-1.217	0.983
C1	500	1.570	1.185	1.954	0.319	-0.510	1.148
	4000	1.577	1.267	1.888	0.256	-0.655	1.168
C3	500	1.334	1.111	1.557	0.420	-0.442	1.282
	4000	1.579	1.246	1.911	0.328	-0.507	1.162
C5	500	1.259	1.103	1.414	0.183	-0.555	0.921
	4000	1.390	1.230	1.550	-0.216	-0.959	0.526
T3	500	1.170	1.017	1.322	0.189	-0.462	0.840
	4000	1.362	1.172	1.551	0.357	-0.403	1.117
PC1	500	1.295	1.028	1.562	-0.001	-0.802	0.800
	4000	1.457	1.225	1.689	-0.315	-1.222	0.592
PC3	500	1.425	1.151	1.700	-0.101	-0.784	0.582
	4000	1.495	1.191	1.800	-0.696	-1.207	-0.185
PC5	500	1.259	1.036	1.481	-0.314	-0.977	0.348
	4000	1.286	1.011	1.560	-0.261	-0.947	0.424
T3A	500	1.153	1.016	1.289	-0.447	-1.399	0.505
	4000	1.130	0.864	1.397	-0.990	-1.705	-0.275
P1	500	1.387	1.209	1.564	-0.276	-0.987	0.435
	4000	1.470	1.265	1.675	-0.072	-0.901	0.757
P3	500	1.285	1.123	1.446	-0.144	-0.898	0.610
	4000	1.433	1.254	1.612	0.264	-0.604	1.132
P5	500	1.247	1.063	1.430	-0.672	-1.381	0.037
	4000	1.345	1.103	1.588	-0.398	-0.871	0.075
T5	500	1.146	0.927	1.365	-0.340	-1.229	0.549
	4000	1.326	1.109	1.544	-0.689	-1.314	-0.064
Total	500	1.299	1.243	1.356	-0.042	-0.242	0.159
	4000	1.414	1.353	1.475	-0.158	-0.373	0.056



Montaje 10/10 modificado
Hemisferio izquierdo
■ Área de amplitud máxima

Figura 2.8 Derivaciones de registro de amplitud máxima en la condición experimental número uno: montaje 10/10, modulación 40 Hz.

Discusión:

En las cuatro condiciones experimentales registradas, la detectabilidad del PEAeeMf alcanzó niveles similares a los reportados para los montajes de registro estándar que usualmente son utilizados en esta modalidad de potenciales evocados. En primer lugar debe considerarse que la eficacia del método estadístico de detección automática del PEAee que fue utilizado en estos experimentos (T2 de Hotelling) ha sido confirmada en varios estudios. Savio y col (2007), aplicaron la metodología de Curvas Características de Operación del Receptor (ROC, siglas en inglés), demostrando que los indicadores estadísticos calculados para la identificación de respuestas de estado estable, T2 Hotelling y T2 Circular (T2H y T2C), muestran áreas bajo las curvas, significativamente mayores, que en los métodos utilizados para la detección del Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral (PEATC) a chasquidos (click), por tanto resultan más eficaces.

Usualmente los PEAeeMf utilizados para la detección de los umbrales auditivos electrofisiológicos, son registrados con un montaje simple de una derivación localizada en la región central (Cz), con referencia en la región mastoidea ipsilateral. En la presente investigación se introdujo un nuevo montaje de registro más extenso que incluye 16 y 19 derivaciones para las condiciones experimentales (1-2) y (3-4) respectivamente; en estas condiciones se alcanzaron niveles de detección elevados y similares a los reportados para el montaje estándar, demostrándose la factibilidad de registrar este potencial en un montaje de múltiples canales de registro y aportando además, confiabilidad al conjunto de datos registrados para el cálculo de las soluciones inversas por el Método Bayesiano u otros similares.

En la literatura consultada se encuentran muy escasos reportes de registros del PEAee en montajes de múltiples canales, en este sentido Small y Stapells (2008), evalúan un montaje de registro de dos canales comparando las respuestas ipsilaterales y contra laterales al oído de estimulación. El único sistema de registro multicanal que se reporta, fue descrito por Van Dun y col (2008), presentando una plataforma multicanal flexible para el registro del PEAee. Este mismo autor (Van Dun

y col, 2009), propuso posteriormente un método para la selección óptima del montaje de registro multicanal, para un sistema que dispone de un máximo de ocho derivaciones, cuantificando los niveles de detección en una muestra de 10 sujetos audiológicamente sanos. La metodología de registro de múltiples canales que se diseñó e implementó en la presente investigación supera de forma significativa a estos limitados reportes, tanto por el número de canales que se incluyen en el registro, como por el tamaño de la muestra en la que se evalúa la eficacia de la metodología de registro.

En el análisis de las variables que tienen un efecto significativo en la detección del PEAeeMf, quedaron definidas: el número de promediaciones conjuntamente con el NRR, la frecuencia portadora del tono modulado en amplitud y la derivación de registro, (ésta última únicamente para el Experimento No. 1). Debe señalarse que el hecho de que las variables número de promediaciones y nivel de ruido residual (NRR), no se analizaran de forma independiente, responde a que en esta investigación se utilizó una variante de los criterios de D'haenens y col (2010) como reglas de parada en el registro del PEAeeMf, donde la promediación se mantuvo siempre superior a 10 hasta alcanzar un nivel umbral de aceptación del ruido residual (NRR) óptimo para la calidad de la señal. Por esta razón, las variables promediación y NRR están ligadas en el análisis estadístico y no se incluyeron en el modelo de regresión de forma independiente.

Torres, (2004), en estudio de caracterización del NRR determinó que la amplitud del PEAeeMf alcanza un valor de amplitud *cuasi*-estable (meseta) después de promediar entre 15-20 segmentos, este resultado sugiere que la detectabilidad del potencial para este rango de promediaciones depende únicamente de la magnitud del ruido residual. Por esta razón, el registro de niveles de ruido residual óptimos por debajo de 14 promediaciones, que se obtuvo en todas las condiciones experimentales en el presente estudio confirma la eficacia de la metodología de registro implementada.

El hallazgo de una dependencia entre el nivel de detectabilidad y la topografía del registro en los PEAeeMf obtenidos a frecuencias de modulación en el rango de 40 Hz, sugiere que existen diferencias de amplitud del PEAeeMf entre las derivaciones de registro y ésto favorece el registro en determinadas áreas del cuero cabelludo y además, constituye un indicador del origen cortical o de “campo cercano” del PEAeeMf para la frecuencia de modulación a 40 Hz.

Debemos discutir también el efecto de la frecuencia portadora en la detectabilidad del PEAeeMf. Resulta importante analizar la eficacia relativa de la detección automática encontrada para cada respuesta de frecuencia estudiada. Estos resultados indican que tanto la respuesta a frecuencias bajas (500 Hz) como las altas (4000 Hz), obtienen niveles de detectabilidad elevados. Las respuestas evocadas por TMA a 80 Hz, obtienen porcentos de detectabilidad superiores a la frecuencia portadora de 4000 Hz. Este efecto ha sido reportado por varios autores y atribuido a la naturaleza diferente del patrón de activación coclear que genera de forma diferenciada cada respuesta, así como a las propiedades intrínsecas de la respuesta a 500 Hz (Savio y col, 2007).

Resulta de interés analizar que para la modulación a 40 Hz con registro en el Sistema 10/10 (Experimento 1), la detectabilidad del potencial evocado fue influida de forma significativa por la derivación de registro. En estas condiciones experimentales obtuvimos niveles de detección máximos (100 %) para la frecuencia de 500 Hz en las derivaciones de las líneas posterior (P1, P3, P5, T5) e inferior (T1, T3A, T5). La evidencia de dependencia entre la detección del PEAeeMf y la topografía, podría constituir un aporte significativo de este estudio; al permitir implementar protocolos de registro para optimizar la detección del PEAeeMf. La influencia del montaje de registro en la detectabilidad del PEAeeMf, podría ser superior cuando se realizan registros a intensidades más bajas próximas al umbral auditivo electrofisiológico y por tanto, podría adquirir mayor relevancia en las aplicaciones audiológicas del PEAeeMf. En correspondencia con esta afirmación Tlumak y col (2007), en estudio de meta análisis demostraron que el montaje de

registro resultó una variable significativa que explica las diferencias en la estimación del umbral auditivo, tanto en la evaluación de sujetos sanos como hipoacúsicos.

Considérese además que en el Experimento 1 (modulación 40 Hz, montaje 10/10) la amplitud máxima del PEAeeMf, mostró una distribución topográfica diferenciada por frecuencias portadoras, con amplitudes máximas en las respuestas a 4000 Hz para las derivaciones de la región anterior y superior del montaje de registro (pF1, pF3, C1, C3). Dicho resultado abre la posibilidad de utilizar este potencial para el estudio de la distribución tonotópica del PEAeeMf en la corteza cerebral y sería, por tanto, aplicable a caracterizar la reorganización cortical en la deprivación sensorial auditiva; así como evaluar los efectos de la neuroplasticidad y de los cambios organizativos en la corteza auditiva como respuesta a los implantes cocleares.

La eficacia del nuevo montaje de registro de múltiples canales que se introdujo en la presente investigación, fue demostrada en los resultados de los indicadores evaluados, en primer lugar el porcentaje de detectabilidad, que resultó muy favorable en todas las condiciones de registro. En segundo lugar el nivel de ruido residual y el número de promediaciones confirmaron la calidad del registro obtenido y la optimización del protocolo de registro. Finalmente debe destacarse que el registro del PEAeeMf en un montaje 10/10 para una frecuencia de modulación de 40 Hz (Experimento 1), resultó el más eficaz de todos los realizados, al alcanzar el nivel de detectabilidad más alto, con NRR y número de promediaciones óptimos y aportar adicionalmente información topográfica sobre la distribución de las corrientes primarias (DCP) en la superficie del cuero cabelludo.

El análisis de los efectos del rango de modulación y de la frecuencia tonal específica (frecuencia portadora) en la amplitud y fase del PEAeeMf, han sido ampliamente estudiados en la caracterización de los PEAee (Griskova y col, 2007; Ménard y col, 2008; Brennan y col, 2010; Tlumak y col, 2011). La mayor parte de los reportes coinciden con los resultados de esta investigación, en el sentido de identificar un efecto significativo de la frecuencia portadora y moduladora del TMA en la respuesta evocada auditiva de estado estable (John y col, 2000).

Los presentes resultados demostraron que los PEAeeMf obtenidos a frecuencias de modulación a 40 Hz, se diferencian con claridad de los obtenidos a frecuencias de modulación rápidas (80 Hz). Existe consenso en considerar que los PEAee a 40 Hz son generados mayormente a nivel cortical y son equivalentes a los Potenciales Evocados Auditivos de Media Latencia (PEAML), mientras que los PEAeeMf generados por frecuencias de modulación rápidas entre 80-110 Hz, tienen generadores profundos a nivel del tallo cerebral y son respuestas equivalentes al Potencial Auditivo de Corta Latencia o Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral (PEATC), (John y col, 2000; Pérez y col, 2003).

Los resultados de la presente investigación mostraron valores de amplitud de mayor magnitud al registrar el PEAeeMf con TMA a 40 Hz, independientemente de la frecuencia portadora. Varios estudios confirman que la amplitud del PEAeeMf obtiene mayor magnitud a las frecuencias de modulación más bajas en el rango de 40 Hz (Tlumak y col, 2011). Este resultado sugiere que al modular el estímulo a una frecuencia de 40 Hz, se registra una respuesta cortical de “campo cercano”, o al menos de generadores más próximos a la superficie cortical, en correspondencia con la teoría del volumen conductor (Michel y col, 2004). Este autor sustenta la hipótesis de que las respuestas corticales evocan potenciales de mayor magnitud que los generadas en estructuras profundas, al minimizarse el efecto de atenuación en amplitud y supresión de las altas frecuencias que provoca en la actividad eléctrica su propagación a través del tejido cerebral (Michel y col, 2004). Los cambios topográficos en amplitud y detectabilidad del PEAeeMf en respuesta a TMA a 40 Hz, que fueron reportados en este estudio, refuerzan la hipótesis del posible origen cortical de las respuestas provocadas por este tipo de estimulación auditiva.

Los efectos significativos de la modulación y su interacción con la frecuencia portadora apoyan la hipótesis muy difundida, de que ambas modalidades de potenciales evocados tienen generadores cerebrales independientes (John y col, 2000; Pérez y col, 2003). Este resultado constituye la base experimental previa a partir de la cual se diseñó en esta investigación, el protocolo de aplicación de los

modelos de solución del problema inverso (PI), con el propósito de identificar las fuentes generadoras del PEAeeMf para cada una de las frecuencias moduladoras del estímulo acústico.

Conclusiones parciales:

Los nuevos diseños experimentales implementados, resultan eficaces para la obtención del PEAeeMf en un montaje de registro extendido de múltiples canales, al obtener indicadores de niveles de detectabilidad, relación señal - ruido y número de promediaciones, adecuados para el registro de este tipo de potenciales, por lo que el conjunto de datos obtenidos puede ser utilizado con veracidad para el cálculo de los modelos de soluciones inversas que localicen las fuentes generadoras del PEAeeMf.

El PEAeeMf generado por TMA a 40 Hz y registrado en el montaje 10/10 modificado obtiene diferencias topográficas significativas que dependen de la frecuencia portadora del estímulo auditivo, lo que sugiere que este diseño experimental puede ser utilizado para caracterizar la organización tonotópica de la corteza auditiva.

La frecuencia de modulación y la frecuencia portadora del estímulo acústico tienen un efecto significativo en la amplitud y fase del PEAeeMf, lo que indica que los potenciales evocados obtenidos para cada frecuencia de modulación, tienen generadores cerebrales independientes y diferenciables para cada frecuencia portadora, ésto sustenta la hipótesis de que la estimación de los generadores del PEAeeMf debe realizarse para cada frecuencia de modulación y para cada frecuencia portadora.

**CAPÍTULO III: LOCALIZACIÓN DE LOS GENERADORES
CEREBRALES DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE
ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES FRECUENCIAS**

CAPÍTULO III: LOCALIZACIÓN DE LOS GENERADORES CEREBRALES DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE ESTADO ESTABLE A MÚLTIPLES FRECUENCIAS

En el presente capítulo se analizan los resultados de la aplicación del método de solución inversa Bayesiano a la distribución de corrientes primarias (DCP) del PEAeeMf en toda la superficie del cuero cabelludo, registrados mediante el montaje 10/20, con el propósito de localizar sus neurogeneradores cerebrales.

Material y Métodos: Se analizaron de forma integrada los resultados de los diseños experimentales registrados con el montaje de recogida 10/20 de 19 electrodos que comprende los experimentos 3 y 4. Se seleccionó una muestra de 25 sujetos adultos audiológicamente sanos divididos en dos grupos experimentales: primer grupo, denominado Experimento 3 (registro de PEAeeMf con modulación a 40 Hz) y el otro denominado Experimento 4 (registro de PEAeeMf con modulación a 80 Hz), ambos constituidos por grupos de sujetos independientes. En el material y métodos del Capítulo II se describen detalladamente las características de la muestra de estudio y todas las condiciones de estimulación, registro y procesamiento de los datos de ambos experimentos.

Resultados:

Las soluciones inversas obtenidas en todas las condiciones experimentales registradas, localizaron las fuentes generadoras del PEAeeMf a nivel de las cortezas temporales de ambos hemisferios, con diferencias en la localización específica

dentro del área temporal, así como en función de la frecuencia portadora y moduladora del estímulo acústico (Figuras 3.1, 3.2 y 3.3).

Los principales generadores de los PEAeeMf a 40 Hz se localizaron a nivel de ambos lóbulos temporales, no obstante, la lateralidad cortical de la magnitud de las fuentes activadas mostró una relación con la frecuencia portadora del estímulo, los PEAeeMf provocados por estímulos a 500 Hz generaron activación cortical máxima en la región temporal inferior contralateral al oído estimulado, mientras que la frecuencia portadora de 4000 Hz mostró una tendencia no significativa a la activación del lóbulo temporal ipsilateral al oído de estimulación (Figuras 3.1 y 3.2).

La Figura 3.3 muestra los resultados del análisis estadístico (t de Student versus 0) de las soluciones tomográficas a 500 y 4000 Hz moduladas a 40 Hz. Obsérvese que a 500 Hz se obtuvieron generadores con un nivel de máxima activación en la región temporal superior y supramarginal del hemisferio izquierdo contralateral al oído de estimulación, así como otras fuentes de menor magnitud en la región posterior del hemisferio izquierdo. Por otro lado, las soluciones BMA a 4000 Hz obtuvieron un patrón de activación cortical similar al de 500 Hz y además localizaron una fuente significativa a nivel del tálamo derecho. Es importante señalar que no se confirmó la significación estadística del predominio de activación en el hemisferio ipsilateral, que se registró en este experimento para las soluciones promediadas a 4000 Hz.

La localización cortical de los generadores del PEAeeMf, modulados a 40 Hz, no mostró diferencias significativas a nivel del área temporal para cada frecuencia portadora (500 versus 4000 Hz), por lo que en estas condiciones experimentales de registro (montaje 10/20), no se obtuvieron evidencias en los neurogeneradores del PEAeeMf, compatibles con la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria, a excepción de los ya mencionados hallazgos en la lateralidad de la fuente cortical.

La Figura 3.4 muestra los resultados de la comparación entre las respuestas a 500 Hz versus 4000 Hz, generadas por modulación a 40 Hz mediante el estadígrafo t de Student dependiente (Experimento No. 3). Obsérvese que no se registraron

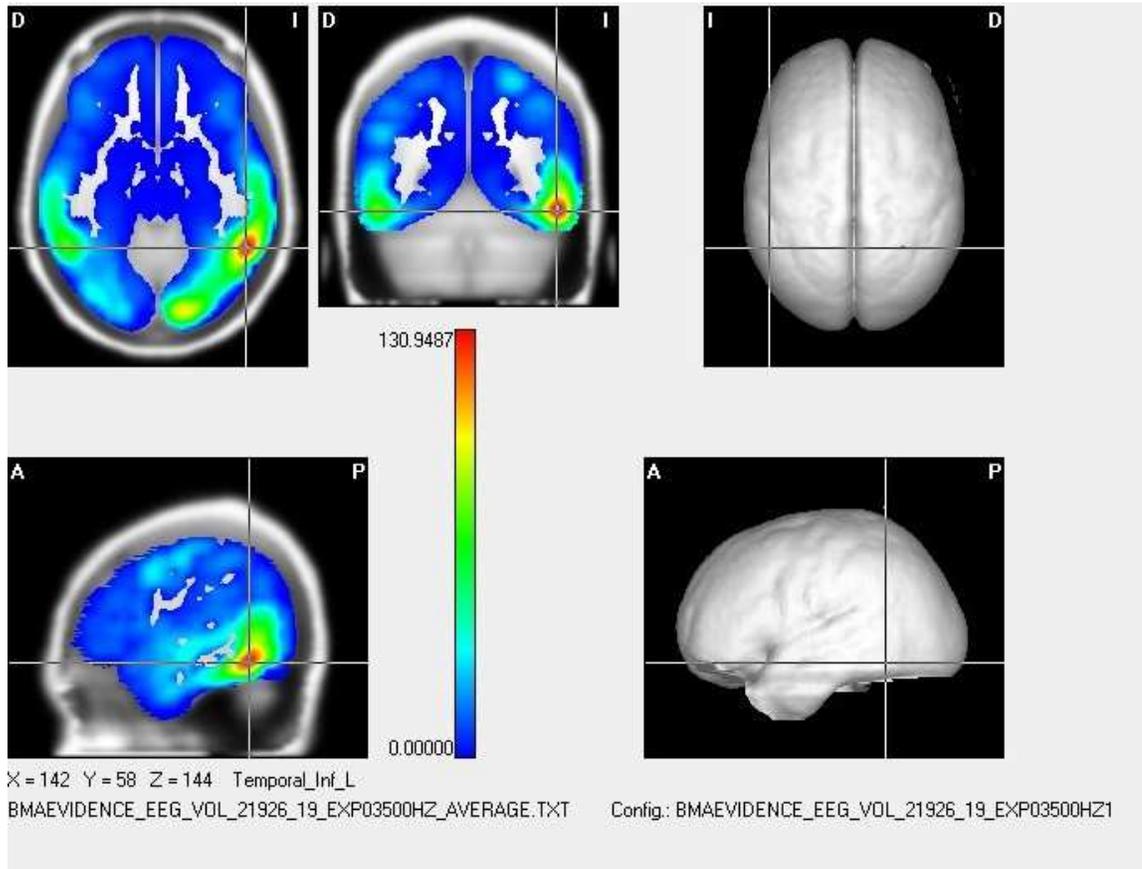


Figura 3.1 Solución inversa promedio de los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias, obtenidos por el Método de Análisis Bayesiano. Estimulación con tonos modulados en amplitud a 40 Hz y frecuencia portadora de 500 Hz.

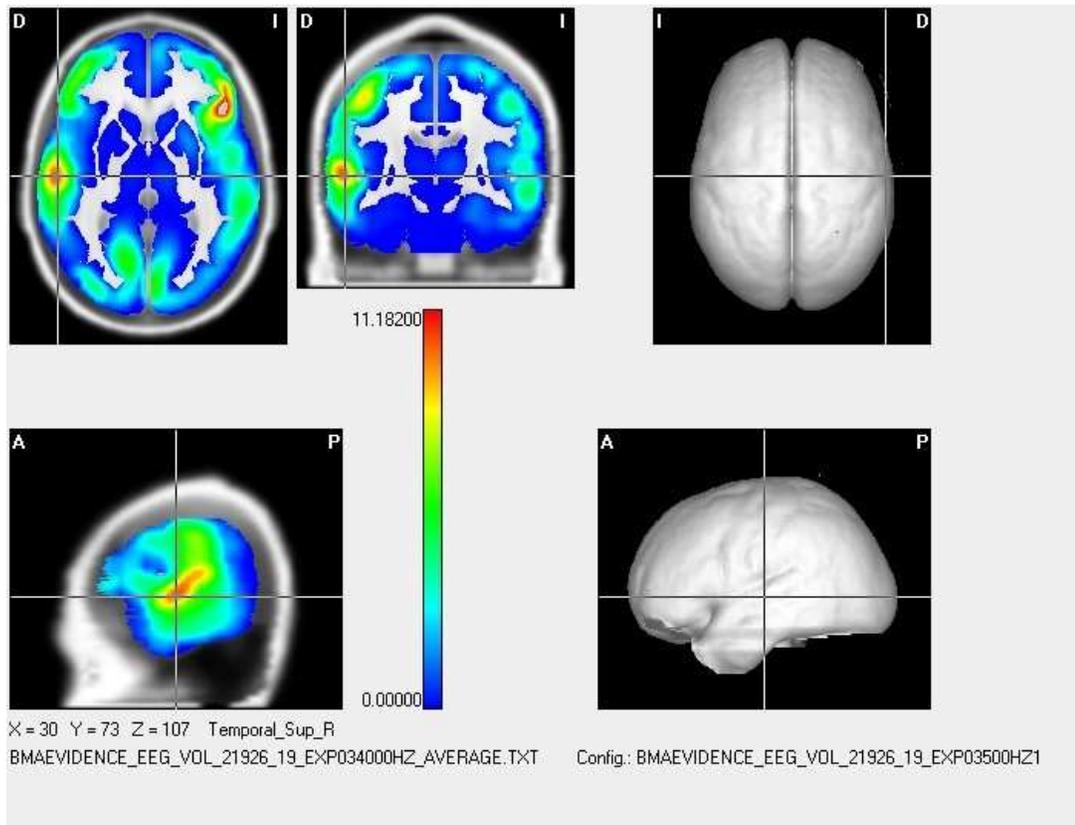
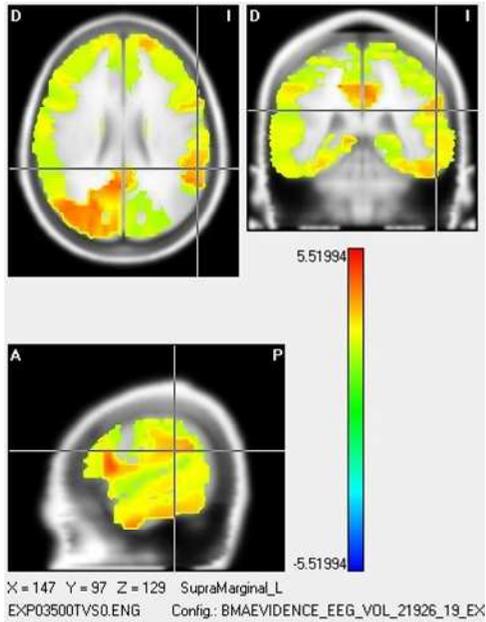


Figura 3.2 Solución inversa promedio de los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias, obtenidos por el Método de Análisis Bayesiano. Estimulación con tonos modulados en amplitud a 40 Hz y frecuencia portadora de 4000 Hz.

**500 Hz Modulación: 40 Hz
t de Student vs 0**



**4000 Hz Modulación: 40 Hz
t de Student vs 0**

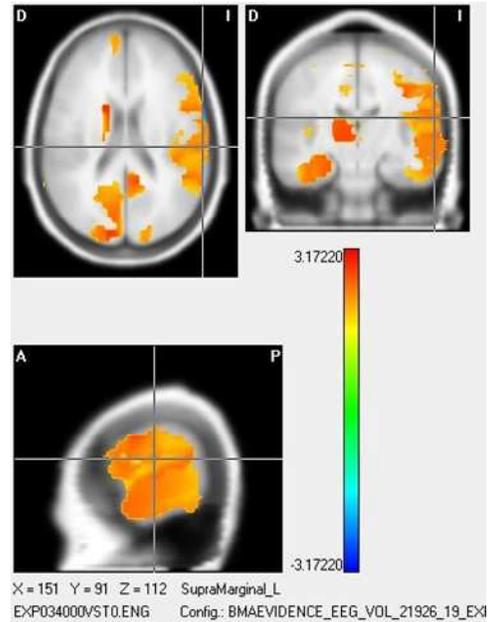


Figura 3.3 Nivel de significación estadística (t de Student versus 0) de las soluciones inversas para los neurogeneradores de las respuestas a 500 y 4000 Hz, moduladas a 40 Hz.

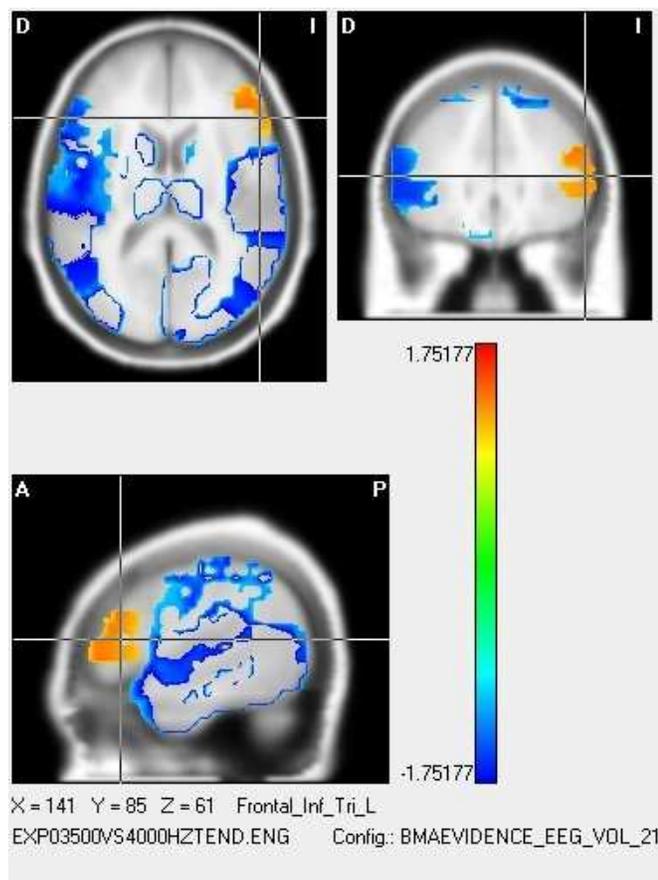


Figura 3.4 Comparación de las soluciones inversas de los neurogeneradores de los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias a 40 Hz, entre las respuestas de 500 vs 4000 Hz (t de Student dependiente).

diferencias significativas entre el nivel de activación a nivel del lóbulo temporal bilateral con respecto a la frecuencia portadora del TMA. Resulta de interés que se detectó una fuente de activación cortical a nivel del lóbulo frontal inferior izquierdo, que se activó únicamente a frecuencias altas (4000 Hz).

Las soluciones inversas obtenidas en estos experimentos (3 y 4) no mostraron resultados consistentes con la detección de fuentes cerebrales profundas a nivel del tallo cerebral. Únicamente en las soluciones que corresponden al PEAeeMf a 4000 Hz, por modulación a 40 Hz, se evidenció una clara activación a nivel del tálamo derecho.

