

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN SONORA BINAURAL EN  
LA GENERACIÓN DE ONDAS CEREBRALES.  
ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRÁFICO

TESIS DOCTORAL DE:

**PEDRO MIGUEL GONZÁLEZ VELASCO**

DIRIGIDA POR:

**PABLO E. GIL-LOYZAGA  
FRANCISCO CARRICONDO OREJANA**

Madrid, 2013



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

---

**INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN SONORA BINAURAL EN  
LA GENERACIÓN DE ONDAS CEREBRALES.  
ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRÁFICO.**

---

Memoria presentada por ***Pedro Miguel González Velasco*** para optar al grado de  
Doctor en Neurociencia por la Universidad Complutense de Madrid.

Directores

*Prof. Dr. D. Pablo E. Gil-Lozaga.*

*Prof. Dr. D. Francisco Carricondo Orejana.*



**D. PABLO E. GIL LOYZAGA**, Catedrático de Neurobiología de la Audición, Director del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

### **CERTIFICA**

Que la Tesis doctoral titulada:

LA INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN SONORA BINAURAL EN LA GENERACIÓN DE ONDAS CEREBRALES. ESTUDIO ENCEFALOGRÁFICO.

Ha sido redactada en español y describe el trabajo de investigación realizado por D. Pedro Miguel González Velasco bajo mi dirección durante los últimos 6 años.

La memoria de este estudio recoge un análisis exhaustivo y detallado de las respuestas del cerebro humano a diversos estímulos complejos aplicados de diferencia interauralcontinua.

En el estudio, para la generación de los estímulos se ha utilizado un algoritmo específicamente desarrollado por el autor para esta investigación y amparado por la patente P201231897 de Referencia TPC0512.

Por todo ello, considero que esta Tesis reúne la calidad y rigor científicos necesarios para que sea defendida en la Universidad Complutense de Madrid como requisito para que D. Pedro Miguel González Velasco opte al grado de 'Doctor' por la Universidad Complutense.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid a 10 de Diciembre de 20012.

Prof. Pablo E. Gil-Loyzaga



**D. FRANCISCO CARRICONDO OREJANA**, Prof. Ayudante Doctor (Acreditado como Prof. Contratado Doctor) del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

### **CERTIFICA**

Que la Tesis doctoral titulada:

LA INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN SONORA BINAURAL EN LA GENERACIÓN DE ONDAS CEREBRALES. ESTUDIO ENCEFALOGRÁFICO.

Ha sido redactada en español y describe el trabajo de investigación realizado por D. Pedro Miguel González Velasco bajo mi dirección durante los últimos 6 años.

La memoria de este estudio recoge un análisis exhaustivo y detallado de las respuestas del cerebro humano a diversos estímulos complejos aplicados de diferencia interaural continua.

En el estudio, para la generación de los estímulos se ha utilizado un algoritmo específicamente desarrollado por el autor para esta investigación y amparado por la patente P201231897 de Referencia TPC0512.

Por todo ello, considero que esta Tesis reúne la calidad y rigor científicos necesarios para que sea defendida en la Universidad Complutense de Madrid como requisito para que D. Pedro Miguel González Velasco opte al grado de 'Doctor' por la Universidad Complutense

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid a 10 de Diciembre de 20012.

Prof. Francisco Carricondo Orejana



## AGRADECIMIENTOS

La finalización de este estudio tiene lugar en un momento personal muy especial para mí, y con él concluyen muchos años de dedicación a la tarea de alcanzar la realización de una idea que se fue madurando mientras cursaba los estudios de Psicología. En estas líneas deseo manifestar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible que superara algunos momentos y que disfrutara otros posibilitando así que el trabajo llegara a buen puerto.

A Pablo Gil-Loyzaga, mi director de tesis y amigo, que ha confiado en mí desde el primer momento, respetándome y apoyándome en todo. Su sabiduría, su energía y su paciencia dan luz a estas letras.

A Francisco Carricondo Orejana, mi codirector de tesis y amigo, por su dedicación más allá de su responsabilidad.

A Tomás Ortiz, cuya impecable labor técnica dio su fruto en los instrumentos con los que se realizó la parte experimental de la presente Tesis.

A Fernando Maestú, por su colaboración y aporte de ideas para el diseño del experimento.

A José Antonio Portellano que continuamente me animó a continuar en la búsqueda de Medios para la materialización de la Tesis.

A Ana Martínez cuya colaboración en el registro de EEG ha hecho posible la conclusión del estudio.

Agradezco a Bárbara Romero la dedicación que ha hecho en el control y seguimiento de los registros de EEG.

A Manuel Busto, compañero de trabajo y amigo por su asesoramiento informático para la elaboración del algoritmo utilizado para crear los estímulos.

A mi esposa Julia que siempre estuvo a mi lado, en los momentos de duda, animándome a perseverar en la idea.

A mi hija Teresa, quien con sus comentarios me ha aportado su punto de vista renovado y optimista.

A mi familia, a mis padres por haberme enseñado que la vida es para los que persiguen conseguir sus sueños.



**1.- INTRODUCCIÓN**

1.1.- SISTEMA AUDITIVO HUMANO.....	3
1.1.1.- Anatomía del Sistema Auditivo Humano.....	4
1.2.- FISIOLÓGÍA DE LA AUDICIÓN .....	18
1.2.1.- Fisiología del Receptor Auditivo .....	19
1.3.- LA CORTEZA AUDITIVA .....	27
1.3.1.- Integración Temporal de los Estímulos Auditivos en la Corteza Auditiva.....	28
1.3.2.- Integración Espectral de los Estímulos Auditivos en la Corteza Auditiva.....	30
1.4.- EL SONIDO .....	31
1.5.- PSICOACUSTICA .....	36
1.5.1.- Conceptos en Psicoacústica.....	36
1.5.2.- Sonidos Adicionales y Diferenciales.....	38
1.5.3.- Efecto de Enmascaramiento .....	39
1.5.4.- Audición Binaural .....	39
1.6.- LOS RITMOS BINAURALES .....	41
1.7.- DETERMINACIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD NERVIOSA .....	43
1.7.1.- Potenciales evocados Auditivos .....	43
1.7.2.- Potenciales evocados Auditivos del Tronco Cerebral (PEATC).....	43
1.7.3.- Potenciales evocados Auditivos de Estado Estable (PEAee).....	44
1.7.4.- Resonancia Magnética Funcional relacionada a Eventos (IRMfe) ..	45
1.7.5.- Utilización de los PEA para Evaluación de la Vía Auditiva.....	47
1.7.6.- Registro simultaneo de PEAee e IRMf .....	50
1.7.7.- Utilización de las Respuestas Auditivas de Estado Estable (ASSRs) para Evaluación de la Vía Auditiva.....	54

# ÍNDICE

1.7.8.- Herramientas para el Análisis de las Respuestas Auditivas .....	55
1.7.9.- Técnicas de Registro de EEG .....	65

## 2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

## 3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- Sujetos.....	80
3.2.- Diseño experimental .....	80
3.2.1.- Secuencias de Estímulos .....	83
3.3.- Metodología .....	85
3.4.- Adquisición de datos.....	85
3.5.- Análisis de los datos .....	87
3.6.- Estímulos .....	90

## 4.- RESULTADOS

4.1.- Audiometría tonal liminar.....	113
4.2.- Análisis estadístico de la comparación de los resultados en estado de reposo y cada una de las modalidades de estimulación (CT, CM, CV y CV+M). 114	
4.3.- Análisis comparativo de la actividad cerebral inducida por las diferentes modalidades de estimulación (CT, CM, CV y CV+M).....	139

## 5.- DISCUSIÓN

5.1.- General.....	169
5.2.- Breve comentario a los sistemas de Memoria .....	170
5.2.1.- Sobre la Memoria Operativa .....	171
5.2.2.- Sobre la Memoria a largo Plazo (MLP) .....	175
5.2.3.- Sobre la Memoria Declarativa.....	177
5.2.4.- Sobre la Memoria Semántica .....	179
5.3.- Sobre las redes neuronales de la memoria .....	180
5.4.- Sobre la actividad oscilatoria neuronal y memoria.....	181
5.5.- Relación entre cerebro y lenguaje.....	184

5.6.- Procesamiento fonológico del lenguaje .....	185
5.7.- Procesamiento morfosintáctico del lenguaje .....	185
5.8.- Sobre la producción del habla.....	185
5.9.- Los circuitos lectores del cerebro .....	186
5.10.- Los circuitos neuronales implicados en la escritura .....	187
5.11.- Comparación de las diferentes modalidades de estimulación .....	188
5.11.1.- Banda $\Theta$ .....	188
5.11.2.- Banda $\alpha$ .....	189
5.11.3.- Banda Beta-1 .....	189
5.11.4.- Banda Beta-2 .....	190

### **6.- CONCLUSIONES**

### **7.- LISTA DE FIGURAS**

### **8.- LISTA DE TABLAS**

### **9.- ABREVIATURAS**

### **10.- REFERENCIAS**



*Quien cree en lo que no ve  
acaba no viendo lo que tiene delante*

**José Luis Sampedro Junio 2011**



## **1.- INTRODUCCIÓN**



## **INTRODUCCIÓN**

La comunicación es una característica propia del mundo animal. Surge de la necesidad que tiene el ser vivo de relacionarse con el medio físico en el que vive y sobre todo con el entorno biológico. El desarrollo de sistemas de comunicación supone un factor indispensable para la supervivencia de las especies y por ende de los individuos. Como es bien sabido, en toda comunicación existe un emisor, un receptor, un mensaje y un sistema de transmisión. La información va a estar codificada mediante un tipo de lenguaje, que variará dependiendo de los medios de transmisión que se utilicen. Por ejemplo, la comunicación puede ser de naturaleza química cuando se utiliza la emisión de moléculas que activan el sentido del olfato; de naturaleza luminosa o visual cuando se emiten señales que son percibidas por los órganos de visión; la comunicación acústica, por su parte, emplea diversos mecanismos para codificar el mensaje en sonidos que son percibidos por el órgano auditivo y, por último, existen otros mecanismos menos generalizados y que utilizan canales más peculiares tales como señales eléctricas como las empleadas por algunos peces o el movimiento de ondas en la superficie del agua que producen algunos insectos heterópteros.

### **1.1.- SISTEMA AUDITIVO HUMANO**

El sistema auditivo es el conjunto de estructuras biológicas del individuo cuya función conjugaría la detección, captación y el análisis de los sonidos para integrar y comparar estos datos con otros procedentes de otros órganos sensoriales para poder analizar el ambiente circundante de una manera general.

El sistema auditivo humano es el resultado de la evolución de las estructuras que lo componen desde los primeros vertebrados que surgieron durante la denominada explosión cámbrica hace unos 500-550 millones de años, como los primeros peces agnados (sin mandíbula) en los que ya se pueden observar los precursores del laberinto del oído interno en su primaria función del mantenimiento de la posición y el equilibrio. A partir de entonces cada grupo taxonómico ha evolucionado el sistema auditivo de acuerdo a su adaptación al nicho ecológico que han ocupado. Por lo tanto, en el caso de la especie humana, el receptor y la vía auditiva están basados en estructuras desarrolladas millones de años antes que, tras procesos de adaptación y especialización, permiten la audición y, consecuentemente, la comunicación mediante el lenguaje.

## INTRODUCCIÓN

### 1.1.1.- Anatomía del Sistema Auditivo Humano

La descripción anatómica [1-3], y fisiológica del sistema auditivo humano han ido avanzando conforme se ha ido ampliando el abanico de posibilidades técnicas experimentales que están continuamente posibilitando la ampliación de los conocimientos sobre el receptor auditivo y sus elementos sensoriales.

Clásicamente el sistema auditivo humano se ha dividido en 2 partes bien caracterizadas tanto morfológicamente como funcionalmente:

- el sistema auditivo periférico (Fig. 1) compuesto por oído externo, medio e interno:
- la vía auditiva (Fig. 2) [4, 5, 6 y 7].

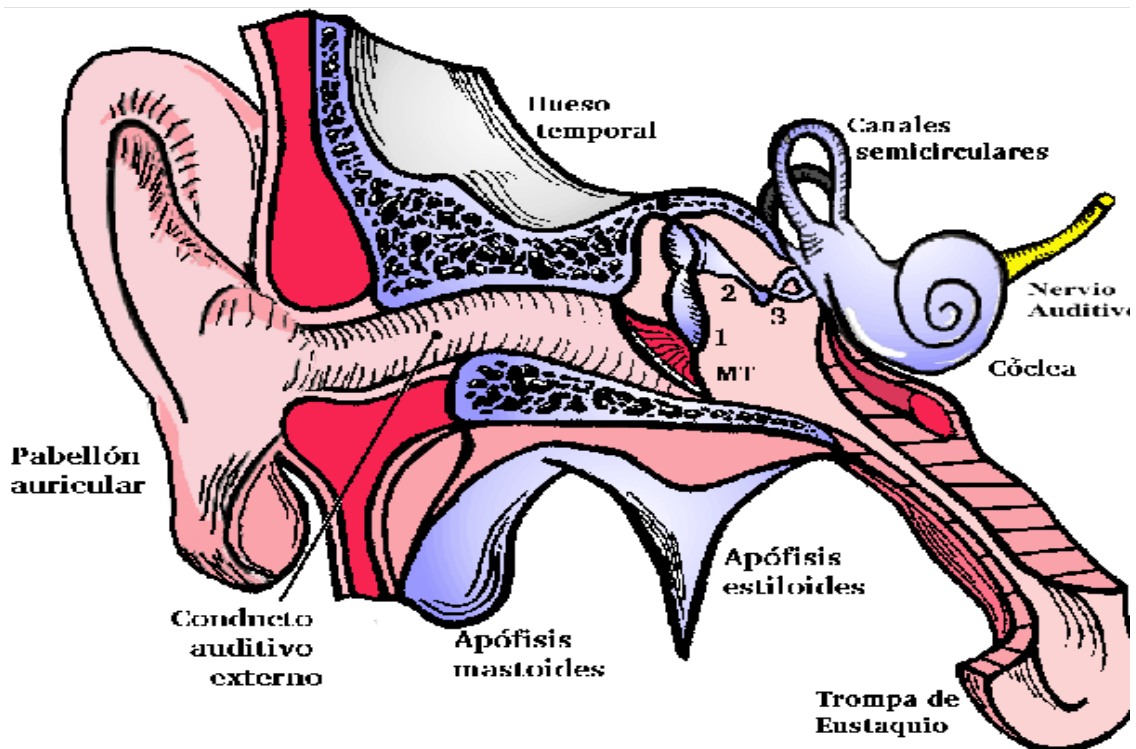


Fig. 1.- Esquema Anatómico General del Sistema Auditivo. (Pablo E. Gil-Loyzaga).

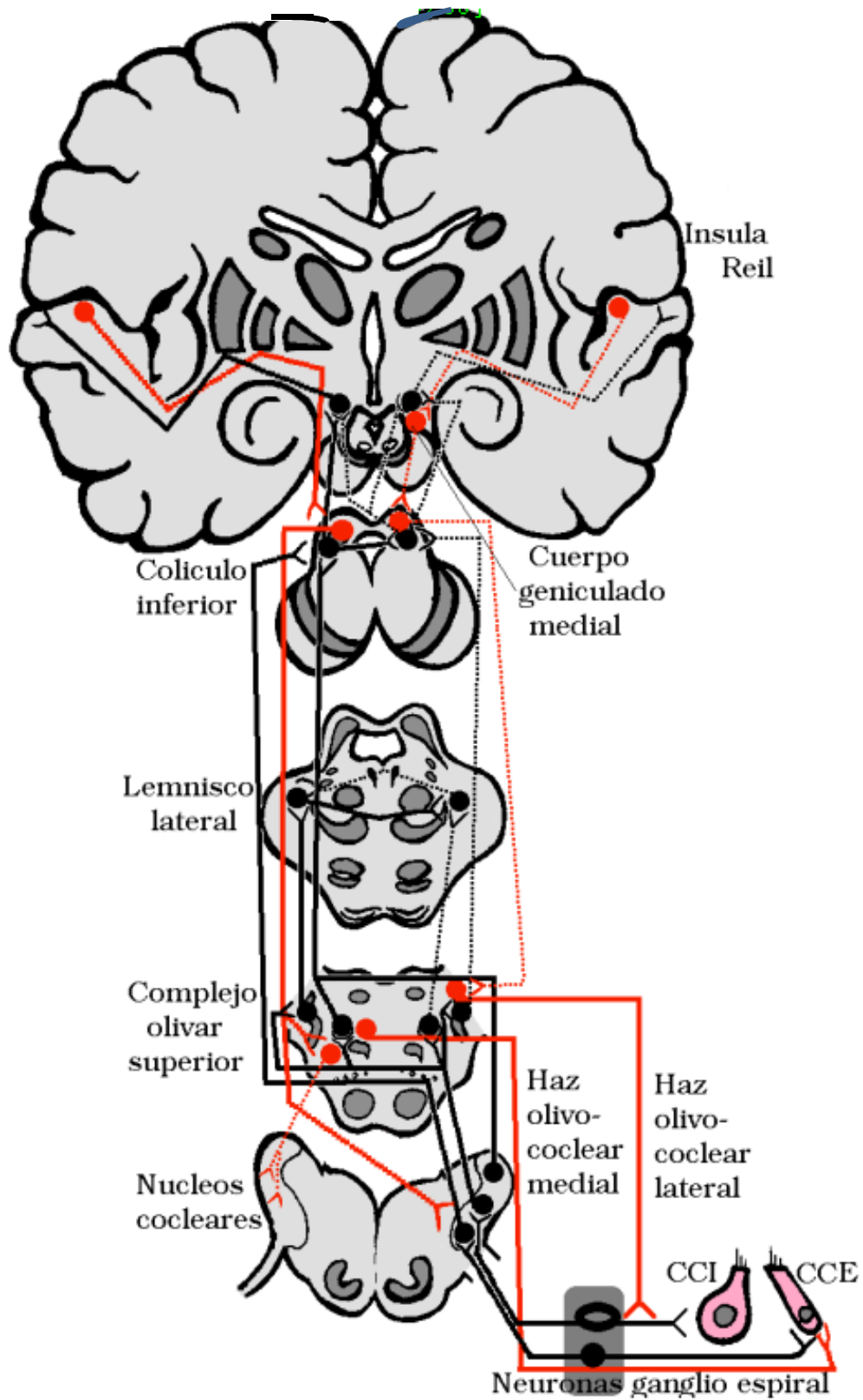


Fig. 2.- Esquema Vía Auditiva. (Pablo E. Gil-Loyzaga).

## INTRODUCCIÓN

### 1.1.1.1.- Receptor Auditivo Periférico

La anatomía del receptor auditivo ha sido profusamente descrita y es bien conocida. En una somera descripción, el receptor auditivo se divide clásicamente en tres partes morfológicas con características funcionales específicas: El oído externo, oído medio y oído interno.

El oído externo está compuesto por el pabellón auditivo y el conducto auditivo externo (CAE) y tiene como misión fundamental la captación y la transmisión de la onda sonora al oído medio. Así, el pabellón auditivo tendría una función de antena acústica mientras que el CAE, como estructura tubular que se introduce en el espesor del hueso temporal, comunicaría el exterior con la membrana timpánica que tapiza la entrada al denominado oído medio. La membrana timpánica es una membrana de naturaleza ectodermo-endodérmica y es la responsable del paso de la onda sonora del oído externo al oído medio y, gracias a su unión con el martillo, el elemento más lateral de la cadena de huesecillos, al oído interno.

El oído medio es una cámara aérea que junto con las celdillas mastoideas completa el denominado sistema neumático del temporal y que gracias a su conexión con la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio mantiene equilibrada la presión interna con la atmosférica ambiental. El elemento que más resalta en esta cavidad del oído medio es la cadena de huesecillos compuesta por tres pequeños huesos, el martillo, yunque y el estribo, que constituyen la cadena ósea que trasmite las vibraciones sonoras desde el tímpano, unido al mango del martillo, al oído interno a través de la membrana oval coclear, unida a la platina del estribo.

La ventana oval da entrada a la estructura del oído interno constituida por el vestíbulo, los canales semicirculares y por la cóclea o caracol. El oído interno está constituido, por un conjunto de cavidades óseas que constituyen el laberinto óseo en cuyo interior existe un sistema de vesículas membranosas que constituyen el laberinto membranoso donde se sitúan los receptores sensoriales auditivo y vestibular. El espacio entre ambos laberintos está relleno de un líquido denominado perilinfa en contraste a la endolinfa que es el líquido que rellena el interior del laberinto membranoso. En la cóclea, el lugar donde se encuentra situado el receptor auditivo, estos líquidos tienen las siguientes funciones: a) Facilitar la transmisión a las células sensoriales de la onda sonora que recibe la membrana oval; b) establecer un ambiente rico en potasio, en las zonas de

## INTRODUCCIÓN

transducción de las células sensoriales; c) establecer entre ellos un potencial estático denominado potencial endococlear que participa en los intercambios iónicos durante la activación sonora y d) participan en el transporte de nutrientes y gases desde la sangre a los distintos tipos de células de la cóclea [8, 9].

### 1.1.1.2.- La Cóclea

El caracol óseo o cóclea es un tubo enrollado en espiral a lo largo de dos vueltas y media en torno a un eje óseo, denominado modiolo, alrededor del cual se inserta una cresta ósea (lámina espiral) que divide parcialmente el tubo coclear en dos porciones o rampas, la rampa vestibular y la rampa timpánica (Fig.3). El modiolo se encuentra horadado para alojar el ganglio auditivo o de Corti, en el denominado canal de Rosenthal para permitir el paso de las fibras nerviosas del nervio auditivo. Por su parte, el caracol membranoso se adapta a la forma espiral del caracol óseo. La extremidad libre de la lámina espiral se une a la membrana basilar que separa la rampa coclear de la rampa timpánica y sirve de soporte al órgano de Corti, mientras que la rampa coclear queda cerrada además por la membrana de Reissner que separaría la rampa vestibular de la rampa coclear. Por último, la cara más lateral de la rampa coclear está constituida por la estría vascular que es una región epitelial que queda anclada al hueso, la lámina de los contornos, que limita la cóclea ósea, mediante el denominado ligamento espiral [10]. La estría vascular estaría implicada en la producción de endolinfa e indirectamente en el mantenimiento del potencial endococlear.

### 1.1.1.3.- El Órgano de Corti

El órgano de Corti constituye el receptor auditivo de los mamíferos. Está situado sobre la membrana basilar y, junto con ella, se enrolla en espiral sobre el modiolo. En él se distinguen dos tipos de células principales: las células sensoriales, también denominadas células ciliadas (internas y externas) y las células de soporte. El órgano de Corti se encuentra cubierto por una membrana acelular denominada membrana tectoria que tiene un relevante papel funcional ya que participa en la activación de las células ciliadas que a la postre son los transductores mecano-eléctricos que cambian la señal mecánica sonora en mensaje eléctrico neural. Las dimensiones no son constantes ya que su

## INTRODUCCIÓN

longitud va aumentando progresivamente, acompañando al cambio de tamaño del órgano de Corti, desde la base al ápex, donde su longitud es aproximadamente el doble que en la base. Presenta una estructura fibrilar con diferentes regiones muy estructuradas y en su cara basal se anclan los estereocilios de las células ciliadas externas que dejan unas impresiones en dicha membrana en forma de V o W.

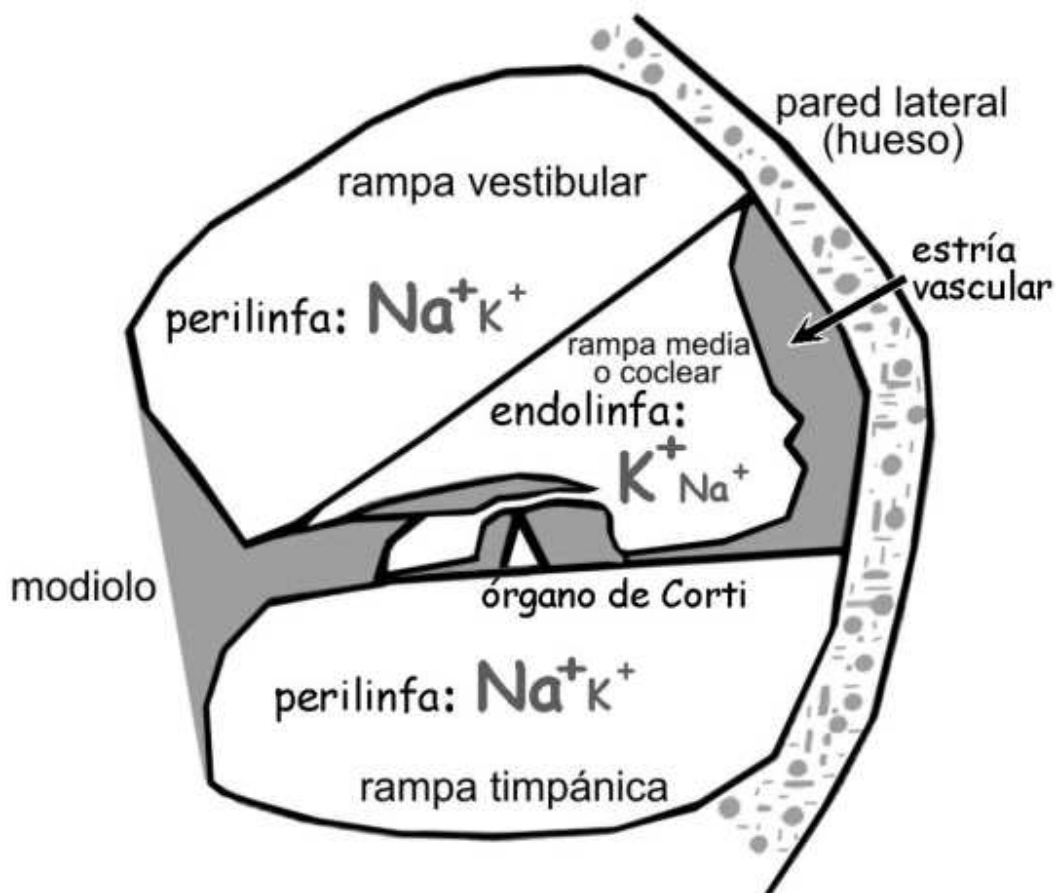


Fig. 3.- Rampa Media Coclear. (Pablo E. Gil-Loyzaga).

Las células de soporte del órgano de Corti son aquellas células, que gracias al gran desarrollo de su citoesqueleto, permiten el mantenimiento de la estructura del órgano de Corti en general y el posicionamiento de las células ciliadas en particular (Fig. 4). Uno de los tipos de células de soporte son las células de Deiters que se sitúan bajo las células ciliadas externas, son elementos cilíndricos altos y en su superficie apical albergan el polo basal de las células ciliadas externas y las fibras nerviosas que llegan a ellas. De su superficie apical emerge una prolongación fina denominada prolongación falángica que junto con los polos apicales de las células ciliadas externas constituyen la denominada membrana reticular de la superficie de Corti. Por otro lado, las células de los pilares,

## INTRODUCCIÓN

pilar interno y pilar externo, delimitan un espacio triangular denominado túnel de Corti que sirve, ya que es una estructura triangular y, por lo tanto no deformable, para dar consistencia al órgano de Corti. Otro ejemplo de célula de soporte lo constituyen las células de Hensen que contienen inclusiones lipídicas [11], y son las células más periféricas del órgano de Corti.

Por otro lado, dos tipos de células sensoriales pueden ser identificadas en el órgano de Corti: las células ciliadas internas (CCIs), organizadas en una hilera única ubicada en la zona interna del órgano de Corti y las células ciliadas externas (CCEs) que, dispuestas en tres hileras, se sitúan en el lado más externo. Ambos tipos de células tienen dos características comunes: a) que en el polo apical poseen estereocilios y b) que en su polo basal o sináptico reciben la inervación de las fibras nerviosas aferentes y eferentes. Las células ciliadas realizan una función muy precisa ya que son los transductores mecanoeléctricos que transforman la energía mecánica de la onda sonora en energía bioeléctrica, el mensaje auditivo neural que alcanzará la corteza cerebral mediante la vía auditiva.

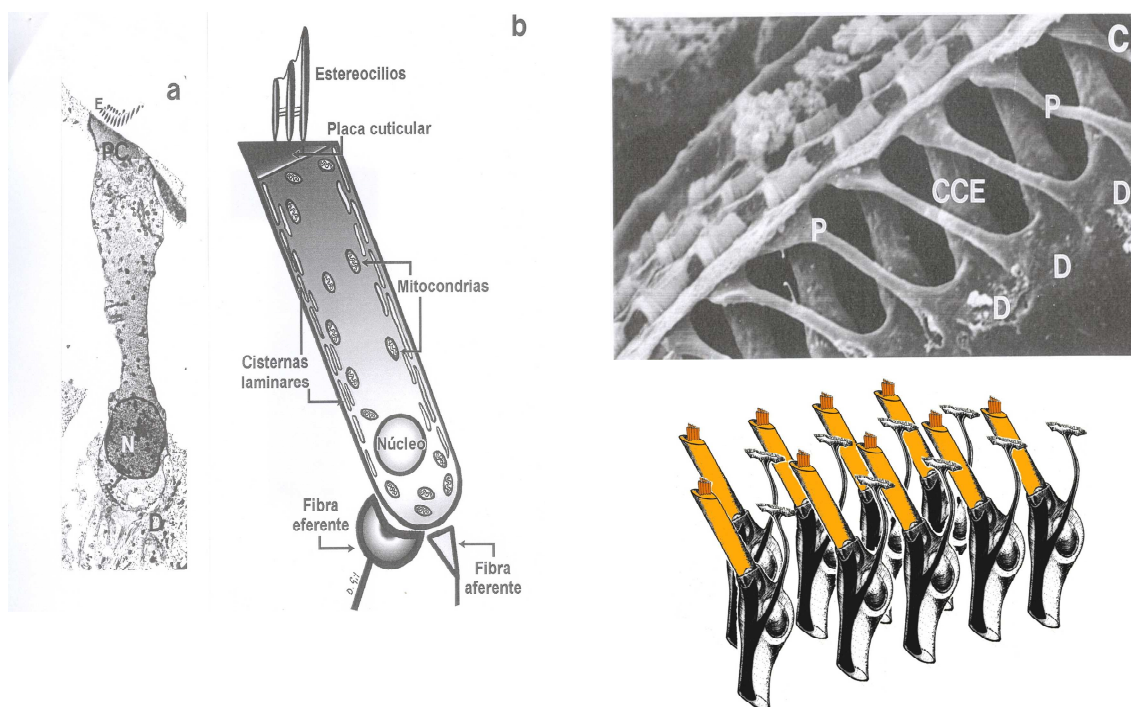
Las CCEs tienen un cuerpo celular cilíndrico muy regular con un núcleo situado en posición basal y presentan una zona asociada a su membrana plasmática muy compleja incluyendo un sistema de cisternas laminares [14,15, 17-19] y proteínas contráctiles como la prestina [16], la actina y espectrina. Las CCEs varían de tamaño siendo muy cortas en base y muy largas en el ápex lo que correlaciona con las frecuencias que codifican [12], En su polo basal hacen sinapsis con las fibras aferentes de tipo II y las eferentes del sistema olivococlear medial [13,15]. Las CCEs participan en la micromecánica coclear mediante su sistema contráctil que permite la modulación de la intensidad del sonido y el análisis fino de frecuencia, que realiza el receptor auditivo.

Las CCIs son consideradas como las verdaderas células sensoriales del receptor auditivo, ya que se despolarizan como respuesta a la llegada de un sonido al sistema auditivo y generan un mensaje neuronal que llega la corteza auditiva a través de las vías centrales. Estas células tienen un cuerpo celular piriforme, con su núcleo situado en la zona media y con numerosos contactos sinápticos en la base.

Ambos tipos de CC poseen estereocilios en su polo apical y que están unidos entre sí mediante puentes glucoproteicos [20]. Curiosamente, los estereocilios de las CCEs están dispuestos en V con el vértice orientado a la pared lateral y los de las CCI se

## INTRODUCCIÓN

disponen en hilera o empalizada siguiendo la espiral coclear. Además, también hay diferencias en la relación de los esterocilios de ambos tipos celulares con la membrana tectoria, estando los esterocilios de las CCEs anclados en la membrana tectoria mientras que los de las CCI están libres.



**Fig. 4.- Células Ciliadas. (Pablo E. Gil-Loyzaga).**

### 1.1.1.4.- Vía auditiva Ascendente

La vía auditiva ascendente comienza en las neuronas aferentes del ganglio espiral que son las responsables de la inervación de los elementos sensoriales del órgano de Corti. Cada tipo de célula sensorial recibe una inervación específica por parte de las neuronas del ganglio espiral coclear. Así, las CCI reciben contactos dendríticos de las denominadas neuronas aferentes de tipo I, caracterizadas por ser bipolares, mielínicas y que contactan con la CCI mediante sinapsis activadoras de tipo Gray I. El neurotransmisor implicado en esta sinapsis es el neurotransmisor activador por excelencia en el Sistema Nervioso, el glutamato. Por otro lado, las CCEs reciben contactos dendríticos del otro tipo neuronal del ganglio espiral, las neuronas aferentes de tipo II que siendo pseudomonopolares y amielínicas, contactan con el polo basal de las CCEs. En este caso, las sinapsis son pequeñas, de tipo Gray II, y no se conoce el neurotransmisor implicado en este sinapsis [21].

## INTRODUCCIÓN

Los patrones de inervación de las células ciliadas son muy característicos. Así, mientras cada dendrita de tipo I inerva a una sola CCI, cada dendrita de tipo II inerva a unas 10-20 CCEs. Por otro lado, cada CCI puede recibir alrededor de 10 terminales dendríticos de tipo I, mientras que cada CCE solo recibe 1 o 2 contactos de dendritas de tipo [21].

Las neuronas del ganglio espiral coclear prolongan sus axones hasta los núcleos cocleares (NC) que son la primera estación de relevo en la vía auditiva. En ellos nacen, y siguen un camino ascendente, una serie de canales paralelos de información que terminan directamente, o indirectamente a través del complejo olivar superior y núcleos del lemnisco lateral, en el colículo inferior. Morfológicamente, los NC se hallan divididos en dos partes: núcleo coclear dorsal (NCD) y núcleo coclear ventral (NCV) que, a su vez, se divide en dos partes: núcleo coclear anteroventral (NCAV) y núcleo coclear posteroventral (NCPV).

Los axones del VIII par, al entrar en los NC, se bifurcan y mientras la rama ascendente va al NCAV, la rama descendente pasa por el NCPV y termina en el NCD. De esta forma, cada subdivisión de los NC recibe la misma información procedente de la cóclea. Los NC también reciben proyecciones descendentes de la corteza auditiva, el mesencéfalo y tronco del encéfalo auditivo. Los NC poseen un gran número de diferentes tipos de neuronas. Así, el NCV contiene cinco tipos de neuronas morfológica y funcionalmente diferentes [27-29]: esféricas, globulares, multipolares, pulpo y células grano. Mientras que el NCD posee neuronas piramidales [28,29] y células gigantes [30,31]. Los axones de las neuronas de proyección de los núcleos cocleares se agrupan y viajan por tres tractos o estrías para inervar centros superiores [22,32]. La estría acústica ventral (cuerpo trapezoide), la estría acústica intermedia y la estría acústica dorsal.

El complejo olivar superior [23,32], está constituido por tres núcleos principales bien definidos: oliva lateral superior, oliva medial superior y núcleo medial del cuerpo trapezoide. Estos tres grupos están rodeados por otros grupos neuronales de límites difusos y que forman los llamados grupos neuronales periolivares.

La oliva lateral es un conjunto de células principales bipolares colocadas en forma de S con sus dendritas colocadas perpendicularmente a su eje principal que es también el eje tonotópico del núcleo [33] de manera que las frecuencias bajas están representadas en la parte lateral y las altas en la parte medial. Las neuronas en este punto reciben una proyección excitatoria de las células esféricas del NCAV ipsilateral y aferentes

## INTRODUCCIÓN

glicinérgicos del cuerpo medial del cuerpo trapezoide ipsilateral mientras que proyectan bilateralmente al núcleo dorsal del lemnisco lateral y al núcleo central del colículo inferior [30, 31, 34, 39, 40].

Tanto las neuronas de la oliva lateral superior como las de la oliva medial superior son *neuronas biaurales* [35], es decir, que reciben información auditiva procedente de ambos oídos. Los estímulos de ambos oídos llegan a las neuronas de la oliva lateral de forma simultánea y por ello presentan una respuesta excitatoria 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 y respuestas concretas a diferencias interaurales de intensidad por lo que se las denomina neuronas codificadoras de diferencias interaurales de intensidad que sirven para la localización de sonidos de alta frecuencia. En estudios recientes se han identificado un tipo de neuronas que no codifican diferencias interaurales de intensidad sino que son sensibles a diferencias interaurales de tiempo y que se localizan en la oliva medial.

Por su parte, el cuerpo medial del cuerpo trapezoide es el núcleo más medial de todo el complejo olivar superior [22, 23,26]. Sus células principales son glicinérgicas parecidas a las células globulares de los NC de quien reciben sus impulsos. La mayoría de las neuronas son excitadas por un estímulo aplicado al oído contralateral, están bien sintonizadas y su patrón de respuesta a estímulos con tonos puros es pseudoprimario. Además, presentan una organización de altas a bajas frecuencias en planos verticales orientados en sentido medial lateral. Su función principal es convertir un impulso excitatorio del lado contralateral en un impulso inhibitorio.

La oliva media superior está situada entre el núcleo medial del cuerpo trapezoide y la oliva lateral superior, tiene forma de media luna y está formada por neuronas bipolares agrupadas (4 ó 5). Reciben proyecciones excitatorias y bilaterales desde las células esféricas del NCAV de manera que pueden codificar diferencias interaurales de tiempo que sirven para la localización de sonidos de baja frecuencia.

Desde la oliva medial superior las informaciones se transmiten a núcleo dorsal del lemnisco lateral, colículo inferior, tálamo y córtex auditivos [35, 36]. Así, las neuronas de la oliva medial superior envían sus axones por el lemnisco lateral ipsilateral hacia el núcleo dorsal del lemnisco lateral y el colículo del mismo lado.

## INTRODUCCIÓN

Los grupos periolivares que rodean a la oliva lateral superior, el cuerpo trapezoide y la oliva medial superior no aparecen como núcleos individualizados en la especie humana.

El lemnisco lateral es un tracto fibrilar se localiza en la cara lateral del tronco del encéfalo que se extiende desde el complejo olivar superior hasta el colículo inferior y agrupa todas las fibras que conectan las fibras que conectan los núcleos cocleares y el complejo olivar superior con el culículo inferior. Los núcleos del lemnisco lateral conforman un conjunto de islotes neuronales intercalados entre las fibras del lemnisco lateral y se pueden clasificar por su funcionalidad en dos subdivisiones: el complejo ventral constituido por un conjunto de células monaurales [37] y el núcleo dorsal constituido por células biaurales [38]. Así, en el complejo ventral del lemnisco lateral se cree que se pueden detectar y analizar variaciones en las propiedades temporales del sonido y que puede estar involucrado en la codificación y percepción de vocalizaciones y lenguaje mientras que las neuronas del núcleo dorsal son sensibles a las diferencias interaurales de tiempo e intensidad de manera que mejoran y afinan el procesamiento biaural ya iniciado a nivel del complejo olivar superior y facilitan una mejor sintonización de las neuronas del colículo inferior a las que inervan de forma tonotópica. El núcleo dorsal proporciona al colículo inferior una inhibición sostenida en el tiempo que permite a sus neuronas determinar el origen del sonido y no confundirlo con las reflexiones múltiples y/o ecos que se generan en una habitación cerrada [36].

El colículo inferior constituye una estación de relevo obligatoria para la mayor parte de la información auditiva que debe alcanzar el tálamo. El cuerpo geniculado medial es la estructura auditiva talámica y se encuentra localizado en su porción posterolateral. La información auditiva también es procesada por el núcleo posterior del tálamo y la porción posterolateral del núcleo reticular talámico. Desde el cuerpo geniculado medial, la información auditiva termina en la corteza auditiva que está localizada en el lóbulo temporal. A través de estas estaciones (núcleos cocleares, colículo inferior y cuerpo geniculado medial) las señales auditivas transmitidas desde el nervio coclear terminan en la corteza auditiva constituyendo la denominada vía ascendente. Paralela a esta vía ascendente existe una vía descendente que se encarga de activar mecanismos de retroalimentación que afectan a la mayoría de los núcleos de la vía y al receptor auditivo. [22-26].

## INTRODUCCIÓN

### 1.1.1.5.- La Corteza Auditiva

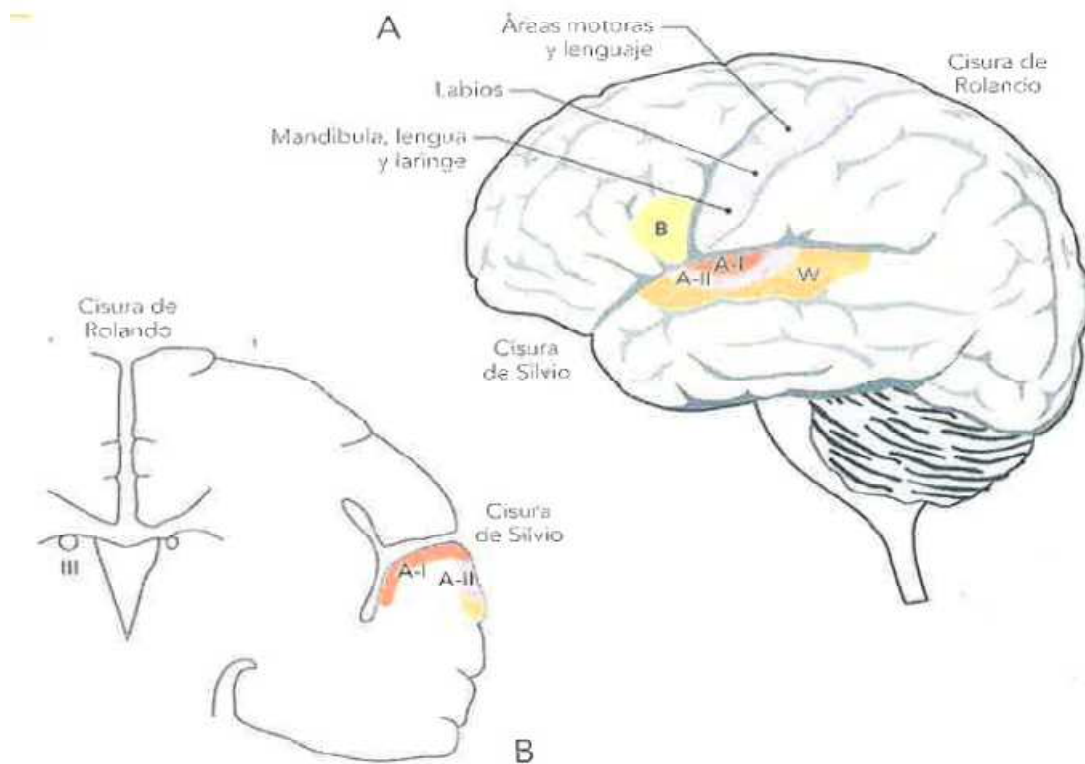
La corteza auditiva (Fig.5), en todos los mamíferos, se localiza en el lóbulo temporal y en el hombre en concreto se localiza en las circunvoluciones trasversas de Heschl, donde la utilización de la técnica de resonancia magnética funcional (RSMf) ha confirmado que la corteza auditiva de los humanos esta subdividida en más de una docena de regiones que rodean al gyrus de Heschl [45]. En la corteza cerebral auditiva se distinguen dos tipos de regiones funcionales principales: el área auditiva primaria (AI) y el área auditiva secundaria (AII).

Se considera a la AI como un mero mapa de la representación tonal de los estímulos auditivos organizada en bandas discretas [45,46]. La activación de esta zona está activada por las características del estímulo auditivo (frecuencia, intensidad ubicación de la fuente sonora [45]. En estudios recientes se sugiere que en el análisis de sonidos complejos tienen un papel relevante algunas neuronas altamente especializadas, de alta capacidad de respuesta [47]. La AI, el denominado koniocortex, está situada, en el hemisferio dominante, en el tercio posterior del gyrus temporal superior (área 41 de Brodman), junto al área de Wernicke y constituye la región central del córtex auditivo y recibe proyecciones de la región ventral del cuerpo geniculado medial del tálamo. Las respuestas a estímulos de tonos puros se detectan en zonas progresivamente crecientes o decrecientes lo que indica que las neuronas de cada región determinada están sintonizadas para una frecuencia concreta [48]. Se admite que el área AI mantiene, sin grandes modificaciones, la tonotopía de las regiones más bajas de la vía auditiva y que está rodeada por otras zonas con organización tonotópica precisa [48, 49]. La corteza auditiva se caracteriza por tener un área primaria rodeada por áreas secundarias.

Las neuronas de la AI que responden a los estímulos tonales se organizan en bandas paralelas de isofrecuencia (A, AI, P y VP) [53] La aplicación de la RMf en la exploración del cerebro humano ha dado como resultado que las bandas de isofrecuencia que codifican las frecuencias bajas se localizan en la fisura de Silvio, mientras que las bandas para las altas frecuencias tienen una ubicación más profunda.. Más recientemente y utilizando también la RMf se ha encontrado que las bajas frecuencias se codifican en las bandas situadas más anteromediales en el córtex auditivo primario, mientras que las bajas frecuencias lo hacen en las bandas más posterolatrales [46].

## INTRODUCCIÓN

La AI está directamente relacionada con recepción del mensaje auditivo preciso y el análisis frecuencial, pero hay que considerar que las neuronas de las bandas de isofrecuencias pueden presentar, además, diferentes respuestas de funciones como: el umbral, el rango dinámico, la intensidad etc [50].



**Fig. 5.- Ordenación espacial de la corteza auditiva (A) y sección coronal del cerebro (B). A-I.- Región auditiva primaria. A II.- Región auditiva secundaria. W.- Área de Wernike. B.-Área de Broca. (Pablo E. Gil-Lozaga).**

El área auditiva secundaria (AII) o parakornicórtex, contiene el área 42 de Brodman y se organiza en torno a la región central sobre todo la más rostral. La AII no presenta una clara organización tonotópica y su morfología y fisiología resulta mucho más compleja que la AI. La AII parece más dedicada al análisis de otros parámetros componentes del sonido: el umbral, la respuesta a sonidos complejos, llamadas específicas de la especie e incluso podría estar implicada en la memoria auditiva. Mientras que las áreas auditivas secundarias parecen tener un papel fundamental en el procesamiento de las vocalizaciones en los animales y en el lenguaje humano [48, 51,52].

Todas las áreas corticales están conectadas con la corteza auditiva del hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso. Dentro de cada hemisferio el fascículo arcuato

## INTRODUCCIÓN

constituye la principal vía de asociación auditiva e interconecta el área de Wernicke y el lóbulo parietal inferior con el área de Broca. El área de Broca comprende las áreas 44 y 45 de Brodman y es centro motor del habla.

Por otro lado, se admite la existencia de regiones corticales de interacción sensorial de tipo polimodal que permiten integrar informaciones auditivas, visuales y somoestésicas [17-20]. La interacción y la conexión cortical múltiple de la información auditiva (AI, AII y polimodales) permiten al individuo priorizar las informaciones y tomar decisiones. Todo ello se encuentra bajo control de la corteza frontal [21]. Esta corteza se encarga del mantenimiento de la atención continuada auditiva sobre un estímulo determinado. Si se trata de una tarea significativamente relevante la corteza frontal activa la atención auditiva de forma selectiva y persistente [21]. Ello permite afirmar que la AI y la corteza frontal mantienen una interacción dinámica, que se establece, y se puede mantener de manera persistente, ante una tarea auditiva compleja y relevante para el comportamiento [55, 57] como ocurre con el lenguaje.

Las neuronas de la corteza auditiva primaria y de la secundaria poseen un alto grado de conectividad y están organizadas funcionalmente en circuitos de tipo columnar, que fueron descritos por primera vez por Lorente de Nó [56]. Existen notables diferencias entre hemisferios y entre regiones de la corteza auditiva. Así en el hemisferio izquierdo las columnas presentan un mayor diámetro y se encuentran más espaciadas. Las conexiones interneuronales son más abundantes en la AII aunque también son abundantes en la AI [54]. Dentro de las columnas las neuronas están organizadas de forma jerárquica permitiendo la existencia de un flujo orientado de la información.

La mayoría de las fibras ascendentes procedentes del cuerpo geniculado medial terminan sobre las neuronas piramidales de la capa IV, aunque también pueden enviar fibras a otras capas [57-59]. Al llegar a la corteza cada fibra del cuerpo geniculado medial genera un árbol horizontal muy amplio que hace contactos sobre un número considerable de neuronas, lo cual permite la ampliación de la señal procedente de la vía auditiva y un mejor análisis de su actividad.

