

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Localización de los generadores cerebrales del potencial evocado auditivo de estado estable a múltiples frecuencias moduladas a 40 hertzios

### Brain sources localizing of multiple frequency auditory steady state response modulated at 40 hertz

Dr. Arquímedes Montoya Pedrón,<sup>1</sup> Dra.C. María C. Pérez Ábalo,<sup>2</sup> Dra.C. Lídice Galán García<sup>3</sup> y Al. Miguel E. Sánchez Hechavarría<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Neurofisiología Clínica. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Neurofisiología Clínica. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Doctora en Ciencias Matemáticas. Profesora Titular. Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Estudiante de 4to año de Medicina y Alumno ayudante de Neurofisiología Clínica. Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

## RESUMEN

Se estudiaron las bases neurales involucradas en la generación de los potenciales evocados auditivos de estado estable, obtenidos por estimulación con tonos modulados en amplitud a 40 hertzios de múltiples frecuencias, para lo cual se diseñó un protocolo de registro de alta resolución espacial, se aplicó el método bayesiano para estimar sus neurogeneradores y se definieron restricciones *a priori* para focalizar el cálculo inicial de las áreas de activación primaria al sistema auditivo. Los resultados logran activar fuentes generadoras a nivel del lóbulo temporal superior de ambos hemisferios; pero la activación cortical no es simétrica y se registra un efecto de lateralización interhemisférica, con activación del lóbulo temporal superior contralateral al oído estimulado en respuesta a tonos de 500 hertzios, mientras que para los tonos de 4 000 hertzios, el nivel de activación cortical es máximo a nivel del lóbulo temporal superior ipsilateral al oído estimulado. Los presentes resultados obtienen una nueva metodología para la evaluación del sistema auditivo, que puede ser aplicada en la caracterización de la reorganización cortical y neuroplasticidad en hipoacusias neurosensoriales severas y otras deprivaciones sensoriales.

**Palabras clave:** potenciales evocados auditivos, generadores cerebrales, método bayesiano, hertzio.

## ABSTRACT

The involved neural bases were studied in the generation of the auditory steady state response, obtained by stimulation with 40 hertz multiple frequency amplitude modulate

tones, for which a high space resolution registration protocol was designed, the Bayes' method was applied to estimate their neurogenerators and restrictions were previously defined to focus the initial calculation from the primary activation areas to the auditory system. The results are able to detect generating sources at the level of the upper temporal lobe of both hemispheres; but the cortical activation is not symmetrical and an interhemispheric lateralization effect is registered, with activation of the contralateral upper temporal lobe to the stimulated ear as a response to tones of 500 hertz, while for the tones of 4 000 hertz, the cortical activation level is higher at the level of the ipsilateral upper temporal lobe to the stimulated ear. The present results obtain a new methodology for the evaluation of the auditory system that can be applied in the characterization of the cortical reorganization and neuroplasticity in severe neurosensory hearing loss and other sensory deprivations

**Key words:** auditory evoked potentials, brain generators, Bayes' method, hertz.

## INTRODUCCIÓN

El registro de potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee) ha alcanzado una amplia difusión en la práctica clínica audiológica en años recientes. El interés en las aplicaciones audiológicas de esta técnica comienza con los informes de las respuestas auditivas evocadas por modulación en amplitud a un rango de 40 hertzios.<sup>1</sup>

Numerosas características de potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias (PEAeeMf), favorecen su uso para la evaluación objetiva de la audición, pues son generados por estímulos acústicos con especificidad en frecuencia y las respuestas detectadas automáticamente por medio de indicadores estadísticos, lo cual convierte a esta técnica en doblemente objetiva: por una parte no requiere cooperación del sujeto y por otra pueden utilizarse indicadores cuantitativos automatizados para detectar la respuesta. Una tercera ventaja radica en el hecho de que al poderse emplear estímulos acústicos compuestos (mezcla de tonos modulados en amplitud), que permiten evaluar simultáneamente varias frecuencias audiométricas e incluso ambos oídos a la vez, se reduce el tiempo de exploración audiométrica.<sup>1-6</sup>