Las soluciones inversas obtenidas para los PEAeeMf por modulación a 80 Hz, muestran las principales fuentes cerebrales localizadas a nivel del lóbulo temporal inferior de ambos hemisferios, registrándose un patrón de localización cortical similar al obtenido para las fuentes de 40 Hz. La lateralización de la activación de los generadores corticales, en función de la frecuencia portadora, mostró un comportamiento similar para las fuentes de ambas frecuencias moduladoras. Resultando una mayor activación en la corteza temporal contralateral al oído estimulado para las bajas frecuencias (500 Hz) e ipsilateral al oído estimulado para las altas frecuencias (4000 Hz) (Figura 3.5). Por lo que se concluyó que para ambas frecuencias moduladoras (40 y 80 Hz), se registra un efecto similar en la lateralización de la activación cortical en función de la frecuencia portadora del estímulo sonoro.

En la condición experimental 4 (modulación a 80 Hz, frecuencias portadoras 500 y 4000 Hz, registro sistema 10/20), la evaluación del efecto de la frecuencia portadora en la localización de las fuentes cerebrales del PEAeeMf, no obtuvo diferencias significativas entre las altas y bajas frecuencias examinadas (500 y 4000 Hz), por lo que en estas condiciones de registro y estimulación no fue posible demostrar la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria.

500 Hz Modulación 80 Hz

4000 Hz Modulación 80 Hz

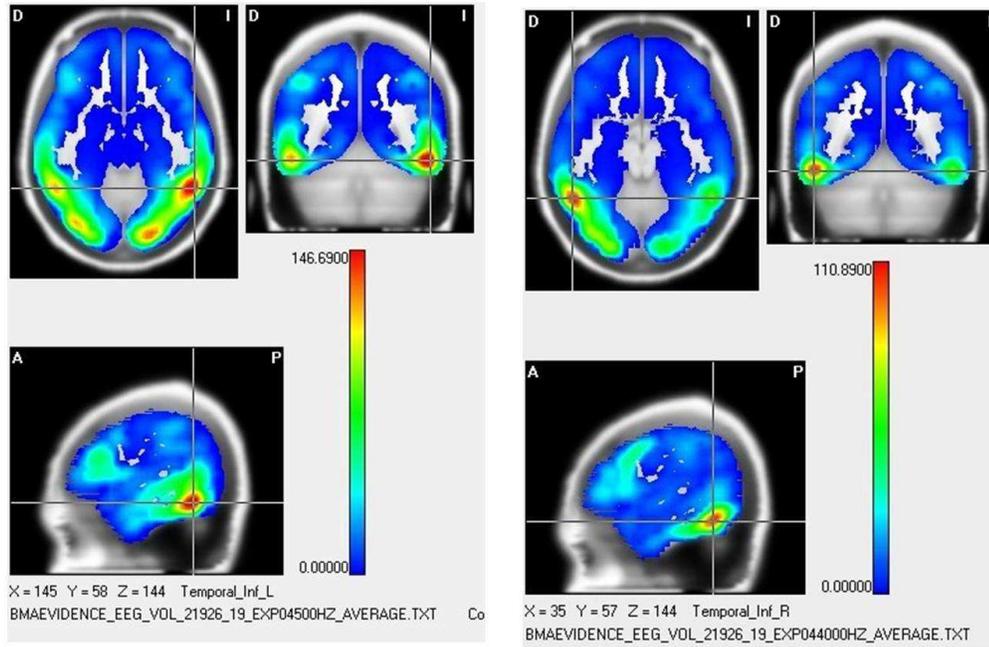


Figura 3.5 Solución inversa promedio de los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias, obtenidos por el Método de Análisis Bayesiano, de las respuestas a 500 Hz y 4000 Hz modulados a 80 Hz.

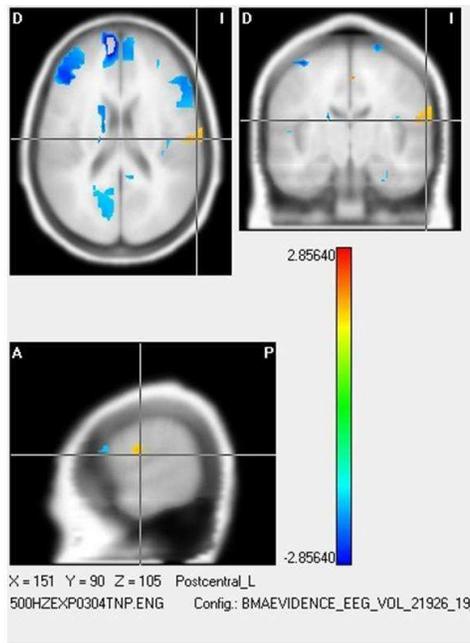
La Figura 3.6 muestra el efecto de la frecuencia de modulación en las soluciones BMA en cada una de las frecuencias portadora (500 y 4000 Hz). Aquí se muestra el resultado de comparar por medio del estadígrafo t de Student independiente las soluciones tomográficas para ambas frecuencias moduladoras en una frecuencias portadora específica. Para las soluciones a 500 Hz, se obtuvo un área de diferencias significativas en el borde inferior del giro post central del hemisferio izquierdo. Mientras que para las soluciones que corresponden a las frecuencias altas (4000 Hz), la región cortical de diferencias significativas se localizó en el lóbulo frontal inferior izquierdo. En correspondencia con los supuestos de la prueba estadística aplicada (t de Student independiente, como primer factor la modulación a 40 Hz), estos hallazgos demuestran que para las fuentes corticales activadas en respuesta a 40 Hz, existe una interacción significativa entre la frecuencia de modulación y la portadora.

Discusión:

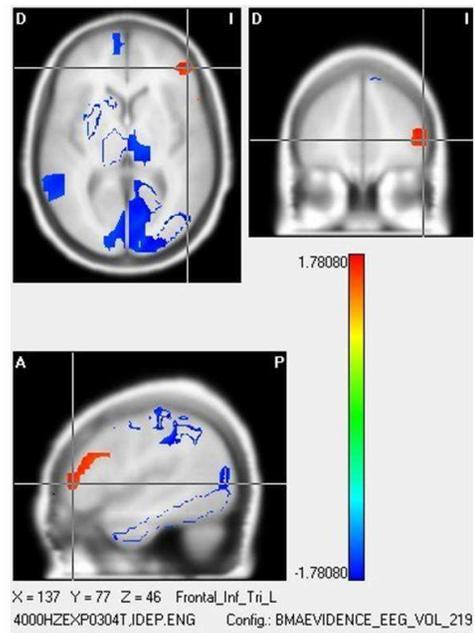
La mayor parte de los sujetos que participaron en este estudio, exhibieron soluciones inversas con áreas de activación cortical máximas en los lóbulos temporales. Las cuales se localizan dentro o cercanas a las cortezas auditivas primarias de forma bilateral. No obstante, en las soluciones promediadas las fuentes corticales tienden a localizarse en una posición más inferior de lo esperado a nivel del lóbulo temporal inferior. Este hallazgo pudiera resultar del limitado número de electrodos utilizados con una derivación localizada sobre el lóbulo temporal inferior (T3/T4), lo que pudo haber desplazado ligeramente las fuentes hacia el plano inferior. En general, los resultados obtenidos con el presente estudio son consistentes con su hipótesis de que los métodos de análisis bayesianos (BMA) resultan eficaces en la localización de las estructuras cerebrales que se activan durante la estimulación auditiva con tonos modulados en amplitud.

La comparación con otros reportes de las localizaciones específicas en las fuentes corticales obtenidas en este estudio, enfrenta la limitación principal de diferencias significativas en la metodología utilizada. La mayor parte de los estudios de

500 Hz (Mod. 40 vs 80 Hz)



4000 Hz (Mod. 40 vs 80 Hz)



Mod.: Modulación

La figura 3.6 Efecto de la frecuencia de modulación en las soluciones inversas obtenidas por el Método Bayesiano, para cada frecuencia portadora: 500 y 4000 Hz. (t de Student independiente).

localización de las áreas cerebrales en respuestas a estímulos acústicos modulados en amplitud, utilizan métodos de Resonancia Magnética funcional (RMIf), que se basan en cuantificar el nivel de oxigenación de la sangre (BOLD), alcanzando alta resolución espacial con limitaciones en su resolución temporal. Éstos manifiestan un tipo de actividad funcional diferente al de los métodos electrofisiológicos, los cuales expresan directamente la actividad eléctrica de las poblaciones neuronales activadas.

Wessinger y col (1997), obtienen un mapa tonotópico de la corteza auditiva primaria utilizando la Resonancia Magnética funcional (RMIf), encontrando áreas de consumo de oxígeno máximas en el plano supratemporal de ambos hemisferios y mostrando además un efecto tonotópico con diferencias en las localizaciones a las altas y bajas frecuencias. Menéndez y col (2007), reportan en la RMIf que el 92 % de los sujetos muestran áreas de activación en el plano supratemporal con predominio de la activación en el Giro de Hesch (GH) contralateral al oído estimulado, hallando también áreas de actividad en las zonas medial y lateral del Giro Temporal Transverso (GTT).

En el presente estudio se obtuvieron áreas de activación corticales auditivas coincidentes con las que se reportan en los de RMIf (Wessinger y col, 1997; Menéndez y col, 2007). Considerando las limitaciones en resolución temporal de esta técnica, así como las diferencias en el estímulo acústico en la RMIf, que por lo general es presentado en forma de tonos continuos o de estímulos tonales breves, y que es además, afectado por el artefacto acústico de las pulsaciones de radiofrecuencia que emite el equipo de RMI; existen elementos para considerar que la similitud de los resultados de esta investigación con estudios de RMIf, validó el método utilizado para la localización de las fuentes generadoras del PEAeeMf. Ante todo, porque cumple el requisito de ser una técnica diferente a la que se está evaluando y luego porque es el método de estudio funcional del cerebro de mayor resolución espacial.

Los estudios de RMI_f han demostrado los patrones macroscópicos de activación tonotópica de la corteza auditiva, pero no alcanzan a demostrar las bases neurales de la generación de los PEA_{eeMf}, ni la dinámica interna de estas fuentes cerebrales. Resulta por tanto de interés analizar comparativamente los resultados del presente estudio, con los reportes encontrados referidos a los métodos electrofisiológicos y de magnetoencefalografía cerebral, en la localización de las áreas cerebrales por estimulación auditiva con estímulos de frecuencia específica.

Picton y col, (1999) realizan un estudio de localización de las fuentes cerebrales de los potenciales evocados auditivos transientes de media y larga latencia, registrados con tiempo de análisis entre 50 y 300 milisegundos. Para ello utilizaron los métodos de localización de fuentes VARETA y BESA, localizando las áreas de activación y fuentes dipolares para ambos métodos en el plano supratemporal contralateral al oído estimulado a nivel del Giro de Heschl (GH). En este reporte el estímulo acústico consistió en estímulos tonales breves (ETB) con frecuencia portadora de 1000 Hz. Varios autores coinciden en localizar las fuentes cerebrales de los potenciales evocados auditivos en las regiones temporales de ambos hemisferios (Yamasaki y col, 2005; Rojas y col, 2006; Dimitrijevic y col, 2009; Pratt y col, 2009²; Yamashiro y col 2011), con mayor frecuencia se citan fuentes en el plano temporal superior, y con menor frecuencia en los lóbulos temporales medio, inferior y en el lóbulo frontal.

Rojas y col, (2006), reportan los cambios en la maduración de los PEA_{ee}, localizando las fuentes generadoras en diferentes etapas de la vida, reportando fuentes corticales de máxima activación en el grupo de adultos jóvenes (20 a 25 años). Este rango etario coincidió con el de la muestra experimental de esta investigación, así como, en la topografía de las fuentes corticales identificadas para el PEA_{eeMf}.

Pratt y col, (2009)² evalúan las áreas corticales que se activan a los cambios dinámicos en las frecuencias del estímulo acústico y su principal hallazgo consistió en identificar que las áreas de activación cortical no son puntuales, registrando una activación extensa y distribuida a nivel de las regiones temporal superior, media e

inferior de ambos hemisferios. Este hallazgo es coherente con los resultados del presente trabajo, en los cuales se obtienen áreas de activación difusas en regiones temporales, más dispersas para las soluciones de los PEAeeMf a 40 Hz.

En general los reportes de estudios electrofisiológicos en la localización de fuentes de los potenciales evocados auditivos (PEA) difieren de este experimento en que utilizan estímulos tonales breves (ETB) y no tonos modulados en amplitud, así como en el método de localización de las fuentes cerebrales. Si bien puede considerarse que la coincidencia en la localización de estas fuentes por técnicas de estimulación acústica a frecuencias específicas (no moduladas en amplitud), fueron coherentes con los resultados obtenidos en esta tesis, también debe señalarse que estos estudios previos, no alcanzan a definir específicamente las fuentes generadoras del PEAeeMf, lo cual constituye el aporte básico de esta investigación.

En el estudio doctoral realizado por Trujillo (2006), se reportan condiciones experimentales de estimulación y el método de localización de las fuentes cerebrales, que son compatibles y comparables con los de esta investigación. Este autor presenta resultados de la aplicación del Método Bayesiano (BMA) en la localización de las fuentes generadoras del PEAeeMf, estimulando el oído izquierdo con tonos breves modulados en amplitud a frecuencias entre 12 y 90 Hz, en una muestra de 10 sujetos presuntamente sanos. Reportando activaciones a nivel del tallo cerebral, el tálamo y ambos lóbulos temporales. Además, obtienen fuentes corticales bilaterales en el lóbulo temporal superior a nivel de la corteza auditiva primaria, de mayor magnitud en el hemisferio contralateral al oído estimulado.

La principal diferencia que se observa entre este estudio y el que se propone, consiste en que no se alcanza a detectar con regularidad en las soluciones inversas los generadores profundos a nivel del tallo cerebral, y únicamente se detecta el generador talámico en una condición experimental específica (modulación 40 Hz, frecuencia portadora 4000 Hz). Debe considerarse que en el citado estudio de Trujillo y col, (2006), se realiza el registro simultáneo del PEAee, con un número de electrodos superior al montaje de registro que se utilizó en la presente investigación

(Sistema 10/10). El número inferior de electrodos en el experimento actual (Sistema 10/20) y principalmente la no simultaneidad en el registro del PEAeeMf, pudo haber contribuido a la anulación de las fuentes profundas, usualmente de menor magnitud y por tanto de más difícil estimación. En las condiciones experimentales que se muestran en el Capítulo V, se presenta un diseño experimental que pretende superar las limitaciones reportadas en los experimentos que se describen en el presente capítulo.

Así mismo, debe considerarse la posibilidad de que en las condiciones de estimulación particulares de este estudio, los generadores del PEAeeMf queden restringidos únicamente a la corteza auditiva. Schoonhoven y col (2003), en estudio de magnetoencefalografía (MEG) localizan las fuentes generadoras del PEAee y encuentran respuestas magnetoencefalográficas (MEG) predominantes en la corteza auditiva primaria, tanto para las frecuencias de modulación medias como para las altas (40 y 80 Hz). Este hallazgo se encuentra en contraposición aparente con los datos de estudios electroencefalográficos que sugieren una preponderancia de la contribución de los generadores talámicos para los PEAee modulados a frecuencias rápidas (80 Hz).

Resulta de interés discutir la lateralidad de las fuentes corticales registradas. Existe consenso en la literatura consultada al reportar las fuentes de activación en la corteza auditiva de forma bilateral, con un predominio de la magnitud de fuentes estimadas en la corteza temporal contralateral al oído estimulado (Wessinger y col, 1997; Picton y col, 1999; Yamasaki y col, 2005; Rojas y col, 2006; Trujillo, 2006; Méndez y col, 2007; Pratt y col, 2009¹; Dimitrijevic y col, 2009).

En el presente estudio se encontró un nivel de activación máxima de la fuente cortical del lóbulo temporal contralateral, solamente para las bajas frecuencias (500 Hz), mientras que para las frecuencias altas (4000 Hz), el nivel de activación cortical obtuvo una magnitud mayor en el lóbulo temporal ipsilateral al oído estimulado. Los reportes que abordan el efecto de la frecuencia del estímulo acústico definen de forma regular fuentes corticales diferenciadas para las altas y bajas frecuencias, no

obstante, en ninguno de los estudios analizados encontramos el reporte de un procesamiento de frecuencias diferenciado entre uno y otro hemisferio (Wessinger y col, 1997; Menéndez y col, 2007).

Debe señalarse que este hallazgo de segregación interhemisférica en la activación entre las altas y bajas frecuencias, que se reporta en el presente estudio, fue consistente a través de la mayor parte de las condiciones experimentales desarrolladas y aunque no alcanza significación estadística, aparece con regularidad en las soluciones de un número considerable de sujetos estudiados. Dicho hallazgo constituiría el primer reporte de este efecto para la localización de las fuentes cerebrales activadas por estímulos acústicos continuos, modulados en amplitud (TMA). Yamasaki y col (2005) han reportado una especialización selectiva del hemisferio izquierdo en el procesamiento de los cambios temporales rápidos en la frecuencia del estímulo sonoro independientemente del oído estimulado, este reporte constituye otra evidencia de lateralización hemisférica en el procesamiento cortical de la información auditiva, que no se encuentra directamente relacionado con el oído estimulado.

Otro aspecto de interés a discutir en estos resultados lo constituye el hecho de que no se demostraron diferencias significativas en las soluciones inversas obtenidas por el Método Bayesiano (BMA) entre las fuentes obtenidas a altas y bajas frecuencias del estímulo acústico (no se reportó efecto tonotópico). Numerosos estudios han demostrado la organización tonotópica de la corteza auditiva, localizando las fuentes corticales en respuestas a estímulos sonoros de diferentes frecuencias portadoras. Con mayor regularidad las zonas en respuesta a las altas frecuencias se localizan en la región posterior y medial de la corteza auditiva, mientras que los generadores asociados a las bajas frecuencias se localizan en la región anterior y lateral de la corteza auditiva primaria (Wessinger y col, 1997; Schoonhoven y col, 2003; Menéndez y col, 2007; Pratt y col, 2009²).

Estos resultados pueden interpretarse en el contexto de la resolución espacial de los métodos bayesianos utilizando un número restringido de electrodos como se utilizó

en el registro experimental que se analiza en este capítulo (Sistema 10/20 con 19 electrodos). Un aspecto crucial en la localización de fuentes de forma replicable lo constituye el número de electrodos. Teóricamente un muestreo espacial de mayor resolución de los campos eléctricos en el cuero cabelludo debe conducir a una mayor precisión de las fuentes localizadas (Michel y col, 2004).

Utilizando simulaciones, así como, el análisis de datos reales, varios autores han propuesto que la distancia inter electrodos no debe ser superior a 2 o 3 cm para evitar distorsiones en la distribución del potencial y en la estimación de las fuentes corticales (Srinivasan y col, 1998). Los estudios de simulación demostraron que la influencia del número de electrodos en la precisión de la localización de fuentes no es lineal, el incremento de electrodos desde 25 hasta 100 aumenta significativamente la precisión de la localización de fuentes, mientras que incrementos superiores a 100, originan una meseta en la curva de precisión y no mejoran adicionalmente la precisión de las fuentes calculadas (Michel y col, 2004).

En correspondencia con los requerimientos que han sido definidos para el número de electrodos necesarios en la obtención de una solución de mayor precisión (Michel y col, 2004), en las presentes condiciones experimentales se operó en el límite inferior de resolución espacial permisible para minimizar el error de estimación en las fuentes corticales de los PEAeeMf. Probablemente las bondades del Método Bayesiano en cuanto a la posibilidad de establecer *a priori* las áreas corticales que se espera puedan ser activadas, permitió la localización correcta de los generadores del PEAeeMf, esta idea fue reforzada por la no aparición de “soluciones fantasmas” en los modelos de fuentes cerebrales que fueron estimados.

Independientemente de las limitaciones metodológicas del diseño experimental implementado, la alta correlación estructural que se reportó, entre las fuentes localizadas para el PEAeeMf, con las estructuras fisiológicamente esperadas de la vía auditiva, demostró que la selección conveniente de las restricciones *a priori* en el Método Bayesiano, puede contribuir a solucionar, al menos en parte, las restricciones que imponen un número de electrodos limitado. En el Capítulo IV se

muestran los resultados de implementar un diseño experimental que incrementó la densidad de electrodos sobre el área de interés funcional, con la finalidad de superar las limitaciones en las soluciones inversas que fueron calculadas en los experimentos 3 y 4, donde se utilizó el montaje de registro 10/20.

En el análisis del efecto de la frecuencia de modulación del TMA en la localización de las fuentes cerebrales activadas, los resultados del presente estudio no permitieron comparar ambas modalidades de PEAeeMf (40 versus 80 Hz), con respecto al predominio o no, de fuentes profundas a nivel del tálamo y del tallo cerebral. Como se ha discutido previamente en este capítulo, no se detectan con regularidad las fuentes profundas del PEAeeMf. Sin embargo, ambos tipos de respuestas pudieron ser comparadas en función de sus generadores corticales.

Los resultados mostraron diferencias significativas en los generadores del PEAeeMf para cada tipo de modulación a nivel cortical, con interacción significativa entre la modulación y la frecuencia portadora del estímulo acústico. Para la frecuencia de 500 Hz modulada en amplitud a 40 Hz, se registra una zona de activación cortical a nivel del giro post central izquierdo y en la frecuencia a 4000 Hz con modulación a 40 Hz, la zona de activación cortical máxima se registra en el lóbulo frontal inferior izquierdo. Por su parte las fuentes obtenidas por modulación a 80 Hz, no muestran un patrón de activación cortical significativo, lo cual puede ser interpretado como signo indirecto, de que a este rango de modulación predomina la activación de neurogeneradores profundos a nivel del tálamo y tallo cerebral.

Schoonhoven y col, (2003) han reportado que varias de las propiedades de los PEAee dependen de la frecuencia de modulación del estímulo acústico, lo que sugiere que ambas modalidades de potenciales evocados auditivos (modulados a 40 versus 80 Hz), tienen generadores diferentes a lo largo de la vía auditiva. Mediante el registro de MEG de 151 canales, se demostró que las fuentes del PEA a 40 Hz son más replicables y detectables que los potenciales obtenidos por modulación a 80 Hz. Para ambos tipos de modulación se obtiene una activación evidente de las cortezas parieto temporales de ambos hemisferios. Este autor sustenta la hipótesis de que

existen generadores predominantemente corticales para ambas modalidades de PEAee. Los estudios que han evaluado la localización de los generadores del potencial para las diferentes frecuencias de modulación no han caracterizado el efecto de la interacción entre la frecuencia de modulación y la frecuencia portadora, como se realizó en el presente estudio.

Finalmente nos referimos al hallazgo de una fuente cortical en el lóbulo frontal inferior, particularmente en las situaciones experimentales de este estudio, donde se registra interacción entre la frecuencia moduladora a 40 Hz con la frecuencia portadora a 4000 Hz. La fuente fue unilateral y se registró únicamente en el hemisferio izquierdo. Picton y col (1999), reportan actividad focal en la región frontal media en respuesta a estímulos auditivos transientes en las latencias entre 100 y 200 milisegundos, la fuente fue pequeña y difícil de aislar de la actividad concomitante en los lóbulos temporales de mayor magnitud. El significado funcional de este generador frontal no fue totalmente esclarecido en este estudio, pero ha sido asociado a procesos de atención y al control de la tarea motora de responder al estímulo auditivo. En las condiciones experimentales de esta tesis, no se incorpora respuesta manual motora al estímulo, así como tampoco se sugiere atención focalizada a los TMA, por lo que el significado funcional de esta fuente frontal debe ser estudiado en el futuro. Otros autores reportan también fuentes frontales que se activan durante la estimulación auditiva (Pratt y col, 2009)¹. Zhang y col (2011) coinciden también en reportar fuentes de activación en las regiones frontal y parietal y sugieren que estas áreas extra auditivas, forman parte de un circuito atencional específico encargado de la detección de estímulos sonoros noveles. Otros estudios que localizan las fuentes cerebrales de los potenciales evocados visuales también ha reportado áreas de activación en los lóbulos frontales (Montoya y col, 2001; 2003²), lo que sugiere que estos neurogeneradores pudieran estar relacionadas con procesos atencionales y/o de evaluación perceptual del estímulo no específicos para la modalidad sensorial auditiva.

Conclusiones parciales.

Para el registro del PEAeeMf con el montaje 10/20 y frecuencias de modulación de 40 y 80 Hz asociadas a frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz, se obtuvo lo siguiente:

Las principales fuentes generadoras del PEAeeMf se registraron a nivel de cortezas temporales de ambos hemisferios, con un nivel de activación mayor en la corteza temporal contralateral para los PEAeeMf obtenidos en respuesta a las frecuencias bajas (500 Hz); mientras que las fuentes de los PEAeeMf a frecuencias portadoras altas (4000 Hz) mostraron una tendencia a alcanzar mayor nivel de activación en la corteza temporal ipsilateral al oído estimulado. En estas condiciones no se lograron identificar las fuentes profundas a nivel del tallo cerebral y del tálamo.

La localización cortical de los generadores del PEAeeMf, modulados a 40 Hz, no mostró diferencias significativas a nivel del área temporal para cada frecuencia portadora (500, 4000 Hz), por lo que en estas condiciones experimentales de registro (Montaje 10/20), no se obtienen evidencias en los generadores del PEAeeMf compatibles con la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria.

El efecto de la frecuencia de modulación se manifestó únicamente en los generadores corticales de las respuestas a 40Hz, encontrándose una interacción significativa entre la frecuencia de modulación y la frecuencia portadora. Para las respuestas a 500 Hz moduladas a 40 Hz, se identificó una fuente cortical localizada en el giro post central izquierdo, mientras que las respuestas a 4000 Hz moduladas a 40 Hz activaron un área del lóbulo frontal inferior izquierdo.

**CAPÍTULO IV: MAPAS TONOTÓPICOS DE LA CORTEZA
AUDITIVA. SOLUCIONES BMA PARA FRECUENCIAS
ESPECÍFICAS**

CAPÍTULO IV: MAPAS TONOTÓPICOS DE LA CORTEZA AUDITIVA. SOLUCIONES BMA PARA FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

En este capítulo mostramos los resultados de aplicar un diseño experimental modificado que incrementa la densidad de electrodos de registro sobre el área cortical parieto temporal del hemisferio izquierdo (montaje 10/10), con la finalidad de definir con mayor precisión las diferencias organizativas de la corteza auditiva y áreas asociadas en respuesta a frecuencias portadoras específicas, definiendo los mapas corticales que muestran la organización tonotópica de la corteza auditiva.

Material y Métodos: Se analizaron de forma integrada los resultados de los diseños experimentales registrados con el montaje de recogida 10/10 modificado, focalizado a la región parietotemporal del hemisferio izquierdo, con un total de 16 electrodos. Abarcando los Experimentos 1 y 2. Se seleccionó una muestra de 22 sujetos adultos audiológicamente sanos divididos en dos grupos experimentales: primer grupo, denominado Experimento 1 (registro de PEAeeMf con modulación a 40 Hz) y el otro, denominado Experimento 2 (registro de PEAeeMf con modulación a 80 Hz), ambos constituidos por grupos de sujetos independientes. En el material y métodos del Capítulo II se describen detalladamente las características de la muestra de estudio y todas las condiciones de estimulación, registro y procesamiento de los datos de ambos experimentos.

Resultados:

La Figura 4.1 muestra los mapas corticales promediados de las soluciones BMA con las áreas corticales específicas, que se activaron en respuesta a estímulos de frecuencias portadoras a 500 y 4000 Hz para tonos modulados en amplitud con una frecuencia de 40 Hz. Obsérvese la activación focal a nivel de la región supramarginal y de los lóbulos temporal superior, medio e inferior del hemisferio izquierdo. En nueve de los 10 sujetos de este experimento (Experimento 1) se obtuvieron tres fuentes corticales localizadas con mayor regularidad en la región supramarginal y los lóbulos temporal superior, medio e inferior del hemisferio izquierdo, contralateral al oído estimulado.

La Figura 4.2 muestra las áreas corticales específicas que se activaron en las soluciones BMA promediadas en respuesta a estímulos de 500 y 4000 Hz modulados en amplitud a 80 Hz. En estas soluciones predominó la activación de dos fuentes corticales, en un área más restringida que la que fue activada en estímulos de igual frecuencia portadora, pero modulados a 40 Hz (Exp. 01). Los neurogeneradores fueron localizados, con mayor regularidad en la región supramarginal izquierda y los lóbulos temporal superior, medio e inferior. La localización de fuentes en el lóbulo temporal inferior, no apareció con regularidad en la muestra de estudio para esta condición experimental (Exp. 02).

