

5- RESULTADOS:

5.1- CARACTERÍSTICAS GENERALES:

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

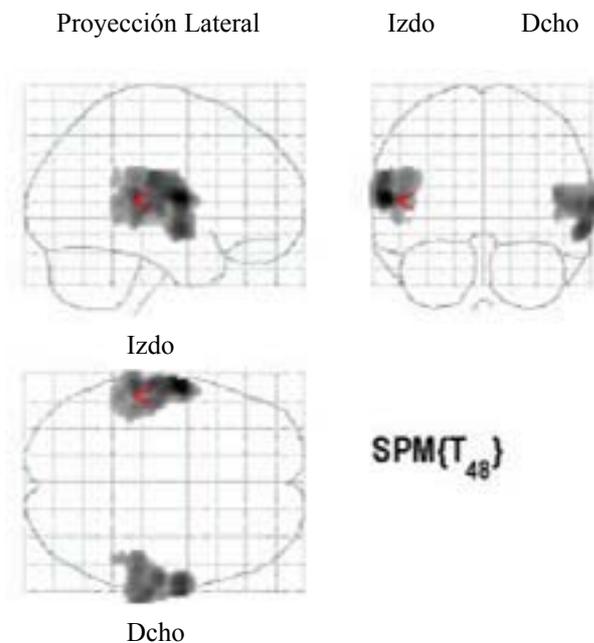


Figura 15: Imagen de RMf que muestra la activación del córtex auditivo primario y las de asociación, tras la activación cortical al escuchar la lectura de un texto.

Las sucesivas imágenes presentan una orientación espacial igual a la de la figura 15, es decir siguiendo la convención anatómica. (Dónde la derecha de la imagen corresponde a la derecha del sujeto)

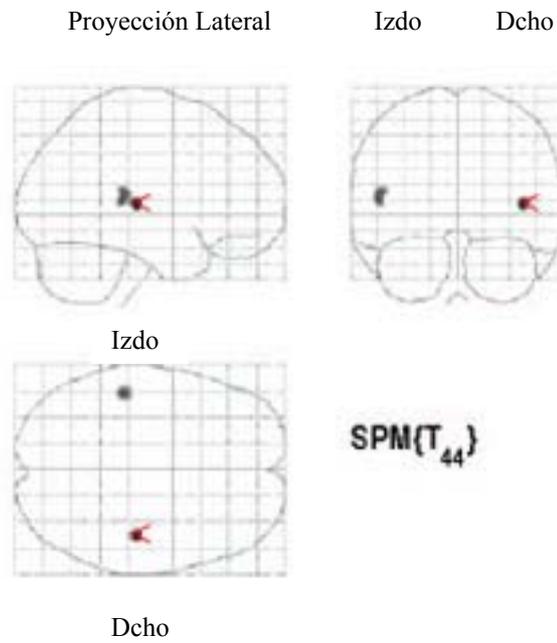


Figura 16: Imagen de RMf que muestra la activación del córtex auditivo primario del mismo sujeto que la figura anterior, al presentar el paradigma de estimulación auditiva.

Finalmente, después de probar varios paradigmas en 15 sujetos diferentes se consiguió establecer un paradigma de estimulación auditiva que instalamos en un PC portátil.

Paradigma: Períodos alternos de 20 segundos de silencio y 20 de estimulación auditiva, con cuatro tipos de estímulos diferentes que se presentan cíclicamente durante 8 minutos y 20 segundos (3 fases): 750 Hz oído izquierdo, 750 Hz oído derecho, 2000 Hz oído izquierdo y 2000 Hz oído derecho todos ellos formados por tonos discontinuos de 125 milisegundos de duración e intensidad de 86 dB SPL

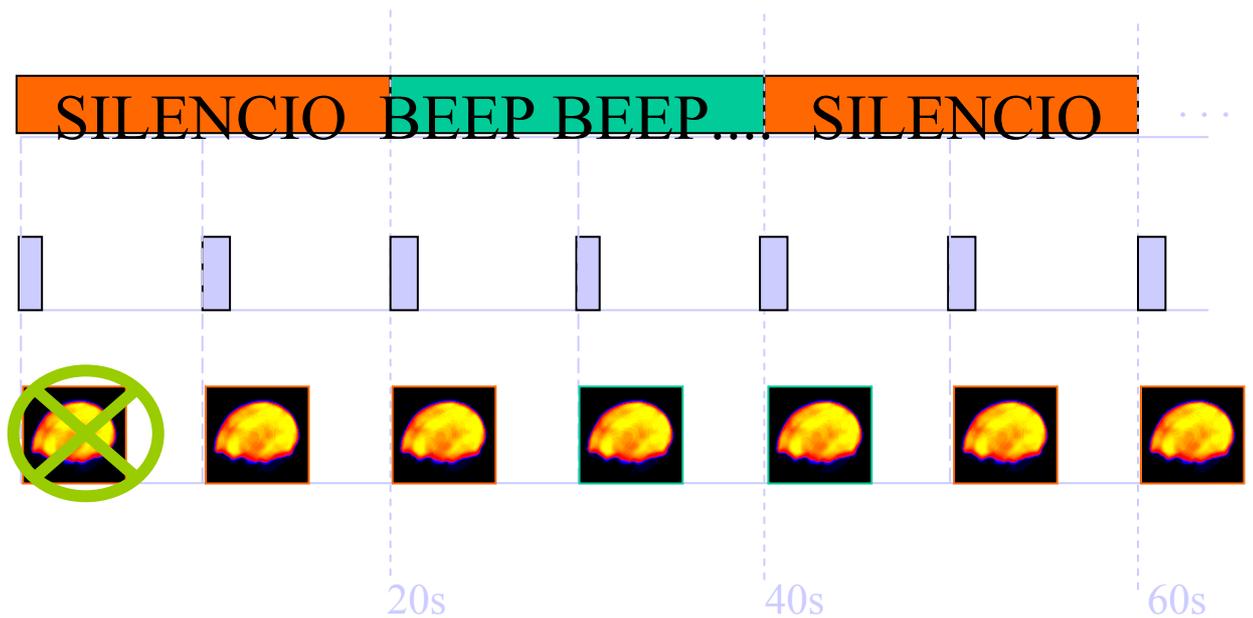


Figura 17: Paradigma de estimulación auditiva empleado en el estudio realizado en el Hospital Clínic e instalado en un PC portátil. La primera imagen se desecha debido a que corresponde al período de estabilización de la señal. Los rectángulos morados representan los 2 seg. de adquisición de las imágenes a los que se les sigue 8 seg. de espera para evitar que en la siguiente adquisición no interfiera la activación producida por el ruido del escáner.

Se han realizado en total 40 pruebas de RMf, a 32 sujetos voluntarios en el período comprendido entre septiembre de 2002 y junio de 2003. A 32 sujetos voluntarios una vez comprobada su normalidad tanto anatómica como funcional auditiva y después de firmar el consentimiento firmado se les realizó una prueba de resonancia magnética funcional auditiva. Al final, a 8 de ellos se les realizó una segunda prueba control de RMf auditiva para valorar la reproducibilidad de la prueba.

En 3 sujetos diferentes se tuvo que interrumpir la RMf debido a la aparición de sensación claustrofóbica, sin ningún tipo de consecuencia o complicación posterior.

La media de edad de los 32 sujetos ha sido de $34.75 \pm DS (8.67)$, con un rango de edad de 23 a 49 años. De los 32 voluntarios, 17 eran mujeres y 15 hombres. Por subgrupo de edad, 16 pertenecen al grupo A: 18 a 34 años, con 8 hombres y 8 mujeres y 16 pertenecen al grupo B: 35 a 50 años, con 7 hombres y 9 mujeres. De los 32 sujetos 30 eran diestros y 2 sujetos zurdos (un varón de 27 años y una mujer de 23 años).

5.2- RESULTADOS INDIVIDUALES:

De los 32 sujetos voluntarios a los que se les realizó la prueba de RMf auditiva, en 29 de ellos se observó activación bilateral estadísticamente significativa a nivel de la corteza auditiva primaria y en tres sujetos no se registró activación. Es decir en el 90.62 % de los casos se ha observado activación cortical en respuesta a la estimulación auditiva con el paradigma empleado en el estudio, en este resultado se ha empleado un tes estadístico con una $p < 0.001$.

Los tres sujetos (9.38 %) con una $p < 0.001$, en los que no se observó activación cortical estadísticamente significativa fueron tres hombres de 28, 27 y 47 años y como todos los sujetos del estudio presentaban una audiometría normal.

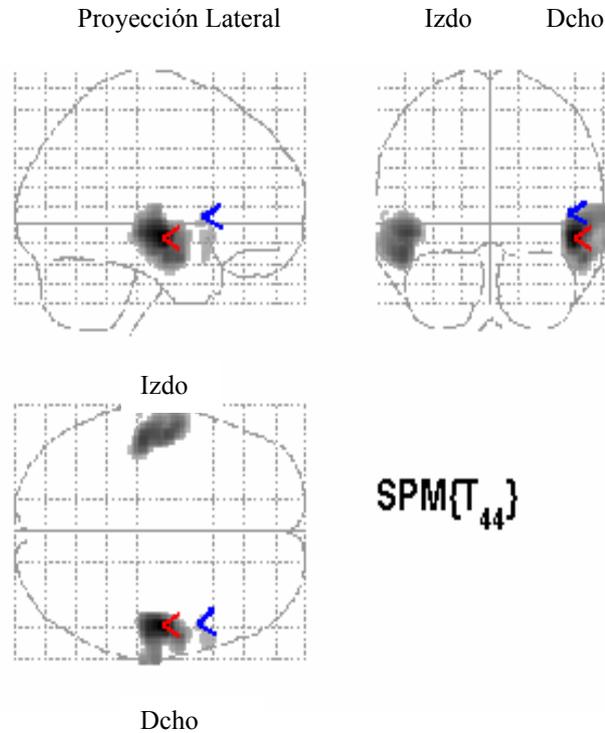


Figura 18: “Glass brain” de un voluntario normooyente, con registro de actividad cortical a nivel temporal (córtex auditivo) bilateralmente.

Statistics: *p*-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			voxel-level					x,y,z {mm}
ρ	c	$\rho_{\text{corrected}}$	k_E	$\rho_{\text{uncorrected}}$	$\rho_{\text{FWE-corr}}$	$\rho_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z)	$\rho_{\text{uncorrected}}$	
0.995	5	0.000	1460	0.000	0.000	0.000	10.39	7.35	0.000	50 -12 -8
					0.000	0.000	7.10	5.77	0.000	56 -4 -18
					0.029	0.000	5.68	4.90	0.000	68 -16 4
		0.000	1276	0.000	0.000	0.000	7.77	6.13	0.000	-50 -24 -4
					0.000	0.000	7.49	5.98	0.000	-52 -10 -16
		0.358	80	0.036	0.987	0.020	3.78	3.50	0.000	54 12 -16
					0.989	0.021	3.76	3.48	0.000	58 16 -6
		0.964	20	0.266	0.994	0.024	3.71	3.44	0.000	50 10 2
		1.000	2	0.752	1.000	0.065	3.30	3.10	0.001	-64 -26 4

Tabla 1: Probabilidades de activación de “vóxeles” y “clusters” del voluntario normooyente de la figura 18.

En la parte superior de la figura 18, se observa el “*glass brain*” del voluntario normooyente, se trata de un voluntario normooyente con una activación cortical bilateral a nivel del lóbulo temporal (corteza auditiva primaria) y mayor a nivel del hemisferio derecho, en las tres proyecciones ortogonales (frontal, sagital, axial). En la tabla de la parte inferior se observan las probabilidades de activación de los diferentes puntos (vóxeles) o regiones de vóxeles contiguos (“clusters”) correspondientes al voluntario normooyente. Es decir, muestra la probabilidad de que la evolución temporal de ese vóxel o cluster sea al azar (hipótesis nula) o bien que esté influenciada por los períodos de estimulación auditiva y reposo del paradigma empleado. Por tanto, un valor muy bajo indica que es muy poco probable que la evolución temporal de ese vóxel sea al azar y se concluye que ese vóxel o cluster se ha activado durante la estimulación auditiva (paradigma).

Así en la línea de color rojo se ve que la probabilidad en el “vóxel” señalado por la flecha roja en el “*glass brain*” es inferior a 0.001 y, por tanto, es altamente probable que se haya activado. Igualmente, la probabilidad de encontrar al azar ese cluster con ese patrón de actividad-reposo por efecto del azar es prácticamente nula.

En cambio, en la línea de color azul, la probabilidad del vóxel señalado por la flecha azul en el “*glass brain*” es de 0.994, es decir, existe un 99.4 % (96.4 % a nivel del cluster) de posibilidades de encontrar al azar un vóxel (cluster) dentro del cerebro con ese comportamiento. Esto indica que no se puede concluir si ese vóxel sigue el patrón de activación-reposo o tiene un comportamiento al azar.

Al analizar los resultados de los 32 sujetos, que se obtienen al estimular monoauralmente por el **oído derecho** se registró activación cortical bilateralmente en 29 casos (90.6) y en 3 casos (9.4 %) no se observó activación cortical.

De los 29 casos (90.6%) con activación cortical bilateral en 27 casos (84.3 %), esta activación bilateral es mayor a nivel contralateral al oído estimulado, es decir en el hemisferio izquierdo y en 2 de los 32 sujetos (6.3 %) la activación cortical observada también ha sido bilateralmente, pero siendo mayor a nivel homolateral al oído estimulado, es decir mayor en el hemisferio derecho.