Tanto el origen anatómico como la génesis de los PEAee son causa de controversias entre los miembros de la comunidad científica. Varios autores afirman que la respuesta de estado estable se obtiene por superposición de respuestas transientes, si bien algunas comunicaciones indican que los PEAee a 40 hertzios serían la expresión de la superposición del potencial evocado auditivo de media latencia (PEAML); sin embargo, en otros estudios se puntualiza que el PEAee refleja la activación de un ritmo neuronal intrínseco y, por tanto, la activación de neurogeneradores específicos a este tipo de estimulación.<sup>7</sup>

Para detectar fuentes generadoras de PEAee se han aplicado innumerables métodos de neuroimágenes funcionales, entre los cuales figuran los estudios de resonancia magnética funcional (RMNf), ampliamente usados en tal sentido; sin embargo, su escasa resolución temporal y la interferencia acústica que ocasiona el pulso de radiofrecuencia de esos equipos, ha limitado su utilización en este campo. Por consiguiente, la localización de las fuentes generadoras del PEAeeMf mediante procedimientos de solución

inversa a las señales electrofisiológicas, como los potenciales evocados auditivos (PEA) y la electroencefalografía (EEG), promete ser lo más adecuado para este propósito.

En la mayor parte de las investigaciones donde se han usado técnicas de soluciones inversas a registros electrofisiológicos de PEAee, se han empleado modelos de fuentes discretas y geometría no realista, por lo cual las soluciones de ese tipo que se notifican, pudieran ser calculadas con mayor precisión a través de nuevos mecanismos que permitan definir, *a priori*, las áreas de mayor probabilidad de activación cerebral.<sup>8-11</sup> Al respecto, en estudios contemporáneos se ha demostrado que el método de solución inversa bayesiano es eficaz para identificar las fuentes corticales y talámicas de los potenciales evocados auditivos.<sup>12</sup>

A medida que sean reconocidas las estructuras cerebrales que intervienen en la génesis de los PEAeeMf, así como también las modificaciones que se producen en la dinámica funcional de estos generadores para diferentes estados patológicos, su aplicación podrá ampliarse al diagnóstico neurológico; de hecho, la evaluación funcional de la reorganización cerebral en las deprivaciones sensoriales, particularmente en el campo de la audiología, incrementaría el poder de confirmación de la técnica al permitir establecer el diagnóstico topográfico de las hipoacusias.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo experimental, basado en una muestra de 12 sujetos adultos jóvenes de 22-30 años, con antecedentes de buena salud y resultados normales en sus exámenes neurológico y audiológico, quienes accedieron a participar voluntariamente en la investigación y dejaron constancia escrita de ello en sus respectivos consentimientos informados.

El PEAeeMf se registró en el equipo Audix (Neuronic), con un montaje de registro de 19 electrodos posicionados de acuerdo con el Sistema Internacional 10/20. La estimulación se llevó a cabo con TMA a múltiples frecuencias, combinando tonos de 500 y 4 000 hertzios modulados en amplitud, en un rango de 40 Hz (51,5 y 55). Las respuestas se detectaron automáticamente con el estadígrafo T2H de Hotelling y la actividad bioeléctrica fue amplificada con una ganancia de 12 000 y filtrada analógicamente entre 10 y 300 Hz. Para obtener cada potencial se efectuaron más de 10 cálculos promedios hasta alcanzar un nivel de ruido residual (NRR) por debajo de 0,005.

Para estimar las fuentes generadoras del PEAeeMf se empleó el sistema "Brain Cracker" (Neuronic), se utilizó el método de los modelos bayesianos (BMA) y se aplicó el atlas cerebral de 116 compartimientos.

El valor significativo de las soluciones tomográficas se obtuvo mediante el sistema estadístico Nest (Neuronic). La prueba t de Student *versus* 0 fue válida para identificar la presencia o no de la respuesta.

