

1- INTRODUCCIÓN:

1.1- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA VÍA AUDITIVA:

- EL SONIDO Y LAS ESTACIONES DE LA VÍA AUDITIVA:

Nuestro sistema auditivo constantemente nos provee de información acerca de nuestro medio ambiente, ya sea el ruido de una fábrica, el canto de un pájaro o el sonido proveniente del llanto de un recién nacido. Estos sonidos se nos presentan en forma de presiones acústicas. El sistema auditivo humano es sensible a un amplio rango de frecuencias. Para saber como funciona nuestro sistema auditivo se requieren conocimientos en anatomía y fisiología del complejo sistema auditivo.

En el cerebro de los mamíferos, la vía auditiva es una cadena interconectada de núcleos con varios eslabones (Heimer L., 1995). Los impulsos llegan por las fibras del nervio coclear y a nivel troncoencefálico podemos distinguir tres grupos de núcleos dedicados al procesamiento de la señal sonora:

- a) Los núcleos cocleares situados en el bulbo raquídeo donde llegan las fibras del nervio coclear.
- b) El complejo olivar superior situado en la porción ventrolateral de la protuberancia.
- c) Los núcleos del lemnisco lateral, localizados en la porción lateral y rostral de la protuberancia e incluidos entre las fibras lemniscales.

A nivel del mesencéfalo, el colículo inferior constituye una estación obligatoria de relevo de la información auditiva que va a alcanzar el tálamo, así como el lugar de donde parten circuitos descendentes hacia el complejo olivar superior o los núcleos cocleares (Geniec P. et al., 1971)

La principal estructura auditiva talámica es el cuerpo geniculado medial localizado en su región posterolateral, sin olvidar el núcleo posterior del tálamo, que a nivel más rostral también procesa información auditiva. Modulando al tálamo auditivo y entre este y el córtex podemos considerar como parte de la vía auditiva a la porción posterolateral del núcleo reticular del tálamo. Por último, la información alcanza la corteza auditiva que está localizada en el lóbulo temporal superior en las áreas 41 42 de Brodmann (Geschwind N. et al., 1968).

A través de estas estaciones, la señal auditiva que portan las fibras del nervio coclear se transmite hasta la corteza auditiva en lo que constituye la vía auditiva ascendente. La vía auditiva descendente, paralela a la anterior, va a procesar y a transmitir la información que desde la corteza llegará al receptor auditivo.

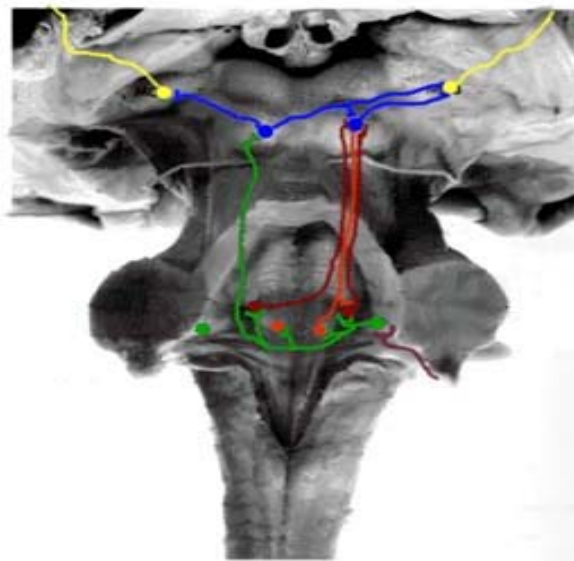


Figura 1: Estaciones del sistema auditivo a nivel del tronco encefálico.

Colores: **Violeta:** Fibras del nervio coclear. **Verde:** Núcleos cocleares y sus proyecciones. **Color ciruela:** Complejo olivar superior. **Anaranjado:** Lemnisco lateral.

Azul: Colículo inferior. **Amarillo:** Cuerpo geniculado medial.

Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>).

- EL NERVIO AUDITIVO O COCLEAR:

En el hombre, cada cóclea está innervada por unas 50.000 neuronas ganglionares o primarias. Estas neuronas son de dos tipos: I (95 % del total) y II (5 %) (Spoendlin H., 1969; Liberman MC., 1980; Liberman MC., 1982.).

Las neuronas tipo I son bipolares, de gran tamaño y su axón es mielínico. Su prolongación distal establece contacto con la base de las células ciliadas internas. Cada neurona tipo I recibe sinapsis de una célula ciliada interna mientras que cada célula ciliada interna mantiene contacto con las prolongaciones distales de unas 20 neuronas tipo I. Las neuronas tipo II son más pequeñas, su axón es amielínico e inervan a las células ciliadas externas. Cada neurona tipo II recibe sinapsis de 10 a 30 células ciliadas externas y cada célula ciliada externa mantiene contacto con las prolongaciones distales de varias neuronas tipo II. La rama auditiva o coclear del VIII par craneal está formada por los axones de las neuronas ganglionares.

La energía acústica transmitida por el oído medio alcanza la base del estribo y su oscilación hace que los fluidos de la cóclea vibren con la misma frecuencia. Esta vibración se transmite a la linfa y provoca la oscilación de la membrana basilar y posteriormente el desplazamiento de las células ciliadas. Con este movimiento los estereocilios de las células ciliadas se deforman al chocar con la membrana tectoria y se pone en marcha el mecanismo de transducción (Brownell WE., 1982). Debido a las propiedades mecánicas de la membrana basilar, ésta presenta un patrón de resonancia en el que sus porciones más anchas (basales) vibran con las frecuencias más altas y las más estrechas (apicales) con las más bajas (Von Bekesy G., 1966). Se establece así, una relación entre el lugar en la cóclea y la selectividad a las frecuencias de sonido. Este orden basado en la relación entre el lugar y la selectividad tonal recibe el nombre de cocleotopía. Las propiedades espectrales y temporales de la onda acústica que alcanza el

oído interno se van a reflejar en los patrones de descarga de las fibras del nervio auditivo (Chou CK. et al., 1976).

Cada fibra del nervio auditivo es sensible a un rango limitado de frecuencias e intensidades. Representando gráficamente las combinaciones de frecuencias e intensidades a las que responde una fibra, se observa que estas combinaciones suelen estar agrupadas y a esta zona de la gráfica se denomina área de respuesta de la fibra. El área de respuesta se corresponde con el campo receptor auditivo, es decir el rango de frecuencias e intensidades a las cuales una célula es sensible (Evans EF., 1972).

El umbral de respuesta es el nivel mínimo de intensidad de sonido requerida para provocar una respuesta en una fibra o neurona. En el umbral del sonido, el área de respuesta está limitada por una línea denominada la curva de sintonía. La frecuencia a la cual la fibra es más sensible, es decir a la que responde ante una mínima intensidad del estímulo, recibe el nombre de frecuencia característica. En ausencia de estímulo acústico, las fibras del nervio auditivo difieren en su frecuencia de descarga (número de potenciales de acción por unidad de tiempo), propiedad que está en relación con el calibre de la fibra y el patrón de inervación coclear (Liberman MC., 1982).

Las fibras que inervan el lado externo de las células ciliadas internas son de mayor diámetro y tienen una mayor actividad que las fibras que contactan en la superficie modiolar. Esta segregación espacial que presentan las terminales periféricas es mantenida en el ganglio espiral, y también dentro de ciertos límites en los núcleos cocleares. Los mecanismos de generación de la actividad espontánea no son bien conocidos; se cree que están en relación con la liberación no inducida de neurotransmisor en la base de las células ciliadas internas. Existe además una relación directa entre la mayor frecuencia de descarga espontánea de la fibra y su menor umbral de respuesta, la buena sintonización o la sincronización con ondas de forma compleja

(Evans EF., 1978).

Mediante la construcción de un histograma periestímulo que expresa el número de potenciales de acción en un intervalo de tiempo concreto en el cual tiene lugar la aplicación periódica de un estímulo, se observa un patrón de respuesta común a las fibras primarias que se caracteriza por una gran actividad al inicio del estímulo, que va decayendo posteriormente hasta la finalización del mismo, momento en el cual recupera la actividad espontánea. Este tipo de respuesta se denomina respuesta de tipo primario (Evans EF., 1973; Liberman MC., 1982).

En respuesta a tonos de hasta 4 KHz, los potenciales de acción en el tren de descarga de las fibras auditivas están en fase con la onda. Presumiblemente, la liberación del neurotransmisor por la célula ciliada está sincronizada a la fase de despolarización del potencial de receptor. Este mecanismo se produce tanto para señales periódicas complejas como para ondas simples. La probabilidad de descarga tiene una distribución temporal que sigue la amplitud instantánea de la forma de la onda del estímulo. Como consecuencia directa, los intervalos entre las espigas tienden a ser integrales múltiples de los intervalos de tiempo entre los picos en la forma de onda del estímulo, lo cual crea lo que ha sido llamado el código temporal (Evans EF., 1972). Para frecuencias por encima de 4 KHz, el intervalo entre las espigas no es el mecanismo que sirve para codificar la información ciclo por ciclo, al menos en las fibras del nervio auditivo de mamíferos (Liberman MC., 1982).

- LOS NÚCLEOS COCLEARES:

Las fibras del nervio auditivo terminan en los núcleos cocleares, situados en el ángulo pontocerebeloso. En todos los mamíferos conocidos, dentro de los núcleos cocleares son fácilmente reconocibles dos subdivisiones: Núcleo coclear dorsal o tubérculo acústico y el núcleo o ganglio ventral, constituido a su vez por una subdivisión anterior, el núcleo coclear anteroventral, y una posterior, el núcleo coclear posteroventral (Osen KK., 1969).

Tras entrar en los núcleos cocleares, los axones del nervio coclear se bifurcan de una manera ordenada; cada fibra envía una rama ascendente al núcleo coclear anteroventral y una rama descendente que cruza e inerva al núcleo coclear posteroventral y termina en el núcleo coclear dorsal (Arnesen AR. et al., 1978; Fekete DM. et al., 1984).

Así, cada subdivisión de los núcleos cocleares debe recibir la misma información procedente de la cóclea. La existencia de una misma información suministrada a tres subdivisiones de los núcleos cocleares supone un patrón de divergencia de la transmisión y el procesado de la información auditiva. Además, la cocleotopía originada en la cóclea se mantiene en el orden de las fibras del nervio auditivo y es preservada en cada una de las tres subdivisiones de los núcleos cocleares, dando lugar a la tonotopía (Evans EF. et al., 1973; Bourk TR. et al., 1981).



Figura 2: Divisiones del núcleo coclear: Núcleo coclear ventral (VCN) y núcleo coclear dorsal o tubérculo acústico (DCN).

Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>).

La tonotopía, es el equivalente en el sistema nervioso central de la cocleotopía a nivel del receptor coclear. Dentro de un núcleo, las neuronas que responden a un mismo rango de frecuencias de sonido se localizan espacialmente en un mismo plano, denominado plano de isofrecuencia.

El núcleo coclear ventral:

En el núcleo coclear ventral se han descrito 5 tipos neuronales: a) Las neuronas esféricas, b) globulares, c) estrelladas o multipolares, d) pulpo, e) células grano (Osen KK., 1969.)

- a) Las neuronas esféricas presentan un soma redondo y una o dos dendritas gruesas y poco ramificadas que terminan en un gran penacho distal; son propias del núcleo coclear anteroventral e inervan bilateralmente el complejo olivar superior (Cant NB. et al., 1979). Cada una de estas neuronas es inervada por una fibra del nervio auditivo, en forma de cáliz que rodea al soma. Este tipo de terminal establece lo que se denomina sinapsis de alta seguridad ya que hace que la descarga de esta neurona siga fielmente la descarga de la fibra que la inerva. Así, las neuronas esféricas presentan una frecuencia característica clara, su respuesta al sonido es fiel reflejo de la respuesta de las fibras primarias con una latencia corta y constante, denominándose una respuesta de tipo pseudoprimary (Rouiller EM. et al., 1984; Rhode WS. et al., 1986).
- b) Las neuronas globulares presentan una forma similar a las periféricas, pero su soma es más ovalado e igualmente inervan el complejo olivar superior. Se localizan en todo el núcleo coclear ventral, en la zona en que las fibras primarias entran en los núcleos cocleares y se bifurcan (Tolbert LP. et al., 1982). Reciben sinapsis en forma de pequeños botones procedentes de varias fibras del nervio coclear. Su patrón de respuesta, pseudoprimary con muesca es similar al de las neuronas esféricas, pero con una muesca de menor actividad tras la descarga inicial (Pfeiffer RR., 1966).

Las proyecciones de las neuronas esféricas y globulares al complejo olivar superior son excitadoras y forman parte de los circuitos de diferencias interaurales de tiempo e intensidad, esenciales en la localización del sonido.