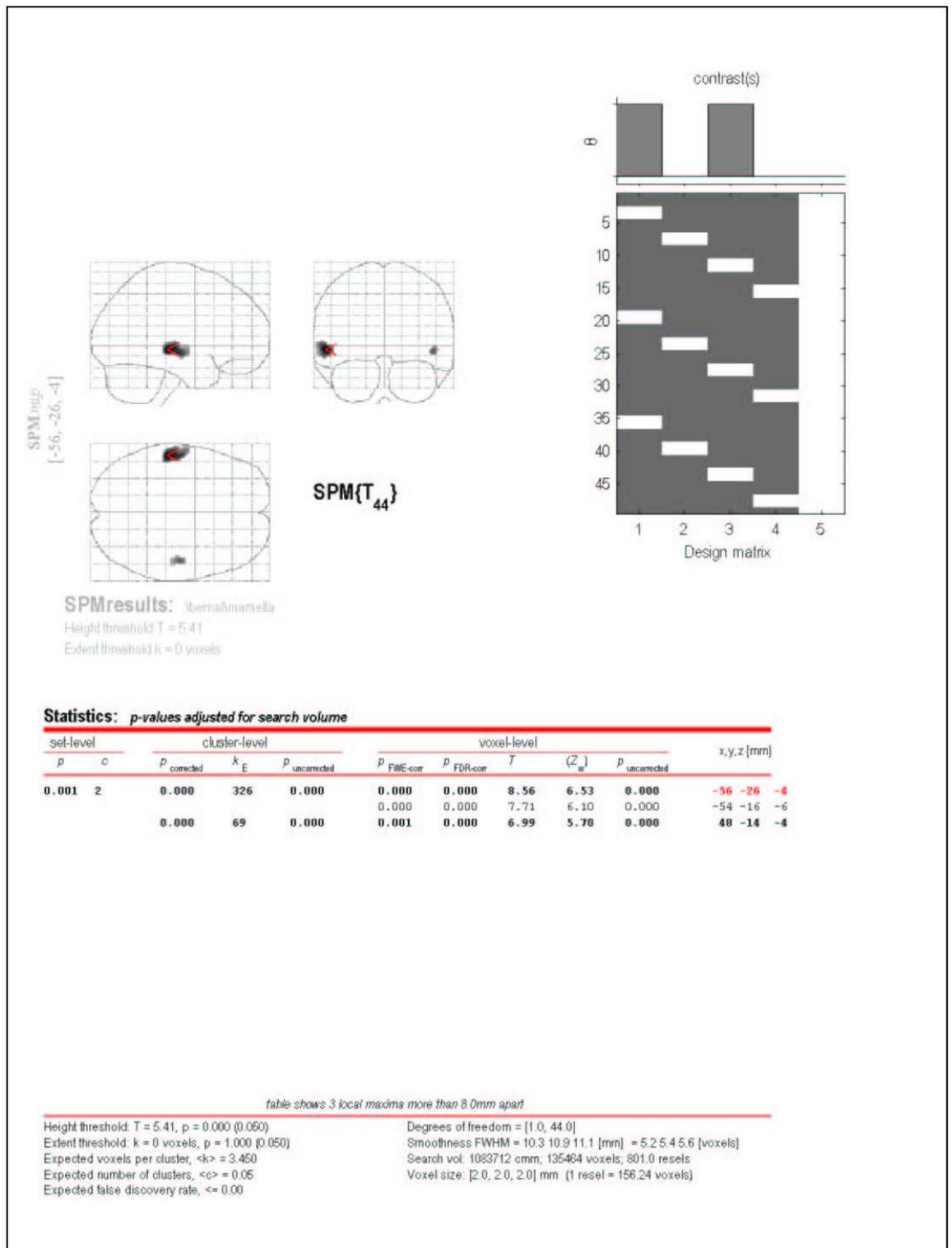


Figura 19: “Glass brain”, Tabla 2 de probabilidades de otro voluntario normooyente, al estimular auditivamente por el oído derecho.

En la figura 19 se muestra el “*glass brain*” y la tabla de probabilidades de activación de diferentes vóxeles y “*clusters*” o conjunto de vóxeles de un voluntario normoyente, al estimular auditivamente por el oído derecho. En el “*glass brain*” se observa como la activación registrada a nivel cortical es bilateral, aunque mayor contralateralmente (hemisferio izquierdo) al oído estimulado (oído derecho).

Al analizar los resultados de los 32 sujetos que se obtienen al estimular monoauralmente por el **oído izquierdo** se observa activación cortical bilateralmente en 28 sujetos (87.5%) y en 4 casos (12.5 %) no se observó activación cortical significativamente estadísticamente.

De los 28 sujetos (87.5%) con registro de actividad cortical bilateral, en 25 de ellos (78.1 %) esta activación bilateral es mayor a nivel contralateral al oído estimulado, es decir en el hemisferio derecho y en 3 de los sujetos (9.4 %) la activación cortical observada también ha sido bilateralmente, pero siendo mayor a nivel homolateral al oído estimulado, es decir mayor en el hemisferio izquierdo.

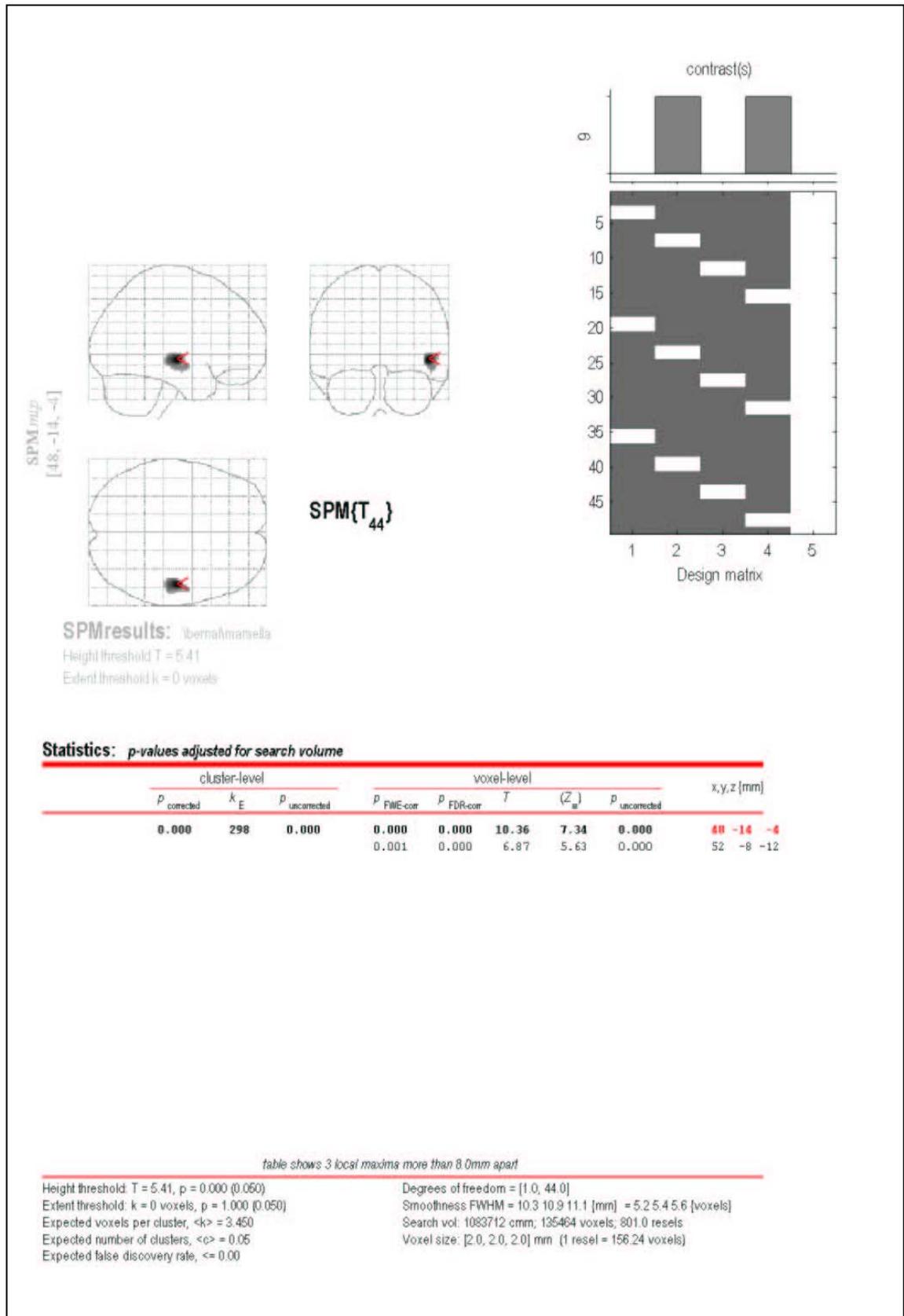


Figura 20: “Glass brain”, **Tabla 3** de probabilidades de otro voluntario normooyente, al estimular por el oído izquierdo.

En la figura 20 se muestra el “glass brain” y la tabla de probabilidades de activación de los diferentes vóxeles y “clusters” o conjunto de vóxeles de otro voluntario, al estimular auditivamente por el oído izquierdo.

En ella aparentemente sólo se activa el hemisferio contralateral (derecho), aunque si se hace menos restrictivo el test estadístico, observamos que la activación cortical es bilateral (figura 21).

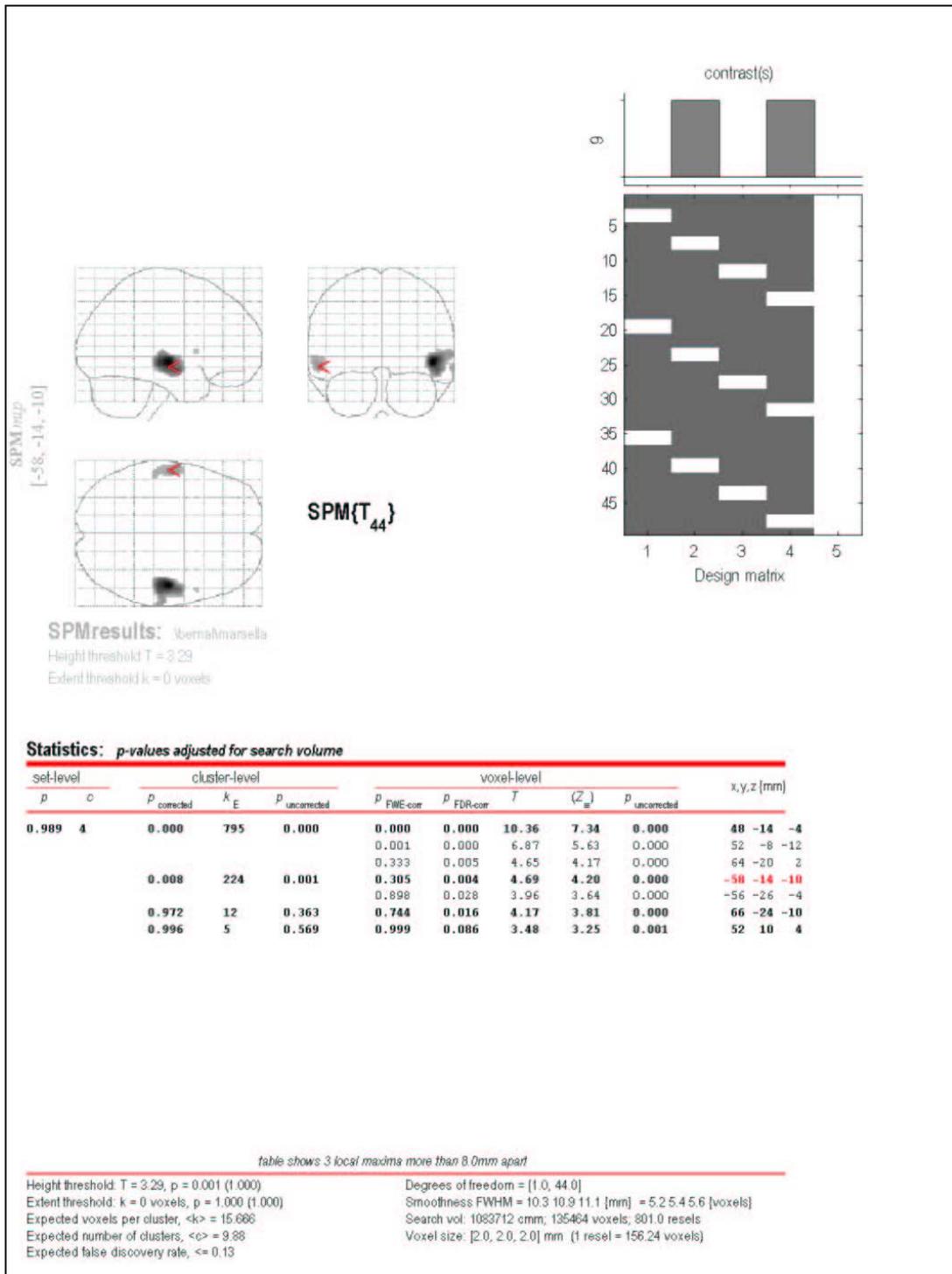


Figura 21: “Glass brain” y **Tabla 4** de probabilidades de un voluntario normooyente (el mismo que en la figura 20), al estimular auditivamente por el oído izquierdo, si se hace menos restrictivo el test estadístico.

En el caso de los dos individuos zurdos (un varón de 27 años y una mujer de 23 años), la activación tras la estimulación auditiva, registrada a nivel cortical fue bilateral.

Al estimular monoauralmente por el oído derecho, en ambos sujetos se registró activación bilateral mayor a nivel contralateral al oído estimulado, es decir en el hemisferio izquierdo.

Al estimular monoauralmente por el oído izquierdo en ambos sujetos se registró activación bilateral mayor a nivel contralateral al oído estimulado, es decir en el hemisferio derecho.

5.3- IMÁGENES DE ALTA RESOLUCIÓN:

Es posible realizar imágenes de alta resolución o tridimensionales de la activación registrada a nivel cortical. A continuación se muestran dichas imágenes.

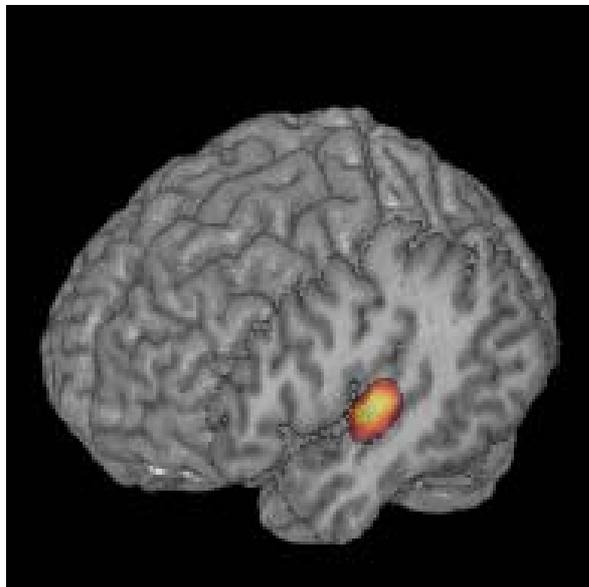


Figura 22: Imagen tridimensional de un voluntario normooyente, que muestra la activación del área auditiva primaria a nivel del lóbulo temporal, lado izquierdo. Corte sagital.

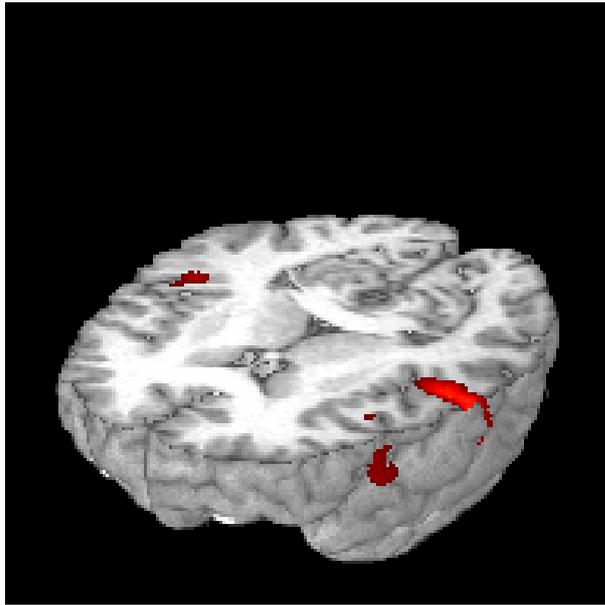


Figura 23: Imagen tridimensional de un voluntario normooyente, que muestra la activación bilateral del área auditiva primaria a nivel del lóbulo temporal. Corte axial.