Las neuronas de la capa IV proyectan a otras neuronas piramidales de la capa III desde la cual la información se distribuye a las otras capas (I, II, IV y V) de la corteza ipsilateral y a la AI contralateral. Desde la capa I las neuronas proyectan las células de la capa II y las del a II sobre las V y VI. Las neuronas piramidales de las áreas V y VI

son contralaterales recurrentes a las capas III y IV respectivamente y forman las vías eferentes de la corteza auditiva. Estas neuronas proyectan fundamentalmente sobre el cuerpo geniculado medial, aunque las de la capa V proyectan también sobre el colículo inferior.

### 1.1.1.6.- Vía Auditiva Descendente

La vía auditiva descendente se organiza como un entramado de conexiones que se inician en la corteza cerebral y que alcanzan el órgano de Corti [60-63]. Los axones de neuronas localizadas en las capas profundas del córtex auditivo modulan principalmente las actividades de los centros auditivos inferiores. Los axones de neuronas coliculares modulan neuronas del complejo olivar superior y de los núcleos cocleares. El haz olivococlear que tiene su origen en el complejo olivar superior produce la inervación eferente de la cóclea. La función de la vía auditiva descendente no está definitivamente establecida, pero estudios recientes han demostrado que juega un papel importante en los procesos plásticos y de aprendizaje.

Las proyecciones descendentes de la corteza se originan en neuronas piramidales de las capas V y VI y los axones de estas neuronas abandonan el córtex siguiendo una trayectoria paralela a la de los axones auditivos ascendente. Los axones de las neuronas de la capa V llegan al colículo y a los centros auditivos del tronco del encéfalo y los axones de las neuronas de la capa VI terminan a nivel talámico.

Los núcleos auditivos talámicos están recíprocamente interconectados con la corteza cerebral Winer [42,43,44,67], de tal forma que la división ventral del cuerpo geniculado medial y parte lateral del núcleo posterior proyectan y reciben proyecciones de las áreas auditivas primarias mientras que la división dorsal del cuerpo geniculado medial proyecta y recibe proyecciones del córtex auditivo secundario y la división medial del cuerpo geniculado medial recibe proyecciones difusas de todo el córtex auditivo. Tanto las proyecciones ascendentes como las descendentes son proyecciones excitadoras y este circuito es modulado por neuronas del núcleo reticular del tálamo.

Las proyecciones cortico-coliculares se originan en las neuronas piramidales de la V capa del córtex auditivo y terminan tanto en las cortezas como en el núcleo central del colículo inferior ipsilateral [64-68], Esta proyección origina en las neuronas del colículo

## **INTRODUCCIÓN**

inferior tanto respuestas excitatorias como inhibitorias. Su función no es muy conocida pero según estudios recientes interviene en los procesos plásticos.

Algunas neuronas del colículo inferior envían su axón por el lemnisco lateral hasta el complejo olivar superior ipsilateral y los NC de ambos lados [33]. Esta proyección modula la contracción de las células ciliadas externas mediante los haces eferentes olivococleares: el sistema olivococlear lateral y el sistema olivo coclear medial [69-72]. El sistema olivococlear lateral [69-72], tiene como destino preferente las dendritas de las neuronas de tipo I que establecen contacto con las células ciliadas internas mientras que el sistema olivococlear medial [69-72], está formado por neuronas colinérgicas localizadas en el núcleo ventral del cuerpo trapezoide cuyos axones mielínicos terminan de forma directa y cruzada en ambas cócleas sobre las CCEs. El sistema medial está organizado de forma tonotópica y sus proyecciones son más amplias que las del sistema lateral.

### **1.2.- FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN**

El análisis funcional del sistema auditivo humano comprende el análisis de todos los procesos que hacen que el sonido vaya desde el oído externo y pase al oído medio pasando a vibración mecánica y como tal entre en el oído interno, transformándose en mensaje neural, alcanzando la vía auditiva y finalmente a la corteza cerebral. Así, mientras que en el oído externo y medio se produce la conducción de las ondas sonoras y sus correspondientes modificaciones, en el oído interno, y concretamente en el receptor auditivo, se produce la transducción mecanoeléctrica mediante la cual se transforma la onda sonora en mensaje neuronal que es transmitido por las fibras nerviosas de la vía auditiva hasta la corteza cerebral.

Según todo lo dicho, la audición sería la capacidad de captar e interpretar las vibraciones de las moléculas del medio exterior al individuo dentro de unos rangos determinados. Por lo tanto, la estimulación sonora del sistema auditivo permite la recepción del sonido, su análisis y la integración de la información percibida con otras procedentes de los demás sentidos. En el ser humano la audición alcanza un significado muy especial debido a la incidencia que tiene en la generación compleja y ordenada de sonidos laríngeos que conocemos como lenguaje.

### 1.2.1.- *Fisiología del Receptor Auditivo*

La onda sonora entra en el sistema a través de oído externo por lo que su parte más periférica, el pabellón auditivo, realizaría funciones de antena acústica aunque también participa en la localización del sonido basándose en las diferencias de intensidad y tiempo de percepción debidas a las pequeñas asimetrías que existen en la implantación y forma de ambos pabellones auditivos y que permite una mínima diferencia en el tiempo de llegada de la onda sonora a cada pabellón. Por otra parte, la forma de concha abierta hacia delante del pabellón auditivo permite diferenciar los sonidos que provienen del frente del individuo de aquellos que vienen de detrás, favoreciendo la llegada de los primeros al conducto auditivo externo (CAE) y retrasando los segundos [78].

El CAE participa en la audición como elemento conductor del sonido y en alguna medida permite modificar la presión sonora entre el medio aéreo y el tímpano [79], comportándose como un pequeño adaptador de impedancias entre la baja impedancia del medio aéreo y la del tímpano [80]. Las ondas que alcanzan el CAE circulan mejor por él cuanto menor es su amplitud, dado que las de mayor amplitud tienden a rectificarse con la consiguiente pérdida de energía [81]. En cualquier caso la disposición del tubo acústico del CAE facilita que la máxima energía incida sobre el tímpano.

El oído medio realiza las funciones de:

- La transformación de las ondas acústicas en vibraciones mecánicas que son transmitidas al oído interno a través de la ventana oval.
- La adaptación de las impedancias del medio aéreo en que viaja la onda sonora al medio líquido del oído interno. El medio líquido presenta una impedancia de 40 a 50 veces superior a la del medio aéreo [81,82].
- La protección del oído interno de sonidos de gran intensidad, que de llegar al oído interno podrían causar daños irreversibles.
- La comunicación del oído medio con la faringe a través de la trompa de Eustaquio y las celdillas mastoideas permite mantener el equilibrio de presiones aéreas entre ambos lados de la membrana timpánica facilitando el paso de las ondas desde el CAE a la cadena de huesecillos.

## INTRODUCCIÓN

Las vibraciones que se producen en el tímpano con la llegada de la onda sonora son transmitidas a la cadena de huesecillos del oído medio. Estos huesos están fijados a la caja del tímpano por medio de unos músculos y ligamentos que realizan una doble función de activación y limitación de movimientos que en general se realizan según tres ejes globales provocando un movimiento de palanca [81]. Se puede considerar que la membrana del tímpano, junto con el martillo y el yunque, constituye un conjunto funcional que se mueve en un eje horizontal permitiendo movimientos de rotación a la articulación entre el yunque y el estribo [79].

La transmisión de los sonidos a través del oído medio va a estar controlada por los músculos del martillo y del estribo que tienen movimientos antagónicos de manera que la contracción del musculo del martillo tensa el tímpano al desplazarlo hacia el interior de la caja timpánica y al mismo tiempo provoca la proyección de la platina del estribo sobre la ventana oval mientras que la activación del musculo del estribo tiende a desplazar la platina hacia afuera de la ventana oval y hacia atrás lo que provoca un desplazamiento hacia fuera del conjunto formado por el yunque, el martillo y la membrana del tímpano haciendo que la membrana del tímpano pierda parte de su tensión. La activación de ambos músculos sigue sendos arcos reflejos denominados reflejo acústico, en el caso del músculo del martillo, y reflejo estapdial en el caso del músculo del estribo y tiene como objetivo principal la protección del receptor auditivo de la entrada de sonidos de elevada intensidad y con potencial lesivo para el órgano de Corti. Esto es así ya que la contracción de los músculos del oído medio provoca una restricción de los movimientos de la cadena osicular, tensando la membrana del tímpano y disminuyendo la sensibilidad auditiva para algunas frecuencias [82,84,86].

Este complejo mecanismo de transformación de la onda sonora en vibración mecánica no sería totalmente efectivo sin la participación de la trompa de Eustaquio que, por su parte, se va a encargar de mantener el equilibrio de presiones a ambos lados de la membrana timpánica mediante un proceso regular y rítmico de apertura-cierre mediado por la contracción de los músculos periestafilinos, interno y externo, durante la deglución, bostezo o el estornudo.

Por otro lado, hay que indicar que las ondas sonoras no solo alcanzan el pabellón auditivo sino que también impactan en todo el cráneo. De esta manera, para las bajas frecuencias el cráneo se convierte en un elemento resonante capaz de transmitir los

sonidos directamente hasta la cóclea por conducción ósea a través del hueso temporal. Este fenómeno se denomina audición por vía ósea [42].

### 1.2.1.1.- Los Líquidos Laberínticos y el Potencial Endococlear

Mientras que en el oído externo y medio se produce el transporte de las ondas sonoras y sus correspondientes modificaciones, en el oído interno tiene lugar la transducción mecanoeléctrica. Esta transducción consiste en la conversión de las ondas sonoras en mensajes neuronales que serán transmitidos por las fibras nerviosas de la vía auditiva hasta la corteza cerebral.

En este punto, los líquidos laberínticos cocleares, la perilinfa y la endolinfa, permiten la transmisión de la presión sonora que recibe la ventana oval hasta las células sensoriales, establecen un ambiente iónico rico en potasio adecuado para facilitar la transducción en las células sensoriales, generan entre ellos un potencial estático denominado potencial endococlear que participa en los intercambios iónicos durante la activación sonora y participan en el transporte de nutrientes y gases desde la sangre hasta las células de la cóclea. La perilinfa es similar al líquido cefalorraquídeo y tiene una alta concentración de  $\text{Na}^+$  y baja en  $\text{K}^+$ , proteínas y  $\text{Cl}^-$ . La endolinfa, en cambio, es de características parecidas a los líquidos intracelulares con una alta concentración de  $\text{K}^+$ , baja de  $\text{Na}^+$ , muy baja de proteínas y la  $\text{Cl}^-$ , es algo mayor que la de la perilinfa. Así, La diferente composición iónica y proteica de la perilinfa y la endolinfa produce una diferencia de potencial (100-120 mV) entre ambos líquidos denominada potencial endococlear. Este potencial juega un papel muy importante en la despolarización de las células ciliadas.

### 1.2.1.2.- Micromecánica Coclear

En la membrana oval se produce el paso de la vibración del medio aéreo al medio líquido [79]. Al no poderse comprimir el medio líquido, la vibración se convierte en una onda de presión que se transmitirá al interior de las cámaras cocleares provocando la oscilación de las membranas cocleares y alcanzando la ventana redonda coclear donde produce la descompresión. En concreto, la onda sonora alcanza la membrana basilar y la utiliza como plano de avance hasta el ápex coclear. Los movimientos de la membrana

## INTRODUCCIÓN

basilar provocan el desplazamiento del receptor auditivo activándolo. La denominada micromecánica coclear permite el estudio y la modelización de estos procesos cocleares.

La micromecánica coclear pasiva incluye dos modelos clásicos que explican el procesamiento del sonido en la cóclea en base a los movimientos de la membrana basilar. Así, el modelo de Von Helmholtz supone la existencia en la membrana basilar de segmentos funcionales, de longitud y grosor específico, que entrarían en resonancia con la frecuencia característica del sonido estimulante. Por otra parte, el modelo de Von Békésy sugiere que cada sonido genera una onda que va desde el estribo al helicotrema en el apex coclear recorriendo toda la membrana basilar con una zona de desplazamiento máximo para cada frecuencia en una zona específica. En lo que ambas teorías coinciden es que en la membrana basilar cada frecuencia se codifica en un lugar específico. Esta característica se denomina tonotopía frecuencial coclear.

Buena parte de la base en la que se asienta la tonotopía coclear tiene fundamento anatómico. Así, la membrana basilar no es una estructura homogénea y su estructura varía en grosor y longitud a lo largo de su recorrido desde la base al ápex. De esta manera, las frecuencias agudas provocan el desplazamiento máximo de la membrana basilar en su parte basal, mientras que las graves activan la zona del ápex (Fig. 6).

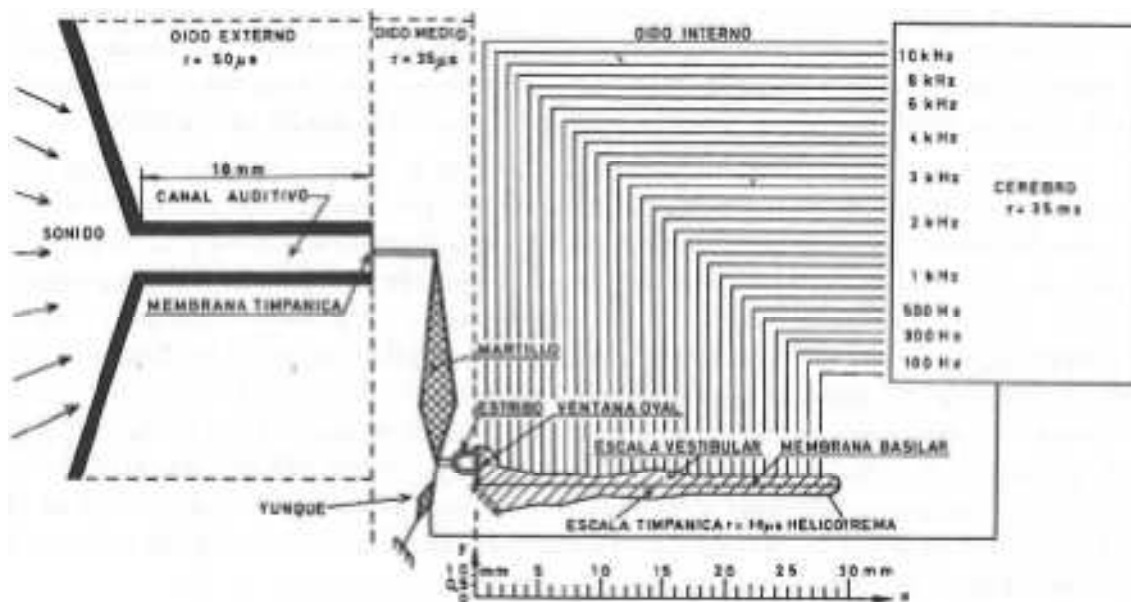


Fig. 6.- Distribución Tonotópica en la Membrana Basilar.

## INTRODUCCIÓN

La distribución tonotópica en la cóclea no solo se debe a la membrana basilar, sino que existen diferentes estructuras en la espiral coclear que intervienen en la selección de las frecuencias. La membrana tectoria también se elonga y adelgaza cuanto más se acerca a la zona apical [85] y las células ciliadas externas son más pequeñas en la base coclear, y se hacen progresivamente más largas en el ápex, lo que les ocurre también a sus estereocilios. La longitud de las células ciliadas externas está íntimamente relacionada con la codificación de las frecuencias en el órgano de Corti. De hecho, Pujol y cols [85]. Proponen que dichas células son 5 cm más largas cada vez que se desciende una octava en la escala tonal. Estas diferencias morfológicas que afectan a la codificación frecuencial en la cóclea afectan, con diferencias importantes, a la innervación de las CCEs que intervienen en la selección de las frecuencias. Esta distribución tonotópica de no es exclusiva de la cóclea sino que se mantiene a lo largo de todos los niveles de la vía auditiva.

Aún así, la micromecánica coclear pasiva solo explica la audición a intensidades elevadas en las que la propia energía de la onda sonora era capaz de movilizar la membrana basilar lo suficiente como para activar el órgano de Corti, cosa que no ocurre a intensidades de sonido bajas. A estos niveles la audición depende de otros mecanismos, los mecanismos activos, que amplifiquen la señal sonora para activar el receptor auditivo e informar al Sistema Nervioso Central (SNC) [80, 87,88].

Los estudios indicaban que cuando se estimula la cóclea con sonidos de intensidades medias y bajas sólo un grupo pequeño de fibras aferentes del nervio auditivo presentaba un potencial de acción [89], hecho que también se producía con la actividad de las CCIs [90]. Esto sugiere que entre la membrana basilar y las fibras nerviosas o las CCIs debe existir un segundo filtro que ajuste las curvas de desplazamiento de la membrana basilar a las de sintonía neural [80]. Las CCEs constituyen este segundo filtro gracias a su capacidad contráctil que permite el acercamiento de la membrana basilar y, por lo tanto de las CCIs a la membrana tectoria y, por lo tanto, la activación de un pequeño número de CCIs y de aferencias de tipo I con cada frecuencia específica. Así, las CCEs son elementos amplificadores cocleares que se encargan de reducir el umbral auditivo, sobre todo para los sonidos de intensidad media o baja [41].

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.1.3.- Transducción Mecanoeléctrica

Como ya ha sido indicado anteriormente, el estímulo sonoro alcanza el oído interno provocando el desplazamiento de la membrana basilar desde la base hasta el ápex. Este desplazamiento produce la elevación del órgano de Corti proyectando la superficie del receptor hacia la membrana tectoria (Fig. 7) de forma que los esterocilios de las células ciliadas se deflexionan al entrar en contacto con la membrana tectoria lo que supone la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  que hay en los esterocilios y la subsecuente activación de la célula sensorial [91]. De hecho, el proceso de transducción mecanoeléctrica de la señal sonora, que previamente había sido convertida en vibración mecánica en el oído medio, comienza en los estereocilios de las células ciliadas [80, 83, 85, 87, 88, 92].

La activación de las células ciliadas produce efectos distintos en ambos tipos de células sensoriales. En el caso de las CCEs, su despolarización genera un potencial denominado potencial microfónico coclear, que tiene la particularidad de reproducir la frecuencia del estímulo, e inicia la activación de sus proteínas contráctiles con lo que las CCEs inician una serie de movimientos contráctiles de gran importancia para la micromecánica del sistema auditivo. De hecho, cuando la señal sonora es de baja intensidad y, por sí misma, no tiene la energía necesaria para movilizar lo suficiente el órgano de Corti como para que los cilios de las CCIIs toquen la membrana tectoria y se activen, son las CCEs con sus contracciones las que disminuyen la distancia entre la membrana tectoria y los esterocilios de las CCIIs activándolos.

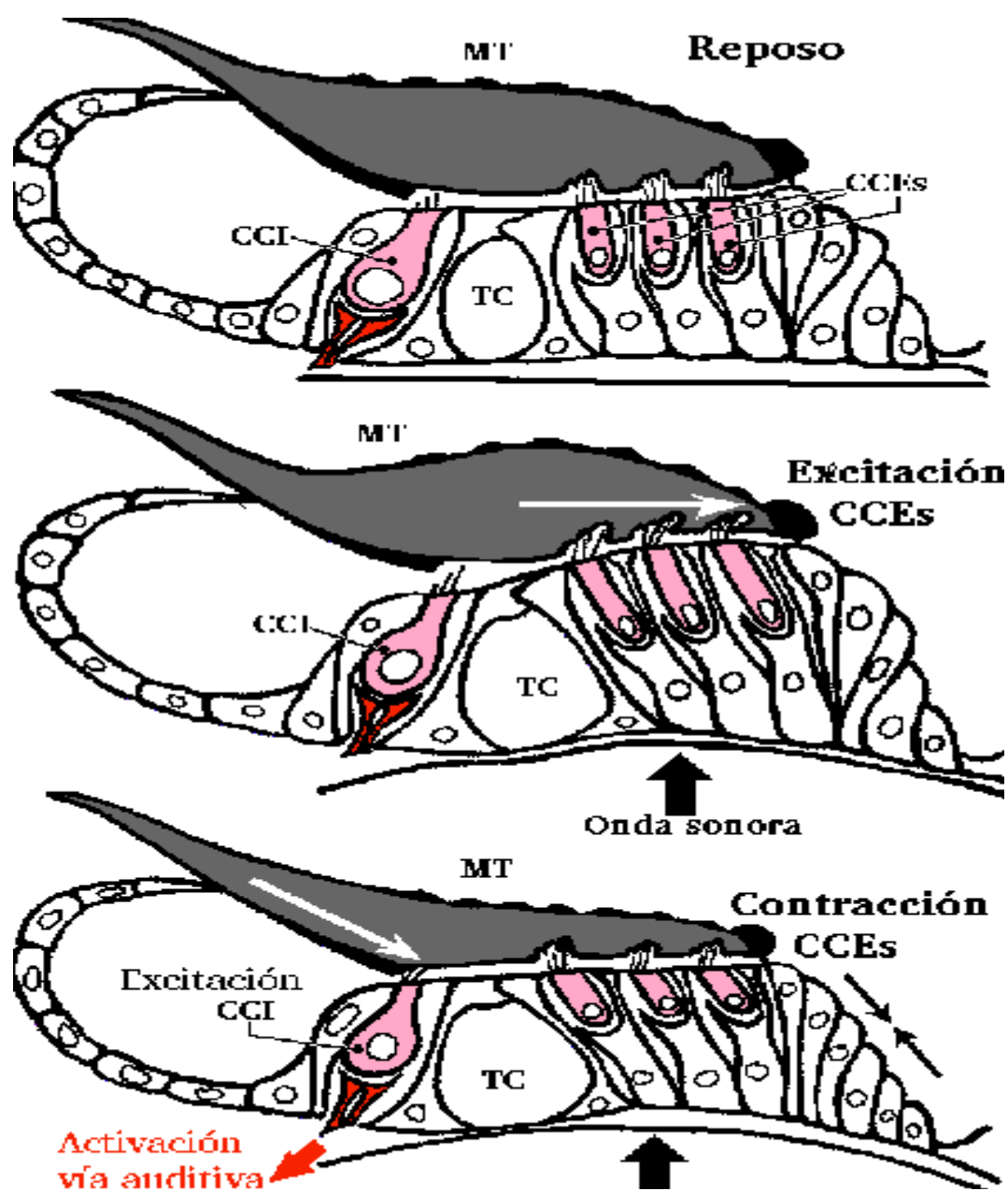


Fig. 7.- Fases de la Mecánica Coclear. (Pablo E. Gil-Loyzaga).

Por su parte, la despolarización de las CCI produce la culminación de la transducción mecanoeléctrica de la señal sonora al liberarse el neurotransmisor principal de las CCI, el glutamato, y activar la membrana postsináptica de las dendritas aferentes de tipo I. Así, las CCI son las principales células sensoriales para la audición ya que su misión es enviar al SNC la información desprendida del mensaje sonoro y que previamente han filtrado la membrana basilar y las CCEs.

## INTRODUCCIÓN

Así, la acción de este neurotransmisor sobre la neurona aferente coclear depende de la activación de receptores postsinápticos de las fibras aferentes del tipo I. Cuando la activación de las células ciliadas es suficiente para una liberación importante de neurotransmisor se supera el umbral de activación de las fibras nerviosas, lo que permite el envío del mensaje auditivo. La activación de las fibras nerviosas aferentes del tipo I genera un potencial de acción en el primer nodo de Ranvier que se propaga al soma y por el axón alcanza los núcleos cocleares constituyendo el mensaje auditivo.

### **1.2.1.4.- Sistema Periférico de Control neural del Mensaje Auditivo y Vía Auditiva**

El mensaje auditivo que llega a las neuronas de los núcleos cocleares a través de los axones de las neuronas de tipo I del VIII par está previamente modulado por la inervación eferente coclear que, procedente del complejo olivar superior que, por un lado, controla la actividad de las CCEs y, por el otro, filtra la información que subirá desde el órgano de Corti a la vía auditiva modulando la actividad de las fibras de tipo I del ganglio espiral.

Parte de las neuronas de los núcleos cocleares establecen contactos con neuronas del complejo olivar superior desde donde se constituyen los haces olivococleares lateral y medial que proyectan los axones de sus neuronas sobre el receptor auditivo. Así, el haz olivococlear medial proyecta sobre las células ciliadas mientras que el haz olivococlear lateral lo haría sobre las neuronas aferentes de tipo I. Estos sistemas poseen un gran número de neurotransmisores que modulan el mensaje auditivo en el receptor de origen [93, 94].

El haz de fibras nerviosas del sistema olivococlear eferente medial inerva directamente las células ciliadas externas, mediante contactos axosomáticos, y se cree que podría estar implicada en el inicio y control de las contracciones de las CCEs. De esta manera, este sistema estaría participando en la adaptación al ruido y en la protección del oído ante sonidos intensos. Por otro lado, el sistema olivococlear eferente lateral establece contactos axodendríticos con las dendritas aferentes de tipo I y, de esta manera, podrían estar modulando y filtrando la información auditiva que sale del receptor auditivo hacia el SNC.

## INTRODUCCIÓN

A partir de los núcleos cocleares, la información auditiva alcanza los diferentes niveles de la vía auditiva, es decir, el complejo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior, el cuerpo geniculado y la corteza auditiva. Este camino no se limita al lado ipsilateral al estímulo sino que va decusando al lado contralateral en varios niveles. Esta compleja organización permite que, gracias a la comparación de la señal auditiva que va llegando de ambos oídos, la señal sea procesada, analizada y comparada para por ejemplo la localización de la fuente sonora, la detección y selección de sonidos especialmente importantes y el filtrado de otros menos importantes, etc., alcanzándose la total potencialidad de la audición binaural.

### 1.3.- LA CORTEZA AUDITIVA

Esta ampliamente aceptado [95,96] que el procesamiento cortical del mensaje auditivo, en primates y humanos [97-99], utiliza dos grandes haces o circuitos de procesamiento [97-98], que en realidad son dos vías complementarias. Una vía principal que parte del área sensorial primaria (AI) y alcanza la región posterior del córtex parietal, y otra vía que tiene menor complejidad anatómica, pero de gran importancia funcional, que conecta con la región anterior de la corteza temporal, sobre todo en el área AII [95,96] Así:

- El Circuito para el Procesamiento Espacial o conexión parietal ó posterodorsal sirve para la localización espacial de la fuente de sonido en el entorno tridimensional [96]. Se origina en la región caudal del gyrus temporal superior y proyecta sobre el córtex parietal y prefrontal.
- El Circuito de Procesamiento de Patrones o Espectros Auditivos, o conexión anteroventral o temporal identifica el tipo y características del sonido lo que le permite participar en la identificación de objetos o patrones auditivos complejos. Es un área de especial interés en el desarrollo del lenguaje. Se origina en la región anterior del área auditiva secundaria y proyecta sobre el córtex orbito-frontal.

Desde el punto de vista funcional el córtex auditivo está organizado jerárquicamente. Las regiones de la corteza de tipo primario, que reciben de forma directa la estimulación sensorial, proyectan sobre zonas de procesamiento más complejo.

## INTRODUCCIÓN

En el caso de las neuronas de la AI hay estudios que sugieren que, además de participar en el análisis frecuencial de los sonidos, podrían tener un papel importante en la identificación de sonidos novedosos y en la memoria auditiva [100]. Al menos el 60 % de los patrones de respuesta de estas células, que se comportan como filtros paso banda, dependen de la frecuencia o de la intensidad y responden tanto a estímulos complejos como a los tonos puros. Estudios recientes [101] han aportado una nueva perspectiva sobre la forma en que las neuronas corticales procesan los sonidos complejos. Está bien establecido que la corteza auditiva, de manera general, codifica los sonidos utilizando un sistema de bandas frecuenciales implicando a numerosas neuronas en un amplio campo receptivo [102].

Wilmore y King sugieren que los mecanismos de análisis no lineal que se encuentran en la corteza auditiva producen unas respuestas puntuales o aisladas pero altamente selectivas. De esta manera, el hecho de que un número muy escaso de neuronas responda ante un estímulo auditivo, que podría ser de sólo un 5 % de las que conforman la zona de AI implicada en la codificación de esa frecuencia [102], parece indicar que la toma de decisiones sobre la percepción se basa en los pequeños cambios de actividad de un grupo reducido de neuronas [103]. Estos resultados han propiciado la elaboración de la teoría de la codificación dispersa.

En sí misma, la teoría de codificación dispersa [103], pretende conciliar los más recientes hallazgos realizados sobre el tratamiento de la señal a nivel del córtex y propone que cada estímulo específico genera solo una actividad concreta (potenciales de acción) y que algunos potenciales de acción determinados sean capaces de provocar, por sí solos, un comportamiento del individuo. Esta teoría aplicada al córtex auditivo permite entender cómo la actividad de neuronas concretas puede ser suficiente como soporte de actividades comportamentales complejas [104-106].

### ***1.3.1.- Integración Temporal de los Estímulos Auditivos en la Corteza Auditiva***

Los humanos y, en general, los animales, especialmente cuando están despiertos, son capaces de percibir pequeñas variaciones temporales de las características de los sonidos complejos [104-106]. Esta percepción es debida a que el sistema auditivo, desde la cóclea a la corteza cerebral, ha desarrollado diversos mecanismos altamente

## INTRODUCCIÓN

especializados para procesar rápidamente los estímulos con una alta variación temporal. Por ello, estas variaciones resultan fundamentales en la comprensión del lenguaje [107].

En estudios del córtex auditivo primario se han identificado, en primates despiertos dos tipos de poblaciones de neuronas: sincronizadas y no sincronizadas. Estas neuronas parecen codificar los estímulos secuenciales de manera distinta [107-109], ya que las neuronas sincronizadas analizan cambios temporales lentos mientras que las no sincronizadas analizan cambios temporales rápidos. Esta especialización funcional permite a la corteza auditiva procesar las variaciones temporales de las señales con mayor fidelidad que los centros de la vía auditiva [108].

Las neuronas sincronizadas responden siempre a cada señal procedente de la vía auditiva sólo cuando los trenes de estímulos auditivos presentan un intervalo superior a 20 ms. Cuando ese intervalo es inferior (10-20 ms), es decir cuando aumenta el ritmo de repetición del estímulo, las neuronas incrementan su frecuencia de descarga pero sin relación directa con el ritmo de los estímulos. Cuando el ritmo es inferior a 10 ms estas neuronas solo responden al inicio y al final del tren de estímulos [110]. Las neuronas corticales de tipo sincronizado son capaces de responder con precisión de muy pocos ms al inicio de un tren de impulsos, pero son incapaces de mantener su actividad si los estímulos incrementan mucho su ritmo ( $< 20$  ms) [69]. Las neuronas corticales primarias (AI) responden bien a los estímulos que tienen una variación lenta del patrón espectro-temporal [110], lo que les permite percibir como un tono continuo las variaciones muy rápidas de ritmo [107] y establecer el tono o frecuencia del sonido estimulante.

Las neuronas no sincronizadas no responden de manera sincrónica a los estímulos pero si incrementan progresivamente su actividad hasta una muy alta frecuencia de descarga cuando los estímulos tienen una tasa de repetición muy baja [110], Estas neuronas distinguen perfectamente las variaciones temporales cortas, es decir diferencian con precisión un estímulo del siguiente [107], lo que aporta una mayor información sobre el sonido y fuente de origen.

Un trabajo muy reciente [110], ha demostrado la existencia de unidades concretas del córtex auditivo que presentan una respuesta dual que permite analizar mediante un sistema complejo estímulos rápidos y lentos.

## INTRODUCCIÓN

### 1.3.2.- Integración Espectral de los Estímulos Auditivos en la Corteza Auditiva

La utilización de la técnica de magnetoencefalografía (MG) [111-113] para examinar las respuestas de neuronas concretas a la variación del espectro de frecuencias, utilizando tonos puros de larga duración permite establecer mapas corticales de sensibilidad frecuencial denominados mapas tonotópicos [107].

En recientes estudios sobre la sensibilidad frecuencial de las neuronas de la AI se ha descrito que determinadas neuronas son especialmente selectivas para los sonidos complejos [114], lo que ha llevado a pensar que la AI puede carecer de una organización tan regular como la que caracteriza a otras áreas del córtex sensorial [114, 115]. De hecho, las neuronas de las que participan en la selectividad frecuencial reciben también contactos horizontales de neuronas corticales de áreas que codifican frecuencias muy diferentes. Estas conexiones parece que desempeñan un papel muy importante en la selectividad frecuencial y para inhibir activaciones de los armónicos generados por regiones bajas de la vía auditiva como la cóclea [116].

Los trabajos de Wiesel y Hubel [117], ponen de manifiesto la interacción compensatoria entre los sistema visual y auditivo a nivel cortical, que también ha sido confirmada en humanos [118] (Fig. 8).

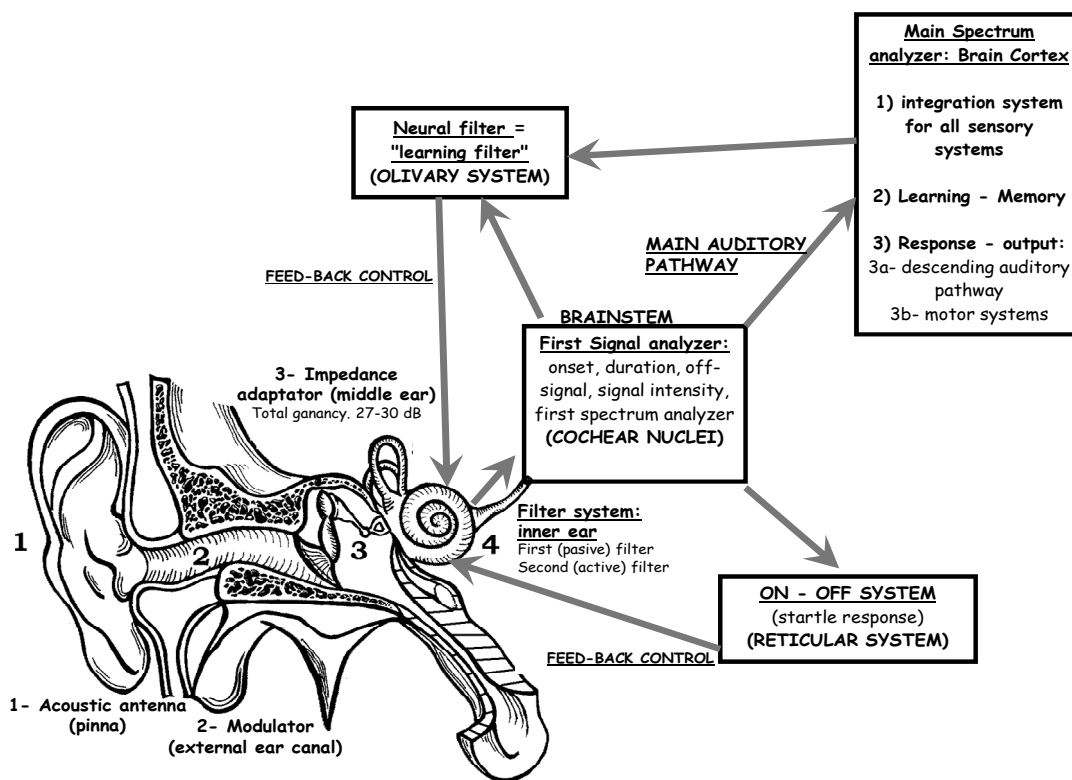


Fig. 8.- Integración de los Estímulos en la Corteza Auditiva. (Pablo E. Gil-Loyzaga).

# INTRODUCCIÓN

## 1.4.- EL SONIDO

Desde un punto de vista físico, el fenómeno que se conoce como sonido consiste en una vibración molecular que se propaga en un medio elástico, constituyendo la denominada onda sonora. La propagación de la onda sonora necesita de un medio físico por lo que puede propagarse a través del aire, del agua, otros líquidos e incluso a través de elementos sólidos pero no en el vacío. La representación gráfica de esta vibración es una onda senoide (Fig.9) [73-77].

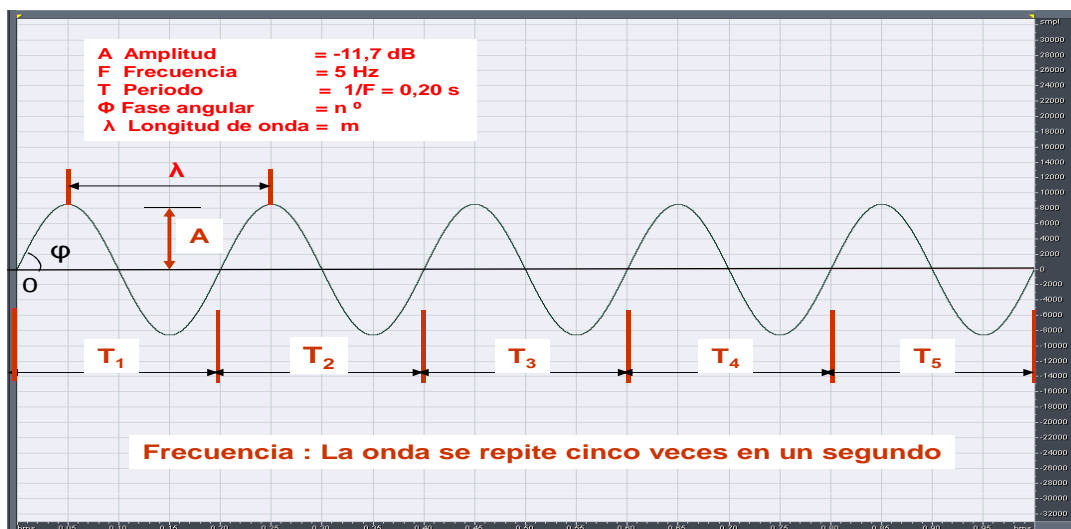


Fig. 9.- Representación Gráfica de la Onda Sonora.



Fig. 10.- Representación Gráfica de: b) un sonido complejo compuesto de 5 frecuencias (250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz) moduladas en amplitud y a) representación gráfica de su espectro de frecuencia en función de la amplitud.

## INTRODUCCIÓN

En la onda sonora se aprecian los siguientes parámetros:

- Periodo o ciclo: tiempo que tarda la vibración en completar una onda completa.
- Fase angular: identifica el estado de vibración de un punto cualquiera de la onda.
- Longitud de onda: Distancia existente entre dos puntos consecutivos que se encuentren en la misma fase.
- Velocidad de propagación: es la longitud de onda en un periodo completo.
- Frecuencia: Es el número de ciclos de la onda por unidad de tiempo. Se mide en ciclos/segundo (Hercios).
- Amplitud: Es la diferencia entre el punto más alto y el más bajo de la onda.

Cualquier onda sonora simple se puede superponer a otra u otras generando otra onda compleja. La onda resultante se obtiene sumando algebraicamente las ondas componentes (Fig. 10).

El sonido puede caracterizarse por tres magnitudes que le son inherentes: la intensidad, la frecuencia o tono físico y el timbre.

La intensidad corresponde a la amplitud de la onda (o valor máximo del desplazamiento de la onda) y representa el valor medio de la energía resultante por unidad de área y es perpendicular a la dirección de propagación. La unidad empleada para medir la intensidad del sonido es el decibelio (dB), que es una unidad relativa y logarítmica que mide la diferencia entre la magnitud que se estudia y una magnitud de referencia (0 dB) que corresponden a 20 micropascales de presión. Así, un decibelio compara la presión sonora en el aire con la presión de referencia que no es más que una aproximación al nivel de presión mínimo que hace que el oído sea capaz de percibirlo.

El nivel de presión sonora (sound pressure level o SPL) se utiliza para expresar el nivel de un sonido que ha sido medido utilizando un medidor de nivel sonoro y se determina mediante la fórmula:

$$\text{SPL (dB)} = 20 \log (P/P_{\text{ref}}) \text{ donde:}$$

**P**= Presión del sonido medido en  $\text{N/m}^2$  o pascal.

**P<sub>ref</sub>**= Presión de referencia =  $2 \times 10^{-5} \text{ N/m}^2$  o pascal.

## INTRODUCCIÓN

El ser humano es capaz de identificar un sonido como fuerte o débil debido a la energía portada por la banda sonora la cual depende del valor de la amplitud de la onda sonora.

La frecuencia de un sonido corresponde a la velocidad de propagación de la onda y hace referencia al número de veces que la onda se repite (ciclos) en la unidad de tiempo (segundo). Se mide en Hercios (Hz) de manera que 1 Hz es igual a 1 ciclo/s. El equivalente psicofísico de la frecuencia es el tono. Así, una frecuencia elevada da lugar a sonidos agudos y, en cambio, una frecuencia baja hace referencia a sonidos graves.

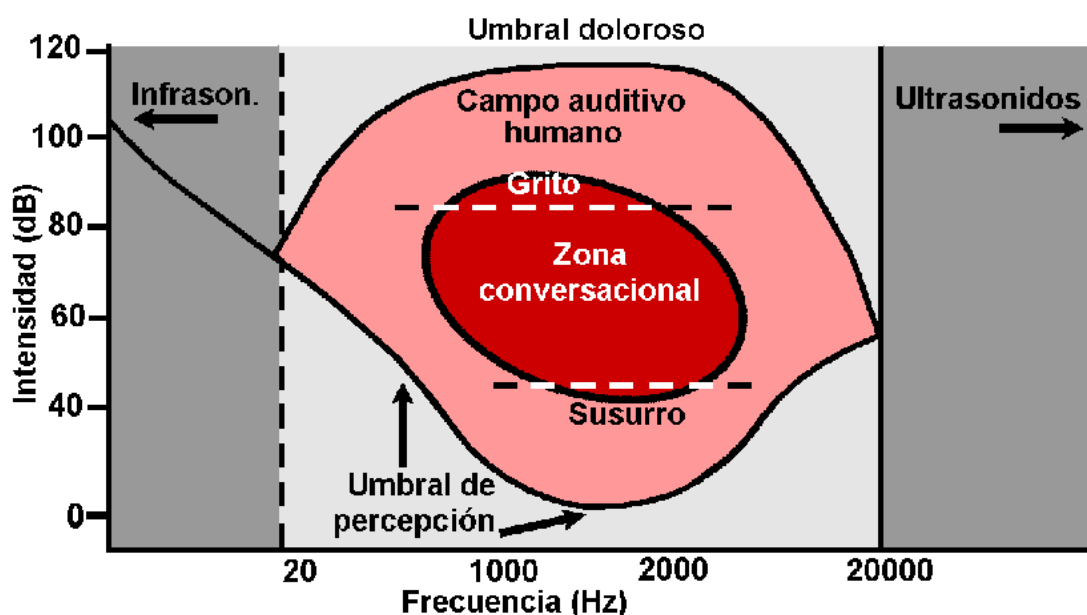


Fig. 11.- Rango de Audibilidad. (Pablo E. Gil-Loyzaga).

Todos los animales que utilizan el sonido como canal de comunicación tienen un rango auditivo (rango de frecuencias audibles) específico (Fig.11). Por ejemplo, el ser humano tiene un rango auditivo que abarca desde los 20 a los 20000 Hz [80], pero otros animales son capaces de emitir y escuchar frecuencias inferiores (infrasonidos), como el caso del elefante en el que el rango va de 5 a 10 Khz., o frecuencias superiores (ultrasonidos) como el caso del perro, de 50 a 45 Khz., el gato, de 45 a 85 Khz.; el murciélago, hasta 120 Khz y el delfín, hasta 200 Khz. Los tonos graves corresponderán a las frecuencias bajas (20-120 Hz) mientras que los tonos agudos serán las frecuencias altas (8-20 KHz). El ser humano percibe mejor las frecuencias medias (120 Hz-8 KHz). Una *octava* es una relación del doble de frecuencia que la frecuencia de referencia (la primera octava de 125 Hz es 250 Hz la segunda 500 Hz etc). El espectro de frecuencia que es capaz de percibir el ser humano contiene 10 octavas.

## INTRODUCCIÓN

En la naturaleza no existen ondas sonoras puras. En la producción de un sonido, además de la vibración primaria o frecuencia principal se generan una serie de ondas subsidiarias con frecuencia múltiplo entero de la frecuencia fundamental a los que se les denomina armónicos. Estos armónicos se suman a la sinusoide principal y van a dar un mayor o menor grado de complejidad a la onda final según sean sus amplitudes y fases. Se denomina *timbre* a los armónicos que acompañan a un sonido fundamental.

Se denomina ruido a aquellos sonidos aleatorios con forma de onda compleja no periódica y que corresponden a la suma de ruidos parciales no armónicos. Existen una serie de ruidos característicos que se aplican en mediciones psicoacústicas y en audiología: *ruido blanco* y *ruido rosa*.

El *ruido blanco* cuya representación y espectro se muestra en la Fig. 12 tiene una densidad espectral continua y plana independiente de la frecuencia (el ejemplo de la Fig. 10 tiene una duración de un s y va desde 9,52 Hz hasta 23,93 KHz).

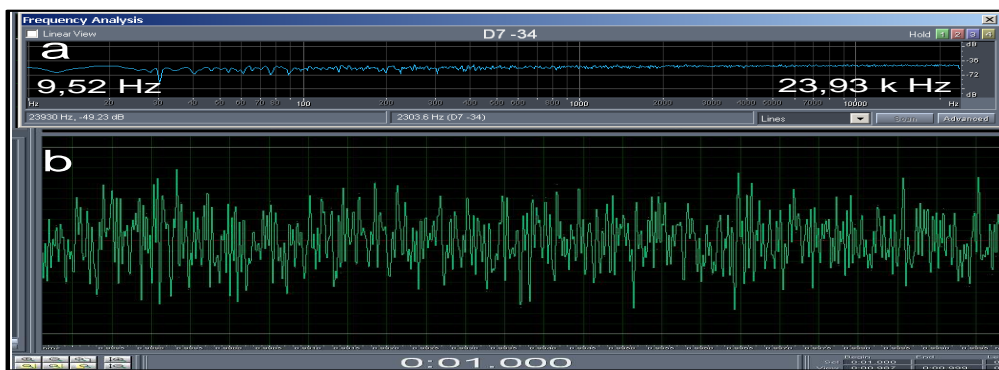


Fig. 12.- Representación Gráfica de Ruido Blanco: a.- Análisis del espectro y b.- Representación.

El *ruido rosa* cuya representación y espectro se muestra en la Fig. 13 tiene una densidad espectral que disminuye con la frecuencia (cuando la frecuencia se duplica su energía se reduce en 3 dB<sub>SPL</sub>).

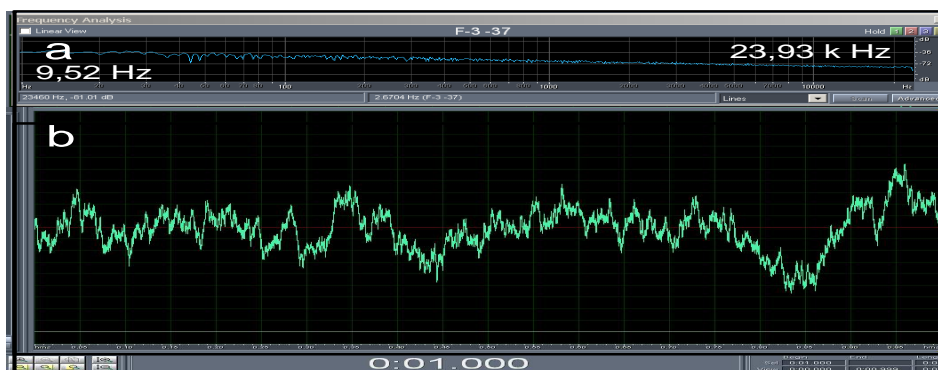


Fig. 13.- Representación Gráfica de Ruido Rosa: a.- Análisis del espectro y b.- Representación.

## INTRODUCCIÓN

Todo sonido, desde que se produce, hasta que es detectado por el órgano de audición, sufre una serie de transformaciones que dependen del medio de propagación [73-75]. El sonido se propaga a mayor o menor velocidad dependiendo de la densidad y la elasticidad del medio de propagación. La propagación del sonido en el aire se hace por medio de ondas esféricas a 344 m/s (20°C y 1 atm). En el agua de mar, al ser más densa que el aire, la velocidad del sonido también es superior (1500 m/s).

Otros fenómenos acústicos son:

- **Atenuación:** al proceso por el cual una onda sonora sufre una pérdida de energía al atravesar medios de características diferentes.
- **La impedancia acústica:** Es la resistencia que opone un medio a la conducción de la energía sonora.
- **La reflexión** es un fenómeno que ocurre cuando una onda sonora alcanza un obstáculo cuya impedancia acústica es mucho mayor que la del medio de propagación.
- **Refracción** es el cambio de velocidad de propagación de la onda sonora al penetrar en un medio diferente.
- **Interferencia:** Cuando dos ondas iguales pero con diferente origen coinciden en un punto se superponen de forma constructiva o destructiva lo que da lugar al refuerzo o atenuación del sonido. Si las ondas son paralelas y tienen la misma fase se producirá una onda con una amplitud igual a la suma de sus respectivas amplitudes. Por el contrario si ambas ondas están en oposición de fase se producirá una atenuación del sonido resultando una onda con una amplitud igual a la diferencia de sus amplitudes.
- **La difracción** es una variante de la interferencia y se produce cuando un sonido se encuentra en su recorrido un obstáculo. Si la onda sonora encuentra en su camino una abertura de ancho igual o menor que su longitud de onda, ésta se propaga al otro lado de la abertura en todas las direcciones.
- **El fenómeno de absorción** se produce cuando una onda sonora incide sobre una superficie y parte de su energía en el nuevo medio de transmisión.