- c) Las neuronas estrelladas forman a nivel morfológico y funcional el grupo más heterogéneo dentro del núcleo coclear ventral (Cant NB., 1981). Podemos diferenciar dos tipos de neuronas estrelladas: T y D. Las neuronas estrelladas tipo T son excitadoras e inervan a través del cuerpo trapezoide a las regiones periolivares del complejo olivar superior, los núcleos del lemnisco lateral y el colículo inferior contralateral. Presentan una frecuencia característica clara, con una curva de sintonía en la que por primera vez en la vía auditiva aparecen fenómenos de inhibición lateral a ambos lados de la frecuencia característica. La inhibición lateral consiste en la disminución de la actividad de la neurona por debajo de la actividad espontánea en el área de respuesta. Dichos fenómenos de inhibición lateral se suelen encontrar a ambos lados de la frecuencia característica y son debidos a la existencia de circuitos locales inhibitorios. El patrón de respuesta de estas neuronas se caracteriza por una actividad rítmica y regular, respuesta en dientes de sierra (Pfeiffer RR., 1966) que se mantiene todo el tiempo que dura el estímulo. Las neuronas estrelladas tipo D son glicinérgicas y a través de la estría acústica dorsal inervan los núcleos cocleares contralaterales. Su patrón de respuesta en dientes de sierra sólo aparece al inicio del estímulo.
- d) Las neuronas pulpo se localizan en el núcleo coclear posteroventral, exclusivamente en su región más posterior. Presentan un soma ovalado y las dendritas primarias emergen exclusivamente de la cara rostral del soma. Presentando una trayectoria paralela similar a los tentáculos de un pulpo en

movimiento (Kane EC., 1973). Con esta disposición las dendritas de estas neuronas cruzan todas las ramas posteriores de los aferentes primarios. Por este motivo deben recibir información de muchas fibras primarias que tienen frecuencias características diferentes. En consonancia con este hecho, las neuronas pulpo presentan una curva de sintonía ancha. Su patrón de respuesta al sonido se caracteriza por presentar una latencia muy constante, con un único potencial de acción en respuesta al estímulo al inicio del mismo, respuesta de encendido (Godfrey DA. et al., 1975). Los axones de las neuronas pulpo inervan fundamentalmente el complejo ventral del lemnisco lateral contralateral.

- e) Las células grano son las células más pequeñas de los núcleos cocleares y su morfología es similar a las células grano descritas en el cerebelo. Forman una capa que rodea la superficie libre de los núcleos cocleares y también se sitúa entre el núcleo coclear ventral y dorsal formando una banda denominada la capa de las células grano. A esta capa llegan fundamentalmente las fibras tipo II de los aferentes primarios, y los axones de estas células proyectan al núcleo coclear dorsal.

El núcleo coclear dorsal:

Las neuronas principales del núcleo coclear dorsal son las neuronas piramidales (Blackstad TW. et al., 1984). Son inervadas a través de sus dendritas basales por las ramas descendentes de las fibras del nervio coclear y a nivel del soma y dendrita apical por otras neuronas locales; sus axones inervan el colículo inferior contralateral. Son neuronas bien sintonizadas y por lo tanto tienen un área de respuesta circunscrita que muestra claros fenómenos de inhibición lateral. Su patrón de respuesta al sonido es complejo y se caracteriza por una gran actividad al inicio del estímulo, seguida de una pausa de varios milisegundos, tras la cual recupera su actividad. También puede presentar una respuesta de tipo creciente (Young ED. et al., 1976). El segundo tipo de neuronas de proyección que también alcanzan el colículo inferior contralateral son las células gigantes de las capas profundas del núcleo coclear dorsal.

Mientras que las neuronas de proyección tanto en el núcleo coclear dorsal como en el ventral son neuronas excitadoras que probablemente utilizan glutamato como neurotransmisor, las neuronas de axón corto son de naturaleza inhibitoria y son las más abundantes y variadas de los núcleos cocleares. Se clasifican en: neuronas estrelladas pequeñas de naturaleza gabaérgica, las células en rueda de carro (Wouterlood FG. et al., 1984) que proyectan a las células piramidales y colocan GABA y glicina, las células verticales, glicinérgicas y localizadas en las capas profundas del núcleo, con sus axones proyectando al núcleo coclear ventral y neuronas pequeñas. Dentro de las neuronas pequeñas se distinguen: células grano de naturaleza excitatoria y las células de Golgi que colocan GABA y glicina.

En la especie humana, a diferencia de lo que sucede con otros mamíferos como el gato, llama la atención la falta de laminación del núcleo coclear dorsal, así como el

pequeño número de células grano existentes. Esta falta de laminación ha sido puesta en relación con la práctica inmovilidad de las orejas del hombre (Moore JK., 1987).

Desde los núcleos cocleares la información auditiva viaja por tres tractos fibrosos: la estría acústica dorsal, la estría acústica intermedia y la estría acústica ventral o cuerpo trapezoide. La estría acústica dorsal contiene los axones de las neuronas del núcleo coclear dorsal que inervan al colículo inferior contralateral y los axones de las neuronas estrelladas tipo D que inervan a los núcleos cocleares contralaterales. La estría acústica intermedia lleva los axones de las neuronas pulpo del núcleo coclear posteroventral y sus axones inervan fundamentalmente el complejo ventral del lemnisco lateral contralateral. El cuerpo trapezoide o estría acústica ventral está formado por los axones de las neuronas del núcleo coclear ventral que inervan el complejo olivar superior de ambos lados que es el primer lugar de la vía auditiva para la convergencia biaural, los núcleos del lemnisco lateral y el colículo inferior contralateral (Adams JC., 1976; Adams JC., 1983). La información única que transportan las fibras del nervio auditivo hasta los núcleos cocleares se transforma en la segunda neurona de la vía, de tal forma que las proyecciones desde los distintos tipos neuronales de los núcleos cocleares siguen un patrón divergente de procesado de la información auditiva y el flujo aferente de información sale de los núcleos cocleares segregado dentro de canales específicos (Friauf E. et al., 1988).

- EL COMPLEJO OLIVAR SUPERIOR:

Comprende un conjunto de núcleos muy agrupados en la porción ventrolateral del puente de Varolio. Existen tres núcleos principales bien definidos en todos los mamíferos, denominados oliva superior lateral, oliva superior medial y núcleo medial del cuerpo trapezoide. Rodeando a estas tres formaciones existen un número de agregados celulares más pequeños y peor definidos que han recibido diversos nombres dependiendo de la especie estudiada y de los diversos autores. Algunos estudios comparativos en mamíferos han demostrado diferencias marcadas en el tamaño relativo de los núcleos principales, pudiendo distinguirse tres grandes grupos de mamíferos (Schwartz IR., 1992). Un primer grupo que incluye al ratón, erizo, delfín y algunas especies de murciélagos poseen una oliva superior lateral y un núcleo medial del cuerpo trapezoide relativamente grandes, y la oliva superior medial es pequeña. Un segundo grupo constituido por la mayoría de los primates y el hombre, en los que la oliva superior medial está bien desarrollada mientras que los otros dos núcleos son de menor tamaño, y el tercer grupo de mamíferos que incluye al gato, perro chinchilla y cobaya, en el cual los tres núcleos están bien desarrollados. El tamaño relativo de los tres núcleos principales está en relación con el rango audible al que es sensible cada especie. En humanos, la oliva superior medial está bien desarrollada mientras que los otros dos núcleos son de menor tamaño, lo que corresponde con un rango de frecuencias limitado en los agudos.

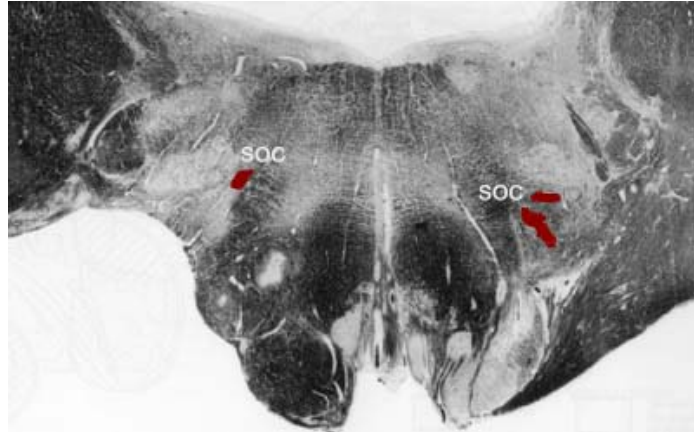


Figura 3: Complejo olivar superior (SOC): Localizado a nivel protuberancial.

Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>)

La oliva superior lateral:

La oliva superior lateral aparece como una placa celular con forma de “S”, con un brazo medial y otro lateral. En este núcleo se describen dos tipos neuronales: las células principales y las células marginales.

Las neuronas de la oliva superior lateral, al igual que las de la oliva superior medial, son neuronas binaurales, es decir, reciben información auditiva procedente de ambos oídos. Las neuronas de la oliva superior lateral presentan una respuesta excitadora con aumento de la actividad cuando se estimula el oído ipsilateral y una respuesta inhibitoria con disminución de la actividad cuando se estimula el oído contralateral (Boudreau JC. et al., 1968). Estas neuronas están bien sintonizadas y presentan respuestas concretas a diferencias interaurales de intensidad, diferencias que son la clave para la localización de sonidos de alta frecuencia. Al igual que ocurre con los núcleos cocleares, los núcleos principales del complejo olivar

superior están organizados espacialmente, con neuronas de similar frecuencia característica localizadas espacialmente en el mismo plano. En la oliva superior lateral las neuronas que responden a altas frecuencias se localizan en el brazo medial y las que lo hacen a bajas frecuencias en el brazo lateral (Covey E. et al., 1991).

La oliva superior medial:

La oliva superior medial tiene forma de semiluna en secciones transversales y está organizada en series de láminas fibrocelulares de orientación horizontal. Este núcleo recibe por el cuerpo trapezoide proyecciones bilaterales desde las células esféricas del núcleo coclear anteroventral. Las neuronas binaurales de la oliva superior medial responden ante diferencias interaurales de tiempo de estimulación, diferencias que son la clave para la localización de sonidos de baja frecuencia. Las neuronas de la oliva superior medial envían sus axones por el lemnisco lateral ipsilateral hacia el núcleo dorsal del lemnisco lateral y el colículo inferior del mismo lado (Henkel CK. 1997).

El núcleo medial del cuerpo trapezoide:

Existe un solo grupo de tipo celular común a los mamíferos que son las neuronas principales. Éstas son excitadas por un estímulo aplicado al oído contralateral, están bien sintonizadas y su patrón de respuesta es pseudoprimario (Helfert RH. et al., 1986). Las células del núcleo medial del cuerpo trapezoide presentan una organización de altas a bajas frecuencias en planos verticales orientados en sentido medial a lateral. El destino de los axones de las neuronas del núcleo medial del cuerpo trapezoide es fundamentalmente la oliva superior lateral y medial, los grupos periolivares, el complejo ventral del lemnisco lateral y quizás el colículo inferior ipsilateral (Spangler K. et al., 1985).

Los grupos periolivares:

Los grupos periolivares que rodean a estos núcleos principales no aparecen como núcleos individuales en la especie humana. Sin embargo, en la rata los núcleos ventral y lateral del cuerpo trapezoide, así como el núcleo paraolivar superior, constituyen entidades individuales.

- LOS NÚCLEOS DEL LEMNISCO LATERAL:

Los núcleos del lemnisco lateral están constituidos por islotes de neuronas intercalados entre las fibras del lemnisco lateral. Este tracto fibrilar que se extiende en la cara lateral del tronco del encéfalo desde el complejo olivar superior hasta el colículo inferior, agrupa todas las fibras que conectan los núcleos cocleares y el complejo olivar superior con la vía auditiva alta. Clásicamente se distinguen por su posición dos subdivisiones: el complejo ventral y el núcleo dorsal.

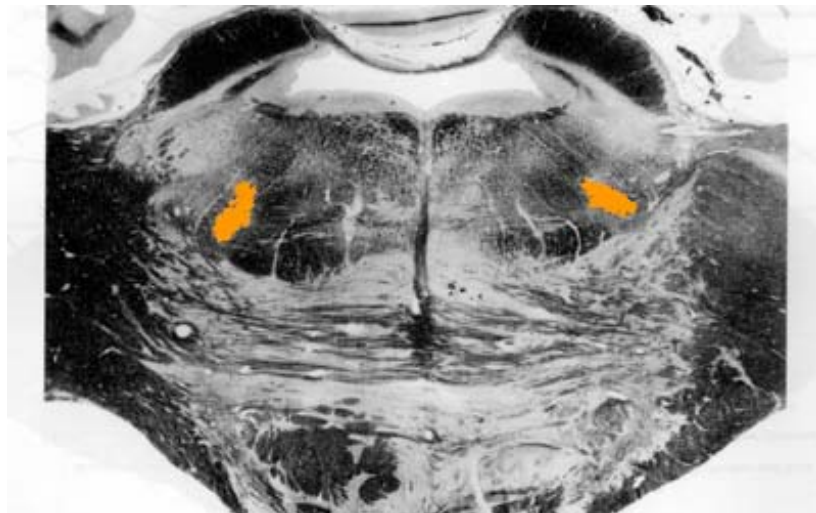


Figura 4: Lemnisco lateral: Localizado desde la protuberancia caudal al mesencéfalo.

Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>)

El complejo ventral del lemnisco lateral

Se sitúa rostral y medial al complejo olivar superior. En la rata ese complejo presenta dos poblaciones neuronales: neuronas que colocalizan GABA y glicina, y neuronas que no contienen ninguno de estos dos aminoácidos. La localización de estas dos poblaciones neuronales difiere presentando un gradiente dorsoventral, con neuronas inhibitorias en la porción más ventral y neuronas excitatorias en la porción más dorsal del núcleo.

Las aferencias al núcleo ventral proceden fundamentalmente de las neuronas pulpo y neuronas estrelladas de los núcleos contralaterales. Los terminales de las neuronas pulpo son similares a los cálices de Held del núcleo medial del cuerpo trapezoide. También recibe aferencias glicinérgicas desde el núcleo medial del cuerpo trapezoide ipsilateral (Schofield BR. et al., 1997). La mayoría de las neuronas del complejo ventral del lemnisco lateral envían sus axones al colículo inferior del mismo lado, con un pequeño porcentaje que inervan al cuerpo geniculado medial y al colículo superior (Glendenning KK. et al., 1981; Whitley JM. et al., 1984).