En las condiciones experimentales que se muestran en las Figuras 4.1 y 4.2 se evidenció la existencia de fuentes corticales focales y restringidas que se activan a las frecuencias de 500 y 4000 Hz respectivamente para ambas frecuencias de modulación. Las diferencias entre las coordenadas (x , y , z) para cada una de las fuentes corticales activadas fueron muy estrechas en términos euclidianos. No obstante, el análisis estadístico de esta variable obtuvo diferencias significativas entre las coordenadas de las fuentes para 500 y 4000 Hz (Ver Anexo 9: Tabla IV.I). Este efecto apareció de forma regular en la muestra y obtuvo significación únicamente para las fuentes localizadas en los lóbulos temporal superior y medio del hemisferio izquierdo, lo cual constituyó una evidencia de la organización tonotópica

Soluciones inversas (BMA) de los PEAEeMf. Modulación 40 Hz

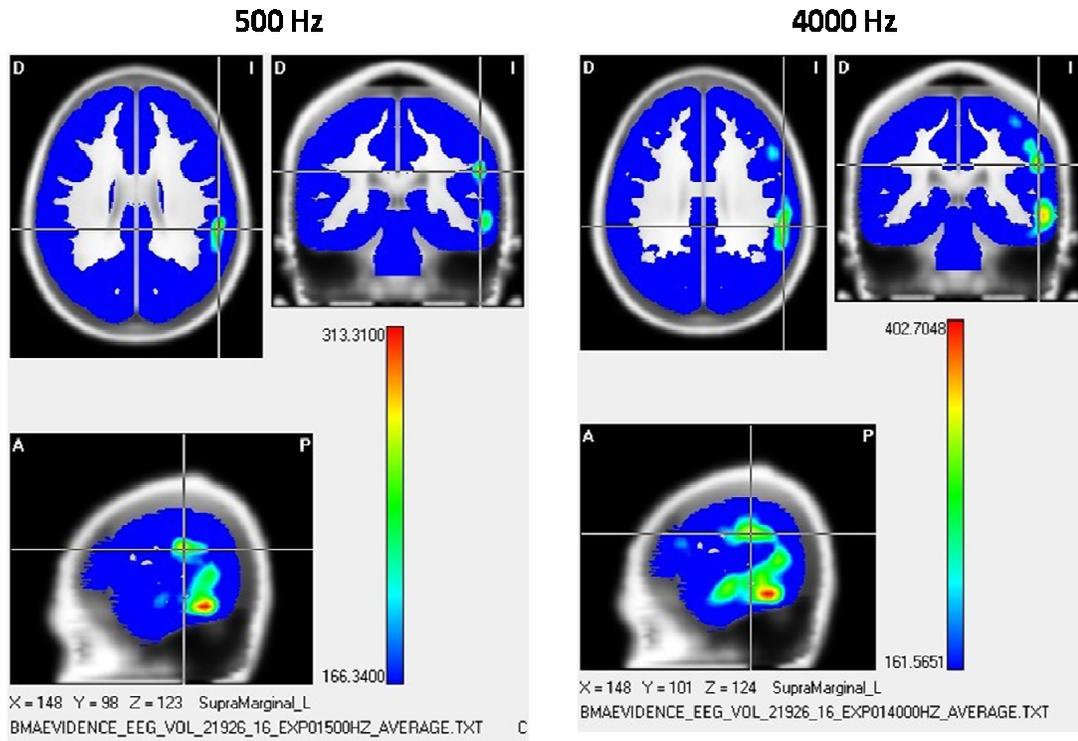


Figura 4.1 Fuentes corticales promediadas de las soluciones inversas obtenidas por el Método Bayesiano BMA, a las frecuencias de 500 y 4000 Hz en respuesta a tonos modulados en amplitud a 40 Hz.

Soluciones inversas (BMA) de los PEAEeMf. Modulación 80 Hz

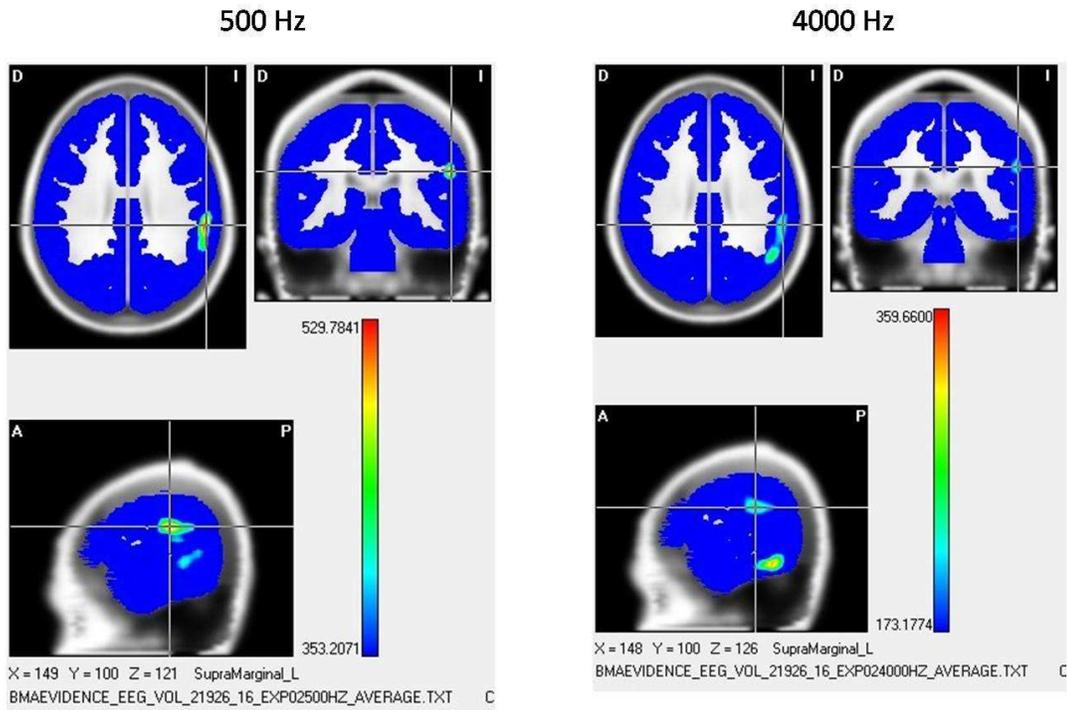


Figura 4.2 Fuentes corticales promediadas de las soluciones inversas obtenidas por el Método Bayesiano BMA, a las frecuencias de 500 y 4000 Hz en respuesta a tonos modulados en amplitud a 80 Hz.

diferenciada de las fuentes corticales del PEAeeMf. Por lo contrario, las fuentes localizadas en el lóbulo temporal inferior no obtienen diferencias significativas entre las fuentes que corresponden a ambas frecuencias portadoras.

La Figura 4.3 muestra un área de diferencias estadísticas significativas entre las soluciones tomográficas a bajas y altas frecuencias, localizada en el hemisferio derecho, ipsilateral al oído de estimulación, y contralateral a las principales fuentes corticales que fueron identificadas en estas condiciones experimentales, principalmente a nivel de la región temporal del hemisferio izquierdo. En correspondencia con los supuestos de la prueba estadística aplicada (FDR Global factor 1: frecuencia 500 Hz), esta zona cortical puede ser considerada como un área que se activó selectivamente a las bajas frecuencias en el hemisferio ipsilateral al oído estimulado.

La Figura 4.4 muestra la significación estadística de las diferencias entre las soluciones BMA de los PEAeeMf para las frecuencias de 500 y 4000 Hz, en respuesta a tonos modulados en amplitud a 80 Hz. Obsérvese que se detectaron zonas de diferencias significativas entre las soluciones a ambas frecuencias portadoras altas y bajas, distribuidas en las cortezas de los lóbulos temporal, superior, medio, región supramarginal y en el lóbulo frontal inferior del hemisferio izquierdo.

El conjunto de soluciones inversas que obtenidas por los métodos de análisis bayesianos (BMA), al incrementar la densidad de electrodos sobre el área cortical parietotemporal del hemisferio izquierdo y fijar el Método Bayesiano (BMA) con restricciones *a priori* de las soluciones inversas, permitió incrementar la resolución espacial de las fuentes corticales estimadas y demostraron la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria, así como otras áreas corticales que se activan con mayor selectividad a frecuencias portadoras específicas.

La Figura 4.5 muestra las diferencias en las coordenadas en los planos axial, sagital y coronal obtenidos en un sujeto sano de la muestra experimental en respuesta a

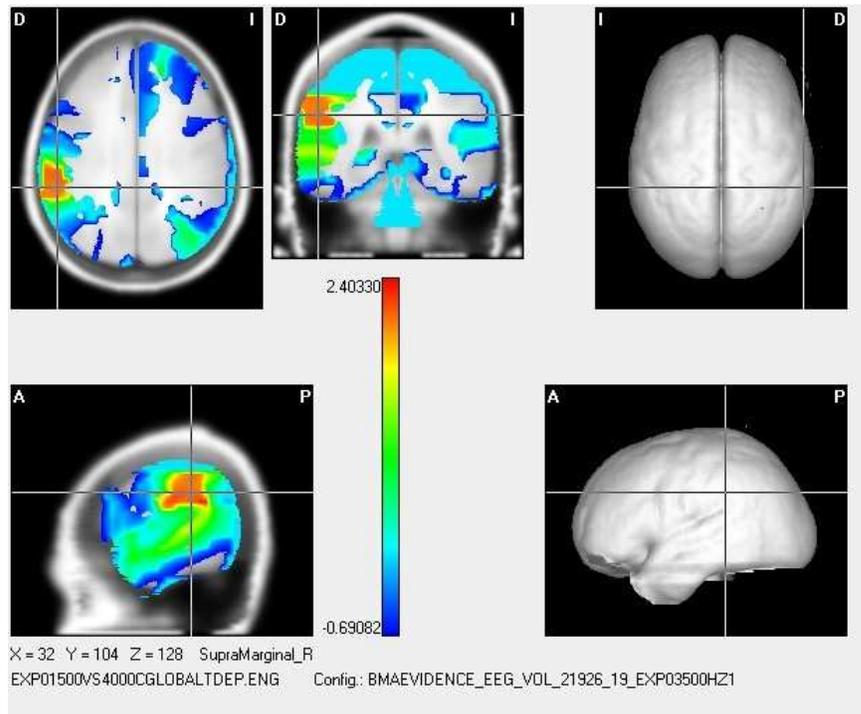


Figura 4.3 Análisis estadístico de las diferencias entre las soluciones inversas a 500 y 4000 Hz, por modulación a 40 Hz. (estadígrafo FDR global).

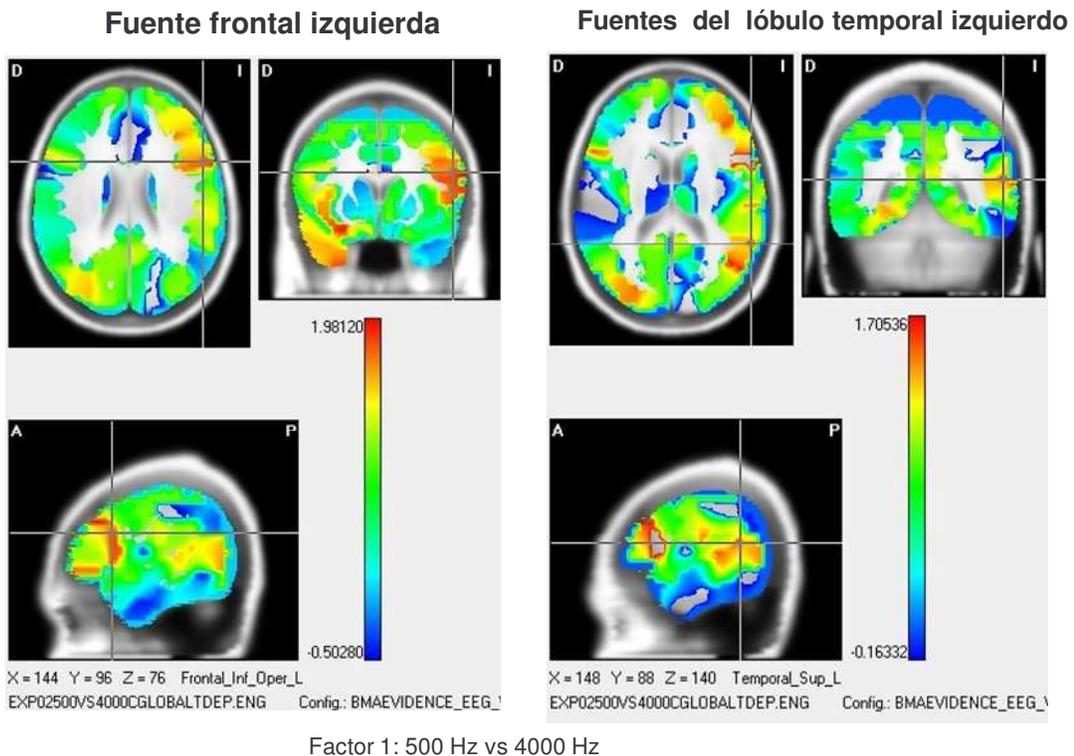


Figura 4.4 Análisis estadístico del efecto de la frecuencia portadora, en las soluciones inversas BMA, de los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias, obtenidos por modulación a 80 Hz (t de Student dependiente)

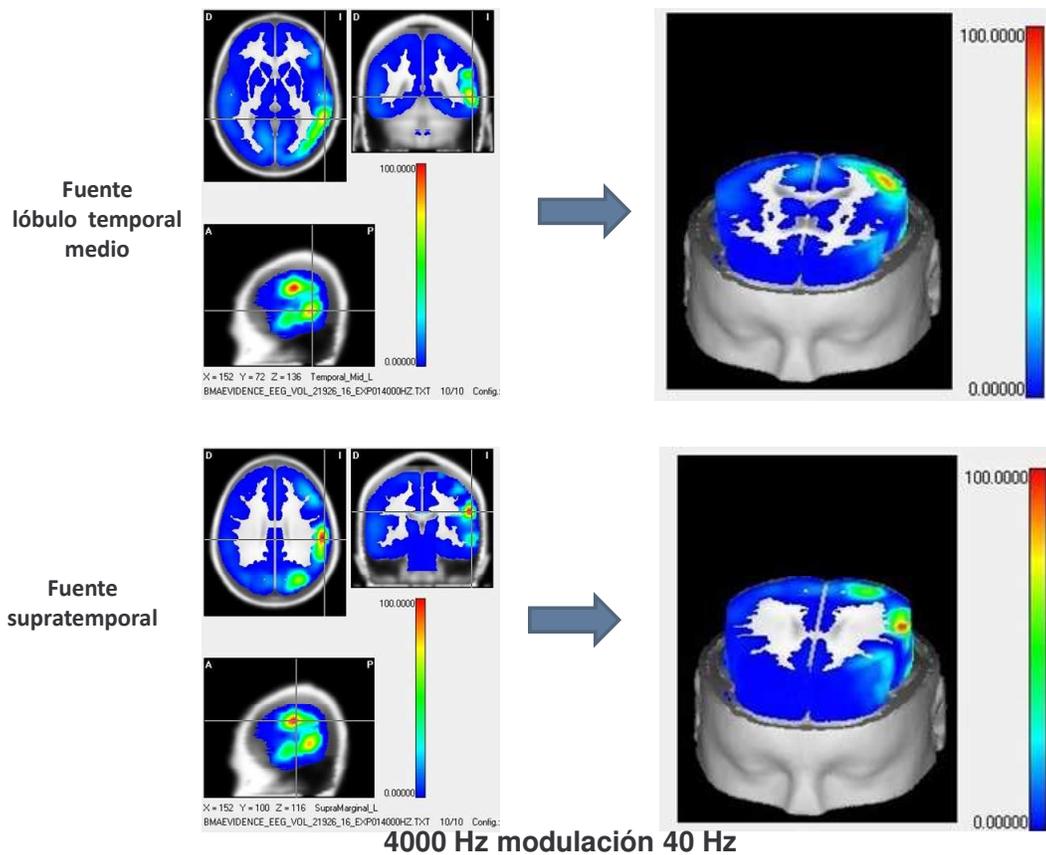
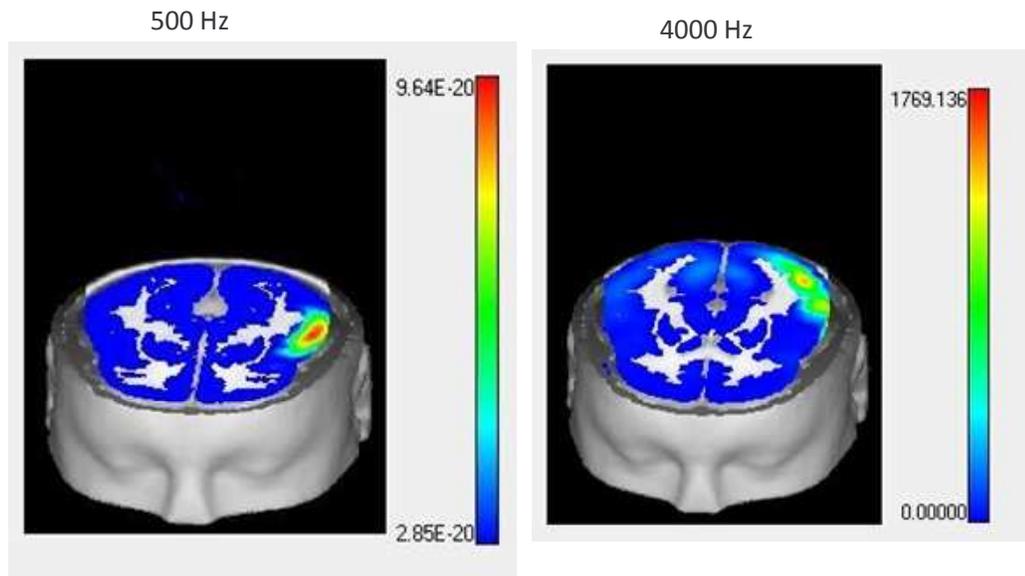


Figura 4.5 Soluciones inversas obtenidas por el Método Bayesiano, en los planos axial, coronal y sagital, de las fuentes generadoras del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias, registradas en un sujeto sano.

TMA de 4000 Hz modulados a 40 Hz. Obsérvese que la fuente localizada por encima del plano supratemporal tiene una localización más anterior y ligeramente lateral con respecto a la fuente del lóbulo temporal medio, que obtuvo el centro de sus coordenadas en una posición más posterior y medial. Este patrón de relación espacial entre las fuentes supratemporales y las del lóbulo temporal medio fue registrado con regularidad en la muestra del estudio.

Las posiciones relativas entre las coordenadas de las fuentes generadas a cada frecuencia portadora específica, obtuvieron un patrón más variable y no fueron evidentes en las soluciones tomográficas promediadas; no obstante, en la comparación de las coordenadas relativas entre las fuentes generadas a 500 y 4000 Hz dentro de cada sujeto de la muestra experimental, se obtuvo un predominio de las fuentes a las altas frecuencias en coordenadas de origen ligeramente más posterior y medial, mientras que las coordenadas de los generadores a las bajas frecuencias se localizaron en coordenadas más anteriores y laterales, este patrón de localización espacial tonotópico, apareció únicamente para las fuentes del lóbulo temporal superior, de la región supramarginal y del lóbulo temporal medio del hemisferio izquierdo, no así para las fuentes generadas en el lóbulo temporal inferior. Este patrón de distribución tomográfica fue similar para las soluciones inversas (BMA) obtenidas para ambas frecuencias moduladoras (40 y 80 Hz).

La Figura 4.6 muestra las diferencias encontradas en la localización de las soluciones inversas para cada una de las frecuencias portadoras registradas en un sujeto audiológicamente sano. Obsérvese la localización anterior y lateral de la fuente cortical activada en respuesta a 500 Hz, a nivel del lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo, en contraste con la fuente más posterior y medial obtenida en respuesta a las frecuencias portadoras altas (4000 Hz). En la Tabla IV.I (ver Anexo 9), se aportan los valores medios de las coordenadas de las fuentes del PEAeeMf para cada frecuencia portadora, en cada una de las modulaciones aplicadas a los estímulos acústicos. Debe destacarse que independientemente del patrón topográfico diferencial para cada frecuencia, en todos los casos registrados se



Modulación 40 Hz

Figura 4.6 Diferencias tomográficas en las coordenadas de la solución inversa (BMA) del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias, para cada frecuencia portadora, registradas en un sujeto sano de la muestra experimental. Organización tonotópica de la corteza auditiva.

detectaron fuentes corticales diferenciadas para cada frecuencia portadora. Por lo que el presente diseño experimental logró representar con precisión en las soluciones inversas BMA obtenidas; la organización tonotópica de la corteza auditiva y de otras áreas corticales asociadas, a nivel de la región supramarginal, el lóbulo temporal superior y a diferentes niveles en el lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.

Discusión:

Los resultados del presente estudio aportan evidencias electrofisiológicas objetivas, de la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria y de otras áreas corticales que se activan selectivamente en respuesta a la estimulación con tonos modulados en amplitud (TMA). La metodología de estimulación, registro y cálculo de las soluciones inversas mediante el Método Bayesiano (BMA) que se diseñó e implementó en este estudio, permitió localizar con precisión las áreas corticales y en menor medida subcorticales, generadoras de los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable a Múltiples frecuencias (PEAeeMf). Constituyen principales hallazgos; haber localizado con alta resolución espacial las áreas corticales dentro de la corteza auditiva primaria y otras áreas corticales del lóbulo temporal y región supramarginal de los neurogeneradores del PEAeeMf y demostrar la organización tonotópica de la corteza auditiva así como en otras fuentes corticales.

Para analizar la precisión de las fuentes localizadas, debe considerarse que el principal y único objetivo de utilizar métodos de localización tomográfica, es la localización de las fuentes cerebrales. Además, para que una solución inversa pueda ser calificada como una verdadera tomografía funcional, debe mostrar que localiza con un mínimo de error, a su vez, la información del error de localización puede ser estimada por la función de dispersión de todos los puntos (Matriz de resolución) (Pascual Marqui y col, 1999). No obstante, la metodología y objetivos de este estudio no alcanzan a definir esta matriz, en su lugar preferimos demostrar la eficacia del método empleado por la coincidencia entre las fuentes localizadas y la información fisiológica conocida a priori. En este sentido consideramos que haber localizado las

principales fuentes corticales a nivel de lóbulo temporal superior y áreas adyacentes, constituye una evidencia consistente de que el método de solución inversa ha sido eficaz al corresponderse con las áreas de respuesta fisiológicamente esperadas para este tipo de estímulos acústicos. La detección de fuentes corticales espacialmente próximas e independientes, sugiere una alta resolución espacial en la localización de los neurogeneradores del PEAAeMf.

Resulta de interés discutir las diferencias entre el número de fuentes localizadas en el presente estudio y los reportes encontrados en otros estudios metodológicamente comparables. Wessinger y col (1997); Weisz y col (2004), Rojas y col (2006); Sinai y col (2009), han reportado mediante estudios de RMI funcional y de magnetoencefalografía (MEG), la activación de fuentes corticales únicas en cada hemisferio cerebral a nivel de la corteza auditiva primaria, para cada una de las frecuencias de estimulación. El presente estudio alcanza a detectar entre dos y tres fuentes independientes a nivel de la región temporal del hemisferio izquierdo.

Las diferencias entre la localización y el número de fuentes que se identifican en el presente estudio, en comparación a los reportes realizados con técnica de RMIf, pueden interpretarse en el marco de las características de obtención de las imágenes de RMIf, por la técnica del nivel de oxigenación de la hemoglobina, que determina diferencias entre la resolución temporal y espacial de ambos métodos (ver Capítulo I).

Es más probable que fuentes independientes (cercanas en el espacio o sincronizadas temporalmente) sean registradas como una fuente única, producto de la suma espacio temporal que impone la técnica de la RMIf (Horner y col, 2009). Debe considerarse adicionalmente que los datos de activación en la RMIf, han sido reportados como áreas de máxima activación o "*Puntos calientes*" y no por el análisis estadístico de los parámetros cuantitativos que corresponden a cada pixel de la imagen de RMIf.

Otra limitación importante de la técnica de RMI_f para el estudio de las áreas corticales que se activan por la estimulación con tonos modulados en amplitud, lo constituye el ruido acústico que genera el pulso de radiofrecuencia de la RMI_f y que en mayor o menor medida restringe la especificidad del estímulo acústico que se utiliza para generar los PEA_eM_f. Aun, cuando se han desarrollado varios métodos para atenuar este efecto, el problema no ha sido completamente resuelto. Scarff y col (2004) cuantificaron el efecto del ruido del escáner de RMI_f en la medición psicofísica de la sonoridad y en la repuesta tonotópica de la corteza auditiva, utilizando un protocolo de imagen con el pico espectral del ruido del escáner en 1.460 Hz, la respuesta funcional tipo BOLD en la imagen fue menor a la frecuencia de 1 Khz, comparada con las otras frecuencias. Los cambios en el protocolo de adquisición de la imagen, demostraron atenuación de la respuesta más próxima a la frecuencia máxima del ruido del escáner. Estos resultados y otros estudios (Gaab y col, 2007), demuestran el efecto directo del ruido del escáner en la activación de la corteza auditiva, refuerzan la idea y confirman que los reportes de las áreas de activación corticales auditivas en la RMI_f son limitados en lo referente a la especificidad de las respuestas tonotópicas identificadas.

Los presentes resultados demostraron la posibilidad de utilizar los PEA_eM_f para obtener mapas de la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria. La localización de áreas corticales activadas a altas y bajas frecuencias mostró un patrón espacial coincidente con varios reportes encontrados en la literatura (Popescu y col, 2008; Lazzouni y col, 2010; Presacco y col, 2010; Steinmann y col, 2011). Un número importante de estudios de neuroimágenes coincide en reportar un patrón de organización tonotópica de la corteza auditiva primaria, con áreas de activación a altas frecuencias en regiones más posteriores y mediales, mientras que las áreas de activación a bajas frecuencias se localizan en una posición más anterior y lateral. (Wessinger y col, 1997; Méndez y col, 2007; Dimitrijevic y col, 2008; Pratt y col, 2009²).

Debe señalarse que si bien existe consenso entre los resultados del presente estudio y la mayor parte de los reportes que estudian los mapas tonotópicos de la corteza auditiva; por otro lado, se han encontrado estudios que no obtienen un patrón de organización tonotópica en la corteza auditiva primaria. Dimitrijevic y col (2009), evalúan el efecto de los cambios en la intensidad del estímulo para un rango amplio de frecuencias de estimulación, localizando los neurogeneradores del Potencial Evocado Auditivo de Larga Latencia N1 mediante Métodos de Análisis de Dipolos. Este estudio no reporta efecto de los cambios en la intensidad del estímulo acústico en la localización de las fuentes corticales, tampoco obtiene interacción entre los cambios de intensidad y la frecuencia de estimulación y finalmente no demuestra la existencia de mapas tonotópicos en la corteza auditiva primaria.

En la valoración crítica de este reporte de Dimitrijevic y col (2009) se estima ante todo, que el método de localización de fuentes utilizado (Método de Análisis de Dipolos), que considera la localización de fuentes discretas en un modelo no real de la cabeza, es un método de baja resolución espacial, donde las fuentes corticales próximas y de magnitudes similares pueden quedar superpuestas o fusionarse en una fuente promediada, al requerir que las coordenadas dipolares sean establecidas a priori. Así mismo, las condiciones de estimulación de este estudio difieren marcadamente de las puestas en práctica por esta investigación, pues utilizan estímulos transientes de corta duración con relativa especificidad de frecuencia, pero no utilizan tonos modulados en amplitud similares al presente estudio. Finalmente se considera que el hallazgo de no descubrir asociación entre los cambios de intensidad en el estímulo acústico, la frecuencia portadora del tono y la localización cortical de las fuentes activadas, no es suficiente para descartar la presencia de mapas corticales organizados de forma tonotópica.

Un aspecto importante a considerar en el análisis de los mapas tonotópicos obtenidos resulta el hecho de la posibilidad de superposición de las áreas corticales que se activan para las altas y las bajas frecuencias. La focalización de las áreas de activación máximas para cada frecuencia no significa en modo alguno que el patrón

de activación cortical en respuesta a los estímulos acústicos sea únicamente puntual y restringido.

El patrón de activación cortical que encontramos en este estudio, abarcó varias zonas corticales extensas y distribuidas, en las que se superponen las áreas activadas a las altas y bajas frecuencias. Wessinger y col (1997), reportan activación cortical auditiva diferencial para cada frecuencia de estimulación (efecto tonotópico), demostrando también la existencia de áreas de superposición entre las zonas activadas a las altas y bajas frecuencias. Mediante un estudio de simulación computacional este autor demostró que los mapas de distribución a las altas y bajas frecuencias son diferentes. Evaluando la probabilidad estadística de que cada "pixel" de la imagen, en la corteza auditiva primaria se active de manera conjunta para ambas frecuencias, se encontró que solamente 17 de 120 *pixels* se activan igualmente para cada frecuencia de estimulación. Realizando un millón de test simulados computacionalmente, se demostró que la probabilidad de que cada pixel se active para ambas frecuencias es altamente baja (0.000036), por lo tanto estos datos evidencian que los *pixels* de la imagen se activan selectivamente para cada frecuencia y por ende los mapas corticales tonotópicos para cada frecuencia son independientes a pesar de las áreas de superposición que se han registrado.