## INTRODUCCIÓN

- El efecto doppler es la aparente variación de la frecuencia cuando el emisor o el receptor o ambos están en movimiento.
- La frecuencia de resonancia de un cuerpo es aquella en la que su masa vibra con el menor aporte de energía exterior. Se denomina resonancia al fenómeno por el cual un cuerpo es excitado por la energía transportada por una onda de frecuencia igual a la de resonancia del objeto.

### 1.5.- PSICOACUSTICA

La psicoacústica es la ciencia que estudia la relación entre las propiedades del sonido y la interpretación que el ser humano hace de ellas. La psicoacústica incluye una serie de conceptos que pretenden describir de manera objetiva las variables que resultan de la sensación auditiva subjetiva de cada individuo.

#### 1.5.1.- *Conceptos en Psicoacústica*

Un sonido excesivamente débil no se oye, mientras que uno exclusivamente fuerte produce una sensación dolorosa y molesta, por lo tanto existen unos límites de intensidad para el estímulo físico, por debajo y por encima de los cuales la audición es imposible. Así, se denomina umbral de audición para una determinada frecuencia la intensidad mínima acústica a la que puede detectarse esa frecuencia (Fig. 14) [119].

El área comprendida entre los niveles superior e inferior muestra la dependencia existente entre la frecuencia y la sensibilidad del oído. La máxima sensibilidad se presenta a la frecuencia de 3 KHz. A 1 KHz la presión necesaria para que se produzca la audición es de  $2 \times 10^{-5}$  N/m<sup>2</sup> (1 Pascal), valor que se toma como de referencia. Para frecuencias inferiores a 1 KHz son necesarias mayores presiones lo que también ocurre en la zona de altas frecuencias (> 5 KHz). También hay un aumento, con la edad, del umbral auditivo para las frecuencias altas debido al deterioro de las células ciliadas a medida que envejece el órgano de Corti [119, 120].

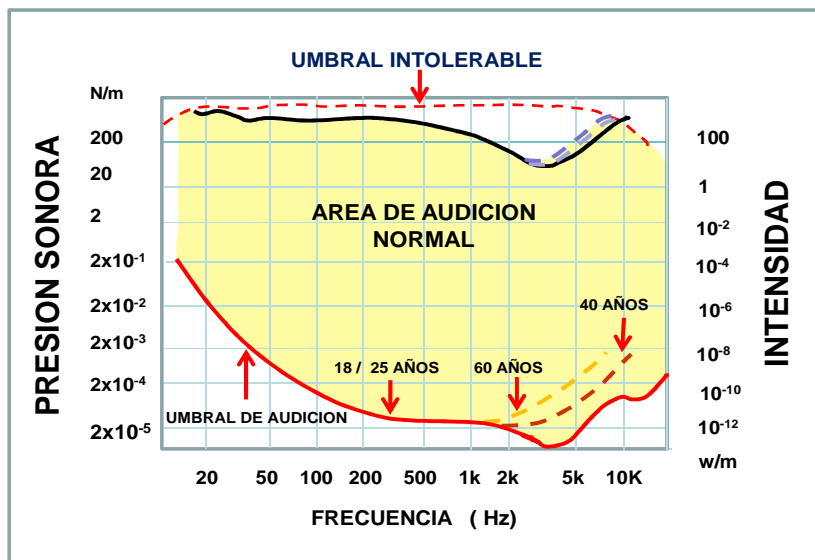


Fig. 14.- Umbrales de Audición.

Se denomina *umbral diferencial de frecuencia* a la menor diferencia relativa perceptible cuando llegan al oído dos sonidos de frecuencias muy próximas. El umbral diferencial de frecuencia varía con la frecuencia para una intensidad determinada y es aproximadamente constante entre 500 y 4.000 Hz aumentando rápidamente al separarnos de estos valores [120].

Por otro lado, un sonido parece tanto más fuerte, cuanto mayor sea la amplitud de las vibraciones en la proximidad del oído. Se denomina *sensibilidad diferencial para las intensidades* al valor mínimo del incremento de la intensidad de una frecuencia para que el oído pueda detectarlo. Esta sensibilidad es casi constante e independiente del valor de la intensidad dentro de un amplio margen de frecuencias [120].

Las investigaciones realizadas han puesto de manifiesto que las variaciones de intensidad de un sonido no son proporcionales a las variaciones del nivel de intensidad, éstas siguen la ley de Weber-Fechner, que establece que el valor de un nivel es proporcional al logaritmo del estímulo que lo provoca, cumpliéndose de forma aproximadamente exacta para las frecuencias medias, y corresponde a la expresión:

$$L_1 = 10 \log \frac{I}{I_{re}} \text{ dB}$$

## INTRODUCCIÓN

Donde  $I_{re} = 10^{-12} \text{ W/m}^2$  que es el valor de la intensidad umbral para una frecuencia de 1.000 Hz. El valor máximo que tolera el oído es el de una intensidad de  $1 \text{ W/m}^2$ , que produce una sensación dolorosa y corresponde al resultado de la expresión:

$$L_{1 \text{ max}} = 10 \log 1/10^{-12} = 10 \log 12 = 120 \text{ dB (re } 10^{-12} \text{ W/m}^2\text{)}.$$

Por lo tanto, el campo de audibilidad viene expresado entre 0 y 120 dB, siendo el cero ficticio, ya que no se trata de un cero absoluto, sino de referencia.

El umbral de audibilidad es una característica fisiológica, ya que un sonido o se escucha con claridad o no se escucha, mientras que no resulta fácil de definir la intensidad subjetiva de un sonido. La intensidad subjetiva de un sonido se define de una forma relativa, comparando la sensación originada por este sonido con la de otro sonido de referencia. En la práctica se emplean dos referencias: a) Los sonidos puros de 1.000 Hz de frecuencia y nivel de presión sonora ajustable y b) las bandas de ruido blanco centradas en los 1.000 Hz, con ancho de banda de 100 Hz y un nivel de presión sonora ajustable.

El timbre es la cualidad que distingue a los sonidos del mismo tono y de igual intensidad emitidos por fuentes de diferente naturaleza. Las diferencias de timbre de dos sonidos musicales, se explica por el hecho de que estos sonidos no son simples.

### 1.5.2.- *Sonidos Adicionales y Diferenciales*

Cuando se combinan linealmente dos tonos armónicos simples que tienen la misma intensidad, pero sus frecuencias se diferencian en unos pocos Hz la amplitud resultante de la vibración fluctúa con una relación igual a la diferencia entre sus frecuencias. Si los tonos se encuentran dentro del rango audible, el sonido resultante se percibe como un tono simple cuya amplitud varía en razón de la diferencia, y entonces se habla de que percibimos “*batidos*”. Este fenómeno se puede explicar a partir del proceso de audición, ya que dos frecuencias próximas, estimulan la misma porción de la membrana basilar, y por lo tanto tienen el mismo tono. Cuando la diferencia entre las dos frecuencias aumenta, la razón de “*batidos*” también aumenta y para una razón de 6 ó 7 “*batidos*” por segundo suavemente conserva su variación característica, y un aumento considerable en la diferencia de frecuencias hace que el sonido parezca duro y discordante. La razón de “*batidos*” y su aspereza, parece depender, entre otros factores,

## INTRODUCCIÓN

de la frecuencia media, que en las proximidades de 1.000 Hz es de aproximadamente 170 “*batidos*” por segundo.

Cuando dos tonos puros en el rango audible, difieren en frecuencia una cantidad que se encuentra en el rango audible, podemos percibir una nota que corresponde a esta diferencia de frecuencia. La nota resultante se denomina *sonido diferencial* y su presencia es resultado directo de la no linealidad del oído. Este fenómeno se utiliza para facilitar la compresión en las grabaciones musicales. A la banda sonora original se le aplican filtros de paso de banda y se eliminan las frecuencias fundamentales y se dejan los armónicos. El resultado de la audición de la grabación original y la filtrada es prácticamente el mismo, ello es debido a que el oído reconstruye la frecuencia fundamental a partir de los sonidos diferenciales.

### **1.5.3.- Efecto de Enmascaramiento**

Cualquier sonido de la gama audible puede ser percibido cuando su nivel de presión sonora sobrepasa un límite inferior conocido como umbral de audibilidad. En ausencia de cualquier ruido parásito, este límite es el umbral absoluto de audibilidad. En presencia de un ruido parásito, para que se pueda distinguir el mismo sonido, el umbral de audibilidad necesariamente tiene que ser más alto que el umbral absoluto [121]. Entonces se dice que el ruido parásito hace de enmascaramiento, siendo su efecto la diferencia en dB entre los dos umbrales. El sonido enmascarador debe tener como mínimo un nivel de presión sonora de unos 20 dB superior al enmascarado. El enmascaramiento se atenúa si los sonidos aparecen desfasados, y el efecto de enmascaramiento es más pronunciado cuanto mayor sea el nivel de presión sonora del sonido enmascarador.

### **1.5.4.- Audición Binaural**

Los oídos forman canales receptores que son independientes entre sí, no hay interferencias entre ellos. Los armónicos de un oído no se suman ni restan a los del otro. Los sonidos se reciben independientemente por cada oído y crean efectos diferentes en distintas partes del cerebro. Solo para niveles muy elevados, pequeñas partes de energía se transfieren de un oído a otro, debido a la conducción del sonido a través de los

## INTRODUCCIÓN

huesos del cráneo. La información que recibe cada oído se procesa en el cerebro, donde comparando los impulsos nerviosos que produce cada sonido, se interpretan finalmente todos los aspectos de la onda sonora, conociéndose a este fenómeno como *fusión binaural*.

En la audición binaural, para la localización de una fuente sonora, existen dos factores que permiten determinar la dirección de llegada de un sonido: su intensidad relativa en nuestros dos oídos y el intervalo de tiempo de llegada a los oídos. Para frecuencias altas, por encima de los 1.000 Hz, la localización de la fuente sonora se realiza fundamentalmente utilizando la diferencia de intensidad detectada entre cada oído. Para frecuencias bajas por debajo de 800 Hz la localización se realiza por la diferencia de fase y el retardo del sonido en ambos oídos y en frecuencias medias se presenta una indeterminación que se resuelve utilizando la diferencia de intensidad de forma simultánea y combinada.

Ello es debido a la difracción que sufren las ondas sonoras cuando encuentran en su propagación un pequeño obstáculo, tal como es la cabeza humana. La distancia entre los oídos es de aproximadamente 20 cm., que supone para una frecuencia de 50 Hz, el 3% de su longitud de onda. Esto es una cantidad tan pequeña que resulta difícil de observar. A medida que aumenta la frecuencia disminuye la longitud de onda y para una frecuencia de 850 Hz la separación entre los oídos supone aproximadamente media longitud de onda y produce una diferencia de fase que se puede apreciar. Aunque existen algunos casos en los que se produce ambigüedad en la localización de la fuente sonora, como por ejemplo cuando los sonidos proceden de dos fuentes situadas simétricamente.

Este fenómeno fue estudiado por Haas y Mayer que obtuvieron las siguientes conclusiones (Fig. 15): a) Si el intervalo de tiempo con que llegan los sonidos a cada oído es inferior a 5 ms, lo que ocurre cuando la diferencia de los trayectos es de 1,7 m, el oyente escucha un sonido único de intensidad doble dando la sensación de que el sonido proviene de un solo altavoz; b) Si el intervalo de tiempo está comprendido entre 5 y 35 ms el oyente escucha un sonido único de intensidad doble pero el sonido parece venir del primer altavoz; c) Si el intervalo de tiempo está comprendido entre 35 y 50 ms se produce una audición separada de los dos altavoces pero en la dirección del primero el eco parece menos intenso que el sonido inicial; d) Si el intervalo de tiempo es superior a

50 ms se produce una audición separada de los altavoces y en sus direcciones respectivas.

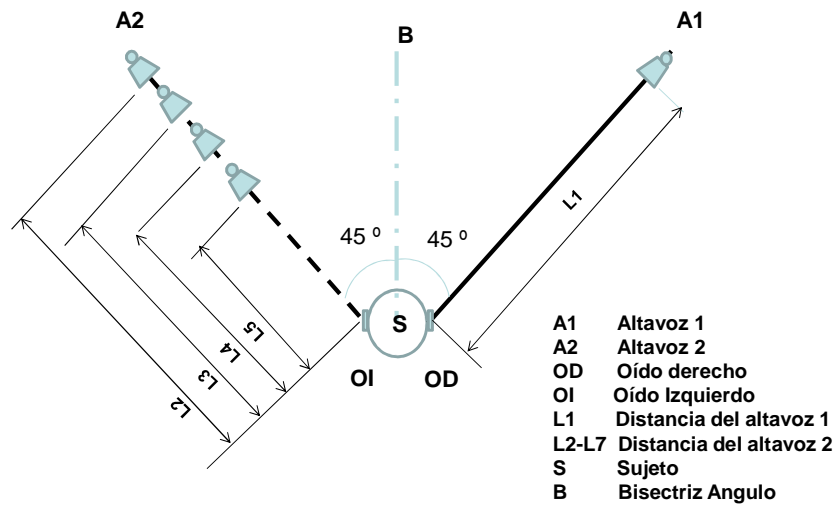


Fig. 15.- Localización Binaural: a) Si  $L1 - L2 = 1,7$  m el desfase es de 5 ms, se escucha un sonido único de intensidad doble de un solo altavoz en la dirección de la bisectriz del ángulo; b) Si  $L1 - L3$  tiene un valor entre 1,7 y 11,9 m, existe un desfase de entre 5 y 35 ms y se escucha un sonido único de intensidad doble que parece venir del altavoz A2; c) Si  $L1 - L4$  tiene un valor entre 11,9 y 17 m, el valor del desfase está comprendido entre 35 y 50 ms, y se oyen separadamente los dos altavoces con menor eco en A2; d) Si  $L1 - L5$  tiene un valor superior a 17 m, el desfase es mayor de 50 ms y se escuchan los dos altavoces en dos direcciones.

### 1.6.- LOS RITMOS BINAURALES

En los textos de Psicoacústica [120], se afirma que cuando se combinan linealmente dos tonos armónicos simples que tienen la misma intensidad, pero sus frecuencias se diferencian en unos pocos Hz la amplitud resultante de la vibración fluctúa con una relación igual a la diferencia entre sus frecuencias. Si los tonos se encuentran dentro del rango audible, el sonido resultante se percibe como un tono simple cuya amplitud varía en razón de la diferencia, y entonces se habla de que percibimos “*batidos*”. Este fenómeno se puede explicar a partir del proceso de audición, ya que dos frecuencias próximas, estimulan la misma porción de la membrana basilar, y por lo tanto tienen el mismo tono. También, cuando dos tonos puros en el rango audible, difieren en frecuencia una cantidad que se encuentra en el rango audible, podemos percibir una nota que corresponde a esta diferencia de frecuencia. La nota resultante se denomina *sonido diferencial* y su presencia es un resultado directo de la no linealidad del oído.

## INTRODUCCIÓN

Los ritmos binaurales fueron descubiertos en 1839 por el investigador alemán, H. W. Dove [130], y han sido estudiados por diversos autores, entre otros por Atwater quien en 1997 [131], realizó medidas objetivas de estos ritmos como respuesta de seguimiento de frecuencia (FFR) a estímulos auditivos con un solo tono aplicado de forma diferenciada a cada oído de manera que el tono aplicado al oído derecho se diferenciaba del aplicado al oído izquierdo en un número determinado de Hz.

Por otro lado, Oster 1973, [130], describe como los ritmos denominados binaurales ocurren en el cerebro cuando tonos de frecuencias diferentes se presentan separadamente en cada oído; simultáneamente Monroe 1985 [139], utilizando EEG verificó que podía inducir determinados modelos de ondas cerebrales utilizando los ritmos binaurales; Atwater 1997, [131], estudió el fenómeno de percepción del ritmo binaural y realizó medidas objetivas de la respuesta de seguimiento de frecuencia (FFR), (Oster 1973, [130]; Hink et al. 1980, [132], sugieren condiciones que facilitan la alteración de las ondas cerebrales y de los estados de conciencia.

De hecho, numerosos informes y un número creciente de investigaciones informan de cambios en la conciencia asociados con el ritmo binaural. El ritmo binaural en los rangos delta (1 a 4 Hz) y theta (4 a 8 Hz) han sido asociados en los informes con estados de relajación, meditativos y creativos (Hiew 1995, [133], integración de lo sensorial (Morris 1990, [134], y su utilización como una ayuda para dormir (Wilson 1990,[135]; Rhodes 1993, [136]. La exposición a la audición de ritmos binaurales de baja frecuencia junto con una terapia cognoscitiva produce síntomas de disminución de la depresión en pacientes alcohólicos (Waldkoetter et al 1997 [137]). Ritmos binaurales en la gama de frecuencias alfa (8 a 12 Hz) incrementan las ondas alfa del cerebro (Foster 1990, [138]) y el ritmo binaural en las frecuencias beta (típicamente de 16 a 24 Hz) en algunos informes ha sido asociado con un aumento de concentración o vigilancia (Monroe 1985,[139]; Lane et al 1998 [140], mejora de la memoria Kennerly 1994 [141] y aumentos de la focalización de la atención en adultos con retraso mental Guilfoyle et al, 1996), [142].

De forma natural se producen ritmos neurológicos ultradianos, caracterizados por cambios periódicos en la excitación y en los estados de conciencia Webb et al, 1981, [143]; Rossi 1986, [144]; Shannahoff-Khalsa 1991, [145], que pueden haber influido en los resultados de los informes que indican fluctuaciones en la efectividad de los ritmos

binaurales. La percepción de un ritmo binaural se aumenta al sumar ruido, blanco o rosa como ruido de fondo, a la señal portadora Oster 1973, [130].

Puede también usarse prácticas de entonación, ejercicios respiratorios, entrenamiento autógeno, y/o retroalimentación biológica para interrumpir la homeostasis de los sujetos resistente a los efectos del ritmo binaural Tart, 1975, [145].

Todas estas circunstancias pueden explicar las variaciones encontradas en los diferentes estudios. A esto hay que añadir que muchos estudios se han realizado con un número insuficiente de sujetos y con técnicas no suficientemente controladas y/o explicadas.

La respuesta de seguimiento de frecuencia (FFR) Atwater 1997, [131], y los potenciales evocados auditivos (PEA) proporcionan pruebas de la existencia del ritmo binaural Dobie RA, 1980, [275].

### **1.7.- DETERMINACIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD NERVIOSA**

#### **1.7.1.- *Potenciales evocados Auditivos***

Se denomina Potencial Evocado Auditivo a aquel potencial electrofisiológico activado por un estímulo específico [122-126,129]. Los PEA que se registran mediante electrodos de superficie representan la actividad bioeléctrica que se origina dentro del cerebro en respuesta a un estímulo sensorial. Los PEA registrados en la superficie craneal, representan la asociación de barridos de campos eléctricos producto de una población cuantificable de neuronas. Las neuronas, que dan forma a estos campos eléctricos, deben ser activadas sincrónicamente y presentar una configuración bipolar. Estas configuraciones se conocen como campos abiertos con una alineación de neuronas orientadas en paralelo. Se acepta que los componentes que se registran en la superficie reflejan básicamente actividad postsináptica.

#### **1.7.2.- *Potenciales evocados Auditivos del Tronco Cerebral (PEATC)***

En la actualidad los PEATC son los más utilizados como prueba objetiva de la audición debido a su fiabilidad, reproductibilidad y facilidad de interpretación. Representan la actividad generada por el sistema nervioso auditivo central en el tronco cerebral, tras la

## INTRODUCCIÓN

presentación de un estímulo acústico. Los PEATC son desencadenados por estímulos instantáneos y su producción es independiente del estado de vigilia o sueño.

En general, los estímulos auditivos utilizados para el registro de PEATs deben de ser bruscos, controlables, reproducibles, para producir una actividad sincrónica de las células. Según esto existen diversos tipos de estímulos de los cuales los más efectivos y más ampliamente utilizados son los clicks. El click es un estímulo acústico de corta duración, aproximadamente 100  $\mu$ s, que tiene un crecimiento brusco y que genera respuestas neuronales sincrónicas. Los clicks presentan un amplio espectro de energía, y carecen de especificidad frecuencial.

En los PEATC, se generan una serie de ondas de las que las más constantes son las cinco primeras. Son útiles no solo como método de audiometría objetiva, sino también como método de diagnóstico otoneurológico, ya que del estudio de las latencias entre unas ondas y otras se pueden establecer diagnósticos en diversas patologías.

### ***1.7.3.- Potenciales evocados Auditivos de Estado Estable (PEAee)***

Los potenciales del tronco tienen el inconveniente de la escasa definición frecuencial relacionada con el tipo de estímulo utilizado. Los PEAee, son una técnica de registro que puede superar las desventajas metodológicas que presentan los PEATC y permite determinar el nivel auditivo específico en frecuencia desde los primeros meses de vida, determinando los umbrales por frecuencia de forma simultánea e incluso de forma binaural, con lo que se subsanan los problemas inherentes a la técnica de PEATC.

Un PEAee es una respuesta evocada periódica en el tiempo cuya frecuencia permanece constante en amplitud y fase [127]. Los PEAee son evocados por un estímulo con una tasa de repetición lo suficientemente rápida para que las respuestas queden superpuestas por la estimulación precedente [128]. Así los PEAee tienen varias ventajas sobre los PEATC: resulta sencillo su registro; la amplitud y fase del estímulo pueden ser cuantificados por un PC; permiten el uso de tonos específicos en frecuencia cuya amplitud puede ser modulada; pueden facilitar la evaluación audiométrica en pacientes no colaboradores.

### **1.7.3.1.- Fundamentos de los Potenciales evocados Auditivos de Estado Estable**

La presentación de un estímulo acústico provoca la despolarización de las CCI y por consiguiente un potencial de acción en las fibras del nervio auditivo. La actividad cerebral detectada sobre la superficie craneal es una combinación de la respuesta a la frecuencia de modulación y del ruido de la actividad cerebral de fondo y de artefactos musculares. Con la presentación de un estímulo complejo la portadora de cada frecuencia tiene su máximo efecto en un segmento diferente de la membrana basilar y estimula un grupo diferente de CCI. Así, La presentación de estímulos complejos, constituidos por tonos continuos modulados en frecuencia, cuyas frecuencias están separadas una octava, permite valorar de forma simultánea varias frecuencias del audiograma. El análisis de las respuestas se lleva a cabo mediante una transformada rápida de Fourier (TRF). Esta TRF convierte los componentes digitalizados en forma de amplitud y tiempo en una relación amplitud-frecuencia (espectrograma). El espectrograma nos permite cuantificar la amplitud y la fase de la actividad electroencefalográfica correspondiente a la frecuencia modulada del tono presentado.

Las técnicas de EEG e imágenes de resonancia magnética funcional relacionada a eventos (IRMfe) para determinar la aparición y localización de la actividad nerviosa en respuesta a un estímulo sensorial específico están limitadas por la precisión temporal o espacial porque la IRMf y los Potenciales Evocados (Pe) reflejan procesos fisiológicos distintos (Bonmassar et al., 2001). [147].

### **1.7.4.- Resonancia Magnética Funcional relacionada a Eventos (IRMfe)**

La IRMf puede registrar cambios hemodinámicos cerebrales que acompañan a la actividad neuronal y permite la evaluación funcional no invasiva y no radioactiva de regiones responsables de la sensorialidad, motricidad, cognición y procesos afectivos en cerebros normales y patológicos. Ogawa y cols., (1990,2000) [148],[149], describieron que la deoxihemoglobina en la sangre, gracias a las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina oxigenada (HbOxi) y desoxigenada (HbdesOxi,) podría ser usada como un medio de contraste intrínseco en imágenes obtenidas por Resonancia Magnética (RM). Este fenómeno se denominó contraste –Bold (blood oxygenation level dependent) o dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD). En concreto, la HbdesOxi es paramagnética, lo que significa que cambia su susceptibilidad magnética y

## INTRODUCCIÓN

causa que el campo magnético de alrededor no se vuelva homogéneo, mientras que la HbOxi es diamagnética y tiene una susceptibilidad magnética pequeña. Así, el BOLD permite el examen de la función cerebral dinámica en respuesta a los estímulos externos. La fuerza de la IMRf es su resolución espacial que está en el orden de milímetros (Moonen y Bandettini, 1999) [150], considerando que ofrece resolución temporal sólo limitada al orden de segundos (Elliott, 1994, [151]; Kruggel et al., 2000, [152]). En comparación, los PEs como potenciales evocados auditivos (PEAs) reflejan directamente la actividad eléctrica de la respuesta neuronal a los estímulos (Näätänen y Picton, 1987).

Recientemente se ha hecho factible el registro de la información espacial y temporal de la actividad nerviosa en respuesta a un estímulo específico utilizando simultáneamente IRMf y PEs (Bonmassar et al., 1999) [147]. Ambas respuestas pueden registrarse simultáneamente, realizando un paradigma de grabación entrelazado apropiado donde la respuesta neuronal a un estímulo dado se graba primero como PEAs dentro de una ventana de tiempo de varios cientos de ms, seguida, varios segundos después, de la adquisición de volúmenes de IRMf en las regiones anatómicas de interés. Esto permite hacer un muestreo de las respuestas eléctricas y hemodinámicas de la misma actividad nerviosa y sus amplitudes de cresta correspondientes. Los volúmenes de la imagen funcional frecuentemente son adquiridos en aproximadamente 10 s, entrelazados con la presentación del estímulo auditivo durante los periodos de pausa entre las adquisiciones de la imagen (Edmister et al., 1999 [153]; Hall et al., 1999 [154]).

Scarff et al., 2004 [155], han demostrado la eficacia de la combinación de la adquisición simultánea de un EEG de alta densidad (64 y 128 electrodos) y una IMRf con campo intenso (3-T) para estudiar la activación de la corteza auditiva. Utilizando la localización de la fuente de dipolos, han demostrado que el centro de gravedad de la IMRf y la localización del gran dipolo equivalente concuerdan bastante bien en el plano horizontal, pero que el gran dipolo equivalente medio se localizó significativamente más alto en el cerebro en comparación con la IMRf. También demostró que aumentando el número de electrodos de 64 a 128 aparecía mayor potencial para mejorar la localización de la fuente del dipolo equivalente pero disminuía la proporción señal/ruido de la IRMf, haciéndola por tanto menos precisa.

**1.7.5.- Utilización de los PEA para Evaluación de la Vía Auditiva**

En la Tabla 1, incluida en el trabajo publicado por Pérez Abalo M.C et al., 2003 [158], se describen las ventajas y limitaciones de los PEA para su utilización en la evaluación de la vía auditiva.

PEA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>PEATC</b>	Evalúan la vía auditiva desde la periferia hasta el cóliculo. Error de estimación aceptable (UE-UC ~12/15 dB). No se ven afectados ni por sedación ni por el sueño Método muy difundido y no invasor	Estímulos breves, poco específicos en frecuencias. Examen audiométrico de larga duración. Requieren mayor experiencia y técnicas de enmascaramiento para audiometría por frecuencia
<b>PEALM</b>	Respuesta de mayor amplitud y mayor relación Señal/Ruido. Permiten estímulos de mayor duración (mejor frecuencia de especificidad ) Error de estimación mayor (UE-UC ~25/30 dB).	Contaminación por artefactos miogénicos. Se ven afectados por la sedación y el sueño. Error de estimación variable en niños.
<b>PEALL</b>	Estímulos de más larga duración con mejor especificidad por frecuencia. Respuesta de gran amplitud con buena relación señal/ruido. Evalúan la vía auditiva (llegada de la información a la corteza).	Gran variabilidad intra e inter individual. Se ven afectados por la sedación y el sueño. El umbral varía en función de la atención del sujeto.
PEATC.- Potenciales evocados auditivos del tronco del cerebro. Descritos por Jewet [126]. PEALM.- Potenciales evocados auditivos de latencia media. PEALL. - Potenciales evocados auditivos lentos o de latencia larga.		

**Tabla 1.- Ventajas y linitaciones de los PEA.**

- Los PEATC descritos por Jewet et al, 1970, 1971, [159], [160], representan potenciales de campo lejanos que se originan en el tronco cerebral, se clasifican como Ondas I –VII, (Gastone et al, 1999, [161]) y se utilizan en el estudio del funcionamiento de las vías centrales auditivas. Se registran en una ventana de análisis de 1-12 ms con estímulos que normalmente son clics de banda ancha generados por un pulso rectangular de 100 µs y su frecuencia de aplicación puede variar de 10 a 50 clics por segundo.

## INTRODUCCIÓN

- Los PEALM son potenciales que se registran entre 12 y 50 ms después de una estimulación acústica. Para su registro se necesita un filtro de paso de banda de 10 a 300 Hz, y una frecuencia de presentación del estímulo menor de 10 veces por segundo con estímulos acústicos de 40 Hz, (Galambos et al., 1981[162]; Stapells et al., 1984 [163] ; Spydell et al., [164]; Suzuqui et al., 1984 [165] ).
- Los PEALL son aquellos potenciales que se producen tras 50 ms o más de la aplicación del estímulo (Davis, 1976, [166]; Picton et al., 1974, [167]; 1984, [168]; Picton y Fitzgerald, 1995, [169]. Los PEALL pueden subdividirse en componentes exógenos que dependen de las características del estímulo, y componentes endógenos como el denominado “mismatch negativity” (MMN) que dependen de los procesos cognitivos internos. Los PEALL son mejor evocados con de tonos en ráfagas (tone bursts).

En los potenciales evocados auditivos (PEA) se ha encontrado actividad oscilatoria en tres rangos de estimulación:

- En el rango (nº de estímulos por segundo) entre 4 y 8 Hz (nº de estímulos por sg.) los potenciales de estado estable se originan por superposición de los potenciales evocados de larga latencia y representan por tanto la activación más completa de la vía auditiva (Maiste, A., et al., (1989,[170] ). Sin embargo, estas respuestas son muy variables inter e intra sujetos y se ven sensiblemente afectadas por el estado de conciencia y la cooperación del sujeto;
- En el rango de 40 Hz la respuesta del potencial de estado estable se origina por superposición del potencial evocado auditivo de latencia media y ha sido descrita por (Galambos et al, 1981, [171]). Estas respuestas se ven afectadas por la sedación y el sueño y son respuestas que son muy variables en lactantes y niños pequeños (Stapells D.R et al., 1.995, [172]);
- En el rango de 70 a 110 Hz la respuesta del PEA se origina fundamentalmente por superposición de respuestas transitorias de corta latencia (potenciales del tronco cerebral) en concreto de la onda V. Estas respuestas no son afectadas ni por el sueño ni por la sedación, y además pueden ser registradas consistentemente en lactantes y niños pequeños (Cohen, L.T., et al., (1991), [173], Aoyagi M., et al., (1993) [174], Levi E.C., et al, (1993) [175], Lins O.G,

## INTRODUCCIÓN

et al., (1996,[176], Rickards F.W., et al., (1994) [177], Rance G, et al., (1995) [178]).

Cada onda de la respuesta registrada no representa la actividad de una sola célula, sino de muchas neuronas de la vía auditiva activadas teóricamente de manera sincrónica por un estímulo concreto. En realidad, la respuesta de cada célula no es exactamente sincrónica, debido a diferentes retardos en la conducción de la señal desde la cóclea. Esto suaviza la forma de la señal registrada y cancela las componentes espectrales de alta frecuencia por lo que las neuronas que se encuentran cada vez más alejadas de la cóclea, a medida que se asciende en la vía, pueden ser más activas a la frecuencia de modulación (Lins O.G.; et al., (1995), [179] ).

Los resultados encontrados en un estudio realizado por Galbraith G.C et al., (2.000) [180], apoyan la hipótesis de que el procesamiento temprano en el tronco cerebral auditivo no es automático ni invariante. Más bien, la corta latencia de los potenciales evocados parece reflejar variaciones en cada ensayo con relación a eventos suprimidos en las primeras sinapsis de la codificación sensorial y dependen quizás de influencias mediadas en la corteza cerebral por la cognición o la atención. En otro estudio Galbraith G.C et al., (1.997) [181], encontró diferencias subjetivas que pueden ser medidas en el procesamiento temprano de señales complejas, debido a los posibles efectos de la atención sobre las FFR del tronco de cerebral.

En audiolgía los estímulos más frecuentemente utilizados son: clic, tono breve, tono continuo y tono modulado en amplitud. Los estímulos breves como el clic o el tono breve tienen una gran dispersión de su energía acústica, mientras que los estímulos continuos en el tiempo muestran una concentración de la energía acústica en torno a la frecuencia nominal. También pueden utilizarse estímulos acústicos complejos compuestos por una mezcla de varios tonos modulados en frecuencia. Esta técnica (son los potenciales evocados auditivos de estado estable PEAAee) propuesta por Lins y Picton (1995) [182], conocida como PEAAee a múltiples frecuencias (PEAA a MF) además de no perder exactitud diagnóstica presenta la ventaja de una evaluación tonotópica y de reducir de forma considerable el tiempo de la evaluación electroaudiométrica (Lins et al.,[179]; Perez Abalo et al.,[158].

## INTRODUCCIÓN

### 1.7.6.- *Registro simultaneo de PEAee e IRMf*

El registro simultáneo de PEAee e IRMf asegura que las respuestas a los estímulos auditivos sean adquiridas con el mismo nivel de presentación de estímulo en los auriculares, el mismo ruido de fondo [156-157], y en el mismo estado de atención que es difícil de controlar si el registro se hace en sesiones separadas (Liebenthal et al., 2003) [184], [185].

Debido a que las registro de las respuestas del sistema auditivo conllevan algunos desafíos metodológicos inherentes, es necesario perfeccionar el registro simultáneo de los PEAee y de la IRMf y utilizar la técnica (sparse temporal sampling) para evitar el ruido producido por el escáner se utiliza. Así, el estímulo auditivo eficaz para la activación no es enmascarado por el ruido del escáner (Hall et al., 1999 [154], Scarff et al., 2004 [155]). Este paradigma asegura que los niveles de ruido de alta intensidad de las secuencias de imagen eco-planar (EPI) del escáner no enmascaren los estímulos auditivos. Los estímulos auditivos por consiguiente se presentan durante los periodos silenciosos entre el ruido de alta densidad que se produce en el escáner durante la adquisición de la EPI. Este paradigma fue utilizado por Scarff y cols., 2004 [155], para adquirir simultáneamente imágenes de resonancia magnética funcional de gran campo (3 T) y EEG de alta densidad (64 - y 128-canales) para medir la actividad cortical generada por la presentación de estímulos auditivos y entrelaza la presentación del estímulo auditivo, examen, control de las fuentes (dipolos) de actividad y el escaneo durante un periodo de 36 s. Este paradigma es por consiguiente sumamente lento. Un diseño experimental largo puede afectar la comodidad del participante (Novitski et al., 2001) [186]), y puede llevar a un aumento del movimiento de la cabeza y a una disminución de la atención sobre la tarea (Kruggel et al., 2000) [187]). Como resultado, existe un compromiso entre emplear suficiente tiempo de registro para obtener PEAs de suficiente calidad promediada como la proporcionada por la técnica (sparse temporal sampling) y un tiempo de grabación suficientemente corto para asegurar la comodidad del participante y minimizar el movimiento.

La evidencia sugiere que los componentes del PEA obligatoriamente requieran más de 200 promediaciones, y quizás entre 600 y 1200 para crear una relación señal/ruido (SNR) suficientemente grande para que las estimaciones de las localizaciones de las fuente sean fiables (elipsoides de confianza pequeños) para el modelado de dipolos

## INTRODUCCIÓN

(Fuchs et al., 2004) [188]. Usando un número más grande de electrodos se compensa el efecto del número limitado de promedios para la localización de fuentes de dipolo. Algunos informes, anteriores al estudio de Scarff et al., 2004 [155], sobre de PEA grabados durante la IMRf se han limitado a no más de 30 electrodos (Liebenthal et al., 2003) [184]. Las estimaciones conservadoras han hecho pensar en la utilización de un límite superior de 20 electrodos en IMRf para evitar artefactos de nivel inaceptable (Kruggel et al., 2001) [189]. Sin embargo, se han grabado y se han completado con éxito imágenes IMRf de alta calidad con una serie de 60 electrodos para potenciales visual-evocados (Bonmassar et al., 1999 [190]).

La calidad de la imagen IMRf está afectada por los movimientos del sujeto experimental que aumentan durante las sesiones más largas que se requieren en el experimento que utiliza un diseño esparcido. Por consiguiente, existe un compromiso entre perfeccionar la solución de dipolo de PEA con un número más alto de electrodos (128 en vez de 64) y el perfeccionamiento de calidad de la imagen que en el estudio de Scarff et al., 2004 [155], se demostró que era mejor con menos electrodos (64 en vez de 128).

Existen otros desafíos técnicos cuando se graban simultáneamente PEs e IMRf. En primer lugar la producción de corriente en los electrodos de los PEA por los campos electromagnéticos usados en la IMRf, que además tienen suficiente potencial para calentar los electrodos si se produce una configuración de los hilos en bucle (Lazeyras et al., 2001[191]; Lemieux et al., 1997) [192]. Por consiguiente a cada electrodo de EEG se conecta una resistencia limitadora de corriente, y los cables se deben colocar dentro del escáner a lo largo de su eje longitudinal para minimizar la posibilidad de calentamiento de los electrodos. Durante la realización del estudio Scarff et al., 2004 [155], observó que durante la grabación las imágenes de IRMf y PEA no se relacionaban a pesar de la grabación simultánea y el diseño esparcido. Los PEAs requieren electrodos que den cobertura a la corteza temporal y los estímulos auditivos se presentan vía los transductores de los auriculares encima de los oídos. Ambos (electrodos y auriculares) potencialmente pueden inducir falta de homogeneidad en el campo magnético y por eso, pueden reducir la calidad de los datos de la IMRf, particularmente en la región temporal que nos interesa.

## INTRODUCCIÓN

La IMRf también tiene impacto directo en las grabaciones de los PEAs aumentando la magnitud de artefactos eléctricos en comparación con los PEAs recogidos en un ambiente magnético, e induciendo un artefacto de fondo en el cardiograma así como el ruido acústico del EPI. Los gradientes aplicados durante la IMRf producen niveles de voltaje en las conducciones del electrodo y consecuente ruido eléctrico de fondo que es mucho más alto que la respuesta del PE que nos interesa (Allen et al., 2000 [193]; Kruggel et al., 2000 [187]; Lazeyras et al., 2001[191]). Las amplitudes de los PEAs son mucho más pequeñas (típicamente 1-10  $\mu\text{V}$ ) que los artefactos del cardiograma y que el artefacto producido por el parpadeo dentro del imán 3-T (qué es típicamente 20-200  $\mu\text{V}$ ; Muri et al., 1998) [194], y que las alteraciones producidas por los bucles de los cables de los electrodos. (Schomer et al, 2000) [195]. Por consiguiente se recomienda alta calidad en las grabaciones simultaneas de PEAs e IRMf con más barridos que en las grabaciones normales (Kruggel et al., 2001 [189]) incluso aunque el artefacto del cardiograma y los artefactos del parpadeo pueden quitarse satisfactoriamente. Sin embargo, la técnica (sparse temporal sampling) dificulta aumentar el número de barridos debido al problema de la comodidad del participante mientras permanece dentro del imán.

Los PEAs están limitados en su capacidad para reflejar la fuente subyacente de actividad. El modelo de fuente de dipolo intenta reconducir este problema pero tiene limitaciones. Primero, las soluciones de dipolos fiables requieren una relación señal/ruido (SNR) alta en los datos de los potenciales evocados. Por consiguiente, se requiere promediar una cantidad suficientemente grande de barridos para producir soluciones con gran especificidad en la localización de la fuente y con elipsoides de confianza pequeños (Fuchs et al., 2004 [188]). Adicionalmente, el modelo de dipolo es una prueba de hipótesis y requiere varias suposiciones, cada una con sus limitaciones asociadas. Mientras, que pueden ajustarse ciertos parámetros de la solución, como la situación, orientación, y la fuerza del dipolo, uno debe decidir a priori el número de dipolos a incluir en el modelo, el tipo de modelo de dipolo, y el tipo de modelo de cabeza a utilizar (Scherg, 1990 [196] ). Tales limitaciones son necesarias para limitar el número de posibles soluciones (Liu et al., 1998 [197]). Las diferentes crestas de los PEA pueden ser separadamente modeladas seleccionando una ventana de tiempo apropiada. Se sabe que varias fuentes están debajo de los picos N1 (Godey et al., 2001 [198]); Näätänen y Picton, 1987 [199]) y la localización de la fuente del dipolo

## INTRODUCCIÓN

producirá un centro de gravedad de estas fuentes y una orientación media del dipolo. Comparando solo la activación de IMRf con N1, se olvida alguna magnitud de los componentes de los potenciales evocados más tempranos que se localizan típicamente EN EL gyrus de Heschl (Liegeois-Chauvel et al (1991 [200], 1994 [201]). Debido a que los componentes de latencia tempranos tienen una amplitud mucho más pequeña que N1, no contribuirán mucho a la estimación del centro de gravedad; además, tienden a orientarse en una dirección sagital (Ponton et al., 2003 [202]).

Podría ser que los PEAs y los resultados de IMRf reflejan aspectos diferentes de la activación cortical auditiva. La respuesta BOLD probablemente refleja las demandas metabólicas de todas las neuronas activadas y específicamente su excitador así como las entradas del inhibitorio (Logothetis et al., 2000), y por consiguiente sin tener en cuenta la orientación espacial de sus dendritas. Sin embargo, el muestreo del efecto del BOLD podría ser influido por el gran número de venas que drenan en el plano temporal superior (Lai et al., 1993 [203]). En su estudio Scarff et al., 2004 [155], intenta reducir esto excluyendo los pixels que exhiben incrementos del porcentaje superiores al 8 % de la señal que son indicativos de la activación de grandes vasos distales del tejido nervioso en lugar de la activación de los capilares del tejido nervioso (Menon, 2002 [204]). En contraste, los PEA reflejan sólo la activación síncrona y el alineamiento espacial de las neuronas y no sólo de las células piramidales corticales. Si los subconjuntos de células piramidales están mostrando orientaciones diferentes, como pasa cuando la región de interés carece de fronteras, como ocurre con el gyrus de Heschl, la magnitud de los dipolos equivalente se deberá reducir (Scherg, 1990 [205]). Es así probable que los dipolos de los PEAs reflejen sólo esas partes de la corteza auditiva que tienen una superficie plana. Esto favorecería la localización de los dipolos N1 en el plano temporal (Lütkenhöner B y Steinsträter, 1998 [206]), considerando que todas las partes de corteza auditiva podrían contribuir a la respuesta BOLD.

Para el análisis de la fuente, se ha recomendado (Scherg et al., 2002 [207]) que el montaje de grabación incluya electrodos puestos en la nuca, frente, y cuero cabelludo más bajos, que lo indicado por sistema 10/20, para grabar la actividad en la mitad más baja del conductor esférico que es la base de la solución del dipolo. Sin tales electrodos, la línea cero de los datos del promedio de referencia para las fuentes verticales (en la que se basa la solución del dipolo) puede fluctuar hacia arriba.

## INTRODUCCIÓN

### *1.7.7.- Utilización de las Respuestas Auditivas de Estado Estable (ASSRs) para Evaluación de la Vía Auditiva*

Desde su descubrimiento, las ASSRs han ido ganado popularidad debido a las potenciales aplicaciones en audiología, anestesiología, neurología y neuropsiquiatría (Erwin y Buchwald, 1986, Thornton et al., 1989; Clementz et al., 1997; Kwon et al., 1999; Van Maanen y Stapells, 2005; Sharma al del et., 2005). Las ASSRs se registran con electrodos superficiales utilizando estímulos acústicos con rápidas tasas de repetición. Las características de las ASSRs permanecen constantes en el tiempo, y muchos estudios muestran que las mayores amplitudes se consiguen a tasas de estimulación de alrededor de 40 Hz y entre 80 y 90 Hz (nº de estímulos por sg.) (Picton et al., 2003) [210] y las ASSRs se identifican típicamente con la aplicación de esas relaciones de estimulación [212-215]. Las características de las ASSR a 40 Hz fueron descritas por primera vez por Galambos et al. (1992) [209], quién atribuyó su generación a la superposición de componentes de respuestas de latencia media. Presacco et al., 2010 [208] encontraron que las estimulaciones con respuestas auditivas de latencia media del tronco cerebral (ABR/MLR), obtenidas a 40 Hz predicen totalmente el estado estable, confirmando de esta forma la teoría de la superposición de Galambos [209].

Yi-Fan Chou et al., 2011 [216], en un estudio sobre predicción de los umbrales auditivos en niños de alto riesgo, encontraron que los umbrales producidos por tonos puros correlacionaban con los umbrales obtenidos con estímulos complejos. En el estudio se utilizaron, las respuestas auditivas de estado estable, provocadas por un estímulo complejo, que estaba constituido por una señal con cuatro frecuencias portadoras (500, 1,000, 2,000 y 4,000 Hz), moduladas en amplitud a una velocidad de 77, 85, 93 y 101 Hz, para los estímulos aplicados en el oído izquierdo y a 79, 87, 95, y 103 para los aplicados en el oído derecho. La calibración del estímulo fue realizada separadamente para cada frecuencia y las múltiples frecuencias binaurales se evaluaron simultáneamente en ambos oídos.

Massoud S et al., 2010 [217], estudió, la sensibilidad de los PEAAee, a las variaciones de nivel interaural, aplicando estímulos binaurales de 4 y 8 Hz y encontró que: para señales de 8Hz, con una asimetría de nivel de 18 dB la amplitud de la respuesta disminuía un 50

%; mientras que no encontró variaciones en la amplitud de la respuesta cuando se utilizaban señales de 4 Hz. Komazec Z, et al., 2010 [218], han evaluado la fiabilidad que tiene el método de respuesta auditiva de estado estable (ASSR) para determinar los umbrales de audición a frecuencias específicas y han establecido que el ASSR puede ser un excelente método complementario que junto con otros métodos de diagnóstico, representa una valiosa herramienta para determinar con más precisión los umbrales auditivos. Song JH, et al., 2011 [219], han evaluado la fiabilidad del test–retest en las respuestas evocadas por la voz (ABR) en adultos jóvenes y han encontrado que aplicación de las respuestas evocadas por voz (ABR) puede incluirse en el examen del rango de habilidades del proceso auditivo en el contexto clínico y en los proyectos de investigación. Torres Fortuny A, et al., 2011[220], han puesto a prueba la eficiencia de la técnica de la promediación para obtener potenciales evocados auditivos de estado estable en sujetos normo-oyentes y proveer de un criterio de parada cuantitativo a intensidades cercanas al umbral de audición. Utilizaron una mezcla de 4 tonos continuos (500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz) modulados en amplitud entre 89 y 115 Hz, que presentaron simultáneamente a ambos oídos a una intensidad de 40 dB HL. Fueron promediados un total de 128 segmentos de registro (23,9 min). Como resultado del estudio proponen parámetros cuantificables para ayudar a establecer un criterio de parada de la promediación durante el registro de los potenciales evocados auditivos de estado estable.

La detección de las respuestas auditivas de estado estable (ASSRs), es una tarea difícil, cuyo impedimento técnico principal se debe a que, el proceso de estimación se alarga, debido a la baja tasa de señal /ruido (S/R), lo que requiere un tiempo de grabación excesivamente largo. Para mejorar la proporción de detección de las ASSRs, Cheah L. A, et al., 2010 [221], definen un nuevo observador para detectar las ASSR en tiempo real que se propone como una solución alternativa a los métodos existente. El detector de ASSR tiene una estructura simple, y proporciona una rápidamente y fiable detección de la señal y podría considerarse como una valiosa herramienta de diagnóstico.

### ***1.7.8.- Herramientas para el Análisis de las Respuestas Auditivas***

Generalmente las señales se representan mediante funciones del tiempo  $f(t)$  o, alternativamente, en el dominio de la frecuencia a través de su Transformada de Fourier

## INTRODUCCIÓN

$F(w)$ . Ambas representaciones contienen exactamente la misma información sobre la señal, respondiendo a enfoques distintos y complementarios.

Las Wavelets son una extensión del análisis de Fourier; su objetivo es convertir en números la información contenida en una señal, números conocidos como coeficientes, que se pueden manipular, almacenar, transmitir, analizar o utilizar para reconstruir la señal original (Cortés JA, et al., 2007 [222]). Algunas de las ventajas de las wavelet que se pueden mencionar son: ofrecen información en tiempo y frecuencia para cada punto de la señal en tiempo real, satisfacen condiciones de multirresolución, son ajustables y adaptables. Una Wavelet es una forma de onda de duración limitada que tiene un valor promedio cero. Permite realizar análisis localizados en el tiempo de una gran señal, brindando la posibilidad de encontrar discontinuidades o picos de corta duración que de otra manera sería complicado detectar y tratar. El análisis de la Transformada Rápida de Fourier (FFT) por sí solo no detecta estos eventos. El análisis Wavelet es capaz de mostrar aspectos de los datos que con otras técnicas del análisis de señales no pueden ser apreciadas y se dejan pasar por alto, como son: la tendencia, puntos de ruptura y discontinuidades en las derivadas de orden superior.