En el murciélago *Eptesicus fuscus* se han registrado las neuronas de este núcleo bajo estimulación acústica. Un número importante de sus neuronas son monoaurales, y presentan respuestas al inicio del estímulo con una latencia constante, fiel reflejo de su proyección desde las neuronas pulpo y de las sinapsis de alta seguridad de los terminales caliciformes (Covey E. et al., 1986). Se cree que este núcleo está implicado en detectar el momento en el que un determinado sonido se produce.

En la rata y en el gato se ha demostrado en el laboratorio una organización tonotópica y laminar del complejo ventral del lemnisco lateral (Malmierca MS. et

al., 1998). En la rata, las neuronas situadas en la periferia del núcleo proyectan a la porción dorsolateral del colículo inferior (bajas frecuencias), mientras que las situadas en el centro del núcleo lo hacen a la porción ventromedial (altas frecuencias).

El núcleo dorsal del lemnisco lateral

El núcleo dorsal del lemnisco lateral es innervado fundamentalmente por las células binaurales del complejo olivar superior. Proyecta tanto al colículo inferior del mismo lado como al núcleo dorsal y al colículo inferior contralateral, a través de la comisura de Probst, tracto fibroso localizado debajo del tercer ventrículo. Sus neuronas se caracterizan por su naturaleza gabaérgica y por presentar dominios dendríticos perpendiculares a las fibras lemniscales (Iwahori N., 1986). Las neuronas del núcleo dorsal son binaurales y sensibles a diferencias interaurales de tiempo o intensidad (Covey E., 1993). Este núcleo está formado por láminas fibrocelulares que se organizan de forma concéntrica. La principal función de sus neuronas es ayudar a una mejor sintonización de las neuronas del colículo inferior a las que inervan de forma tonotópica y, por tanto, restringen sus áreas de respuesta o campos receptivos.

- EL COLÍCULO INFERIOR O TUBÉRCULO CUADRIGÉMINO POSTERIOR:

El colículo inferior o tubérculo cuadrigémino posterior se localiza en la porción dorsal del mesencéfalo y en él terminan los axones del lemnisco lateral. Está constituido por un núcleo central y unas regiones pericentrales o cortezas. Mientras que el núcleo central, al igual que otras estaciones de la vía auditiva vistas anteriormente, está tonotópicamente organizado, las cortezas dorsal y externa del colículo inferior no presentan una tonotopía precisa (Martin RL. et al., 1988). A pesar de ello, tanto en la rata como en el gato, en laboratorio se ha demostrado que las láminas fibrocelulares afectan a la totalidad del núcleo (Malmierca MS. et al., 1993). A partir del colículo inferior y a través del brazo conjuntival del colículo inferior, un tracto fibroso situado rostral y lateral al colículo, la información auditiva ascendente es transmitida al cuerpo geniculado medial del tálamo y al núcleo posterior talámico (Oliver DL., 1984).

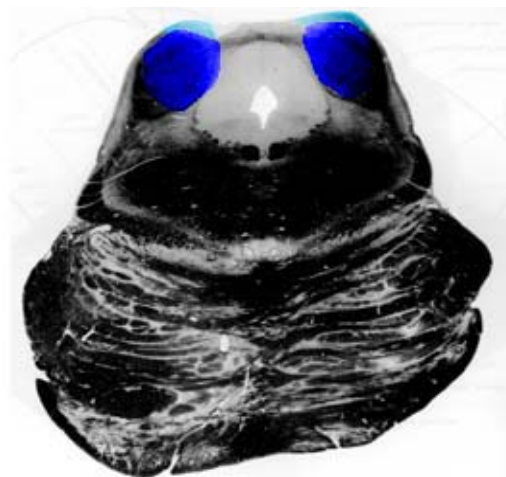


Figura 5: Colículo inferior: Localizado a nivel dorsal del mesencéfalo

Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>)

El núcleo central del colículo inferior:

El núcleo central es el punto de relevo obligatorio de los axones que ascienden por el lemnisco lateral y que transportan la información auditiva procedente de estaciones más bajas de la vía (Vater M. et al., 1995). Recibe también proyecciones auditivas contralaterales tanto del núcleo dorsal del lemnisco lateral a través de la comisura de Probst como del colículo inferior contralateral a través de la comisura intercolicular y proyecciones descendentes ipsilaterales desde la corteza cerebral auditiva. En todas las especies estudiadas, incluido el hombre, posee una estructura laminada característica siendo el tipo neuronal fundamental las neuronas planas discoidales con sus campos dendríticos aplanados y orientados paralelos unos a otros (Malmierca MS. et al., 1993; Oliver DL. et al., 1991). Los axones aferentes y eferentes se disponen paralelos a los campos dendríticos planos constituyendo láminas fibrocelulares. Las dendritas de cada neurona permanecen restringidas a una única lámina. Dentro de una lámina, las neuronas discoidales poseen frecuencias características similares, por lo que cada lámina fibrocelular se correspondería con un plano de isofrecuencia, constituyendo la base de la organización tonotópica de este núcleo (Schreiner CE. et al., 1997). Las láminas dorsolaterales procesan sonidos de frecuencias bajas mientras que las láminas ventromediales procesan sonidos de frecuencias más altas.

Las curvas de sintonía son, en general, más estrechas que en niveles más bajos de la vía auditiva, siendo un hecho que el fenómeno de la inhibición lateral es tanto más acusado cuanto más alto sea el nivel de la vía estudiada (Webster WR. et al., 1984).

La inervación inhibitoria sobre el núcleo central es la responsable de la disminución de los campos receptivos de sus neuronas. Esto se comprueba después de la infusión local de antagonistas de los neurotransmisores GABA y/o glicina que produce un

ensanchamiento de las curvas de sintonía de las neuronas coliculares. Dichas neuronas reciben inervación glicinérgica desde la oliva superior lateral ipsilateral y desde el complejo ventral del lemnisco lateral. La inervación gabaérgica procede fundamentalmente del núcleo dorsal del lemnisco lateral de ambos lados, del propio núcleo central debido a que muchas de sus neuronas son gabaérgicas y sus axones forman densos plexos locales, y de regiones periolivares. En cada lámina las neuronas presentan frecuencias características similares. Las curvas de sintonía de las neuronas son más o menos estrechas dependiendo de la situación de las neuronas, con las curvas de sintonía más estrechas en las neuronas localizadas en la región central de cada lámina y curvas de sintonía más anchas en la periferia, con una disposición concéntrica. El umbral de respuesta de las neuronas también parece seguir un patrón concéntrico similar al de las curvas de sintonía, al menos en el ratón. La proyección de la oliva superior medial hasta el núcleo central del colículo inferior es ipsilateral y se originan desde neuronas que en general procesan bajas frecuencias. Por el contrario, la proyección de la oliva superior lateral es bilateral y se origina desde neuronas que en general procesan frecuencias más altas. Como consecuencia de estas dos proyecciones, se establece una correlación entre frecuencia característica y propiedades binaurales de respuesta. Las neuronas que responden a diferencias interaurales de tiempo e intensidad se encuentran segregadas: las neuronas que responden a diferencias interaurales de tiempo se sitúan en las láminas dorsolaterales (procesan sonidos de frecuencias bajas) y el código de las diferencias de tiempo interaural se representa en un eje perpendicular al tonotópico. Las neuronas que responden a diferencias interaurales de intensidad se localizan en las láminas ventromediales (procesan sonidos de frecuencias altas).

Los tipos de respuesta al sonido obtenidos mediante la construcción de histogramas periéstímulo son variados, incluyendo la mayoría de los tipos de respuesta que aparecen ya en los núcleos cocleares y otros mucho más complejos (Rees A. et al., 1997). Los tipos de respuesta encontrados pueden ser reflejo fiel de las aferencias que reciben las neuronas o ser generados de novo de este núcleo.

Las cortezas dorsal y externa del colículo inferior

Las cortezas dorsal y externa del colículo inferior se organizan en capas y cubren dorsal, lateral, rostral y caudalmente al núcleo central. La corteza dorsal cubre la porción caudal y dorsomedial del núcleo central. En secciones teñidas con el método de Golgi, es posible dividir la corteza dorsal del gato en cuatro capas. La capa I contiene pocas células con el árbol dendrítico plano y paralelo a la superficie del colículo inferior. La capa II contiene muchas células estrelladas de pequeño y mediano tamaño. La capa III está definida por el fascículo de fibras dorsolaterales que entran o salen del brazo conjuntival del colículo inferior y en la capa IV o profunda se encuentran grandes células estrelladas. La corteza dorsal recibe aferencias sobre todo desde la corteza cerebral estableciéndose una relación directa entre el tamaño de la corteza dorsal y el tamaño de la corteza cerebral auditiva (Morest DK. et al., 1984). Los campos terminales procedentes de la corteza auditiva forman un patrón en láminas que se continúan con las del núcleo central. Las neuronas de la corteza dorsal proyectan fundamentalmente a la división dorsal del cuerpo geniculado medial del tálamo. La corteza externa cubre lateral, ventral y rostralmente al núcleo central. Al menos en la parte lateral se distinguen tres capas. La capa I se continúa con la capa I de la corteza dorsal. La capa II está constituida por neuronas de pequeño y mediano tamaño agrupadas en parches y la capa III que contiene células grandes multipolares, es la mayor de las capas y se continúa con la

porción rostral de la corteza externa (Oliver DL. et al., 1984). Recibe también aferencias desde la corteza cerebral, pero predominan las aferencias no auditivas como desde el núcleo cuneado, núcleo del trigémino, la sustancia gris periacueductal, el núcleo paraventricular o el globo pálido. Sus neuronas se caracterizan por ser polimodales, respondiendo no sólo a estímulos auditivos sino también a estímulos táctiles o visuales, y sus axones alcanzan las divisiones dorsal y medial del cuerpo geniculado medial del tálamo.

- EL CUERPO GENICULADO MEDIAL Y EL NÚCLEO POSTERIOR TALÁMICO:

En la especie humana, el cuerpo geniculado medial del tálamo está limitado dorsalmente por el núcleo pulvinar, lateralmente por el cuerpo geniculado lateral y ventralmente por el pedúnculo cerebral. Es una masa de forma ovoidal que mide 5-6 mm de anchura y 6 mm de altura. En mamíferos, clásicamente se han descrito tres subdivisiones: ventral, medial y dorsal interconectadas respectivamente con el núcleo central y las cortezas dorsal y externa del colículo inferior (Rouiller EM. et al., 1985). Los axones ascendentes del cuerpo geniculado medial alcanzan la corteza cerebral a través de las radiaciones acústicas que viajan en la cápsula interna. La organización del cuerpo geniculado medial en humanos es muy similar a la descrita en el gato, siendo la diferencia más notable la gran extensión del neuropilo entre los somas celulares, característico del cuerpo geniculado medial humano, así como la menor extensión de la división ventral y la mayor extensión de la dorsal (Winer JA., 1984).

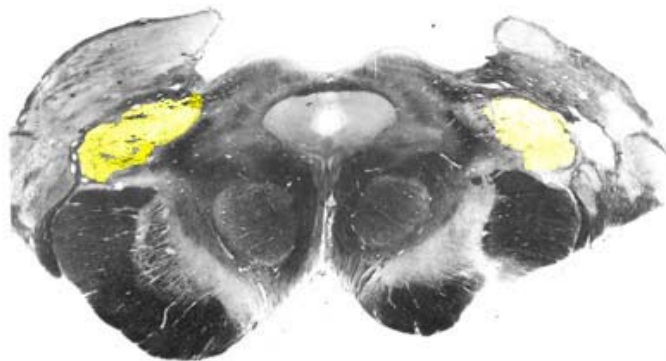


Figura 6: Cuerpo geniculado medial talámico, formado por tres subdivisiones: ventral, medial y dorsal. Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>)

La división ventral y el núcleo posterior talámico

La división ventral del cuerpo geniculado medial está constituida por neuronas principales de proyección e interneuronas. Las neuronas principales son bipenachadas y se disponen en láminas tonotópicamente organizadas. Estas neuronas podrían utilizar el neurotransmisor excitador glutamato y proyectan a la capa IV del córtex auditivo primario. Las interneuronas son células gabaérgicas estrelladas de pequeño tamaño. Esta división se caracteriza por polisinapsis tipo glómulo o nido sináptico, donde confluyen los axones ascendentes del núcleo central del colículo inferior terminando sobre las dendritas de las neuronas principales y de las interneuronas. Al igual que en el núcleo central del colículo inferior y núcleos auditivos troncoencefálicos, la unidad morfofuncional de la división ventral es la lámina fibrocelular, donde se orientan en paralelo el soma y las dendritas de las neuronas principales con los axones procedentes tanto del colículo inferior como de la capa VI del córtex auditivo primario. Las láminas fibrocelulares presentan una orientación de dorsolateral a ventromedial. Las propiedades electrofisiológicas de las neuronas de la división ventral recuerdan en complejidad a las que encontramos en el núcleo central del colículo inferior: frecuencias características claras, y áreas de respuesta estrechas (Calford MB., 1983; Rouiller E. et al., 1983). Aparecen con mayor frecuencia neuronas selectivas también a la intensidad presentando campos receptivos cerrados. Se habla de campos receptivos cerrados cuando los fenómenos de inhibición lateral consiguen cerrar el área de respuesta en torno a la frecuencia característica. La neurona no es sólo sensible a una frecuencia concreta de sonido sino también a una intensidad concreta de sonido. Por tanto, dicha neurona presenta una respuesta no-monotónica, es decir su frecuencia de descarga no es mayor a mayor intensidad de sonido, sino en un rango

concreto de intensidades. El número de neuronas no-monotónicas y que presentan campos receptivos cerrados va siendo mayor según ascendemos en la vía auditiva. La mayoría de las neuronas son binaurales siendo sensibles a diferencias interaurales de tiempo o intensidad.