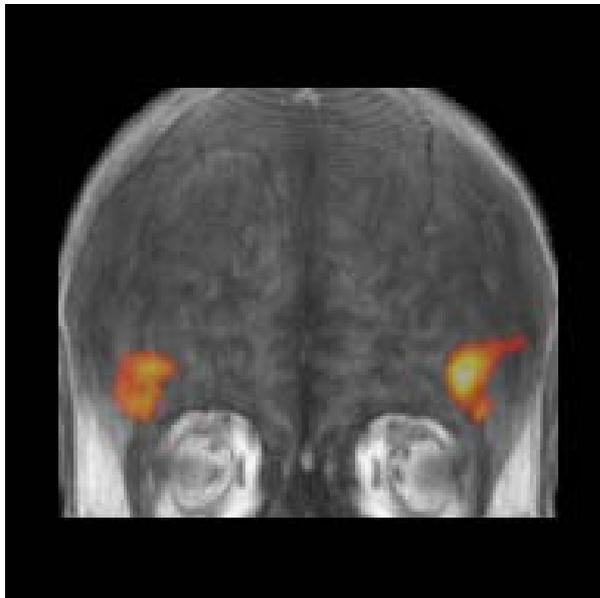


Figura 24: Imagen tridimensional en semitransparencia de un voluntario normooyente, que muestra la activación bilateral del área auditiva primaria a nivel del lóbulo temporal. Corte frontal.

5.4- RESULTADOS GLOBALES:

Los resultados globales de activación a nivel del córtex auditivo en todos los sujetos a estudio ($n = 32$), se han analizado realizando la combinación de las siguientes variables:

- A) Actividad cortical registrada por la suma de la estimulación de ambos oídos (derecho e izquierdo) tras la presentación del paradigma a todos los sujetos ($n=32$).
- B) Actividad cortical registrada al estimular con una frecuencia de 750 Hz (graves).
- C) Actividad cortical registrada al estimular con una frecuencia de 2000 Hz (agudos).
- D) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida por 750 Hz la activación producida por 2000 Hz.
- E) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida por 2000 Hz la activación producida por 750 Hz.
- F) Actividad cortical registrada al estimular por el oído derecho.
- G) Actividad cortical registrada al estimular por el oído izquierdo.
- H) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida por el oído derecho la activación producida por el oído izquierdo.
- I) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida por el oído izquierdo la activación producida por el oído derecho.

A) Actividad cortical registrada por la suma de la estimulación por ambos oídos (derecho e izquierdo) tras la presentación del paradigma a todos los sujetos (n=32).

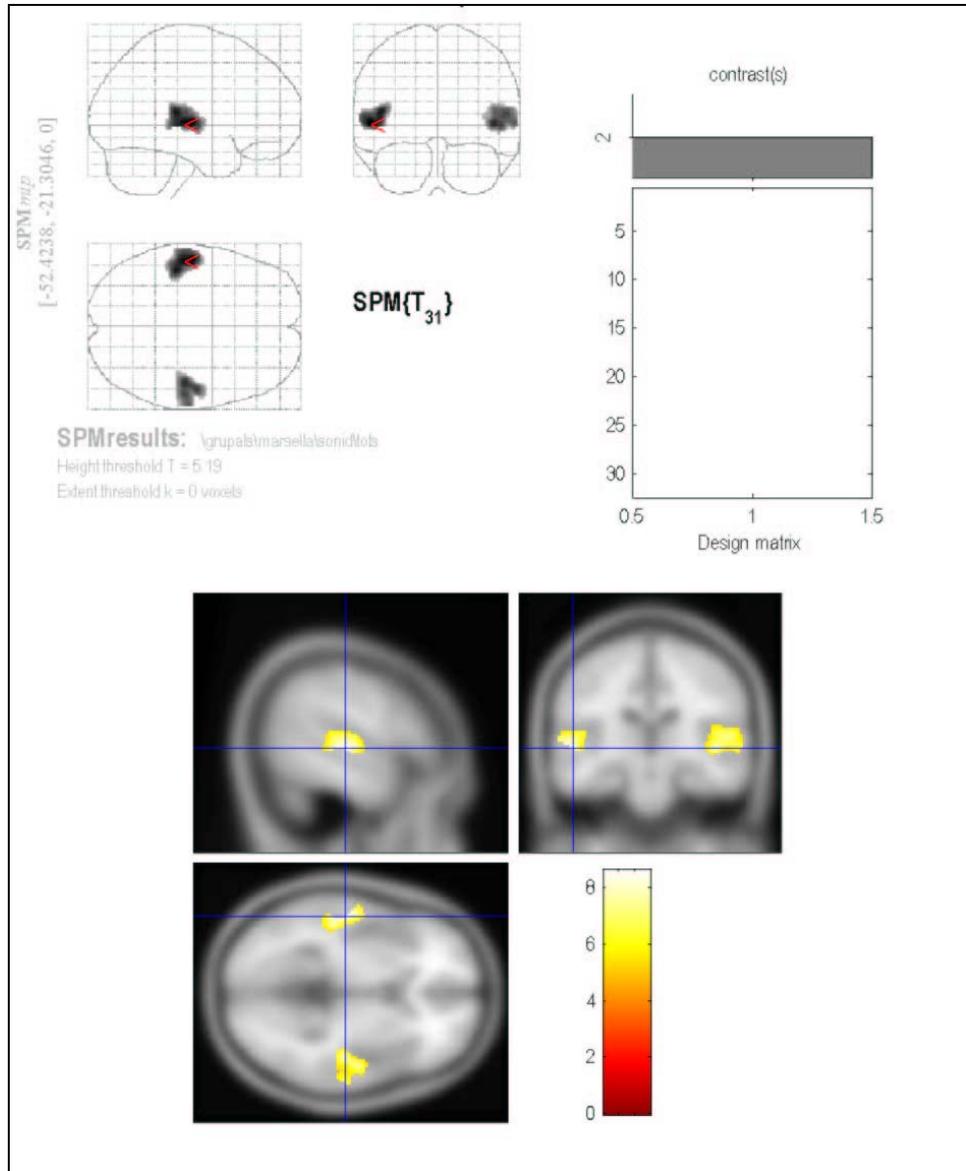


Figura 25: La activación cortical registrada globalmente, es bilateral con una tendencia a una mayor activación a nivel del hemisferio izquierdo. En el “glass brain” se observa la activación en las tres proyecciones y una flecha roja que marca el vóxel que con menos probabilidad puede tener una evolución temporal debido al azar.

B) Actividad cortical registrada en todos los sujetos a estudio (n=32) al estimular con una frecuencia de 750 Hz (graves).

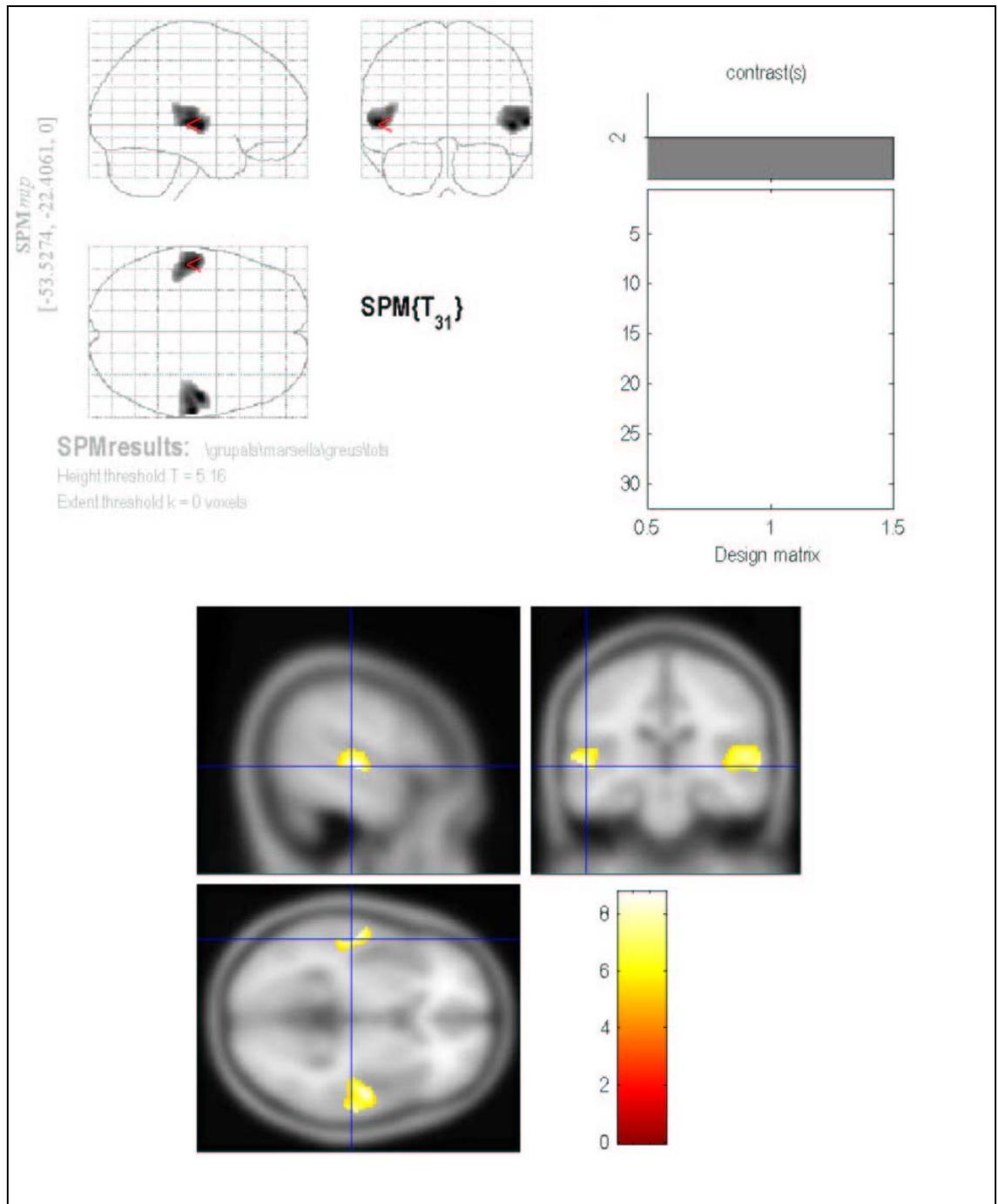


Figura 26: La activación cortical registrada globalmente, es bilateral con una tendencia a una mayor activación a nivel del hemisferio izquierdo.

C) Actividad cortical registrada en todos los sujetos a estudio (n=32), al estimular con una frecuencia de 2000 Hz (agudos).

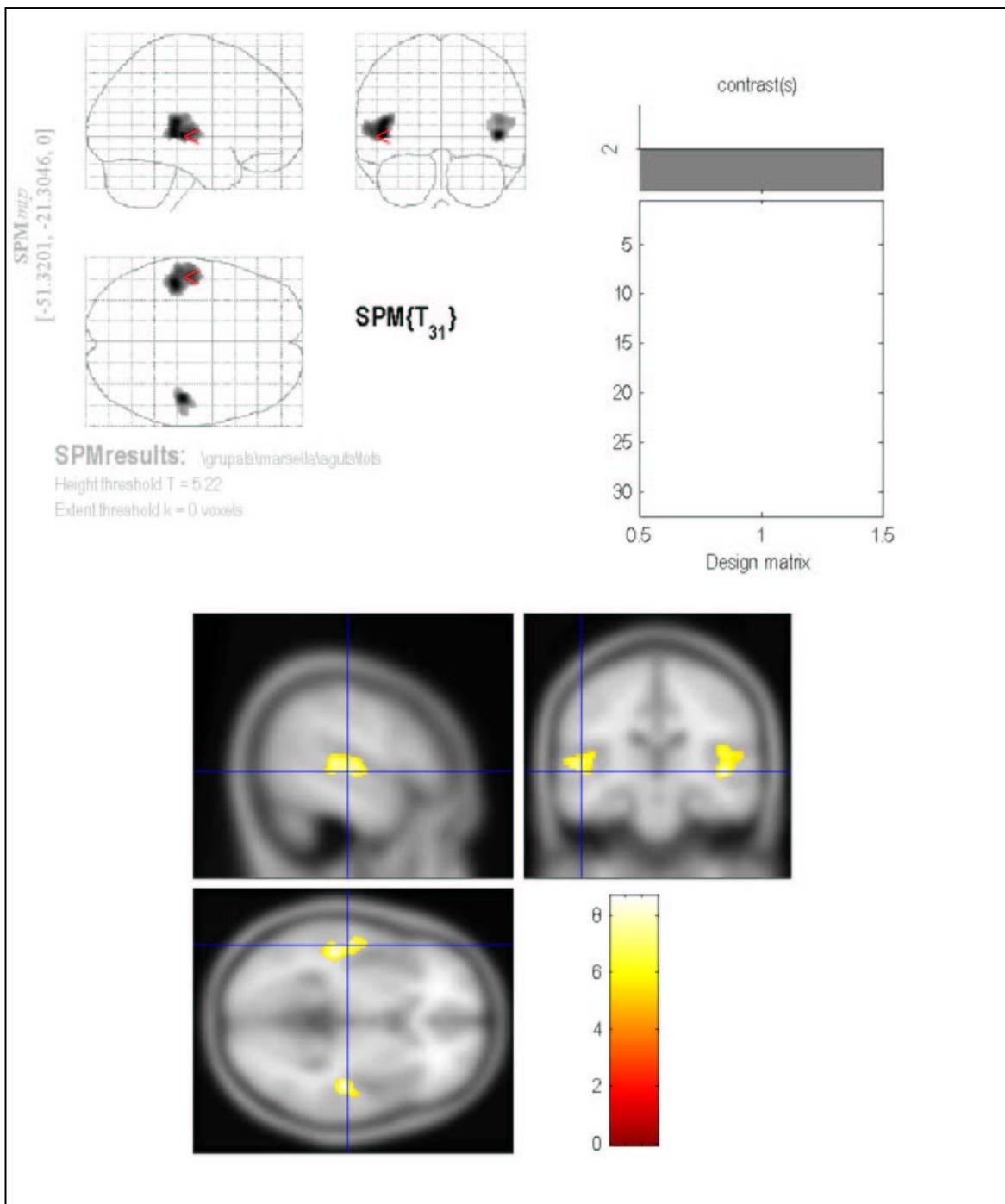


Figura 27: La activación cortical registrada globalmente, es bilateral con una tendencia a una mayor activación a nivel del hemisferio izquierdo.

D) Actividad cortical registrada (n = 32) al restar a la activación producida por 750 Hz la activación producida por 2000 Hz. (Graves menos agudos).