En los resultados de esta investigación, las áreas de activación cortical no se identificaron únicamente por la inspección visual cualitativa de las áreas de máxima activación, sino que también fueron confirmadas estadísticamente, mediante pruebas t de Student dependiente y el estadígrafo FDR Global, calculándose las diferencias significativas entre las soluciones tomográficas para cada frecuencia mediante el sistema estadístico Nest (Neuronic). Por tanto, los mapas tonotópicos que se muestran en el presente estudio aportan las diferencias significativas en las soluciones tomográficas calculadas para cada *pixel* de los mapas corticales.

En la caracterización de las bases neurales de los PEAeeMf, puede resultar interesante evaluar en qué medida interaccionan las fuentes corticales activadas para cada una de las frecuencias exploradas en este estudio. Considérese que en

nuestras condiciones experimentales, se realiza la estimulación acústica con tonos modulados en amplitud (TMA) a múltiples frecuencias, por lo que los mapas que se obtuvieron para cada frecuencia y que se muestran por separado, han sido en realidad obtenidos como resultado de la activación simultánea de áreas corticales funcional y estructuralmente relacionadas, pero distintas en lo referente a su sensibilidad en respuesta a la frecuencia portadora del estímulo sonoro.

Esta cuestión puede ser enfocada hacia otro debate actual, en cuanto a la generación de los PEAeeMf y se refiere a determinar si los generadores del PEAeeMf son los mismos para TMA de frecuencia simple o para TMA a múltiples frecuencias, en los que se combinan varios tonos de frecuencias portadoras distintas y moduladas a rangos diferentes. Weisz y col (2004) utilizan un paradigma experimental, combinando cuatro frecuencias portadoras diferentes en tonos modulados en amplitud y demuestran que es posible registrar sincrónicamente dos mapas tonotópicos corticales simultáneamente, reportando localizaciones similares a las que se obtienen en los experimentos obtenidos a una frecuencia simple. Las áreas activadas a las altas frecuencias obtienen localizaciones más posteriores y orientaciones dipolares hacia el plano sagital, mientras que, las zonas de activación a las bajas frecuencias se localizan en zonas anteriores y los dipolos se orientan hacia el plano lateral. Los resultados de esta investigación son coherentes con este reporte, al obtener dos mapas corticales tonotópicos para dos frecuencias diferentes (500 y 4000 Hz) aplicadas simultáneamente en un tono modulado en amplitud complejo (TMA a múltiples frecuencias).

La posibilidad de registrar varios mapas tonotópicos simultáneamente con la técnica de PEAeeMf que se demostró en la presente investigación, adiciona una importante ventaja a esta técnica, para su posible aplicación clínica en el estudio de la reorganización cortical en respuesta a las deprivaciones sensoriales y en la evaluación pre y post quirúrgica de los enfermos con implantes cocleares; al permitir registrar estos mapas en un protocolo de registro que optimiza significativamente el tiempo de registro en comparación con los métodos que utilizan la técnica de

frecuencias simples. Por lo que la metodología de registro que se desarrolló en el presente estudio aporta una nueva ventaja a los PEAeeMf desde el punto de vista instrumental, que acelera el proceso de introducir en la práctica e investigación clínicas este tipo de potenciales evocados auditivos.

La respuesta a la controversia en lo referente a si los neurogeneradores del PEAee son los mismos o diferentes en respuesta a TMA a frecuencias simples o a múltiples frecuencias, requiere un diseño experimental en el que se analicen comparativamente las fuentes generadoras obtenidas para cada tipo de estimulación.

Finalmente se discute el patrón de activación cortical inter hemisférico registrado. Ante todo, debe considerarse que el diseño experimental implementado incluye un montaje de registro con una alta densidad de electrodos ubicados en la región parieto temporal del hemisferio izquierdo, según el montaje 10/10 (ver material y métodos). La finalidad de este diseño experimental fue incrementar la resolución espacial del método de solución inversa en la estimación de los generadores en el área cortical estimada a priori como de mayor probabilidad de localización de las fuentes generadoras del PEAeeMf, en este caso el lóbulo temporal del hemisferio izquierdo. Los resultados obtenidos han demostrado que con estas modificaciones en las condiciones de registro se logró incrementar la resolución espacial de las soluciones bayesianas obtenidas, lográndose caracterizar los mapas tonotópicos de la corteza auditiva primaria, a diferencia de los resultados obtenidos en el montaje de registro con el sistema 10/20, que no alcanzó a definir las diferencias tonotópicas a este nivel cortical.

No obstante debe considerarse que el método de registro aplicado en el diseño experimental que se muestra en este capítulo, tiene como principal limitación que es un montaje de registro asimétrico y no global. Por lo tanto, si bien las soluciones obtenidas en el área que abarca el montaje de registro, obtienen una alta resolución espacial y pueden ser aceptadas como válidas; por otro lado, las soluciones estimadas en otras áreas corticales contralaterales y no comprendidas en la de

registro, deben ser evaluadas con precaución por los errores de estimación que este montaje puede introducir en las soluciones inversas.

Las limitaciones que se identificaron para este diseño experimental, explican el por que, a pesar de la alta resolución espacial que mostraron las soluciones BMA, en la localización de las fuentes generadoras del PEAeeMf en la corteza auditiva primaria y áreas cercanas del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo (contralateral al oído de estimulación); al mismo tiempo no se detectan fuentes significativas en el hemisferio ipsilateral (derecho) al oído estimulado y otras áreas corticales que ya fueron detectadas en las soluciones bayesianas obtenidas a partir de los registros con el arreglo de electrodos que fue utilizado en los experimentos 3 y 4 (ver Capítulo III).

Un aspecto importante a considerar al evaluar los resultados de las soluciones calculadas con este diseño experimental, es el montaje de registro asimétrico aplicado para el registro de los PEAeeMf. Este tipo de montaje de los electrodos ha resultado controversial. Srinivasan y col (1998), han propuesto que para cubrir los requerimientos de pequeñas distancias inter electrodos para el registro adecuado de los campos eléctricos y consecuentemente de la correcta reconstrucción de las fuentes cerebrales, una concentración de los electrodos sobre el área de interés en que se están calculando las fuentes, puede resolver el problema de la “superposición espacial”. Esto podría funcionar para fuentes corticales muy restringidas a un área conocida, que se pretenden localizar con una alta precisión espacial (Michel y col, 2004)

No obstante se ha considerado que el cálculo de soluciones inversas con un registro no uniforme del potencial eléctrico puede conllevar a errores de magnitud en la localización de las fuentes. En respuesta a esta controversia metodológica Benar and Gotman (2001), han sugerido que cuando el número de electrodos es limitado se debe cubrir toda la superficie del cuero cabelludo e incrementar la densidad de electrodos en el área de interés fisiológico.

En el contexto particular del presente experimento, los resultados confirman que el montaje asimétrico focalizado sobre el área parieto temporal del hemisferio izquierdo, logró resolver el problema de la “superposición espacial”, reportándose fuentes corticales muy próximas pero anatómicamente segregadas y con significaciones funcionales diferenciadas. Al mismo tiempo no se reportaron “fuentes fantasmas” o aberradas en las áreas corticales no cubiertas por el montaje de registro. Estos resultados son atribuibles principalmente a las bondades del Método de Solución Inversa Bayesiano (BMA), que permitió definir *a priori* las áreas corticales en las cuales son esperadas con mayor probabilidad las respuestas a la estimulación auditiva con tonos modulados en amplitud.

Integrando los resultados obtenidos en los experimentos 3 y 4 (Capítulo III) es conveniente considerar que las soluciones del Método BMA para explicar las fuentes generadoras del PEAeeMf en el lóbulo temporal derecho ipsilateral al oído de estimulación, así como las posibles fuentes en el resto de la corteza cerebral, deben ser consideradas primariamente a partir de las soluciones obtenidas con el diseño experimental que incluye el montaje de registro 10/20 y que cubre de manera simétrica toda la superficie cortical. Por otro lado, el análisis detallado de las fuentes corticales y específicamente de los mapas tonotópicos de la corteza auditiva primaria izquierda, se explican con mayor precisión con las soluciones bayesianas obtenidas de los registros obtenidos con el montaje 10/10 modificado sobre el hemisferio izquierdo.

Grimm y col (2006), evalúan los mecanismos de detección temporal y espectral de los estímulos sonoros, demostrando las propiedades de lateralización inter hemisférica en el procesamiento de la información auditiva al reportar un predominio de activación del hemisferio derecho en la detección de la frecuencia de modulación del tono acústico, al mismo tiempo no encuentran activación del hemisferio derecho en función de los cambios de duración del tono acústico. Wessinger y col (1997) reportan que la representación espectral tonotópica se organiza con mayor definición en las áreas auditivas del hemisferio izquierdo. Los

resultados de la presente investigación coinciden con este autor al reportar la organización tonotópica de la corteza auditiva izquierda, no obstante, por las limitaciones metodológicas del montaje de registro que se han mencionado, no es posible excluir que este patrón de activación esté también presente en el hemisferio derecho. La mayor parte de los reportes que evalúan la activación de áreas corticales auditivas en respuesta a TMA u otros estímulos acústicos con especificidad en frecuencia, obtienen áreas de activación cortical bilaterales con predominio en el hemisferio contralateral al oído de estimulación (ver Capítulo III).

La valoración integrada de limitantes y potencialidades de cada uno de los diseños experimentales implementados, sugiere que para el estudio de la organización tonotópica de la corteza auditiva y la caracterización de los neurogeneradores del PEAeeMf, debe incluirse el análisis de las respuestas en ambas cortezas auditivas primarias, lo que permitiría evaluar las diferencias inter hemisféricas en el patrón de fuentes corticales. Los resultados mostrados en el Capítulo III demuestran como la lateralización inter hemisférica de los neurogeneradores del PEAeeMf se asocia con la frecuencia portadora del tono modulado en amplitud. Por esta razón, se requieren estudios futuros que logren caracterizar con igual resolución espacial en ambos hemisferios y de forma simultánea, el patrón de lateralización inter hemisférica en el caso específico de las fuentes generadoras del PEAeeMf.

Conclusiones parciales:

Para las soluciones inversas obtenidas en las condiciones experimentales que se reportan en este capítulo registrando el PEAeeMf con el montaje 10/10 en derivaciones de la región parieto temporal del hemisferio izquierdo se obtiene que:

La activación diferencial de la corteza auditiva primaria en correspondencia con su organización tonotópica fue registrada de manera replicable mediante la estimación de las fuentes generadoras del PEAeeMf con el Método de Análisis Bayesiano (BMA), utilizando un montaje de alta densidad de electrodos focalizado al área de interés fisiológica y restringiendo *a priori* el cálculo de las soluciones inversas a la región temporal del hemisferio contralateral al oído estimulado.

El patrón de activación cortical tonotópico obtenido dentro de la corteza auditiva primaria, demostró áreas de activación posteromediales en respuesta a las altas frecuencias y anterolaterales a las bajas.

Los generadores corticales del PEAeeMf fueron localizados de forma distribuida en varias regiones del lóbulo temporal contralateral al oído de estimulación, identificándose entre dos y tres fuentes independientes restringidas a las regiones supramarginal, el lóbulo temporal superior, medio e Inferior. Demostrándose un patrón de organización tonotópica para todas las fuentes de los planos supratemporales y medios, no así para las fuentes del lóbulo temporal inferior.

Las limitaciones del montaje de registro focalizado y asimétrico que se aplica en estas condiciones experimentales, no permitieron evaluar con certeza la actividad en el hemisferio ipsilateral al oído de estimulación y otras áreas corticales no cubiertas en el montaje, por lo que el análisis de las fuentes generadoras del PEAeeMf debe ser complementado con un registro global y simétrico, que permita complementar las soluciones inversas reportadas en este experimento.

**CAPÍTULO V: SINCRONIZACIÓN DEL EEG POR
ESTIMULACIÓN CON TONOS MODULADOS EN AMPLITUD A
MÚLTIPLES FRECUENCIAS**

CAPÍTULO V: SINCRONIZACIÓN DEL EEG POR ESTIMULACIÓN CON TONOS MODULADOS EN AMPLITUD A MÚLTIPLES FRECUENCIAS

El presente capítulo presenta los resultados del registro sincronizado del EEG con estimulación auditiva mediante tonos modulados en amplitud, para diferentes condiciones de estimulación. El diseño experimental incluyó el registro simultáneo de 19 derivaciones electroencefalográficas distribuidas homogéneamente en el cuero cabelludo de acuerdo al Sistema Internacional 10/20, con el propósito de evaluar el efecto sincronizante de la estimulación con TMA en la banda gamma del EEG.

Material y Métodos: En el presente capítulo se evaluaron los resultados de la condición experimental número cinco (Exp.5). El contexto y clasificación de la investigación, las características del universo y muestra de estudio, los criterios de inclusión, exclusión, salida y las condiciones ambientales de registro, son similares a las descritas en el Capítulo II para los experimentos del uno al cuatro (ver material y métodos Capítulo II). Se seleccionó una muestra de 12 sujetos adultos presuntamente sanos del sexo masculino, con examen audiológico normal en un rango de edades entre los 20 – 39 años. Las condiciones particulares de estimulación, registro y procesamiento de este experimento se describen a continuación:

Estímulos: se utilizó el equipo Audix 05 (Neuronic) como estimulador auditivo sincronizado con el registro de EEG digital.

Se utilizaron las combinaciones de tonos modulados en amplitud (TMA) que definieron los estados de estimulación siguientes:

Estado A: TMA a frecuencias simples, con frecuencia portadora de 500 Hz, modulados en amplitud en rango de 40 Hz, con una frecuencia moduladora de 55 Hz, monoaural (oído derecho) a una intensidad de 80 db HL.

Estado B: TMA a frecuencias simples, con frecuencia portadora de 500 Hz, modulados en amplitud en rango de 80 Hz, con una frecuencia moduladora de 115 Hz, monoaural (oído derecho) a una intensidad de 80 db HL.

Estado C: TMA a frecuencias simples, con frecuencia portadora de 4000 Hz, modulados en amplitud en rango de 40 Hz, con una frecuencia moduladora de 55 Hz, monoaural (oído derecho) a una intensidad de 80 db HL.

Estado D: TMA a frecuencias simples, con frecuencia portadora de 4000 Hz, modulados en amplitud en rango de 80 Hz, con una frecuencia moduladora de 115 Hz, monoaural (oído derecho) a una intensidad de 80 db HL.

Estado E: TMA a frecuencias múltiples, con frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz, modulados en amplitud en rango de 40 Hz, con frecuencias moduladoras de 51.5 y 55 Hz respectivamente, monoaural (oído derecho) a una intensidad de 80 db HL.

Estado F: TMA a frecuencias múltiples, con frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz, modulados en amplitud en rango de 80 Hz, con frecuencias moduladoras de 111.41 y 115 Hz respectivamente, monoaural (oído derecho) a una intensidad de 80 db HL.

Estado G: TMA a frecuencias simples, con frecuencia portadora de 4000 Hz, modulados en amplitud en rango de 40 Hz, en ambos oídos (biaural) con frecuencias

moduladoras de 51.5 Hz (oído izquierdo) y de 55 Hz (oído derecho), a una intensidad de 80 db HL.

Estado H: TMA a frecuencias simples, con frecuencia portadora de 4000 Hz, modulados en amplitud en rango de 80 Hz, en ambos oídos (biaural) con frecuencias moduladoras de 111.41 Hz (oído izquierdo) y 115 Hz (oído derecho), a una intensidad de 80 db HL.

Estado I: registro EEG basal, estado ojos cerrados, en ausencia de estimulación auditiva.

La sincronización entre el estimulador auditivo y el registro EEG fue realizada mediante el artefacto de estímulo que generan los audífonos supraauriculares TDH-49, que fue introducido por el canal 25 del registro de poligrafía del equipo de EEG, Medicid 04.

En todos los estados de registro se emplearon uno o dos tonos (500 y 4000 Hz) respectivamente modulados en amplitud (AM) (95% profundidad de modulación) presentado monoauralmente (Estados A, B, C, D, E, F) en el oído derecho y biauralmente (Estados G, H) a través de audífonos supraauriculares TDH-49 con una intensidad de 80 dB HL

Registro

Los registros fueron realizados con el electroencefalógrafo digital Medicid 04 (Neuronic). El sistema de registro y análisis utilizado fue el Track Walker versión 6.0. Se utilizaron electrodos de superficie de disco (Ag/AgCl) fijados al cuero cabelludo con pasta conductora (Nihon Khoden), utilizando un montaje de 19 electrodos de registro situados de acuerdo al Sistema Internacional 10/20. El electrodo de referencia se colocó en el mastoides izquierdo. El montaje de registro incluyó las derivaciones: Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4. P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz. La impedancia de los electrodos se mantuvo en todos los registros por debajo de 5 kOhm. La actividad bioeléctrica fue amplificada con una ganancia de

100 000 y filtrada analógicamente entre 0.5 y 150 Hz. La frecuencia de muestreo fue de 300 Hz.

Se incluyó un canal de poligrafía adicional en el equipo Medicid 04, por donde fue registrada la actividad eléctrica de los audífonos de estimulación, como un método de sincronizar y marcar en el registro el inicio y fin de los estados de estimulación acústica.

En cada sujeto se realizó un registro que incluyó las nueve condiciones de estimulación definidas, el tiempo promedio del registro fue de 19.33 minutos. Todos los registros fueron realizados dentro de una habitación sonoro amortiguada y con atenuación luminosa, los sujetos se mantuvieron en estado de vigilia controlado por el examinador. El orden de registro de los estados de estimulación (Estados del A al H) fue realizado de manera aleatoria para minimizar el efecto de la fatiga del sujeto por la duración del experimento. A excepción del estado basal, que fue registrado en la etapa inicial del registro.

Análisis cuantitativo del EEG: para el análisis cuantitativo del EEG se seleccionaron segmentos de EEG para cada estado de estimulación definido, con el criterio de ausencia de artefactos y de actividad paroxística, las ventanas de análisis cumplieron el criterio de que la señal sea estacionaria dentro de cada ventana de análisis.

El análisis espectral se realiza entre las frecuencias de 47 a 118 Hz, la resolución espectral fue de 0.25 Hz. Para el análisis de banda ancha (BBSP), (*Broad Band Spectral Power: análisis espectral de banda ancha*) se definieron dos bandas de análisis: la banda 40 Hz (Gamma 1), entre las frecuencias de 47 a 57 Hz y la banda de 80 Hz (Gamma 2) entre las frecuencias de 107 a 118 Hz. La banda Gamma 1, se utilizó para analizar los estados obtenidos por TMA en el rango de 40 Hz, en este caso frecuencias moduladoras de 51.5 y 55 Hz. La banda Gamma 2, se utilizó para analizar los estados obtenidos por TMA en el rango de 80 Hz, en este caso frecuencias moduladoras de 111.41 y 115 Hz.

Para este estudio la banda de 40 Hz, fue denominada “Banda Gamma 1” y la banda de 80 Hz, fue denominada “Banda Gamma 2”.

En el análisis cuantitativo, para cada estado funcional, se calculan las variables de banda estrecha; cross espectro entre las frecuencias de 47 a 118 Hz y parámetros de banda ancha (BBSP): Poder Absoluto (PA), Poder Relativo (PR), Frecuencia Media (FM) y Coherencia de fase y amplitud.

Cálculo de las soluciones inversas: Las soluciones tomográficas de los picos espectrales de interés detectados en el cross espectro de los registros EEG para cada estado, fueron estimadas utilizando el sistema para el cálculo de soluciones tomográficas BET (*Brain Electrical Tomography*), (Neuronic). El método de cálculo de las soluciones inversas utilizado fue el LORETA. Las soluciones de tomografía eléctrica cerebral (TEC) fueron calculadas para las frecuencias espectrales, que coinciden con las frecuencias de modulación del tono modulado en amplitud (TMA), en cada una de las condiciones de estimulación aplicadas, garantizando la estimación de las fuentes corticales a la frecuencia espectral en que se espera la aparición de la respuesta evocada auditiva (denominadas en este estudio: “respuestas evocadas gamma”: REG).

El análisis de la significación estadística de los parámetros cross espectrales de banda estrecha y de banda ancha, obtenidos en el análisis cuantitativo del EEG, así como de las soluciones tomográficas, se realizó mediante el sistema estadístico Nest (Neuronic). La operacionalización de las variables cuantificadas se resume en la Tabla Anexo 4.

Resultados:

En todos los sujetos experimentales incluidos en el estudio, se observó un incremento de energía en la banda gamma del EEG, en respuesta a la estimulación auditiva con tonos modulados en amplitud. La localización topográfica de este incremento de energía, se obtuvo con mayor regularidad en las derivaciones

temporal anterior y posterior del hemisferio izquierdo y fue cuantificable tanto en los parámetros cross espectrales de banda ancha como en los de banda estrecha.

El análisis de banda estrecha, mostró que el incremento de energía que se registró en la banda gamma, ocurre en un amplio rango de frecuencias dentro del ancho espectral en que fueron calculados los parámetros cross espectrales. No obstante, se obtuvo un patrón regular en la composición en frecuencias del cross espectro, que se caracterizó por la presencia de una deflexión marcada del cross espectro en el rango de frecuencias de la Banda Gamma (1) con un pico invertido máximo alrededor de la frecuencia de 60 Hz. También, se obtuvieron con regularidad dos picos espectrales en el rango de frecuencias Gamma (2), un pico de amplitud media alrededor de la frecuencia de 88 Hz y un pico máximo con un incremento puntual de energía a la frecuencia de 100 Hz. Finalmente, se registraron picos espectrales de menor amplitud, que coinciden con la frecuencia de modulación del estímulo auditivo y que se corresponden con la respuesta evocada específica detectable en el espectro de la señal electroencefalográfica.

El análisis estadístico grupal confirmó que las diferencias en el rango de frecuencias de la banda gamma alcanzaron significación estadística para las frecuencias en la Banda Gamma 1 (40 Hz) y Gamma 2 (80 Hz). La Figura 5.1 muestra el análisis estadístico con la prueba t de Student versus 0, para el cross espectro en el estado A (500 Hz, modulados en amplitud a 40 Hz) en las derivaciones temporales de ambos hemisferios. Obsérvese que el nivel de diferencias significativas se alcanzó en el rango de frecuencias Gamma 1 (40 Hz), un pico espectral a la frecuencia de 55.0 Hz, que coincide con la frecuencia de modulación del tono acústico y en el pico espectral de 100 Hz. Los cambios registrados en el cross espectro no son simétricos en todas las derivaciones, en este aspecto se registraron diferencias inter individuales considerables. Los cambios en los parámetros cross espectrales de banda estrecha, son más significativos en las derivaciones temporales del hemisferio izquierdo.

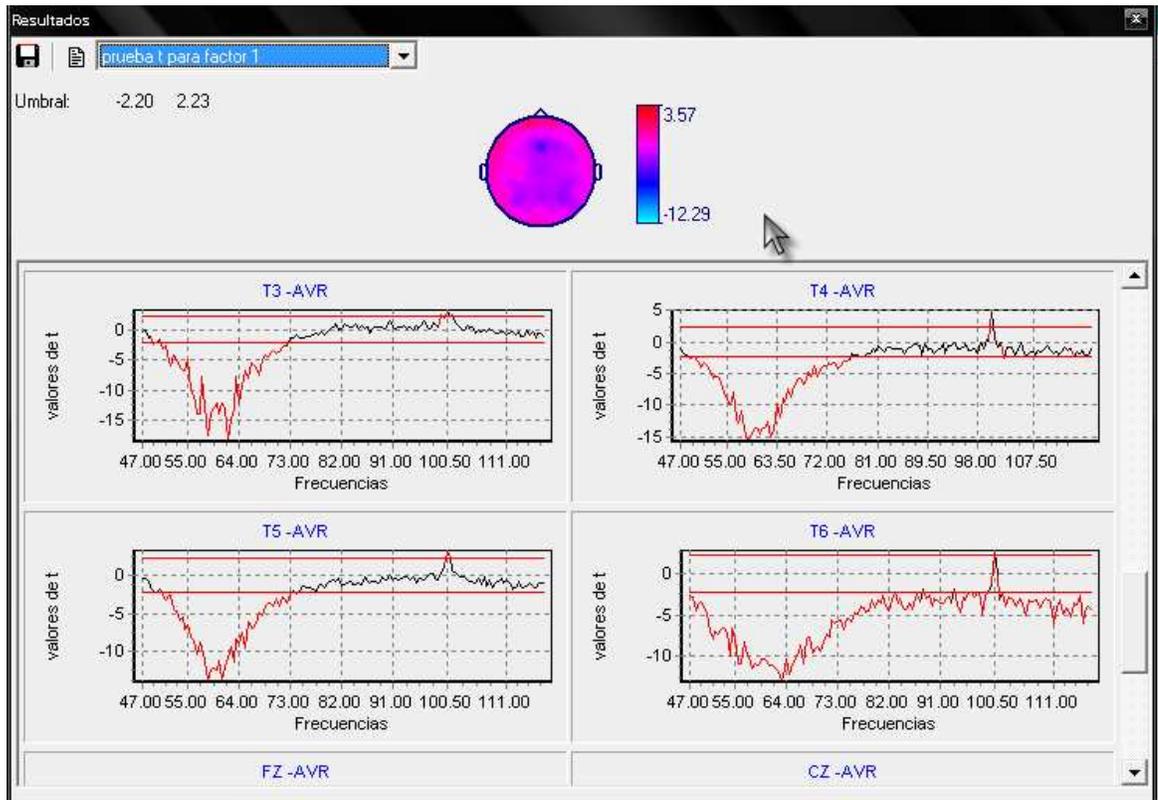


Figura 5.1 Resultados del análisis estadístico grupal con el estadígrafo t de Student versus 0, de los cross espectros registrados en las derivaciones temporales de ambos hemisferios en respuesta a la modulación a 40 Hz de tonos con frecuencia portadora de 500 Hz.

La Figura 5.2 muestra el cross espectro de banda estrecha registrado en un sujeto experimental en el que se detectan picos espectrales que coinciden con la frecuencia de modulación del TMA, en este caso la estimulación fue realizada con un tono combinado de frecuencias múltiples de 500 y 4000 Hz, modulados en amplitud a 111.41 y 115 Hz respectivamente. Obsérvese que el pico espectral de mayor energía se localiza en la frecuencia de 115 Hz, por lo que se corresponde con la respuesta generada por el tono de 4000 Hz.

La Figura 5.3 muestra el cross espectro de banda estrecha en un sujeto experimental en respuesta a tonos modulados en amplitud a frecuencias múltiples, observándose tres picos espectrales característicos, dos picos en la Banda Gamma (2) a 88 y 100 Hz respectivamente y un pico espectral a la frecuencia de 115 Hz, que coincide con la frecuencia moduladora dos del TMA a frecuencias múltiples, este tercer pico se corresponde con la respuesta evocada gamma (REG) a la frecuencia portadora de 4000 Hz, modulada a 115 Hz.

Características espaciales de los cambios en la energía en la banda gamma del EEG durante la estimulación auditiva con tonos modulados en amplitud:

Las soluciones tomográficas fueron obtenidas mediante el sistema de análisis de solución inversa LORETA. Los parámetros de TEC se calcularon para las frecuencias específicas de modulación del TMA, en cada estado funcional registrado. Los cambios significativos en la energía en la banda gamma mostraron un patrón espacial característico: en todos los sujetos la sincronización en la banda gamma se localizó en el lóbulo temporal superior de ambos hemisferios con mayor magnitud en el hemisferio izquierdo, contralateral al oído de estimulación. Así mismo, se registraron fuentes de activación a nivel del tallo encefálico.