Rostral y medial a esta división ventral y ya fuera del cuerpo geniculado medial se encuentra el núcleo posterior del tálamo, cuya parte lateral, al menos en el gato es auditiva (Imig T.J. et al., 1985). Tanto la morfología como las propiedades de respuesta de las neuronas, la existencia de las láminas y el patrón de conexiones son muy similares a la división ventral del cuerpo geniculado medial y, por tanto, podría ser considerado dentro del tálamo auditivo tonotópico.

Las divisiones dorsal y medial

La división dorsal del cuerpo geniculado medial no presenta una estructura laminar (Winer J.A. et al., 1983). Recibe aferencias desde la corteza externa del colículo inferior y envía sus axones a la capa IV del córtex auditivo secundario. Sus neuronas se caracterizan por no presentar frecuencias características claras, las curvas de sintonía son muy anchas y muchas de estas neuronas son polimodales, es decir responden a más de una modalidad sensorial, por ejemplo estímulos auditivos y estímulos táctiles.

La división medial del cuerpo geniculado medial se caracteriza por la presencia de pocas neuronas cuyos campos dendríticos son hemisféricos. Estas neuronas responden mal a la estimulación con tonos puros y, sin embargo suelen responder óptimamente ante sonidos de importancia biológica para el animal como las llamadas de las crías. Esta división recibe aferencias desde la cortezas dorsal y externa del colículo inferior, así como desde la corteza cerebral y sus axones

proyectan de forma difusa a todas las áreas corticales auditivas, pero terminando no en la capa IV sino en la capa I (Calford MB. et al., 1983).

- EL NÚCLEO RETICULAR DEL TÁLAMO:

Este núcleo situado entre el tálamo y la corteza cerebral actúa de auténtica *interface* entre el mundo sensorial, representado por los centros sensoriales talámicos y la corteza cerebral. Por su porción pósterolateral pasan los axones que interconectan el tálamo y el córtex auditivo (Shosaku A. et al., 1983) y tanto unos como otros envían colaterales que terminan sobre las neuronas de este núcleo. Estas neuronas que expresan GABA, proyectan a su vez sobre las neuronas de la división ventral del cuerpo geniculado medial del tálamo, tanto sobre las dendritas de las neuronas principales como de las interneuronas. Así la información sensorial que ha de llegar a la corteza está ya modulada por este circuito inhibitorio reticular (Simm GM. et al., 1990).

-LA CORTEZA CEREBRAL:

Anatomía y desarrollo:

La corteza cerebral rodea los hemisferios cerebrales de manera similar a la corteza de un árbol. En los humanos, la corteza se halla muy plegada; estos pliegues, que consisten en surcos (pequeñas muescas), cisuras (también llamadas fisuras; grandes surcos) y circunvoluciones (protuberancias localizadas entre dos surcos o cisuras adyacentes), aumentan de manera considerable su superficie. Así, dos tercios de la corteza se hallan ocultos en los surcos; por ello, la presencia de circunvoluciones y surcos triplica el área de la corteza cerebral. Su superficie total es de aproximadamente 2.360 cm^2 y su grosor de unos 3 mm, aproximadamente. El córtex cerebral consiste en gran parte en células gliales y en los cuerpos celulares de las neuronas, dendritas y axones de interconexión. Debido al predominio de cuerpos celulares, responsables del color marrón grisáceo de la corteza, ésta se denomina también sustancia gris. Bajo la corteza cerebral hay millones de axones que conectan las neuronas corticales con las localizadas en otras áreas del encéfalo. La gran concentración de mielina da a este otro tejido una apariencia de color blanco opaco; de ahí que se denomine sustancia blanca (Heimer L., 1995).

La corteza es más gruesa en la cima de las circunvoluciones y más delgada en el fondo de las cisuras, y se estima que contiene 14 mil millones de neuronas. La corteza cerebral se desarrolla a partir de porciones de la vesícula telencefálica. Las células que se originan en la zona germinal que circunda a la luz migran en dirección periférica para formar el manto cortical. A partir del sexto mes de vida fetal, las neuronas corticales comienzan a formar seis capas horizontales. Las células formadas de manera simultánea migran a la misma capa cortical; las que migran más tarde pasan por las capas profundas para formar láminas más superficiales. La

organización en seis capas es característica de todo el neopalio, que se denomina neocorteza , isocorteza o corteza homogénica. El paleopalio (corteza olfatoria) y el arquipalio (formación de hipocampo y circunvolución dentada) tienen tres capas básicas y en conjunto constituyen la allocorteza o corteza heterogénica (Diamond MC. et al., 1985).

Células y fibras corticales

Aunque el córtex cerebral contiene un enorme número de células, la cantidad de tipos celulares es sorprendentemente pequeña. Los principales tipos de células de la corteza cerebral se clasifican como piramidales, estrelladas y fusiformes (Ecónomo CF., 1929).

Las células piramidales tienen la forma que las designa, con una dendrita apical que se extiende hacia arriba a la superficie pial y numerosas dendritas basales que se proyectan horizontalmente desde el cuerpo celular. El axón sale de la base de la célula e ingresa a la sustancia blanca. Las células piramidales varían en altura entre 10 a 50 μm ; las células piramidales gigantes, que se hallan en la circunvolución precentral, superan los 100 μm de altura.

Las células estrelladas o granulares tienen forma poligonal, escaso citoplasma y un tamaño de 4 a 8 μm . Estas células poseen numerosas dendritas y un corto axón. Las células estrelladas son mayores en número en la capa IV.

Las células fusiformes se encuentran principalmente en las capas corticales más profundas, con su eje más largo vertical a la superficie. Numerosas dendritas se originan en los polos de estas células; el axón se origina en la parte inferior del cuerpo celular e ingresa a la sustancia blanca.

Otros tipos celulares que se encuentran en la corteza son las células horizontales de Cajal y las células con axones ascendentes, denominadas células de Martinotti. Las células horizontales fusiformes pequeñas se hallan en la capa cortical más superficial. Los axones de las células de Martinotti se extienden hacia la superficie. Las fibras de la corteza cerebral están dispuestas de manera radial y tangencial. Los haces de fibras dispuestos radialmente corren en forma vertical desde la sustancia medular hacia la superficie cortical. Comprenden los axones de las células piramidales, fusiformes y estrelladas, que salen de la corteza como fibras de proyección o de asociación, y las fibras aferentes, de proyección y asociación, que entran y terminan en la corteza. Las fibras tangenciales corren paralelas a la superficie cortical. Estos haces de fibras están compuestos por las ramas terminales de fibras aferentes de proyección y asociación, axones de células horizontales y granulares, y las ramas colaterales de las células piramidales y fusiformes. Las fibras horizontales representan en gran parte porciones terminales de fibras radiales. Las fibras tangenciales no están distribuidas de manera regular en toda la corteza, sino que se concentran en profundidades variables en bandas horizontales. Las dos bandas más prominentes son las bandas de Baillarger, que forman delgadas franjas en los cortes en fresco de la corteza (Carpenter M., 1991)

Capas corticales:

En los cortes coloreados con el método de Nissl, los cuerpos celulares están dispuestos en capas horizontales superpuestas. Las capas se distinguen por los tipos, densidad y disposición de sus células. La laminación que se observa en los cortes coloreados para la mielina, está determinada principalmente por la disposición de las fibras horizontales o tangenciales, que varía en las diferentes capas. El neopallio (neocorteza o isocorteza), que forma el 90 % de la superficie hemisférica, tiene seis capas fundamentales. (Brugge JF. et al., 1985)

En la neocorteza, desde la superficie pial hacia la sustancia blanca subyacente, se distinguen las siguientes capas:

- I. La capa molecular, que contiene células con axones horizontales y células de Golgi tipo II.
- II. La capa granular externa, formada por células granulares densamente agrupadas.
- III. La capa piramidal externa, compuesta por dos subcapas de neuronas piramidales.
- IV. La capa granular interna, compuesta por células estrelladas densamente agrupadas, muchas de las cuales tienen axones cortos que se ramifican dentro de la capa. Algunas células estrelladas de mayor tamaño proyectan axones hacia capas más profundas.
- V. La capa piramidal interna, que consta principalmente de neuronas piramidales de tamaño mediano y grande. Las dendritas apicales de las células piramidales grandes ascienden hasta la capa molecular. Los axones de las células piramidales salen de la corteza mayormente como fibras de proyección.

- VI. La capa multiforme, que contiene de manera predominante células fusiformes cuyos largos axones son perpendiculares a la superficie cortical. Los axones de estas células entran a la sustancia blanca principalmente como fibras de proyección.

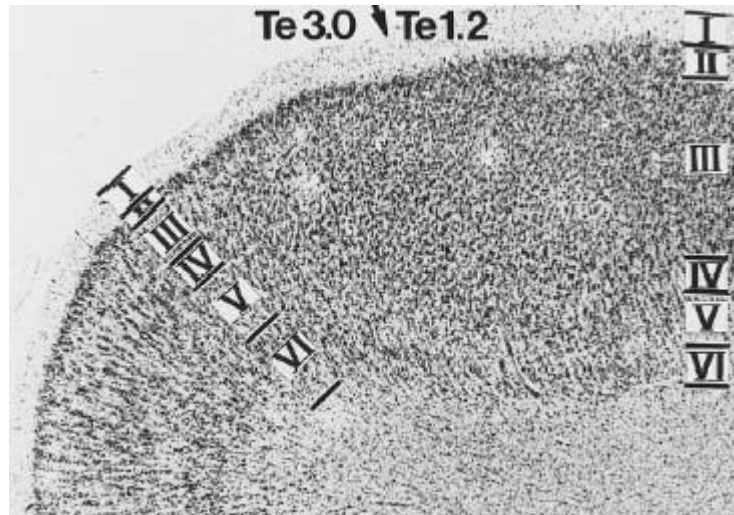


Figura 7: Capas corticales vista por microscopio electrónico. Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>).

Aparte de la laminación celular horizontal, la corteza también presenta una disposición vertical o radial de las células, que le otorga la apariencia de delgadas columnas celulares verticales que atraviesan todo su espesor. Estas columnas verticales están bastante definidas en los lóbulos parietal, occipital y temporal, pero están prácticamente ausentes en el lóbulo frontal. La disposición columnar de las células de la corteza cerebral está determinada principalmente por la forma de terminación de las aferencias córticocorticales (Jones EG., 1981).

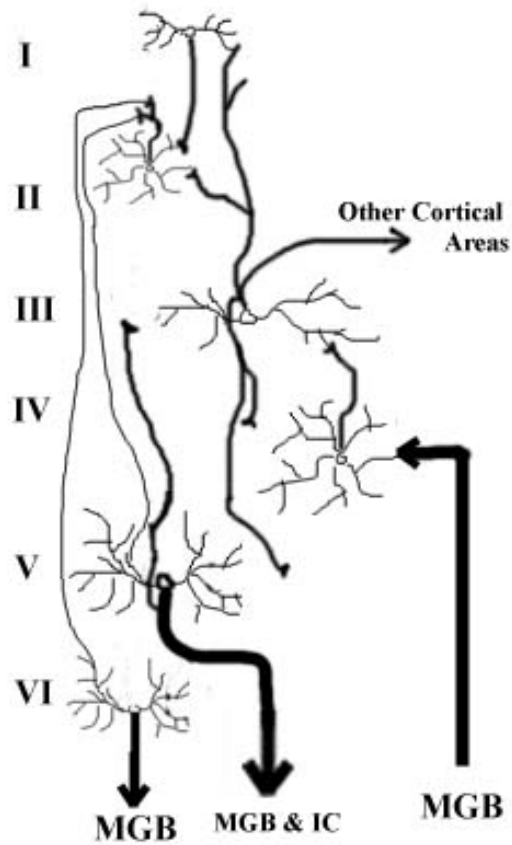


Figura 8: Capas a nivel de la corteza auditiva y sus múltiples proyecciones, entre las diferentes capas y con otras estructuras. (MGB: Cuerpo geniculado medial, IC: Colículo inferior). Imagen tomada de Internet (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>)

Citoquímica de la corteza cerebral

El glutamato y el aspartato son los neurotransmisores excitadores más difundidos del SNC, siendo ambos los principales neurotransmisores de la mayor parte de las neuronas corticales de proyección, que forman vías corticoespinales, corticoestriadas, corticotalámicas y corticoprotuberanciales (Hendrickson AE. et al., 1981).

El ácido γ -aminobutírico (GABA), ampliamente aceptado como el neurotransmisor inhibitor más importante del sistema nervioso central, desempeña un papel de particular importancia en la función cortical. Las neuronas gabaérgicas son neuronas corticales intrínsecas no piramidales cuyas dendritas forman arborizaciones verticales y horizontales. La característica singular de las neuronas corticales gabaérgicas es la de sus extensos contactos sinápticos con las superficies receptoras de las neuronas piramidales. Estas neuronas intrínsecas están organizadas para inhibir las neuronas piramidales eferentes en forma independiente del origen de la excitación. Los sitios corticales identificados como focos de activación epileptiforme crónica muestran una significativa disminución de GABA en las células y terminaciones. Se considera que los barbitúricos y las drogas anticonvulsivantes potencian la inhibición gabaérgica.