La transformada wavelet (WT), es un nuevo acercamiento, a la solución del problema del análisis de tiempo-frecuencia de señales como las de EEG. Tiene ciertas ventajas sobre las técnicas de las transformadas de Fourier (FT), ya que no requiere el uso de "ventanas" de datos fijos, un problema importante al tratar, con señales similares a las de EEG, que contiene rasgos que difieren significativamente en duración y frecuencia. Inicialmente desarrollado para el análisis de señales sísmicas (Coupillaud et al. 1984) [224], las WTs han encontrado rápida aplicación en la solución de los problemas en el procesamiento de señales de imágenes comprimidas (Coifman et al. 1989 [225]; DeVore et al, 1992 [226]), en la composición neuropsicológica de las secuencias de espigas (Przybyszewski 1991) [227], análisis fractal (Mallat 1989a [228]), turbulencias Argoul et al. 1989 [229], imágenes por resonancia magnética (Weaver et al. 1992 [230]), y discriminación de voz (Kadambe y Boudreaux-Bartels 1992 [231]).

Murata A., et al., 2005 [223], para evaluar el volumen de trabajo mental, utilizó una wavelet para transformar las señales del (EEG). Los participantes realizaron una tarea continua de emparejamiento, con tres niveles de dificultad. Durante la realización de la tarea se grabó de forma continua las señales EEG de los electrodos Fz. Cz. y Pz. El

tiempo de reacción aumentó conforme la dificultad de la tarea aumentada. El porcentaje de aciertos disminuyó conforme aumentaba la dificultad de la tarea. Las señales de EEG fueron analizadas utilizando transformadas wavelet para investigar las características del tiempo-frecuencia. La potencia total de la banda de frecuencias  $\Theta$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , y el instante en el que aparece la potencia máxima para las tres bandas de frecuencia se extrajo del escalograma de cada participante. Demostró la efectividad de la medición tiempo de aparición de la máxima potencia de las bandas  $\Theta$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  para evaluar el volumen de trabajo mental.

Las transformadas Wavelet ofrecen ciertas ventajas, con respecto a las técnicas de transformadas de Fourier, para el análisis de EEG., pero las demandas de gran capacidad de computación eran excesivas.

Schiff SJ et al., 1994 [232], confirmó la calidad de la extracción de rasgos de las señales utilizando transformadas wavelet continuas, pero usando técnicas numéricas normales, con algoritmos más rápidos que utilizan vectores polinómicos y estructuras multiresolución. A partir de este trabajo fue técnicamente factible filtrar y descomponer el EEG utilizar transformadas wavelet en tiempo real con microprocesadores ordinarios.

El análisis de tiempo-frecuencia en las series de señales es básico para la caracterización y modelado del sistema observado. Figliola et al., 1997. [233], presentan un método de análisis de la tiempo-serie que usa wavelet transformada para analizar los datos del ritmo del corazón, capacidad torácica y saturación de oxígeno en sangre de un paciente con apnea.

El procesamiento de señales biomédicas tiene problemas inherentes, ya que son no estacionarias. Por tanto, el uso de los métodos clásicos derivados del análisis de Fourier no es muy efectivo. Es más conveniente usar una transformada que tenga buena resolución temporal a altas frecuencias, y a la vez, buena resolución en frecuencia con registros largos.

Esto lo consigue la transformada *wavelet* (TW), cuya resolución varía en el plano tiempo-frecuencia, siendo capaz de adaptarse a las características de cada señal. Una variedad de la TW, la transformada *wavelet* discreta (DWT), analiza la señal en diferentes bandas de frecuencia con distintas resoluciones. La DWT utiliza dos conjuntos de funciones: las de escalado y las *wavelet*, cada una asociada con un filtro paso-bajo y paso-alto, respectivamente. Así, la descomposición de la señal en las

## INTRODUCCIÓN

diferentes bandas de frecuencia se realiza con sucesivos filtrados paso-alto y paso-bajo, del registro en el dominio temporal. (Poza P, et al., 2005). [234].

EEGLAB es una herramienta interactiva con Matlab que permite: procesar EEG continuos y evento-relacionados, Magnetoencefalografía MEG y otros datos electrofisiológicos, el análisis del componente independiente (ICA), análisis de tiempo-frecuencia, limpieza de artefactos, estadísticas evento-relacionadas, y varios modos útiles de visualización de las medias y datos de ensayos únicos. Primeramente se desarrolló el Matlab 5.3 bajo Linux, EEGLAB corre en Matlab v5 y más alto bajo Linux, Unix, Windows, y Mac OS X.

A los usuarios de Matlab experimentados, EEGLAB ofrece un entorno de programación estructurado para guardar, acceder, medir, manipular y visualizar datos de EEG evento-relacionados. Para los investigadores creativos capaces de programar y diseñadores de métodos, EEGLAB ofrece una plataforma extensa y abierta a través de la que ellos pueden compartir nuevos métodos con la comunidad investigadora mundial y publicar en EEGLAB aplicaciones de funciones que aparecen automáticamente en el menú de usuarios de EEGLAB. (Delorme A, et al., 2004). [235].

Las fuentes intra-cerebrales de las respuestas auditivas de estado estable no se han estudiado de forma exhaustiva y en la actualidad es un tema de debate entre la comunidad de neurocientíficos. Trabajos realizados utilizando la cartografía topográfica han informado de inversiones de polaridad en las respuestas a tonos breves de 40 Hz en las regiones mediotemporal, sugiriendo que la corteza auditiva y algunos circuitos del tálamoocorticales podrían estar involucrados en la generación de este tipo de actividad (Johnson et al., 1998 [236]).

En trabajos más recientes, el uso de análisis de fuentes de dipolos ha revelado que las fuentes del tronco del cerebro y del corteza cerebral (lóbulo temporal) se activan con respuestas de estado estable cuando se utiliza modulación de frecuencias (entre 12 y 90 Hz) (Picton et al., en prensa). En estos estudios, se encontró que la intensidad de la actividad cortical disminuye con el aumento de la frecuencia de modulación, y que con frecuencias de modulación superiores a 50 Hz la fuente dominante es la del tronco cerebral. Así, parece ser que en general se generan respuestas auditivas de estado estable en la corteza auditiva y en las estructuras subcorticales, con una localización de

máxima actividad en el tronco cerebral, que depende de la frecuencia de la modulación utilizada en el estímulo Herdman et al. 2002 [237].

Trujillo-Barreto, et al. 2002 [238] describe una nueva formulación del Problema Inverso (PI) del EEG/MEG dentro del enfoque Bayesiano, propone un enfoque que proporciona un alto grado de flexibilidad y una forma acertada para incluir la información previa en el problema de búsqueda de los únicos generadores del EEG/MEG. Esta nueva formulación también proporciona un punto de encuentro para los diversos métodos de análisis del PI.

La contribución principal de esta formulación, es sin embargo, la consideración de un tercer nivel de inferencia, denominado Modelo Bayesiano Promediado (BMA). Este nivel de inferencia se ha omitido sistemáticamente en trabajos anteriores y en los que la teoría Bayesiana es una clase única. Este nivel de inferencia permite considerar para la incertidumbre la asunción de un modelo dado como verdadero y llevar a cabo en él inferencias para resolver el problema inverso del EEG/MEG. El BMA nos permite entonces computar estimaciones posteriores de la Densidad de Corriente Primaria (PCD) dentro del cerebro de forma incondicionada para cualquier modelo considerado.

Esta formulación se realizó para tratar de dar solución a dos de los problemas principales que afectan soluciones inversas lineales: (a) la presencia de fuentes fantasmas en la solución estimada y (b) la tendencia a infravalorar generadores profundos en favor de los corticales. Con este fin, el enfoque Bayesiano se aplica al caso de considerar diferentes modelos, cada uno de los cuales difiere en las restricciones anatómicas utilizados para resolver el problema inverso del EEG/MEG. Como resultado, la solución final se calcula con una media ponderada de la PCD individual para cada modelo particular.

El BMA se centra en las regiones favorables del cerebro que reciben más apoyo de los datos posteriores y desprecia aquéllas que con menor probabilidad contribuyen a la generación del EEG/MEG. Los resultados de los trabajos de Trujillo-Barreto, et al. 2004 [238], demuestran que esta estrategia parece solucionar los dos problemas críticos descritos anteriormente.

Esta conclusión esencial contradice la idea extendida de que las estructuras subcorticales profundas son incapaces de generar un voltaje medible en la superficie del cuero cabelludo. La razón para esta creencia está basada en el hecho de que la

## INTRODUCCIÓN

intensidad de los campos eléctricos y magnéticos es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia y que los campos generados por fuentes profundas decrecen con suficiente rapidez, como para, no producir voltaje perceptible, en las localizaciones del sensor. En contraste con esto, Trujillo-Barreto, et al. 2004 [238], obtuvieron posteriormente valores altos de probabilidad en modelos que incluían estructuras profundas, como el tálamo, lo que demuestra que la estrategia de BMA podría facilitar la solución de este problema. Esta posibilidad también sugiere que de algún modo el EEG/MEG contiene la información necesaria para estimar fuentes profundas que apoyen las demandas de muchos autores en este campo (Ioannides, 1994 [239], Taylor et al., 1999 [240]).

Para caracterizar el nuevo acercamiento en términos de localización de errores y la resolución espacial (volumen de FWHM), Trujillo-Barreto, et al. 2004 [238] llevó a cabo un estudio de simulación, y los resultados se compararon con soluciones de los métodos Low Resolution Tomography (LORETA) y LORETA Restringido (cLORETA). Se demostró que el BMA mejora sistemáticamente las propiedades topográficas de estas dos aproximaciones previas. Los componentes de frecuencia utilizados en las simulaciones estaban comprendidos en una banda estrecha de frecuencias de alrededor de 10 Hz. Utilizando otros valores de frecuencia, se obtuvieron resultados muy similares. Adicionalmente, se analizaron tres tipos de datos reales que cubrían una gama amplia de valores de frecuencia: respuestas de estado estable visuales (19,5 Hz), somatosensoriales (23,4 Hz) y auditivas (12 y 90 Hz). En todos los casos, se obtuvieron resultados significativos que parecen estar bastante bien de acuerdo con el substrato nervioso de los procesos cerebrales. Para el experimento visual, se llevó a cabo también, la comparación con las soluciones estimadas por cLORETA y de esta manera se puso de manifiesto algunas de las limitaciones de los acercamientos lineales en las condiciones reales de experimentación.

Estos trabajos van en la misma línea que la de Schmidt et al. 1991, [241], ambas publicaciones consideran otras propiedades de la distribución posterior que es el caso usual a posteriori de la máxima estimación Bayesiana. Sin embargo, la formulación de Trujillo-Barreto, difiere de la Schmidt de varios aspectos. Con respecto al modelo de actividad, la opción de Schmidt consiste en un modelado semi-paramétrico de la PCD que fue restringido para sólo regiones en la superficie cortical sin considerar fuentes más profundas. Esta parametrización define el número, extensión y situación de las

fuentes. En la formulación de Trujillo-Barreto, el modelado es no-paramétrico sobre un conjunto de modelos alternativos definido por las áreas que pueden ser activas. Se definen posibles áreas de una parcelación previa de la corteza. Hay también diferencias con respecto a la manera en la que se explota el formalismo de Bayesiano. En la publicación de Schmidt, la estimación es llevada a cabo probando la distribución posterior de los parámetros usando las cadenas de Markov mediante métodos de Monte Carlo (MCMC) y construyendo histogramas de cada parámetro marginado con respecto a los otros. Se centra la atención en presentar (a) el número de fuentes activas y (b) las áreas que aparecen activadas con una probabilidad dada. El uso de evidencia para cada modelo alternativo probado no se dirige explícitamente. El procedimiento propuesto por Trujillo-Barreto, por otro lado, se preocupa por obtener una estimación explícita para la fuerza de activación de las fuentes promediando los modelos alternativos, cada uno de ellos ponderado por su probabilidad posterior. Indudablemente estos acercamientos pueden combinarse. Es concebible hacer modelados semi-paramétricos usando un número variable de regiones activas con localizaciones y extensiones inconstantes y entonces llevar a cabo un modelado promediando. Esta posibilidad está actualmente bajo investigación.

La aplicación particular del enfoque de BMA descrito por Trujillo-Barreto, debe interpretarse como una manera general de introducir información anatómica anterior en la solución del problema inverso del EEG/MEG, considerando un nivel más alto de inferencia dentro del paradigma Bayesiano. La metodología se aplica a las soluciones lineales distribuidas del inverso, pero puede aplicarse igualmente a otros tipos de métodos. En Fuchs et al. 1999 [242], por ejemplo, se propone, dos aplicaciones de un acercamiento no-lineal basadas en utilizar la norma L1, en lugar de Frobenius en Eq. (4) y se compara con LORETA y con los métodos de Norma de mínimos cuadrados (MNLS).

La norma L1 aventaja a LORETA con respecto a la resolución espacial, medida a través del volumen de FWHM. Para una aplicación de gradiente conjugado, el FWHM fluctúa entre 1% y 9%, mientras que se reduce a menos de 1% para una aplicación dispersa. No obstante, el error de localización para SNR por debajo de 10 es en ambos casos mayor que en LORETA, y muestra una tendencia con la excentricidad en la que se localizan dipolos corticales mucho mejor que los profundos. Los resultados de la simulación demuestran que la aplicación del acercamiento de BMA a los métodos lineales mejora

## INTRODUCCIÓN

estos datos. Se obtienen errores de localización más pequeños con independencia relativa de la excentricidad de la fuente y la resolución espacial se reduce a valores comparable a aquéllos de la norma L1 de la aplicación dispersa. En este sentido, Trujillo-Barreto infiere que la aplicación del paradigma de BMA al a las aproximaciones no-lineales (como el propuesto por Fuchs) podría mejorar su actuación significativamente.

Finalmente, aunque la teoría de Trujillo-Barreto se ha descrito para el problema inverso de EEG/ME en el dominio de frecuencia, Trujillo-Barreto sostiene que el caso de dominio en el tiempo puede ser considerado fácilmente asumiendo distribuciones normales reales para la probabilidad y densidades anteriores de la PCD, en lugar de distribuciones complejas. La limitación principal de este modelo simple es que no incluye información anterior sobre la evolución temporal de la actividad que sería una extensión natural del método. En general, el uso de los tres niveles de inferencia del enfoque Bayesiano abre un amplio espectro de posibilidades que pueden explotarse no sólo en EEG/MEG y otras técnicas, sino también para el análisis de conjuntos de datos grabados y la combinación de información procedentes de diferentes modalidades de neuroimagen.

Hoeting et. al., 1999 [243], afirma que la práctica habitual de la estadística hace caso omiso de la incertidumbre de los modelos. Los estadísticos suelen seleccionar un modelo de alguna familia de modelos y luego proceden como si el modelo elegido hubiese generado esos datos. Este enfoque hace caso omiso de la incertidumbre en la selección del modelo, dando lugar a inferencias muy confiadas y a la toma de decisiones más arriesgadas de lo que uno podría suponer.

El BMA proporciona un mecanismo coherente para dar cuenta de la incertidumbre de los modelos. Existen varios métodos de aplicación del BMA que han surgido recientemente y que proporcionan coeficientes de regresión que resultan ser un promedio de los coeficientes de cada posible modelo. Más aún, se trata de un promedio ponderado por la respectiva probabilidad a posteriori de cada modelo.

Siguiendo la regla de Bayes, la probabilidad a posteriori de cada modelo (PMP) resulta ser proporcional a la verosimilitud marginal del modelo multiplicado por la distribución previa del modelo. En muchas ocasiones, la distribución previa del modelo se asume tipo  $g$ -Zelner, que es una distribución normal con media nula y varianza dependiendo

de un hiperparámetro de incertidumbre  $g$ . Un valor pequeño de  $g$  implica un gran conocimiento previo de que los coeficientes del modelo son nulos, y un valor grande para  $g$  implica que el investigador no está muy seguro de que los coeficientes del modelo sean cero.

El problema de la localización de las fuentes generadoras del EEG/MEG es conocido como el PI del EEG/MEG.

En la literatura podemos encontrar diferentes métodos para la solución del PI del EEG/MEG. La principal dificultad para resolver dicho problema radica en que muchas veces está mal planteado y no tiene una solución única, ya que existen fuentes silentes que no pueden ser medidas con los sensores ubicados sobre el cuero cabelludo. Además de la existencia de las fuentes silentes existe otro problema debido a que el número de sensores con el que se realizan los registros es inferior al número de puntos dentro del cerebro donde se desea estimar la distribución de corriente, esto hace que el problema sea altamente indeterminado además de numéricamente inestable debido al bajo valor de la relación señal/ruido durante la medición. La forma tradicional de abordar estas dificultades ha sido intuir información adicional o restricciones acerca de las propiedades físicas o matemáticas de las fuentes de corriente dentro del cerebro, para así acotar el espacio de las posibles soluciones. Esto ha generado diversidad de métodos, en los que cada uno introduce un tipo de información adicional diferente y en consecuencia obtienen una solución única al PI diferente para cada método empleado.

Los estudios experimentales han encontrado, que hay evidencia acerca de que en el procesamiento de la información, interviene la activación de redes neurales, formadas por grupos neuronales, de diferentes zonas del cerebro, lo cual ha hecho que se propongan métodos de solución inversa distribuidos. Estos métodos han evolucionado desde simples estimaciones en 2D (Gorodnitzky et al., 1992 [244], Hamalainen y Ilmoniemi, 1984 [245]), hacia implementaciones más sofisticadas en 3D (Dale y Sereno, 1993 [246] ; Fuchs et al., 1995 [247] ; Gorodnistky et al., 1995 [248]; Ioannides et al., 1989 [249]; Pascual-Marqui et al., 1994 [250]; Srebro R, 1996 [251]; Valdés-Sosa et al., 2000 [252]; Wang et al., 1992 [253]; Hamalainen y Ilmoniemi, 1994 [254]). Este tipo de métodos han sido diseñados para abordar el hecho de la no unicidad de la solución y la inestabilidad numérica del PI restringiendo el espacio de solución a aquellas regiones del cerebro capaces de generar los voltajes medidos sobre el cuero

## INTRODUCCIÓN

cabelludo. Se aplican restricciones anatómicas o se imponen restricciones físicas o matemáticas al espacio de solución mediante la regularización y utilización de diferentes operadores o estabilizadores (Tikhonov y Arsenin, 1977 [255]). La mayoría de estos enfoques utilizan procedimientos lineales de estimación, los cuales aunque dan buenos resultados cuando trabajan con activaciones generalizadas, fallan cuando se trata de estimar fuentes más concentradas, espacialmente por su tendencia a dar soluciones suavizadas. Avances en este aspecto se han obtenido en los últimos años con el desarrollo de métodos que utilizan operadores no lineales (Fuchs et al., 1999 [256]; Matsuura y Okabe, 1997 [257]; Vega-Hernández et al. 2008 [258]). Dada la variedad de métodos disponibles para obtener una solución única el investigador se enfrenta de nuevo al problema de la unicidad de la solución, ya que tiene que seleccionar entre la solución que da cada método aquella que sea más apropiada para explicar los datos. Debemos entonces buscar una medida que cuantifique lo bueno que es el método seleccionado para manejar los datos. Schmidt et al. 1999 [259], señala la necesidad de no considerar una "mejor" solución única para el PI del EEG/MEG sino una distribución de soluciones.

El problema de seleccionar un modelo teniendo en cuenta el ajuste a los datos ha sido ampliamente tratado en la última década en la literatura utilizando un enfoque Bayesiano, múltiples soluciones han sido propuestas y aplicadas en diferentes campos de la investigación científica (Geweke, 1994 [260]; Green, 1995 [261]; Raftery et al., 1993 [262]; Vidakovic, 1998 [263]). En el caso de las neuroimágenes, el enfoque Bayesiano ha sido utilizado en [a formulación de algunos modelos especiales, no solamente para el EEG/MEG (Baittet y Garnero, 1997 [264]; Bosch-Bayard et al., 2001 [265]; Clarke, 1991, 1994 [266]), sino para otros tipos de neuroimágenes como el RMNf (Everitt y Butlmore, 1999 [267]; Friston et al 2002a [268], b[269], c [270] e incluso para el registro conjunto de EEG/MEG y RMNf (Trujillo-Barreto et al., 2001 [271]). Desafortunadamente todos estos enfoques se limitan a usar la teoría Bayesiana para inferir los parámetros del modelo a utilizar y no explotan completamente la potencialidad que esta teoría brinda. El último nivel de inferencia, el cual es generalmente omitido, es el que brinda la respuesta al problema de la selección del modelo.

El software Neuronic Localizador de Fuentes (Neuronic S. A.), utilizando la metodología BMA (Trujillo-Barreto et al., 2001) [271], proporciona un método útil para los análisis de fuentes.

### **1.7.9.- Técnicas de Registro de EEG**

Los captadores utilizados para el registro de EEG son electrodos incorporados a un casco, con la ventaja de no tener que colocarlos uno a uno. En el caso del registro de la actividad eléctrica cerebral existe un sistema estandarizado de colocación de electrodos que, entre otras ventajas, permite a los investigadores ahorrarse descriptores.

Dicho sistema se denomina Sistema Internacional 10-20 (SI 10-20), Jasper (1958) [272].

El SI 10-20 recibe su nombre del hecho de que las posiciones básicas para la colocación de los electrodos se distancian entre sí un 10 o un 20 por 100 de la medida total de cada cráneo. Este sistema de porcentajes permite colocar los electrodos en zonas equivalentes de cualquier cabeza, sea cual sea el tamaño o forma del cráneo. Los ejes fundamentales de medida son dos. El primero, de orientación sagital (o anteroposterior), se dirige del nasión (punto en el que comienza el hueso nasal) al inión (punto en el que termina el cráneo en este eje antero-posterior). El segundo, transversal, se dirige de un conducto auditivo al otro pasando por el vértex (Cz, es decir, la mitad del primer eje).

Los nombres de las posiciones provienen del lóbulo sobre el que se encuentran (O-occipital, P-parietal, T-temporal). El lóbulo frontal, el más extenso, se diferencia de forma que: Fp se refiere a su zona anterior, F a su zona media y C (de central: surco central) a su zona posterior. En cuanto a los subíndices, z (de zero, “cero” en inglés) indica que el electrodo se encuentra en la línea media, un número impar significa hemisferio izquierdo y uno par, hemisferio derecho. Así, por ejemplo, sabremos sin necesidad de consultar que un electrodo colocado en P3 está situado sobre el lóbulo parietal izquierdo. Se ha propuesto una actualización del SI 10-20 (American EEG Society, 1991) que proporciona nuevas nomenclaturas a posiciones no contempladas en el esquema original, ya que resulta relativamente sencillo hoy en día acceder a instrumental capaz de registrar más canales que cuando se ideó el SI 10-20 en los años cincuenta.

## INTRODUCCIÓN

En los registros EEG se utilizan tanto montajes monopolares como bipolares, así como específicos de esta señal. En cualquiera de ellos debemos emplazar un electrodo derivado a tierra: por la comodidad en la colocación, suele emplearse un electrodo de copa adherido a la zona central de la frente (Pivik, Broughton, Coppola, Davidson, Fox y Nuwer, 1993 [273]). Por otra parte, en cualquiera de los montajes empleados, raramente se recurre a la utilización de un único canal. Los montajes bipolares son particularmente útiles para investigar diferencias inter-hemisféricas, estrategia que ha permitido determinar la localización hemisférica de varias funciones cerebrales. En estos casos, los dos electrodos de cada canal suelen situarse en zonas simétricas (por ejemplo, C3 y C4).

Los montajes monopolares se utilizan para conocer la actividad intrínseca de una zona, ya que el potencial captado por el electrodo activo, situado en alguna de las posiciones del SI 10-20, se compara con el potencial teóricamente nulo ( $=0$ ) que capta el de referencia (recordemos que éste debe ser común a todos los canales utilizados). Existen varias posiciones teóricamente inactivas para emplazar el electrodo de referencia. Las más utilizadas son los mastoides, lóbulos de los pabellones auditivos y punta de la nariz. Todas estas posiciones comparten el hecho de que, estando relativamente fuera de la influencia de la actividad EEG están también libres de artefactos de electromiografía – EMG- (no existe en ellas musculatura bajo la piel). En el caso de los mastoides o lóbulos de las orejas, y con el fin de evitar que la referencia quede desplazada lateralmente (encontrándose más cerca de los electrodos de un hemisferio que los del otro), suelen interconectarse dos electrodos, colocados cada uno en un mastoide o lóbulo, en un solo cable, funcionando como una única referencia (Carretié e Iglesias, 1995 [274]). En este caso, hemos de asegurarnos de que la piel sobre la que colocamos ambos electrodos presenta una impedancia idéntica (Pivik et al., 1993 [273]).

No obstante, la neutralidad eléctrica de las posiciones no es total, como lo prueba el hecho de que la actividad EEG registrada en una zona del cuero cabelludo es diferente si la referencia es, por ejemplo, la nariz que sí lo son, por ejemplo los mastoides. Por ello, debemos mantener de forma constante la misma referencia para todos los sujetos y/o sesiones dentro de una misma investigación. (Carretié e Iglesias, 1995 [274]).

Otra opción de montaje del registro de EEG (y que no puede clasificarse claramente como monopolar o bipolar), es utilizar una referencia promediada. También proporciona

## INTRODUCCIÓN

información sobre la actividad intrínseca de una zona, aunque en este caso cada canal registraría la diferencia entre la actividad captada por un electrodo y la media de la registrada por la totalidad de los electrodos emplazados. Esta promediación, factible en muchos electroencefalógrafos (polígrafos especializados en el registro de esta señal), suele ser de naturaleza analógica, no digital (la promediación se efectúa por un procedimiento eléctrico, no numérico). La utilización de la referencia promediada, que requiere la colocación de varios electrodos (al menos de 8 ó 10) repartidos por todo el cuero cabelludo, tiene la ventaja de proporcionar una referencia más neutral eléctricamente. Otra posibilidad es el registro sin referencia (la referencia es calculada mediante determinados procedimientos matemáticos). Tras el proceso de raspado y limpieza de la piel, y una vez impregnados los electrodos con pasta conductora, debemos conseguir que la impedancia no supere los 7 k $\Omega$ .

El nivel de amplificación debe variar en función del tipo de onda que esperemos registrar. Suponiendo que el rango de voltaje de salida de nuestro amplificador sea de 10 V ( $\pm 5$  V), tendremos que amplificar entre 100.000 (en el caso del ritmo delta, el de mayor amplitud) y 1.000.000 veces (ritmo gamma, el de menor amplitud). Para los ritmos alfa y beta, los más frecuentemente estudiados, puede emplearse un factor de amplificación de 500.000 (Carretié e Iglesias, 1995 [274]).

Lo mismo podríamos decir de los filtros, ya que cada tipo de onda EEG posee una frecuencia diferente, el rango varía entre los 0,5 y los 50 Hz, banda o “ventana” de frecuencias que recogería cualquier tipo de onda EEG. No obstante dicha banda puede estrecharse si deseamos estudiar frecuencias específicas (que es lo más usual). Así para las frecuencias alfa y beta deberíamos dejar pasar las ondas de entre 8 y 30 Hz y filtrar las demás.

Un problema al que debemos prestar particular atención a la hora de registrar la actividad espontánea mediante EEG es el de los artefactos. El EEG es la señal psicofisiológica más débil eléctricamente, por lo que su amplitud o voltaje no es muy superior a la de las interferencias (es incluso inferior a algunas). Es decir, corremos el riesgo de amplificar el ruido además de la señal. Así por una parte los canales de registro pueden captar los artefactos de origen externo al sujeto, que afectan a cualquier tipo de señal electrofisiológica: señal de sector, ondas de radio, artefactos electrostáticos por movimiento de los cables, etc. (Carretié e Iglesias, 1995 [274]).

## INTRODUCCIÓN

No obstante los artefactos más “dañinos” para el registro EEG tienen su origen en el propio sujeto: artefactos fisiológicos. Entre ellos cabe hablar de las interferencias EMG (características por su alta frecuencia), producidas por la contracción de los diferentes músculos faciales. Así, los movimientos de los maxilares suelen hacer que los electrodos de los lóbulos temporales capten artefactos, los movimientos de los músculos frontales (que mueven las cejas) introducen interferencias en los electrodos de los lóbulos frontales, etc. Estos artefactos pueden atenuarse facilitando la relajación del sujeto y evitando la aplicación de tareas en las que deba verbalizar. Pero los artefactos más importantes para el registro EEG son los de naturaleza ocular: parpadeos y movimientos oculares. Su amplitud es normalmente superior a la de la propia señal EEG y pueden afectar en mayor o menor medida, a los electrodos colocados en cualquier posición del SI 10-20.

Los métodos de archivo facilitan una representación gráfica de tipo cartesiano en la que en ordenadas se situaría la amplitud y en abscisas el tiempo. No obstante también es factible una representación diferente si el método de archivo utilizado es el CAD-ordenador (en este caso, se recomienda utilizar un CAD de 12 bits y una tasa de muestreo entre 100 y 200 Hz). Esta representación, denominada cartografía o mapeo cerebral, permite teóricamente observar de forma más directa y rápida el nivel de actividad que se registra en cada zona del cuello cabelludo. Sin embargo es importante señalar que el mapeo cerebral no proporciona información sobre el origen cerebral de la actividad registrada (o al menos no proporciona más información que la representación tradicional de la señal EEG). Consiste básicamente en traducir en distintos colores o tonos de gris las amplitudes o frecuencias promedio registradas durante un intervalo de tiempo determinado en diversas zonas del cuero cabelludo (Carretié e Iglesias, 1995 [274]).

Efectivamente, la técnica de representación mediante mapeo cerebral resulta atractiva ya que proporciona gráficos más fácilmente interpretables que los diagramas bidimensionales convencionales, mostrándose además estéticamente agradable. No obstante cuenta con diversos inconvenientes. Entre ellos destaca la necesidad de usar al menos 32 canales para obtener registros fiables (aun así, el 99 por 100 de los píxels – puntos o unidades de representación gráfica – en una representación de mapeo cerebral son inferidos: la actividad de los puntos sobre los que no se han colocado electrodos se calcula a partir de la actividad captada por electrodos próximos). Debido a dicha

## INTRODUCCIÓN

necesidad de utilización de múltiples canales, se requiere el empleo de un casco de electrodos, con los problemas que ello conlleva. Un segundo inconveniente es que la amplitud del registro EEG suele resultar menor cerca de las zonas donde se ha emplazado la referencia, y mayor en zonas alejadas, lo que produce un mapa inexacto de actividad. Finalmente, otra crítica consiste en que la codificación por colores típica de mapeo distingue, en ocasiones de forma dramática y llamativa, niveles de actividad que pueden en realidad diferenciarse de forma mínima, lo que puede también propiciar un análisis sesgado (Carretié e Iglesias, 1995 [274]). Por todas estas razones, se recomienda la utilización de mapeo cerebral como forma de presentar los datos, pero no con propósitos analíticos o inferenciales (Pivik y cols, 1993 [273]).



## **2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

La corteza auditiva utiliza para el procesamiento del mensaje auditivo, dos grandes haces o circuitos funcionales, que en realidad son dos vías complementarias. Una vía principal que parte del área sensorial primaria (AI) alcanza la región posterior del córtex parietal, y una vía que tiene menor complejidad anatómica, pero de gran importancia funcional, que conecta con la región anterior de la corteza temporal, sobre todo en el área AII.

El circuito para el procesamiento espacial depende de una *conexión parietal ó posterodorsal*. Es responsable de la localización de la fuente de sonido en el entorno tridimensional. Se origina en la región caudal del gyrus temporal superior y proyecta sobre el córtex parietal y prefrontal.

El circuito de procesamiento de patrones o espectros auditivos, o conexión anteroventral o temporal identifica el tipo y características del sonido lo que le permite participar en la identificación de objetos o patrones auditivos complejos. Es un área de especial interés en el desarrollo del lenguaje. Se originan en la región anterior del área auditiva secundaria y proyecta sobre el córtex orbito-frontal.

Desde el punto de vista funcional el córtex auditivo está organizado jerárquicamente. Las regiones de la corteza de tipo primario, que reciben de forma directa la estimulación sensorial, proyectan sobre zonas de procesamiento más complejo.

Se sugiere que las neuronas de la AI, además de participar en el análisis frecuencial de los sonidos, podrían tener un papel importante en la identificación de sonidos novedosos y en la memoria auditiva. Al menos el 60 % de los patrones de respuesta de estas células, que se comportan como filtros paso banda, dependen de la frecuencia o de la intensidad y responden tanto a estímulos complejos como a los tonos puros.

Estudios recientes han aportado una nueva perspectiva sobre la forma en que las neuronas corticales procesan los sonidos complejos. Está bien establecido que la corteza auditiva, de manera general, codifica los sonidos utilizando un sistema de bandas frecuenciales implicando a numerosas neuronas en un amplio campo receptivo. Se sugiere que los mecanismos de análisis no lineal que se encuentran en la corteza auditiva producen unas respuestas puntuales o aisladas pero altamente selectivas.

De hecho cuando se analiza la audición de ambos oídos como sistemas de procesamiento relativamente independientes entre sí, se afirma que tienen un escaso

## HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

nivel de interferencia entre ellos. Los armónicos de un oído no se suman ni restan a los del otro. Los sonidos se reciben independientemente por cada oído y crean efectos diferentes en distintas partes del sistema nervioso. Solo para intensidades altas, pequeñas partes de energía se podrían transferir de un oído a otro, debido a la conducción del sonido a través de los huesos del cráneo. La información que recibe cada oído se procesa en el sistema nervioso, donde, comparando los impulsos nerviosos que produce cada sonido, se interpretan los aspectos de la onda sonora. Este fenómeno se denomina *fusión binaural*.

En la audición binaural que permite la localización de una fuente sonora existen dos factores que permiten determinar la dirección de llegada de un sonido: su intensidad relativa en ambos oídos y el intervalo de tiempo de llegada de la onda sonora a los receptores.

Para frecuencias agudas, por encima de los 1.000 Hz, la localización de la fuente sonora se realiza fundamentalmente utilizando la diferencia de intensidad detectada entre cada oído. Para frecuencias graves por debajo de 800 Hz, la localización se realiza por la diferencia de fase y el retardo del sonido en ambos oídos. En frecuencias medias, se presenta una indeterminación que se resuelve utilizando la diferencia de intensidad de forma simultánea y combinada.

Existen algunos casos en los que se produce ambigüedad en la localización de la fuente sonora, como por ejemplo cuando los sonidos proceden de dos fuentes situadas simétricamente.

En la Introducción, cuando se habla de ritmos binaurales, se afirma que cuando se combinan linealmente dos tonos armónicos simples que tienen la misma intensidad, pero sus frecuencias se diferencian en unos pocos Hz la amplitud resultante de la vibración fluctúa con una relación igual a la diferencia entre sus frecuencias. Si los tonos se encuentran dentro del rango audible, el sonido resultante se percibe como un tono simple cuya amplitud varía en razón de la diferencia, y entonces se habla de que percibimos "*batidos*". Este fenómeno se puede explicar a partir del proceso de audición, ya que dos frecuencias próximas, estimulan la misma porción de la membrana basilar, y por lo tanto tienen el mismo tono.

Cuando dos tonos puros en el rango audible, difieren en frecuencia una cantidad que se encuentra en el rango audible, podemos percibir una nota que corresponde a esta

## HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

diferencia de frecuencia. La nota resultante se denomina *sonido diferencial* y su presencia es un resultado directo de la no linealidad del oído.

Los ritmos binaurales fueron descubiertos en 1839 por el investigador alemán, H. W. Dove, y han sido estudiados por diversos autores, entre otros por Atwater quien en 1997, realizó medidas objetivas de estos ritmos como respuesta de seguimiento de frecuencia (FFR) a estímulos auditivos con un solo tono aplicado de forma diferenciada a cada oído, de manera que el tono aplicado al oído derecho se diferenciaba del aplicado al oído izquierdo en un número determinado de Hz.

Partiendo de estos hechos, nuestro trabajo pretende demostrar que se puede conseguir el mismo efecto utilizando estímulos complejos binaurales asimétricos, constituidos por estímulos complejos (mezcla de: varios tonos; voz; música; y voz+ música).

Esta Tesis tiene como objetivo demostrar, utilizando grabaciones de EEG, que con estímulos auditivos complejos, aplicados de forma diferenciada a cada oído, se puede inducir un aumento significativo de la actividad cerebral, en el rango de frecuencias correspondiente a la diferencia expresada en Hz, entre el espectro del estímulo que se presenta en el oído derecho y el espectro del estímulo que se presenta en el oído izquierdo.

En la Tesis también se contempla, utilizando el análisis de fuentes de dipolos, detectar, para cada estímulo, las regiones cerebrales en las que se produce un aumento significativo de la actividad cerebral.

El análisis, nos indicará, si la presentación de los estímulos complejos, produce, las previstas modificaciones en los rangos de frecuencia de las ondas cerebrales de acuerdo con las características de cada uno de los estímulos.

También, del resultado del análisis, podremos deducir, que modalidad de estimulación, es la más eficiente para producir un aumento significativo de la actividad cerebral.



### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**



## MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos contemplados en la hipótesis, sabiendo que la actividad cerebral inducida por la estimulación sonora binaural, puede ser puesta de manifiesto, mediante el registro EEG de potenciales auditivos evocados, se diseñó un protocolo experimental en el que se utilizaron pacientes normoyentes y a los que se les realizó el registro electroencefalográfico con estimulación sonora utilizando cuatro tipos de estímulo y cada uno de ellos con cuatro niveles de diferencia interaural de frecuencia distintos en cada estímulo. Todo ello para poder estimular específicamente las bandas theta ( $\Theta$ ), alfa ( $\alpha$ ), beta 1 ( $\beta_1$ ) y beta 2 ( $\beta_2$ ) del EEG con cada uno de los estímulos para poder observar cual es el estímulo más eficaz y las diferencias entre estímulos.

Los estímulos se han diseñado de forma que al aplicarlos a los sujetos provocasen potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee). En la señal sonora que conforma cada uno de los diferentes estímulos existe en cada instante una diferencia entre el espectro de canal derecho y el espectro del canal izquierdo. Esta diferencia se denomina diferencia interaural y toma diferentes valores (4,5, 9, 19 y 30 Hz) en cada uno de los estímulos.

Se seleccionaron sujetos participantes normoyentes aplicándoles una audiometría tonal liminar para descartar, para descarta a los que tuviesen alguna deficiencia auditiva.

Para realizar el registro del EEG, se ha elegido el sistema Neuronic Medicid que además de proporcionar equipamiento para el registro de los datos, dispone de módulos de software que facilitan el tratamiento y análisis de los datos.

En la Tesis se contempla, determinar las regiones cerebrales en las que se produce un aumento significativo de la actividad cerebral evocada por la aplicación de los estímulos. Para alcanzar este objetivo es necesaria la utilización de un análisis de fuentes de dipolos. Este análisis se ha realizado utilizando el Modelo Bayesano Promediado (en inglés Bayesian model averaging- MBA).

Para detectar si hay diferencias significativas, entre la actividad cerebral en estado de reposo, y la actividad cerebral inducida por la aplicación de los estímulos, se ha aplicado el estadístico  $T^2$  Hotelling independiente, con grados de libertad 3-19.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1.- SUJETOS

Se seleccionó una muestra de 24 sujetos normooyentes (48 oídos) de los que 14 eran hombres y 10 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 38 años ( $X_{Med} = 22,45$ ;  $\delta = 16,41$ ).

Al inicio del estudio, se obtuvo de cada participante un consentimiento informado, que permitió informar al participante sobre las características de la prueba.

### 3.2.- DISEÑO EXPERIMENTAL

**1.-Audiometría.** A los sujetos se les realizó una audiometría tonal liminar para determinar los niveles de audición y eliminar del estudio a aquellos sujetos con alguna deficiencia auditiva. Para ello se utilizó un audiómetro AMPLAID modelo 161/EC, en una cabina anecoica clínica EYMASA modelo CI-40, con un nivel de ruido acústico global de 54 dB SPL. Tras la realización de la audiometría, a cada participante se le realizó un registro de EEG de una duración estimada de 40 minutos, de acuerdo con el diseño experimental y la secuencia de estímulos que se detalla a continuación.

**2.-Estimulación acústica.** Tal y como se ha indicado previamente, el estudio contempla el análisis del comportamiento de cinco variables independientes (tipos de estímulo), cada una de las cuales asume cuatro valores experimentales diferentes (Diferencia interaural). Se considera que un diseño factorial completo permite la realización de esos análisis y para ello, se ha definido un diseño experimental multifactorial, que se ilustra en la Tabla 2 y que responde a un esquema 4x5.

		DIFERENCIAS INTERAURALES DEL ESPECTRO DE FRECUENCIA DE LA SEÑAL SONORA (Hz) (CANAL IZQUIERDO/CANAL DERECHO)				
			a	b	c	d
CONDICIONES EXPERIMENTALES	CT	ESTIMULO COMPLEJO CINCO TONOS	4,5 Hz	9 Hz	18 Hz	30 Hz
	CM	ESTIMULO COMPLEJO MÚSICA	4,5 Hz	9 Hz	18 Hz	30 Hz
	CV	ESTIMULO COMPLEJO VOZ	4,5 Hz	9 Hz	18 Hz	30 Hz
	CV+M	ESTIMULO COMPLEJO VOZ+MÚSICA	4,5 Hz	9 Hz	18 Hz	30 Hz
	ER	ESTADO REPOSO	4,5 Hz	9 Hz	18 Hz	30 Hz

Tabla 2.- Ilustración del Diseño Multifactorial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la estimulación acústica se utilizó un auricular estéreo cerrado (Pioneer SE-M290), que presenta una respuesta en frecuencia que va desde 5 a 25.000 Hz.

Para asegurar que las características de auricular correspondían a las de su ficha técnica se obtuvo su curva de respuesta utilizando un oído artificial (Brüel & Kjøper modelo 4153) con amplificador (Brüel & Kjøper modelo 2606). Las prestaciones del auricular SE-M290 se muestran en la Tabla 3.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>			
<b>TIPO</b>		<b>AURICULAR ESTEREO CERRADO</b>	
<b>RESPUESTA DE FRECUENCIA</b>		<b>5-25 kHz</b>	
<b>POTENCIA DE ENTRADA</b>		<b>1.200 W</b>	
<b>SENSIBILIDAD</b>		<b>102 dB</b>	
<b>CURVA DE RESPUESTA</b>		<b>FRECUENCIA (kHz)</b>	<b>POTENCIA (dB)</b>
		<b>0.250</b>	<b>-11,7</b>
		<b>0,500</b>	<b>108</b>
		<b>1</b>	<b>109</b>
		<b>2</b>	<b>102</b>
		<b>4</b>	<b>103</b>
		<b>10</b>	<b>76</b>
		<b>20</b>	<b>71</b>

**Tabla 3.- Características Técnicas del Auricular SE-M290.**

a).- La condición experimental estímulo complejo de cinco tonos (CT): corresponde a la aplicación de un estímulo complejo de mezcla de cinco tonos (250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz) y tiene cuatro variantes que corresponden a los valores de la diferencia interaural del espectro de frecuencias de la señal del estímulo, presente en los canales izquierdo y derecho: a=4,5 Hz; b=9 Hz; c=18 Hz; y d=30 Hz.

En la Fig. 16 se muestra la pantalla obtenida, del análisis del espectro de frecuencia de la señal del estímulo complejo de cinco tonos (250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz). En la representación, para señalar la diferenciación, se han elegido dos frecuencias (250 y 4.000 Hz). En la parte central de la Fig. (b) se representa en trazo rojo la frecuencia presente en el instante *i* en el canal derecho (250 Hz) y en trazo azul la frecuencia presente en ese mismo instante *i* en el canal izquierdo (280 Hz). De idéntica manera se representan las diferencias existentes para las frecuencias hasta 4.000 Hz. Se ha elegido la diferencia interaural de 30 Hz ya que ésta, en la gráfica, se evidencia mejor que las otras las diferencias (4,5, 9 y 18 Hz). Un detalle ampliado puede verse en la Fig. 17.

## MATERIAL Y MÉTODOS

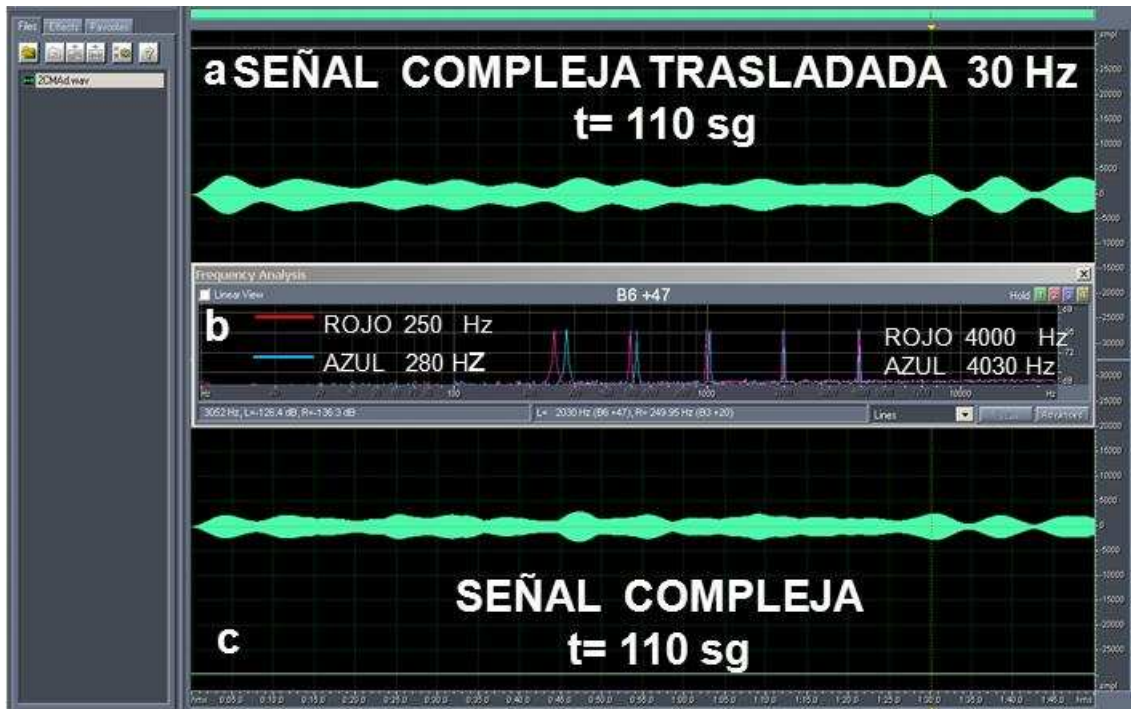


Fig. 16.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal compleja original; canal derecho.

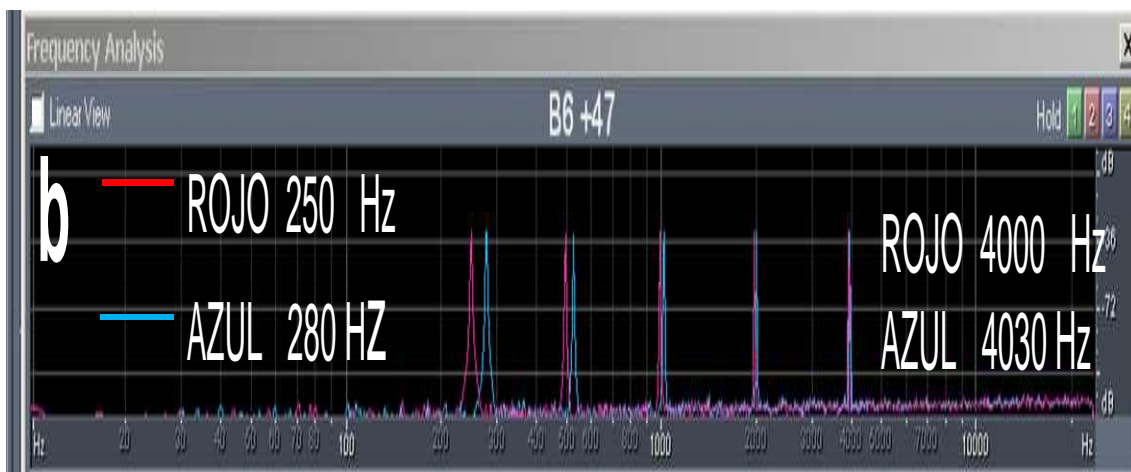


Fig. 17.- Detalle del Espectro de Frecuencia de la Señal Binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el mismo instante i.