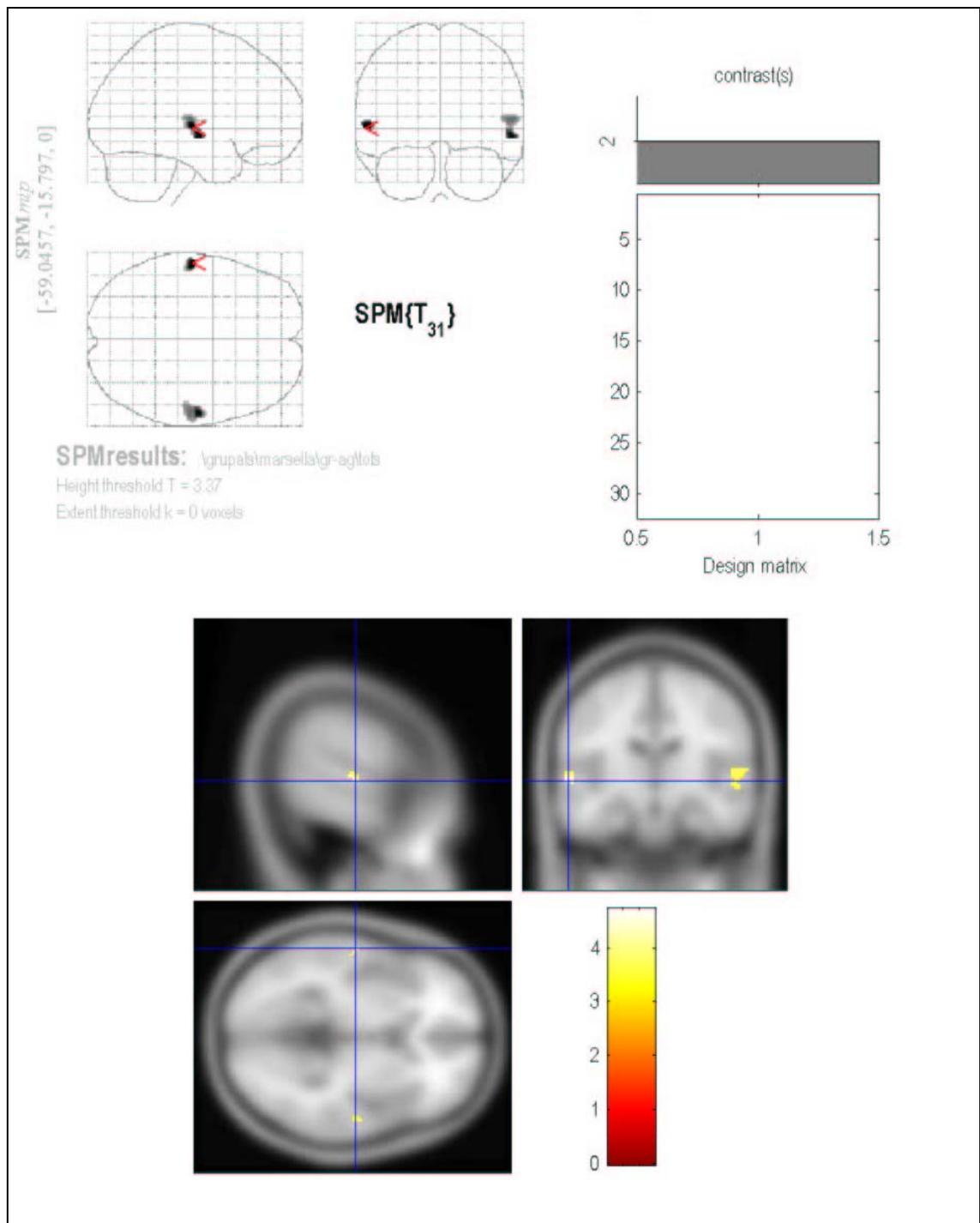


Figura 28:La activación cortical registrada globalmente, es bilateral. Se observa que el área activada en el córtex auditivo por las frecuencias graves está situado más lateralmente, si se compara con el área activada por las frecuencias agudas.

E) Actividad cortical registrada (n = 32) al restar a la activación producida por 2000 Hz. la activación producida por 750 Hz. (Agudos menos graves)

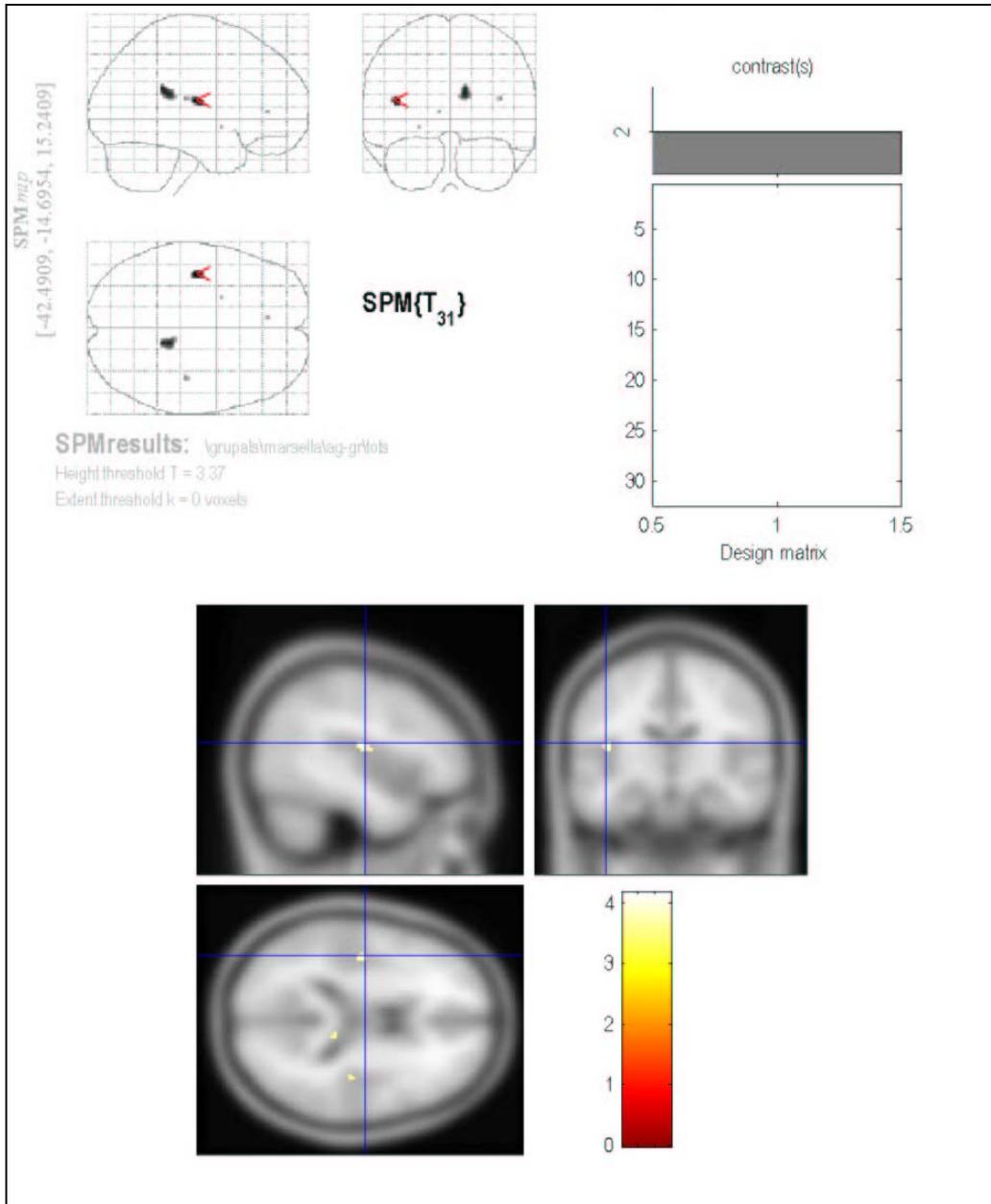


Figura 29:La activación cortical registrada globalmente, es bilateral. Se observa que el área activada en el córtex auditivo por las frecuencias agudas está situado más medialmente, si se compara con el área activada por las frecuencias graves.

F) Actividad cortical registrada globalmente al estimular por el oído derecho a todos los sujetos a estudio (n =32) con el paradigma desarrollado.

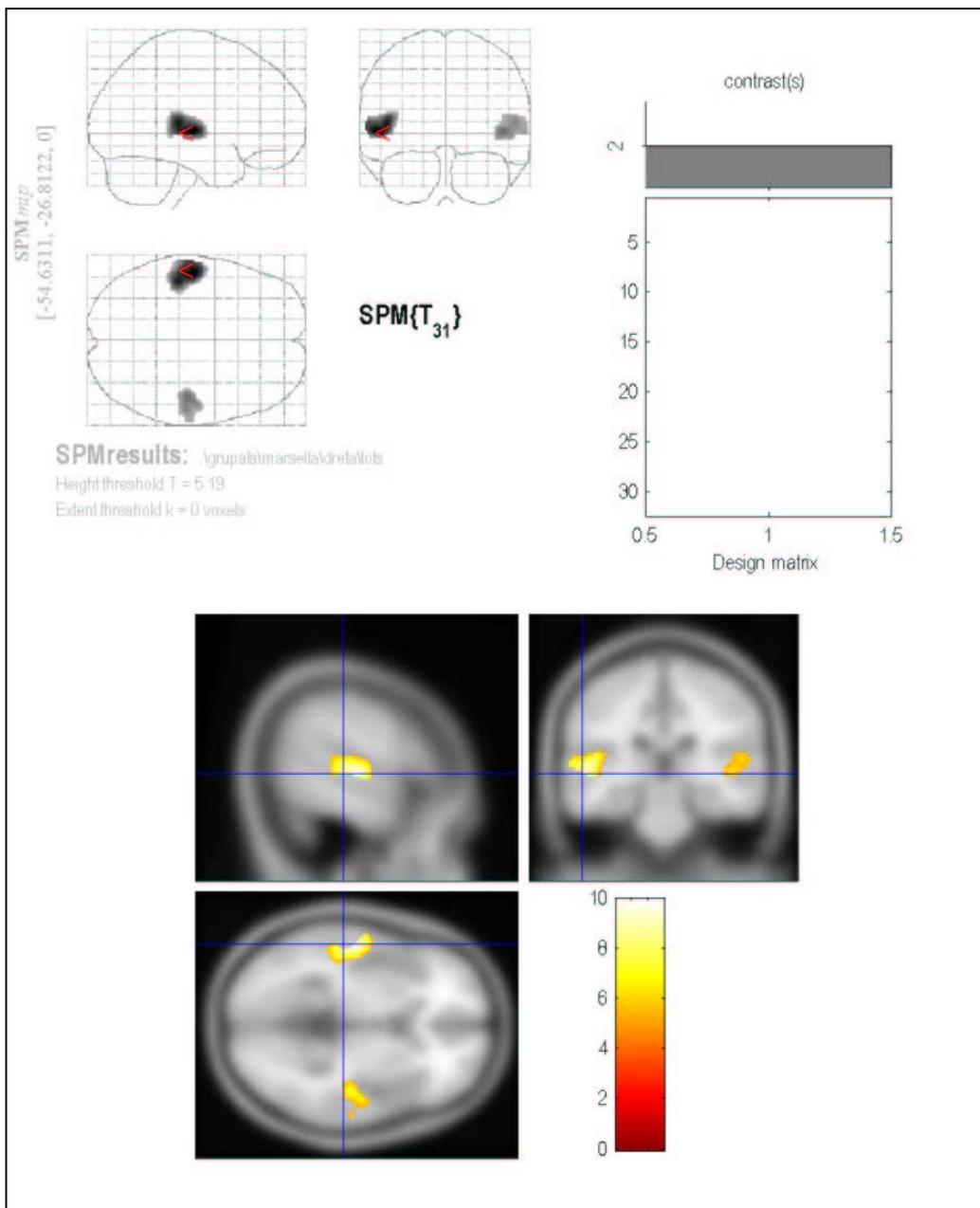


Figura 30:La activación cortical registrada globalmente, es bilateral con una tendencia a una mayor activación a nivel del hemisferio izquierdo.

G) Actividad cortical registrada globalmente al estimular por el oído izquierdo a todos los sujetos a estudio (n =32) con el paradigma desarrollado.

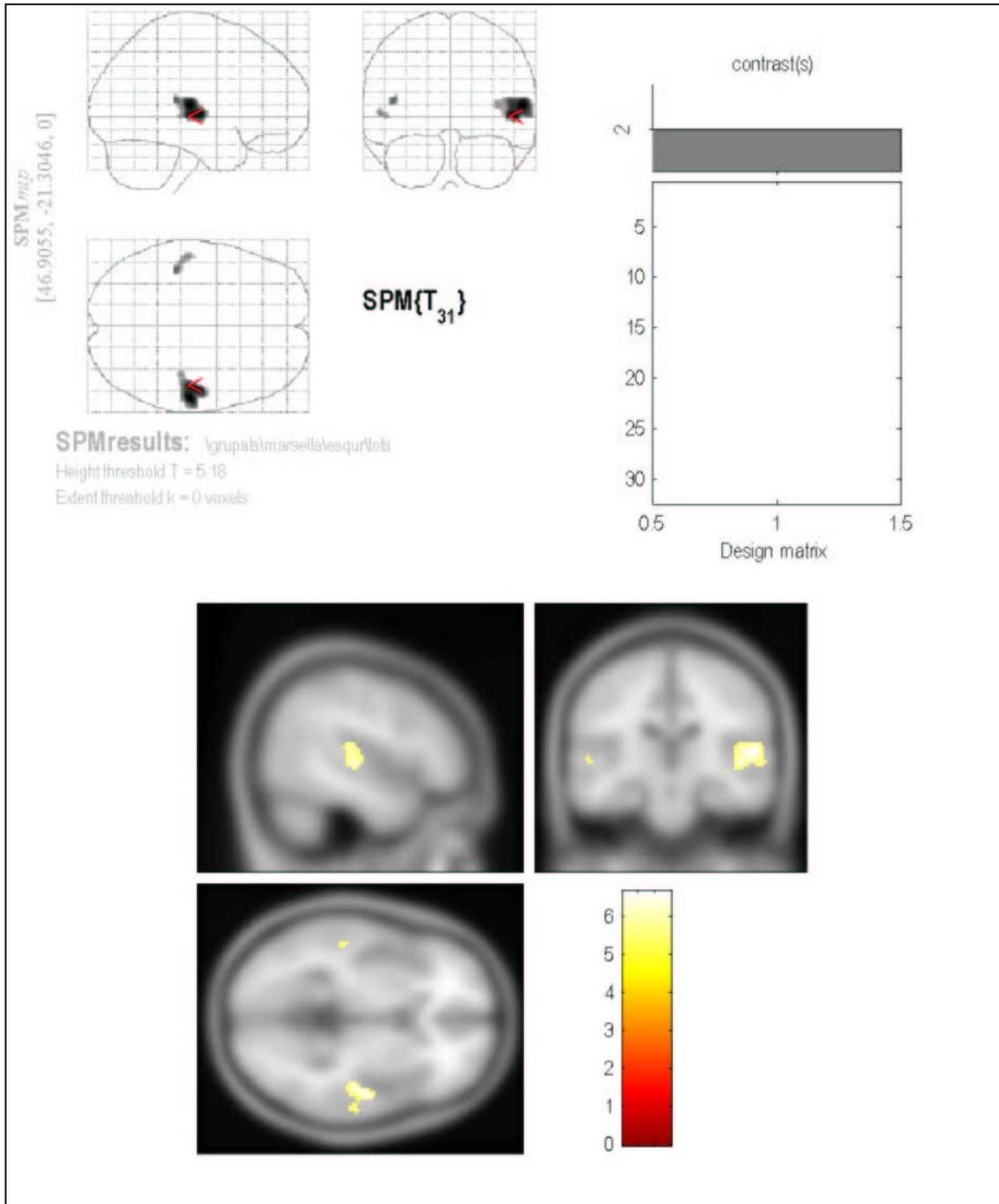


Figura 31: La activación cortical registrada globalmente, es bilateral con una tendencia a una mayor activación a nivel del hemisferio derecho.

H) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida por el oído derecho la activación producida por el oído izquierdo. (Oído derecho-izdo) en todos los sujetos (n=32).

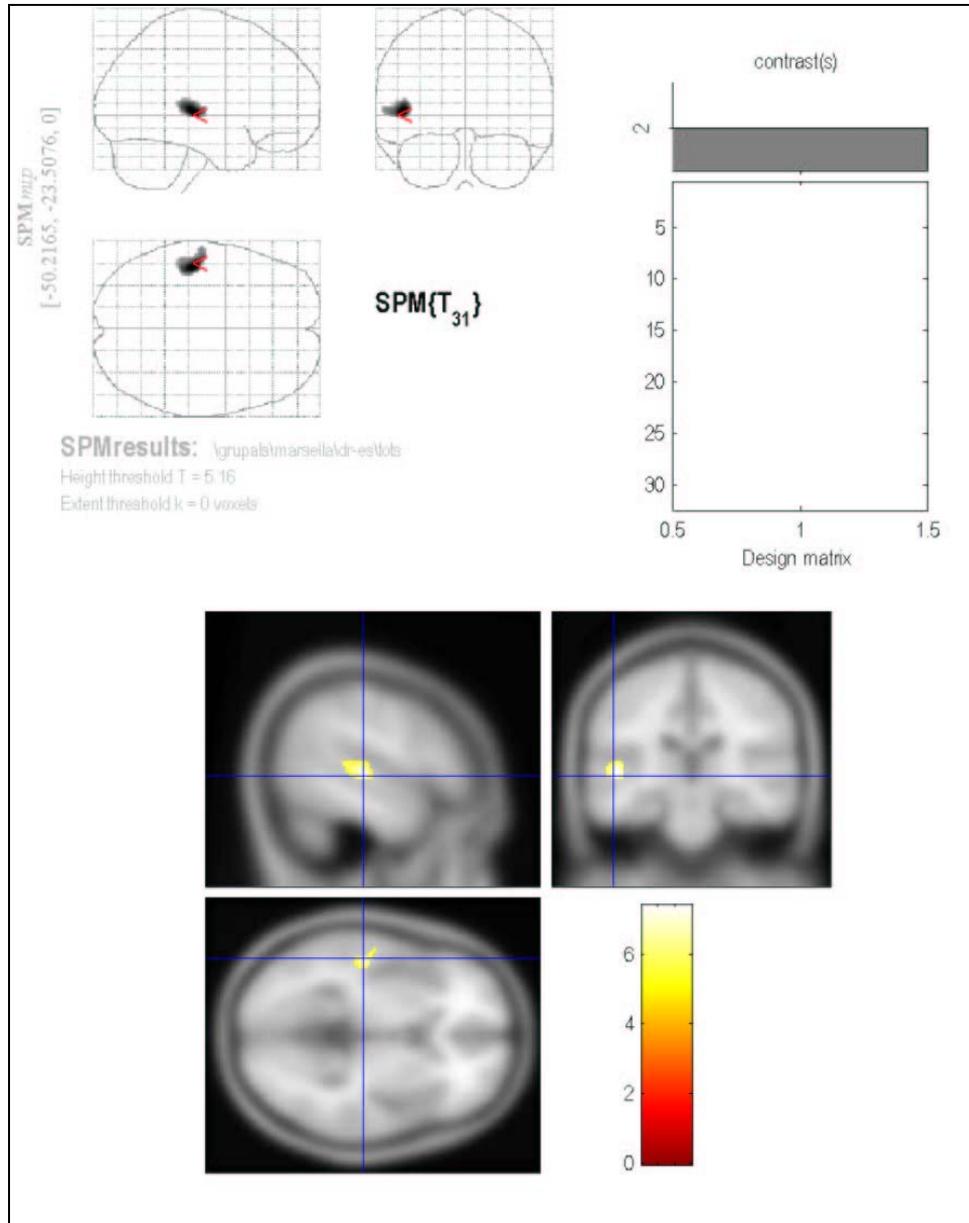


Figura 32: La activación cortical registrada globalmente, es claramente unilateral izquierda.

I) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida por el oído izquierdo la activación producida por el oído derecho. (Oído izdo-dcho) en todos los sujetos (n=32).

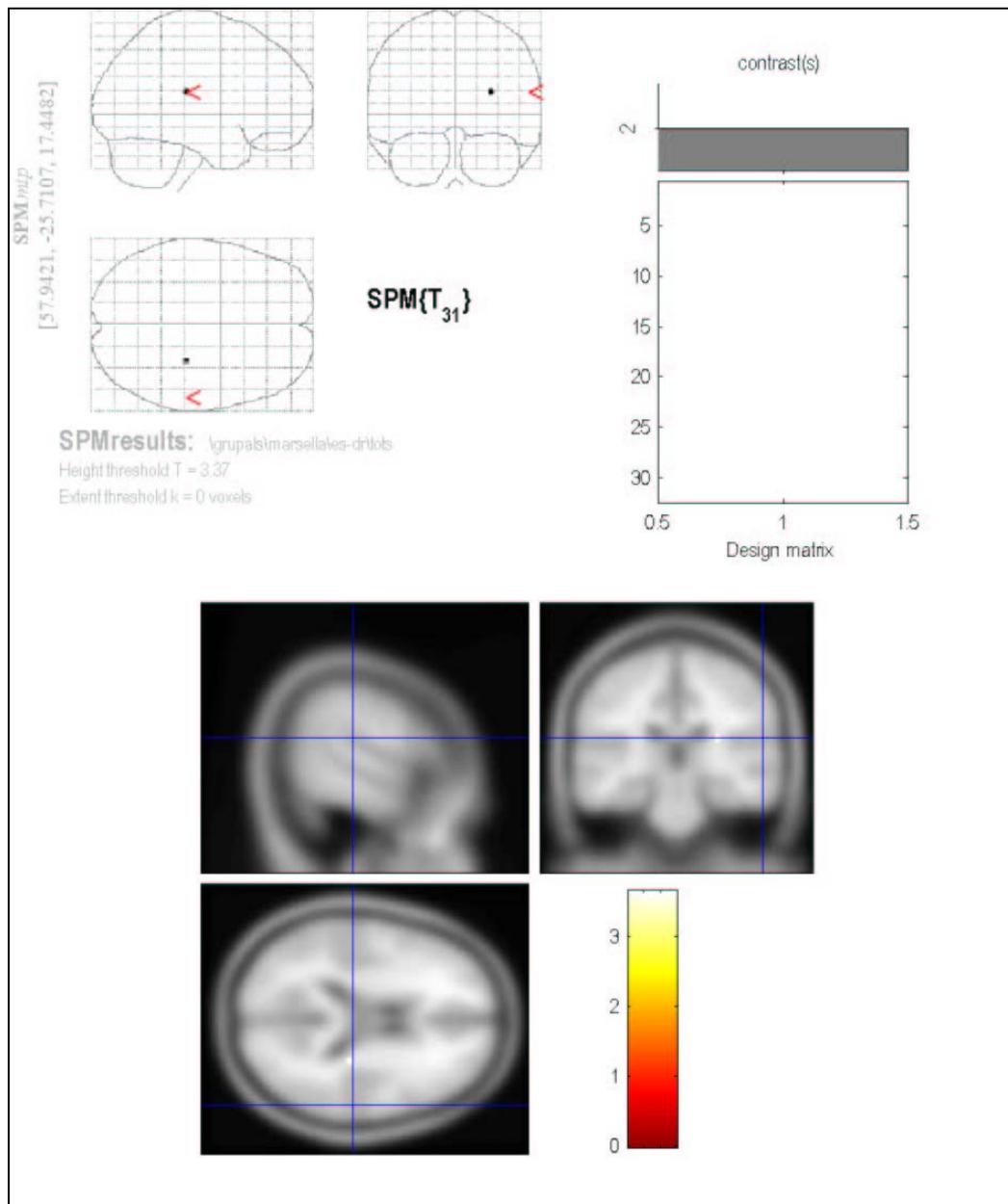


Figura 33: La activación cortical registrada globalmente es prácticamente inexistente y /o débilmente unilateral derecha.

5.5- RESULTADOS POR SUBGRUPOS:

- A) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida en adultos (>35 años), la producida en jóvenes (<35 años). (paradigma en n=32). **Fig. 34**
- B) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida en jóvenes (<35 años), la producida en adultos (>35 años). (paradigma en n=32). **Fig. 35**
- C) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida en hombres, la activación producida en mujeres. (paradigma en n=32). **Fig. 36**
- D) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida en mujeres, la activación producida en hombres. (paradigma en n=32). **Fig. 37**
- E) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias graves (750 Hz) en adultos (>35 años), la activación cortical producida por las frecuencias graves (750 Hz) en jóvenes (<35 años). **Fig 38**
- F) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en adultos (>35 años), la activación cortical producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en jóvenes (<35 años). **Fig 39**
- G) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias graves (750 Hz) en jóvenes (<35 años), la activación cortical producida por las frecuencias graves (750 Hz) en adultos (>35 años). **Fig 40**
- H) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en jóvenes (<35 años), la activación cortical producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en adultos (>35 años). **Fig 41**

A) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida en adultos (>35 años), la producida en jóvenes (<35 años). (paradigma en n=32).

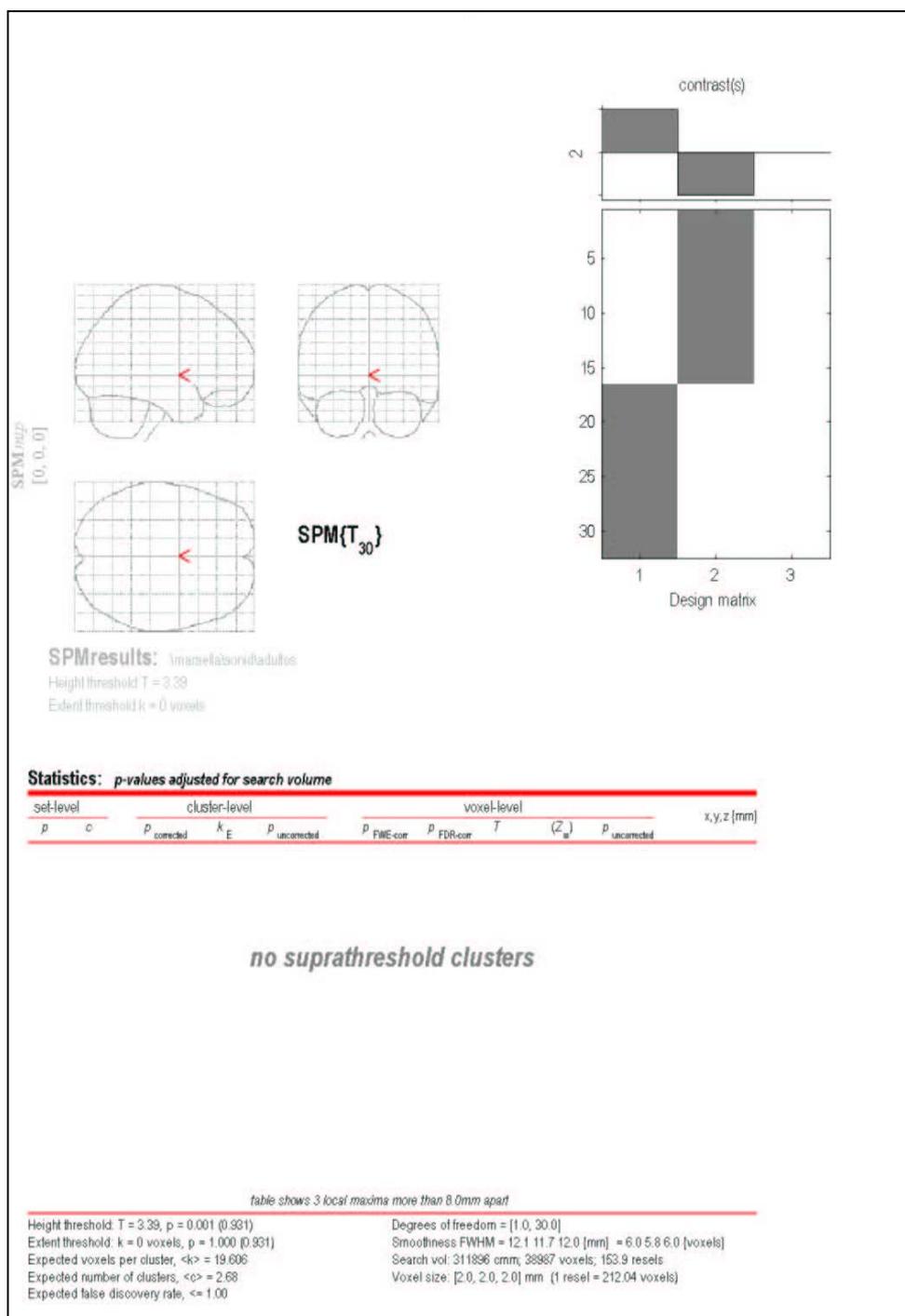


Figura. 34: No se registra activación cortical, al restar a la activación producida en adultos la activación producida en jóvenes.

B) Actividad cortical registrada al restar a la activación producida en jóvenes (<35 años), la producida en adultos (>35 años). (paradigma en n=32).