Los péptidos identificados principalmente en la corteza cerebral comprenden la colecistoquinina, polipéptido intestinal vasoactivo y neuropéptido Y. Estos péptidos se encuentran en las capas superficiales próximos a los capilares; controlan el metabolismo local y el flujo sanguíneo. El polipéptido intestinal vasoactivo es un potente vasodilatador y el neuropéptido Y es un vasoconstrictor (Emson PC. et al., 1984). Si bien en la corteza no se encuentran presentes células colinérgicas, adrenérgicas ni serotoninérgicas, las fibras y las terminaciones contienen esos

neurotransmisores. Las neuronas que proyectan estas fibras hacia la corteza a través de vías extratalámicas se encuentran en el prosencéfalo basal y en el tronco del encéfalo. Las neuronas colinérgicas de la sustancia innominada se proyectan de manera directa hacia amplias áreas neocorticales. Las fibras noradrenérgicas de la corteza cerebral se originan en el locus ceruleus. Las fibras y terminaciones serotoninérgicas de la corteza se originan en los núcleos medio y dorsal del rafe. Mientras que la corteza cerebral no contiene neuronas dopaminérgicas, recibe una rica inervación de fibras con dopamina distribuidas con preferencia en la corteza frontal y temporal. La distribución laminar de las fibras dopaminérgicas sugiere que este neurotransmisor modula las actividades de las proyecciones córticocorticales, córticoestriadas y córticobulbares (Krnjevic K., 1984).

ÁREAS CORTICALES:

La corteza cerebral no tiene una estructura uniforme. Se ha trazado un mapa y se ha dividido en un número de áreas que difieren entre sí en el espesor total, el espesor y la densidad de capas individuales y en la disposición y el número de las células y fibras. Las variaciones estructurales son tan extremas en algunas áreas, que el patrón básico de seis capas prácticamente desaparece. Estas áreas se denominan heterotípicas, término antónimo de homotípico, que alude a la corteza en la que se distinguen con claridad las seis capas.

Se han utilizado las diferencias en las disposiciones y tipos de las células, así como los patrones de las fibras mielínicas, para la confección de varios mapas citológicos corticales, fundamentalmente similares. El mapa de Brodmann de la corteza cerebral ha sido utilizado ampliamente como referencia (Brodmann K., 1909)

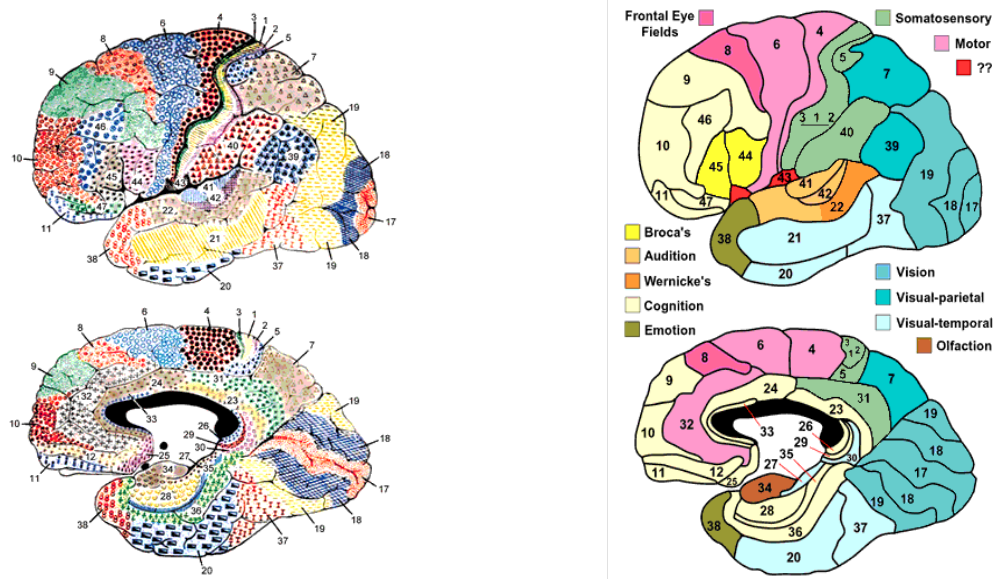


Figura 9: Áreas de Brodmann. El área auditiva primaria corresponde al área 41 y 42.

Imagen tomada de Internet:

(<http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>)

ÁREAS SENSORIALES DE LA CORTEZA CEREBRAL:

Las regiones corticales localizadas a las cuales se proyectan impulsos relacionados con modalidades sensoriales específicas constituyen las áreas sensoriales primarias. Aun cuando algunos aspectos de la sensación probablemente ingresen a la conciencia a niveles talámicos, las áreas sensoriales primarias están relacionadas en especial con la integración de la experiencia sensorial y con las cualidades discriminativas de la sensación. Con la excepción del olfato, los impulsos vinculados con todas las formas sensitivas llegan a áreas localizadas de la corteza cerebral a través de sistemas de proyección tálamo-corticales. Las áreas sensoriales primarias establecidas en la corteza cerebral son

- a) El área somatestésica o somatosensorial primaria, una franja vertical de corteza inmediatamente caudal al surco central y que recibe información de los sentidos somáticos, constituida por la circunvolución postcentral y su extensión medial en el lobulillo paracentral (áreas 3, 1 y 2).
- b) El área visual o estriada, localizada a lo largo de los labios, borde superior e inferior de la cisura calcarina (área 17).
- c) El área auditiva, localizada a nivel del lóbulo temporal en las circunvoluciones transversas de Heschl (áreas 41 y 42).
- d) El área gustativa se halla situada en la parte más ventral (opercular) de la circunvolución postcentral (área 43).
- e) El área olfatoria primaria, que está formada por la allocorteza de las regiones piriforme y periamigdalina, no tiene números asignados en la parcelación de Brodmann (Carpenter M., 1991).

CORTEZA CEREBRAL AUDITIVA:

Dentro de la corteza cerebral auditiva podemos distinguir una o más áreas primarias rodeadas por áreas secundarias o de asociación. La corteza auditiva primaria se encuentra a nivel del lóbulo temporal. Este gran lóbulo se encuentra por debajo de la cisura lateral, y en su cara externa presenta tres circunvoluciones orientadas en forma oblicua: las circunvoluciones superior, media e inferior. La cisura temporal superior es paralela a la cisura lateral y, caudalmente presenta una rama ascendente que termina en la circunvolución angular. En el borde externo de la cisura lateral, varias circunvoluciones oblicuas forman las circunvoluciones transversas de Heschl; estas circunvoluciones transversas relativamente cortas, mediales a la parte posterior de la circunvolución temporal superior, constituyen la corteza auditiva primaria en el hombre. La corteza auditiva primaria o koniocórtex equivale al área 41 de Brodmann y corresponde a la primera circunvolución temporal superior. El parakonicórtex incluido o no según los diversos autores en la corteza auditiva primaria, se corresponde con el área 42 de Brodmann y con el resto de las circunvoluciones transversas y el planum temporale, porción más lisa de la superficie superior del lóbulo temporal y caudal a las circunvoluciones transversas (Webster DB., 1992; Winer JA 1992).

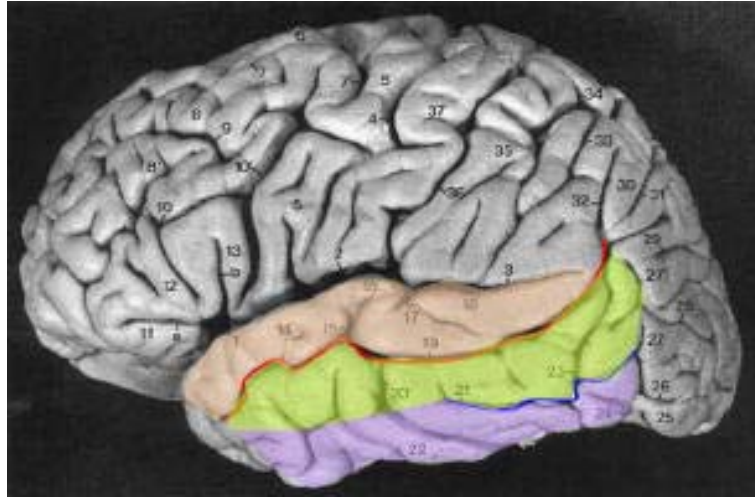


Figura 10: Lóbulo temporal donde se localiza la corteza auditiva primaria.

Colores: **Línea roja:** Sulcus temporal superior que divide el gyrus temporal superior (color melocotón) del gyrus temporal medio (color lima); **línea azul:** Sulcus temporal inferior que divide el gyrus temporal medio del gyrus temporal inferior (color espliego). (http://defiant.ssc.uwo.ca/Jody_web/fMRI4Dummies/cortical_sulci.htm).

Hay pocos estudios de la arquitectura neuronal de la corteza auditiva del hombre destacando el realizado por Cajal en el que describe la misma tipología neuronal que aparece en el córtex auditivo del resto de los mamíferos como el gato, con las neuronas piramidales características y las pirámides invertidas, células en candelabro, neuronas estrelladas espinosas o células piramidales pequeñas (Ramón y Cajal S., 1904).

En gatos y en primates no humanos, hay una organización tonotópica precisa en el koniocórtex. Existen bandas largas de isofrecuencia donde las neuronas presentan una respuesta excitatoria a la estimulación acústica del oído contralateral y una respuesta inhibitoria a la estimulación ipsilateral (Goldstein MH. et al., 1975); intercaladas por

subbandas existen neuronas que presentan respuestas de tipo excitatorio tanto frente a la estimulación contralateral como ipsilateral (Middlebrooks JC. et al., 1980).

En el parakoniocórtex aparecen múltiples mapas tonotópicos; así, por ejemplo, en el gato se describen áreas anteriores, posteriores y pósterovertrales al área primaria, en las cuales el eje tonotópico es especlar en sentido rostrocaudal (Reale RA. et al., 1980).

En la rata se describe sólo un área primitiva primaria, rodeada de dos áreas auditivas secundarias. En humanos, se ha demostrado con técnicas neuromagnéticas la existencia al menos de una representación tonotópica dentro de la circunvolución temporal transversa. La pérdida bilateral de las circunvoluciones transversas origina una pérdida grave de la sensibilidad auditiva, pero permanece la discriminación de las frecuencias, así como la comprensión del lenguaje (Kraus N. et al., 1992).

El planum temporale, por detrás del parakoniocórtex, y la parte posterior de la circunvolución superior comprende el área 22 que se extiende hacia el opérculo y el lóbulo parietal inferior. Esta área en el hemisferio izquierdo se conoce con el nombre de área de Wernicke o área de la palabra. Es un centro de comprensión auditivo cuya lesión origina una afasia caracterizada fundamentalmente por un déficit en la comprensión de las palabras que escuchamos. Para algunos autores esta área se extiende ocupando todo el lóbulo parietal inferior: el área 39, lóbulo angular, y el área 40, lóbulo supramarginal. Las áreas 39 y 40 son áreas polimodales, de integración de información sensorial auditiva, visual y somestésica, correspondiéndose por tanto con el córtex auditivo secundario de primates no humanos y otros mamíferos. Todas las áreas corticales están interconectadas con la corteza cerebral auditiva del hemisferio contralateral por medio del cuerpo calloso. Dentro de cada hemisferio el fascículo arcuato constituye la principal vía de asociación auditiva. Este fascículo interconecta el área de Wernicke y el lóbulo parietal con el área de Broca o área triangularis de la circunvolución frontal

inferior. El área de Broca comprende las áreas 44 y 45 de Brodmann y es el centro motor del lenguaje. Se localiza al lado de la circunvolución precentral que controla los movimientos de la expresión de la cara, la articulación y la fonación. Normalmente, la lesión del área de Broca origina una afasia en la cual la comprensión de la palabra está bastante conservada, pero aparecen fallos graves en la vocalización de las palabras y en la construcción de las frases (Clarke S. et al., 1995; Brodmann K., 1909).