La diferencia interaural se entiende como la diferencia que existe, en cualquier instante de la estimulación, entre el espectro de frecuencia del canal derecho y el espectro de frecuencia del canal izquierdo, en la señal del estímulo.

b).- **La condición experimental estímulo complejo de música (CM):** corresponde a la aplicación de un estímulo complejo de música, tiene cuatro variantes que corresponden a los valores de la diferencia interaural del espectro de frecuencias de la señal del estímulo, presente en los canales izquierdo y derecho: a=4,5 Hz; b=9 Hz; c=18 Hz; y d=30 Hz.

c).- **La condición experimental estímulo complejo de voz (CV):** corresponde a la aplicación de un estímulo complejo de voz, tiene cuatro variantes que corresponden a los valores de la diferencia interaural del espectro de frecuencias de la señal del estímulo, presente en los canales izquierdo y derecho: a=4,5 Hz; b=9 Hz; c=18 Hz; y d=30 Hz.

d).- **La condición experimental estímulo complejo de voz+música (CV+M):** corresponde a la aplicación de un estímulo complejo de voz y música, tiene cuatro variantes que corresponden a los valores de la diferencia interaural del espectro de frecuencias de la señal del estímulo, presente en los canales izquierdo y derecho: a=4,5 Hz; b=9 Hz; c=18 Hz; y d=30 Hz.

e).- **La condición experimental estado de reposo (ER):** corresponde a la determinación de la línea base de cada sujeto. El valor de cada una de las variantes se establece midiendo la frecuencia media del espectro en los tramos: banda theta ( $\Theta$ ); a= 3,5-7,5 Hz; banda alfa ( $\alpha$ ); b= 7,5-12,5 Hz; banda beta 1 ( $\beta_1$ ) c= 12,5-19,5 Hz; y banda beta 2 ( $\beta_2$ ) c= 19,5-40,5).

### 3.2.1.- *Secuencias de Estímulos*

En la Tabla 4 se muestran las secuencias de estimulación. En primer lugar se registró el EEG de la línea base (estado de reposo), en segundo lugar se registró el EEG correspondiente a la aplicación de la condición *CT*, en tercer lugar el correspondiente a la condición *CM*, en cuarto lugar el correspondiente a la condición *CV* y en último lugar el correspondiente a la condición *CV+M*. En la presentación de las diferencias interaurales, en la totalidad de los sujetos, se aplicó el contrabalanceo.

CONDICIONES EXPERIMENTALES	DIFERENCIAS INTERAURALES				
	ESTIMULO	SUJETO 1	SUJETO 2	SUJETO 3	SUJETO 4
	CT	a, b, c, d	d, a c, b	b, a, d, c	c, a, d, b
	CM	a, b, c, d	d, a c, b	b, a, d, c	c, a, d, b
	CV	a, b, c, d	d, a c, b	b, a, d, c	c, a, d, b
	CV+M	a, b, c, d	d, a c, b	b, a, d, c	c, a, d, b
		SUJETO 5	SUJETO 6	SUJETO 7	SUJETO 8
	CT	b, d, c, a	a, c, b, d	b, a d, c	a, b, c, d
	CM	b, d, c, a	a, c, b, d	b, a d, c	a, b, c, d
	CV	b, d, c, a	a, c, b, d	b, a d, c	a, b, c, d
	CV+M	b, d, c, a	a, c, b, d	b, a d, c	a, b, c, d
		SUJETO 9	SUJETO 10	SUJETO 11	SUJETO 12
	CT	d, c, a, c	e, a, d, b	b, a, c, d	a, b, c, d
	CM	d, c, a, c	e, a, d, b	b, a, c, d	a, b, c, d
	CV	d, c, a, c	e, a, d, b	b, a, c, d	a, b, c, d
	CV+M	d, c, a, c	e, a, d, b	b, a, c, d	a, b, c, d
		SUJETO 13	SUJETO 14	SUJETO 15	SUJETO 16
	CT	a, b, c, d	a, b, c, d	d, b, c, a	d, a, c, b
	CM	a, b, c, d	a, b, c, d	d, b, c, a	d, a, c, b
	CV	a, b, c, d	a, b, c, d	d, b, c, a	d, a, c, b
	CV+M	a, b, c, d	a, b, c, d	d, b, c, a	d, a, c, b
		SUJETO 17	SUJETO 18	SUJETO 19	SUJETO 20
	CT	c, a, d, b	a, c, d, b	d, b, c, a	d, c, b a
	CM	c, a, d, b	a, c, d, b	d, b, c, a	d, c, b a
CV	c, a, d, b	a, c, d, b	d, b, c, a	d, c, b a	
CV+M	c, a, d, b	a, c, d, b	d, b, c, a	d, c, b a	
	SUJETO 21	SUJETO 22	SUJETO 23	SUJETO 24	
CT	a, c, d, b	a, c, d, b	b, c, d, a	a, d, b, c	
CM	a, c, d, b	a, c, d, b	b, c, d, a	a, d, b, c	
CV	a, c, d, b	a, c, d, b	b, c, d, a	a, d, b, c	
CV+M	a, c, d, b	a, c, d, b	b, c, d, a	a, d, b, c	
a	Diferencia interaural de 4,5 Hz				
b	Diferencia interaural de 9 Hz				
c	Diferencia interaural de 18 Hz				
d	Diferencia interaural de 30 Hz				

Tabla 4.- Ilustración de la Secuencia de Estimulación.

### 3.3.- METODOLOGÍA

Se ha utilizado el registro de los PEAA, para poder observar los cambios de la actividad cerebral producidos por la aplicación de los diferentes estímulos.

Para ello se ha utilizado el sistema Neuronic Medicid, para el registro y análisis de los datos de EEG. Este sistema proporciona equipamiento (gorra de electrodos, amplificadores y conversores) y módulos de software que facilitan la adquisición y análisis de los datos de EEG.

El módulo Neuronic EEG Cuantitativo Tomográfico, proporciona un sistema diseñado para realizar el análisis cuantitativo de las características de la actividad cerebral. Los modelos empleados en él, se basan en el análisis espectral del EEG utilizando la Transformada Rápida de Fourier (en inglés Fast Fourier Transform FFT), y como resultado ofrece una serie de parámetros numéricos. Estos resultados se almacenan en diferentes modelos que pueden ser estudiados visualmente también con este módulo:

a).- El modelo Parámetros espectrales de Banda Ancha (BBSP) aproxima el espectro como una constante sobre ciertas bandas de frecuencia. Incluye las medidas: Poder Absoluto, Poder Relativo y Frecuencia Media.

b).- El módulo Neuronic Localizador de Fuentes es una aplicación para el cálculo de la Tomografía Electromagnética Cerebral, la cual constituye una modalidad de neuroimagen funcional con una alta resolución temporal, que hace posible localizar las fuentes de la actividad neural fisiológica o patológica y constituye una vía para el estudio del procesamiento de la información en el cerebro tanto en condiciones normales como patológicas.

### 3.4.- ADQUISICIÓN DE DATOS

Para la toma y adquisición de los datos de estableció el esquema que se muestra en la Fig. 18.

Los sujetos fueron instruidos para mantenerse tranquilos y relajados. El electroencefalograma (EEG) fue registrado con 32 canales por el equipo Neuronic Medicid, utilizando un casco para electroencefalografía (electrocap estándar de 10/ 20.) Se utilizaron 32 canales (Fz, pFz, Cz, pCZ, Pz, Oz, Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, PF3, PF4,

## MATERIAL Y MÉTODOS

pC3, C4, PC4, T1, T2, T3, T4, T3A, T4A, T5, T6, P3, P4, O1 y O2). La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5 k $\Omega$ . El electrooculograma (EOG) fue grabado con dos pares de electrodos localizados en dirección horizontal (derecho) y vertical (izquierdo) para registrar el movimiento ocular. Se registraron los datos utilizando un electrodo de referencia localizado en el mastoides (derecho). La velocidad del muestreo fue de 1.000 Hz. Las bandas de frecuencia de amplificador se establecieron entre 0.05–100 Hz

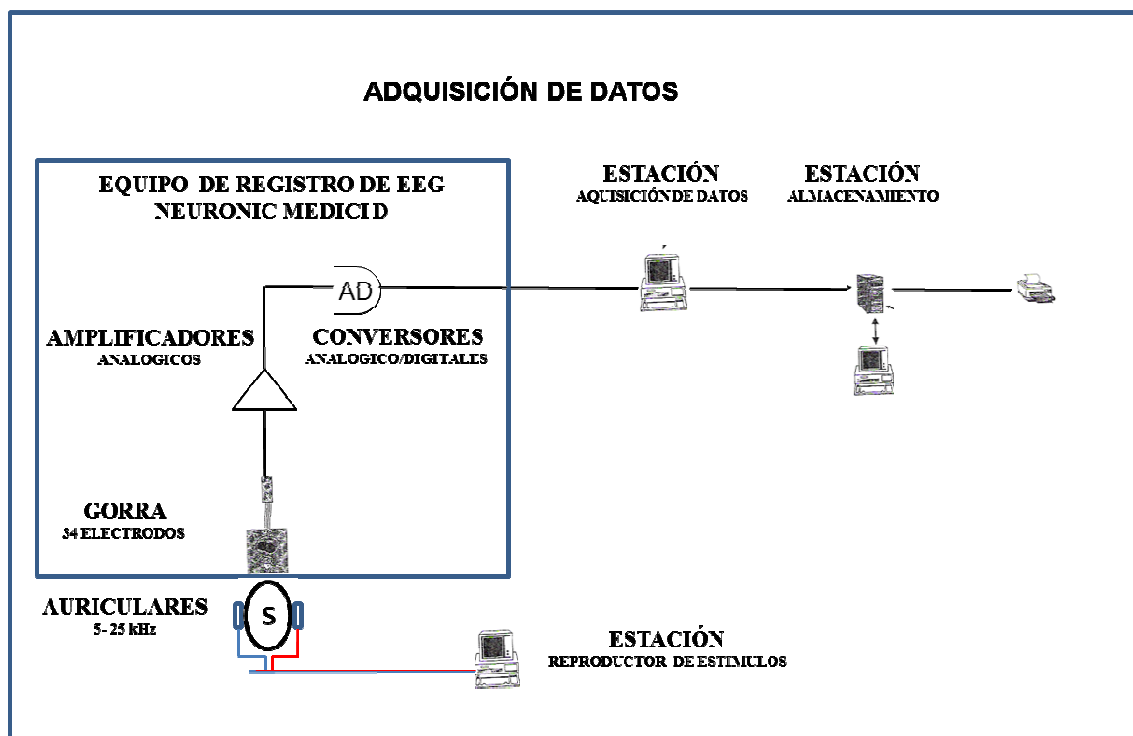


Fig. 18.- Esquema para la Adquisición de Datos.

La actividad bioeléctrica fue digitalizada con un conversor análogo-digital de 16 bits, amplificada con una ganancia de 12.000 y filtrada analógicamente entre 10 y 300 Hz. A cada sujeto, para cada condición experimental, se le realizó un total de 5 registros con una duración total de 110 s, que corresponden a la línea base, y a las cuatro modalidades de cada uno de los estímulos complejos aplicados.

3.5.- ANÁLISIS DE LOS DATOS

En la Fig. 19 se muestra el esquema de los procesos de análisis de los datos registrados.

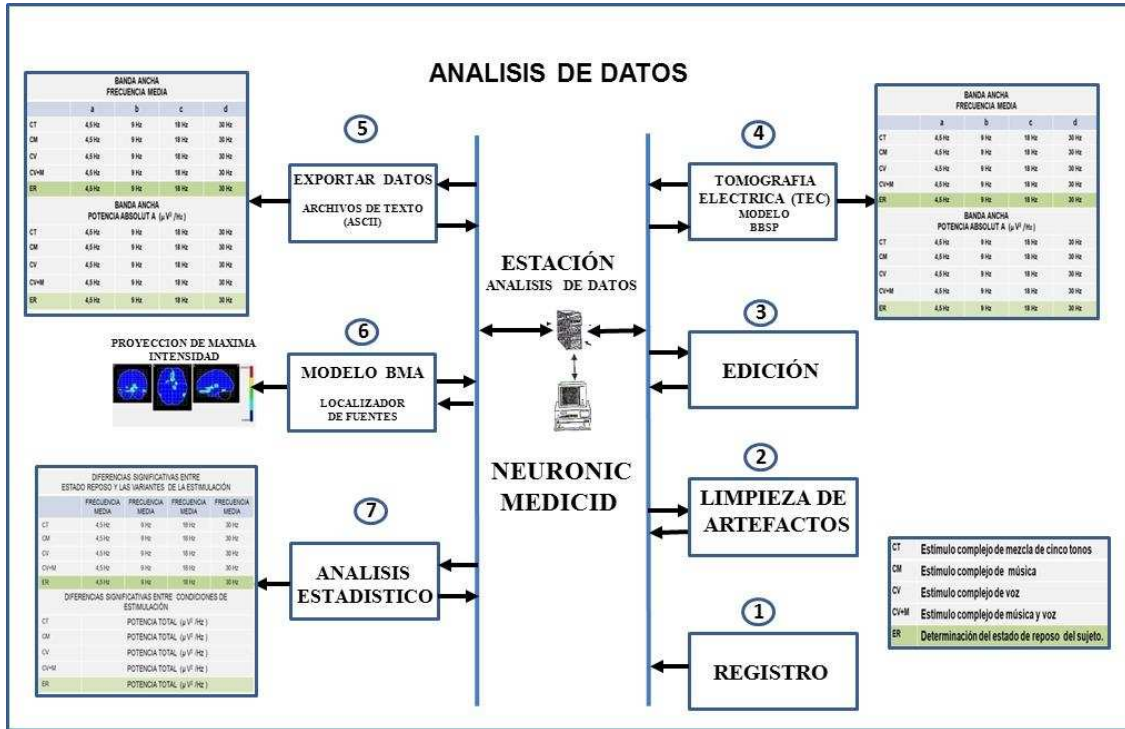


Fig. 19.- Esquema para el Análisis de Datos.

La edición del EEG para eliminar artefactos se realizó utilizando el módulo editor del sistema NeuroNc Medicid. Para realizar el análisis cuantitativo de las características de la actividad cerebral, se utilizó el modelo Broad Band Spectral Parameters (BBSP) de NeuroNc Medicid. Se realizaron las medidas espectrales de la frecuencia media en los anchos de banda correspondientes a theta  $\Theta$  (3.5-7.5Hz); alpha ( $\alpha$ ); (7.6-12.5Hz); beta  $\beta_1$  (12.6-19.5) y beta  $\beta_2$  (19.6-49.5), en los registros de todos los sujetos, de cada una de las condiciones (ER, CT, CM, CV, y CV+M). Las frecuencias medias obtenidas representan el valor medio de la frecuencia en los intervalos que incluyen el valor de la diferencia interaural (4.5, 9, 18 y 30 Hz) tanto en ER como en las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M), y dan una idea de cuales componentes de frecuencia son los de mayor energía dentro del intervalo del espectro analizado, para cada una de los 30 canales (sensores) del montaje.

Esta parametrización de la información contenida en el EEG se guarda en archivos que posteriormente serán tratados por el módulo NeuroNc Localizador de Fuentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El Neuronic Localizador de Fuentes es una aplicación para el cálculo de la tomografía eléctrica/Magnética cerebral (TEC/TMC) y constituye un modelo de neuroimagen funcional con alta resolución temporal, haciendo posible localizar las fuentes de la actividad neuronal fisiológica.

Mediante la TEC/TMC es posible la localización espacial en el cerebro de los generadores de diferentes procesos fisiológicos. Esta solución tomográfica es representada por medio de imágenes que pueden ser visualizadas en el sistema de Neuronic Visualizador Tomográfico y Neuronic Visualizador 3D.

La TEC /TMC está basada en la medición de los campos eléctricos y magnéticos generados en el cerebro. La TEC/MEG integra la información funcional aportada por el EEG/MEG, combinada con la información anatómica de la resonancia magnética (RM) o Tomografía Axial Computarizada (TAC), logrando la localización espacial en el cerebro de los generadores del EEG/MEG de diversos procesos fisiológicos, o sea, la distribución de las fuentes de corriente dentro del cerebro que genera el voltaje (campo magnético), medido sobre el conjunto de sensores distribuidos sobre el cuero cabelludo (cercano a él en caso de la MEG). Las fuentes de corriente se restringen a las zonas donde existe sustancia gris en la RM del individuo o a los estimados de probabilidad de existencia de sustancia gris derivados del Atlas RM Probabilístico del Instituto Neurológico de Montreal (PMA), Evans et. A., 1993, [276]; Collins et al., 1994 [277]; Mazziotta et al., 1995 [278]).

El problema de la localización de las fuentes generadoras del EEG/MEG es conocido como el PI del EEG/MEG. El PI hace referencia al problema que se plantea, cuando a partir de una distribución de voltaje conocida en la superficie de la cabeza, se quieren determinar las corrientes intracraneales que la pueden generar. Conocidas las posiciones de los electrodos con respecto al modelo de cabeza y conocidos los valores de los voltajes en esos puntos, se procede a resolver lo que se conoce como problema inverso (PI) del EEG. La solución así obtenida (TEC/MEG) permite resolver el PI, es decir, obtener la distribución de fuentes generadoras de corriente a partir del voltaje medido. Existen diferentes métodos para la solución del PI. Cada uno de estos métodos introduce un tipo de información adicional diferente y por tanto una solución única del PI diferente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la última década la evidencia experimental acerca de que el procesamiento de la información ocurre a través de la activación de redes neuronales formadas por grupos neuronales de diferentes zonas cerebrales, de ahí el surgimiento de los métodos de solución inversa distribuidos. Estos métodos han ido desde simple estimaciones en 2D a más sofisticadas en 3D; y diseñados para abordar la no unicidad de la solución y la inestabilidad numérica del PI a través de imponer restricciones anatómicas y físicas o matemáticas. Trujillo-Barreto et al., (2003) [279], propone un nuevo método para resolver el PI EEG/MEG dentro de esta teoría Bayesiana. El BMA aplica la teoría Bayesiana al problema de encontrar estimaciones a posteriori del ajuste de la densidad de corriente dentro del cerebro cuando numerosas restricciones anatómicas son asumidas para describir un dato dado.

El problema directo (PD), queda definido como la relación entre el voltaje medido sobre el cuero cabelludo y una distribución dada de la densidad de corriente dentro de la cabeza. Esta relación es formulada usando del voltaje medido sobre el cuero cabelludo; el campo guía eléctrico (ELF, electric lead field en inglés), el cual resume la geometría y las propiedades de conductividad del medio (cerebro, cráneo, piel) y establece un enlace entre el espacio de las fuentes y los sensores y la Densidad de Corriente Primaria (DCP). La DCP es un vector con tres componentes (X=Plano Coronal, Y=Plano Axial, Z=Plano Sagital).

Mediante la aplicación de complejas técnicas de cálculo, tomando como datos básicos de partida entre otros la actividad eléctrica/magnética registrada, las coordenadas de los puntos del cuero cabelludo donde se registró la misma así como la información anatómica aportada por la tomografía, es posible obtener una solución tomografía eléctrica al PI que describe la distribución de las corrientes corticales que generan la actividad eléctrica registrada.

En nuestro caso la actividad eléctrica/magnética registrada está representada para cada sensor por la frecuencia media en cada ancho de banda definido: theta  $\Theta$  (3.5-7.5Hz); alfa  $\alpha$  (7.6-12.5Hz); beta  $\beta_1$  (12.6-19.5) y beta  $\beta_2$  (19.6-49.5); para cada grupo (ER, CT, CM, CV, y CV+M) y por la Potencia absoluta para cada grupo (ER, CT, CM, CV, y CV+M).

Esta solución topográfica es representada por medio de imágenes que pueden ser examinadas por el sistema Neuronic Visualizador Tomográfico. Este sistema debe ser

## MATERIAL Y MÉTODOS

configurado con todos los elementos que se utilizaron para calcular la solución tomográfica incluyendo la malla usada para el cálculo y los archivos con segmentación de la imagen anatómica.

El método BMA requiere información acerca de los compartimentos anatómicos en que puede ser dividido el cerebro y contar con un fichero que la división por estructuras anatómicas de la imagen topográfica que vaya a usarse. En nuestro caso se ha utilizado una imagen estadística del cerebro promedio obtenido por el Instituto Neurológico de Montreal. Este fichero debe contener la lista de estructuras y para cada una de ellas la relación de puntos del enrejillado que pertenece a cada una de ellas.

Para la visualización de la tomografía se ha utilizado el modelo de Proyección de Máxima Intensidad que muestra para cada plano una proyección de todos los cortes del plano sobre un corte determinado. La proyección de todos los cortes implica que se visualiza en cada punto del corte solamente el valor de máxima intensidad de todos los cortes en ese plano.

En las Fig. (49 a 52) se muestra la Proyección de Máxima Intensidad correspondientes a cada ancho de banda ( $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ), para cada grupo (ER, CT, CM, CV, y CV+M).

La máxima intensidad se representa en color rojo, el color amarillo, el verde y el azul ciano representan diferentes grados de intensidad de forma decreciente. La intensidad más discreta no se describe y corresponde al resto de la corteza cerebral y se representa por el color azul.

### 3.6.- ESTÍMULOS

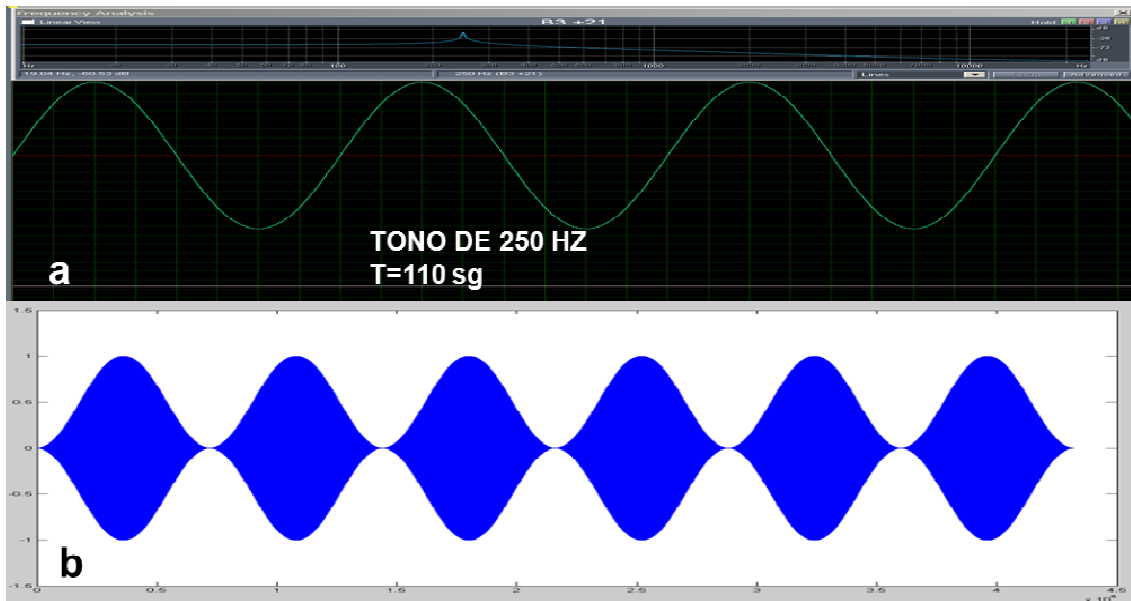
Se emplearon cuatro estímulos complejos: a) estímulo complejo compuesto por una mezcla de cinco tonos continuos (CT); b) estímulo complejo de una señal de música (CM); c) estímulo complejo de una señal de grabación de voz (voz); y d) estímulo complejo de una señal una señal de voz trasladada 12 Ghz + música (V+M).

**a).- Estímulo complejo de mezcla de tonos.** Para conformar este estímulo se utilizó la función de generación de tonos del software Cool Edit Pro 2.1 y se generaron tonos de 250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las señales correspondientes a estos tonos fueron moduladas en amplitud de frecuencia utilizando un algoritmo desarrollado como una aplicación del software MATLAB 7.11 (R2010b).

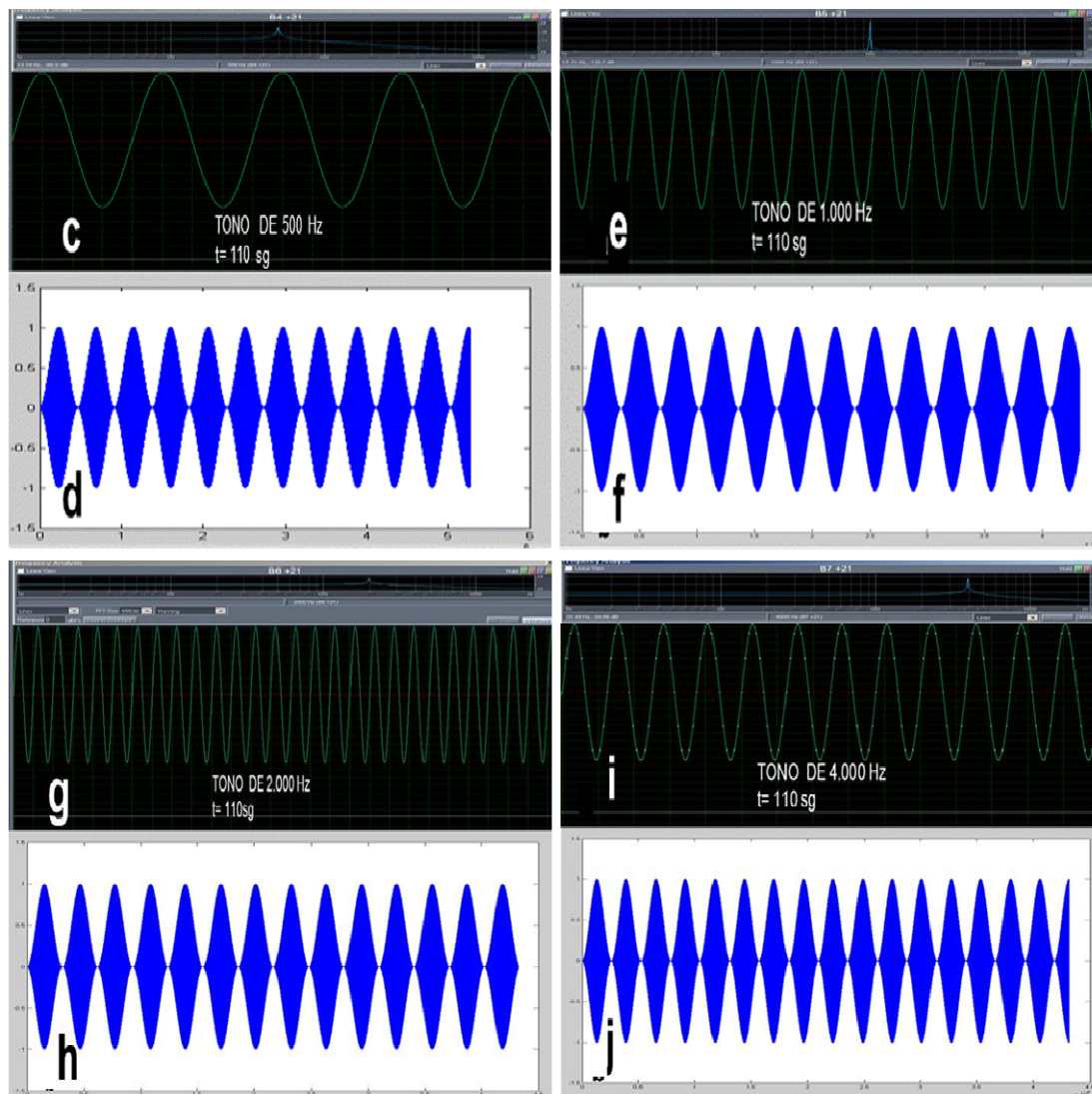
La señales de los tonos (250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz) fueron respectivamente moduladas en amplitud a 40, 77, 85, 93 y 110 Hz. En las Fig.s 20 y 21 muestran la representación graficas de las señales y de sus modulaciones.



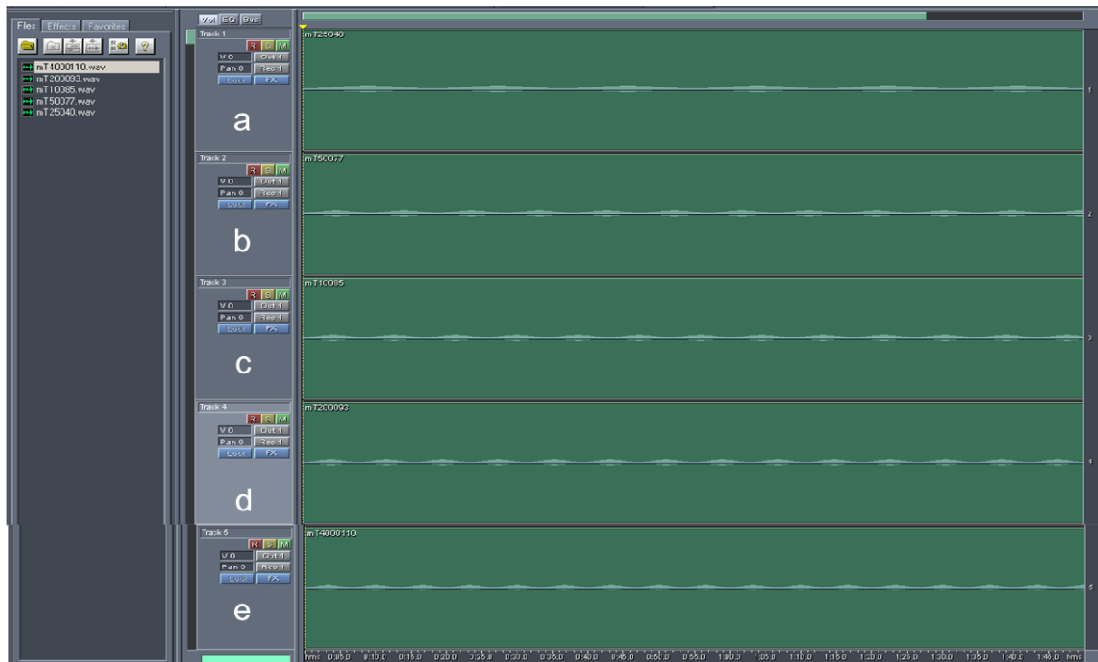
**Fig. 20.- Representación Gráfica: a) Tono de 250 Hz. b) Tono de 250 Hz modulado en amplitud a 40 Hz.**

Para la edición monaural de la señal del estímulo complejo de mezcla de tonos, se utilizó la función de edición multi-pistas del software Cool Edit Pro 2.1. (Fig.22), se mezclaron las cinco pistas y se obtuvo la señal que se representa gráficamente en la Fig.23.

## MATERIAL Y MÉTODOS



**Fig. 21.- Representación Gráfica: c) Tono de 500 Hz. d) Tono de 500 Hz modulado en amplitud a 77 Hz. e) Tono de 1000 Hz. f) Tono de 1000 Hz modulado en amplitud a 85 Hz. g) Tono de 2000 Hz. h) Tono de 2000 Hz modulado en amplitud a 93 Hz. i) Tono de 4000 Hz. j) Tono de 4000 Hz modulado en amplitud a 110 Hz.**



**Fig. 22.- Representación Gráfica:** a) Tono de 250 Hz modulado en amplitud a 40 Hz. b) Tono de 500 Hz modulado en amplitud a 77 Hz. c) Tono de 1.000 Hz modulado en amplitud a 85 Hz. d) Tono de 2.000 Hz modulado en amplitud a 93 Hz. e) Tono de 4.000 Hz modulado en amplitud a 110 Hz.



**Fig. 23.- Representación Gráfica de la Señal Compleja:** a) Espectro de frecuencias. b) Señal monaural compleja.

Para la edición binaural de la señal del estímulo complejo, se utilizó un algoritmo desarrollado como una aplicación del software MATLAB 7.11 (R2010b).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Utilizando diferentes parámetros de transformación, todas las frecuencias que componen la señal compleja original (250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz) fueron trasladadas: 4.5 Hz; 9 Hz; 18 Hz; y 30 Hz.

Utilizando el software Cool Edit Pro 2.1., se editaron las señales binaurales que se muestran en las Fig. 24-27.

La Fig. 24 (a y c) muestra una señal binaural, en la que, en cada instante, la diferencia, expresada en Hz, entre la señal presente en el canal derecho y la presente en el canal izquierdo se mantiene constante. Esta diferencia se puede constatar al observar el espectro de frecuencia de ambos canales (Fig. 24 b). Para un instante cualquiera (*i*) se muestra en rojo la frecuencia de la señal en el canal derecho (pe 250 Hz) y en azul se representa la frecuencia de la señal presente en el canal izquierdo (en este caso 254,5 Hz). La Fig. 25 muestra la señal binaural cuando la diferencia de la señal entre los dos canales es de 9 Hz. Las Fig. 26 y 27 representan la señal binaural para los casos en los que las diferencias son respectivamente de 18 y 30 Hz.



Fig. 24.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante *i*; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante *i*. c) Señal compleja original; canal derecho.

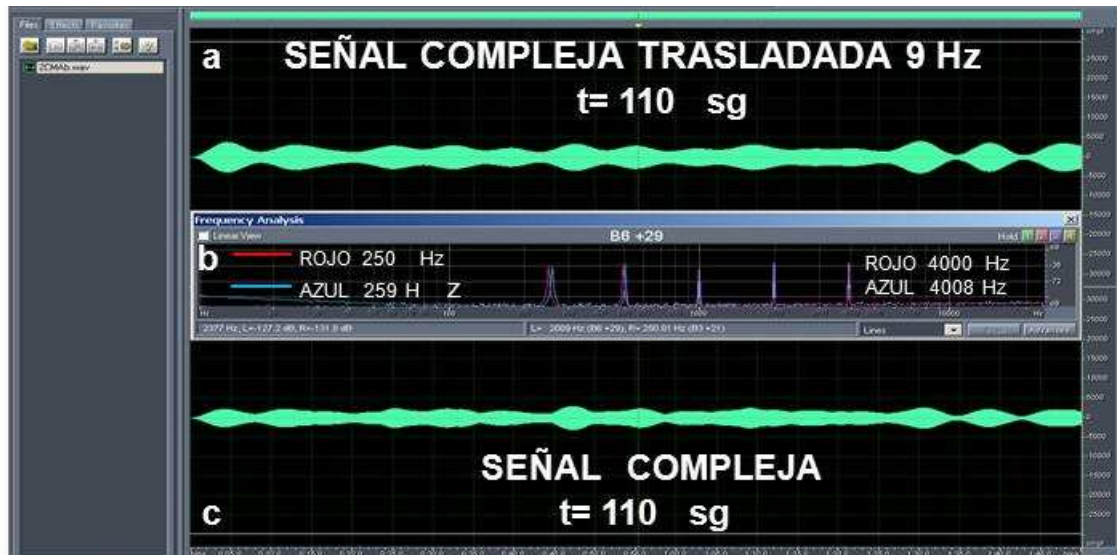


Fig. 25.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal compleja original; canal derecho.



Fig. 26.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal compleja original; canal derecho.

## MATERIAL Y MÉTODOS



**Fig. 27.-** Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal compleja original; canal derecho.

**b).- Estímulo complejo de voz.** Para conformar este estímulo se utilizó una grabación de un texto en eusquera. La señal monaural se realizó grabando la recitación, por una mujer, de una poesía en eusquera con siguiente texto: “Isildu zaigu eguna/larre ondoan asuna/zure gomuta saminagoa/bihotz nereko kutuna/Eperra garitzan kanta/ehizeko zakurra zaunka/teilatu gorriari dario/nigar eta odol tanta”; y cuya traducción es: “El día se ha silenciado/junto al prado se oye/el doloroso recuerdo/de mi amado/El ave canta en el pastizal/el perro de caza ladra/el tejado rojo derrama/ lágrimas y gotas de sangre”.

En la Fig. 28 se representa gráficamente la señal grabada con la recitación del texto.

Utilizando las funciones de edición del software Cool Edit Pro 2.1., se configuró la señal monaural que se muestra en la Fig. 29. Esta señal se consigue pegando, una a continuación de otra, diez veces, la señal grabada que se muestra en la Fig. 28.

Para la edición binaural de la señal del estímulo complejo, se utilizó un algoritmo desarrollado como una aplicación del software MATLAB 7.11 (R2010b). Utilizando diferentes parámetros de transformación, todas las frecuencias que componen la señal de voz (espectro total) fueron trasladadas: 4.5 Hz; 9 Hz; 18 Hz; y 30 Hz

Utilizando el software Cool Edit Pro 2.1., se editaron las señales binaurales que se muestran en las Fig.s 30 a 33.

La Fig. 30 (a y c) muestra una señal binaural, en la que, en cada instante, permanece constante la diferencia, expresada en Hz, entre la señal presente en el canal derecho y la presente en el canal izquierdo. Esta diferencia se puede constatar al observar el espectro de frecuencia (Fig. 30 b) de ambos canales. Para un instante cualquiera (i) se muestra en rojo la frecuencia de la señal en el canal derecho (pe 203,24 Hz) y en azul se representa la frecuencia de la señal presente en el canal izquierdo (en este caso 198,83 Hz).

La Fig. 31 muestra la señal binaural cuando la diferencia de la señal entre los dos canales es de 9 Hz. Las Fig. 32 y 33 representan la señal binaural para los casos en los que las diferencias son respectivamente de 18 y 30 Hz.



**Fig. 28.- Representación Gráfica de la Señal de Voz grabada: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal de voz grabada.**

## MATERIAL Y MÉTODOS

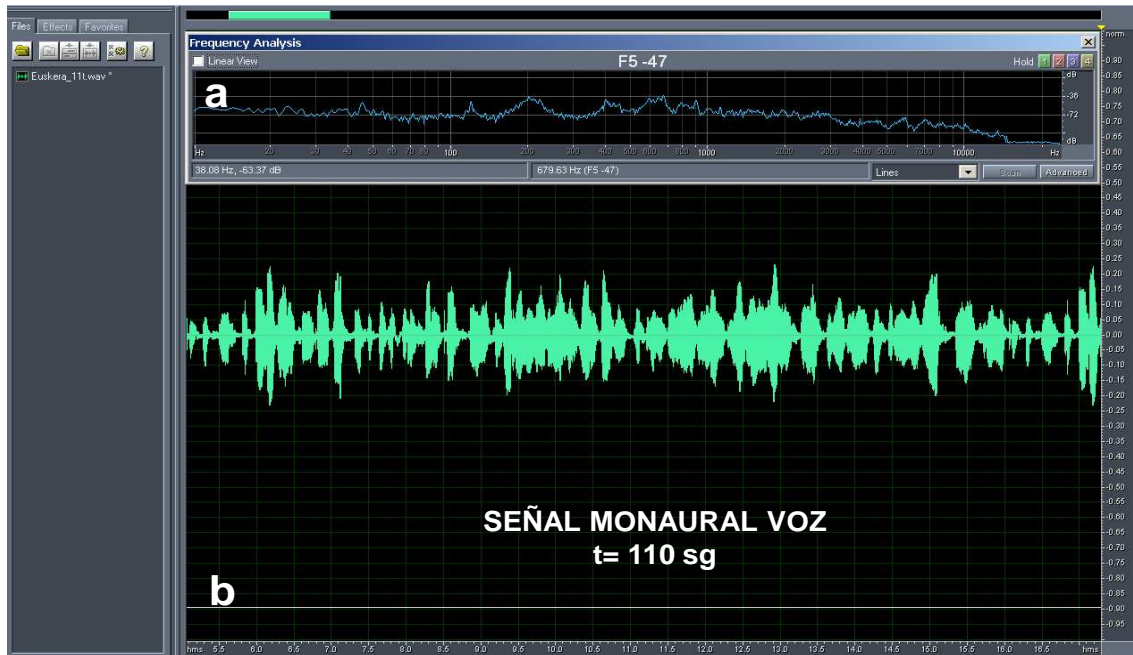




Fig. 31.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal de voz original; canal derecho.



Fig. 32.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal de voz original; canal derecho.

## MATERIAL Y MÉTODOS



Fig. 33.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal de voz original; canal derecho.

c).- **Estímulo complejo de música.** Para conformar este estímulo se utilizó una grabación obtenida utilizando las funciones de edición del software Cool Edit Pro 2.1. Se seleccionó un segmento (110 s) de la grabación “Sensibilidades Intelectuales”, contenida en el CD editado por Study of Bioinformación (TECNO CD, SA. Spain).

En la Fig. 34 se representa gráficamente la señal del segmento seleccionado.

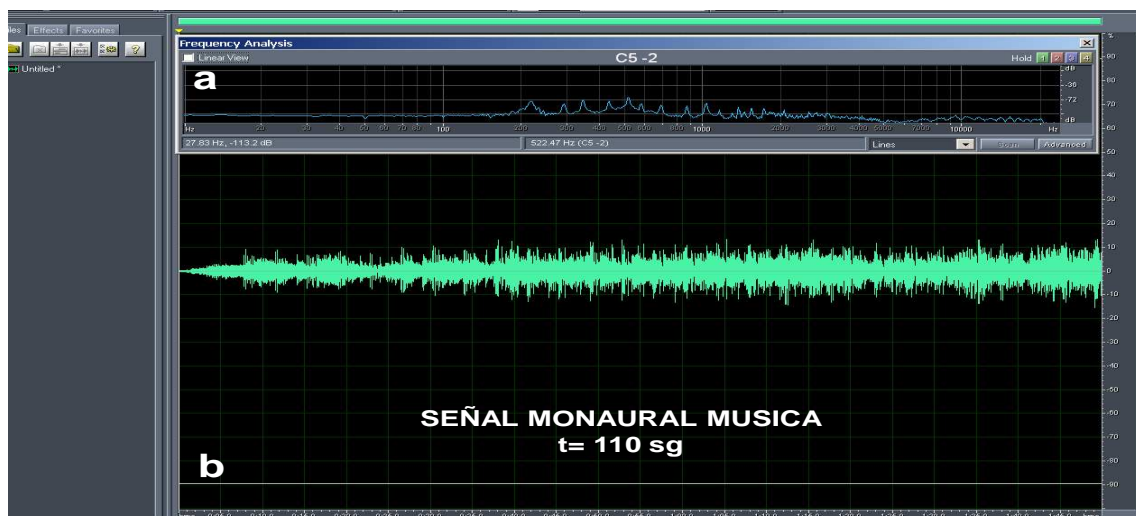


Fig. 34.- Representación Gráfica de la Señal Monaural de Música: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal monaural.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la edición binaural de la señal de música, se utilizó un algoritmo desarrollado como una aplicación del software MATLAB 7.11 (R2010b).

Utilizando diferentes parámetros de transformación, todas las frecuencias que componen la señal de música (espectro total) fueron trasladadas: 4.5 Hz; 9 Hz; 18 Hz; y 30 Hz.

Utilizando el software Cool Edit Pro 2.1., se editaron las señales binaurales que se muestran en las Fig.s 35 a 38.

La Fig. 35 (a y c) muestra una señal binaural, en la que, en cada instante, permanece constante la diferencia, expresada en Hz, entre la señal presente en el canal derecho y la presente en el canal izquierdo. Esta diferencia se puede constatar al observar el espectro de frecuencia (Fig. 35 b) de ambos canales. Para un instante cualquiera (i) se muestra en rojo la frecuencia de la señal en el canal derecho (pe 261,18 Hz) y en azul se representa la frecuencia de la señal presente en el canal izquierdo (en este caso 265, 68 Hz).

La Fig. 36 muestra la señal binaural cuando la diferencia de la señal entre los dos canales es de 9 Hz. Las Fig. 37 y 38 representan la señal binaural para los casos en los que las diferencias son respectivamente de 18 y 30 Hz.



**Fig. 35.- Representación Gráfica de la Señal de Música de diferencia Binaural con Canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música original; canal derecho.**

## MATERIAL Y MÉTODOS



Fig. 36.- Representación Gráfica de la Señal de Música de diferencia Binaural con Canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música original; canal derecho.



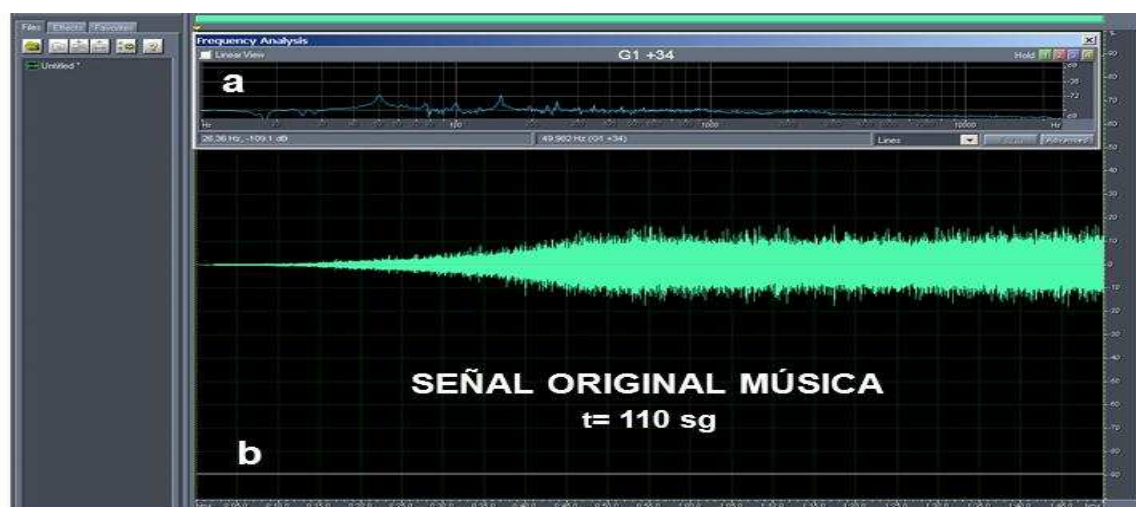
Fig. 37.- Representación Gráfica de la Señal de Música de diferencia Binaural con Canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música original; canal derecho.



Fig. 38.- Representación Gráfica de la Señal de Música de Diferencia Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música original; canal derecho.

d).-Estímulo complejo de voz y música. Para conformar este estímulo, se utilizó una señal obtenida mediante las funciones de edición del software Cool Edit Pro 2.1. Se seleccionó un segmento (110 s) de la grabación “Peak Performance”, contenida en el casete editado por MEGABRAIN COMMUNICATIONS, INC, EEUU.

En la Fig. 39 se representa gráficamente la señal del segmento seleccionado.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Fig. 39.- Representación Gráfica de la Señal original de Música: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal original.



Fig. 40.- Representación Gráfica de la Señal Original de Voz: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal original.

Utilizando las funciones de edición del software Cool Edit Pro 2.1., se configuró la señal original de voz que se muestra en la Fig. 41. Esta señal se consigue pegando, una a continuación de otra, treintaicinco veces la señal grabada que se muestra en la Fig. 40.

Para la edición la señal de voz trasladada, se utilizó un algoritmo desarrollado como una aplicación del software MATLAB 7.11 (R2010b).

Utilizando un parámetro de transformación de 12.000 Hz, la señal de voz original fue trasladada 12.000 Hz y se editó la señal que se muestra en la Fig. 42.



Fig. 41.- Representación Gráfica de la Señal Monaural Original de Voz: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal original.

Para la edición monaural de la señal del estímulo complejo de mezcla de voz y música, se utilizó la función de edición multi-pistas del software Cool Edit Pro 2.1. (Fig. 43), se mezclaron las dos pistas y se obtuvo la señal que se representa gráficamente en la Fig. 44.



Fig. 42.- Representación gráfica de la señal de voz trasladada: a) Espectro de frecuencia de la señal; la mayoría de las frecuencias están por encima de 10.000 Hz. b) Señal original de voz trasladada.

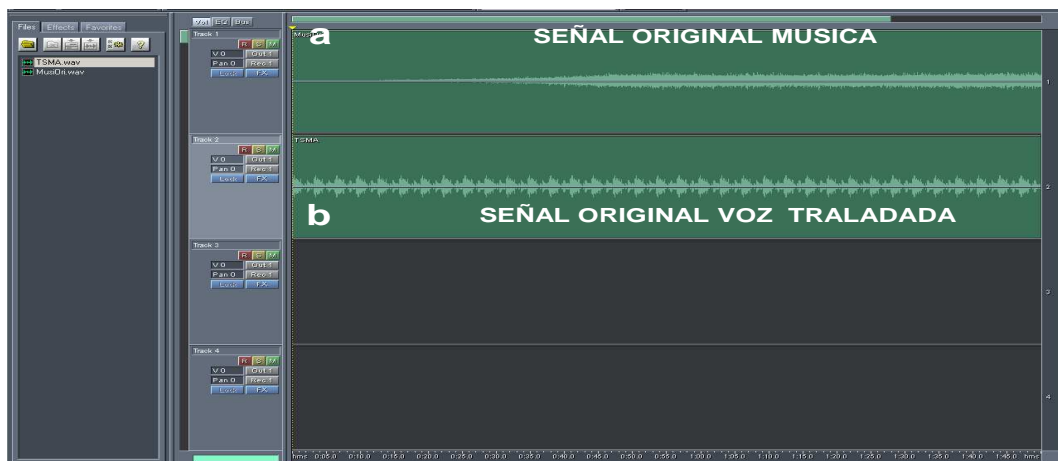


Fig. 43.- Representación gráfica de la edición de la señal monaural de voz y música. a) Señal original de música. b) Señal original de voz trasladada.