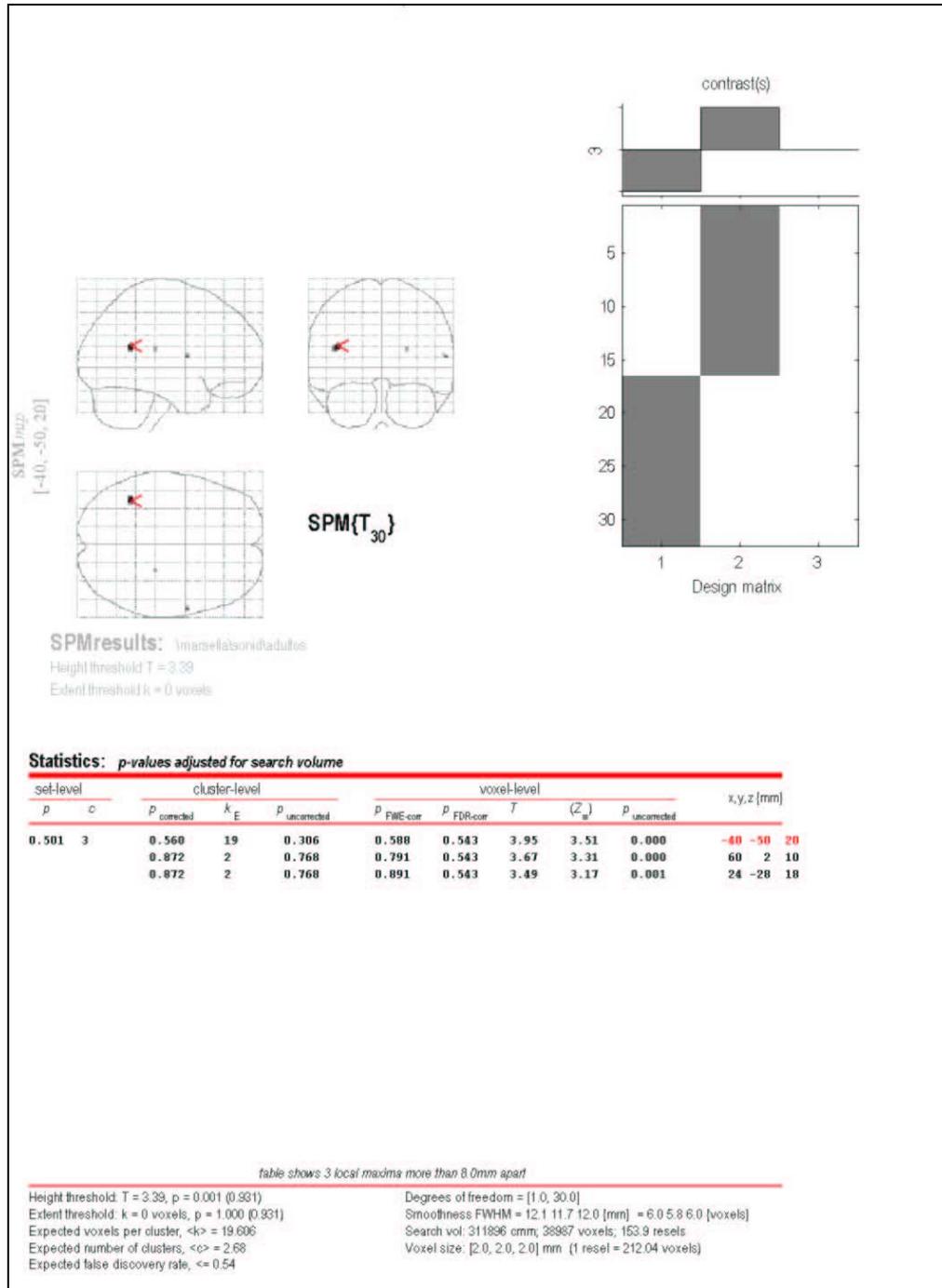


Fig. 35: Registro de débil actividad cortical con una p estadísticamente poco significativa ($p = 0.588$), considerándose su activación debida al azar.

C) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida en hombres, la activación producida en mujeres. (paradigma en n=32).

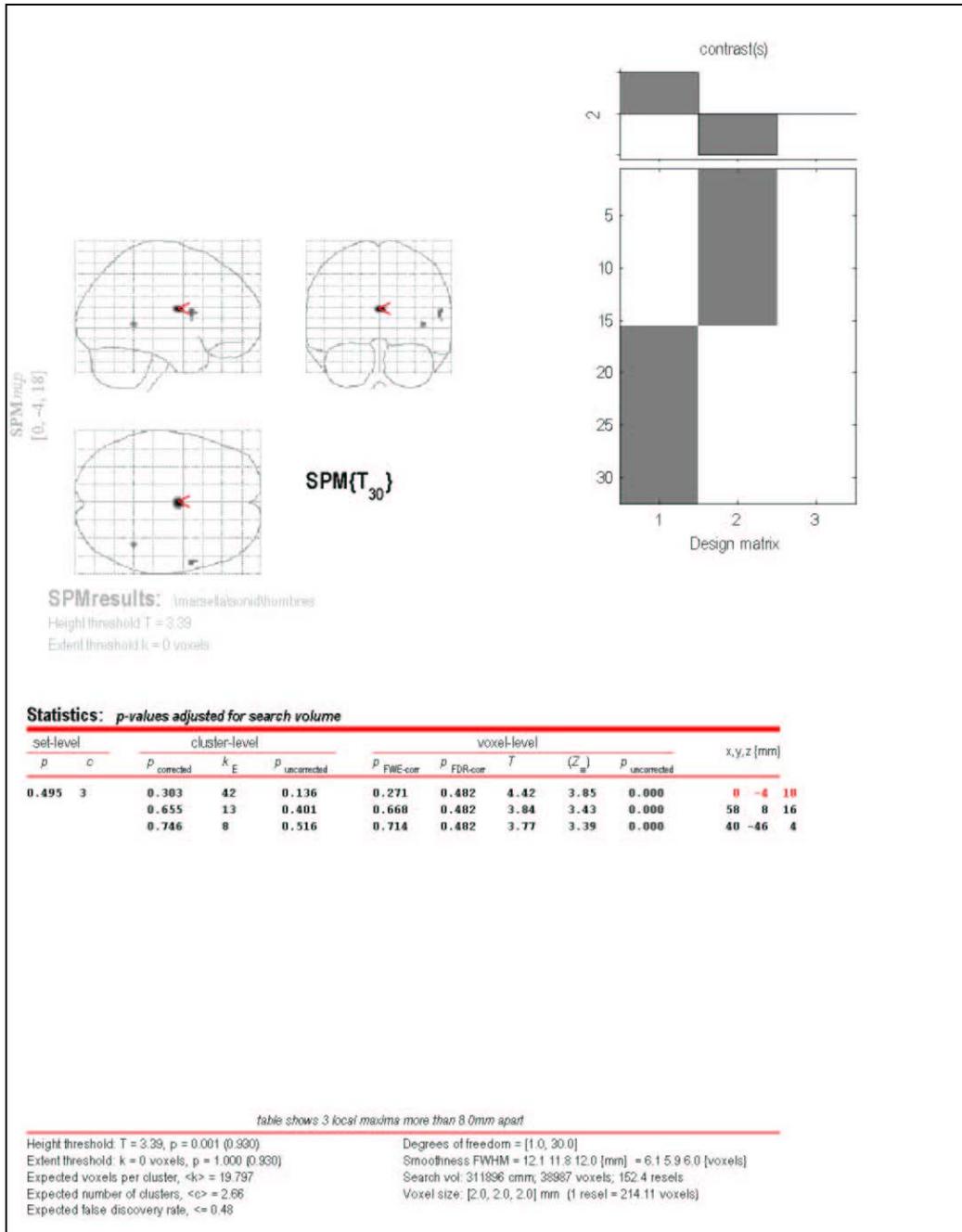


Fig. 36: Registro de actividad cortical en una localización que no corresponde al córtex auditivo y estadísticamente no significativa.

D) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida en mujeres, la activación producida en hombres. (paradigma en n=32).

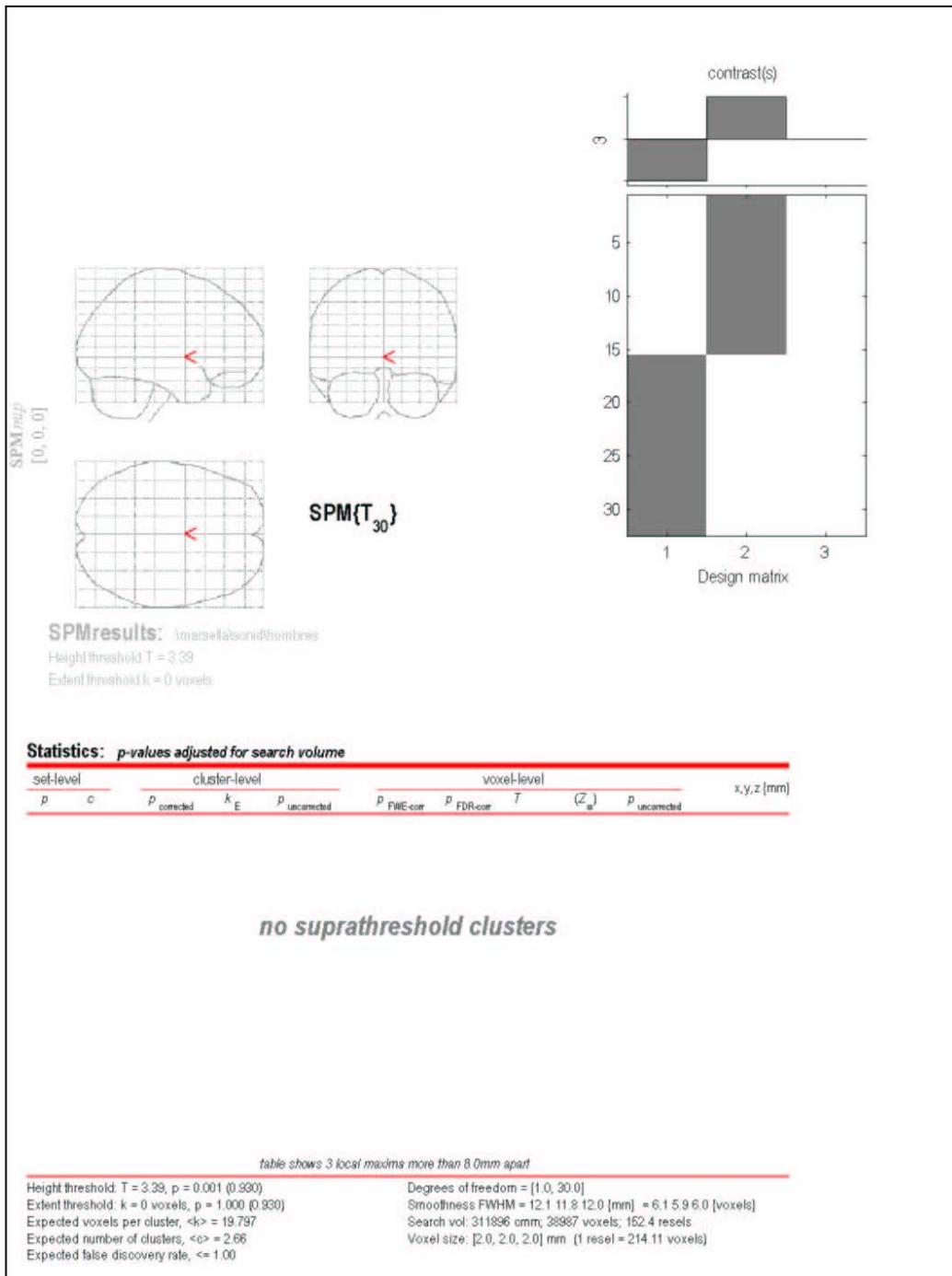


Fig. 37: No se registra actividad cortical en este estudio.

“No suprathreshold clusters”: No existen “clusters” por encima del umbral. ($p < 0.001$)

E) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias graves (750 Hz) en adultos (>35 años), la activación cortical producida por las frecuencias graves (750 Hz) en jóvenes (<35 años).

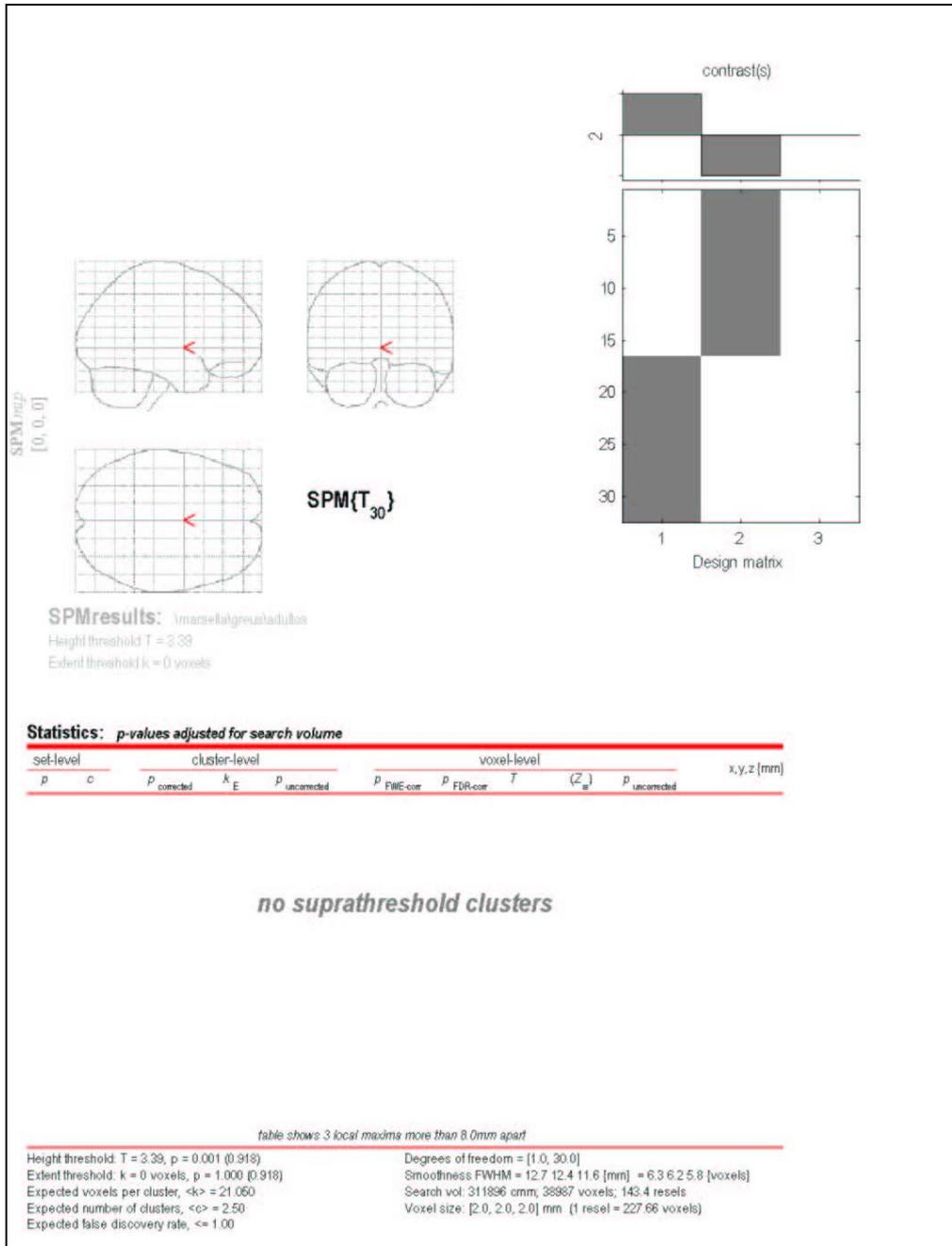


Figura 38: No se registra actividad cortical en este estudio.

“No suprathreshold clusters”: No existen “clusters” por encima del umbral. ($p < 0.001$)

F) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en adultos (>35 años), la activación cortical producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en jóvenes (<35 años).