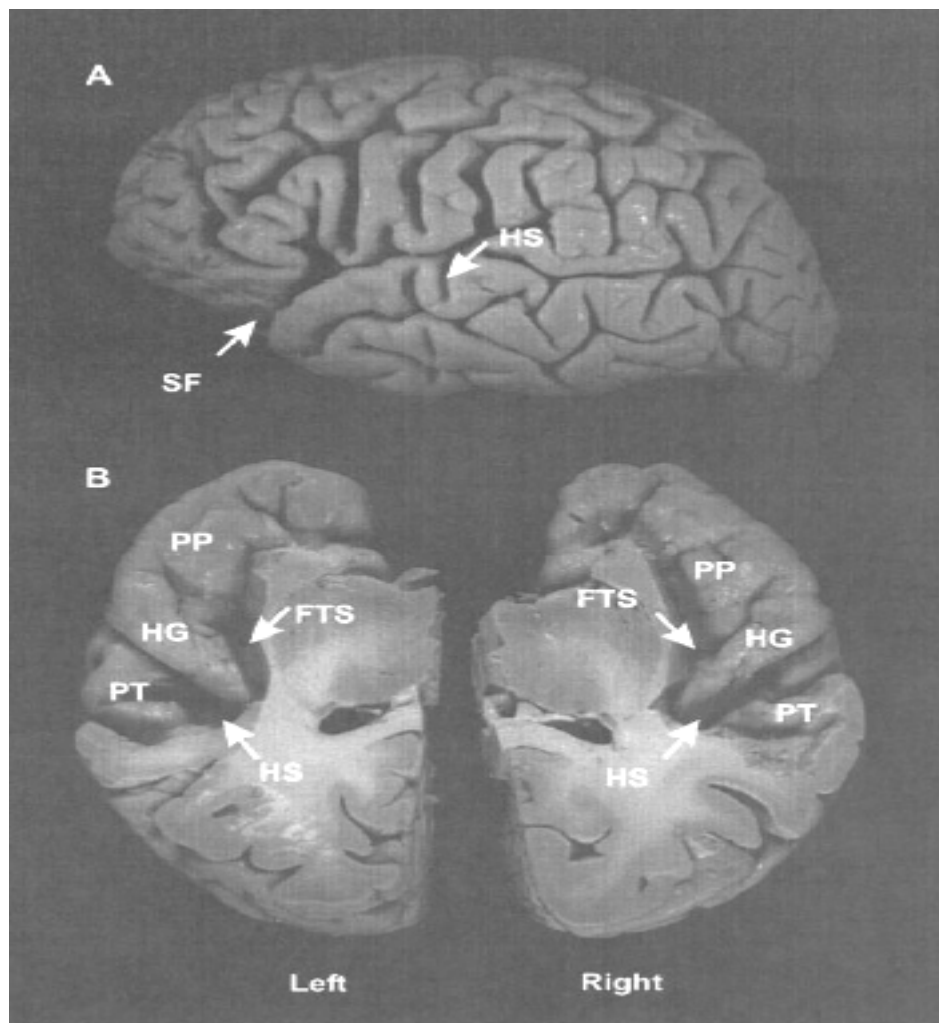


Figura 11: Imagen de la corteza auditiva primaria. PP: Planum polare, HG: Gyrus de Heschl, SF: Fisura de Silvio, HS: Sulcus de Heschl, FTS: Sulcus temporal superior. Imagen tomada de Internet. (<http://serous.med.buffalo.edu/hearing>)

- LA VÍA AUDITIVA DESCENDENTE:

Al igual que existe en la vía auditiva ascendente un sistema complejo de canales separados de procesamiento de la información auditiva, la vía auditiva descendente se organiza como un entramado complejo y escalonado de conexiones que se inician en la corteza cerebral y finalmente alcanzan el órgano de Corti. Los axones de neuronas localizadas en las capas profundas del córtex auditivo modulan principalmente la actividad de centros auditivos talámicos y coliculares. Igualmente, axones de neuronas coliculares modulan a neuronas del complejo olivar superior y de los núcleos cocleares. Por último, el haz olivococlear que tiene su origen en el complejo olivar superior, proporciona la inervación eferente de la cóclea (Huffman RF. et al., 1990).

Proyecciones auditivas corticofugas

Las proyecciones descendentes de la corteza se originan en neuronas piramidales de las capas V y VI. Los axones de estas neuronas abandonan el cortex siguiendo una trayectoria paralela a los axones auditivos ascendentes. Los axones de la capa V llegan hasta el colículo y centros auditivos troncoencefálicos, mientras que los axones de las neuronas de la capa VI terminan a nivel talámico (Bajo VM. et al., 1995).

El circuito corticotalámico: el fenómeno de la atención selectiva

Los núcleos auditivos talámicos están recíprocamente interconectados con la corteza cerebral. De tal forma que el tálamo tonotópico (división ventral del cuerpo geniculado medial y parte lateral del núcleo posterior) proyecta y recibe proyecciones de las áreas auditivas primarias. El tálamo auditivo polimodal (división dorsal del cuerpo geniculado medial) proyecta y recibe proyecciones del

córtex auditivo secundario, mientras que el tálamo auditivo no tonotópico o difuso (división medial del cuerpo geniculado medial) proyecta y recibe proyecciones difusas de todo el córtex auditivo. Tanto las proyecciones ascendentes como las descendentes son proyecciones excitadoras y este circuito se encuentra modulado por las neuronas gabaérgicas del núcleo reticular del tálamo que, invadidas por colaterales de los axones corticotálamicos, inervan a las propias neuronas talámicas del cuerpo geniculado medial (Imig T.J. et al., 1983).

Al menos en el gato y la rata, se han descrito dos tipos de terminales originadas en la corteza auditiva sobre las neuronas talámicas: terminales excitadoras sobre dendritas distales, de forma redonda y pequeño tamaño que se originan en las áreas corticales de proyección recíproca, y terminales excitadoras sobre dendritas proximales de gran tamaño y similares a los cálices de Held, que terminan preferentemente sobre la división dorsal del cuerpo geniculado medial. La proyección cortical con terminales de gran tamaño sobre dendritas proximales cruza los canales paralelos de procesamiento de la información auditiva conectando el córtex auditivo tonotópico con el tálamo no tonotópico. Este tipo de terminales se corresponden con las llamadas sinapsis de alta seguridad, es decir, aquellas que generan un potencial de acción en la neurona postsináptica cada vez que un potencial llega al terminal (Guinan J.J. et al., 1990). Dichos terminales no son específicos de la vía auditiva sino comunes a todos los circuitos talamocorticales y, por tanto, su función ha de estar en relación con el normal funcionamiento de tales circuitos y no con el procesamiento específico de la información auditiva. La proyección cortical recíproca con terminales de pequeño tamaño es considerada como el retrocontrol cortical sobre el área talámica de la que recibe información. Este control cortical debe contribuir a la extracción óptima de la información

auditiva prediciendo la presencia de determinados estímulos; al menos en el sistema visual, este circuito ha sido puesto en relación con el fenómeno de la atención selectiva (Singer W., 1977).

Proyecciones corticocoliculares

Estas proyecciones se originan en las neuronas piramidales de la capa V del córtex auditivo y terminan fundamentalmente en las cortezas del colículo inferior ipsilateral. Esta proyección aún siendo glutamérgica y por tanto excitadora, origina en las neuronas del colículo inferior tanto respuestas excitatorias como inhibitorias y por tanto dicho circuito termina tanto sobre neuronas coliculares de proyección ascendente como sobre interneuronas coliculares gabaérgicas (Andersen RA. et al., 1980).

Proyecciones corticosubcoliculares

En algunos animales experimentales como la rata, el ratón o el cobaya, se han descrito proyecciones desde el córtex auditivo primario que alcanzan algunos centros troncoencefálicos como el núcleo sagulum, regiones paralemniscales, regiones periolivares, el núcleo coclear dorsal y la región de los granos que rodea al núcleo coclear ventral. Aunque es necesario conocer si estas proyecciones son comunes a todos los mamíferos y su significado funcional, llama la atención que la modulación de la corteza primaria sobre el tronco del encéfalo se lleve a cabo a través de centros que no pertenecen a la vía tonotópica lemniscal (Saldaña. et al., 1996).

Proyecciones descendentes del colículo inferior

Además de las proyecciones ascendentes a través de del brazo conjuntival del colículo inferior, y comisurales hacia el lado contralateral, algunas neuronas del colículo inferior envían su axón por el lemnisco lateral hasta el complejo olivar superior ipsilateral y los núcleos cocleares de ambos lados. En el complejo olivar superior, esta proyección termina sobre las dendritas distales de neuronas del haz olivococlear medial y, por tanto, esta proyección modula la contracción de las células ciliadas externas (Malmierca. et al., 1996).

El haz olivococlear

En el hombre, cada cóclea está inervada por 2000 fibras eferentes u olivococleares que proceden del complejo olivar superior y que modulan la actividad coclear. Con el empleo de técnicas de transporte axónico, se han demostrado dos tipos de eferentes cocleares: el sistema olivococlear lateral, que termina bajo las células ciliadas internas, y el sistema olivococlear medial, que termina principalmente en las células ciliadas externas (Warr WB., 1975). Las fibras olivococleares laterales y mediales se dirigen dorsalmente formando un haz compacto, ventral a la terminación anterior de la rodilla del nervio facial. Las fibras directas se reúnen lateralmente y las fibras cruzadas se sitúan medialmente reunidas con las fibras directas del lado contrario. Estas fibras forman un haz bien definido dentro de la raíz del nervio vestibular enviando proyecciones colaterales a las células del núcleo coclear anteroventral. El haz olivococlear abandona el tronco del encéfalo con el nervio vestibular y entra en la cóclea a nivel de la anastomosis de Oort, en disposición mediobasal. Las fibras eferentes continúan apical y basalmente en el

haz espiral intragangliónico y giran externamente para entrar en el órgano de Corti (Lieberman MC. et al., 1986).

Así, el sistema olivococlear lateral tiene como destino preferente la cóclea ipsilateral. La mayoría de sus neuronas son colinérgicas, aunque existe una pequeña proporción de neuronas gabaérgicas; sus axones son amielínicos y terminan no directamente sobre las células ciliadas internas, sino sobre las dendritas de las neuronas primarias tipo I que establecen contacto con las ciliadas internas. El sistema olivococlear medial está formado por neuronas exclusivamente colinérgicas cuyos axones, mielínicos, terminan de forma directa y cruzada en ambas cócleas sobre las células ciliadas externas. Al menos en el gato, las sinapsis sobre células ciliadas externas no se desarrollan hasta 10 ó 14 días postnatales, mientras que las sinapsis eferentes sobre las fibras radiales aferentes están perfectamente constituidas en el momento del nacimiento. La estimulación eléctrica de las neuronas olivococleares mediales produce la contracción de las células ciliadas externas, lo que conlleva la disminución de la sensibilidad de las células ciliadas internas y de la actividad espontánea de las fibras del nervio coclear. Todos estos datos permiten suponer que el sistema olivococlear medial contribuye a la discriminación de las señales acústicas en ambientes ruidosos. Desafortunadamente, nada se conoce acerca de la función del sistema olivococlear lateral (Winslow RL. et al., 1987).

1.2 FUNCIONAMIENTO ENCEFÁLICO:

- ESTUDIO DEL FUNCIONAMIENTO ENCEFÁLICO:

Un hecho característico del encéfalo humano es la parcelación anatómica de la corteza y de las regiones subcorticales, que está relacionada con el tipo de información que procesa cada región. Antiguamente se creía que las funciones mentales no tenían una localización precisa, sino que eran el resultado de la acción compuesta de todo el encéfalo. Esta visión, conocida como teoría del campo agregado, fue propuesta por Pierre Flourens en el siglo XIX y prevaleció hasta la llegada del neurólogo británico John Hughlings Jackson, a mediados de ese siglo. Los estudios de Jackson demostraron que las epilepsias de diferente localización producían defectos motores y sensitivos distintos. Además, los estudios de los defectos del lenguaje de Karl Wernicke y Pierre Broca en pacientes con lesiones bien definidas demostraron que las capacidades para hablar y para comprender el lenguaje residían en regiones diferentes de la corteza en el hemisferio izquierdo. La región que facilita la mayoría de las características de la producción del habla, conocida como área de Broca, está situada en el lóbulo frontal posterior izquierdo, mientras que la región que facilita la comprensión del lenguaje, conocida como área de Wernicke, está en el lóbulo temporal posterosuperior izquierdo (Roland PE. et al., 1985).

En una escala anatómica aproximada, la corteza cerebral humana se divide en dos hemisferios y en los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital.

La función del lóbulo frontal está muy relacionada con la planificación y la inhibición del comportamiento. El lóbulo parietal dirige la mayoría de los aspectos de la sensibilidad somática y espacial. El lóbulo occipital procesa las sensaciones visuales y

el lóbulo temporal está relacionado con la audición, el aprendizaje, la memoria y las emociones.

Para describir el encéfalo en una escala anatómica aproximada se deben definir diferentes regiones en el ámbito microscópico. Al comienzo de este siglo el neuroanatomista Korbinian Brodmann intentó distinguir los centros de funcionalidad encefálica mediante citoarquitectura, que es un procedimiento de clasificación de las diferencias y las similitudes del tejido encefálico. Brodmann dividió la corteza del cerebro humano en áreas diferentes basándose en la organización regional de las células y las fibras, el tamaño y la densidad celular, la innervación neuronal y el número de capas corticales de cada región. Este proceso de clasificación le permitió identificar 50 regiones cerebrales diferentes a nivel histológico (Brodmann K., 1909).

Desde el punto de vista de la neuroimagen, el término activación del encéfalo se refiere a los cambios bioquímicos y biofísicos rápidos y concomitantes de las neuronas, que son las unidades funcionales fundamentales del encéfalo asociadas con su actividad. Las redes neuronales controlan la transmisión, la génesis y la integración de la información de todos los procesos encefálicos. La modulación neuronal de la actividad encefálica es un proceso continuo, que se realiza mediante la producción de señales eléctricas conocidas como potenciales de acción. La producción de los potenciales de acción requiere energía y la actividad eléctrica del encéfalo exige una nutrición continua de las neuronas. El encéfalo obtiene la energía casi exclusivamente del metabolismo de la glucosa, ya que es incapaz de almacenar energía. Las neuronas obtienen glucosa, oxígeno, vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos del lecho capilar. Por tanto, el aumento regional de la actividad encefálica se asocia con un aumento local de la perfusión y del metabolismo. Esta relación se ha comprobado con imágenes ópticas de alta resolución (Frostig RD. et al., 1990), estudios del flujo sanguíneo mediante PET

(Fox PT. et al., 1984; Mazziotta JC. et al., 1985) y estudios de RMf (Kwong KK. et al., 1992).

Estos trabajos han demostrado que la activación neuronal produce un aumento del flujo sanguíneo como respuesta al incremento del metabolismo energético de las regiones corticales activas. También han demostrado que el aumento del flujo sanguíneo aporta una cantidad de oxígeno superior a las demandas del parénquima encefálico. Esta aparente paradoja entre las necesidades metabólicas y el flujo sanguíneo local es una ventaja para la RMf. El aumento del flujo sanguíneo asociado a la actividad cortical es fundamental en la RMf, ya que transporta uno de sus mecanismos de contraste, la hemoglobina oxigenada (Hb), hacia las regiones con un aumento de la actividad neuronal.