Las soluciones topográficas se compararon y calcularon con la prueba t de Student dependiente.

## RESULTADOS

Los principales generadores de los PEAEeMf a 40 Hz se localizaron en el lóbulo temporal de ambos hemisferios, en tanto la lateralidad cortical de la magnitud de activación de las fuentes mostró una relación con la frecuencia portadora del estímulo. Los PEAEeMf provocados por estímulos a 500 Hz generaron una activación cortical máxima en la región temporal inferior contralateral al oído estimulado, mientras que la frecuencia portadora de 4 000 Hz mostró una tendencia no significativa a la activación del lóbulo temporal ipsilateral al oído de estimulación (**figura 1**).

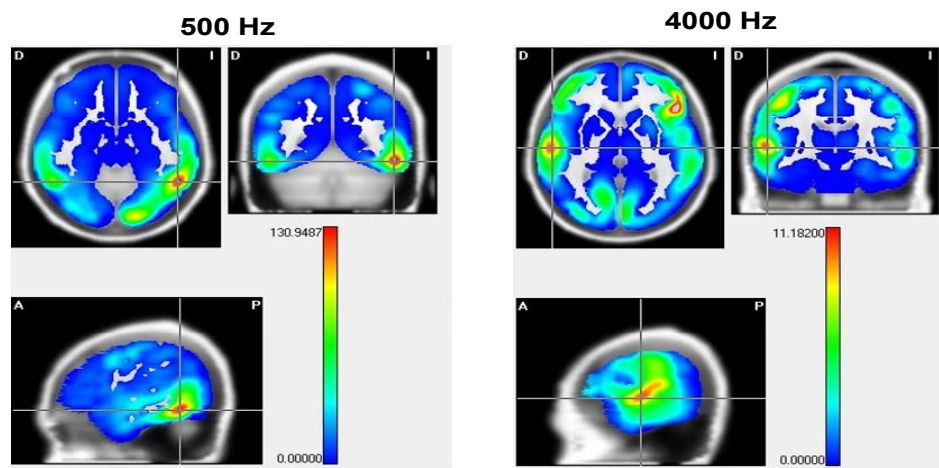


Figura 1. Solución inversa promedio del PEAEeMf, obtenida por el método de análisis bayesiano. Estimulación con TMA a 40 Hz

La **figura 2** muestra los resultados del análisis estadístico (t de Student vs 0) de las soluciones tomográficas a 500 y 4 000 Hz moduladas a 40 Hz, respectivamente. En el primer caso se obtuvieron generadores con un nivel de máxima activación en la región temporal superior y supramarginal del hemisferio izquierdo contralateral al oído de estimulación, así como otras fuentes de menor magnitud en la región posterior del hemisferio izquierdo.

Por otro lado, las soluciones inversas BMA a 4 000 Hz revelaron un patrón de activación cortical similar al de 500 Hz y además localizaron una fuente significativa en el tálamo derecho. Se impone señalar que no se confirmó la significación del predominio de activación en el hemisferio ipsilateral registrado en este experimento para las soluciones inversas promediadas a 4 000 Hz.