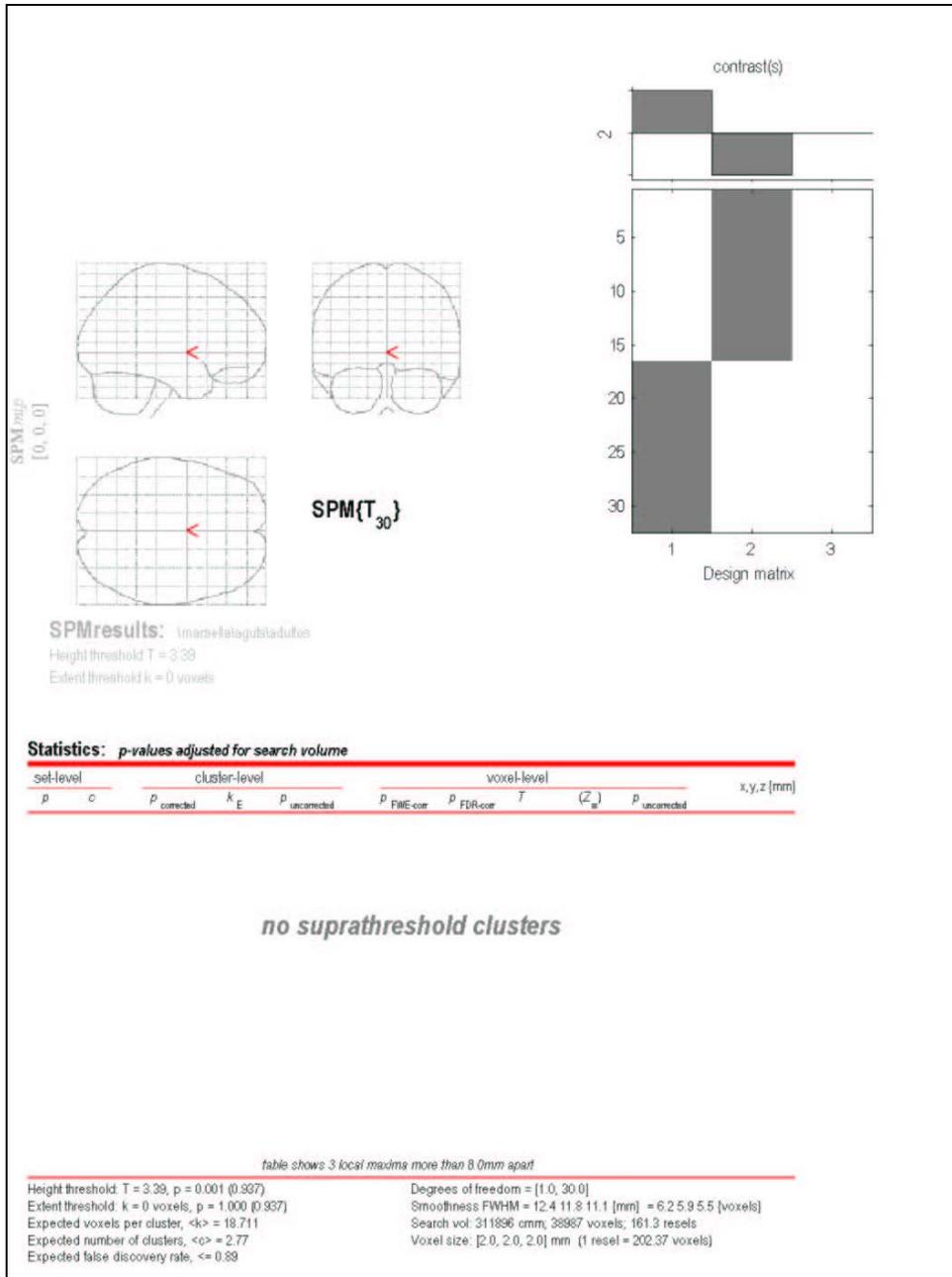


Figura 39: No se registra actividad cortical en este estudio.

“No suprathreshold clusters”: No existen “clusters” por encima del umbral. ($p < 0.001$)

G) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias graves (750 Hz) en jóvenes (<35 años), la activación cortical producida por las frecuencias graves (750 Hz) en adultos (>35 años).

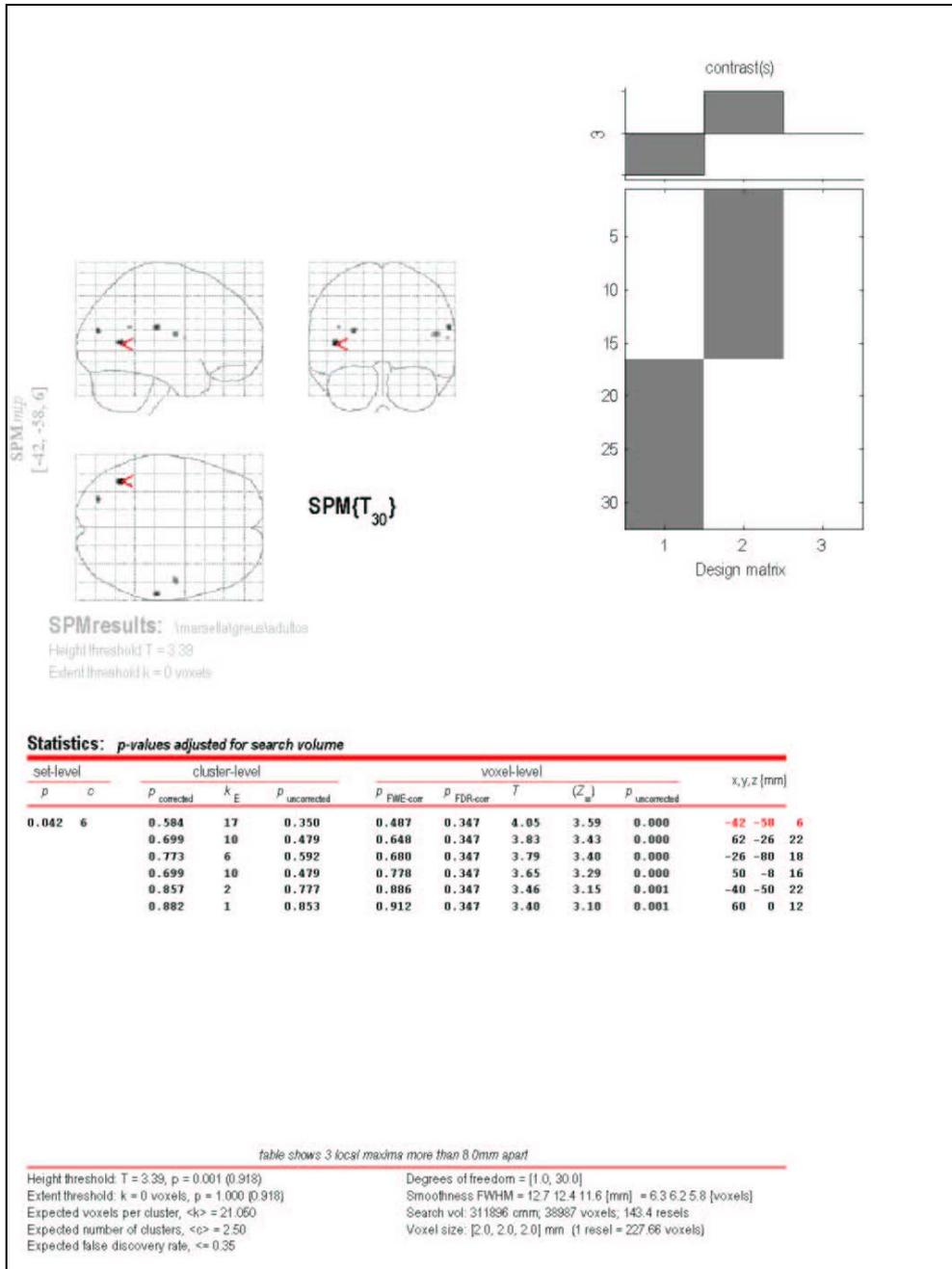


Figura 40: Registro de débil actividad cortical con una alta probabilidad ($p = 0.487$) de que su activación en el tiempo sea debida al azar.

H) Actividad cortical registrada, al restar a la activación producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en jóvenes (<35 años), la activación cortical producida por las frecuencias agudas (2000 Hz) en adultos (>35 años).

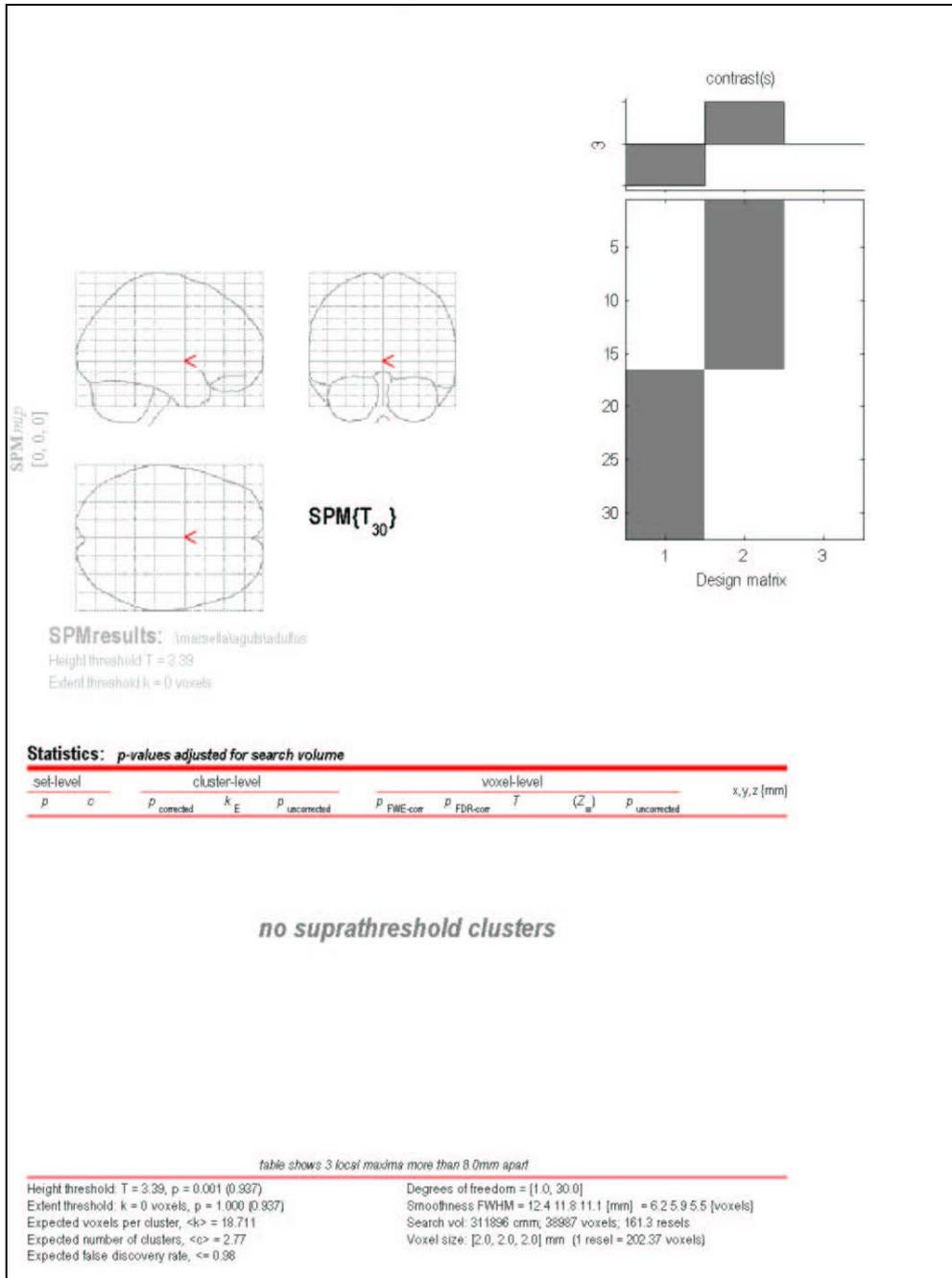


Figura 41: No se registra actividad cortical en este estudio.

“No suprathreshold clusters”: No existen “clusters” por encima del umbral. ($p < 0.001$)

5.6- REPRODUCIBILIDAD DE LA PRUEBA:

Después de realizar la prueba a los 32 sujetos voluntarios, a 8 de ellos se les realizó una segunda prueba control de RMf auditiva para valorar la reproducibilidad de la prueba de resonancia magnética funcional auditiva.

De los 8 sujetos a los que se les repitió la prueba de resonancia 5 son hombres con edades de 27 (zurdo), 29, 29, 35 y 37 años y 3 mujeres con edades de 24, 24 y 44 años.

Se presentan los “glass brain” de la primera prueba realizada y al lado los “glass brain” de la segunda prueba de RMf auditiva.

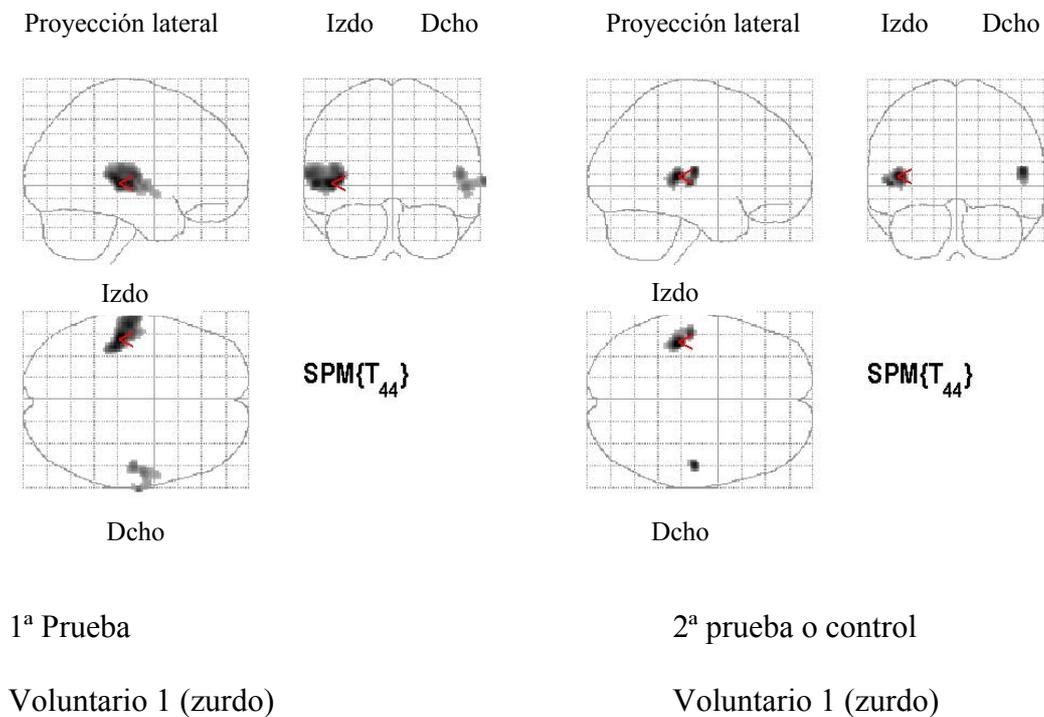


Figura 42: “Glass brain” de un hombre zurdo 27 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio izquierdo en ambas pruebas realizadas. Se aprecia una diferencia en la extensión del área cortical activada