## MATERIAL Y MÉTODOS



**Fig. 44.- Representación gráfica de la señal monaural música y voz. a) Espectro de frecuencias. b) Señal monaural de voz y música.**

Para la edición binaural de la señal de voz y música, se utilizó un algoritmo desarrollado como una aplicación del software MATLAB 7.11 (R2010b).

Utilizando diferentes parámetros de transformación, todas las frecuencias que componen la señal de voz y música (espectro total) fueron trasladadas: 4.5 Hz; 9 Hz; 18 Hz; y 30 Hz.

Utilizando el software Cool Edit Pro 2.1., se editaron las señales binaurales que se muestran en las Fig.s 45 a 48.

La Fig. 45 (a y c) muestra una señal binaural, en la que, en cada instante, permanece constante la diferencia, expresada en Hz, entre la señal presente en el canal derecho y la presente en el canal izquierdo. Esta diferencia se puede constatar al observar el espectro de frecuencia (Fig. 45 b) de ambos canales. Para un instante cualquiera (i) se muestra en rojo la frecuencia de la señal en el canal derecho (pe 91,45 Hz) y en azul se representa la frecuencia de la señal presente en el canal izquierdo (en este caso 96,01 Hz).

La Fig. 46 muestra la señal binaural cuando la diferencia de la señal entre los dos canales es de 9 Hz. Las Fig.s 47 y 48 representan la señal binaural para los casos en los que las diferencias son respectivamente de 18 y 30 Hz.



Fig. 45.- Representación gráfica de la señal de voz+música binaural con canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.



Fig. 46.- Representación gráfica de la señal de música + voz binaural con canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.

## MATERIAL Y MÉTODOS



Fig. 47.- Representación gráfica de la señal de voz y música binaural con canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.



Fig. 48.- Representación gráfica de la señal de voz y música binaural con canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.





## **4.- RESULTADOS**



## RESULTADOS

### 4.1.- AUDIOMETRÍA TONAL LIMINAR

Todos los sujetos presentaron umbrales auditivos inferiores a 30 dB HL para las frecuencias comprendidas en el rango de 125 a 8.000 Hz. En la Tabla 5 se muestran los valores obtenidos (dBHL) para cada sujeto en cada una de las frecuencias.

RESPUESTAS (dBHL)													
SUJETO	FRECUENCIAS (HZ)												
	125	250	500	1.000	2.000	4.000		125	250	500	1.000	2.000	4.000
	OIDO DERECHO							OIDO IZQUIERDO					
1	10	10	5	10	10	10		10	10	10	10	10	10
2	5	5	-5	5	-5	-5		10	5	5	5	-5	-5
3	5	5	5	20	5	5		25	15	5	15	5	5
4	5	5	5	5	0	-5		5	0	5	5	0	5
5	5	0	5	5	0	5		5	5	0	5	5	0
6	10	10	10	10	10	5		10	15	10	5	5	0
7	0	-5	5	5	0	0		15	15	10	10	5	10
8	15	20	5	5	5	5		15	20	20	5	10	5
9	5	0	0	5	5	10		5	-5	5	10	10	10
10	5	0	5	10	20	10		10	5	0	5	10	10
11	10	10	5	5	5	10		15	20	15	15	10	10
12	10	10	5	5	5	0		10	15	20	15	10	5
13	0	5	0	0	10	5		10	5	0	5	10	20
14	0	-5	0	0	5	5		5	-5	0	5	5	0
15	10	5	5	5	5	5		0	5	5	5	0	5
16	15	15	10	5	5	10		15	20	10	10	5	15
17	20	20	20	15	0	5		15	25	20	10	5	5
18	5	5	5	5	0	0		10	10	10	0	-5	0
19	15	10	5	5	5	5		25	10	10	15	5	5
20	15	10	5	-5	5	5		10	-5	5	-5	-5	-5
21	10	5	5	5	5	10		10	5	0	5	10	0
22	5	5	10	0	0	5		10	10	5	5	5	5
23	0	0	5	0	15	0		5	5	5	5	5	0
24	5	10	0	5	0	5		5	5	-5	0	5	-5

Tabla 5.- Resultados de las Audiometrías.

## RESULTADOS

### 4.2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS EN ESTADO DE REPOSO Y CADA UNA DE LAS MODALIDADES DE ESTIMULACIÓN (CT, CM, CV Y CV+M)

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la diferencia interaural de 4,5 Hz, entre el estado de reposo ER y cada una de las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M), se utilizaron los análisis de la  $T^2$  Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).

#### a).- Diferencias significativas Proyección de Máxima Intensidad (PMI): Actividad en la banda theta- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz).

En la Fig. 49, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad en la banda theta ( $\Theta$ ), en el estado de reposo y en cada una de las condiciones experimentales.

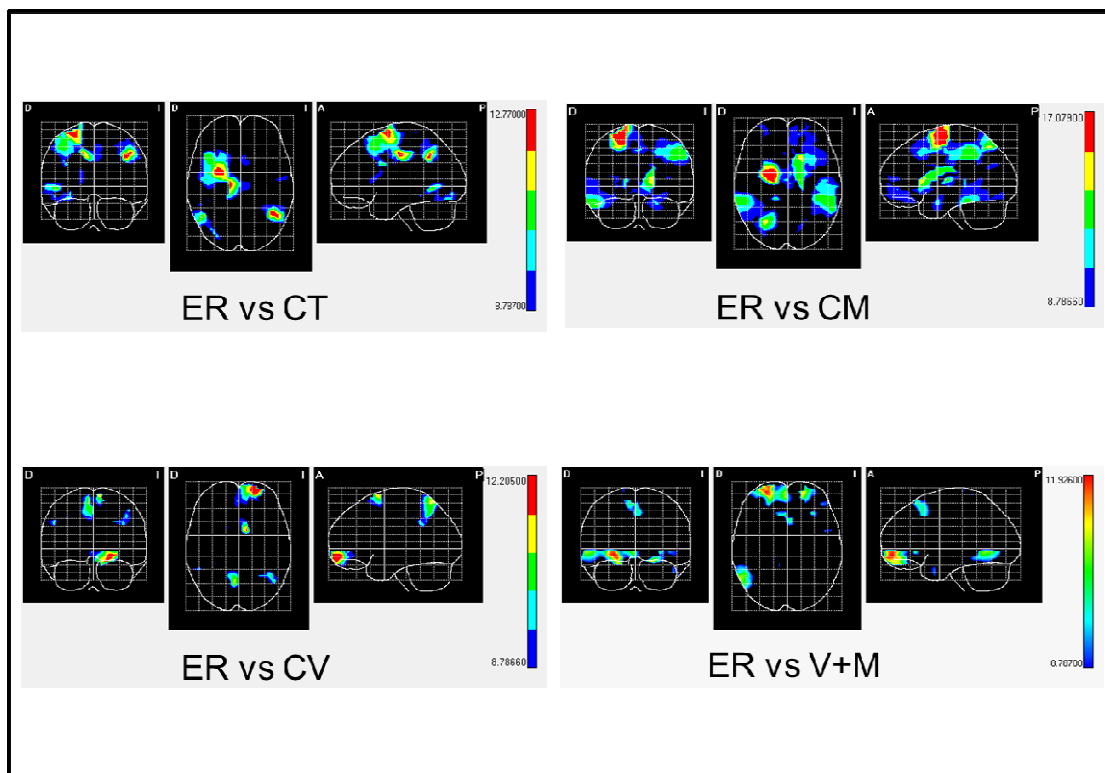


Fig. 49.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

## RESULTADOS

Para valores alfa de: 0.05 (Valor crítico = 8.78665), 0.01 (Valor crítico = 13.26775) y 0.001(Valor crítico = 20.11221). Los valores máximos entre: ER vs CT =12.7700, ER vs CM = 17.07900, ER vs CM = 12. 20500 y ER vs CV+M = 11.92600.

**a.1).-Las diferencias significativas entre ER y CT:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CT se proyecta en: Area de Brodmann 4 (AB 4) (Áreas Post-central izquierda y derecha); AB 40 (Lóbulo Parietal inferior izquierdo); AB 23 (Cíngulo medio izquierdo y derecho); AB 44 (Frontal inferior opercular derecho); AB 44 (Frontal inferior opercular derecho); AB 19 (Occipital inferior derecho y Fusiforme derecho); AB 37 (Temporal medio derecho); AB 20 (Temporal medio derecho) y Caudado derecho. (Tabla 6).

## RESULTADOS

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CT
Parietal inferior izquierdo	40	12.7700*	132	112	144	<b>0.5237</b>	0.1647
Post-central izquierda	4	9.4686*	144	108	96	0.3888	<b>0.4928</b>
Angular izquierdo	39	11.7458*	136	112	145	<b>0.6419</b>	0.3554
Parietal inferior izquierdo	39	11.8772*	139	116	148	<b>0.5915</b>	0.1766
Parietal inferior izquierdo	40	9.6790*	136	120	142	0.2229	<b>0.5432</b>
Post-central izquierda	4	9.3020*	140	105	100	0.2620	<b>0.3879</b>
Cíngulo medio izquierdo	23	9.3106*	93	108	108	0.0761	<b>0.4354</b>
Área motora suplementaria izquierda	32	9.2789*	93	120	74	<b>0.5233</b>	0.1696
Área motora suplementaria izquierda	6	9.3284*	96	122	75	<b>0.5579</b>	0.1267
Área Motora suplementaria izquierda	8	9.3315*	95	120	73	<b>0.4623</b>	0.1309
Cíngulo medio derecho	23	12.3118*	76	113	105	0.0414	<b>0.2324</b>
Caudado derecho	NA	9.1291*	72	90	79	0.0309	<b>0.1311</b>
Frontal superior derecho	6	12.3312*	57	140	89	<b>0.5409</b>	0.2574
Frontal medio derecho	8	10.6297*	52	129	72	<b>1.3613</b>	0.9067
Frontal medio derecho	6	10.5722*	53	128	75	<b>1.6713</b>	1.1203
Frontal medio derecho	9	10.69159**	48	127	72	<b>1.0452</b>	0.7241
Frontal inferior opercular derecho	44	10.4311*	55	100	84	0.0569	<b>0.2496</b>
Occipital inferior derecho	19	10.3430*	60	64	172	1.5577	<b>1.8150</b>
Fusiforme derecha	19	9.1253*	60	58	169	1.7366	<b>2.0201</b>
Temporal medio derecho	37	11.3495*	40	68	148	0.9912	<b>4.6382</b>
Pre-central derecho	4	10.3050*	47	134	100	0.5511	<b>1.4131</b>
Temporal medio derecho	20	10.8302*	40	70	148	3.4669	<b>4.1174</b>

Tabla 6.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CT= Condición Tonos. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

a.2).-Las diferencias significativas entre ER y CM: El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CM se proyecta en: AB 7 (Parietal superior derecho); AB (Parietal inferior izquierdo); AB 20 (Temporal inferior derecho); AB 27 (Hipocampo derecho); AB 8 (Frontal medio izquierdo); AB 37 (Temporal inferior derecho); AB 5 (Parietal superior derecho); AB 37 (Fusiforme derecho); AB 21 (Temporal medio derecho); AB 22 (Temporal medio derecho); AB 19 (Occipital

## RESULTADOS

inferior derecho, Fusiforme derecho); AB 5 (Parietal superior derecho); AB 23 (Cíngulo Medio derecho); AB 4 (Post-central izquierda); AB 3 (Post-central izquierda); AB 9 (Frontal medio izquierdo); AB 11 (Frontal medio orbital izquierdo); AB 48 (Hesch izquierda); AB 28 (Para hipocampo izquierdo); AB 23 (Occipital superior izquierdo); y Caudado anterior izquierdo, Caudado medio izquierdo, Tálamo izquierdo y derecho, Amígdala izquierdo y Caudado izquierdo. (Tabla 7).

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CM
Frontal superior derecho	6	17.0790**	72	144	88	0.6459	0.4813
Parietal superior derecho	7	14.2617**	60	124	154	0.2233	0.8387
Caudado anterior izquierdo	NA	14.2393**	104	80	69	0.0823	0.2006
Caudado medio izquierdo	NA	13.4048**	108	94	101	0.0274	0.0752
Parietal inferior izquierdo	40	13.3217*	148	120	132	0.4299	0.4586
Tálamo izquierdo	NA	13.0211*	104	79	100	5.1065	18.0689
Temporal inferior derecho	20	12.6364*	36	52	128	2.4818	8.7414
Hipocampo derecho	27	12.1805*	72	79	124	0.0111	0.0407
Frontal superior derecho	8	12.0617*	66	125	86	0.5213	0.3237
Temporal inferior derecho	37	11.4528*	36	47	138	2.1169	7.8768
Parietal superior derecho	5	11.1787*	70	133	149	0.4206	1.6653
Fusiforme derecho	37	10.6325*	44	44	134	0.3834	1.3727
Temporal medio derecho	21	10.0521*	32	64	126	3.4383	8.7072
Temporal medio derecho	22	9.2368*	34	74	133	2.1959	6.8454
Occipital inferior derecho	19	8.8573*	60	61	171	1.9799	5.7631
Fusiforme derecho	19	9.1108*	59	56	168	1.4732	4.0667
Frontal superior derecho	10	9.4211*	60	81	36	0.9631	0.3159
Parietal superior derecho	5	11.1787*	70	133	149	0.4206	1.6653
Área motora suplementaria derecha	6	10.7605*	80	145	91	1.5797	0.2045
Cíngulo medio derecho	23	10.6823*	88	119	100	0.1973	0.5530
Tálamo derecho	NA	8.9317*	88	80	105	0.0371	0.2062
Cíngulo medio derecho	25	10.6.822*	88	119	100	0.09174	0.5530
Olfatoria derecho	25	9.3681*	84	68	65	12.1443	0.0647
Post-central izquierda	4	9.7102*	143	120	106	0.735367	0.8199
Post-central izquierda	48	9.2743*	145	102	110	0.2675	0.1569
Post-central izquierda	3	10.9302*	139	110	111	0.012401	0.2272
Frontal medio izquierdo	9	10.3106*	131	124	71	0.3884	0.5581
Frontal medio izquierdo	8	10.6284*	112	116	70	0.1822	0.2685
Frontal medio orbital izquierdo	11	9.2350*	92	63	45	0.5600	0.8215
Área motora suplementaria izquierda	6	10.4759*	92	124	90	0.3534	0.3036
Hesch izquierda	48	9.7672*	128	84	115	0.0632	0.2029
Frontal medio orbital izquierda	10	10.1804*	100	68	40	0.4390	0.0533
Amígdala izquierdo	NA	10.5654*	108	54	91	0.2097	0.2339
Olfatoria izquierda	11	10.0507*	96	68	60	15.7778	0.0772
Cíngulo anterior izquierdo	11	9.6162*	96	67	61	11.5528	0.0888
Caudado izquierdo	NA	9.6633*	93	68	84	0.0081	0.0303
Para hipocampo izquierdo	28	10.5098*	109	51	88	0.1911	0.2060
Occipital superior izquierdo	23	9.0581*	108	98	158	0.0797	0.5129

Tabla 7.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CM= Condición Música. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

## RESULTADOS

**a.3).- Las diferencias significativas entre ER y CV:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CV se proyecta en: AB 11 (Frontal medio orbital derecho); AB 40 (Supramarginal derecha); AB 7 (Occipital superior derecho); y AB 48 (Angular derecho). (Tabla 8)

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CV
Frontal medio orbital izquierda	11	12.2050*	112	60	24	<b>0.1290</b>	0.1236
Frontal superior orbital izquierdo	11	11.9204*	108	59	29	<b>0.4101</b>	0.2437
Área motora suplementaria izquierda	6	11.5467*	100	144	83	<b>0.4354</b>	0.3602
Angular izquierda	39	10.3153*	132	116	145	<b>0.5300</b>	0.1700
Frontal medio orbital derecho	11	9.5176*	88	68	45	0.3891	<b>0.4638</b>
Frontal medio orbital derecho	10	9.2368*	88	66	41	<b>0.6137</b>	0.6093
Precuneus derecho	7	10.9644*	84	138	151	<b>0.2477</b>	0.2179
Precuneus derecho	5	10.1290*	84	141	145	<b>0.2749</b>	0.2425
Área motora suplementaria derecha	6	9.0851*	76	139	80	<b>1.2168</b>	0.3384
Supramarginal derecha	40	10.0604*	40	105	136	0.1479	<b>0.1876</b>
Occipital superior derecho	7	8.9631*	56	112	156	0.28896	<b>0.6385</b>
Angular derecho	48	10.0604*	40	105	135	0.1703	<b>0.2059</b>

**Tabla 8.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CV= Condición Voz. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

**a.4).-Las diferencias significativas entre ER y CV+M:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CV+M se proyecta en: AB 11(Frontal medial orbital derecho y Frontal medio orbital derecho); AB 37 (Temporal inferior derecho); AB 20 (Temporal superior derecho); AB 21 (Temporal inferior derecho); AB 10 (Frontal medio orbital derecho); y AB 47 (Frontal medio orbital derecho). (Tabla 9).

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CV+M
Frontal medial orbital derecho	11	11.92600*	64	64	32	0.4581	<b>0.5577</b>
Temporal inferior derecho	37	10.4572*	31	66	147	4.5826	<b>12.1583</b>
Temporal superior derecho	20	9.8326*	36	62	140	5.1124	<b>12.5011</b>
Temporal inferior derecho	21	10.2124*	36	68	143	4.2871	<b>11.5280</b>
Frontal medio orbital derecho	10	9.7317*	55	68	33	0.7144	<b>1.6061</b>
Frontal medio orbital derecho	11	11.7205*	64	68	33	0.3938	<b>0.3973</b>
Frontal medio orbital derecho	47	9.7897*	58	64	34	0.4435	<b>2.3960</b>
Frontal superior medial derecho	8	9.7391*	84	131	63	0.5445	0.3255
Frontal inferior orbital izquierdo	47	8.9472*	136	66	48	<b>1.7584</b>	0.6358
Temporal medio izquierdo	20	9.7805*	136	42	83	<b>0.8201</b>	0.1579
Frontal inferior triangular izquierda	48	9.1005*	124	92	60	<b>0.2454</b>	0.2058
Frontal inferior orbital izquierda	47	9.0005*	120	68	61	<b>0.2050</b>	0.0965
Frontal media orbital izquierda	11	10.74560*	112	56	35	<b>0.3418</b>	0.1289
Área motora suplementaria Izquierda	6	9.8907*	92	124	72	<b>0.6036</b>	0.0880

**Tabla 9.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz + música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CV+M = Condición Voz+Música. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

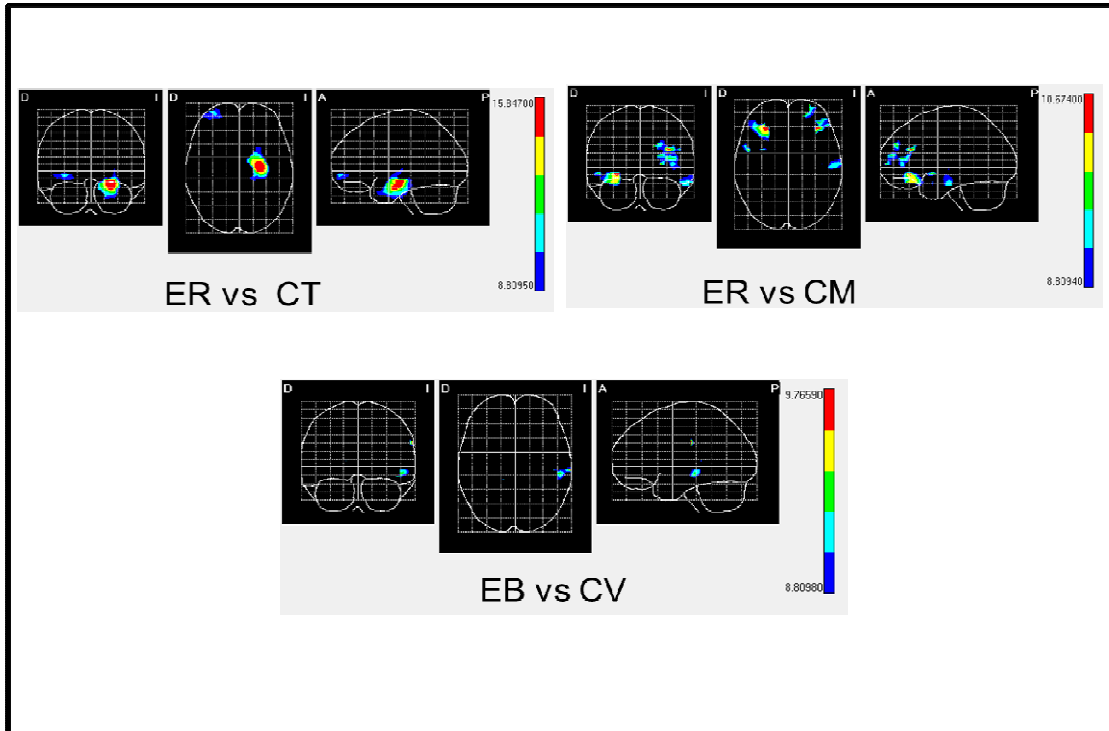
**b).- Diferencias significativas Proyección de Máxima Intensidad (PMI): Actividad en la banda alfa ( $\alpha$ ) (7,5-12,5 Hz).**

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la el valor de la diferencia interaural de 9 Hz, entre el estado de reposo ER y cada una de las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M) se utilizaron los análisis de la T2 Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).

En la Fig. 50, se presenta la Proyección de Máxima Intensidad (PMI) de las diferencias significativas de los generadores de la actividad alfa en el estado de reposo y en cada una de las condiciones experimentales.

## RESULTADOS

Para valores alfa de: 0.05 (Valor crítico = 8.80950), 0.01 (Valor crítico = 13.31420) y 0.001 (Valor crítico = 20.85700). Los valores máximos entre: ER vs CT = 15.84700, ER vs CM = 10.67400, ER vs CV = 9.76590.



**Fig. 50.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\alpha$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 9 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).**

## RESULTADOS

**b.1).- Las diferencias significativas entre ER y CT:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CT se proyecta en: AB 28 (Para hipocampo izquierdo); AB 30 (Para hipocampo izquierdo). (Tabla 10)

BANDA ALFA $-\alpha$ (7,5-12,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CT
Hipocampo izquierdo	20	15.8470**	116	52	100	16.0685	0.6780
Hipocampo izquierdo	36	15.1209**	116	48	98	8.7781	0.5383
Hipocampo izquierdo	35	15.3532**	112	54	101	15.4086	0.5842
Hipocampo izquierdo	34	14.4618*	115	53	96	6.5437	0.5167
Para hipocampo izquierdo	28	8.9333**	115	47	87	0.1029	0.2012
Para hipocampo izquierdo	30	9.3814**	115	51	116	0.1811	0.4372
Frontal medio orbital derecho	10	10.7888**	56	66	28	0.9306	0.3157
Frontal medio orbital derecho	11	9.6634**	57	65	31	1.6444	0.6279
Frontal medio orbital derecho	47	9.5695**	57	66	33	1.7587	0.6598

**Tabla 10.-** Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CT= Condición Tonos. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

## RESULTADOS

**b.2).- Las diferencias significativas entre ER y CM:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CM se proyecta en: AB 46 (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 20 (Temporal medio izquierdo); AB 48 (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 10 (Frontal medio Izquierdo); AB 46 (Frontal medio izquierdo); y AB 9 (Frontal medio izquierdo). (Tabla 11).

BANDA ALFA $-\alpha$ (7,5-12,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CM
Frontal inferior triangular izquierdo	46	10.6740*	124	96	56	0.3433	<b>0.4152</b>
Temporal medio izquierdo	20	9.4010*	147	48	105	1.5263	<b>2.3090</b>
Frontal inferior triangular izquierdo	48	10.3495*	124	96	58	0.3063	<b>0.3479</b>
Frontal inferior triangular izquierdo	45	9.6689*	130	96	57	<b>0.7558</b>	0.7377
Frontal medio Izquierdo	10	9.2444*	120	77	28	0.1123	<b>0.1453</b>
Frontal medio izquierdo	46	8.9107*	120	103	37	0.1123	<b>0.2514</b>
Frontal medio izquierdo	9	9.4607*	112	104	39	0.1808	<b>0.1838</b>
Temporal polo superior derecho	38	9.8238*	39	64	84	5.6459	24.6493
Frontal inferior orbital derecho	47	10.5061*	60	64	56	<b>0.4902</b>	0.2243
Frontal inferior orbital derecho	11	9.8360*	60	52	53	<b>0.5383</b>	0.2896
Ínsula derecha	48	9.0080*	64	52	71	<b>0.3593</b>	0.2177

**Tabla 11.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CM= Condición Música. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05$**

**b.3).- Las diferencias significativas entre ER y CV:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CV se proyecta en: AB 2 (Supra marginal izquierda). (Tabla 12).

BANDA ALFA $-\alpha$ (7,5-12,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CV
Supra marginal izquierda	2	9.76590*	156	100	112	0.3326	<b>1.6089</b>
Temporal medio izquierdo	21	9.2233*	143	65	116	<b>1.2508</b>	2.3612
Lingual derecho	30	8.7078*	76	64	118	<b>0.0195</b>	0.0192

**Tabla 12.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CV= Condición Voz. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

**c).- Diferencias significativas (PMI): Actividad en la banda beta 1 ( $\beta_1$ ) (12,5-19,5 Hz).**

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la diferencia interaural de 18 Hz, entre el estado de reposo ER y cada una de las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M) se utilizaron los análisis de la T2 Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).

En la Fig. 51, se presenta la (PMI) de las diferencias significativas de los generadores de la actividad  $\beta_1$  en el estado de reposo y en cada una de las condiciones experimentales.

Para valores alfa de: 0.05 (Valor crítico = 8.84950), 0.01 (Valor crítico = 13.4680) y 0.001(Valor crítico = 20.11221). Los valores máximos entre: ER vs CT =13.41900, ER vs CM = 12.045000, ER vs CM = 11. 20700 y ER vs CV+M = 13.76400.

## RESULTADOS

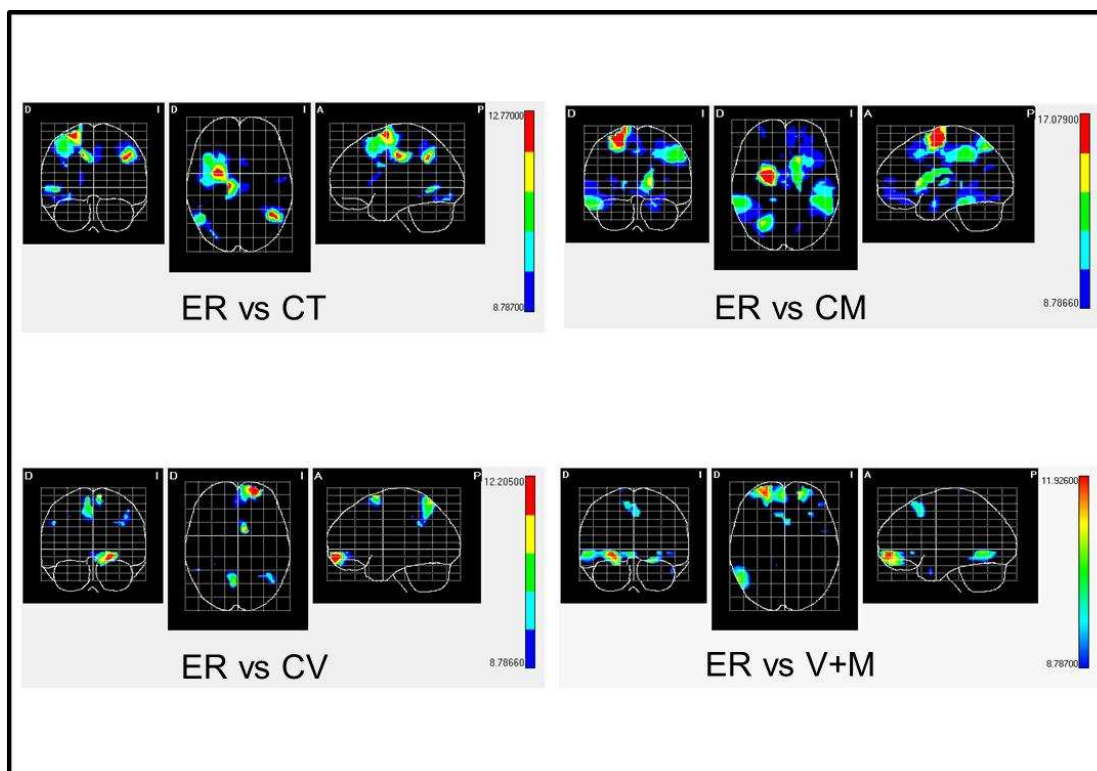


Fig. 51.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_1$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 18 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

c.1).- Las diferencias significativas entre ER y CT: El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CT se proyecta en: AB 6 (Área motora suplementaria Derecha). (Tabla 13)

BANDA BETA 1 $-\beta_1$ (12,5-19,5).		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CT
Área motora suplementaria Derecha	6	13.4190*	76	132	80	0.4166	0.6716

Tabla 13.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ .

c.2).- Las diferencias significativas entre ER y CM: No hay aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CM. (Tabla 14)

BANDA BETA 1 –β1 (12,5-19,5)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	X CM
Temporal superior izquierdo	22	13.4190*	156	76	112	11.6277	6.9397
Temporal inferior izquierdo	20	9.2976*	147	43	97	8.0552	1.3011
Temporal superior izquierdo	48	11.3527*	143	72	105	16.3120	8.3161
Temporal medio izquierdo	21	9.0055*	140	64	115	7.0458	3.7330
Cíngulo anterior Derecho	24	9.2201*	84	93	64	1.0144	0.5880
Cíngulo anterior derecho	32	9.6568*	80	92	64	0.2218	0.1215

Tabla 14.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda β1 entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

c.3).- - Las diferencias significativas entre ER y CV: El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CT se proyecta en: AB 32 (Frontal superior medial Izquierdo); AB 6 (Frontal medial izquierdo). (Tabla 15)

BANDA BETA 1 –β1 (12,5-19,5)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	C V
Frontal superior medial Izquierdo	32	11.2070*	92	112	72	0.1565	0.2985
Angular izquierdo	39	10.1397*	128	91	157	0.6514	0.2087
Occipital medio izquierdo	37	9.7861*	128	86	160	1.0626	0.2731
Hipocampo izquierdo	37	10.2182*	116	68	128	83.0273	0.1450
Frontal medial izquierdo	6	10.1811*	112	120	88	0.0623	0.0921
Temporal medio derecho	21	9.1209*	21	73	124	25.1659	7.3799
Temporal medio derecho	22	9.0915*	20	74	127	20.6052	5.6944

Tabla 15.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda β1 entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

## RESULTADOS

**c.4).- Las diferencias significativas entre ER y CV+M:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CT se proyecta en: AB 32 (Frontal superior medial Izquierdo); AB 6 (Frontal medial izquierdo). (Tabla 16)

BANDA BETA 1 $-\beta_1$ (12,5-19,5)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	C V+M
Temporal superior derecho	41	13.76400**	44	80	128	2.9447	1.4069
Temporal superior derecho	22	11.0811*	26	85	131	15.1842	4.4729
Temporal superior derecho	42	12.7171*	40	81	126	5.7590	2.3430
Temporal superior derecho	48	11.0970*	44	78	122	4.0808	11.4971
Post-central derecho	4	8.9400*	56	143	120	2.0800	0.8756
Parietal superior derecho	7	10.0488*	76	139	155	0.2780	0.8536
Parietal superior derecho	5	9.5033*	71	133	147	1.2206	1.8902
Pálido Derecho	NA	9.4232*	64	76	100	0.1229	0.0990
Precuneus Derecho	19	8.9931*	76	114	161	0.3620	0.3642
Frontal superior medial derecho	32	9.1803*	80	116	67	0.2679	0.4749
Parietal superior izquierdo	5	10.2577*	113	136	138	1.5809	1.2496
Frontal medio izquierdo	8	9.9443*	116	131	64	1.2457	1.3658
Parietal superior izquierdo	7	10.6020*	120	137	139	1.8411	1.2469
Parietal superior izquierdo	2	10.4500*	122	134	140	1.8761	1.0999
Frontal medio izquierdo	9	9.0765*	132	117	59	1.1210	0.9867

**Tabla 16.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz +música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .**

### **d).- Diferencias significativas (PMI): Actividad en la banda beta 2 ( $\beta_2$ ) (19,5-40,5).**

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la diferencia interaural de 30 Hz, entre el estado de reposo ER y cada una de las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M) se utilizaron los análisis de la T2 Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).

En la Fig. 52, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad en la banda  $\beta_2$ , en el estado de reposo y en cada una de las condiciones experimentales.

## RESULTADOS

Para valores alfa de: 0.05 (Valor crítico = 8.880950), 0.01 (Valor crítico = 13.46 801) y 0.001 (Valor crítico = 20.20.52888). Los valores máximos entre: ER vs CT =15.84700, ER vs CM = 10.67400, ER vs CV = 9.76590, ER vs CV = 13.31400.

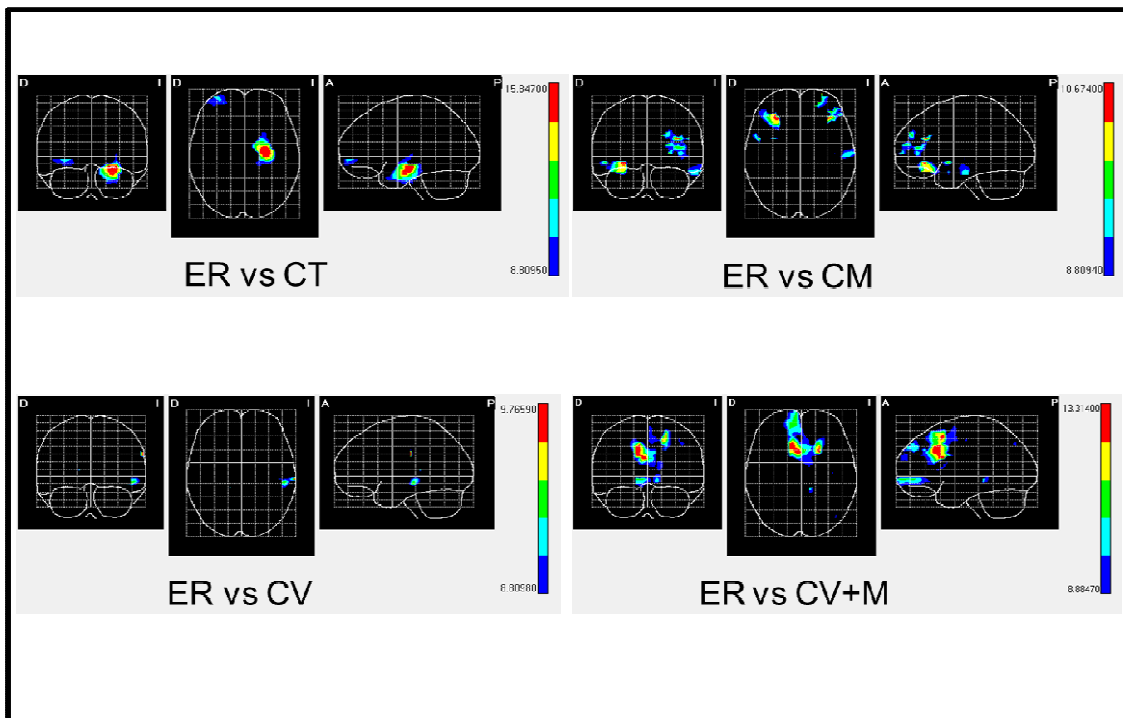


Fig. 52.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_2$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 30 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

## RESULTADOS

**d.1).- Las diferencias significativas entre ER y CT:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CT se proyecta en: AB 19 (Occipital medio derecho); AB30 (Para hipocampo derecho). (Tabla 17)

BANDA BETA 2 $-\beta_2$ (19,5-40,5)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	CT
Occipital medio derecho	19	10.9470*	56	96	168	1.9916	2.4991
Para hipocampo derecho	30	10.1899*	68	60	120	0.2701	<b>0.9207</b>
Frontal superior medial izquierdo	9	10.1783*	88	112	35	<b>0.2100</b>	1.2011
Parietal superior izquierdo	2	8.9060*	128	132	137	<b>1.1164</b>	0.7122

**Tabla 17.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

**d.2).- Las diferencias significativas entre ER y CM:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CM se proyecta en: AB 11 (Frontal superior orbital derecho); AB32 (Cíngulo Anterior derecho); AB24 (Cíngulo anterior derecho); AB25 (Olfatoria izquierda). (Tabla 18)

BANDA BETA 2 $-\beta_2$ (19,5-40,5)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	CM
Frontal Medio Orbital derecho	11	11.2800*	88	68	48	<b>0.7882</b>	0.6062
Frontal superior orbital derecho	11	9.3163*	60	67	32	1.9453	<b>2.2630</b>
Cíngulo Anterior derecho	32	9.1404*	76	99	63	0.1557	<b>0.4960</b>
Cíngulo anterior derecho	24	9.2253*	84	96	75	0.2273	<b>0.3341</b>
Olfatoria izquierda	25	10.983*	92	60	72	0.2924	<b>0.4368</b>
Cíngulo medio izquierdo	32	9.2568*	96	105	68	<b>0.8080</b>	0.3736

**Tabla 18.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

**d.3).- Las diferencias significativas entre ER y CV:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CV se proyecta en: AB 6 (Pre-central izquierdo); y AB4 (Pre-central izquierdo). (Tabla 19)

<b>BANDA BETA 2 -<math>\beta</math>2 (19,5-40,5)</b>		<b>T<sup>2</sup> Hotelling</b>	<b>Coordenadas</b>			<b>Voxels MI</b>	
<b>AAL</b>	<b>AB</b>	<b>Voxels MI</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>X ER</b>	<b>CV</b>
Pre-central izquierdo	6	11.1450*	132	132	100	1.1223	<b>4.7316</b>
Pre-central izquierdo	4	10.2177*	132	138	104	0.7449	<b>2.7781</b>
Calcarina derecha	17	9.5182*	80	73	187	<b>2.6244</b>	2.2928
Occipital inferior derecho	17	10.8068*	64	68	194	4.6168	<b>1.1880</b>

**Tabla 19.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta$ 2 entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

## RESULTADOS

**d.4).- Las diferencias significativas entre ER y CV+M:** El aumento significativo de la actividad cerebral inducida por el estímulo CV+M se proyecta en: AB 24 (Cíngulo anterior derecho); AB9 (Frontal superior derecho y Frontal medio izquierdo); AB10 (Frontal medio derecho, Frontal medio orbital derecho); AB32 (Cíngulo medio derecho).AB24 (Cíngulo anterior izquierdo); AB11 (Cíngulo anterior izquierdo); AB6 (Área motora suplementaria Izquierda). AB27 (Lingual izquierdo); AB 8 (Frontal superior izquierdo); y Caudado izquierdo. (Tabla 20)

BANDA BETA 2 – $\beta$ 2 (19,5-40,5)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X ER	CV +M
Cíngulo anterior derecho	24	13.3140*	84	96	76	0.2005	0.7224
Frontal superior derecho	9	10.3140*	76	107	43	0.0811	0.8429
Frontal medio derecho	10	10.5740*	76	67	38	0.4532	1.3612
Frontal medio orbital derecho	10	10.2281*	80	65	42	0.7716	2.7280
Cíngulo medio derecho	32	12.7871*	89	108	69	1.0900	1.3537
Cíngulo anterior izquierdo	24	10.7298*	92	96	73	0.4399	1.1982
Cíngulo anterior izquierdo	11	9.0305*	92	66	55	0.4684	1.3186
Área motora suplementaria Izquierda	6	9.1109*	92	126	85	0.4688	2.2227
Lingual izquierdo	27	10.1225*	100	68	124	0.0652	0.1091
Caudado izquierdo	NA	9.0086*	104	84	74	0.1211	0.5259
Frontal superior izquierdo	8	12.4683*	112	126	73	0.5053	1.4698
Frontal Medio izquierdo	9	10.5046*	112	121	63	0.6669	2.2067

**Tabla 20.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta$ 2 entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz + música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .**

## RESULTADOS

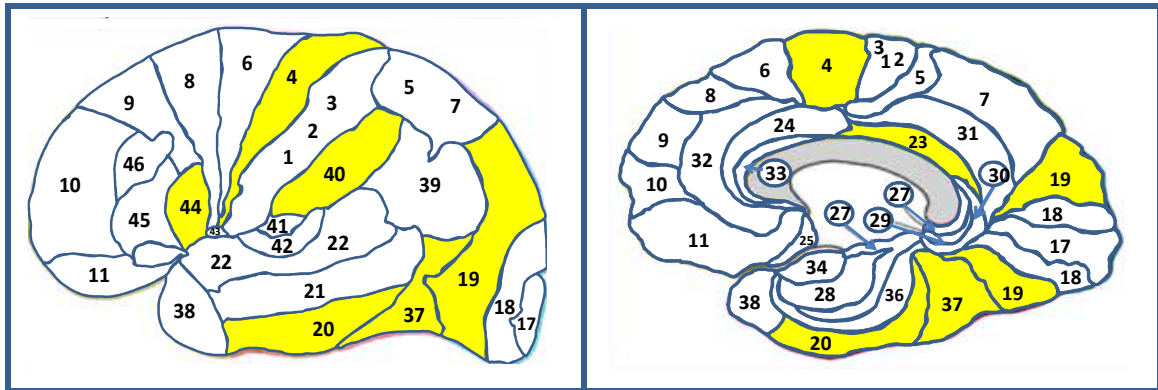
En la Tabla 21 se muestran las áreas en las que se ha detectado aumentos significativos de la actividad cerebral con las diferentes condiciones de estimulación.

Diferencias significativas de aumento de actividad cerebral con diferentes condiciones de estimulación con $\alpha < 0.05 = *$ .																	
AAL	AB	ESTIMULO COMPLEJO DE TONOS CT				ESTIMULO COMPLEJO DE MÚSICA CM				ESTIMULO COMPLEJO DE VOZ CV				ESTIMULO COMPLEJO DE VOZ+MÚSICA CV+M			
		4,5	9	18	30	4,5	9	18	30	4,5	9	18	30	4,5	9	18	30
DIFERENCIA INTERAURAL (Hz)																	
Postcentral izquierda	3					x											
Precentral izquierdo	4	x				x											
Precentral izquierddo	4	x										x					
Parietal superior derho	5					x										x	
Precentral izquierdo	6											x					
Área motora suplementaria izquierda	6																x
Área motora suplementaria derecha	6			x								x					
Parietal superior derecho	7					x				x						x	
Frontal medio izquierdo	8					x										x	
Frontal superior derecho	9																x
Frontal medio izquierdo	9					x	x										x
Frontal medio derecho	10																x
Frontal medio izquierdo	10						x							x			
Frontal medio orbital derecho	10																x
Frontal medio orbital derecho	11									x				x			
Frontal superior orbital derecho	11								x								
Cíngulo anterior izquierdo	11																x
Occipital inferior derecho	17												x				
Occipital inferior derecho	19	x				x											
Fusiforme derecho	19	x															
Precuneus	19															x	
Temporal inferior derecho	20					x											
Temporal medio derecho	20	x															
Temporal medio izquierdo	20						x										
Temporal medio derecho	21					x											
Temporal medio derecho	22																
Cíngulo medio izquierdo	23	x				x											
Cíngulo medio derecho	23					x											
Occipital superior izquierdo	23					x											
Cíngulo anterior derecho	24								x								x
Cíngulo anterior izquierdo	24																x
Olfatoria izquierda	25								x								
Cíngulo medio derecho	25					x											
Lingual izquierdo	27																x
Hipocampo derecho	27					x											
Para-hipocampo izquierdo	28			x		x											
Para-hipocampo izquierdo	30			x		x											
Para-hipocampo derecho	30						x										
Cíngulo medio derecho	32																x
Frontal superior medial derecho	32															x	
Frontal superior medial izquierdo	32											x					
Temporal medio derecho	37	x				x											
Temporal inferior derecho	37					x											
Fusiforme derecho	37					x											
Parietal inferior izquierda	40	x				x				x							
Frontal inferior opercular derecho	44	x															
Frontal inferior triangular izquierdo	46						x										
Frontal superior derecho	46						x										
Frontal medio orbital izquierdo	47						x									x	
Frontal inferior triangular izquierdo	48																
Hesch izquierda	48							x			x						
Caudado anterior izquierdo						x											
Caudado medio izquierdo						x											
Tálamo izquierdo						x											
Tálamo derecho						x											
Amígdala izquierdo						x											
Caudado izquierdo						x											

Tabla 21.- Relación de zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar las diferentes condiciones de estimulación. (X-AB) Modalidad de estímulo y Zona activada.

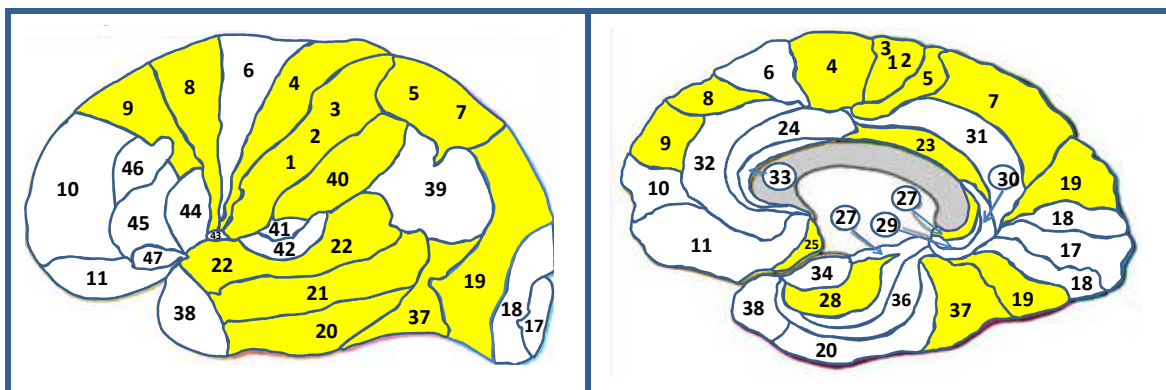
## RESULTADOS

En la Fig. 53, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia interaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Caudado Derecho.



**Fig. 53.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Caudado Derecho.**

En la Fig. 54, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia interaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en: Caudado anterior izquierdo, Caudado medio izquierdo, Tálamo izquierdo, Tálamo derecho, Hesch izquierda, Amígdala izquierdo y Caudado izquierdo.



**Fig. 54.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia binaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en: Caudado anterior izquierdo, Caudado medio izquierdo, Tálamo izquierdo, Tálamo derecho, Hesch izquierda, Amígdala izquierdo y Caudado izquierdo.**

## RESULTADOS

En la Fig.55, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia interaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Angular Derecho.

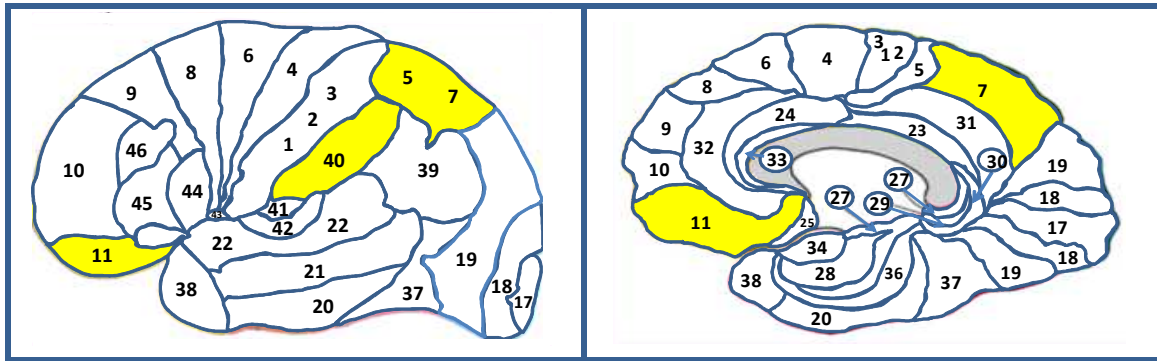


Fig. 55.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia binaural 4,5 Hz.

En la Fig. 56, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz + música de diferencia interaural de 4,5 Hz.