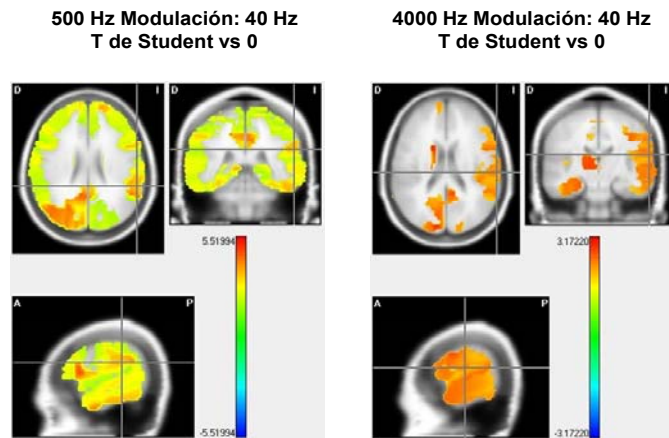


Figura 2. Nivel de significación de las soluciones tomográficas a 500 y 4 000 Hz

La **figura 3** muestra los resultados de la comparación entre las respuestas a 500 Hz vs 4000 Hz, generadas por modulación a 40 Hz mediante el Estadígrafo T Student dependiente. Obsérvese que no existen diferencias significativas entre el nivel de activación a nivel del Lóbulo Temporal bilateral con respecto a la frecuencia portadora del Tono Modulado en Amplitud (TMA), ésto demuestra que en estas condiciones experimentales no se logra demostrar el patrón de organización tonotópica de la Corteza Auditiva. Resulta de interés que se detecta una fuente de activación cortical a nivel del Lóbulo Frontal Inferior Izquierdo, que se activa únicamente a frecuencias altas (4000 Hz).

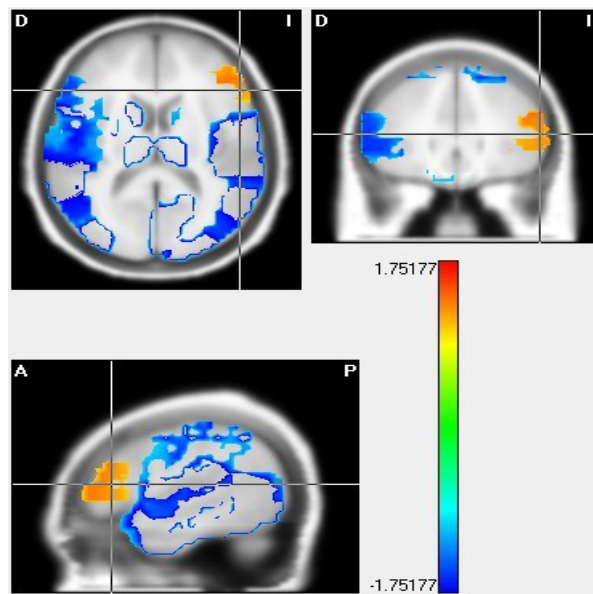


Figura 3. Comparación de las soluciones inversas de las fuentes de los PEaeeMf a 40 Hz entre respuestas a 500 vs 4 000 Hz (t de Student dependiente)

Las soluciones inversas obtenidas no mostraron resultados consistentes con la detección de fuentes cerebrales profundas en el tallo cerebral; solo en las correspondientes al PEAeeMf a 4 000 Hz, por modulación a 40 Hz, se evidenció una clara activación en el tálamo derecho.

## DISCUSIÓN

La mayor parte de los sujetos que participaron en este estudio, exhibieron soluciones inversas con áreas de activación cortical máximas en los lóbulos temporales, las cuales se localizaban dentro o cercanas a las cortezas auditivas primarias de forma bilateral. La comparación con otros informes se ve limitada principalmente por diferencias significativas en la metodología utilizada.

Casi todos los estudios de localización de las áreas cerebrales en respuestas a estímulos acústicos modulados en amplitud, utilizan métodos de resonancia magnética funcional (RMNf) que se basan en cuantificar el nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) y alcanzan una alta resolución espacial, con limitaciones en su resolución temporal; de hecho, estos manifiestan una dinámica funcional que difiere de la de los métodos electrofisiológicos, los cuales expresan directamente la actividad eléctrica de las poblaciones neuronales activadas.

En este trabajo de experimentación se obtuvieron áreas de activación corticales auditivas coincidentes con las descritas en los de RMNf.<sup>13,14</sup> Aun tomando en cuenta las limitaciones en la resolución temporal de esta técnica, así como las diferencias en el estímulo acústico en la RMNf, por lo general presentado en forma de tonos continuos o estímulos tonales breves y además afectado por el artefacto acústico de las pulsaciones de radiofrecuencia que emite el equipo de RMN, existen elementos para considerar que la similitud de los resultados de esta investigación con otras de RMNf, valida el método utilizado para localizar las fuentes generadoras del PEAeeMf, ante todo, porque cumple el requisito de ser un procedimiento diferente del que se está evaluando y porque es el método de estudio funcional del cerebro de mayor resolución espacial.