1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL:

- INTRODUCCIÓN:

Hoy en día, gracias al rápido crecimiento tecnológico que ha experimentado la Resonancia Magnética (RM), ésta desempeña un papel crucial en gran cantidad de aplicaciones clínicas, en particular en el diagnóstico de las lesiones intracraneales, los traumatismos y las alteraciones vasculares al proporcionar imágenes del encéfalo con gran detalle anatómico. No obstante, la imagen anatómica de alta resolución no es suficiente para identificar la anatomía funcional del encéfalo (Sobel DF. et al., 1993).

La localización de las áreas funcionales (área auditiva, motora, visual) es más difícil cuando lesiones intracraneales invaden áreas encefálicas elocuentes y alteran las referencias estructurales y funcionales existentes. La localización prequirúrgica de la función encefálica puede identificar la corteza elocuente y reducir las complicaciones postoperatorias en muchos casos. Por tanto, las técnicas de RM capaces de atestiguar la funcionalidad sensitiva, cognitiva y afectiva de las regiones encefálicas pueden proporcionar una información útil en el encéfalo con alteraciones anatómicas y enfermedades neurológicas, además de añadir conocimientos sobre los procesos encefálicos normales. Hasta la fecha se dispone de pocas herramientas para estudiar y obtener mapas funcionales de la corteza humana. Las técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET), la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) se desarrollaron para controlar los cambios biofísicos asociados a la actividad encefálica y han proporcionado muchos datos sobre la función del encéfalo humano. Sin embargo, los problemas derivados de la escasa resolución espacial de la EEG, de la escasa relación señal ruido (RSR) de la EEG y la MEG o de la necesidad de utilizar isótopos radiactivos y la baja resolución temporal de la PET, han fomentado el desarrollo de

nuevas técnicas de neuroimagen no agresivas para localizar el funcionamiento encefálico.

Los recientes desarrollos de la RM basados en la posibilidad de detectar cambios de oxigenación en sangre y los relativos a la adquisición de imágenes rápidas, han dado lugar a técnicas que permiten medir en todo el encéfalo y de forma no invasiva los procesos fisiológicos que se creen relacionados con la actividad neuronal. Estas nuevas técnicas se conocen como Resonancia Magnética funcional (RMf).

- ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA:

Hasta llegar a nuestros días, los primeros experimentos de Resonancia Magnética se realizaron en 1945 en la universidad de Stanford (Felix Bloch). En 1946 se hicieron las primeras pruebas con objetos sólidos en la universidad de Harvard (Edward Purcell). Ambos investigadores, Bloch y Purcell, compartieron el premio Nobel de física en 1952 por este descubrimiento. En 1967, Jasper Jackson comenzó a aplicar los descubrimientos logrados hasta entonces en organismos vivos. En 1972, Paul Lauterbur, en la Universidad estatal de Nueva York, se dio cuenta de la posibilidad de utilizar esta técnica para producir imágenes. Este científico logró inicialmente crear una imagen de los protones en una muestra de agua, después obtuvo reproducciones de vegetales y animales, llegando por fin a probarlo con seres humanos (Lauterbur PC., 1973).

- Campos magnéticos que intervienen en la Resonancia Magnética:

- Existe un campo principal permanente (B_0), intenso de 0.5, 1, 1.5, 2, ó 3 Tesla, que está producido por un electroimán a temperatura de superconductividad ($-269\text{ }^\circ\text{C}$). Al colocar un sujeto en este campo, los momentos magnéticos de alguno de los núcleos que constituyen sus tejidos, en particular el hidrógeno, se reorientan según la dirección del campo.

- Gradientes de campo magnético: Son variaciones lineales de la intensidad del campo magnético global en función del espacio, que se añaden transitoriamente al campo principal para poder localizar las señales que corresponden individualmente a cada vóxel (unidad mínima de volumen) y determinar qué áreas (planos) van a entrar en resonancia. Suelen ser del orden de un Gauss por cm. Estos gradientes provocan atracciones y repulsiones entre las bobinas, que se traduce en una vibración y por tanto sonido. Cada tipo de imagen obtenida por resonancia magnética (secuencia EPI, T1, T2) utiliza una combinación específica de gradientes presentando cada una un ruido característico.

- Campo oscilante de alta frecuencia (ondas de radio): La orientación de los momentos magnéticos nucleares puede modificarse aplicando pulsos de radiofrecuencia de una frecuencia específica, característica de cada núcleo y cada intensidad de campo (fenómeno conocido como resonancia magnética). Cuando se interrumpe el pulso, los momentos magnéticos vuelven a su orientación original, su posición de equilibrio, liberando energía en forma de ondas de radio (relajación magnética) que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transforma en imágenes. La forma en que se produce la relajación magnética depende de cada tejido según los parámetros T1 (relajación longitudinal) y T2 (relajación transversal). (Shank D. et al., 2000)

- Componentes fundamentales de un equipo de RM:

El equipo de la RMf está compuesto de un electroimán externo potente que establece un “campo magnético constante global” (1.5 Tesla).



Figura 12: Bobina de RMf de 1.5 Tesla perteneciente al centro de diagnóstico por la imagen (CDI) del Hospital Clínic de Barcelona.

En el interior del electroimán, existen unas bobinas más pequeñas que son las que establecen los gradientes.

También existe una bobina de cráneo (casco que colocamos al sujeto) que es la antena emisora y receptora.

La bobina de cráneo emite ondas de radio (no ionizantes), que hacen entrar en resonancia al tejido (cerebro en nuestro caso), y tras un tiempo (es el tiempo de eco-TE) se recoge en la misma bobina de cráneo la señal de relajación magnética.

Estos equipos cuentan con potentes sistemas de refrigeración que aseguran la superconductividad (una propiedad que tienen algunos materiales a temperaturas muy bajas, como $-269\text{ }^{\circ}\text{C}$) de manera que se pueda tener una corriente eléctrica continua

circulando permanentemente sin gasto de energía por el electroimán que genera el campo magnético constante y estable en el tiempo.

El equipo de Resonancia Magnética se encuentra dentro de un cuarto forrado de cobre en su interior para evitar la interferencia de ondas de radiofrecuencia que pudieran llegar del exterior (“jaula de Faraday”).

- TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf):

El primer mapa de actividad encefálica en humanos empleando la técnica de la RMf fue de Belliveau y cols. en 1991. Ellos usaron un contraste intravascular paramagnético externo, un compuesto de gadolinio ácido dietileno triamino pentaacético (Gd-DTPA), y compararon la imagen obtenida durante una situación de estimulación visual en la que se inyectó contraste paramagnético, con la imagen obtenida con los sujetos en reposo y en oscuridad, hallando un incremento del volumen sanguíneo en el área visual primaria.

El Gd-DTPA es más conocido por el realce que produce en los tiempos de relajación T1 cuando se administra en un émbolo rápido. No obstante, como la barrera hematoencefálica mantiene el contraste en el espacio intravascular, también aumenta el índice de relajación T2 del parénquima adyacente. El Gd-DTPA administrado en bolo tiene una gran susceptibilidad magnética que se opone a la pequeña susceptibilidad de los protones de agua del tejido neuronal adyacente, creando intensos gradientes de campo magnético local en la interfase entre el tejido y los vasos con contraste cuando el bolo pasa a través del tejido. Estos campos locales producen un desfase de espín a espín que reduce los valores T2 y T2* y la señal de RM en las imágenes ponderadas en T2.

Antes la relajación de la señal de magnetización asociada a inhomogeneidades propias del campo magnético (llamada T2*) era considerada como una señal artefactuosa y representaba una limitación para la obtención de imágenes mediante Resonancia

Magnética. Para mitigar esta limitación, se utilizaba o la técnica denominada “eco de espín” (spin-echo) donde un segundo impulso de radiofrecuencia eliminaba los desfases debidos a las inhomogeneidades del campo; o bien se reducía al máximo el tiempo entre la excitación de los protones y la recogida de la señal (como por ejemplo en la secuencias denominadas FLASH, del inglés Fast Low-Angle Shot Imaging) (Haase A. et al., 1986; Haase A., 1990; Frahm J. et al., 1990).

Trabajando en experimentación animal, Ogawa (Ogawa S. et al., 1990) y Turner (Turner R. et al., 1991) observaron que se podían obtener resultados de contraste similares a los de Belliveau cambiando simplemente el estado de oxigenación de la sangre. Esta observación provenía del hecho, descrito por Faraday y medido por Pauling y Coryell que en 1936 estudiaron las propiedades magnéticas de la sangre. Así en su forma desoxigenada (deoxihemoglobina), la molécula de Hb se encuentra en un estado de espín alto con cuatro de sus seis electrones exteriores desapareados (Pauling L. et al., 1936). La deoxihemoglobina es paramagnética porque los electrones desapareados tienen un momento magnético muy alto. Por el contrario, cuando el oxígeno se une a la molécula de Hb (oxihemoglobina), uno de los electrones desapareados se transfiere a la molécula de oxígeno, eliminando el momento magnético y el carácter paramagnético de la Hb. La sangre desoxigenada produce variaciones locales del campo magnético, de igual modo que los medios de contraste paramagnético exógenos, aumentan el desfase de espín a espín de la señal de RM y podía considerarse como un agente de contraste interno cuando se utilizaran secuencias sensibles a las inhomogeneidades del campo magnético.

Fue Thulborn quien en 1982 demostró que el porcentaje de señal de la deoxihemoglobina decaía más rápidamente que el de la oxihemoglobina (Thulborn KR. et al., 1982)

Este descubrimiento culminó en los trabajos de Kwong y Ogawa (Kwong KK. et al., 1992; Ogawa S. et al., 1992) que demostraron que los cambios en deoxihemoglobina en el córtex visual de los humanos, cuando el sujeto es estimulado por la luz de una linterna, eran suficientes para medir cambios en las imágenes de eco de gradiente mediante resonancia magnética de cortes de la fisura calcarina. La técnica se denominó Contraste Dependiente del nivel de oxigenación en sangre (BOLD = Blood Oxygenation Level Dependent Contrast) y supuso la posibilidad de estudiar activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas y con la resolución espacial de la RM. La señal observada indicaba un descenso relativo de la concentración de deoxihemoglobina.

- Contraste “BOLD” y tipos de secuencia:

Los métodos de contraste “BOLD” para el estudio de activación cerebral sufren ciertos problemas que pueden dar como resultado falsos positivos o negativos. Los cambios de la señal de interés frecuentemente son del mismo orden que los cambios térmicos o fisiológicos que acompañan inevitablemente la técnica de imagen por resonancia magnética (variaciones globales de velocidad del flujo sanguíneo, pulsaciones cardíacas y/o respiratorias) (Turner R. et al., 1998; Dagli MS. et al., 1999) y por ello la estabilidad del equipo es de gran importancia. Estos cambios fisiológicos podrían ser minimizados gracias al uso de filtros de frecuencias apropiados en el análisis de la señal “BOLD” (Le TH. et al., 1996).

También es necesario hacer referencia a la importancia en la precisión de la localización de la actividad neuronal y las diferencias artefactuosas entre las imágenes, debidas a movimientos del sujeto.

Respecto a la localización de la actividad neuronal, se ha de decir que la perfusión sanguínea está controlada por el músculo de las paredes de las arteriolas que se dilata o contrae según la demanda del tejido que irriga. Sin embargo, la circulación arterial es capaz de vasodilatarse por entero y grandes arterias pueden extenderse a fin de aumentar el aporte sanguíneo si es necesario. Esto implica que es posible que el incremento local del metabolismo neuronal se acompañe de incrementos de aporte sanguíneo más extensos que el área cortical activada (Duling B. et al., 1991).

Malonek y Turner, llevaron a cabo unos experimentos de estimulación monocular. En ellos se concluyó que el cambio en la oxigenación se realizaba en dos estadios. Primero se dió un incremento de concentración en deoxihemoglobina capilar que resultó en una mayor extracción de oxígeno, directamente asociada al incremento de la actividad neuronal en el mismo tejido. Sin embargo, tras un breve período (1-2 segundos) se produjo un incremento de intensidad a lo largo de una red de pequeñas vénulas que cubría el tejido cortical y se extendía unos 2 – 3 mm más allá del mismo, indicando que la sangre de estas venas había pasado a estar hiperoxigenada (Turner R., 1994; Malonek D. et al., 1996).

Estos hallazgos sugirieron que el incremento de sangre arterial desencadenado por la actividad neuronal se lleva a cabo en arteriolas que irrigan regiones corticales más extensas que la realmente activa. La implicación de esta hipótesis es que el contraste BOLD de la RMf normalmente estará limitado a una resolución cortical de 2 mm, distancia en que se da el incremento de aporte sanguíneo y por lo tanto de la señal BOLD. Esta resolución se obtendría para tareas que activasen diferencialmente pequeñas áreas de córtex (p.ej 25 mm²). Para estructuras subcorticales, la regularización espacial del flujo sanguíneo podría ser más precisa (Ogawa S. et al., 1998). Cuando se seleccionan tareas que comparten idéntica irrigación arterial es

posible que, mediante adecuados experimentos con técnicas de alta resolución de corte, se puedan precisar actividad en una escala de 0.5 mm o incluso mejor. Esto es posible porque el tejido neuronal activado tendrá una mayor extracción de la oxigenación desde los capilares que el tejido no activado, incluso cuando el incremento de oxigenación se dé en las dos áreas ya que la señal de BOLD será menor en la región no activada (Menon RS. et al., 1997; Menon RS. et al., 1999).