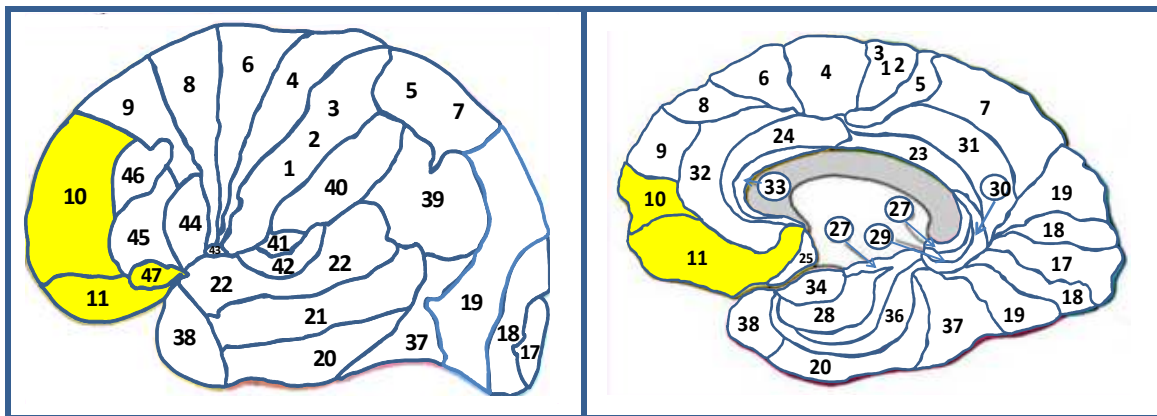


Fig. 56.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz+música de diferencia binaural de 4,5 Hz.

## RESULTADOS

En la Fig. 57, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia interaural de 9 Hz.

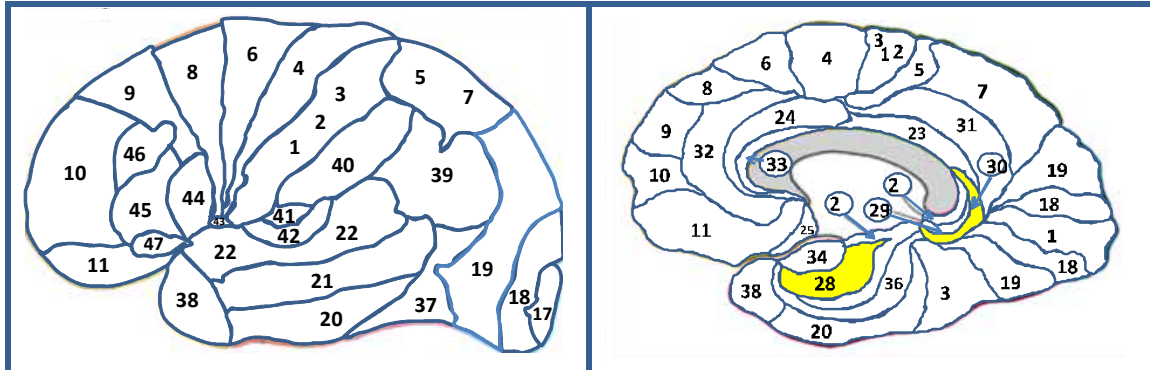


Fig. 57.- Zonas cerebrales en las que ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 9 Hz.

En la Fig.58, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia interaural de 9 Hz.

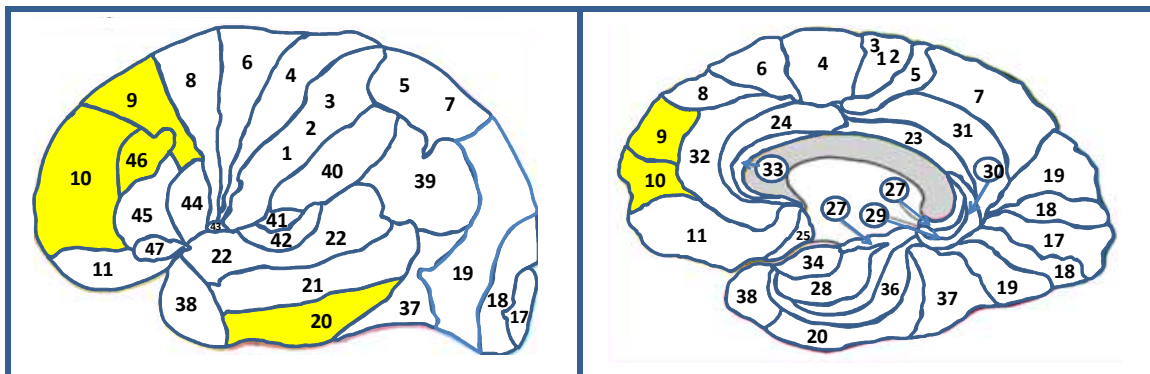


Fig. 58.- Zonas cerebrales en las que ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia binaural de 9 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Frontal inferior triangular izquierdo.

## RESULTADOS

En la Fig. 59, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia interaural de 18 Hz.

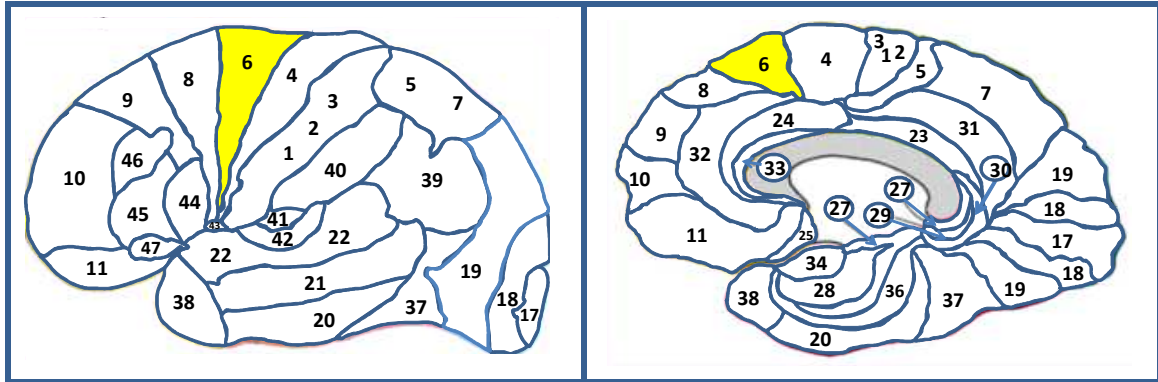


Fig. 59.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 18 Hz.

En la Fig. 60, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia interaural de 18 Hz.

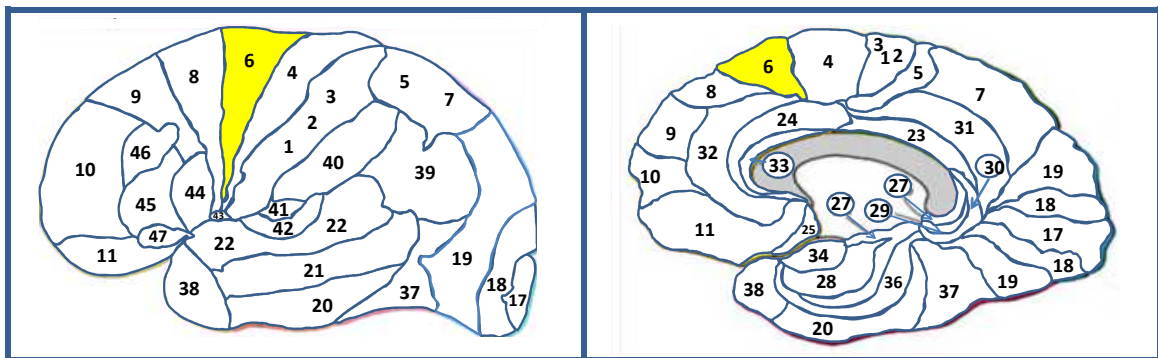


Fig. 60.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia binaural 18 Hz.



## RESULTADOS

En la Fig. 63, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia interaural de 30 Hz.

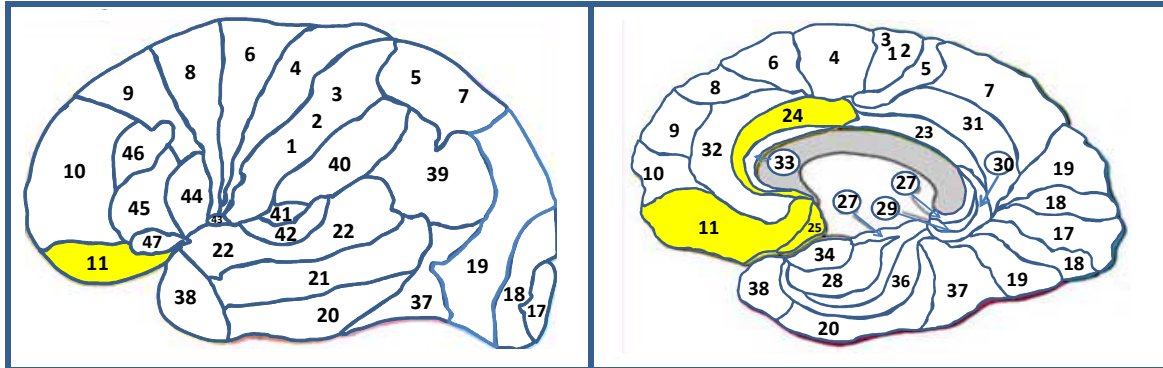


Fig. 63.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia binaural de 30 Hz.

En la Fig. 64, se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia interaural de 30 Hz.

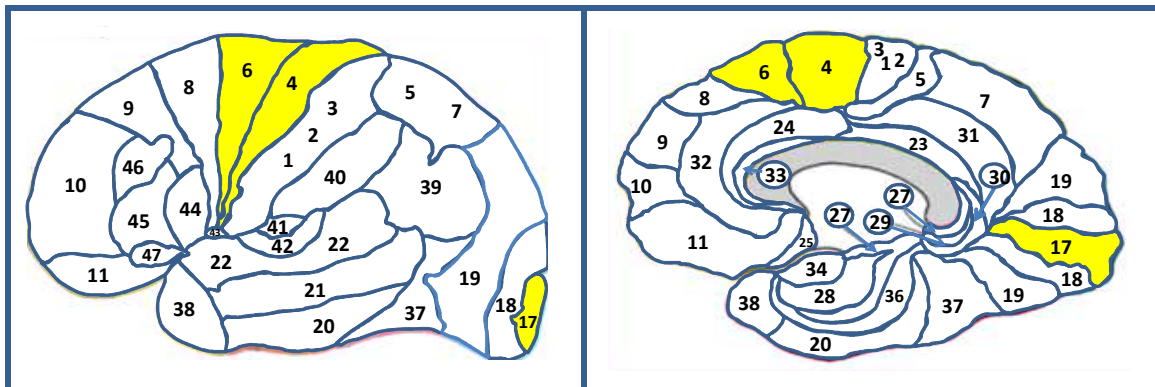


Fig. 64.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia binaural de 30 Hz.

En la Fig. 65 se representan en color amarillo las Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz+música de diferencia interaural de 30 Hz.

## RESULTADOS

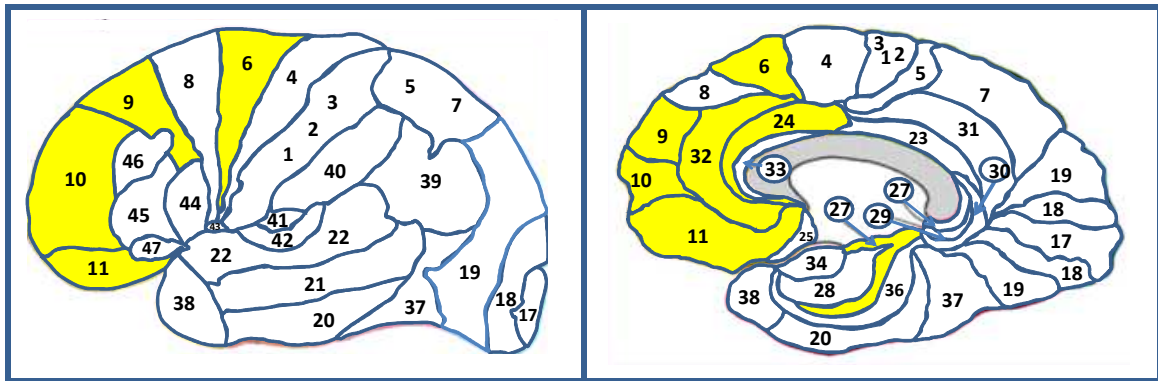


Fig. 65.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz + música de diferencia binaural de 30 Hz.

En las Fig.66-69, se muestran la totalidad de las Zonas cerebrales en las que se ha detectado un aumento significativo al aplicar respectivamente estímulos de: CT, CM, CV y CV+M.

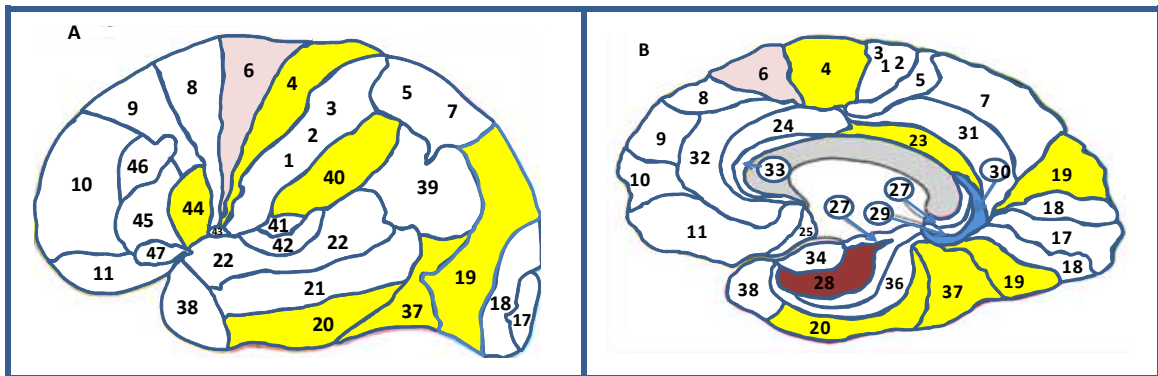


Fig. 66.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Tonos con diferencia binaural de: 4,5 Hz (amarillo); 9 Hz (marrón oscuro); 9 y 30 Hz (azul oscuro) y 18 Hz (marrón).

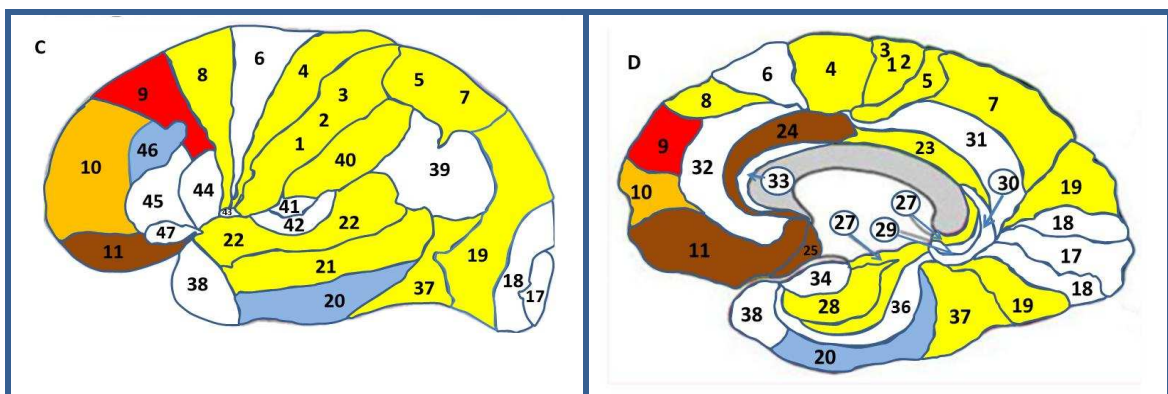


Fig. 67.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Música con diferencia binaural de: 4,5 Hz (amarillo); 9 Hz (naranja); 4,5 y 9 Hz (rojo); 9 Hz (azul) y 30 Hz (marrón oscuro).

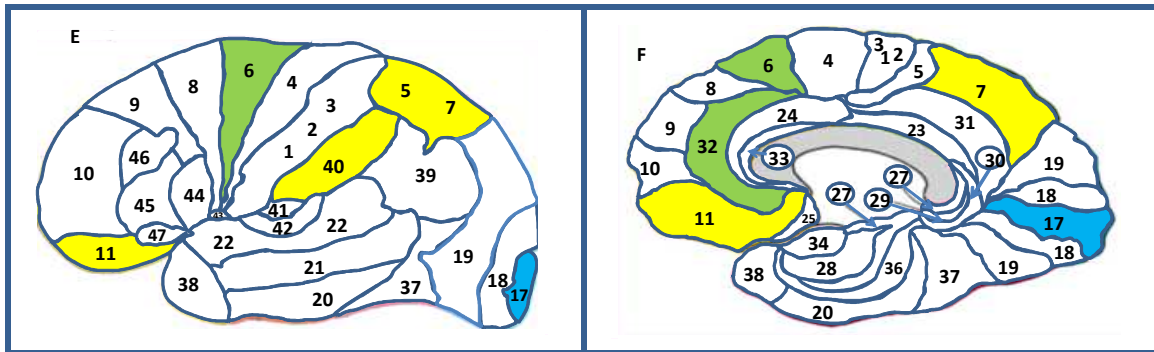


Fig. 68.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Voz con diferencia interaural de: 4,5 Hz (amarillo); 18 Hz (verde) y 30 Hz (azul).

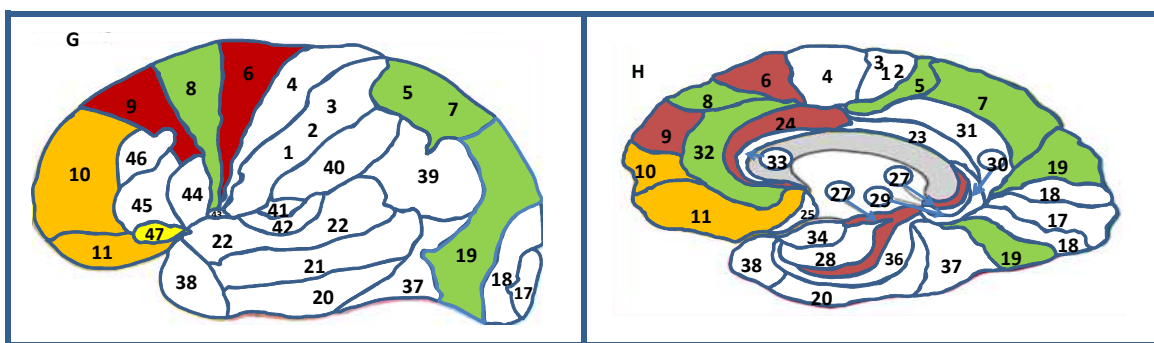


Fig. 69.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Voz + Música con diferencia interaural de: 4,5 (amarillo); 4,5 y 30 Hz (naranja); 18 HZ (verde); y 30 Hz (marrón oscuro).

#### 4.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL INDUCIDA POR LAS DIFERENTES MODALIDADES DE ESTIMULACIÓN (CT, CM, CV Y CV+M)

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la diferencia interaural de 4,5 Hz, entre cada una de las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M), se utilizaron los análisis de la  $T^2$  Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).

## RESULTADOS

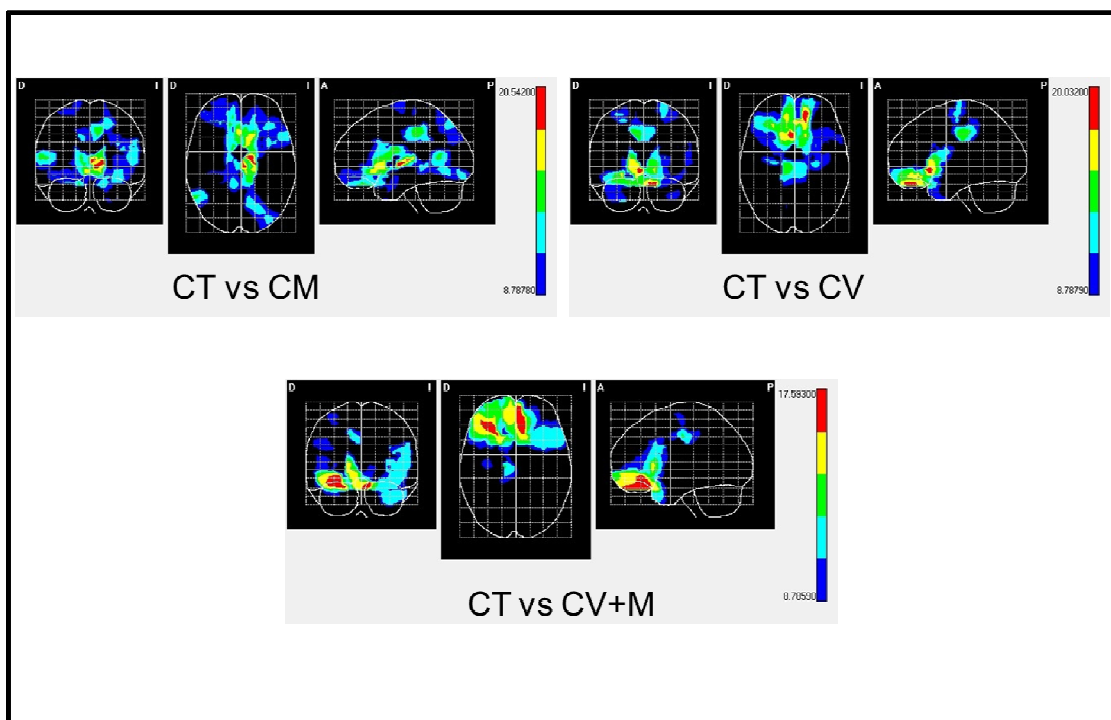


Fig. 70.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CM, CV y CV+M a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

### e.1).- Diferencias significativas (PMI): Actividad en la banda theta $\Theta$ (3,5-7,5 Hz).

En la Fig. 70, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad en la banda theta entre las condiciones experimentales CT y CM; CT y CV; CT y CV+M.

**e.1.1).-Las diferencias significativas entre CT y CM:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 11 (Frontal medio orbital izquierdo, rectus izquierdo y derecho y cíngulo anterior izquierdo); AB 47 (Frontal inferior orbital izquierdo y derecho); AB 46 (Frontal inferior orbital derecho); AB 44 (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 48 (Frontal inferior opercular izquierdo, ínsula izquierda); AB 19 (Occipital inferior izquierdo, fusiforme izquierdo) (Véase tablas 21,22 y 28).

## RESULTADOS

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CM
Frontal superior orbital L	11	13.6894**	108	48	65	0.1874	0.1447
Frontal superior orbital R	11	14.6740**	76	48	65	0.1883	0.0654
Frontal inferior orbital L	47	11.6371*	125	56	60	1.8264	1.3985
Frontal inferior orbital R	46	11.1951*	44	60	40	0.5468	0.2306
Frontal medio orbital L	11	10.4481*	113	55	56	0.6638	0.3868
Frontal medio orbital R	47	10.9749*	52	56	51	1.2460	0.3729
Frontal inferior triangular L	44	12.6061*	148	85	71	2.6336	0.8543
Frontal inferior opercular L	48	11.7420*	126	100	81	0.4443	0.1804
Pre central R	4	9.2344*	52	141	116	0.8332	1.2127
Rectus R	11	11.9985*	82	48	45	0.4687	0.2819
Rectus L	11	11.1941*	101	51	69	0.3292	0.2405
Olfatoria L	25	16.1127**	95	68	64	0.0471	0.0338
Olfatoria R	25	15.8853**	87	66	68	0.1551	0.0894
Temporal medio R	37	13.9149**	31	85	148	3.0231	3.6547
Parietal superior L	7	12.1059*	112	126	164	0.1002	0.5746
Occipital inferior L	19	11.8763*	125	60	176	4.9067	0.6366
Lingual R	27	11.9940*	84	73	131	0.0388	0.0515
Fusiforme L	19	9.0699*	120	64	165	1.9634	0.2984
Occipital superior L	19	9.1305*	115	106	162	0.1343	0.6001
Occipital medio L	19	9.3580*	117	106	167	0.1639	0.6863
Lingual L	18	12.4733*	101	64	155	0.0169	1.0169
Ínsula L	48	10.7486*	125	84	77	0.7273	0.5475
Cíngulo anterior R	11	16.3667**	88	65	67	0.1719	0.1060
Cíngulo anterior L	11	12.2058*	94	65	59	0.3310	0.1982
Cíngulo medio L	23	14.2383**	101	116	123	0.5675	0.434
Cíngulo medio R	23	11.1532*	84	105	128	0.2301	0.4393
Para hipocampo L	28	9.4830*	108	49	89	0.1798	0.2190
Amígdala L	NA	10.0823*	108	54	90	0.1602	0.2101
Caudado L	NA	16.4032**	99	72	76	0.2690	0.2793
Caudado R	NA	13.6134**	84	72	74	0.1468	0.0607
Tálamo L	NA	20.5420*	96	972	96	0.0851	3.6090
Tálamo R	NA	9.8147*	72	75	110	0.1158	0.1390
Pálido L	NA	10.9826*	108	74	92	0.1207	15.5343

Tabla 22.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición Tonos; CM Condición música. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

## RESULTADOS

**e.1.2).-Las diferencias significativas entre CT y CM:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 11 (Frontal superior orbital izquierdo y derecho, Cingulado anterior derecho); AB 25 (Olfatoria derecha e izquierda); AB 23 (Cingulado medio izquierdo) y Caudado derecho (Véase tablas 21, 22 y 28).

**e.1.3).-Las diferencias significativas entre CT y CM:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 4 (Precentral derecho); AB 7 (Parietal superior izquierdo); AB 27 (Lingual derecho); AB 19 (Occipital superior izquierdo, occipital medio izquierdo); AB 18 (Lingual izquierdo); AB 23 (Cingulado medio derecho); AB 28 (Para-hipocampo izquierdo); Amígdala izquierda, Caudado izquierdo, Tálamo izquierdo y derecho y Pálido izquierdo (Véase tablas 21, 22 y 28).

**e.1.4).-Las diferencias significativas entre CT y CM:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 37 (Temporal medio derecho). (Véase tablas 21, 22 y 28).

**e.1.5).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 11 (Frontal inferior orbital izquierdo, Frontal medio orbital derecho e izquierdo, cingulado anterior derecho e izquierdo); AB 44 (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 48 (Rolandica opercular izquierda, ínsula izquierda); AB 38 (Temporal medio derecho e izquierdo); AB 36 (Fusiforme derecho); AB 7 (Parietal superior izquierdo); AB 44 (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 4 (Lóbulo paracentral derecho); AB 23 (Cingulado medio izquierdo); y Putamen izquierdo (Véase tablas 21, 23 y 28).

## RESULTADOS

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CV
Frontal superior orbital L	11	18.9379**	104	48	45	<b>0.1819</b>	0.0631
Frontal superior orbital R	11	14.8035**	72	48	60	<b>0.1400</b>	0.0765
Frontal inferior orbital R	47	14.7038**	59	54	58	<b>0.9894</b>	0.2879
Frontal inferior orbital L	11	10.3609*	108	49	74	<b>0.2577</b>	0.1218
Frontal medio orbital R	11	15.8075*	80	62	47	<b>0.7896</b>	0.4811
Frontal medio orbital L	11	10.9205*	108	55	37	<b>0.3985</b>	0.1001
Frontal inferior triangular L	44	10.0553*	147	83	72	<b>2.8097</b>	2.7426
Rolándica opercular L	48	8.8657*	147	76	79	<b>1.9167</b>	1.2893
Rectus R	11	14.7491**	84	49	46	<b>0.6549</b>	0.3493
Rectus L	11	17.1438**	100	51	48	0.6437	<b>5.5738</b>
Olfatoria R	25	20.0320**	84	68	68	0.1522	<b>88.3823</b>
Olfatoria L	25	12.0644*	93	66	72	0.18052	<b>2.6757</b>
Pre central L	6	12.1378*	116	144	104	0.6889	<b>1.0425</b>
Pre central R	6	13.3116**	67	128	104	0.0510	<b>0.0608</b>
Polo temporal medio R	38	10.7149*	60	37	75	<b>0.3245</b>	0.2328
Polo temporal medio L	38	9.7977*	120	36	68	<b>0.5783</b>	0.1464
Fusiforme R	36	10.9176*	63	29	77	<b>0.1632</b>	0.0681
Parietal superior L	7	8.8756*	80	140	160	<b>0.1460</b>	0.1235
Para central lóbulo R	4	9.7500*	80	126	122	<b>0.2319</b>	0.1904
Ínsula L	48	8.9773*	121	84	79	0.5308	0.2758
Cíngulo anterior R	11	11.0562*	87	64	61	<b>0.2929</b>	0.1364
Cíngulo anterior L	11	10.5145*	96	63	63	<b>0.2115</b>	0.1282
Cíngulo medio R	23	14.9797**	76	112	111	<b>0.2834</b>	0.1480
Cíngulo medio L	23	12.5848*	98	117	112	<b>0.5920</b>	0.3429
Putamen R	NA	10.6388*	68	69	73	0.0988	<b>24.6688</b>
Putamen L	NA	12.2186*	108	66	74	<b>0.2201</b>	<b>0.1451</b>
Caudate R	NA	16.6244**	76	73	69	<b>0.2016</b>	0.0696
Caudado L	NA	15.1109**	100	73	74	<b>0.3003</b>	0.1492

Tabla 23.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición Tonos; CV Condición voz. T<sup>2</sup>

## RESULTADOS

**e.1.6).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 11 (Frontal superior orbital izquierdo y derecho, rectus derecho); AB 47 (Frontal inferior orbital derecho); AB 23 (Cingulo medio derecho); Caudado derecho e izquierdo (Véase tablas 21, 23 y 28).

**e.1.7).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en las áreas: AB 11 (Rectus izquierdo); AB 25 (Olfatoria derecha); AB 6 (Precentral derecho) Putamen derecho (Véase tablas 21, 23 y 28).

**e.1.8).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en las áreas: AB 25 (Olfatoria izquierda); AB 6 (Precentral izquierdo). (Véase tabla 21, 23 y 28)

**e.1.9).-Las diferencias significativas entre CT y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), con una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 10 (Frontal superior medial derecho); AB 45 (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 11 (Frontal superior orbital derecho, Cingulo anterior derecho); AB 6 (Frontal superior derecho, Precentral derecho); AB 38 (Temporal medio izquierdo); AB 47 (Ínsula derecha e izquierda); AB 23 (Cingulo medio derecho) (Véase tablas 21, 24 y 28).

## RESULTADOS

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CV+M
Frontal inferior orbito-frontal R	47	17.5930**	64	64	56	<b>0.2105</b>	0.0498
Frontal superior medial R	10	10.7622*	81	73	43	<b>0.6583</b>	0.4069
Frontal inferior triangular L	45	12.0649*	140	82	69	<b>3.0186</b>	0.9278
Frontal inferior triangular R	45	9.4903*	48	78	53	1.3008	<b>1.3625</b>
Frontal medio orbital R	11	15.0193**	63	60	52	<b>0.7128</b>	0.2946
Frontal superior orbital R	11	15.9438**	68	50	65	<b>0.1912</b>	0.0463
Frontal superior orbital R	11	11.9163*	108	50	68	<b>0.2819</b>	0.1030
Frontal superior R	6	8.8204*	55	139	99	<b>0.3486</b>	0.2414
Rectus R	11	15.5699**	84	56	40	<b>0.9844</b>	0.1866
Rectus L	11	17.0434**	89	52	53	<b>0.8730</b>	0.1154
Pre central R	6	9.0932*	53	140	99	<b>0.3373</b>	0.1612
Polo temporal medio L	38	11.7703*	135	40	74	<b>1.7379</b>	0.1985
Ínsula R	47	11.2309*	62	52	70	<b>0.3121</b>	0.2615
Ínsula L	47	11.6933**	119	54	68	<b>0.9708</b>	0.3724
Cíngulo anterior R	11	9.5074*	80	71	50	<b>0.4653</b>	0.2674
Cíngulo medio R	23	11.1975*	84	110	109	<b>0.5687</b>	0.4927
Caudado R	NA	14.3175**	75	78	69	<b>0.1877</b>	0.0717
Caudado L	NA	8.8650*	101	72	72	0.3097	<b>0.5559</b>

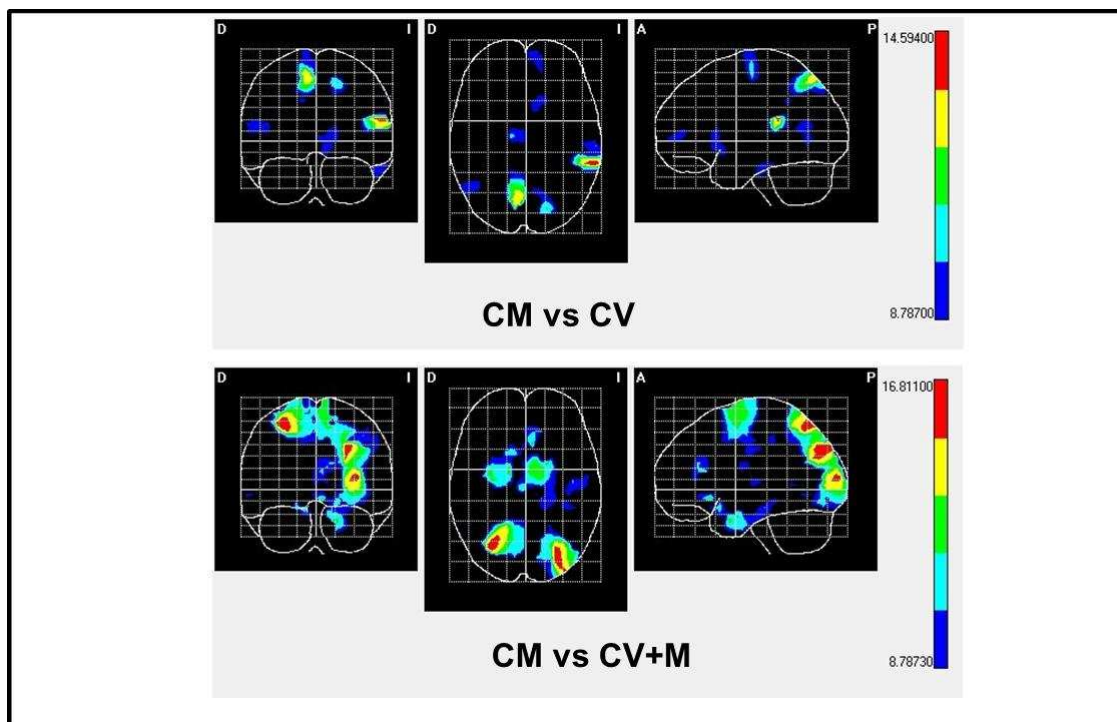
Tabla 24.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CM+V). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición Tonos; CM+V Condición música+voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

**e.1.10).-Las diferencias significativas entre CT y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 47 (Frontal inferior orbital derecho); AB 11 (Frontal medio orbital derecho, Frontal superior orbital derecho, Rectus derecho e izquierdo); y Caudado derecho (Véase tablas 21, 24 y 28).

## RESULTADOS

**e.1.11).-Las diferencias significativas entre CT y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en las áreas: AB 45 (Frontal inferior triangular derecho); y Caudado izquierdo (Véase tablas 21, 24 y 28).

En la Fig. 71, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad theta entre las condiciones experimentales CM y CV; CM y CV+M.



**Fig. 71.-** Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y las condiciones de estimulación auditiva CV y CV+M a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

**e.1.12).-Las diferencias significativas entre CM y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 10 (Frontal superior medio izquierdo); AB 20 (Temporal inferior izquierdo, Temporal medio derecho); AB 40 (Supramarginal izquierdo); AB 7 (Precuneus derecho, Parietal superior izquierdo); AB 18 (Lingual izquierdo); AB 23 (Cíngulo medio derecho); AB 32 (Cíngulo anterior izquierdo); y Caudado izquierdo (Véase tablas 21, 25 y 28).

## RESULTADOS

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CM	X CV
Frontal superior medio L	10	9.3817*	103	72	32	0.3938	0.1294
Área motora suplementaria R	6	10.5073*	76	136	104	0.1506	0.1653
Temporal superior L	42	14.5940**	152	92	128	1.3577	0.2453
Temporal inferior L	20	9.7464*	152	46	115	1.1729	0.7218
Temporal medio R	20	9.0897*	35	84	151	4.3048	1.9862
Supra marginal L	40	8.8190*	152	108	136	0.1967	0.0992
Parietal superior L	7	11.0898*	108	123	168	0.4557	0.1208
Pre cuneus R	7	12.7147*	84	127	160	0.5088	0.2716
Lingual L	18	8.9707*	100	73	155	1.1418	0.5681
Cíngulo medio R	23	9.4256*	76	108	135	0.1021	0.0559
Cíngulo anterior L	32	9.3202*	103	80	43	0.3138	0.1579
Caudado L	NA	9.6012*	108	77	71	0.1667	0.0725

**Tabla 25.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música; CV Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.**

**e.1.13).-Las diferencias significativas entre CM y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en el área AB 42 (Temporal superior izquierdo) (Véase tablas 21, 25 y 28).

**e.1.14).-Las diferencias significativas entre CM y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en el área AB 6 (Área motora suplementaria) (Véase tablas 21, 25 y 28).

## RESULTADOS

**e.1.15).-Las diferencias significativas entre CM y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 6 (Frontal superior derecho, área premotora suplementaria derecha); AB 25 (Rectus derecho); AB 7 (Parietal superior derecho); AB 24 (Cíngulo medio derecho). (Véase tablas 21,26 y 28).

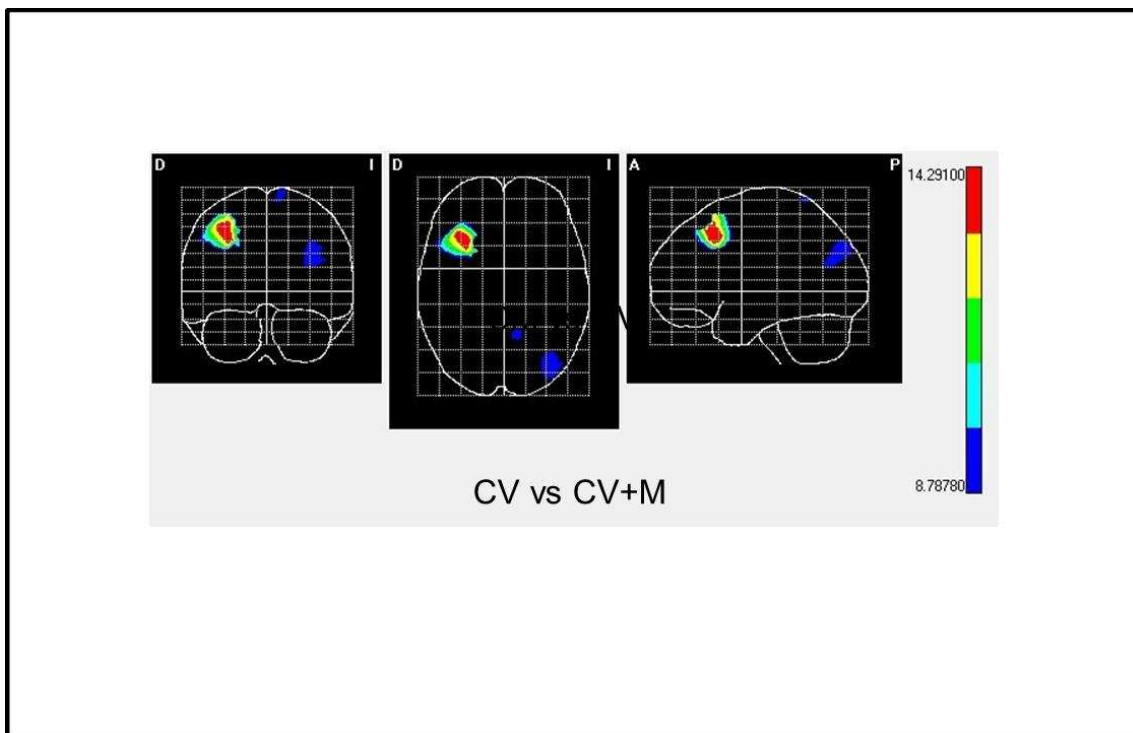
BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CM	X CV+M
Frontal superior R	6	11.8635*	65	138	100	<b>1.0269</b>	0.764
Rectus R	25	8.9017*	83	51	75	<b>0.0868</b>	0.0205
Área motora suplementaria L	6	13.4287**	100	145	89	0.2727	<b>0.2773</b>
Área motora suplementaria R	6	11.4902*	88	144	108	0.4686	0.3125
Olfatoria R	25	10.4142*	79	55	77	0.0592	<b>48.4897</b>
Polo temporal superior L	28	10.7519*	113	44	84	0.1675	0.1261
Parietal superior R	7	16.8110**	56	132	160	0.4537	0.1209
Parietal superior L	7	11.6262*	116	119	161	0.3888	0.2254
Parietal inferior L	7	9.2283*	124	122	159	0.1798	0.1718
Post central L	40	9.5939*	124	116	122	0.0612	0.1730
Occipital medio L	19	16.0462**	120	112	173	0.3735	0.3188
Occipital superior L	19	13.4835**	115	102	160	0.5222	0.2857
Occipital inferior L	19	10.4902*	127	65	177	0.3711	2.2885
Pre cuneus R	7	11.7165*	80	127	153	0.6799	0.2456
Pre cuneus L	7	8.7960*	108	76	140	0.0552	0.0454
Lingual L	18	10.7834*	108	60	169	0.9006	2.2876
Fusiforme L	18	9.9009*	112	67	170	0.3862	1.2085
Cíngulo medio R	24	9.3872*	88	116	84	0.7511	0.1105
Cíngulo anterior R	25	9.0888*	85	75	56	0.0482	0.0350
Cíngulo anterior L	25	12.0074*	95	64	67	0.0863	0.0475
Para hipocampo L	28	11.6594*	108	43	88	0.2358	0.0137
Tálamo R	NA	8.8972*	88	80	106	0.2017	0.1539
Caudado L	NA	9.4450*	108	94	98	0.0819	0.0499

**Tabla 26.-** Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CM+V). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música; CM+V Condición música+voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

**e.1.16).-Las diferencias significativas entre CM y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 7 (Parietal superior derecho); AB 19 (Occipital medio izquierdo, occipital superior izquierdo) (Véase tablas 21,26 y 28).

**e.1.17).-Las diferencias significativas entre CM y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en las áreas: AB 6 (Área premotora suplementaria izquierda). (Véase tablas 21, 26 y 28).

En la Fig. 72, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad theta entre las condiciones experimentales CV y CV+M.



**Fig. 72.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la condición de estimulación auditiva CV+M a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).**

**e.1.18).-Las diferencias significativas entre CV y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en el área AB 5 (Precuneus izquierdo (Véase tablas 21, 27 y 28).

## RESULTADOS

**e.1.19).-Las diferencias significativas entre CV y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en el área AB 39 (Occipital medio izquierdo). (Véase tablas 21, 27 y 28).

**a.19).-Las diferencias significativas entre CM y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en el área AB 6 (Frontal medio derecho). (Véase tablas 21, 27 y 28).

BANDA THETA- $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CV	X CV+M
Frontal medio R	6	14.2914**	60	120	68	0.9924	1.5471
Pre cuneus L	5	9.1916*	100	147	144	0.2283	0.0806
Occipital medio L	39	9.1247*	129	104	167	0.4201	1.0834

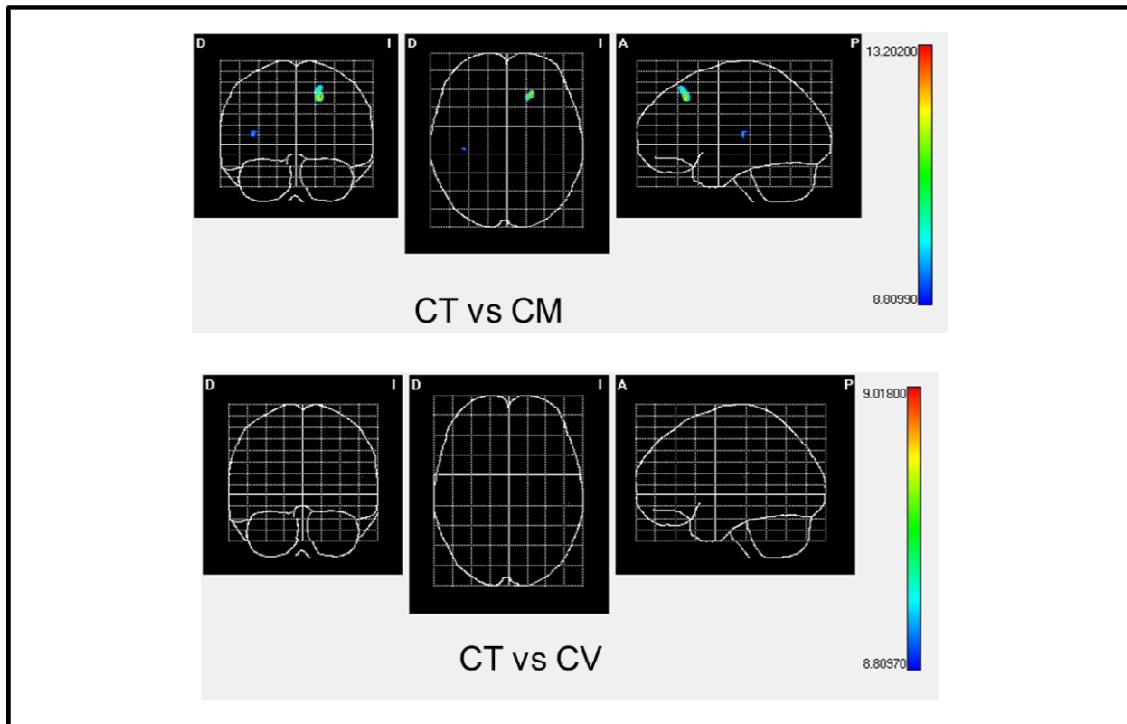
**Tabla 27.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CM+V).** AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CV= Condición voz; CM+V Condición música+voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda theta con $\alpha < 0.05 = *$ .												
Banda Theta $\Theta$ (3,5-7,5 Hz)												
DIFERENCIA INTERAURAL DE 4,5 Hz												
AREA BRODMANN	CT vs CM		CT vs CV		CT vs CV+M		CM vs CV		CM vs CV+M		CV vs CV+M	
	CT	CM	CT	CV	CT	CV+M	CM	CV	CM	CV+M	CV	CV+M
10							X					
11	X		X	X	X							
23	X	X			X	X	X					
24									X			
40							X		X			
47	X		X		X							
10					X							
45					X	X						
46	X											
44	X		X									
48	X		X									
4		X	X									
5											X	
25	X			X					X			
6				X	X			X	X	X		X
42							X					
20							X					
38				X	X							
36				X								
37		X										
7		X	X				X		X			
18							X		X			
19	X	X							X			
27		X										
18		X										
28		X							X			
32							X					
39												X
Amígdala L		X										
Caudado L		X	X			X	X		X			
Caudado R	X		X		X							
Tálamo L		X										
Tálamo R		X							X			
Pálido L		X										
Putamen L				X								

Tabla 28.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$  con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej. AB 10 es más eficiente el estímulo CM que el CV.

## RESULTADOS

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la diferencia interaural de 9 Hz, entre cada una de las condiciones de estimulación (CT, CM, CV, y CV+M), se utilizaron los análisis de la  $T^2$  Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).



**Fig. 73.-** Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CM y CV a la diferencia interaural de 9 Hz (CT: Estímulo complejo de tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).

### **e.2).- Diferencias significativas (PMI): Actividad en la banda alfa $\alpha$ (7,5-12,5 Hz).**

En la Fig. 73, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad en la banda alfa entre las condiciones experimentales CT y CM; CT y CV.

## RESULTADOS

**e.2.1).-Las diferencias significativas entre CT y CM** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en el área AB 9 (Frontal superior orbital izquierdo) (Véase tablas 21, 29 y 32).

BANDA ALFA- $\alpha$ (7,5-12,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CM
Frontal superior orbital L	9	13.2020*	112	120	60	0.1929	0.0984
Hesch R	48	9.7221*	52	80	112	0.2135	0.2381

**Tabla 29.-** Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CM Condición música. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

**e.2.2).-Las diferencias significativas entre CT y CM:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en el área AB 48 (Hesch derecho) (Véase tablas 21, 29 y 32).

**e.2.3).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en las áreas AB 48 (Ínsula izquierda) y AB 40 (Supramarginal izquierdo) (Véase tablas 21, 30 y 32).

BANDA ALFA- $\alpha$ (7,5-12,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CV
Ínsula L	48	9.0180*	124	92	120	0.1003	0.1768
Supra marginal L	40	8.5240*	144	90	116	2.0313	2.1007

**Tabla 30.-** Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CV Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

## RESULTADOS

En la Fig. 74, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad alfa entre las condiciones experimentales CM y CV.