La Figura 5.4 muestra las soluciones tomográficas obtenidas por el método LORETA, en las frecuencias espectrales que corresponde a la modulación del tono a 500 Hz (51.5 y 111.41 Hz). Para ambas frecuencias de modulación se obtiene la activación de fuentes a nivel del lóbulo temporal superior de ambos hemisferios, de mayor

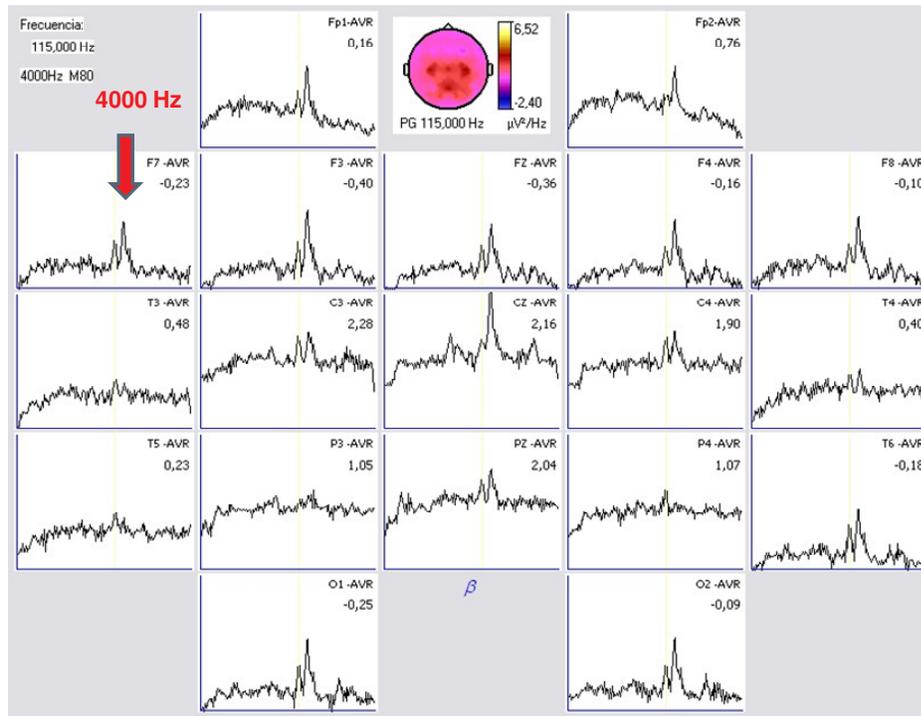
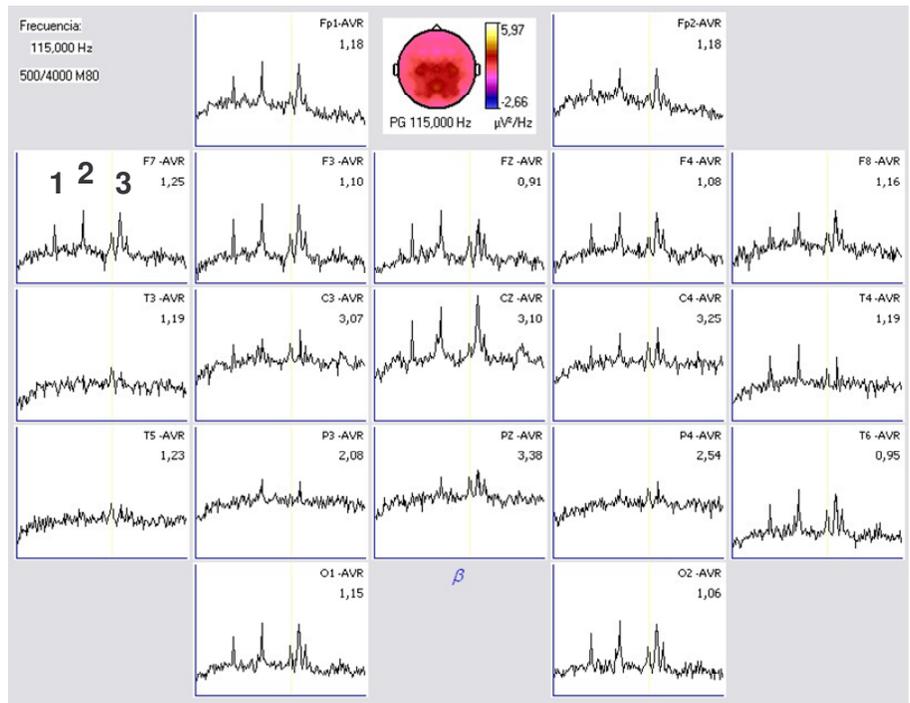


Figura 5.2 Análisis cross espectral de banda estrecha en la Banda Gamma 2 (80 Hz) en respuesta a la estimulación con tonos de frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz, moduladas en amplitud a 111.41 y 115 Hz respectivamente.



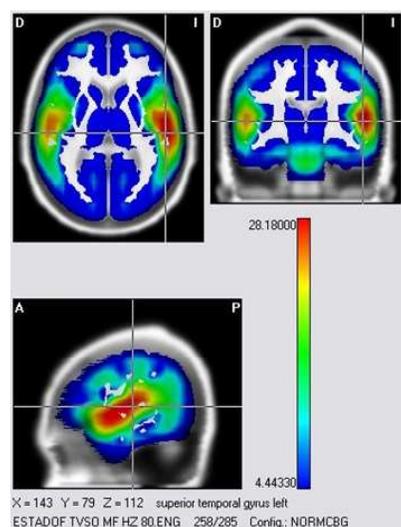
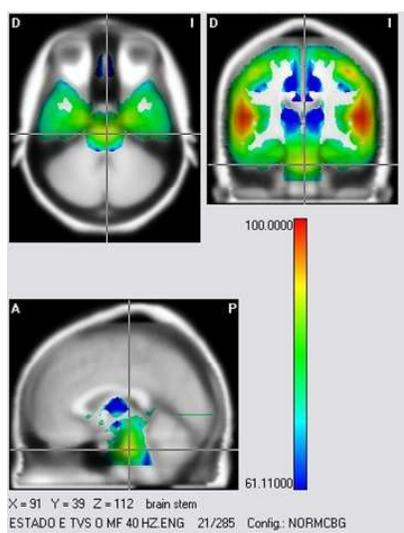
1: 88.0 Hz 2:100 Hz 3: 115 Hz REG: 4 000 Hz.

Figura 5.3 Componentes espectrales registrados en el cross espectro de banda estrecha, en un sujeto experimental en la Banda Gamma 2 (80 Hz) en respuesta a tonos modulados en amplitud, de frecuencias portadoras de 500 y 4000 Hz, modulados a 111.41 y 115 Hz respectivamente.

TEC Análisis estadístico t vs 0: Soluciones LORETA
TMA Frecuencias múltiples: respuestas a frecuencias portadoras a 500 Hz

TEC: 51.5 Hz 500 Hz/M: 40 Hz

TEC: 111.5 Hz 500 Hz/M: 80 Hz



TEC: Tomografía Eléctrica Cerebral ; M: modulación

Figura 5.4 Soluciones inversas estimadas por el método LORETA para las respuestas evocadas gamma (REG), en respuesta a tonos de 500 Hz, modulados en amplitud a frecuencias de 40 y 80 Hz.

magnitud a nivel del hemisferio izquierdo (contralateral al oído de estimulación), igualmente se registró una fuente generadora a nivel del tallo cerebral, de menor magnitud que las fuentes corticales.

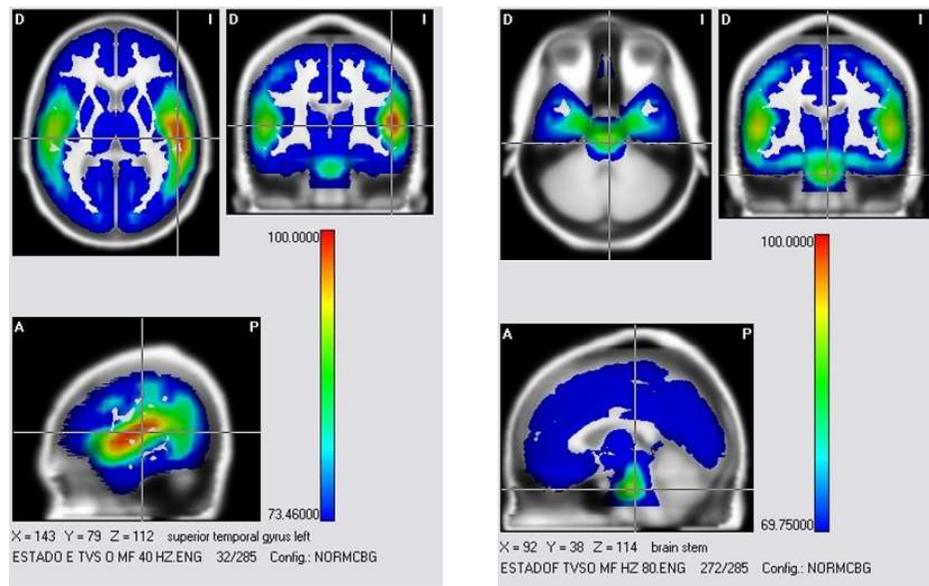
La Figura 5.5 muestra las soluciones tomográficas obtenidas por el método LORETA, en las frecuencias espectrales que corresponden al tono de 4000 Hz, para las frecuencias de modulación de 55 y 115 Hz, respectivamente. En ambas respuestas se obtuvo la activación de fuentes a nivel del lóbulo temporal superior de ambos hemisferios, de mayor magnitud a nivel del hemisferio izquierdo (contralateral al oído de estimulación). Se destaca la localización de una fuente profunda a nivel del tallo cerebral, de menor magnitud en la solución obtenida a 55 Hz y de una magnitud superior y bastante simétrica con las fuentes corticales para las soluciones tomográficas obtenidas en la respuesta 115 Hz. Estos resultados confirmaron la presencia de neurogeneradores corticales y a nivel de tallo cerebral, para ambas frecuencias de modulación, registrándose mayor magnitud en la activación de las fuentes profundas para las soluciones en el rango de modulación rápidas (específicamente 115 Hz).

Características funcionales de la sincronización de la actividad EEG en la banda gamma por estimulación auditiva de tonos modulados en amplitud.

Los cambios en los parámetros físicos de los estímulos acústicos utilizados para sincronizar el registro EEG, mostraron efectos significativos en los parámetros del EEG cuantitativo. Los patrones de activación gamma diferenciados que se obtuvieron en respuesta a modificaciones en la frecuencia portadora y moduladora del tono auditivo y de la estimulación monoaural versus binaural, evidenciaron la participación selectiva y específica de las estructuras de la vía auditiva en la respuesta de sincronización del EEG en la banda gamma en respuesta a la estimulación con TMA.

En el análisis del efecto de la frecuencia portadora del TMA, se obtienen diferencias significativas en los mapas de Poderes Absolutos, Relativos y Frecuencias Medias, entre los estados electroencefalográficos que se corresponden con estimulación con

TEC Análisis estadístico t vs 0: Soluciones LORETA
TMA Frecuencias múltiples (Respuestas a Frecuencias portadoras: 4000 Hz)
TEC: 55.0 Hz 4000 Hz/M: 40 Hz TEC: 115 Hz 4000 Hz/M: 80 Hz



TEC: Tomografía Eléctrica Cerebral; M: modulación

Figura 5.5 Soluciones inversas estimadas por el método LORETA para las respuestas evocadas gamma (REG), en respuesta a tonos de 4000 Hz, modulados en amplitud a frecuencias de 40 y 80 Hz.

altas y bajas frecuencias (500 y 4000 Hz). La Figura 5.6 muestra la significación estadística de la comparación entre los parámetros cross espectrales de banda ancha para los registros sincronizados con estímulos sonoros a altas y bajas frecuencias (500 y 4000 Hz). Obsérvese que para los modelos de banda ancha (BBSP) en el rango de frecuencias Gamma 2 (80 Hz), se registraron zonas de diferencias significativas entre las respuestas gamma sincronizadas de 500 y 4000 Hz. El Poder Absoluto (PA) localizó áreas de diferencias significativas tonotópicas en la región parieto temporal del hemisferio izquierdo; para el Poder Relativo (PR) la región de diferencias tonotópicas significativas se localizó en la región frontal del hemisferio derecho, mientras que, la Frecuencia Media obtuvo valores de diferencias significativas en la región temporal del hemisferio izquierdo y en región fronto central izquierda.

La evaluación del efecto de la frecuencia portadora del tono modulado en amplitud (TMA) en un rango de modulación a 40 Hz muestra cambios topográficos en la banda ancha Gamma 1, que no alcanzan el nivel de significación estadística.

En resumen, se obtienen diferencias significativas en los parámetros de banda ancha, que muestran un efecto tonotópico dependiente de la frecuencia portadora del tono modulado en amplitud y que se hacen significativas en las respuestas sincronizadas obtenidas por TMA a frecuencias rápidas (80 Hz), mostrando una interacción significativa entre el efecto de la frecuencia portadora y moduladora del TMA en los parámetros de banda ancha Gamma 2.

El efecto de la lateralidad de la estimulación con TMA (monoaural versus binaural) obtuvo un efecto significativo en los parámetros de banda ancha en el rango de frecuencias gamma. La Figura 5.7 muestra la significación estadística de las diferencias entre los parámetros de banda ancha para ambas condiciones experimentales a la frecuencia de 4000 Hz. Obsérvese que para la modulación a 40 Hz, la estimulación binaural obtiene un patrón de lateralización cortical con incremento significativo de la energía en el Poder Relativo y de la Frecuencia Media en Banda Gamma 1 (40 Hz) localizadas en las región parieto temporal del hemisferio izquierdo.

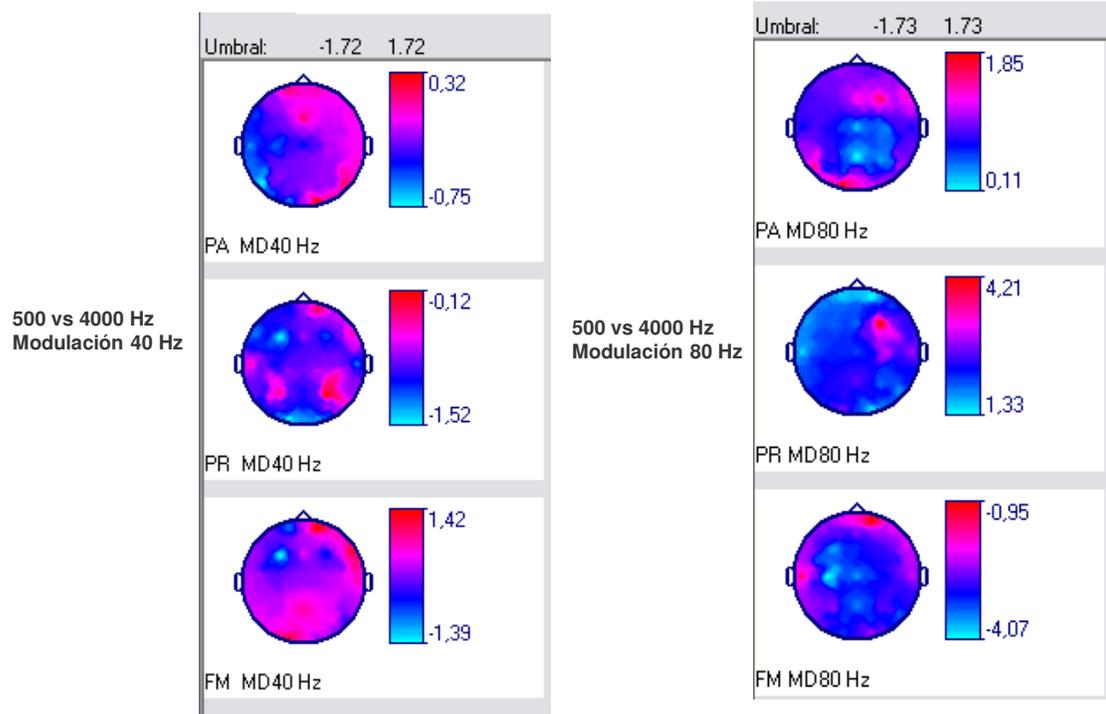


Figura 5.6 Efecto de la frecuencia portadora del tono modulado en amplitud en los parámetros cross espectrales de banda ancha Gamma 1 (40 Hz) y Gamma 2 (80 Hz).

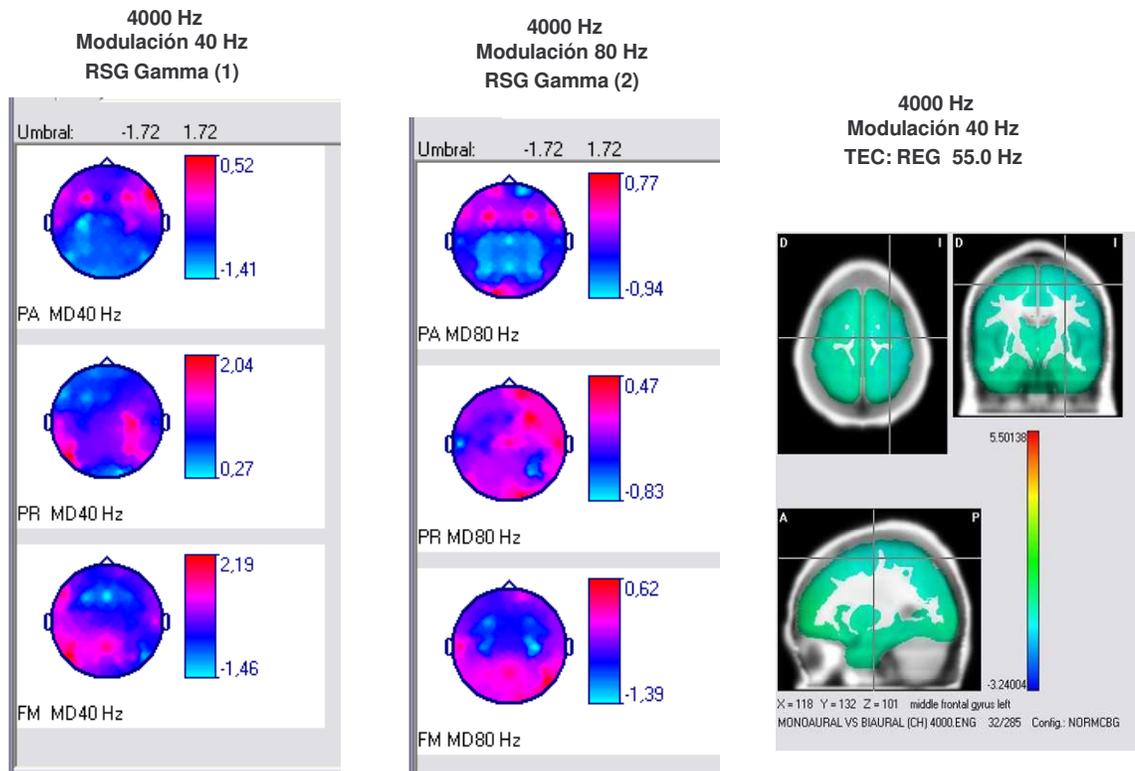


Figura 5.7 Análisis estadístico comparativo entre las respuestas a estimulación monoaural versus binaural, para los parámetros cross espectrales de banda ancha Gamma 1-2 y en la solución tomográfica LORETA, en respuesta tonos modulados en amplitud, de frecuencia portadora de 4000 Hz (estadígrafo t de Student dependiente).

En la Banda Gamma 2 (80 Hz) los cambios no alcanzan el nivel de significación estadística (Umbral -1.72 a 1.72) no obstante, los cambios muestran tendencia a ser más simétricos con supresión de energía gamma en regiones centro parietales de ambos hemisferios.

La comparación de las soluciones tomográficas obtenidas para la frecuencia específica de 55 Hz, que corresponde con la frecuencia de modulación del TMA de 4000 Hz, por estimulación biaural, no se diferencia significativamente de las soluciones tomográficas obtenidas a esta misma frecuencia con estimulación monoaural. Este resultado demostró que la estimulación monoaural versus biaural tiene un efecto selectivo en la respuesta sincronizada gamma (RSG) que no se manifiesta en la respuesta evocada gamma (REG). En resumen, la estimulación biaural versus monoaural mostró un efecto significativo en los parámetros de banda ancha (Gamma 1) que se manifestó únicamente en respuestas de sincronización gamma a tonos modulados en amplitud (TMA) en el rango de frecuencias de 40 Hz.

La Figura 5.8 muestra el análisis estadístico del efecto de la frecuencia de modulación en los parámetros de banda ancha gamma, para la frecuencia portadora de 4000 Hz. Obsérvese la diferenciación evidente, entre la energía en el Poder Relativo entre las bandas Gamma 1 (40 Hz) y Gamma 2 (80 Hz). La estimulación con tonos modulados en amplitud provocó una respuesta sincronizante del EEG muy selectiva a la Banda Gamma 1 (40 Hz) asociada a una supresión de la energía en la Banda Gamma 2 (80 Hz). La frecuencia media constituyó el parámetro cross espectral de banda ancha que mostró el mayor nivel de significación estadístico de diferencias entre los parámetros de ambas frecuencias de modulación (40 Hz versus 80 Hz), mostrando un incremento significativo de la Frecuencia Media en derivaciones frontales de ambos hemisferios y parieto temporal del hemisferio izquierdo para la Banda Gamma 1 (40 Hz), así como, en la región central del hemisferio derecho para la Banda Gamma 2 (80 Hz).

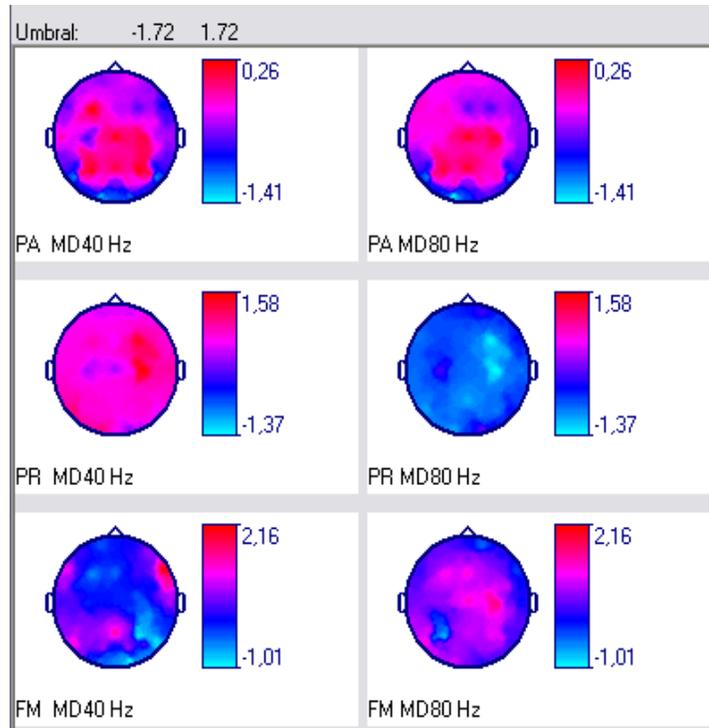


Figura. 5.8 Efecto de la frecuencia de modulación en el análisis cross espectral de banda ancha, en respuesta a tonos modulados en amplitud de frecuencia portadora de 4000 Hz: modulación 40 Hz versus 80 Hz (estadístico t de Student dependiente).

Discusión:

Los resultados del presente estudio mostraron una reactividad en la banda gamma dentro del lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo y otras áreas corticales durante la estimulación con tonos modulados en amplitud a frecuencias múltiples y simples. La reactividad gamma se ha focalizado principalmente en la Banda Gamma 1 (40 Hz), no obstante, los resultados del presente estudio también mostraron reactividad en la Banda Gamma 2 (80 Hz) registrándose picos espectrales significativos en las frecuencias de modulación del estímulo acústico.

La actividad en la banda gamma de la corteza auditiva ha sido extensamente estudiada con registros de magnetoencefalografía (MEG), (Pantev y col, 1995; Reite y col, 2009; Maharajh y col, 2010) y de Electroencefalografía (EEG), (Jokeit and Makeig, 1994; Jacobson y col, 1998); reportando un rango de frecuencias activas en esta banda, más estrecho que el encontrado en los resultados del presente estudio, y focalizados principalmente en las frecuencias de la Banda Gamma 1 (40 Hz). Estos estudios utilizan estímulos auditivos que difieren de nuestras condiciones de estimulación, aplicando principalmente chasquidos (clicks) de corta duración, a un rango de estimulación superior a 40 Hz. La respuesta electroencefalográfica sincronizada en la banda gamma ha sido también estudiada en diferentes condiciones de estimulación auditiva y en estados patológicos (Herrmann and Demiralp, 2005; Montoya y col, 2008; Spencer y col, 2008; Presacco y col, 2010; van Albade y col, 2010; Presacco y col, 2010; Nanova y col, 2011). No se reportan estudios que utilicen exactamente las condiciones de estimulación consistentes en tonos modulados en amplitud a múltiples frecuencias. Por lo que, la comparación con los estudios previos en lo referente al rango de frecuencias activadas resulta limitada.

Los estudios que evalúan la sincronización EEG en la banda gamma con chasquidos de corta duración (clicks), utilizan estímulos de amplia composición espectral, lo que conlleva a una activación extensa de la cóclea y áreas corticales que responden a un amplio rango de frecuencias. En estas condiciones pudiera esperarse un rango de

activación de frecuencias gamma mayor al obtenido estimulando con TMA a frecuencias simples o múltiples, con los que la activación coclear tiene mayor especificidad en frecuencias. Sin embargo, los resultados del presente estudio no son coherentes con esta hipótesis y se registró un rango de frecuencias activadas en la banda gamma, superior a los estudios que han utilizados estímulos de menor especificidad en frecuencia.

Esta discrepancia puede ser explicada por varias razones metodológicas; en primer lugar, los reportes EEG han sido designados, usualmente, en un ancho de banda que favorece el registro de la actividad en la Banda Gamma 1 (40 Hz) y este factor potenciado por el efecto de filtro supresor a las altas frecuencias, que ejercen el cráneo y el cuero cabelludo, puede dificultar el registro de actividad gamma en las altas frecuencias. Por otro lado, la baja amplitud de las oscilaciones de los potenciales de campo locales, que caracterizan los ensambles neuronales en la banda gamma, pueden hacerlos quedar inmersos en la actividad de base y no ser registrados en el cuero cabelludo (Crone y col,2001).

Las oscilaciones en la banda gamma han sido asociadas con las descargas neuronales sincronizadas en regiones separadas espacialmente, pero funcionalmente interconectadas (Engel y col, 1991; Murthy and Fetz, 1992). Si las oscilaciones de los potenciales de campo local (*Lead Field Potential: LFP*) son sincrónicas en un volumen suficientemente grande de corteza, los potenciales de campo local (LFP) sumados, pueden ser registrados por macro electrodos y por lo tanto la actividad gamma puede ser cuantificada en registros EEG de superficie o MEG (Crone y col, 2001). En este sentido puede considerarse que la activación reportada en el presente estudio en la Banda Gamma 2 rápida (80 Hz) podría explicarse, por el hecho de que, la estimulación con TMA modulados a frecuencias rápidas (111.41 y 115 Hz) impone a la corteza auditiva una influencia sincronizante a las altas frecuencias, generando una activación sincronizada en este rango del espectro electroencefalográfico de magnitud y localización cortical, suficientes para ser registradas en el cuero cabelludo.

Crone y col (2001), mediante registros de electrocorticograma (ECoG) durante estimulación auditiva con tonos puros y la discriminación de fonemas, demostraron activación en un rango de frecuencias extenso dentro de la banda gamma, que se concentra por igual en las frecuencias Gamma (1) alrededor de 40 Hz y las frecuencias más altas dentro de la Banda Gamma (2). Reportando además que la percepción de fonemas provoca una activación gamma de mayor magnitud que la estimulación con tonos puros. El efecto supresor del volumen conductor para las frecuencias más altas en la banda gamma quedó demostrado en este estudio con el registro ECoG.

A diferencia de las técnicas invasivas como la ECoG, los resultados del presente estudio demostraron la factibilidad de registrar la sincronización en la banda gamma rápida del EEG, mediante métodos no invasivos, ésto crea las bases para la exploración funcional de esta respuesta EEG sincronizada en la práctica clínica.

El registro de un pico espectral de máxima energía a los 100 Hz, dentro de la Banda Gamma 2, que se reporta en el presente estudio, parece corresponder con el ruido electromagnético generado por el audífono de estimulación. A favor del origen artefactual de este componente encontramos su relativa estabilidad ante condiciones de estimulación diferentes en las frecuencias portadoras y de modulación; una escasa variabilidad inter individual y una concentración en un rango de frecuencias muy estrecho que oscila alrededor de los 100 Hz. El análisis de la composición espectral de la señal de ruido que genera el audífono de estimulación y que fue utilizada como marcador de sincronización en este experimento, reveló que el espectro de esta señal, tiene un pico de máxima energía, precisamente a esta frecuencia de 100 Hz.

La deflexión negativa del espectro de la señal que ocupa un área de frecuencias en el rango Gamma (1), tiene su pico máximo invertido, muy próximo a la frecuencia de 60 Hz. Este efecto puede corresponder principalmente con el efecto de supresión de frecuencias del filtro NOTCH (filtro supresor de frecuencia de línea a 60 Hz). Se ha considerado que en este caso, la supresión de frecuencias no ha sido selectiva y

provocó una atenuación de los componentes de frecuencia de la señal próximos a su frecuencia central de supresión de la interferencia de línea en el rango estrecho de 60 Hz.