Para varios autores,<sup>13,15,16</sup> las fuentes cerebrales de los potenciales evocados auditivos se localizan en las regiones temporales de ambos hemisferios, con mayor frecuencia en el plano temporal superior y con menor en los lóbulos temporales medio, inferior y frontal.

Pratt *et al*<sup>17</sup> evaluaron las áreas corticales que se activan con los cambios dinámicos en las frecuencias del estímulo acústico y, al hacerlo, su principal hallazgo consistió en identificar que las zonas de activación cortical no son puntuales, pues se registra una activación extensa en las regiones temporal, superior, media e inferior de ambos hemisferios. Esa observación es coherente con los resultados expuestos en este artículo, según los cuales se obtuvieron áreas de activación difusas en regiones temporales, más dispersas para las soluciones inversas de los PEAeeMf a 40 hertzios.

Resulta de interés discutir la lateralidad de las fuentes corticales registradas, dado que existe consenso en la bibliografía médica consultada en cuanto a que las de activación se localizan en la corteza auditiva primaria de forma bilateral, con predominio de la magnitud de las estimadas en la corteza temporal contralateral al oído estimulado.<sup>12-16</sup>

En ninguno de los documentos analizados se menciona algún procesamiento diferenciado de frecuencias entre uno y otro hemisferios.<sup>14</sup>

La lateralización interhemisférica de las fuentes corticales dependiente de la frecuencia del TMA, especificada en este estudio, constituye por tanto la primera comunicación sobre ese tipo de efecto para localizar las fuentes cerebrales activadas por estímulos acústicos continuos, modulados en amplitud. Yamasaki *et al*<sup>18</sup> han notificado una especialización selectiva del hemisferio izquierdo durante la producción de los cambios temporales rápidos en la frecuencia del estímulo sonoro, independientemente del oído que se estimule; afirmación esta devenida otra evidencia de lateralización hemisférica en el procesamiento cortical de la información auditiva, no directamente relacionada con el oído estimulado.

Finalmente hay que referirse al hallazgo de una fuente cortical y unilateral en el lóbulo frontal inferior, registrada únicamente en el hemisferio izquierdo, donde se detecta interacción con la frecuencia portadora a 4 000 hertzios. Según Pratt *et al*,<sup>17</sup> la actividad focal existente en la región frontal media responde a estímulos auditivos transientes.

Estos resultados constituyen el primer informe sobre generadores corticales en esa localización para potenciales evocados auditivos generados por tonos modulados en amplitud, a frecuencias múltiples.

Cabe acentuar que tanto el diseño experimental implementado como la forma de aplicar los métodos de solución inversa bayesianos, permiten identificar y caracterizar los neurogeneradores del PEAAeMf; de este último, sus principales fuentes generadoras se registran en las cortezas temporales de ambos hemisferios, con un nivel de activación mayor en la contralateral para el obtenido por las frecuencias bajas (500 Hz) y en la ipsilateral al oído estimulado por las altas (4 000 Hz).

La localización cortical de los generadores del PEAAeMf, modulados a 40 Hz, no mostró diferencias significativas en el área temporal para cada frecuencia portadora (500 o 4 000 Hz), por lo que en estas condiciones experimentales de registro (montaje 10/20), no se dispone de evidencias en los generadores del PEAAeMf compatibles con la organización tonotópica de la corteza auditiva.