Un gran número de estudios de RMf que utilizaron técnicas de alta resolución con métodos de imagen FLASH han demostrado activación de estructuras que son muy similares a senos venosos de unos 0.5 mm de diámetro (Lai S. et al., 1993; Segebarth C. et al., 1994). Tal apariencia no se ha hallado en estudios que utilizan la técnica EPI, Echo-Planar Imaging, técnica inventada por Peter Mansfield en 1977 que adquiere una imagen completa en menos de 100 ms. Los experimentos que usan una secuencia de eco de spin parecen ser principalmente sensibles a los cambios que ocurren en los capilares sanguíneos y mínimamente sensibles a los cambios que se producen en los grandes vasos vasculares; Sin embargo las secuencias de eco de gradiente serían máximamente sensibles a los cambios que tienen lugar en los grandes vasos sanguíneos.

La resolución parece depender en gran medida de la elección de los parámetros de la secuencia. Por ejemplo, el uso de métodos FLASH con un ángulo de impulsión relativamente grande (30° o más) implica que los cambios de velocidad de flujo relacionados a la activación pueden propagarse de manera invariable a lo largo de las venas, mientras que cambios decisivos de oxigenación se diluyen rápidamente. Los investigadores que continúan utilizando la técnica FLASH prefieren en la actualidad usar ángulos como máximo de 10°, lo cual reduce la sensibilidad a los cambios de flujo (Frahm J. et al., 1990). Sin embargo, para aumentar la confianza, sería importante diseñar experimentos donde las diferencias en áreas de activación sean pequeñas. La

utilización de métodos EPI con un TR (tiempo de repetición) de unos 3 segundos, parece asegurar que los efectos de flujo sean mínimos, ya que los spin nucleares estarían prácticamente totalmente relajados cuando se envía el segundo impulso de radiofrecuencia. Con estas secuencias la sensibilidad al contraste BOLD de grandes vasos sanguíneos ha podido ser eliminado, aplicando los llamados “gradientes de difusión” que causan un rápido desfase de los spin de los fluidos sanguíneos (Boxerman JL. et al., 1995; Menon RS. et al., 1995; Heeger DJ. et al., 2002) o mediante el uso de una secuencia asimétrica de eco de spin. Esto significa que se podría mantener un alto grado de confianza en el hecho que el incremento de señal de RM represente un incremento de la actividad neuronal regional (Ogawa S. et al., 1998; Hoogenraad FG. et al., 1998)

Como se ha descrito, la resolución espacial de la técnica EPI, comparada a otras técnicas de imagen de resonancia magnética (IRM) más lentas, es desventajosa, pero, la relación de captura de señal, es decir, la relación señal/ruido por unidad de tiempo, es mayor para la secuencia EPI y sus variantes. La respuesta hemodinámica proporciona un cambio de señal de extremadamente pequeño, de un 2-5% en campos moderados (1.5 Tesla) hasta un 15 % en campos de mayor intensidad (4 Tesla). Sin embargo, la relación señal / ruido de estas secuencias las hace sensibles a estos mínimos cambios de señal. Por el contrario, las imágenes EPI se ven más afectadas que otras técnicas por la distorsión y la pérdida de señal provenientes de la inhomogeneidad del campo magnético en el cerebro, inhomogeneidades que se derivan de la natural diferencia en susceptibilidad entre el cerebro y el aire y que no pueden ser fácilmente corregidas.

- Nivel de oxigenación de la sangre y su importancia en la técnica de RMf:

La técnica de Resonancia Magnética funcional (RMf), se basa en el estudio del nivel de oxigenación de la sangre para evidenciar la activación neuronal. Según el acoplamiento neurovascular, toda neurona cuya actividad aumenta requiere mayores cantidades de energía (glucosa) y oxígeno para funcionar adecuadamente; por lo tanto, la activación cerebral se acompaña de un incremento de la perfusión vascular regional (Jueptner M. et al., 1995; Heeger DJ. et al., 2002). Este incremento sanguíneo hacia el área activada excede largamente el consumo de oxígeno (Fox PT. et al., 1986), como consecuencia una gran parte de sangre oxigenada pasa a la fase de retorno venosa (Fox PT. et al., 1988; Malonek D. et al., 1996; 1997; Vanzetta I. et al., 1999).

La presencia de oxihemoglobina (sustancia con propiedades diamagnéticas, es decir sin efecto acusado sobre el campo magnético) en las venas amortigua las inhomogeneidades de campo (debidas a la deoxihemoglobina, paramagnética), con lo que el desfase de los espines (y en consecuencia la disminución de señal de T2) no se produce y se recoge una señal mayor en el área activada que la que se produciría en condiciones de reposo.

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la recogida en una condición de activación. En los estudios de RMf se recogen un gran número de imágenes cerebrales de manera consecutiva. Durante la adquisición se presentan estímulos en períodos apropiados, los estímulos pueden ser sensoriales, motores, tareas cognitivas, actividad mental requerida por parte del sujeto e incluso actividad mental espontánea que el sujeto no puede controlar. Las imágenes adquiridas en ausencia de tales estímulos son utilizadas como control. Las imágenes adquiridas durante la respuesta a la estimulación se comparan con estas imágenes

control. La evidencia de actividad cerebral mediante RMf se basa en esta comparación de señal que se obtiene en al menos dos situaciones diferentes (Ogawa S. et al., 1998).

Dado que durante una tarea cualquiera, pueden darse procesos cerebrales adicionales al que se pretende evaluar, es importante seleccionar cuidadosamente las tareas que van a servir como activación y como control (Sunaert S. et al., 1998).

-Adquisición de las imágenes de RMf:

Existen varias razones que hacen deseable obtener los datos de forma muy rápida en el estudio de la actividad cerebral en humanos.

La primera, es la necesidad obvia de evitar experimentos que duren varias horas.

En segundo lugar, algunas tareas perceptivas o cognitivas pueden llevarse a cabo sólo unos pocos minutos sin que se produzca habituación, fatiga o aburrimiento.

En tercer lugar, dado que la resolución espacial es generalmente de 1-2 mm, la inmovilización de la cabeza es esencial, contra más tiempo permanezca el sujeto en una posición incómoda dentro de la máquina de RM, mayor será la probabilidad de movimiento.

Finalmente, es importante tener una muestra del estado de activación del cerebro completo con la mayor sincronización posible (Turner R. et al., 1998).

Dado que en la imagen por resonancia magnética (IRM) se obtienen datos de cada corte por separado y que se necesitan unos 20-30 cortes para cubrir la totalidad del cerebro, la adquisición de un corte se realiza en un tiempo muy corto en comparación a la respuesta hemodinámica cerebrovascular (6-8 s).

La única técnica de IRM capaz de adquirir datos a esta velocidad con una resolución espacial razonable y una buena señal es la *Echo Planar Imaging* (EPI) (Stehling MK. et al., 1991).

Cuando se utiliza una secuencia EPI se adquieren comúnmente unos 3-10 cortes por segundo durante un período de 5-10 minutos. La cabeza del sujeto se mantiene lo más sujeta posible, instruyéndole a tal fin y colocando almohadillas o métodos adecuados para su inmovilización. La resolución espacial es típicamente de unos 2-3 mm con un campo de visión (*field of view*, FOV) de 16-24 cm y un grosor de corte de unos 3-10 mm. Con un TR de unos 3 segundos, los efectos que puedan causar en la imagen las pulsaciones cardíacas o respiratorias son relativamente pequeñas en comparación con los cambios relacionados con la activación. Sin embargo, los movimientos de la cabeza pueden ocasionar cambios incluso mayores a un 40 % en la señal de un vóxel (Turner R. et al., 1998).



Figura 13: Colocación del sujeto voluntario en la RMf, con una posición de la cabeza lo más inmóvil posible.

- Ventajas de la Resonancia Magnética funcional:

Entre las ventajas que podemos encontrar en la prueba de resonancia magnética, podemos citar las siguientes:

- 1- No utiliza radiaciones ionizantes, por lo que es un procedimiento seguro para los pacientes, y al final del estudio el paciente puede reanudar sus actividades habituales.
- 2- Produce imágenes en múltiples planos y con mejor resolución que con otros métodos. El tiempo de adquisición es muy rápido y ello permite protocolos mucho más complejos que los de medicina nuclear.
- 3- Se pueden valorar ciertas alteraciones que con otros medios diagnósticos no podríamos.
- 4- El paciente mantiene una comunicación constante con el personal médico a través de un micrófono.

- Inconvenientes de la Resonancia Magnética funcional:

Entre las desventajas o inconvenientes que presenta la prueba de resonancia magnética podemos enumerar:

- 1-Un mayor coste económico.
- 2-A algunos pacientes, la necesidad de entrar en un tubo con poco espacio, les crea sensación de claustrofobia.
- 3-La instauración de los gradientes de campo magnético provoca atracciones y repulsiones entre las bobinas, que al mover la máquina genera vibración y por tanto sonido o ruido. La intensidad de ese ruido es de 86 dB

- Contraindicaciones de la Resonancia Magnética funcional:

Entre las contraindicaciones posibles que debemos tener en cuenta antes de realizar la prueba de Resonancia Magnética funcional están:

- 1- Pacientes con implantes metálicos o de carácter magnético en cirugía, traumatología etc.
- 2- En los tres primeros meses de embarazo.
- 3- Pacientes portadores de válvulas cardíacas artificiales metálicas.
- 4- Pacientes portadores de marcapasos cardíacos.
- 5- Pacientes intervenidos quirúrgicamente a nivel otológico y que sean portadores de prótesis de oído medio y/o implantes cocleares.
- 6- Pacientes portadores de implantes metálicos a nivel ocular.
- 7- Personas afectas de claustrofobia.

Los riesgos potenciales de la RM han sido estudiados en profundidad y no se han demostrado alteraciones biológicas perjudiciales. No se han observado tampoco cambios en la temperatura corporal interna, aunque la superficial a nivel de la piel puede aumentar hasta 3 °C.

El campo magnético ejerce una fuerza de atracción sobre los objetos ferromagnéticos. El mayor riesgo viene dado por los objetos móviles en las proximidades del imán, los cuales pueden convertirse en proyectiles, principalmente en campos magnéticos muy intensos.

- Comparación con estudios de PET:

Varios grupos han comparado los resultados obtenidos con RMf y PET en los mismos sujetos, con las mismas tareas. Teniendo en cuenta la menor resolución temporal de la PET, la localización espacial de los dos métodos es muy acorde (Paulesu E. et al.,

1995). En un estudio paramétrico sobre presión dactilar en un grupo de 6 voluntarios, los cambios en la señal de RMf fueron proporcionales a los cambios en flujo regional medidos mediante PET (Dettmers C. et al., 1996). Trabajos recientes han comparado PET y RMf con mayor detalle (Friston KJ. et al., 1996). Las áreas activadas en ellos, concordaban entre ambas técnicas.

El poder localizado (resolución) de la RMf es el mismo que en medicina nuclear, imágenes de 64 x 64 ó 128 x 128, pero la calidad de las imágenes es mucho mejor porque no tiene los efectos degradantes inherentes a esta técnica (ruido, dispersión y atenuación de fotones, etc.). Además, tiene la gran ventaja del tiempo de adquisición de las imágenes (2s por 30 min.) que permite estudios con diseño mucho más complejos.

La RMf presenta, aparte de la inocuidad, como ventajas sobre las técnicas funcionales PET (*Positron Emission Tomography*) y / o SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) la posibilidad de hacer estudios de sujeto único, dado su gran poder localizador y relación señal / ruido. Además la no invasividad y la rapidez de adquisición de la técnica, permite realizar un gran número de adquisiciones, permitiendo el promedio de activación intrasujeto (Kwong KK. et al., 1992; Ogawa S. et al., 1992).

Una de las principales ventajas descritas de la RMf es la posibilidad de detectar cambios de señal en un único objeto. No sería necesario combinar los mapas de activación de varios individuos para alcanzar suficiente sensibilidad (Kwong KK. et al., 1992; Ogawa S. et al., 1992). La topografía tanto morfológica como funcional del cerebro no es idéntica para diferentes sujetos y, por lo tanto, la combinación de datos espaciales de diferentes sujetos resulta necesariamente en una reducción de señal (Cohen MS. et al., 1994).

2- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Desde su nacimiento el sentido de la audición es esencial para el ser humano en su relación con el entorno y es el resultado de la actividad secuencial de una serie de estructuras anatómicas exquisitamente complejas, susceptibles de presentar una gran variedad de anomalías anatómicas y funcionales aisladas o asociadas a lesiones de otros órganos, que condicionan una pérdida en mayor o menor grado de la capacidad auditiva.

En la actualidad la RM es una técnica no invasiva que nos permite, además de un excelente estudio anatómico del parénquima cerebral, valorar la actividad de distintas áreas corticales con una resolución temporal que supera a las anteriores pruebas disponibles como la tomografía por emisión de positrones, siendo por tanto un tema de actualidad.

El gran número de pacientes que acuden al servicio de Otorrinolaringología refiriendo patología relacionada con su capacidad auditiva nos obliga a utilizar todas las técnicas que disponemos para comprender mejor la enfermedad y evaluar las respuestas terapéuticas. En este sentido la RMf es una herramienta única que proporcionará datos de gran valor, al darnos una información no sólo anatómica sino también funcional de lo que está ocurriendo en la última etapa de la vía auditiva.