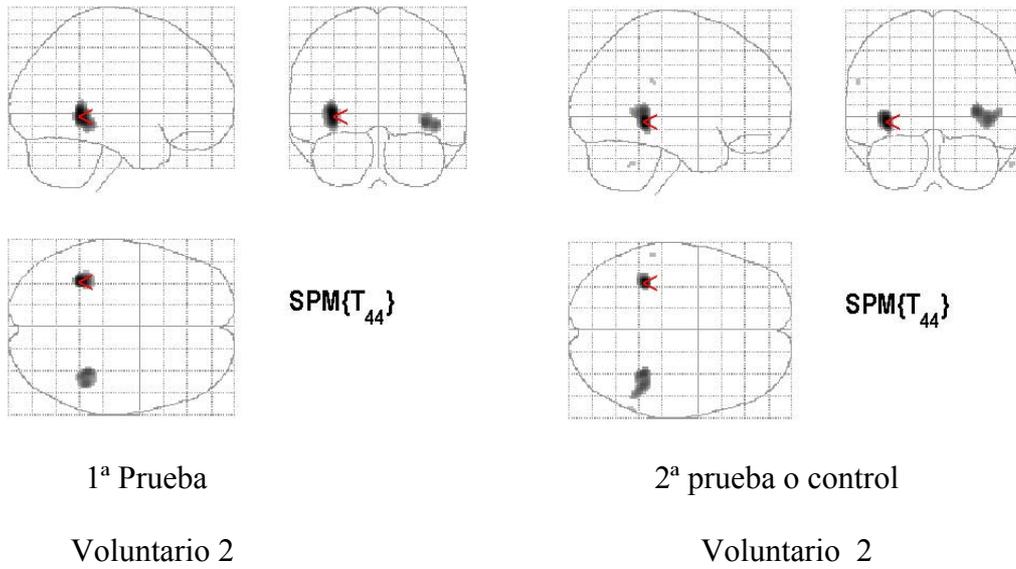


Figura 43 “Glass brain” de un hombre diestro de 37 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio izquierdo en ambas pruebas realizadas. Se aprecia una diferencia mínima en la extensión del área cortical activada.

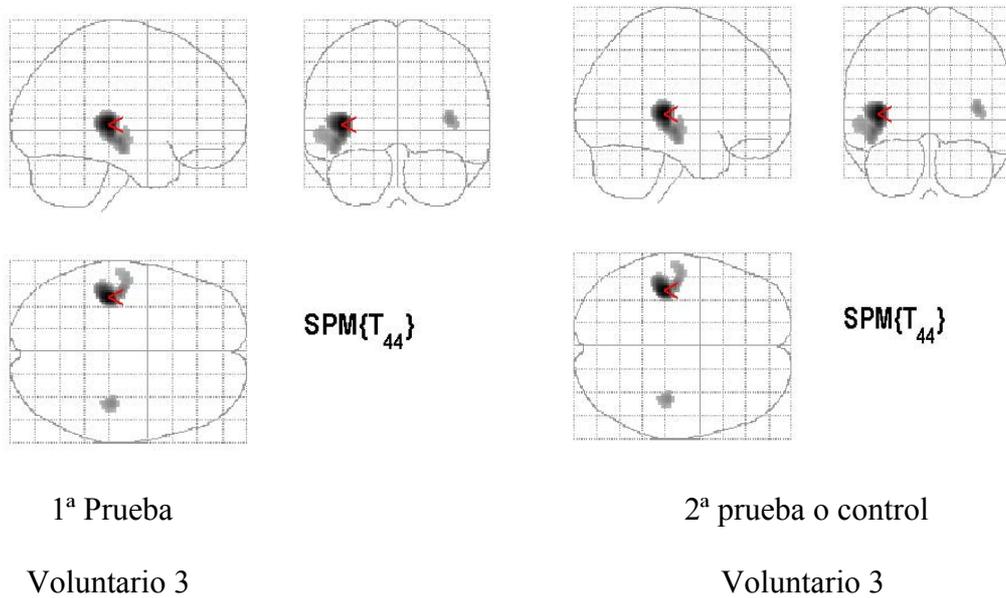


Figura 44: “Glass brain” de una mujer diestra de 24 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio izquierdo en ambas pruebas realizadas. No se aprecia diferencia en la extensión, ni en localización del área activada.

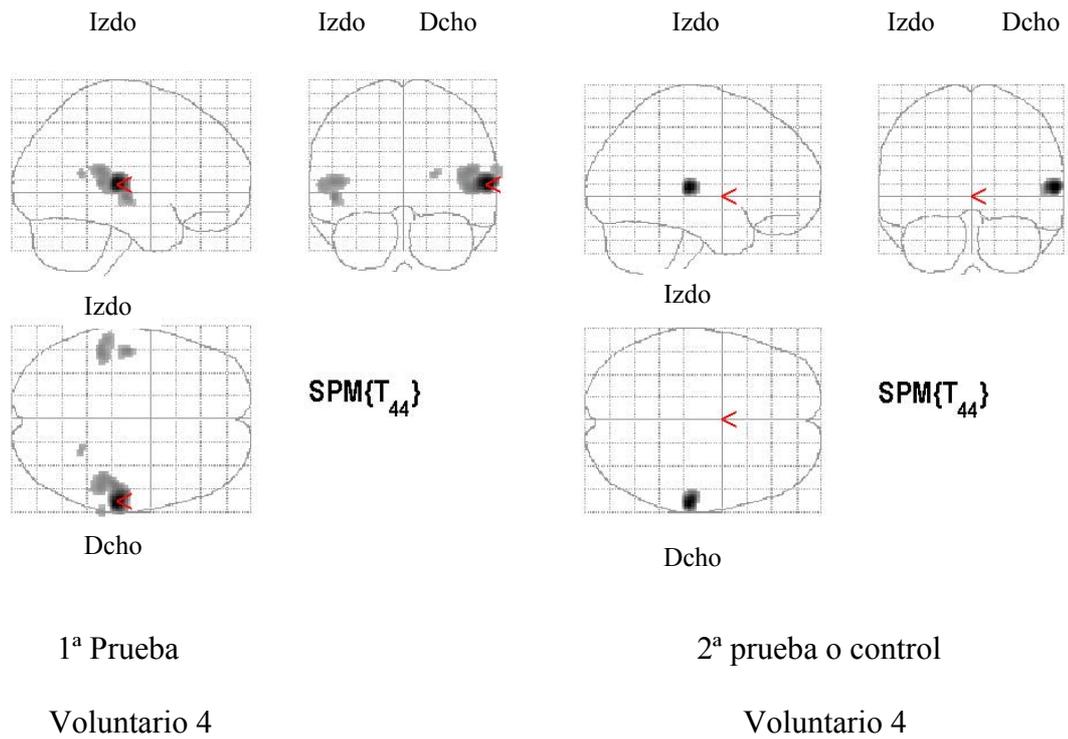


Figura 45: “Glass brain” de una mujer diestra de 44 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio derecho en la primera prueba realizada. En la segunda prueba se registra activación cortical unilateral derecha.

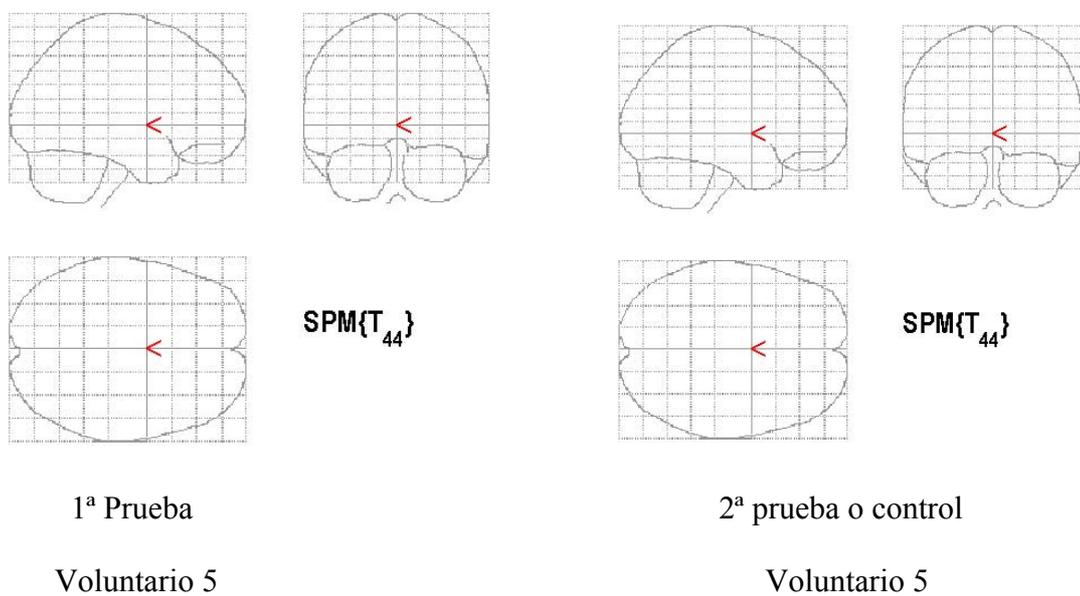


Figura 46: “Glass brain” de un hombre diestro de 28 años, en el que no se registra actividad cortical bilateral, en ambas pruebas realizadas.

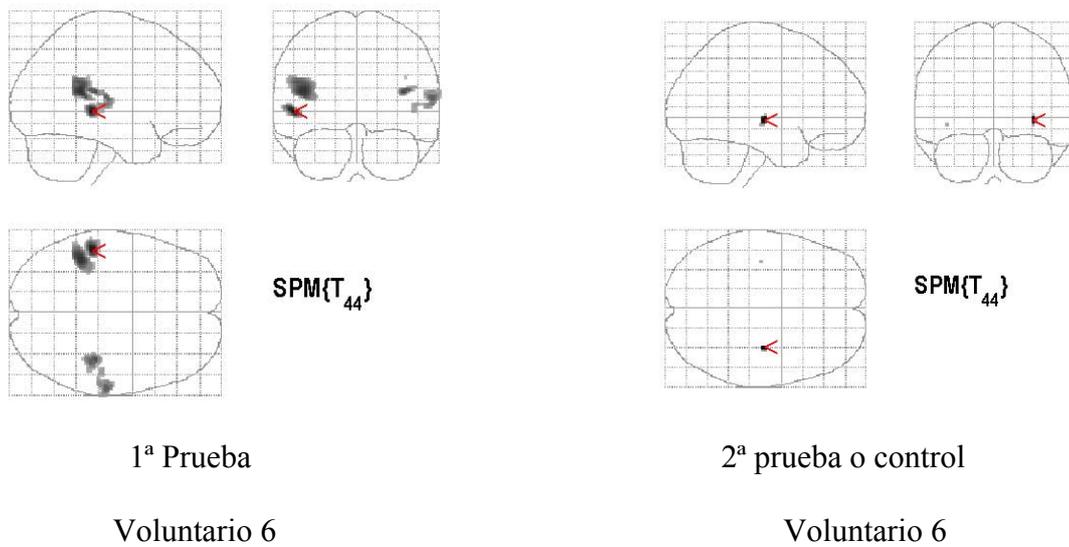


Figura 47: “Glass brain” de una mujer diestra de 24 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio izquierdo en la primera prueba realizada. En la segunda prueba, no se registra prácticamente actividad cortical

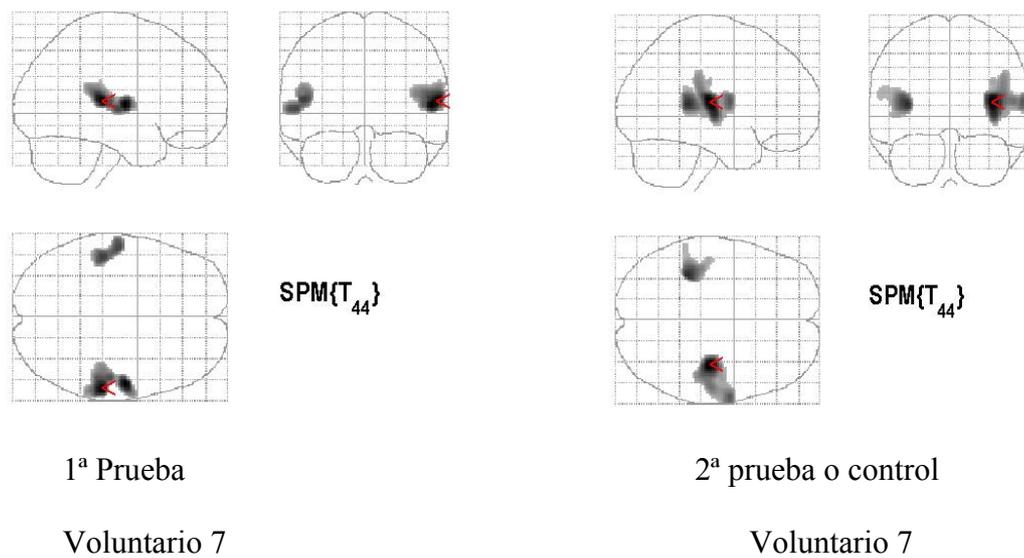
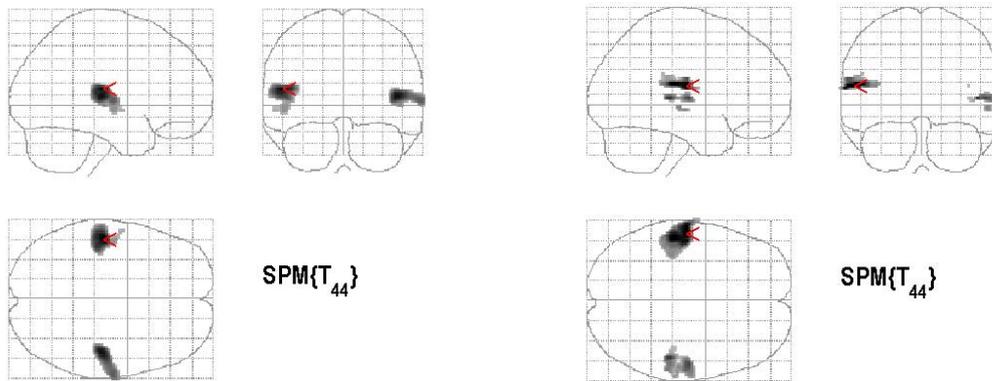


Figura 48: “Glass brain” de un hombre diestro de 28 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio derecho en ambas pruebas realizadas. Se aprecia una diferencia mínima en la extensión del área cortical activada.



1ª Prueba

2ª prueba o control

Voluntario 8

Voluntario 8

Figura 49 “Glass brain” de un hombre diestro de 35 años, en el que se registra actividad cortical bilateral, y predominancia en el hemisferio izquierdo en ambas pruebas realizadas. Se aprecia diferencia en la extensión del área cortical activada.