En áreas extratemporales se obtienen generadores corticales y en el giro poscentral izquierdo se identifica una fuente de activación cortical a 500 Hz, que a 4 000 Hz se registra en el lóbulo frontal inferior del hemisferio izquierdo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez MC, Torres, A, Savio G, Eimil E. Los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias y su valor en la evaluación objetiva de la audición. *Rev Electr Audiol* 2003; 2(2):42-50.
2. Cheah LA, Hou M. Real-time detection of auditory steady-state responses. 32nd International Conference Proceedings IEEE Engineering in. *Med Biol Soc* 2010; 2010:1382-5.

3. Van Maanen A, Stapells DR. Multiple-ASSR thresholds in infants and young children with hearing loss. *J Am Acad Audiol* 2010; 21(8):535-45.
4. Brennan SK, Brooke RE, Stevens JC, Brown BH. Effect of varying phase between frequency and amplitude modulation on bone conduction auditory steady state responses. *Ear Hearing* 2010; 31(6):815-24.
5. Tlumak AI, Durrant JD, Delgado RE, Boston JR. Steady-state analysis of auditory evoked potentials over a wide range of stimulus repetition rates: Profile in adults. *Intern J Audiol* 2011; 50(7):448-58.
6. Leigh-Paffenroth ED, Murnane OD. Auditory steady state responses recorded in multitalker babble. *Intern J Audiol* 2011; 50(2):86-97.
7. Picton T, John M, Dimitrijevic A, Purcell D. Human auditory steady-state responses. *Intern J Audiol* 2003; 42:177-219.
8. Grimm S, Roeber U, Trujillo-Barreto NJ, Schröger E. Mechanisms for detecting auditory temporal and spectral deviations operate over similar time windows but are divided differently between the two hemispheres. *NeuroImage* 2006; 32(1):275-82.
9. Schröger E, Bendixen A, Trujillo-Barreto NJ, Roeber U. Processing of abstract rule violations in audition. *PLoS ONE* 2007; 2(11):1131.
10. Murray MM, Camen C, Spierer L, Clarke S. Plasticity in representations of environmental sounds revealed by electrical neuroimaging. *NeuroImage* 2008; 39(2):847-56.
11. Zhang F, Deshpande A, Benson C, Smith M, Eliassen J, Fu QJ. The adaptive pattern of the auditory N1 peak revealed by standardized low-resolution brain electromagnetic. *Brain Res* 2011; 1400:42-52.
12. Trujillo-Barreto NJ, Aubert E, Penny W. Bayesian M/EEG source reconstruction with spatio-temporal priors. *NeuroImage* 2008; 39(1):318-35.
13. Rojas DC, Maharajh K, Teale PD, Ramos M, Benkers TL, Carlson JP, Reite ML. Development of the 40 Hz steady state auditory evoked magnetic field from ages 5 to 52. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:110-7.
14. Menéndez LM, Falco C, Traserra J, Berenguer J, Pujol T, Domenech J, Bernal M. Activation patterns of the primary auditory cortex in normal-hearing subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Acta Oto-Laryngol* 2007; 127:1283-91.
15. Dimitrijevic A, Lolli B, Michalewski HJ, Pratt H, Zeng FG, Starr A. Intensity changes in a continuous tone: Auditory cortical potentials comparison with frequency changes. *Clin Neurophysiol* 2009; 120:374-83.
16. Pratt H, Starr A, Michalewski HJ, Dimitrijevic A, Bleich N, Mittelman N. Auditory-evoked potentials to frequency increase and decrease of high- and low-frequency tones. *Clin Neurophysiol* 2009; 120:360-73.



- 17.----. Cortical evoked potentials to an auditory illusion: Binaural beats. Clin Neurophysiol 2009; 120:1514-24.
- 18.Yamasaki T, Gotoa, Y, Taniwaki, T, Kinukawac N, Kirab J, Tobimatsua S. Left hemisphere specialization for rapid temporal processing: a study with auditory 40 Hz steady-state responses. Clin Neurophysiol 2005; 116:393-400.

Recibido: 15 de junio de 2011

Aprobado: 22 de junio de 2011

**Dr. Arquímedes Montoya Pedrón.** Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.  
Dirección electrónica:arqui@medired.scu.sld.cu