Un aspecto importante a discutir resulta la diferenciación entre la activación EEG de banda ancha gamma y las respuestas evocadas de estado estable sincronizadas con la estimulación con TMA a frecuencias de modulación específicas. Los presentes resultados mostraron una activación extensa en la banda gamma, predominantemente en el rango Gamma 1 (40 Hz) y en menor medida en el rango Gamma 2 (80 Hz) que no se ha focalizado únicamente a las frecuencias específicas de modulación de los TMA utilizados. El diseño metodológico de este estudio incluyó el cálculo de las variables de banda ancha en el rango de frecuencias moduladoras, con la finalidad de que las respuestas sincronizadas, evocadas por el estímulo sonoro estén incluidas en el espectro de la señal. Este diseño dificulta la separación de las dos respuestas, la sincronizada gamma y la del PEAeeMf inmerso en esta banda de análisis, en este caso analizado como respuesta evocada gamma (REG).

Varios métodos han sido desarrollados para discriminar entre ambos tipos de respuestas. Pantev y col (1991), realizan un procedimiento para separar la respuesta sincronizante gamma del potencial evocado auditivo, utilizando filtros pasa banda previos a la promediación de la señal, logrando limitar la actividad sincronizada con la frecuencia del estímulo, que en estas condiciones puede ser considerada como el componente espectral del potencial evocado auditivo. Crone y col (2001), ponen en práctica un método de promediación de la señal, posterior a aplicar filtros adaptativos, con la finalidad de suprimir la actividad específica correspondiente a la respuesta del potencial evocado y obtener únicamente la respuesta de sincronización gamma. En este sentido Maraño y col, 2008 desarrollaron un método de extracción del PEAeeMf aplicando la búsqueda de concordancia a señales EEG obtenidas con estimulación acústica con tonos modulados en amplitud a múltiples frecuencias.

La aplicación de métodos de discriminación específicos entre la respuesta gamma sincronizada (RGS) y el componente espectral del PEAeeMf, no está al alcance de

los objetivos de la presente investigación. En correspondencia con los resultados que se obtuvieron en este estudio, se ha considerado que los parámetros de banda ancha calculados en las Banda Gamma 1 (40 Hz) y Gamma 2 (80 Hz), se corresponden mayormente con la RGS a la estimulación auditiva, pero que incluyen en su espectro los picos espectrales específicos de los potenciales evocados auditivos de estado estable. Así mismo, el análisis puntual de las respuestas cross espectrales a las frecuencias específicas que se corresponden con la frecuencia de modulación de los tonos modulados en amplitud (TMA), representa predominantemente la actividad evocada sincronizada con el TMA (PEAee). No obstante, no debe ser considerada una respuesta evocada pura, pues la actividad gamma sincronizada de banda ancha no ha sido filtrada de la señal y no se han aplicado procedimientos estadísticos para la detección de la señal evocada en el dominio de las frecuencias.

El efecto de la frecuencia de modulación en la respuesta espectral del PEAee ha sido ampliamente estudiado y existe consenso en considerar que la respuesta evocada se corresponde con la frecuencia de modulación del tono auditivo (John and Picton, 2000). El registro del potencial de campo local (LFP) a nivel de la corteza auditiva primaria en respuesta tonos modulados en amplitud ha confirmado que los ensambles neuronales a nivel de la corteza auditiva oscilan a la frecuencia de modulación del estímulo sonoro y al mismo tiempo provocan una sincronización de la actividad EEG en la banda gamma rápida en el rango de frecuencias entre 64 - 128 Hz (Mukamel y col, 2010).

A partir de estas evidencias, analizaremos seguidamente las soluciones tomográficas y efectos funcionales a las frecuencias específicas de la banda gamma que se corresponden con las frecuencias específicas de modulación de los tonos auditivos; las cuales serán consideradas actividad gamma asociada predominantemente con los PEAeeMf, el presente estudio las ha denominado **“respuestas evocadas gamma” a TMA: (REG)**.

Las soluciones inversas obtenidas para las frecuencias específicas de modulación (Respuestas evocadas gamma a TMA) mostraron un patrón de localización espacial similar al registrado en las soluciones inversas que describimos en los Capítulos III y IV. Las principales áreas de activación se localizaron en el lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo, lóbulo temporal superior derecho y tallo cerebral. A diferencia de las soluciones inversas obtenidas en las condiciones experimentales desarrolladas en los capítulos III y IV, aquí fueron detectadas con regularidad las fuentes profundas localizadas a nivel del tallo cerebral, tanto en las REG generadas por TMA a 40 Hz como en las moduladas a 80 Hz. La evaluación del efecto de la frecuencia de modulación en la REG, sugiere que el PEAeeMf tiene un origen predominantemente cortical para ambos rangos de modulación. No obstante, los resultados mostraron que para la modulación a frecuencias rápidas (rango de 80 Hz) el nivel de activación de la fuente localizada en el tallo cerebral es de mayor magnitud y de un valor más cercano a las fuentes corticales, que las que se registran por modulación en el rango de 40 Hz.

Para la comparación de las soluciones inversas obtenidas en los capítulos III y IV con las reportadas en el presente capítulo, debe considerarse que las fuentes estimadas para los PEAeeMf, fueron calculadas mediante el Método Bayesiano (BMA), con un registro no simultáneo de los potenciales evocados; mientras que las soluciones REG han sido obtenidas con registro simultáneo de 19 electrodos (montaje 10/20), calculadas para un punto específico del espectro, en el que no ha sido detectada estadísticamente la respuesta evocada y estimadas con el método de solución inversa LORETA. Por lo que, al comparar las soluciones inversas de los PEAeeMf y las REG, en las condiciones particulares de esta investigación, estamos comparando actividades funcionales probablemente similares pero no idénticas, las cuales fueron estimadas por métodos y registros experimentales diferentes. En estas condiciones, las similitudes que se obtienen alcanzan mayor peso y las divergencias deben ser evaluadas con mayor precaución.

Las soluciones inversas de las REG son anatómicamente compatibles con las registradas en las soluciones obtenidas mediante los modelos bayesianos para los PEAeeMf, la principal diferencia encontrada entre ambos tipos de soluciones radica en la extensión del área activada. Los modelos LORETA han localizado un área de activación amplia, que abarca la mayor parte del lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo, mientras que las soluciones bayesianas (Experimento 02. montaje 10/10 modificado, hemisferio izquierdo) lograron una mayor resolución espacial identificando entre dos y tres fuentes anatómicamente segregadas dentro o muy próximas a la corteza auditiva primaria.

La explicación de este resultado ha sido interpretada a partir de dos enfoques: en primer lugar, la resolución del método de solución inversa y en segundo lugar, las características de las respuestas electrofisiológicas localizadas. El método LORETA implementa un algoritmo laplaciano ponderado de mínima norma (Pascual-Marqui y col, 1994), seleccionando las fuentes cerebrales con un criterio de “suavidad espacial” o continuidad; la correlación fisiológica de esta restricción lo constituye la hipótesis de que la actividad en los parches corticales más próximos está correlacionada (Michel y col, 2004). Esta premisa es básicamente correcta, pero le ha sido criticada su resolución espacial, al permitir que fuentes relativamente distantes puedan ser localizadas como únicas (Fuchs y col, 1994) y por esta razón el método LORETA generalmente obtiene fuentes “sobre suavizadas” o más extensas de lo fisiológicamente esperado (Fuchs y col, 1999; Trujillo y col, 2006; Grave de Peralta y González, 2000). Por otra parte, las características electrofisiológicas propias de las respuestas de los PEAee con respecto a las respuestas evocadas gamma a tonos modulados en amplitud, explican que los picos espectrales del PEAee, obtenidos por la técnica de promediación en el dominio de las frecuencias y detectados por procedimientos estadísticos automatizados (T2 Circular y T2H) favorecen el cálculo de soluciones inversas de mayor precisión espacial con respecto a las soluciones inversas estimadas para las respuestas evocadas gamma a TMA.

El número de reportes de la localización de los generadores de la respuesta de sincronización en la banda gamma (RSG) a tonos modulados en amplitud, es mucho más limitado que los que se encuentran para la estimación de los generadores de los potenciales evocados auditivos. Tanaka y col (2008), evalúan el efecto del fenómeno de resonancia estocástica (RE) en la generación de los PEAee y de la respuesta sincronizada gamma (RSG) y reportan la presencia de dos fuentes corticales localizadas en el lóbulo temporal de ambos hemisferios, sugiriendo la presencia de una fuente cortical primaria, resultante de la superposición de las respuestas evocadas auditivas transientes y de otra fuente secundaria, únicamente activada en respuesta a tonos continuos modulados en amplitud. Por su parte, Schoonhoven y col (2003) en estudio de MEG con tonos modulados en amplitud en rango de 40 y 80 Hz, reportan la activación de fuentes corticales de la RSG en la región parieto temporal de ambos hemisferios dentro o muy próximas a la corteza auditiva primaria.

La localización de fuentes profundas de la REG a TMA a nivel del tallo cerebral que se obtuvieron aplicando el método LORETA son el resultado, básicamente, de la simultaneidad del registro y no deben ser interpretadas como una superioridad de este método en la localización de las fuentes profundas. Trujillo y col, (2006) demuestran la sensibilidad del Método Bayesiano (BMA) en la localización de las fuentes profundas de tallo cerebral y talámicas para los PEAee. Este autor (Trujillo y col, 2006) evaluó comparativamente la resolución espacial entre los métodos bayesianos y una versión de LORETA con restricción de la solución a nivel cortical, reportando una precisión muy superior del Método Bayesiano en la localización de las fuentes profundas y una resolución espacial mucho mayor para las fuentes corticales. Los resultados del presente estudio en la localización de las fuentes corticales del PEAeeMf confirmaron la superioridad en la resolución espacial del Método Bayesiano en comparación con el método LORETA.

Resulta de interés analizar el efecto de los estados funcionales selectivos de la fisiología del sistema auditivo en la respuesta sincronizada gamma (RSG). Los presentes resultados mostraron que la frecuencia portadora del tono, la frecuencia de

modulación y la estimulación monoaural versus binaural, tienen un efecto significativo, en los parámetros de banda ancha que caracterizan la respuesta sincronizada en este rango de frecuencias (RSG). Estos resultados confirman que RSG expresa una actividad funcional específica del sistema auditivo, al ser modificada de forma selectiva por factores fisiológicos que activan de manera selectiva y específica este sistema sensorial.

En este sentido analizamos el efecto diferenciado de la estimulación monoaural versus binaural en las RSG y la REG. El hecho de que el efecto de la estimulación binaural provoque un incremento significativo de la energía en los Poderes Relativos (PR) y Frecuencia Media (FM) en la Banda Gamma (1); focalizados a la región parieto temporal del hemisferio izquierdo, únicamente en respuesta a TMA a 40 Hz, sugiere que las diferencias en el patrón de activación que se expresan en la RSG tienen un origen predominantemente cortical. Por otro lado, la disociación del efecto de la estimulación binaural vs monoaural entre las RSG y REG sugiere que ambas respuestas sincronizantes pueden tener un origen funcional diferente.

Schwarz y Taylor (2005) demostraron el efecto de la estimulación binaural en la sincronización del EEG en la banda gamma de 40 Hz, localizando los generadores de esta respuesta en el lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo. Este estudio demostró cambios significativos en la fase del potencial evocado auditivo entre las derivaciones de registro, que fueron asociados a la existencia de varios generadores en la respuesta evocada gamma de 40 Hz (REG). Este reporte es compatible con los resultados del presente estudio, en tanto expresa la presencia de actividad sincronizante selectiva, atribuida a la respuesta binaural en la Banda Gamma 1 (40 Hz) y también en la localización topográfica de la actividad cortical en el lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo. Aunque, otros autores (Lazzouni y col 2010) han encontrado que las respuestas binaurales se originan principalmente en el lóbulo temporal superior del hemisferio derecho, y están relacionadas con los procesos de atención selectiva a la frecuencia portadora del tono auditivo. Otros autores (Ishida y Stapells, 2009; Picton y col, 2009) han confirmado el efecto

significativo de la estimulación binaural versus monoaural en las respuestas auditivas de estado estable.

Los resultados del presente estudio demostraron que la técnica de estimulación con tonos modulados en amplitud es capaz de generar respuestas sincronizadas selectivas en la banda gamma del EEG, que se corresponden con respuestas fisiológicas generadas en el sistema auditivo. Este hallazgo permitiría extender el campo de aplicabilidad de su uso en la exploración funcional de la fisiología auditiva desde los PEAeeMf hasta la caracterización de las respuestas sincronizadas y evocadas en la banda gamma (RSG y REG) del EEG.

Conclusiones Parciales

La estimulación con tonos modulados en amplitud a frecuencias múltiples y simples provocó una respuesta sincronizante en la banda gamma del EEG que se localizó a nivel del lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo y otras áreas corticales. La reactividad EEG en la banda gamma se concentró principalmente en la Banda Gamma 1 (40 Hz), también se obtiene reactividad en la Banda Gamma 2 (80 Hz).

Las soluciones inversas obtenidas para las respuestas evocadas gamma a tonos modulados en amplitud, mostraron un patrón de localización espacial similar al registrado en las soluciones inversas que se describen para los PEAeeMf. Las principales áreas de activación se localizaron a nivel del lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo, el lóbulo temporal superior del hemisferio derecho y el tallo cerebral.

La frecuencia portadora y de modulación en amplitud del estímulo acústico y la estimulación monoaural versus binaural, mostraron un efecto significativo en los parámetros de banda ancha que caracterizan la respuesta sincronizada gamma del EEG, lo que sugiere que este tipo de respuesta, expresa una actividad funcional específica del sistema auditivo, al ser modificada de forma selectiva por factores fisiológicos que activan de manera directa y específica este sistema sensorial.

DISCUSIÓN GENERAL

DISCUSIÓN GENERAL

La estimación de las soluciones inversas de las fuentes generadoras del PEAeeMf obtenidas en las diferentes condiciones experimentales que se desarrollaron en esta investigación, permitió identificar las estructuras cerebrales que intervienen en la generación de estos potenciales evocados.

El primer paso consistió en diseñar e implementar un nuevo montaje de registro del PEAeeMf, que incluyó extender el número de derivaciones de recogida de la señal evocada hasta 16 ó 19 electrodos. La metodología de registro que se implementó demostró su eficacia al obtener resultados óptimos en los indicadores que fueron evaluados (nivel de ruido residual, número de promediaciones y porcentaje de detectabilidad). El registro multicanal del PEAeeMf definió la distribución de corriente primaria (DCP) en la superficie del cuero cabelludo, a partir de la cual se lograron aplicar los métodos de solución inversa para la identificación de las estructuras cerebrales involucradas en la generación del potencial evocado auditivo. Resulta de interés señalar que los equipos de registro convencionales de este tipo de potenciales evocados disponen únicamente de uno o dos canales de registro, por lo que el presente diseño aportó además, una solución instrumental, a partir de la cual pudo resolverse el problema de la presente investigación.

Resulta de interés discutir que los modelos de fuentes cerebrales obtenidos para cada diseño experimental no explican por sí solos, la totalidad de las fuentes

generadoras del PEÁeeMf. Por esta razón, la presente investigación fue diseñada de forma que los experimentos aplicados se complementaran mutuamente en cuanto a sus aportes y limitaciones en la estimación de las soluciones inversas.

La aplicación del Método de Análisis Bayesiano (BMA) a los registros obtenidos con el montaje de recogida 10/20 obtuvo un modelo de fuentes caracterizado por la activación de estructuras a nivel del lóbulo temporal de ambos hemisferios, la detección de las fuentes profundas fue limitada y sólo fue identificada activación a nivel del tálamo derecho en las respuestas de tonos a 4000 Hz, modulados en el rango de 40 Hz. Así mismo, tampoco se logró demostrar la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria. Estos resultados permiten considerar que con este montaje de recogida (10/20), las fuentes generadoras pueden ser estimadas a un nivel estructural de menor resolución espacial, que localiza con precisión las estructuras cerebrales activadas, pero no alcanza a diferenciar las modificaciones más selectivas dentro de las fuentes generadoras.

El registro con un montaje de recogida de mayor densidad de electrodos sobre el área de interés fisiológico (montaje 10/10 modificado), permitió definir con precisión la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria. En este caso, la definición a priori de las estructuras de mayor probabilidad de localización de las fuentes minimizó el efecto de asimetría del montaje de registro y no se detectaron fuentes fantasmas no correlacionadas funcionalmente.

Un aspecto de interés a discutir resulta el análisis de la frecuencia portadora del tono modulado en amplitud en los modelos de fuentes estimadas para el PEÁeeMf; en este sentido el registro con el montaje 10/20 demostró un efecto de lateralización interhemisférica en la activación de las fuentes corticales dependiente de la frecuencia portadora, con áreas de máxima activación en el lóbulo temporal contralateral al oído estimulado para las bajas frecuencias (500Hz), mientras que los neurogeneradores para las altas frecuencias (4000 Hz) obtuvieron su máximo nivel de activación en el lóbulo temporal ipsilateral al oído estimulado. Estos hallazgos no han sido reportados en otros estudios previos.

Por otro lado, la organización tonotópica de la corteza auditiva primaria y otras áreas corticales en los planos temporal medio y superior fue demostrada en el registro experimental de mayor densidad de electrodos (montaje 10/10 modificado), obteniendo activación en regiones posteromediales en respuesta a las altas frecuencias y anterolaterales a las bajas, ambas localizadas dentro de la corteza auditiva primaria. La capacidad del Método Bayesiano en demostrar la organización tonotópica de la corteza auditiva que se obtuvo en esta investigación, constituye un aporte importante de este estudio, al crear las bases para el estudio de la reorganización cortical en humanos mediante técnicas no invasivas.

La mayor parte de los reportes referidos a los neurogeneradores del PEAeeMf han sugerido que la frecuencia de modulación tiene un efecto crítico en la localización de las fuentes cerebrales, asociando generadores corticales a las respuestas moduladas a 40 Hz y generadores profundos a nivel del tallo cerebral (Herdman y col, 2002; Bohórquez y col, 2008; Popescu y col, 2008; Presacco y col, 2010). Los resultados de la presente investigación, confirman que la frecuencia de modulación tiene un efecto significativo en la localización de las estructuras cerebrales que se activan durante la estimulación con tonos modulados en amplitud; no obstante, mostraron diferencias en cuanto a la localización y magnitud de los neurogeneradores.

Las primeras evidencias que aportó el presente estudio sobre el origen predominantemente cortical del los PEAeeMf modulados a 40 Hz se obtuvieron en la descripción del PEAeeMf en el montaje de registro multicanal, al registrarse un efecto significativo de la topografía (derivación de registro) en la detectabilidad y amplitud del PEAeeMf modulado a 40 Hz, lo que sugirió el origen predominantemente cortical o de “campo cercano” de la respuesta evocada. En contraposición los potenciales obtenidos por modulación a 80 Hz, mostraron respuestas corticales simétricas en todas las derivaciones de registro y de menor amplitud, lo que es compatible con su origen en estructuras profundas de la vía auditiva.

Las soluciones BMA que fueron obtenidas para el PEAeeMf demostraron un patrón de activación predominantemente cortical para ambas frecuencias de modulación (80 y 40 Hz). Considerando las limitaciones del registro no simultáneo en la localización de las fuentes profundas que se reporta en el presente estudio, la presencia de fuentes corticales tanto para las respuestas moduladas a 40 como a 80 Hz, sugiere que éstas superan en magnitud a los posibles generadores profundos. Por otra parte, las soluciones tomográficas obtenidas para los generadores de las respuestas evocadas gamma (respuestas análogas a los PEAee en el análisis cross espectral del EEG) por el método LORETA demostraron que la frecuencia de modulación determina la magnitud relativa de las fuentes profundas en relación con los generadores corticales. Estos resultados demostraron que en las respuestas a 40 Hz, se detectan fuentes profundas a nivel del tálamo y del tallo cerebral, pero de menor magnitud relativa en comparación con las fuentes corticales, mientras que en las respuestas a 80 Hz, las fuentes profundas alcanzan una magnitud mayor y más cercana a los valores de la respuesta cortical. En el análisis del nivel de activación relativo entre las diferentes fuentes que fueron identificadas como generadores del PEAeeMf, debe considerarse que el cálculo de las soluciones inversas utilizando métodos a partir del dominio de la frecuencia, como los empleados en este estudio (BMA, LORETA), excluye la identificación del posible patrón de activación temporal que pudieran tener dichas fuentes. En este sentido, se requieren estudios futuros que permitan discriminar la secuencia temporal en que son activadas las fuentes identificadas, ésto podría lograrse aplicando métodos que permitan calcular la DCP en el espectro de la señal electroencefalográfica en una serie de tiempo frecuencia (Durka, 2003; Marañón, 2011), y/o aplicar una variante del Método Bayesiano desarrollada para estimar las fuentes generadoras en el dominio del tiempo (Trujillo y col, 2006).

El registro simultáneo y la estimación de las fuentes profundas de potencial evocado auditivo de estado estable, se obtuvo mediante el análisis de la respuesta sincronizante en la banda gamma del EEG por estimulación con tonos modulados en amplitud. Se destaca en primer lugar, que logró implementar una nueva metodología

de estimulación mediante la sincronización entre el estimulador auditivo y el registro electroencefalográfico. La respuesta evocada gamma que se registra en estas condiciones fue considerada una respuesta análoga del PEAAe, con la única limitación de que no fueron aplicados los estadígrafos de detección automática de la respuesta. En segundo lugar, resulta de interés destacar que la sincronización en las bandas gamma 1 y 2, se produce en un rango de frecuencias amplio, que se extiende más allá de las frecuencias particulares de modulación en amplitud del tono acústico y que mostró selectividad a los cambios en los patrones de estimulación auditiva, lo que sugiere que la RSG es generada en estructuras del sistema auditivo y potencialmente podría ser de interés su registro en la evaluación de la audición en condiciones fisiológicas y patológicas.

Los principales aportes científicos de la presente investigación consisten en haber implementado una nueva metodología de exploración de la fisiología de la vía auditiva, combinando técnicas de alta resolución temporal (potenciales evocados, electroencefalografía, tomografía eléctrica cerebral) y métodos de alta resolución espacial (resonancia magnética de imágenes). Además, se identificaron y caracterizaron las fuentes generadoras del PEAAeMf. Por otro lado, se aporta un modelo de organización tonotópica de la corteza auditiva primaria en las condiciones de estimulación de los PEAAeMf y un modelo biofísico de los neurogeneradores activados en la vía auditiva durante la estimulación con tonos modulados en amplitud a frecuencias múltiples. Desarrollándose también un método de evaluación de la reorganización cortical que pudiera ser aplicable en el estudio de los procesos de neuroplasticidad en las deprivaciones sensoriales auditivas, visuo-auditivas y en la evaluación de la efectividad de los implantes cocleares.

CONCLUSIONES GENERALES

CONCLUSIONES GENERALES

1. Los nuevos diseños experimentales implementados, resultan eficaces para la obtención del PEAeeMf en un montaje de registro extendido de múltiples canales, al obtener indicadores de niveles de detectabilidad, relación señal - ruido y número de promediaciones, óptimos para el registro de este tipo de potenciales, por lo que el conjunto de datos obtenidos pudo ser utilizado con veracidad para el cálculo de los modelos de soluciones inversas que localizaron las fuentes generadoras del PEAeeMf.
2. Las principales fuentes generadoras del PEAeeMf, estimadas a partir del montaje de registro 10/20, se localizaron a nivel de cortezas temporales de ambos hemisferios, con un nivel de activación mayor en la corteza temporal contralateral para los PEAeeMf obtenidos en respuesta a las frecuencias bajas (500 Hz), mientras que las fuentes de los PEAeeMf a frecuencias portadoras altas (4000 Hz) mostraron una tendencia a alcanzar mayor nivel de activación en la corteza temporal ipsilateral al oído estimulado.
3. La estimación de los neurogeneradores del PEAeeMf mediante la aplicación del Método Bayesiano utilizando un montaje de alta densidad de electrodos, focalizado al área de interés fisiológica y restringiendo *a priori* el cálculo de las soluciones inversas a la región temporal del hemisferio contralateral al oído estimulado, logró caracterizar el mapa de organización tonotópica de la corteza auditiva primaria, obteniendo fuentes de localización posterior y medial para las altas frecuencias (4000Hz) y anterior y lateral para las bajas (500Hz).

4. La estimulación con tonos modulados en amplitud a frecuencias múltiples y simples, provocó una respuesta sincronizante en la banda gamma del EEG, focalizada topográficamente a nivel del lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo y otras áreas corticales. La reactividad EEG en la banda gamma se concentró principalmente en la Banda Gamma 1 (40 Hz), también se obtiene reactividad en la Banda Gamma 2 (80 Hz).

5. Las soluciones inversas obtenidas por el método LORETA para las respuestas evocadas gamma (REG) a tonos modulados en amplitud, mostraron un patrón de localización espacial similar al registrado en las soluciones inversas que se describen para los PEAeeMf. Las principales áreas de activación se localizaron en el lóbulo temporal superior del hemisferio izquierdo, el lóbulo temporal superior del hemisferio derecho, detectándose además fuentes profundas a nivel del tallo cerebral.

6. Los parámetros físicos del estímulo acústico, como las frecuencias portadoras y moduladoras, mostraron un efecto significativo en las soluciones inversas calculadas para los PEAeeMf, así como en los parámetros cross espectrales de banda ancha y estrecha, que caracterizan la respuesta sincronizada gamma del EEG, lo que sugiere que este tipo de respuesta, expresa una actividad funcional específica del sistema auditivo.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Extender este estudio a un grupo de pacientes con deprivaciones sensoriales auditivas, visuales y visuoauditivas, para explorar los cambios en la reorganización cortical y procesos de neuroplasticidad que se asocian a estos trastornos.
2. Diseñar un paquete tecnológico que permita el registro de PEAeeMf en un sistema de múltiples canales, con el objetivo de garantizar el registro y detección simultáneos de esta respuesta en toda la superficie del cuero cabelludo.
3. Realizar un estudio de localización de fuentes del PEAeeMf, en pacientes con lesiones cerebrales focales en las áreas identificadas por esta investigación como generadores de este potencial, específicamente en enfermos con lesiones a nivel del tallo cerebral, el tálamo y el lóbulo temporal superior (unilateral).
4. Realizar un estudio de la maduración de las fuentes corticales del PEAeeMf desde edades tempranas, para obtener un patrón normativo de los cambios organizativos de la corteza auditiva desde la primera infancia, posteriormente aplicable a la evaluación clínica en los trastornos del neurodesarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN

1. Montoya, A., Pérez, M.C., Galán, L., Enríquez, M. (2011). Generadores cerebrales de los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias. *Medisan*, 15 (8).

2. Montoya, A. (2011). Potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias: valoración de los estudios sobre localización de sus generadores cerebrales. *Medisan*, 15 (9). *Aceptado para publicación. (Citada en Capítulos I y III)*

3. Marañón, E., Rodríguez, Y., Montoya, A. (2011). La detección empírica de modos en la extracción de características en señales de EEG para su uso en la evaluación de tratamientos con campos electromagnéticos. Evento Internacional de Electromagnetismo Aplicado IV Edición. CENEA. Santiago de Cuba. (Modelo para CD) *(Citada en la Discusión General)*

4. Montoya, A. (2010). Intra operative Brain Stem Auditory Evoked Potentials. En: Gulseren A. Practical Guide on electro diagnosis. Electroneuromiography and Evoked Potentials. Estambul: Gunes Tip Kitabevleri, 48: 511-516. *(Citada en el Capítulo I)*

5. Montoya, A., Pérez, M.C., Marañón, E. (2008). Tonotopic EEG Cortical synchronization under auditory stimulation at 40 Hz single frequency, amplitude modulate tones. *Clinical Neurophysiology*, 119(9): 139-140. doi:10.1016/j.clinph.2008.10.04.181 *(Citada en Introducción y Capítulo V)*

6. Montoya, A., Sánchez, R., Martínez, J.M., Milán, E.A., Arauz, P. (2008). Clinical validation of quantitative methods for analysis of visual evoked potential (VEP). *Clinical Neurophysiology*, 119: 99–164. doi:10.1016/j.clinph.2008.04.180

7. Noriega, M., Marañón, E., Montoya, A., Sanabria, F., Santos, J. (2008). Entropía como método de extracción de características de la señal EEG. Convención FIE, Conferencia Internacional, 5ta Edición, Santiago de Cuba. Localización FIE2008 E: \bioconf\files\6.pdf, Documento 6.pdf, 5 páginas (Modelo para CD-ROM).

8. Marañón, E., Montoya, A., Sanabria, F., Marañón, M. (2008) Utilización de la búsqueda de concordancias para la extracción de Potenciales Evocados Auditivos a régimen estable. Convención FIE, Conferencia Internacional, 5ta Edición. Stgo de Cuba. Localización FIE2008 E:\bioconf\files\54.pdf, Documento 54.pdf, 5 Páginas(Modelo para CD-ROM)

9. Marañón, E., Montoya, A., Noriega, M., Sanabria, F., Marañón, M. (2007). Determinación de indicadores cuantitativos en enfermedades del sistema nervioso central. Revista Tecnología Química. CNEA. LocalizaciónE:\cd_2007\tecnoq\14307E41.pdf Documento14307E41.pdf 6 Pag (Modelo para CD-ROM) (**Citada en Capítulo V**)

10. Montoya, A., Sánchez, R., Naranjo, J.R., Martínez, J.M. (2005). Quantitative Methods for Analysis of Visual Evoked Potentials. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN). European Chapter. Abstract Book: 202.

11. Montoya, A., Sánchez, R., Martínez J.M., Milán, E.A. (2003). Sistema y Método para la cuantificación dinámica de Potenciales Evocados Visuales. Certificado Número 22941. Concedido por Resolución: No. 2700/2003. (1) (**Citada en el Capítulo I**)

12. Montoya, A., Sánchez, R., Naranjo, J.R. (2003). Frontal dipolar sources activation by visual pattern reversal evoked potentials. Clinical Neurophysiology, 114: 164. (2) (**Citada en el Capítulo III**)

13. Montoya, R., Sánchez R., Milán, E.A. (2003). Temporal dynamic modeling of visual evoked potentials (VEP). Clinical Neurophysiology, 114 : 165.

14. Montoya, A., Sánchez, R., Naranjo, J.R. (2001). Activación de Fuentes Dipolares Frontales durante la Estimulación Visual a Pattern Reversal (PR). Anuario Científico Biofísica Médica: 1 – 9. (**Citada en el Capítulo III**)
15. Sánchez, R., Milán, E.A., Montoya, A. (2001). Toward a Functional Mapping of Brain Electric Activity Using Quantitative VEP Methodology". Proceeding 7th International Conference on Functional Mapping of Human Brain. HBM. NeuroImage, 13(6): 235.
16. Sánchez, R., Milán, E.A., Montoya, A. (2001). Proceeding of Research on Neurophysics. Anuario Científico Biofísica Médica: 176 - 185.
17. Sánchez, R., Montoya, A., Milán, E.A., Martínez, J.M. (2001). Multimodal Integration of Electrophysiological Data and Brain Images. Anuario Científico Biofísica Médica: 849 - 869.
18. Sánchez, R., Milán, E. A., Montoya, A. (2001). Cuantificación Dinámica de Señales Bioeléctricas PEVe. Proceedings of the II Latin American Congress on Biomedical Engineering, Habana: 238.
19. Montoya, A., Pérez, M.C., Torres, O., Martínez, J.M., Machado, A. (1999). Efecto de la Frecuencia Espacial en los Potenciales Evocados Visuales de Estado Estable (PEV-EE) en el Dominio de la Frecuencia. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 30: 86-87.
20. Montoya A., Naranjo J.R., Martínez, J.M., Sánchez, R. (1999). Análisis anátomo – funcional de las fuentes generadoras del Potencial Evocado Visual (PEV): Integración RMI - PEV. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 30: 87 – 88.
21. Sánchez, R., Chacón, M., Naranjo, J.R., Montoya, A. (1998). Biophysical Modelling of the neuronal systems comprising in the generation of Visual Evoked Potential (VEP). Proceeding of the 1st Latin-American Biomedical Engineering Conference. Mazatlán'98. Mexican Journal of Biomedical Engineering: 681 – 685.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alaerts, J., Luts, H., Hofmann, M., Wouters, J. (2009). Cortical auditory steady-state responses to low modulation rates. *Int J Audiol*, 48(8): 582-93.
2. Alaerts, J., Luts, H., Van Dun, B., Desloovere, C., Wouters, J. (2010). Latencies of auditory steady-state responses recorded in early infancy. *Audiol Neurootol*, 15(2): 116-27.
3. Alarcón, G., Guy, C.N., Binnie, C.D., Walker, S.R., Elwes, R.D., Polkey, C.E. (1994). Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localization. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57: 435-49.
4. Anderer, P., Pascual-Marqui, R.D., Semlitsch, H.V., Saletu, B. (1998). Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108: 160-174.
5. Arruda, J.E., McGee, H.A., Zhang, H., Stanny, C.J. (2011). The effects of EEG data transformations on the solution accuracy of principal component analysis. *Psychophysiology*, 48(3): 370-376.
6. Bahmer, A., Baumann, U. (2010). Recording and online analysis of auditory steady state responses (ASSR) in Matlab. *J Neurosci Methods*, 187(1): 105-113.
7. Baillet, S., Mosher, J. C., Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18: 14-30.
8. Bénar, C.G., Gotman, J. (2001). Non-uniform spatial sampling in EEG source analysis. *Proc 23rd Conf IEEE-EMBS*, 1: 903 – 905.

9. Bénar, C.G., Gunn, R.N., Grova, C., Champagne, B., Gotman, J. (2005). Statistical Maps for EEG Dipolar Source Localization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(3): 401-13.
10. Bendixen, A., Prinz, W., Horváth, J., Trujillo-Barreto, N.J., Schröger, E. (2008). Rapid extraction of auditory feature contingencies. *Neuroimage*, 41: 1111-1119.
11. Bohórquez, J., Ozdamar, O. (2008). Generation of the 40-Hz auditory steady-state response (ASSR) explained using convolution. *Clin Neurophysiol*, 119 (11): 2598-2607.
12. Brennan, S.K., Brooke, R.E., Stevens, J.C., Brown, B.H. (2010). Effect of varying phase between frequency and amplitude modulation on bone conduction auditory steady state responses. *Ear and Hearing*, 31(6): 815-824.
13. Campbell, F. W., Atkinson, J., Francis, M. R., Green, D. M. (1977). Estimation of auditory thresholds using evoked potentials. A clinical screening test. *Progress in Clinical Neurophysiology*, 2: 68–78.
14. Cheah, L.A., Hou, M. (2010). Real-time detection of auditory steady-state responses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010:1382-1385.
15. Cogan, G.B., Poeppel, D. (2011). A mutual information analysis of neural coding of speech by low frequency MEG phase information. *J Neurophysiol*, 105(5).
16. Cone, B., Garinis, A. (2009). Auditory steady-state responses and speech feature discrimination in infants. *J Am Acad Audiol*, 20(10): 629-643.
17. Crone, N.E., Boatman, D., Gordon, B., Hao, L. (2001). Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. *Clinical Neurophysiology*, 112: 565- 582.

18. D'haenens W., Vinck, B.M., Maes, L., Bockstael, A., Keppler, H., Philips, B., Swinnen, F., Dhooge, I. (2010). Determination and evaluation of clinically efficient stopping criteria for the multiple auditory steady-state response technique. *Clinical Neurophysiology*, 121: 267–1278.
19. D'Haenens, W., Vinck, B.M., De Vel, E., Maes, L., Bockstael, A., Keppler, H., Philips, B., Swinnen, F., Dhooge, I. (2008). Auditory steady-state responses in normal hearing adults: a test-retest reliability study. *Int J Audiol*, 47(8): 489-98.
20. Dimitrijevic, A., Lolli, B., Michalewski, H.J., Pratt, H., Zeng, F.G., Starr, A. (2009). Intensity changes in a continuous tone: Auditory cortical potentials comparison with frequency changes. *Clinical Neurophysiology*, 120: 374-383.
21. Dimitrijevic, A., Michalewski, H.J., Zeng, F.G., Pratt, H., Starr, A. (2008). Frequency changes in a continuous tone: Auditory cortical potentials. *Clinical Neurophysiology*, 119: 2111–2124.
22. Ding, L., He, B. (2006). Spatio-Temporal EEG Source Localization Using a Three-Dimensional Subspace FINE Approach in a Realistic Geometry Inhomogeneous Head Model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(9): 1732-1739.
23. Doellinger, M., Burger, M., Hoppe, U., Bosco, E., Eysholdt, U. (2011). Effects of consonant-vowel transitions in speech stimuli on cortical auditory evoked potentials in adults. *Open Neurol J*, 5: 37-45.
24. Du, Y., Kong, L., Wang, Q., Wu, X., Li, L. (2011). Auditory frequency-following response: A neurophysiological measure for studying the "cocktail-party" problem. *Neurosci Biobehav Rev*. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.05.008

25. Duarte, J.L., Alvarenga, K. F., Garcia, T.M., Costa Filho, O.A., Lins, O.G. (2008). Auditory steady-state response in the auditory evaluation: clinical application. *Pro Fono*, 20 (2):105-110.
26. Durka, P.J. (2003). From wavelets to adaptive approximations: time-frequency parametrization of EEG. *BioMedical Engineering OnLine*, 2:1 doi:10.1186/1475-925X-2-1
27. Emara, A.A., Gabr, T.A. (2010). Auditory steady state response in auditory neuropathy. *J Laryngol Otol*, 124 (9): 950-956.
28. Engel, A.K., Konig, P., Kreiter, A.K., Singer, W. (1991). Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, 252: 1177-1179.
29. Felix, L.B., de Sá, A.M., Mendes, E.M., Moraes, M.F. (2009). Post-processing of auditory steady-state responses to correct spectral leakage. *J Neurosci Methods*, 181(1): 145-149.
30. Feoktistov, V. (2006). *Differential Evolution: In Search of Solutions*. Springer Optimization and Its Applications, 5(1): 196.
31. Frisina, R.D., Smith, R.L., Chamberlin, S.C. (1990). Encoding of amplitude modulation in the gerbil cochlear nucleus: I. A hierarchy of enhancement. *Hear. Res*, 44: 99-122.
32. Friston, K.J., Penny, W., Phillips, C., Kiebel, S., Hinton, G.E., Ashburner, J. (2002). Classical and Bayesian inference in neuroimaging: theory. *NeuroImage*, 16: 465-483.
33. Fuchs, M., Ford, M. R., Sands, S., Lew, H. L. (2004). Overview of dipole source localization. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15: 251-262.

34. Fuchs, M., Wagner, M., Kohler, T., Wischmann, H.A. (1999). Linear and nonlinear current density reconstructions (Review). *J. Clin. Neurophysiol*, 16: 267–295.
35. Fuchs, M., Wischmann, H.A., Wagner, M. (1994). Generalized minimum norm least squares reconstruction algorithms. Skrandies W, editor. *ISBET newsletter*, 5: 8–11.
36. Gaab, N., Gabrieli, J.D., Glover, G.H. (2007). Assessing the influence of scanner background noise on auditory processing. An fMRI study comparing three experimental designs with varying degrees of scanner noise. *Human Brain Mapping*, 28: 703–720.
37. Galambos, R., Makeig, S., Talmachoff, P. (1981). A 40- Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, 78(4): 2643–2647.
38. Grave de Peralta, R., Gonzales, S.L. (2000). Discussing the capabilities of Laplacian minimization. *Brain Topography*, 13: 97–104.
39. Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation*, 5: 25.
40. Grimm, S., Roeber, U., Trujillo-Barreto, N.J., Schröger, E. (2006). Mechanisms for detecting auditory temporal and spectral deviations operate over similar time windows but are divided differently between the two hemispheres. *NeuroImage*, 32 (1): 275-282.

41. Griskova, I., Morup, M., Parnas, J., Ruksenas, O., Arnfred, S.M. (2007). The amplitude and phase precision of 40 Hz auditory steady-state response depend on the level of arousal. *Exp Brain Res*, 183 (1): 133-138.
42. Guerrero-Mosquera, C., Verleysen, M., Vazquez, A.N. (2010). EEG feature selection using mutual information and support vector machine: A comparative analysis. *Annual International Conference of the IEEE. Engineering in Medicine and Biology Society*, 2010: 4946-4949.
43. Herdman, A., Lins, O., Van Roon, P., Stapells, D., Scherg, M., Picton, T.W. (2002). Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topography*, 15: 69–86.
44. Herrmann, C.S., Demiralp, T. (2005). Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, 116: 2719 –2733.
45. Hofmann, M., Wouters, J. (2010). Electrically evoked auditory steady state responses in cochlear implant users. *J Assoc Res Otolaryngol*, 11(2): 267-82.
46. Horner, A.J., Andrews, T.J. (2009). Linearity of the fMRI Response in Category-Selective Regions of Human Visual Cortex. *Human Brain Mapping*, 30: 2628–2640.
47. Ioannides, A. (1999). The art of single trial analysis: what has taught us about brain function? *The Art of EEG/MEG Source Analysis. Satellite Symposium to the 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.* Disponible En: <http://www.uni-duesseldorf.de/hbm99/>
48. Ishida, I.M., Stapells, D.R. (2009). Does the 40-Hz auditory steady-state response show the binaural masking level difference? *Ear Hear*, 30 (6): 713-715.

49. Jacobson, G.P., Henderson, J., Smith, B.J., Elisevich, K.V. (1998). High resolution recording of late cortical surface potentials N1 and gamma band response (GBR). *J. AM. Acad. Audiol*, 9: 87-94.
50. Jafari, Z., Malayeri, S., Ashayeri, H., Farahani, M.A. (2009). Adults with auditory neuropathy: comparison of auditory steady-state response and pure-tone audiometry. *J Am Acad Audiol*, 20 (10): 621-628.
51. Jin, S.H., Lin, P., Hallett, M. (2011). Reorganization of brain functional small-world networks during finger movements. *Human Brain Mapping*, doi: 10.1002/hbm.21253.
52. John, M.S., Picton, T.W. (2000). Human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones: phase and latency measurements. *Hearing Research*, 141: 57-79.
53. Johnson, B.W., Weinberg, H., Ribary, U., Cheyne D.O., Ancill, R. (1988). Topographic distribution of the 40 Hz auditory evoked-related potential in normal and aged subjects. *Brain Topography*, 1: 117-121.
54. Jokeit, H., Makeig, S. (1994). Different event-related patterns of gamma band power in brain waves of fast and slow reacting subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 91: 6339-6343.
55. Kuwada, S., Anderson, J.S., Batra, R., Fitzpatrick, D.C., Teissier, N., D'Angelo, W.R. (2002). Sources of the scalp recorded amplitude modulation following response. *Journal of the American Academy of Audiology*, 13: 188–204.
56. Lalor, E.C., Power, A.J., Reilly, R.B., Foxe, J.J. (2009). Resolving precise temporal processing properties of the auditory system using continuous stimuli. *J Neurophysiol*, 102 (1): 349-59.

57. Lazzouni, L., Ross, B., Voss, P., Lepore, F. (2010). Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation. *Clinical Neurophysiology*, 121: 200–207.
58. Leigh-Paffenroth, E.D., Murnane, O.D. (2011). Auditory steady state responses recorded in multitalker babble. *Int J Audiol*, 50 (2): 86-97.
59. Liebler, S., Hoth, S., Plinkert, P.K. (2008). Steady-state responses of the auditory system: a comparison of different methods. *HNO*, 56 (10): 1025-39.
60. Lin, Y.H., Ho, H.C., Wu, H.P. (2009). Comparison of auditory steady-state responses and auditory brainstem responses in audiometric assessment of adults with sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 36 (2): 140-145.
61. Lins, O.G., Picton, T.W., Boucher, B.L., Durieux-Smith, A., Champagne, S.C., Moran, L.M., Pérez, M.C., Martin, V., Savio, G. (1996). Frequency –Specific Audiometry Using Steady – State Responses. *Ear & Hearing*, 1796 (2): 81-96.
62. Liu, H., Schimpf, P.H., Dong, G., Gao, X., Yang, F., Gao, S. (2005). Standardized Shrinking LORETA-FOCUSS (SSLOFO): A New Algorithm for Spatio-Temporal EEG Source Reconstruction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(10): 1681-1691.
63. Liu, J., Lampinen, J. (2005). A fuzzy adaptive differential evolution algorithm. *Soft Computing*, 9(6): 448–462.
64. Lopes da Silva, F. (2004). Functional localization of brain sources using EEG and/or MEG data: volume conductor and source models. *Magnetic Resonance Imaging*, 22: 1533-1538.
65. Lütkenhöner, B., Grave de Peralta, R. (1997). The resolution-field concept. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102: 326-334.

66. Maharajh, K., Teale, P., Rojas, D.C., Reite, M.L. (2010). Fluctuation of gamma-band phase synchronization within the auditory cortex in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 121(4): 542-8.
67. Marañón, E., Montoya, A., Sanabria, F., Marañón, M. (2008). Utilización de la búsqueda de concordancias para la extracción de Potenciales Evocados Auditivos a régimen estable. Convención FIE 2008 Conferencia Internacional 5ta Edición. Santiago de Cuba. EN:\bioconf\files\54.pdf, Documento 54.pdf, 5 (Modelo para CD-ROM)
68. Marañón, E., Rodríguez, Y., Montoya, A. (2011). La detección empírica de modos en la extracción de características en señales de EEG para su uso en la evaluación de tratamientos con campos electromagnéticos. Evento Internacional de Electromagnetismo Aplicado IV Edición. CENEA. Santiago de Cuba. (Modelo para CD)
69. Markessis, E., Poncelet, L., Colin, C., Coppens, A., Hoonhorst, I., Kadhim, H., Deltenre, P. (2009). Frequency tuning curves derived from auditory steady state evoked potentials: a proof-of-concept study. *Ear Hear*, 30 (1): 43-53.
70. Maüer, G., Döring, W. H. (1999). Generators of amplitude modulation following response (AMFR). Paper presented at the XVI Biennial Meeting of the International Evoked Response Audiometry Study Group, Tromso, Norway.
71. McNay, D., Michielssen, E., Rogers, R.L., Taylor, S.A., Akhtari, M., Sutherling, W.W. (1996). Multiple source localization using genetic algorithms. *Journal of Neuroscience Methods*, 64 (2): 163-172.

72. McNeer, R.R., Bohórquez, J., Ozdamar, O. (2009). Influence of auditory stimulation rates on evoked potentials during general anesthesia: relation between the transient auditory middle-latency response and the 40-Hz auditory steady state response. *Anesthesiology*, 110 (5): 1026-35.
73. Ménard, M., Gallégo, S., Berger-Vachon, C., Collet, L., Thai-Van, H. (2008). Relationship between loudness growth function and auditory steady-state response in normal-hearing subjects. *Hear Res*, 235 (1-2): 105-113.
74. Menéndez, L.M., Falco, C., Traserra, J., Berenguer, J., Pujol, T., Domenech, J., Bernal, M. (2007). Activation patterns of the primary auditory cortex in normal-hearing subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Acta Oto-Laryngologica*, 127: 1283- 1291.
75. Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzales, S.L., Spinelli, L., Grave de Peralta, R. (2004). Invited review EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*, 115: 2195–2222.
76. Miga, M.I., Kerner, T.E., Darcey, T.M. (2002). Source Localization Using a Current-Density Minimization Approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49 (7): 743-745.
77. Miltner, W., Braun, C., Johnson, R.J.L., Simpson, G., Ruchkin, D. (1994). A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91: 295-310.
78. Montoya, A. (2010). Intra operative Brain Stem Auditory Evoked Potentials. En: Gulseren A. Practical Guide on electro diagnosis. *Electroneuromiography and Evoked Potentials*. Estambul: Gunes Tip Kitabevleri, 48: 511-516.

79. Montoya, A. (2011). Potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias: valoración de los estudios sobre localización de sus generadores cerebrales. *Medisan*, 15 (9): (Aceptado para publicación)
80. Montoya, A., Pérez, M.C., Marañón, E. (2008). Tonotopic EEG Cortical synchronization under auditory stimulation at 40 Hz single frequency, amplitude modulate tones. *Clinical Neurophysiology*, 119 (9): 139-140.
81. Montoya, A., Sánchez, R., Martínez J.M., Milán, E.A. (2003). Sistema y Método para la cuantificación dinámica de Potenciales Evocados Visuales. Certificado Número 2294. Concedido por Resolución: No. 2700/2003. (1)
82. Montoya, A., Sánchez, R., Naranjo, J.R. (2001). Activación de Fuentes Dipolares Frontales durante la Estimulación Visual a Pattern Reversal (PR). *Anuario Científico Biofísica Médica*: 1 – 9.
83. Montoya, A., Sánchez, R., Naranjo, J.R. (2003). Frontal dipolar sources activation by visual pattern reversal evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 114: 164. (2)
84. Mosher, J. C., Leahy, R. M. (1998). Recursive MUSIC: a framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45: 1342-1354.
85. Mosher, J.C., Leahy, R.M. (1999). Source Localization Using Recursively Applied and Projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2): 332-340.
86. Mosher, J.C., Lewis, P.S., Leahy, R.M. (1992). Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39: 541-557.

87. Mukamel, R., Nir, Y., Harel, M., Arieli, A., Malach, R., Fried, I. (2010). Invariance of firing rate and field potential dynamics to stimulus modulation rate in human auditory cortex. *Human Brain Mapping*. doi: 10.1002/hbm.21100
88. Murray, M.M., Camen, C., Spierer, L., Clarke, S. (2008). Plasticity in representations of environmental sounds revealed by electrical neuroimaging. *NeuroImage*, 39 (2): 847-56.
89. Murthy, V.N., Fetz, E.E. (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 89: 5670-5674.
90. Nanova, P., Kolev, V., Yordanova, J. (2011) Developmental gender differences in the synchronization of auditory event-related oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 122: 907–915.
91. Pantev, C. (1995). Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. *Brain Topography*, 7: 321-330.
92. Pantev, C., Makeig, S., Hoke, M., Galambos, R., Hampson, S., Gallen, C. (1991). Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 88: 8996-9000.
93. Pascual-Marqui, R.D. (1995). Reply to comments by Hamalainen, Ilmoniemi and Nunez. In: Skrandies, W. (Ed.), *Source Localization: Continuing Discussion of the Inverse Problem*. ISBET Newsletter, 6: 16-28. Disponible En: <http://www.unizh.ch/keyinst/NewLORETA/BriefHistory/LORETA-NewsLett2b.pdf>
94. Pascual-Marqui, R.D. (1999). Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem. *Internacional Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1): 75-86.

95. Pascual-Marqui, R.D. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24 (D): 5-12.
96. Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18: 49-65.
97. Pereda, E., Quian-Quiroga, R., Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, 77: 1-37.
98. Pérez, M. C. (2007.) Programa Nacional de pesquisa de pérdidas auditivas. Conferencia dictada en el Ministerio de Salud Pública, Las Habana. [monografía en CD-ROM]
99. Pérez, M.C., Gaya J.A., Savio, G., Ponce de León, M., Perera, M., Reigosa, V. (2005). Diagnóstico e intervención temprana de los trastornos de la audición: una experiencia cubana de 20 años. *REV NEUROL*, 41 (9): 556-563.
100. Pérez, M.C., Torres, A., Savio, G., Eimil, E. (2003). Los Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable a Múltiples Frecuencias y su valor en la evaluación objetiva de la audición. *Revista electrónica de audiología*, 2:42-50. Disponible En: <http://www.auditio.com/revista/pdf/vol2/2/0202>.
101. Pérez, M.C., Valdés, M., Gaya, J.A., Charroó, L. (2006). Programa Cubano de Implante Coclear. I Congreso Internacional de Genética Comunitaria. La Habana, Cuba.
102. Phillips, C., Mattout, J., Rugg, M.D., Maquet, P., Friston, K.J. (2005). An empirical Bayesian solution to the source reconstruction problem in EEG. *NeuroImage*, 24: 997-1011.

103. Picton, T.W. (1999). Limitations and Possibilities in Electromagnetic Source Analysis. The Art of EEG/MEG Source Analysis. Satellite Symposium to the 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Disponible En: <http://www.uni-duesseldorf.de/hbm99/>
104. Picton, T.W., Alain, C., Woods, D.L., John, M.S., Scherg, M., Valdes-Sosa, P., Bosch-Bayard, J., Trujillo, N.J. (1999). Intracerebral Sources of Human Auditory-Evoked Potentials. *Audiology & Neurootology*, 4: 64–79.
105. Picton, T.W., Dimitrijevic, A., John, M.S. (2002). Multiple auditory steady-state responses. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology Suppl*, 2002; 189: 16–21.
106. Picton, T.W., van Roon, P., John, M.S. (2009). Multiple auditory steady state responses (80-101 Hz): effects of ear, gender, handedness, intensity and modulation rate. *Ear Hear*, 30 (1): 100-109.
107. Plourde, G., Stapells, D.R., Picton, T.W. (1991). The human auditory steady-state evoked potentials. *Acta Otolaryngol. (Stockh)*, 491: 153-160.
108. Popescu, M., Popescu, E.A., Chan, T., Blunt, S.D., Lewine, J.D. (2008). Spatio-temporal reconstruction of bilateral auditory steady-state responses using MEG beamformers. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55 (3): 1092-102
109. Pratt, H., Starr, A., Michalewski, H.J., Dimitrijevic, A., Bleich, N., Mittelman, N. (2009). Cortical evoked potentials to an auditory illusion: Binaural beats. *Clinical Neurophysiology*, 120: 1514-1524. (1)
110. Pratt, H., Starr, A., Michalewski, H.J., Dimitrijevic, A., Bleich, N., Mittelman, N. (2009). Auditory-evoked potentials to frequency increase and decrease of high- and low-frequency tones. *Clinical Neurophysiology*, 120: 360-373. (2)

111. Presacco, A., Bohórquez, J., Yavuz, E., Özdamar, Ö. (2010). Auditory steady-state responses to 40-Hz click trains: Relationship to middle latency, gamma band and beta band responses studied with deconvolution. *Clinical Neurophysiology*, 121: 1540–1550.
112. Price, K., Storn, R.M., Lampinen, J.A. (2005). *Differential Evolution: A Practical Approach to Global Optimization*. Springer, 20 (1): 538.
113. Qian, L., Yi, W., Xingqi, L., Yinsheng, C., Wenying, N., Lili, X., Yinghui, L. (2010). Development of tone-pip auditory brainstem responses and auditory steady-state responses in infants aged 0-6 months. *Acta Otolaryngol*, 130 (7): 824-830.
114. Reite, M., Teale, P., Rojas, D., Reite, E., Asherin, R., Hernandez, O. (2009). MEG auditory evoked fields suggest altered structural/functional asymmetry in primary but not secondary auditory cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 11(4): 371–381.
115. Ribeiro, F.M., Carvalho, R.M., Marcoux, A.M. (2010). Auditory steady-state evoked responses for preterm and term neonates. *Audiol Neurootol*, 15 (2): 97-110.
116. Robert, C., Gaudy, J., Limoge, A. (2002). Electroencephalogram processing using neural networks. *Clinical Neurophysiology*, 113: 694-701.
117. Rodrigues, G.R., Lewis, D.R., Fichino, S.N. (2010). Steady-state auditory evoked responses in audiological diagnosis in children: a comparison with brainstem evoked auditory responses. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76 (1): 96-101.

118. Rodrigues, G.R., Lewis, D.R. (2010). Threshold prediction in children with sensorineural hearing loss using the auditory steady-state responses and tone-evoked auditory brain stem response. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 74 (5): 540-546.
119. Rojas, D.C., Maharajh, K., Teale, P.D., Ramos, M., Benkers, T.L., Carlson, J.P., Reite, M.L. (2006). Development of the 40 Hz steady state auditory evoked magnetic field from ages 5 to 52. *Clinical Neurophysiology*, 117: 110- 117.
120. Savio, G., Pérez, M.C., Gaya, J., Hernández, O., Mijares, E. (2006). Test accuracy and prognostic validity of multiple auditory steady state responses for targeted hearing screening. *International Journal of Audiology*, 45: 109-120.
121. Savio, G., Mijares, E., Pérez, M.C., Vega, M., Lage, A., Hernández, D. (2007). Eficiencia de la detección automática de potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias evaluada mediante la metodología ROC. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 27 (1): 12-23.
122. Scarff, C.J., Dort, J.C., Eggermont, J.J., Goodyear, B.G. (2004). The effect of MR scanner noise on auditory cortex activity using fMRI. *Human Brain Mapping*, 22: 341–349.
123. Scherg, M. (1990). Fundamentals of dipole source potential analysis. In: F. Grandori, M. Hoke and G.L. Romani (Eds). *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Advances in Audiology*, 6: 40-69.
124. Schoonhoven, R., Boden, C.J.R., Verbunt, J.P.A., de Munck, J.C. (2003). A whole head MEG study of the amplitude-modulation-following response: phase coherence, group delay and dipole source analysis. *Clinical Neurophysiology*, 114: 2096–2106.

125. Schröger, E., Bendixen, A., Trujillo-Barreto, N.J., Roeber, U. (2007). Processing of Abstract Rule Violations in Audition. *PLoS ONE*, 2 (11): 1131.
126. Schwarz, D.W.F., Taylor, P. (2005). Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats. *Clinical Neurophysiology*, 116: 658–668.
127. Shah, R.K (MD). (2009). Hearing Impairment. Disponible En [http://WWW Medscape Neurology](http://WWW.Medscape Neurology). 27/12/09, 16: 19.
128. Sinai, A., Crone, N.E., Wied, H.M., Franaszczuk, P.J., Miglioretti, D., Boatman-Reich, D. (2009). Intracranial mapping of auditory perception: Event-related responses and electrocortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 120: 140–149.
129. Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in Information processing and learning. *Annu. Rev. Physiol*, 55: 349-374.
130. Small, S.A., Stapells, D.R. (2008). Normal ipsilateral/contralateral asymmetries in infant multiple auditory steady-state responses to air- and bone-conduction stimuli. *Ear Hear*, 29 (2):185-98.
131. Snyder, A.Z. (1991). Dipole source localization in the study of EP generators: a critique. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 80: 321-325.
132. Spencer, K.M., Salisbury, D.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W. (2008). Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 64 (5): 369-75.
133. Srinivasan, R., Nunez, PL., Tucker, D.M. (1998). Estimating the spatial Nyquist of the human EEG. *Behav Res Meth Inst Comp*, 30: 8–19.

134. Steinmann, I., Gutschalk, A. (2011). Potential fMRI correlates of 40-Hz phase locking in primary auditory cortex, thalamus and midbrain. *Neuroimage*, 54(1): 495-504.
135. Stephanie, A., Moody, A., Strasnick, B. (2009). Inner Ear, Genetic Sensorineural Hearing Loss. *Medscape Neurology*, 23: 15.
136. Swanepoel, D., Ebrahim, S. (2009). Auditory steady-state response and auditory brainstem response thresholds in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266 (2): 213-219.
137. Tanaka, K., Kawakatsu, M., Nemoto, I. (2008). Stochastic resonance in auditory steady state responses in a magnetoencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 119: 2104–2110.
138. Tlumak, A.I., Rubinstein, E., Durrant, J.D. (2007). Meta-analysis of variables that affect accuracy of threshold estimation via measurement of the auditory steady-state response (ASSR). *Int J Audiol*, 46 (11): 692-710.
139. Tlumak, A.I., Durrant, J.D., Delgado, R.E., Boston, J.R. (2011). Steady-state analysis of auditory evoked potentials over a wide range of stimulus repetition rates: Profile in adults. *International Journal of Audiology*, 50 (7): 448-458.
140. Torres –Fortuny, A. (2004). Desarrollo de los potenciales auditivos de estado estable como método objetivo para evaluar la audición residual. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana.
141. Trujillo-Barreto, N.J. (2006). Modelos Bayesianos para el análisis de neuroimágenes funcionales. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Físicas. Centro Nacional de Neurociencias. La Habana.

142. Trujillo-Barreto, N.J., Aubert, E., Penny, W. (2008). Bayesian M/EEG source reconstruction with spatio-temporal priors. *Neuroimage*, 39 (1): 318-335.
143. Trujillo-Barreto, N.J., Aubert-Vázquez, E., Valdés-Sosa, P.A. (2004). Bayesian Model Averaging in EEG/MEG imaging. *Neuroimage*, 21(4): 1300-1319.
144. Valdés, J. L., Pérez, M. C., Martín, V., Savio, G., Sierra, C., Rodríguez, E. (1997). Comparison of the statistical indicators for the automatic detection of 80 Hz auditory steady state responses. *Ear and Hearing*, 18:420–429.
145. Valdés-Sosa, M. (2005). Estudio nacional de discapacidades y genética médica. Conferencia dictada en el Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana. (Material en soporte digital, inédito).
146. Valdés-Sosa, P. A., Bornot-Sánchez, J. M., Vega-Hernández, M., Melie-García, L., Lage-Castellanos, A., Canales-Rodríguez, E. (2006). Granger Causality on Spatial Manifolds: Applications to Neuroimaging. In: *Handbook of Time Series Analysis: Recent Theoretical Developments and Applications*, (Chapter 18), eds B. Schelter, M. Winterhalder and J. Timmer, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527609970.ch18
147. Valdes-Sosa, P., Bosch, J., Gray, F. (1992). Frequency domain models of the EEG. *Brain Topography*, 4: 309–319.
148. Van Albada, S.J., Kerr, C.C., Chiang, A.K.I., Rennie, C.J., Robinson, P.A. (2010). Neurophysiological changes with age probed by inverse modeling of EEG spectra. *Clinical Neurophysiology*, 121: 21–38.
149. Van Dun, B., Verstraeten, S., Alaerts, J., Luts, H., Moonen, M., Wouters, J. (2008). A flexible research platform for multi-channel auditory steady-state response measurements. *J Neurosci Methods*, 169 (1): 239-48.

150. Van Dun, B., Wouters, J., Moonen, M. (2009). Optimal electrode selection for multi-channel electroencephalogram based detection of auditory steady-state responses. *J Acoust Soc Am*, 126 (1): 254-68.
151. Van Maanen, A., Stapells, D.R. (2009). Normal multiple auditory steady-state response thresholds to air-conducted stimuli in infants. *J Am Acad Audiol*, 20 (3): 196-207.
152. Van Maanen, A., Stapells, D.R. (2010). Multiple-ASSR thresholds in infants and young children with hearing loss. *J Am Acad Audiol*, 21 (8): 535-545.
153. Vander, K.R. (2009). Accuracy and time efficiency of two ASSR analysis methods using clinical test protocols. *J Am Acad Audiol*, 20 (7): 433-452.
154. Von der Malsburg, C. (1995). Bindings in models of perception and brain function. *Curr. Opin. Neurobiol*, 5: 520-526.
155. Weinstein, D.M., Zhukov, L., Potts, G. (2000). Localization of Multiple Deep Epileptic Sources in a Realistic Head Model via Independent Component Analysis. Technical Report of the School of Computing, University of Utah. Disponible En: <http://www.gg.caltech.edu/~zhukov/papers/NFSI1999>
156. Weisz, N., Keil, A., Wienbruch, C., Hoffmeister, S., Elbert, T. (2004). One set of sounds, two tonotopic maps: exploring auditory cortex with amplitude-modulated tones. *Clinical Neurophysiology*, 115: 1249–1258.
157. Wessinger, C.M., Buonocore, M.H., Kussmaul, C.L., Mangun, G.R. (1997). Tonotopy in Human Auditory Cortex Examined With Functional Magnetic Resonance Imaging. *Human Brain Mapping*, 27: 18-25.
158. Xu, X., Xu, B., He, B. (2004). An alternative subspace approach to EEG dipole source localization. *Physics in Medicine and Biology*, 49: 327-343.

159. Yamasaki, T., Gotoa, Y., Taniwaki, T., Kinukawac, N., Kirab, J., Tobimatsua, S. (2005). Left hemisphere specialization for rapid temporal processing: a study with auditory 40 Hz steady-state responses. *Clinical Neurophysiology*, 116: 393-400.
160. Yamashiro, K., Inui, K., Otsuru, N., Kakigi, R. (2011) Change-related responses in the human auditory cortex: an MEG study. *Psychophysiology*, 48 (1): 23-30.
161. Yvert, B., Crouzeix, A., Bertrand, O., Seither-Preisler, A., Pantev, C. (2001). Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cerebr. Cortex*, 11: 411-23.
162. Zervakis, M., Michalopoulos, K., Iordanidou, V., Sakkalis, V. (2011). Intertrial coherence and causal interaction among independent EEG components. *Journal of Neuroscience Methods*, 197 (2): 302-314.
163. Zhang, F., Deshpande, A., Benson, C., Smith, M., Eliassen, J., Fu, Q.J. (2011). The adaptive pattern of the auditory N1 peak revealed by standardized low-resolution brain electromagnetic. *Brain Research*, May 23.
164. Zhukov, L., Weinstein, D., Johnson, C.R. (2000). Independent Component Analysis for EEG Source Localization in Realistic Head Models. *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3 (19): 87-96.

ANEXOS

Anexo 1.

Tabla I.I Principales métodos paramétricos de solución del problema inverso basados en el formalismo de dipolo equivalente y el problema de mínimo cuadrado no lineal.

MÉTODOS PARAMÉTRICOS (soluciones inversas discretas / focalizadas)	
FORMALISMO: Aproximación del Dipolo Equivalente – Mínimo Cuadrado no lineal	
ECDM	<i>Equivalent Current Dipole Model</i>
FIDM	<i>Fixed Dipole Model</i>
MODM	<i>Moving Dipole Model</i>
RODM	<i>Rotating Dipoles Model</i>
BESA	<i>Brain Electric Source Analysis (to fixed position dipoles)</i>
BEFORM	<i>Beam-Forming approach or spatial filter algorithm</i>
MUSIC	<i>Multiple Signal Classification (to fixed orientation dipoles)</i>
R-MUSIC	<i>Recursive MUSIC</i>
RAP-MUSIC	<i>Recursively Applied and Projected MUSIC</i>
S-MUSIC	<i>Sequential MUSIC</i>
IES-MUSIC	<i>Improved Sequential MUSIC</i>
FINES	<i>First Principal Vectors</i>
CURRY	<i>Current reconstruction and multimodal neuro-imaging analysis</i>
SA	<i>Simulated Annealing for the optimization of the inverse solution</i>
ANN-CIM	<i>Artificial Neural Network-Computational Intelligence Inverse Method</i>
GA-CIM	<i>Genetic Algorithms-Computational Intelligence Inverse Method</i>

Nota: Los distintos colores en la tabla denotan sub-clasificaciones dentro del mismo formalismo general. Se adoptan las siglas en idioma inglés para hacer referencia a los distintos métodos.

Anexo 2.

Tabla I.II Principales métodos no paramétricos de solución del problema inverso basados en un formalismo que combina la aproximación lineal distribuida, la estrategia de regularización y el modelo Bayesiano.

MÉTODOS NO PARAMÉTRICOS (soluciones inversas distribuidas)		
FORMALISMO: Aproximación Lineal Distribuida – Regularización – Bayesiano		
MNE	<i>Minimum Norm Estimate</i>	(1)
WMNE	<i>Weighted Minimum Norm Estimate</i>	(1)
FOCUSS	<i>Focal Underdetermined System Solution</i>	(1)
WMNE-F	<i>MNE with FOCUSS</i>	(1)
MNEWL	<i>MNE of Weighted Laplacian</i>	(1)
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography Analysis</i>	(1)
LORETA-F	<i>LORETA with FOCUSS</i>	(1)
sLORETA	<i>standardized LORETA</i>	(1)
VARETA	<i>Variable Resolution Electromagnetic Tomography Analysis</i>	(1)
S-MAP	<i>Spatial regularization</i>	(1)
ST-MAP	<i>Spatio-Temporal regularization</i>	(1)
S-MAP-IF	<i>S-MAP with Iterative FOCUSS</i>	(1)
SLF	<i>Shrinking LORETA FOCUSS</i>	(1)
SSLOFO	<i>Standardized Shrinking LORETA-FOCUSS</i>	(1)
ALF	<i>Adaptive Standardized LORETA-FOCUSS</i>	(1)
BGM	<i>Backus-Gilbert Method</i>	(1)
WROP	<i>Weighted Resolution Optimization</i>	(1)
LAURA	<i>Local Auto-Regressive Average</i>	(2)
ELECTRA	<i>Imaging the <u>electrical</u> activity of the brain</i>	(2)
EPIFOCUS	<i><u>Epileptic Focus</u> localization</i>	(2)
ANA	<i>Adjoint Normalized Approximation</i>	(2)
BMA	<i>Bayesian Model Averaging</i>	(2)

Nota: Los distintos colores en la tabla denotan sub-clasificaciones dentro del mismo formalismo general. En la tercera columna a la derecha se indican con (1) los métodos basados en restricciones matemáticas generales y con (2) los basados en restricciones biofísicas y neurofisiológicas. *Se adoptan las siglas en idioma inglés para hacer referencia a los distintos métodos.*

Anexo 3.

Modelo de consentimiento informado

Por la presente, yo, _____

Como persona mayor de edad, ofrezco mi consentimiento para participar en la investigación médica: “Bases Neurales en la generación de los Potenciales Evocados Auditivos de Estable a Múltiples frecuencias “, en condición de voluntario sano a participar como sujeto experimental.

He sido informado y he comprendido, que el objetivo de la investigación es estudiar como se activan las áreas del cerebro dedicadas a la percepción de los estímulos sonoros. Se me ha explicado cuáles son los procedimientos experimentales a los que seré sometido y que éstos son completamente inocuos y no representan ningún riesgo para mi salud física y/o mental. Estoy consciente que se trata de un estudio investigativo y que tengo derecho a conocer los detalles y resultados de los exámenes que se me practiquen. Además de que se mantendrá la confidencialidad de toda información que se derive de los mismos. Comprendo que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria, que no representa ningún compromiso, y que estoy en libertad de mantenerme o retirarme del estudio en cualquier momento que así lo decida.

Y para que así conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el médico responsable que me ha dado las explicaciones, a los ____ días del mes de _____ del _____.

Firma del voluntario: _____

Firma del médico responsable: _____

Anexo 4.

Operacionalización de variables			
Variables del PEAAeMf en el dominio de las frecuencias			
Nombre	Definición	Escala	Tipo
Amplitud	Amplitud del espectro de la respuesta del PEAAeMf.	μV^2	Cuantitativa continua
Fase	Valor de fase de la respuesta del PEAAeMf.	Grados	Cuantitativa continua
NRR	Nivel de ruido residual	Número	Cuantitativa continua
Promediaciones	Número de segmentos del EEG promediados para extraer la respuesta evocada del PEAAeMf	Número	Cuantitativa discreta
Detectabilidad	Número de veces que se obtiene respuesta significativa del total de registros realizados	Número	Cuantitativa discreta
Variables del EEG Cuantitativo y Métodos de Soluciones Inversas			
Soluciones BMA	Matriz de parámetros de la solución inversa para cada pixel de la imagen obtenidas por el Método Bayesiano	Número	Cuantitativa continua
Soluciones LORETA	Matriz de parámetros de la solución inversa para cada pixel de la imagen obtenidas por el Método LORETA	Número	Cuantitativa continua
BBSP Gamma 1	Parámetro cross espectral de banda ancha calculado en el rango de frecuencias entre 47 a 57 Hz.	$\mu V^2/Hz$	Cuantitativa continua
BBSP Gamma 2	Parámetro cross espectral de banda ancha calculado en el rango de frecuencias entre 107 a 118 Hz	$\mu V^2/Hz$	Cuantitativa continua
Cross espectro	Cross espectro de banda estrecha con resolución espectral de 0.25 Hz, calculado en el rango de frecuencias entre 47 y 118 Hz.	$\mu V^2 \times Hz$	Cuantitativa continua

Anexo 5. Tabla 2.1 Indicadores de relación señal ruido para los registros del PE AeMf.

Experimento 1

Derivación	Frecuencia	Modulación 40					
		Número de promediaciones			Nivel de ruido residual		
		Media	IC (95%)		Media	IC (95%)	
PF1	500	9.571	4.232	14.911	0.010	0.001	0.019
	4000	8.143	5.491	10.794	0.010	0.001	0.019
PF3	500	9.875	6.054	13.696	0.011	0.007	0.016
	4000	8.429	5.470	11.387	0.013	0.009	0.016
PF5	500	8.625	4.291	12.959	0.014	0.010	0.017
	4000	8.778	6.088	11.467	0.013	0.009	0.018
T1	500	9.400	6.237	12.563	0.015	0.011	0.019
	4000	6.500	3.517	9.483	0.015	0.011	0.019
C1	500	7.375	4.507	10.243	0.011	0.003	0.020
	4000	9.125	6.601	11.649	0.013	0.004	0.021
C3	500	11.000	7.835	14.165	0.015	0.006	0.024
	4000	11.111	8.409	13.814	0.013	0.005	0.022
C5	500	10.600	4.704	16.496	0.015	0.012	0.018
	4000	8.000	5.696	10.304	0.015	0.011	0.018
T3	500	7.182	5.279	9.084	0.017	0.012	0.023
	4000	6.909	5.270	8.548	0.016	0.011	0.022
PC1	500	6.500	4.611	8.389	0.015	0.007	0.023
	4000	8.300	4.569	12.031	0.015	0.008	0.022
PC3	500	9.600	4.648	14.552	0.012	0.005	0.019
	4000	9.000	5.407	12.593	0.013	0.006	0.021
PC5	500	9.889	5.674	14.103	0.012	0.006	0.019
	4000	9.375	4.448	14.302	0.013	0.006	0.019
T3A	500	6.667	4.762	8.571	0.017	0.012	0.021
	4000	6.857	4.537	9.177	0.017	0.012	0.023
P1	500	7.100	5.109	9.091	0.010	0.007	0.013
	4000	7.222	5.036	9.408	0.010	0.007	0.013
P3	500	6.300	3.407	9.193	0.013	0.008	0.018
	4000	4.750	3.862	5.638	0.015	0.010	0.020
P5	500	7.400	5.041	9.759	0.012	0.008	0.016
	4000	8.444	5.670	11.218	0.010	0.005	0.015
T5	500	8.222	5.634	10.810	0.014	0.009	0.020
	4000	8.778	5.860	11.696	0.013	0.008	0.019
Total	500	8.414	7.544	9.284	0.013	0.012	0.015
	4000	8.146	7.431	8.861	0.013	0.012	0.015

Anexo 6. Tabla 2.2 Indicadores de relación señal ruido para los registros del PE AeMf.

Experimento 2.

Derivación	Frecuencia	Modulación 80					
		Número de promediaciones			Nivel de ruido residual		
		Media	IC (95%)		Media	IC (95%)	
PF1	500	14.000	8.007	19.993	0.053	0.032	0.073
	4000	12.308	9.278	15.337	0.053	0.034	0.072
PF3	500	13.222	8.966	17.479	0.039	0.029	0.048
	4000	13.182	9.184	17.180	0.043	0.034	0.051
PF5	500	7.556	5.337	9.774	0.048	0.023	0.072
	4000	10.909	7.112	14.706	0.045	0.029	0.062
T1	500	10.333	5.702	14.965	0.039	0.009	0.069
	4000	16.167	11.182	21.151	0.030	0.021	0.039
C1	500	11.000	7.796	14.204	0.045	0.025	0.064
	4000	11.900	8.401	15.399	0.041	0.020	0.062
C3	500	10.909	7.625	14.194	0.038	0.024	0.052
	4000	11.167	8.428	13.905	0.065	0.040	0.090
C5	500	10.000	7.322	12.678	0.039	0.020	0.058
	4000	11.000	8.260	13.740	0.056	0.031	0.080
T3	500	6.889	5.486	8.292	0.063	-0.010	0.137
	4000	10.583	7.575	13.591	0.058	0.028	0.087
PC1	500	12.125	5.791	18.459	0.025	0.018	0.032
	4000	12.917	8.143	17.690	0.028	0.022	0.033
PC3	500	10.444	6.222	14.667	0.036	0.026	0.045
	4000	11.000	7.719	14.281	0.042	0.033	0.050
PC5	500	8.500	5.531	11.469	0.038	0.016	0.060
	4000	11.833	7.405	16.261	0.043	0.021	0.066
T3A	500	9.818	6.616	13.021	0.042	0.024	0.060
	4000	9.417	6.448	12.386	0.048	0.029	0.067
P1	500	13.333	8.856	17.810	0.051	0.023	0.078
	4000	11.727	7.241	16.213	0.050	0.020	0.080
P3	500	12.222	5.683	18.762	0.034	0.019	0.049
	4000	11.167	8.283	14.050	0.039	0.027	0.051
P5	500	14.250	3.158	25.342	0.035	0.016	0.054
	4000	15.364	7.505	23.223	0.040	0.023	0.057
T5	500	9.636	7.125	12.147	0.051	0.029	0.073
	4000	11.111	7.267	14.955	0.062	0.037	0.087
Total	500	10.918	9.773	12.062	0.043	0.036	0.049
	4000	11.984	10.983	12.984	0.046	0.041	0.051

Anexo 7. Tabla 2.3 Indicadores de relación señal ruido para los registros del PE AeMf.
Experimento 3.

Derivación	Frecuencia	Modulación 40					
		Número de promediaciones			Nivel de ruido residual		
		Media	IC (95%)		Media	IC (95%)	
Fp1	500	8.222	6.925	9.520	0.053	0.032	0.074
	4000	8.125	6.670	9.580	0.055	0.032	0.079
Fp2	500	7.875	5.271	10.479	0.040	0.016	0.064
	4000	7.875	5.271	10.479	0.040	0.016	0.064
F3	500	9.000	6.529	11.471	0.036	0.020	0.052
	4000	9.385	6.999	11.770	0.034	0.018	0.050
F4	500	7.583	5.787	9.380	0.036	0.019	0.054
	4000	7.727	5.784	9.671	0.038	0.018	0.057
C3	500	8.667	6.438	10.895	0.041	0.010	0.072
	4000	8.667	6.438	10.895	0.041	0.010	0.072
C4	500	8.538	6.883	10.193	0.033	0.016	0.050
	4000	8.714	7.144	10.285	0.031	0.016	0.047
P3	500	8.846	7.279	10.413	0.038	0.018	0.058
	4000	9.000	7.431	10.569	0.037	0.016	0.057
P4	500	8.417	6.755	10.079	0.024	0.008	0.039
	4000	8.545	6.746	10.345	0.025	0.008	0.042
O1	500	9.182	6.636	11.728	0.034	0.006	0.062
	4000	9.182	6.636	11.728	0.034	0.006	0.062
O2	500	10.308	8.306	12.310	0.035	0.012	0.057
	4000	10.364	7.996	12.732	0.039	0.013	0.065
F7	500	10.083	7.458	12.709	0.025	0.016	0.035
	4000	9.769	7.277	12.262	0.025	0.016	0.034
F8	500	8.833	7.349	10.317	0.026	0.012	0.040
	4000	8.833	7.349	10.317	0.026	0.012	0.040
T3	500	10.133	8.128	12.138	0.039	0.018	0.060
	4000	10.000	8.185	11.815	0.040	0.018	0.062
T4	500	12.071	9.428	14.714	0.027	0.013	0.041
	4000	12.500	9.492	15.508	0.026	0.011	0.040
T5	500	8.231	6.568	9.894	0.031	0.011	0.051
	4000	8.308	6.686	9.929	0.031	0.012	0.051
T6	500	11.000	7.774	14.226	0.027	0.014	0.041
	4000	11.417	8.361	14.473	0.026	0.013	0.039
Fz	500	9.083	6.840	11.327	0.032	0.013	0.050
	4000	9.182	6.734	11.630	0.034	0.014	0.053
Cz	500	7.917	6.724	9.110	0.030	0.015	0.045
	4000	7.917	6.724	9.110	0.030	0.015	0.045
Pz	500	9.083	7.421	10.745	0.036	0.010	0.061
	4000	9.083	7.421	10.745	0.036	0.010	0.061
Total	500	9.170	8.685	9.656	0.033	0.029	0.038
	4000	9.238	8.744	9.731	0.034	0.029	0.038

Anexo 8. Tabla 2.4 Indicadores de relación señal ruido para los registros del PE AeMf. Experimento 4.

Derivación	Frecuencia	Modulación 80					
		Número de promediaciones			Nivel de ruido residual		
		No	IC (95%)		No	IC (95%)	
Fp1	500	12.455	9.460	15.449	0.037	0.021	0.053
	4000	13.273	10.305	16.240	0.039	0.020	0.058
Fp2	500	12.714	8.094	17.335	0.046	0.007	0.099
	4000	10.625	8.198	13.052	0.058	0.012	0.105
F3	500	13.250	9.941	16.559	0.042	0.026	0.058
	4000	14.538	11.581	17.496	0.047	0.027	0.067
F4	500	10.556	7.370	13.741	0.038	0.015	0.061
	4000	10.545	7.965	13.126	0.039	0.020	0.059
C3	500	11.615	9.139	14.092	0.039	0.015	0.063
	4000	14.077	8.469	19.685	0.050	0.016	0.084
C4	500	14.182	8.058	20.305	0.051	0.015	0.087
	4000	14.769	9.512	20.026	0.064	0.023	0.105
P3	500	11.615	7.075	16.156	0.045	0.022	0.068
	4000	11.714	7.537	15.892	0.044	0.022	0.065
P4	500	12.900	9.376	16.424	0.037	0.009	0.064
	4000	14.500	11.453	17.547	0.035	0.012	0.059
O1	500	10.727	8.563	12.892	0.046	0.019	0.072
	4000	14.583	10.765	18.401	0.049	0.016	0.082
O2	500	13.800	7.835	19.765	0.043	0.016	0.071
	4000	13.818	8.932	18.704	0.049	0.022	0.075
F7	500	18.364	8.414	28.313	0.051	0.023	0.079
	4000	20.100	9.499	30.701	0.054	0.024	0.084
F8	500	12.500	9.166	15.834	0.053	0.007	0.099
	4000	15.571	8.975	22.168	0.051	0.002	0.104
T3	500	13.222	10.250	16.194	0.034	0.013	0.056
	4000	15.417	10.262	20.571	0.049	0.016	0.081
T4	500	11.727	7.727	15.727	0.045	0.016	0.074
	4000	14.167	9.073	19.261	0.041	0.014	0.067
T5	500	12.462	8.189	16.734	0.038	0.024	0.053
	4000	16.250	11.109	21.391	0.033	0.018	0.048
T6	500	10.875	7.471	14.279	0.045	0.001	0.090
	4000	12.111	9.679	14.544	0.047	0.008	0.086
Fz	500	15.182	9.754	20.610	0.046	0.025	0.068
	4000	14.083	8.912	19.255	0.053	0.024	0.083
Cz	500	12.833	9.598	16.069	0.047	0.019	0.075
	4000	14.083	11.480	16.687	0.049	0.019	0.078
Pz	500	15.000	10.407	19.593	0.039	0.017	0.061
	4000	15.917	11.927	19.906	0.036	0.016	0.057
Total	500	12.975	11.928	14.022	0.043	0.037	0.049
	4000	14.231	13.151	15.312	0.046	0.040	0.053

Anexo 9. Tabla IV.I Coordenadas de las fuentes generadoras del PEAAeMf obtenidas por el método BMA a frecuencias de 500 y 4000 Hz.

Hemisferio izquierdo	Frecuencia portadora	Frecuencia moduladora	Coordenadas de las fuentes BMA					
			x		y		z	
Topografía			Media	DE	Media	DE	Media	DE
Plano supratemporal y región supramarginal	500	40	148	.	100	.	124	.
		80	148	.	96	.	128	.
		Total	148	0	98	2.828	126	2.828
	4000	40	148	.	100	.	120	.
		80	140	.	104	.	152	.
		Total	144	5.656	102	2.828	136	22.627
	Total	40	148	0	100	0	122	2.828
		80	144	5.656	100	5.656	140	16.970
		Total	146	4	100	3.265	131	14.375
	Lóbulo temporal medio	500	40	148	.	80	.	144
80			152	.	68	.	128	.
Total			150	2.828	74	8.485	136	11.313
4000		80	140	.	80	.	152	.
		Total	140	.	80	.	152	.
Total		40	148	.	80	.	144	.
		80	146	8.4857	74	8.485	140	16.970
		Total	146.667	6.110	76	6.928	141.333	12.220
Lóbulo temporal inferior	500	40	148	.	56	.	140	.
		Total	148	.	56	.	140	.
	4000	40	148	.	56	.	136	.
		Total	148	.	56	.	136	.
	Total	40	148	0	56	0	138	2.828
		Total	148	0	56	0	138	2.828
Total	500	40	148	0	78.666	22.030	136	10.583
		80	150	2.828	82	19.798	128	0
		Total	148.8	1.788	80	18.547	132.8	8.671
	4000	40	148	0	78	31.112	128	11.313
		80	140	0	92	16.970	152	0
		Total	144	4.618	85	22	140	15.318
	Total	40	148	0	78.4	22.018	132.8	10.353
		80	145	6	87	16.124	140	13.856
		Total	146.666	4	82.222	18.985	136	11.832

DE: Desviación estándar

Anexo 10. CONTROL DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

BMA: Método de Análisis Bayesiano (*Bayesian Methods Analysis*)

CAP: Corteza auditiva primaria

DGP: Distribución de corrientes primarias

EEG: Electroencefalografía

EOA: Emisiones otoacústicas

ETB: Estímulos Tonaes Breves

Exp.: Experimento

FFT: Transformada Rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*)

IC: Intervalo de confianza

LFs: Potenciales de campo (*Lead Fields*)

LI: Límite inferior

LS: Límite superior

MEG: Magnetoencefalografía

OMS: Organización Mundial de la Salud

PD: Problema directo

PEA: Potencial Evocado Auditivo

PEAee: Potencial Evocado Auditivo de estado estable

PEAeeMf: Potencial Evocado Auditivo de estado estable a múltiples frecuencias

PEAML: Potencial Evocado Auditivo de Media Latencia

PEATC: Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral

PI: Problema inverso

REG: Respuesta evocada gamma

RMI: Resonancia Magnética de Imágenes

RMI_f: Resonancia Magnética de Imágenes funcional

RSG: Respuesta sincronizada gamma

TEC: Tomografía eléctrica cerebral

X: Valor medio

Abreviaturas de los métodos de solución del problema inverso aparecen en las

Tablas I.I y I.II (Anexos 1 y 2)