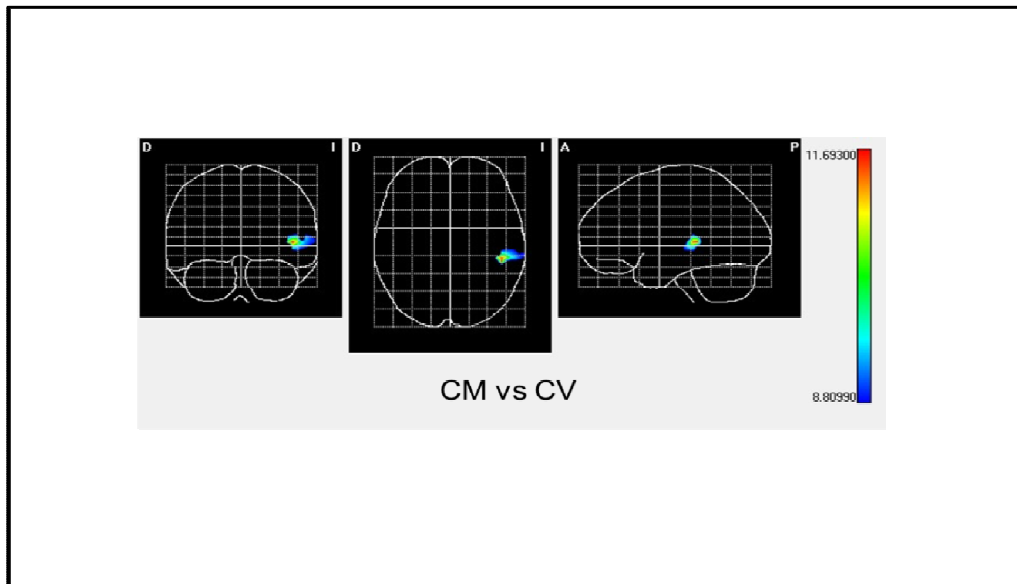


Fig. 74.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la condición de estimulación auditiva CV a la diferencia interaural de 9 Hz (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).

**e.2.4).-Las diferencias significativas entre CM y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 21(Temporal superior izquierdo); AB 22(Temporal medio izquierdo); (Véase tablas 21, 31 y 32).

4.3.1.1.- Las Diferencias significativas entre CM y CV

BANDA ALFA- $\alpha$ (7,5-12,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CM	X CV
Temporal superior L	21	11.6930*	136	76	124	0.4062	0.2684
Temporal medio L	22	9.4512*	140	71	118	1.9990	1.3896

Tabla 31.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música; CV Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda theta con $\alpha < 0.05 = *$ .												
BANDA ALFA- $\alpha$ (7,5-12,5 Hz)												
DIFERENCIA INTERAURAL DE 9 Hz												
AREA BRODMANN	CT vs CM		CT vs CV		CT vs CV+M		CM vs CV		CM vs CV+M		CV vs CV+M	
	CT	CM	CT	CV	CT	CV+M	CM	CV	CM	CV+M	CV	CV+M
9	X											
48		X										
40				X								
21				X			X					
22							X					

Tabla 32.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda  $\alpha$  con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej.- AB 9 es más eficiente el estímulo CT que el CM.

## RESULTADOS

Para hallar las diferencias significativas en la actividad cerebral para la diferencia interaural de 18 Hz, entre cada una de las condiciones de estimulación (CT, CV, y CV+M), se utilizaron los análisis de la  $T^2$  Hotelling del BMA y el Anatomical Label Corresponding to Probabilistic MRI Atlas of Montreal (PMA).

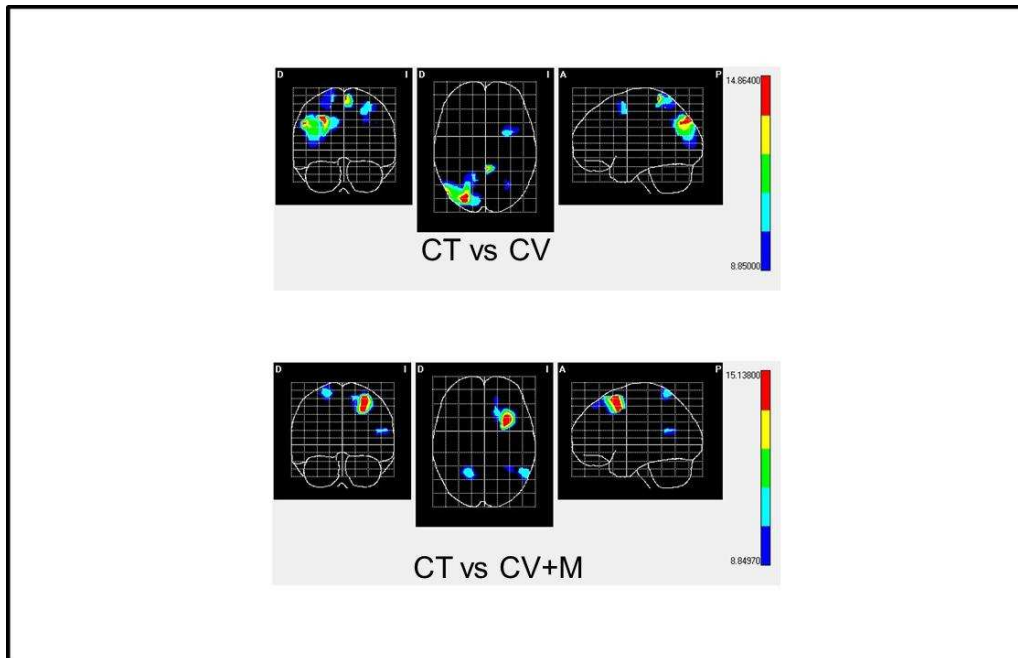


Fig. 75.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CV y CV+M con diferencia interaural de 18 Hz. (CT: Estímulo complejo de tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

### e.3).- Diferencias significativas (PMI): Actividad en la banda beta 1- $\beta 1$ (12,5-19,5 Hz)

En la Fig. 75, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad en la banda alfa entre las condiciones experimentales CT y CV.

## RESULTADOS

**e.3.1).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 8 (Frontal medio izquierdo); AB 5 (Parietal superior derecho) (Véase tablas 21, 33 y 37).

BANDA BETA- $\beta 1$ (12,5-19,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CV
Occipital superior R	19	14.8640**	60	116	172	<b>0.6816</b>	0.3195
Angular R	39	13.9553**	36	107	160	0.4273	<b>0.5031</b>
Pre cuneus L	7	14.0862**	92	143	133	0.0996	<b>0.1070</b>
Frontal medio L	8	10.5384*	117	125	85	<b>2.2611</b>	1.3357
Occipital medio L	19	9.1405*	117	112	156	0.1240	<b>0.2806</b>
Parietal inferior L	7	10.0713*	120	112	153	0.1092	<b>0.5733</b>
Parietal superior R	5	10.3102*	76	138	147	<b>0.3891</b>	0.3772
Cuneus R	19	11.5160*	70	112	175	0.6326	<b>1.0745</b>
Occipital medio R	19	11.3424*	62	100	167	0.7838	<b>0.8354</b>
Temporal medio R	22	9.0082*	40	92	167	0.2557	<b>0.7638</b>

**Tabla 33.-** Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CV= Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

**e.3.2).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en las áreas: AB 19 (Occipital medio izquierdo y derecho y Cuneus derecho); AB 7 (Parietal inferior izquierdo); AB 19 (Occipital medio derecho) y AB 22 (Temporal medio derecho) (Véase tablas 21, 33 y 37).

**e.3.3).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en las áreas: AB 39 (Angular derecho) y AB 7 (Precuneus izquierdo) (Véase tablas 21,33 y 37).

## RESULTADOS

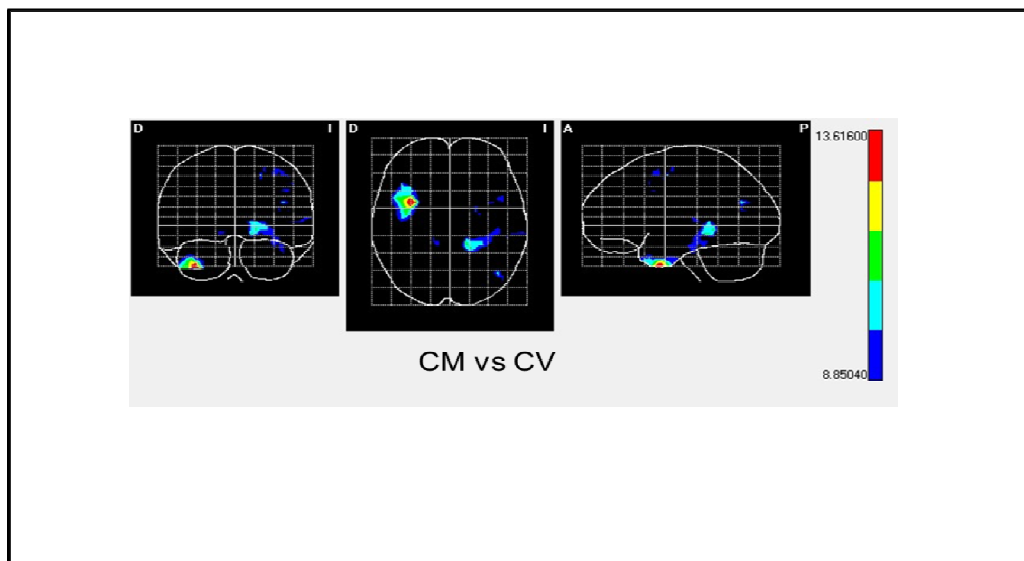
**e.3.4).-Las diferencias significativas entre CT y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CT, se proyecta en las áreas: AB 8 (Frontal medio izquierdo). (Véase tablas 21, 34 y 37).

BANDA BETA- $\beta 1$ (12,5-19,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CV+M
Frontal medio L	8	15.1380**	120	132	76	3.830	2.5115
Temporal medio L	21	11.2183*	136	92	141	0.7509	2.1769
Parietal superior L	7	9.5752*	124	136	139	0.8241	0.9629
Frontal superior L	8	10.5763*	104	134	63	0.5752	1.8358
Parietal superior R	5	10.9628*	68	142	146	0.8999	1.9135

**Tabla 34.-** Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CV= Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

**e.3.5).-Las diferencias significativas entre CT y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en las áreas: AB 21 (Temporal medio izquierdo); AB 7 (Parietal superior izquierdo); AB 8 (Frontal superior izquierdo) y AB 5 (Parietal superior derecho) (Véase tablas 21, 34 y 37).

En la Fig. 76, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad beta 1 entre las condiciones experimentales CM y CV.



**Fig. 76.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CM) y la condición de estimulación auditiva CV con diferencia interaural de 18 Hz. (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).**

## RESULTADOS

**e.3.6).-Las diferencias significativas entre CM y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en las áreas: AB 38 (Lóbulo temporal medio derecho); AB 36 (Fusiforme derecho); AB 27 (Lingual izquierdo y derecho, Hipocampo izquierdo); AB 29 (Precuneus izquierdo); AB 6 (Frontal superior izquierdo); AB 8 (Frontal medio izquierdo); AB 20 (Fusiforme izquierdo); AB 19 (Occipital medio izquierdo); AB 30 (Temporal inferior izquierdo) y AB 48 (Temporal superior izquierdo) (Véase tablas 21, 35 y 37).

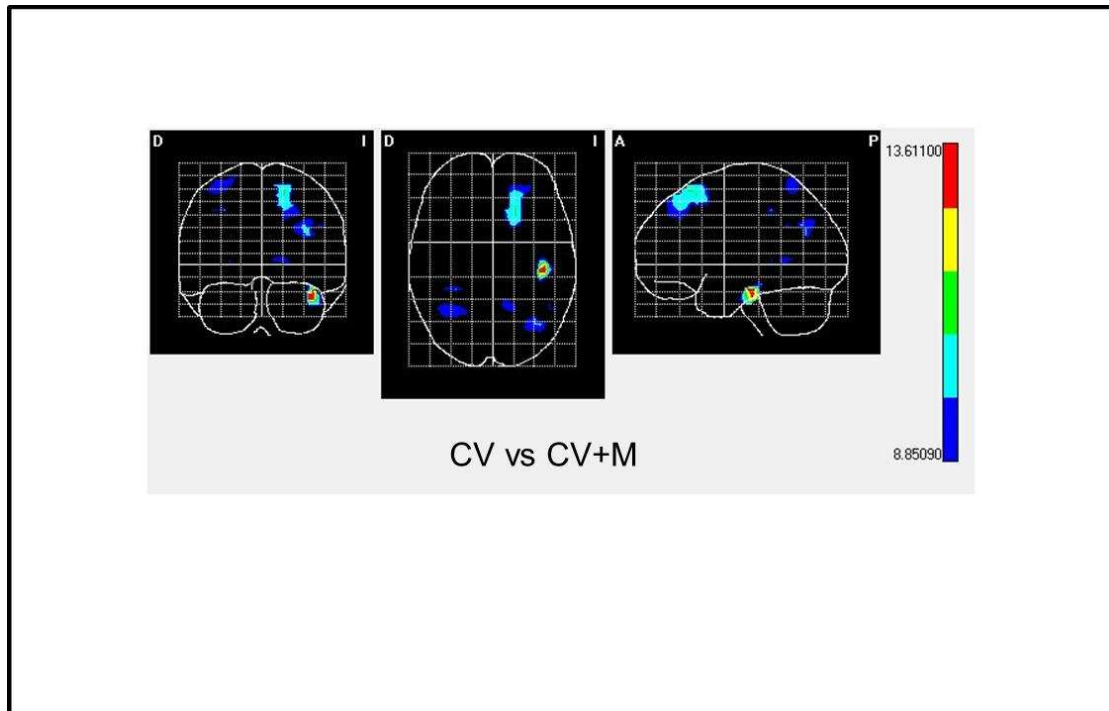
BANDA BETA- $\beta_1$ (12,5-19,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CM	X CV
Temporal inferior R	20	13.6160**	56	32	84	<b>0.6120</b>	0.2256
Polo temporal medio R	38	9.9470*	48	35	68	<b>0.5064</b>	0.1970
Fusiforme R	36	9.5332*	61	29	87	<b>0.3299</b>	0.1260
Lingual R	27	8.8918*	79	65	126	<b>0.1148</b>	0.0752
Lingual L	27	10.4225*	104	65	124	<b>0.1406</b>	0.0500
Pre cuneus L	29	9.1490*	103	74	130	<b>0.0519</b>	0.0299
Hipocampo L	27	10.0552*	108	71	126	<b>0.1408</b>	0.1014
Frontal superior L	6	9.4565*	112	125	92	<b>0.5387</b>	0.3089
Frontal medio L	8	9.3381*	124	126	84	<b>1.8244</b>	1.6305
Fusiforme L	20	8.9810*	124	55	122	<b>0.3768</b>	0.3067
Occipital medio L	19	10.438*	132	96	156	<b>0.4867</b>	0.1898
Temporal inferior L	30	9.0232*	132	48	113	<b>0.3398</b>	0.1969
Temporal superior L	48	8.9163*	143	76	116	<b>6.3048</b>	3.7954

**Tabla 35.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música. CV= Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.**

**e.3.7).-Las diferencias significativas entre CM y CV:** con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en el área AB 20 (Lóbulo temporal inferior derecho) (Véase tablas 21, 35 y 37).

## RESULTADOS

En la Fig. 77, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad beta 1 entre las condiciones experimentales CV y CV+M.



**Fig. 77.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la condición de estimulación auditiva CV+M con diferencia interaural de 18 Hz. (CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de música.+voz).**

## RESULTADOS

**e.3.8).-Las diferencias significativas entre CV y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en las áreas: AB 39 (Angular izquierdo); AB 19 (Occipital medio izquierdo); AB 8 (Frontal superior izquierdo); AB 17 (Calcarina izquierda); AB 7 (Parietal superior derecho); AB 40 (Supramarginal derecho (Véase tablas 21, 36 y 37)).

BANDA BETA- $\beta$ 1 (12,5-19,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CV	X CV+M
Temporal inferior	20	13.6110**	132	52	112	0.2447	<b>0.3580</b>
Angular L	39	9.6872*	38	99	154	0.6544	<b>1.8855</b>
Occipital medio L	19	9.8971*	128	97	156	0.2882	<b>1.1223</b>
Frontal superior L	8	10.6230*	108	130	70	1.8606	<b>2.6547</b>
Calcarina L	17	9.0199*	104	77	141	1.8606	<b>2.6547</b>
Hipocampo R	37	8.8808*	64	75	128	<b>0.0359</b>	0.0326
Parietal superior R	7	9.2626*	57	138	144	0.4109	<b>2.1670</b>
Supra marginal R	40	9.0629*	52	116	128	0.2485	<b>0.3752</b>

**Tabla 36.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta$ 1 entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la estimulación con estímulo complejo de voz+música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CV= Condición voz. CV+M= Condición voz+música. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.**

Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda theta con $\alpha < 0.05 = *$ .												
Banda Beta 1- $\beta$ 1 (12,5-19,5 Hz)												
DIFERENCIA INTERAURAL DE 18 Hz												
AREA BRODMANN	CT vs CM		CT vs CV		CT vs CV+M		CM vs CV		CM vs CV+M		CV vs CV+M	
	CT	CM	CT	CV	CT	CV+M	CM	CV	CM	CV+M	CV	CV+M
19			x						x			
20									x			x
48									x			
27									x			
5			x									
6									x			
38									x			
36									x			
37											x	
7				x		x						x
8			x		x	x	x		x			
17												x
19				x								x
21						x						
22				x								
39				x								x
29									x			
30									x			
40												x

Tabla 37.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda Beta-1 con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej.- AB 19 es más eficiente el estímulo CT que el CV.

e.3.9).-Las diferencias significativas entre CV y CV+M: Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.01 = **$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en el área AB 20 (Temporal inferior derecho) (Véase tablas 21, 36 y 37).

e.3.10).-Las diferencias significativas entre CV y CV+M: Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en el área AB 37 (Hipocampo derecho) (Véase tablas 21, 36 y 37).

## RESULTADOS

### e.4).- Diferencias significativas (PMI): Actividad en la banda beta 2– $\beta_2$ (19,5-40,5)

En la Fig. 78, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad beta 2 entre las condiciones experimentales CT y CM; CT y CV.

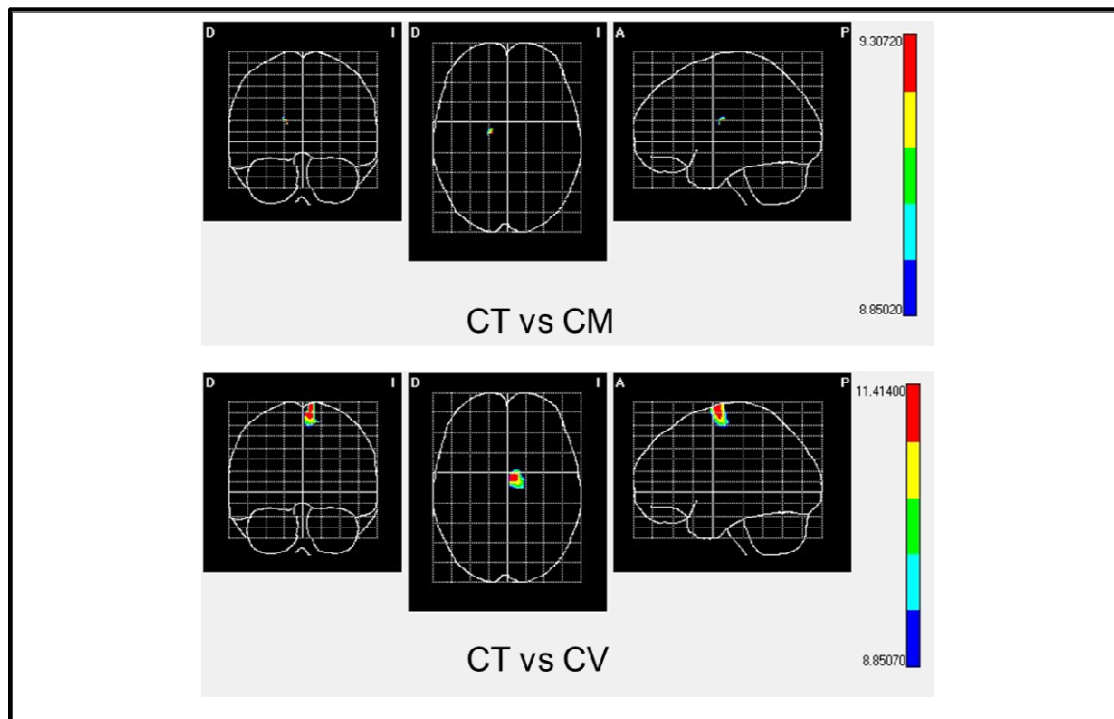


Fig. 78.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_2$ , entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CM y CV con diferencia interaural de 30 Hz. (CT: Estímulo complejo de tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).

e.4.1).-Las diferencias significativas entre CT y CM: Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CM, se proyecta en el Caudado derecho (Véase tablas 21, 38 y 41).

BANDA BETA- $\beta_2$ (19,5-40,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CM
Caudado R	NA	9.3072*	76	92	100	0.0918	0.2482

Tabla 38.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos. CM= Condición música. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

**e.4.2).-Las diferencias significativas entre CT y CV:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en el área en AB 6 (Motora suplementaria izquierda) (Véase tablas 21, 39 y 41).

BANDA BETA- $\beta 2$ (19,5-40,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CT	X CV
Área motora suplementaria L	6	11.4140*	96	148	92	0.1929	9.0144

Tabla 39.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta 2$ , entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos. CV= Condición voz. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

En la Fig. 79, se presenta la PMI de las diferencias significativas de los generadores de la actividad beta 2 entre las condiciones experimentales CV y CM+V

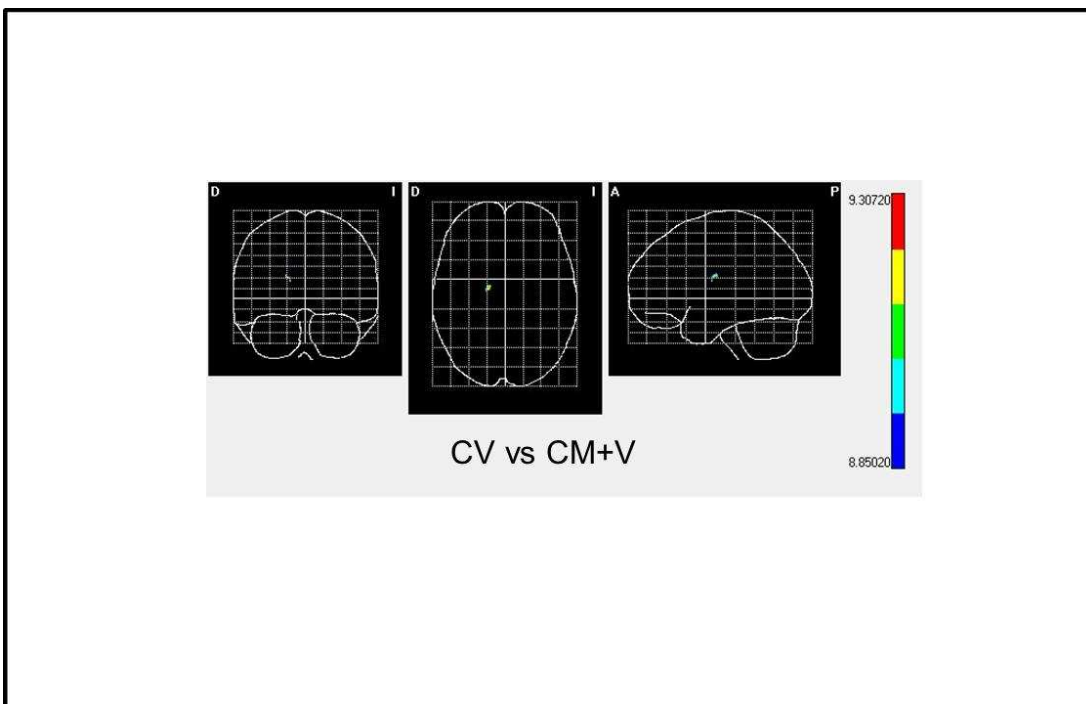


Fig. 79.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta 2$ , entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la condición de estimulación auditiva CV con diferencia interaural de 30 Hz. (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).

## RESULTADOS

**e.4.3).-Las diferencias significativas entre CV y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV, se proyecta en el área AB 39 (Angular izquierdo) (Véase tablas 21, 40 y 41).

BANDA BETA- $\beta_2$ (19,5-40,5 Hz)		T <sup>2</sup> Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CV	X CV+M
Angular L	39	9.1640*	136	124	152	2.1730	1.1367
Occipital medio R	19	8.9083*	44	72	164	0.8566	1.2825

**Tabla 40.-** Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$ , entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la estimulación con estímulo complejo de voz+música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CV= Condición voz. CV+M= Condición voz+música. T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda theta con $\alpha < 0.05 = *$ .												
Banda Beta 2- $\beta_2$ (19,5-40,5 Hz)												
DIFERENCIA INTERAURAL DE 30 Hz												
AREA BRODMANN	CT vs CM		CT vs CV		CT vs CV+M		CM vs CV		CM vs CV+M		CV vs CV+M	
	CT	CM	CT	CV	CT	CV+M	CM	CV	CM	CV+M	CV	CV+M
6				x								
19												x
39											x	
Caudado Derecho		x										

**Tabla 41.-** Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda Beta-2 con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej.- AB 6 es más eficiente el estímulo CV que el CT.

**e.4.2).-Las diferencias significativas entre CT y CV+M:** Con un nivel de confianza ( $\alpha < 0.05 = *$ ), una mayor actividad cerebral evocada por el estímulo CV+M, se proyecta en el área en AB 19 (Occipital medio derecho) (Véase tablas 21,40 y 41).

## **5.- DISCUSIÓN**



### 5.1.- GENERAL

El presente estudio ha sido desarrollado para evaluar la validez de los objetivos planteados en la hipótesis.

Los experimentos han sido diseñados especialmente para:

1. comprobar que con estímulos binaurales complejos se puede evocar un aumento significativo de la actividad cerebral;
2. identificar las regiones cerebrales, en las que se detecta un aumento significativo de la actividad cerebral, al aplicar cada uno de estímulos contemplados en el diseño;
3. determinar cual es estímulo más eficaz para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral.

Se consideró que la utilización de potenciales evocados de estado estable, era una forma eficaz para poner a prueba los enunciados de la hipótesis (Pérez Abalo M.C et al., 2003 [158], Chou YF et al., 2011 [216]). Por tanto, los estímulos se han diseñado para activar zonas tanto de la corteza cerebral como otras más profundas del tronco cerebral (Pérez Abalo M.C et al., 2003 [158], Chou YF et al., 2011[216]).

Los resultados de los trabajos de Trujillo-Barreto, et al. 2004 [238], demuestran que su estrategia parece solucionar los dos problemas críticos que se detectan en el análisis de fuentes: la presencia de fuentes fantasmas en la solución estimada y la tendencia a infravalorar generadores profundos en favor de los corticales.

La totalidad de los estímulos utilizados (CT, CM, CV y CV + M) han sido eficaces para evocar un aumento significativo de la actividad cerebral. No obstante, tres de las bandas de frecuencia fueron ineficaces (CM 18 Hz, CV 9 Hz y CV + M 9 Hz), lo que podría explicarse por el hecho de que, en estado de reposo, estas bandas de frecuencia tienen un elevado nivel de potencia o/y porque como han demostrado por García-Anaya M, et al., 2011) [436], cuando, aplicando la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) de baja frecuencia (1-5Hz), se produce un aumento de la potencia del espectro de la banda de frecuencias theta y una disminución de la potencia de la banda de frecuencia de alfa y beta.

En las Fig. (67 a 69) pueden observarse la totalidad de las regiones cerebrales en las que aumenta significativamente la actividad cerebral al aplicar los estímulos.

## **DISCUSION**

A continuación se comparan los resultados obtenidos en el experimento con los obtenidos en diversos estudios realizados, utilizando técnicas de electroencefalografía (EEG), resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética funcional (RMF e imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), sobre diversos aspectos de los procesos cognitivos: memoria (codificación y recuperación), lenguaje (procesamiento morfológico, procesamiento semántico etc), la escritura y otros estudios como los realizados utilizando estimulación magnética transcraneal.

### **5.2.- BREVE COMENTARIO A LOS SISTEMAS DE MEMORIA**

Algunos investigadores han propuesto la idea de que el ser humano adquiere información sobre si mismo y sobre el entorno a través de las experiencias que se registran, almacenan y recuperan por diferentes sistemas de memoria [306-313].

Tulving [314-316], definió un sistema de memoria como un conjunto correlacionado de procesos. Se pueden identificar una serie de atributos o criterios generales que permiten distinguir los sistemas de memoria: tipo de información que se adquiere y almacena; como se realiza su organización; capacidad de almacenamiento; persistencia de la información almacenada y que partes del cerebro son esenciales para su conservación. Schacter y Tulving [283], en un trabajo de amplia difusión identifican cinco sistemas principales: memoria operativa, memoria episódica, memoria semántica, sistema de representación perceptiva, y la memoria procedimental. Sherry y Schacter [319], han definido un sistema de memoria como una interacción entre mecanismos de adquisición, retención y recuperación con diferentes reglas de funcionamiento [284-285 ,287-297], [299-303, [320-325], [327-.329], [331-346], [376-381], [383,384], [388-392]

La metodología para abordar el estudio de la memoria debe de ser esencialmente multidisciplinar. Por ello, la aparición y desarrollo de las técnicas de neuroimagen funcional han permitido explorar con mayor precisión los vínculos entre la actividad neuronal y los procesos de la memoria operativa (MO).

### 5.2.1.- *Sobre la Memoria Operativa*

El término MO o memoria a corto plazo (MCP), se utiliza para referirse a la habilidad que tenemos para guardar y manipular información por períodos cortos de tiempo. La memoria operativa es como un espacio virtual de trabajo mental que puede utilizarse de manera flexible para apoyar las actividades cognitivas diarias que exigen el almacenamiento de información importante mientras se ejecutan otras actividades mentales relevantes. Se trata, por lo tanto, de un sistema cognoscitivo responsable del almacenamiento temporal y la manipulación de información.

El término MO, acuñado por Miller et al. 1960, [280], ha evolucionado hasta referirse en la actualidad a aquellos procesos que están implicados en el control, regulación y mantenimiento de información relevante para la ejecución de operaciones cognitivas complejas (Miyake et al. 1999, [282]). Braddeley y Lgie [281], partiendo de un modelo anterior, proponen un nuevo modelo que subdivide la MCP en tres componentes: sistema de almacenamiento transitorio de información verbal; sistema de información visual y sistema atencional que controla a los dos anteriores.

La aparición y desarrollo de las técnicas de neuroimagen funcional han permitido explorar con mayor precisión los vínculos entre la actividad neuronal y los procesos de la MO. Los datos que reflejan diversos estudios publicados, asocian procesos específicos a áreas concretas de la corteza prefrontal: el área dorsolateral (AB 9 y AB 46), el polo frontal (AB 10), y el cíngulo anterior (AB 24 y AB 32) están sistemáticamente activadas por un amplio repertorio de tareas [316-319]. Los resultados parecen indicar que estas áreas están implicadas en los procesos ejecutivos generales.

En el área AB 9, en nuestro estudio (véase Fig. 53 a 69), se ha encontrado aumento significativo de la actividad cerebral con los siguientes estímulos: CM (4,5 Hz y 9 Hz) (Frontal medio izquierdo) y CV+M (30 Hz) (Frontal superior derecho).

En el área AB 46 (Frontal superior derecho), en el estudio se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral aplicando el estímulo CM (9 Hz).

En el estudio, se ha detectado en el área AB 10 (Frontal medio derecho y Frontal medio orbital derecho), un aumento significativo de la actividad cerebral aplicando el estímulo CV+M (30 Hz).

## DISCUSION

En el área AB 24 (Cingulado anterior derecho), se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral con los siguientes estímulos: CM (30 Hz) y CV+M (30 Hz).

En el área AB 32, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral con siguientes estímulos: CV (18 Hz) (Frontal superior medial izquierdo) y CV+M (30 Hz) (Cingulado medio derecho).

Wager TD, et al. 2003 [304] y D'Esposito M. 2000. [305], proponen que otras áreas de la corteza prefrontal (AB 6, AB 8, AB 44, AB 45 y AB 47), se activan en procesos ejecutivos específicos. Esta separación entre procesos ejecutivos generales y específicos es apoyada desde la perspectiva cognitiva [298].

Se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral en las Zonas: AB 6 al aplicar los estímulos CT (18 Hz) (Área motora suplementaria derecha), CV 18Hz (Área motora suplementaria derecha), CV 30 Hz (Área motora suplementaria derecha), y CV+M 30 Hz (Área motora suplementaria izquierda); AB 8 al aplicar los estímulos CM 4,5 Hz (Frontal medio izquierdo) y CV+M 18 Hz (Frontal medio izquierdo); AB 44 con el estímulo CT 4,5 Hz (Frontal inferior opercular derecho) y CM 4,5; AB 47, con el estímulo CV+M 4,5Hz (Frontal medio orbital izquierdo). (Véase Fig. 53 a-69).

Debido a los escasos trabajos de investigación, se sabe muy poco de las bases neurobiológicas del proceso de codificación en la MO. Los pocos estudios existentes indican que la corteza prefrontal dorsolateral se activa intensamente durante la codificación de diversos tipos de materiales. [401-404]. Esta activación se ha relacionado con la activación de procesos ejecutivos a fin de establecer una organización estructurada de la información [406].

Se ha obtenido un aumento significativo de la actividad cerebral en las Zonas: AB 10, al aplicar los estímulos CT 30 Hz (Frontal medio derecho, Frontal medio orbital), CM 9Hz (Frontal medio izquierdo), CV+M 4,5 Hz (Frontal medio izquierdo); AB 11, al aplicar los estímulos CV 4,5 Hz y CV+M 4,5 Hz (Frontal medio orbital derecho), CM 30 Hz (Frontal superior orbital derecho), CV+M 30 Hz (Cingulo anterior izquierdo); AB 19 al aplicar los estímulos CT 4,5 Hz y CM 4,5 Hz (Occipital inferior derecho), CT 4,5 Hz (Fusiforme derecha) y CV+M 18 Hz (Precuneus derecho); AB 20 al aplicar los estímulos CT 4,5 Hz (Temporal medio derecho), CM 4,5 Hz (Temporal inferior derecho) y CM 9Hz (Temporal medio izquierdo); AB 21 al aplicar el estímulo CM 4,5

Hz (Temporal medio derecho); AB 22 al aplicar el estímulo CM 4,5 Hz (Temporal medio derecho); AB 27 al aplicar los estímulos CM 4,5 Hz (Hipocampo derecho) y CV+M 30 Hz (lingual izquierdo); AB 37 al aplicar los estímulos CT 4,5 Hz y CM 4,5 Hz (Temporal medio derecho) y CM 4,5 Hz (Temporal inferior derecho y Fusiforme derecho); AB 47 al aplicar el estímulo CV+M 4,5 Hz (Frontal medio orbital izquierdo). (Véase Fig. 67 a 69).

El circuito neuronal implicado en la codificación en la MO incluye una red prefrontal posterior con conexiones con estructuras mediales del lóbulo temporal [347].

Se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral en las Zonas: AB 37, al aplicar los estímulos CT 4,5 Hz y CM 4,5 Hz (Temporal medio derecho); AB 20 CT 4,5 Hz (Temporal medio derecho); AB 22 CM 4,5 Hz (Temporal medio derecho). (Véase Fig. 53 a-69).

El mantenimiento se considera un proceso mediante el cual se almacena de forma transitoria una representación de la información en ausencia de estimulación externa.

Los diferentes estudios publicados indican una contribución significativa de las áreas posteriores en el almacenamiento de la información, mientras que las regiones situadas más anteriormente se relacionan con el repaso del material [361,362]. Lo que también puede deducirse de estos estudios es que el mantenimiento de la información es función de una compleja red fronto-posterior que no puede localizarse en una única estructura cerebral [364], [361].

En estudios realizados utilizando la técnica de neuroimagen se indica que existen una serie de estructuras cerebrales que están implicadas en el mantenimiento de la información verbal, incluyendo regiones prefrontales, el córtex parietal inferior, el córtex frontal inferior y las regiones premotora y motora suplementaria [348-350]. Los datos de los estudios con neuroimagen apuntan a la región del córtex parietal inferior, principalmente izquierdo como implicado en los mecanismos de almacenamiento de material verbal [351], [352].

Se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral en la región del córtex parietal inferior (AB 40) con los estímulos: CT (4,5 Hz), CM (4,5 Hz) y CV (4,5 Hz). (Véase Fig. 53 a-69).

## DISCUSION

El córtex frontal inferior y las regiones premotora y motora suplementaria se han asociado con el repaso de la información verbal [351-352].

Se ha obtenido un aumento significativo de la actividad cerebral en la región del córtex frontal inferior (AB 44) con el estímulo CT 4,5 Hz (Frontal inferior opercular derecho), y en la región motora suplementaria, AB 6 con los estímulos CT 18 Hz (Área motora suplementaria derecha), CV 18 Hz (Área motora suplementaria derecha), CV 30 Hz (Pre-central izquierdo) y CV + M 30 Hz (Área motora suplementaria izquierda).

También se han localizado los procesos de mantenimiento en estructuras posteriores, fundamentalmente en el córtex parietal superior y en el surco intraparietal cuando lo que se mantiene es información espacial [354-359].

Se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral en la región del córtex parietal superior (AB 7) con los estímulos: CM 4,5 Hz, CV 4,5 y CV+M 18Hz (Parietal superior derecho).

Cuando la información que se mantiene hace referencia a objetos, caras etc se activan regiones ventrales como giro fusiforme y lóbulo temporal inferior.

Se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral en la región: AB 19 con los estímulos CT 4,5 Hz (Fusiforme derecha); AB 37 con el estímulo CM 4,5 Hz (Fusiforme derecho); AB 20 con el estímulo CM 4,5 Hz (Lóbulo temporal inferior derecho); AB 37 con el estímulo CM 4,5 (Lóbulo temporal inferior derecho).

En el proceso de repaso de información visual compleja se ha asociado con una activación de estructuras frontales más ventrales, giros frontales medio e inferior [360,361], [356].

Algunos autores señalan que la región AB 8 que controla los movimientos oculares tiene un papel importante en el proceso de repaso durante el mantenimiento de la información espacial [361], [356], [407-409].

Se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral en la región AB 8 con los estímulos CM 4,5 Hz y CV+M 18 Hz (Frontal medio izquierdo).

### 5.2.2.- *Sobre la Memoria a largo Plazo (MLP)*

Es la estructura en la que se almacenan recuerdos vividos, conocimiento acerca del mundo, imágenes, conceptos, estrategias de actuación, etc. Dispone de capacidad desconocida y contiene información de distinta naturaleza. Se considera como la base de datos en la que se inserta la información a través de la MO, para poder posteriormente hacer uso de ella.

De la serie de eventos que el ser humano experimenta diariamente, solamente algunos se transforman en los trazos durables de memoria. Las técnicas del neuroimagen modernas han ayudado al conocimiento de los procesos neurocognitivos que subyacen en la formación exitosa de la memoria, utilizando el paradigma de memoria subsecuente (Paller y Wagner, 2002) [393]. En este paradigma, la actividad nerviosa evocada por eventos que pueden recordarse posteriormente se contrasta con la actividad nerviosa durante la codificación de eventos que no se recuerdan posteriormente. Numerosos estudios del fMRI identificaron el córtex frontal inferior izquierdo (en inglés IFC) y el lóbulo temporal medio (en inglés MTL), como las regiones que están activadas cuando se produce una codificación exitosa, con niveles más altos de actividad BOLD, que predicen un recuerdo posterior (Paller y Wagner, 2002) [393].

Procesos cognitivos diferentes han sido asociados con estas dos regiones del cerebro. Mientras que la IFC izquierda refleja el procesamiento semántico (Otten y Rugg, 2001 [394]; Blumenfeld y Ranganath, 2007 [395]), el lóbulo temporal medio está probablemente involucrado en la fijación de los eventos en el contexto espaciotemporal (Diana et al., 2007 [396]; Staresina y Davachi, 2009 [397]). Hanslmayr S et al., 2001 [398], han demostrado que esos distintos procesos, ocurren de forma simultánea a cambios específicos en la potencia oscilatoria del cerebro. Estableciendo modelos de disparo sincrónico de poblaciones nerviosas, indican que las oscilaciones del cerebro juegan un papel crítico en la formación de la plasticidad del sináptica, y que son por consiguiente un mecanismo importante para la codificación exitosa de la memoria. Varios estudios que utilizan grabaciones de EEG/MEG en humanos muestran que esas oscilaciones del cerebro durante la codificación predicen si un evento se recordará posteriormente o no (Klimesch, 1999 [399]; Düzel et al., 2010 [400]; Nyhus y Curran, 2010 [401]). Estos estudios ponen de manifiesto que durante la codificación, un aumento de la potencia de las bandas theta (4-7 Hz) y gamma (>25 Hz), junto con una disminución de la potencia de las bandas alfa y beta (8-20 Hz), predice un recuerdo

## DISCUSION

posterior (Klimesch et al., 1996 [409]; Weiss y Rappelsberger, 2000 [403]; Sederberg et al., 2003 [404]; Hanslmayr et al., 2010 [405]). Se ha sugerido que las oscilaciones de theta en las regiones del lóbulo temporal medio, facilitan la formación de memoria a largo plazo al modificar la plasticidad sináptica (Axmacher et al., 2006 [406]; Rutishauser et al., 2010 [407]), y fijar el evento en su contexto (Summerfield y Mangels, 2005 [408]). Disminuciones en la potencia de alfa y beta se han interpretado que reflejan los procesos de la memoria semántica (Klimesch, 1999 [409]). Específicamente, un reciente estudio mostró que las disminuciones de la potencia en la parte baja de la banda beta reflejan el proceso de codificación semántica (Hanslmayr et al., 2010 [405]), haciendo pensar en una relación entre la actividad y las oscilaciones en la banda beta en el córtex pre-frontal inferior. Hanslmayr et al., 2010 [405], examinando grabaciones simultáneas de EEG-fMRI en humanos, han encontrado relaciones entre la sincronización de neuronas y la actividad BOLD en regiones que se activan en la codificación de una memoria exitosa, y basándonos en hallazgos anteriores, proponen la existencia, de una relación funcional entre a señal BOLD en la región izquierda del giro prefrontal inferior y los efectos subsecuentes, que las oscilaciones de beta efectúan en la memoria, y entre los subsecuentes efectos sobre la memoria de las oscilaciones de theta y la señal BOLD la región del lóbulo temporal medio.

Poe GR, et al., 2010 [410], propone que en fase de sueño REM (movimiento rápido de ojos) la sincronización de theta, junto con otros eventos como el aumento de la acetilcolina, reducción de nivel de mono-aminas facilita la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo (LTP). El sueño REM proporciona un nuevo entorno nervioso en que la remodelación sináptica esencial a aprender y la cognición puede ocurrir, por lo menos dentro del complejo del hipocampo.

Se ha obtenido un aumento significativo de la actividad cerebral en la región: AB 44 con el estímulo CT 4,5 Hz (Frontal inferior opercular derecho); AB 9 con el estímulo CV+M 30 Hz (Frontal superior derecho), con los estímulos CM 4,5 Hz, CM 9 Hz y CM 30 Hz (Frontal medio izquierdo); AB 10 con los estímulos CV+M 30 Hz (Frontal medio derecho y Frontal medio orbital derecho) y con los estímulos CM 9 Hz y CV+M 4,5 Hz (Frontal medio izquierdo); AB 8 con los estímulos CM 4,5 y CV+M 18 Hz (Frontal medio izquierdo); AB 11 con los estímulos CV 4,5 Hz y CV+M 4,5 Hz (Frontal medio orbital derecho), con el estímulo CM 30 Hz (Frontal superior orbital derecho); AB 47 con el estímulo CV+M 4,5 Hz (Frontal medio orbital izquierdo); AB 48 con el estímulo

CM 9 Hz (Frontal inferior triangular izquierdo); AB 46 con el estímulo CM 9 Hz (Frontal superior derecho); AB 32 con el estímulo CV+M 18 Hz (Frontal superior medial derecho); AB 37 con los estímulos CT 4,5 Hz (Temporal medio derecho), con el estímulo CM 4,5 Hz (Temporal medio derecho y Temporal inferior derecho); AB 20 con el estímulo CT 4,5 Hz (Temporal medio derecho), CM 4,5 (Temporal inferior derecho) y CM 9 Hz (Temporal medio izquierdo) ; AB 21 con el estímulos CT 4,5 Hz (Temporal medio derecho); AB 22 con el estímulo CM 4,5 Hz (Temporal medio derecho); AB 27 con el estímulo CM 4,5 Hz (Hipocampo derecho); AB 30 con los estímulos CT 9Hz (Para-hipocampo izquierdo) y CT 30 Hz (Para-hipocampo derecho).

### ***5.2.3.- Sobre la Memoria Declarativa***

La memoria declarativa (MD) incluye las representaciones de los hechos, acontecimientos y conocimientos que pueden ser recuperados conscientemente y expresados explícitamente. Schacter y Tulving [318], distinguen dos tipos de MD: memoria declarativa episódica (MDE) que contiene los acontecimientos o hechos de una persona, codificados temporal y espacialmente y la memoria declarativa semántica (MDS) que contiene el conocimiento que no puede adscribirse a una ocasión o momento particular.

La memoria episódica contiene los acontecimientos o hechos codificados temporal y espacialmente, de la vida de una persona [315-316], [350].

Uno de los hallazgos que más ha aportado al entendimiento de la memoria humana ha sido el modelo de asimetría hemisférica codificación-recuperación también denominado HERA (Hemispheric encoding-registrieval asymmetry). (Mencl WE, et al. 2000 [350]). El modelo predice que existe una asimetría hemisférica en los procesos de codificación y recuperación de la información que esencialmente se centra en las regiones prefrontales ventrolaterales (PFVL). Así la región PFVL izquierda sería esencial durante el periodo de codificación de la información, mientras que la PFVL derecha desempeñaría un papel determinante en la fase de recuperación de la información. La activación del córtex PFVL izquierdo durante la codificación es indicativa de éxito en la recuperación posterior (Kesinger EA, et al. 2003. [308]). Esta activación es mayor cuando se realiza un procesamiento semántico que cuando se efectúa un procesamiento fonológico (Kapur S, et al.1994 [309], Demb JB, et al. 1995 [310], Gabrieli JDE.1998

## DISCUSION

[311]). En la codificación en tareas semántica se activan las áreas AB 11 y AB 47 mientras que en la codificación en tareas fonéticas se activa el área AB 44.

Se ha obtenido (Véase Fig. 53 a-69), un aumento significativo de la actividad cerebral en: lóbulo frontal medio orbital derecho aplicando los estímulos CV (4,5 Hz) y CV + M (4,5 Hz); en lóbulo frontal superior orbital derecho con el estímulo CM (30 Hz); en cíngulo anterior izquierdo con el estímulo CV + M (4,5 Hz) (área AB 11) en la región del lóbulo frontal medio orbital izquierdo se ha obtenido aumento significativo de la actividad cerebral aplicando el estímulo CM (4,5 Hz) (área AB 47); y en la región del lóbulo frontal inferior opercular derecho (AB 44) al emplear el estímulo CT (4,5 Hz).

En un estudio Strange et al. [355], encontró que el hipocampo anterior mostraba mayor actividad para las palabras recordadas que para las no recordadas y que la activación del hipocampo y del hipocampo anterior estaba relacionada con un incremento de la atención. En nuestro estudio se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: la parte derecha del hipocampo (AB 27), cuando se utiliza el estímulo CM (4,5 Hz); para-hipocampo izquierdo (AB 28), con el estímulo CM (4,5 Hz); para-hipocampo izquierdo (AB 30), con el estímulo CT (9 Hz); y para-hipocampo derecho (AB 30), con el estímulo CT (30 Hz).

Richarson et al. [354], han demostrado que la amígdala está esencialmente involucrada en la memorización de material emocional. En nuestro estudio se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en la parte izquierda de la región amígdala cuando se utiliza el estímulo CM (4,5 Hz).

La activación de las regiones mediales del lóbulo temporal (MLT) durante la codificación está asociada a una mejor recuperación de la información [352], y los estímulos que se recuerdan posteriormente evocan más actividad en las en las regiones MLT que los no recordados [353, 354].

Castillo et al. [356], indican que el procesos semánticos aumenta la actividad en las regiones MLT y que esta actividad es dependiente del tiempo y que aparece en dos rangos de latencia; entre 300-400 ms; 500-600 ms después de la aparición del estímulo.

Estudios realizados por Campo et al [357], han demostrado que la actividad de las regiones MLT está involucrada en tareas de MO si se realiza un procesamiento semántico de los estímulos.

Las regiones MLT en las que se ha detectado un aumento significativo, de la actividad cerebral son: región del lóbulo temporal medio derecho (AB 20), al aplicar el estímulo CT (4,5 Hz); región del lóbulo temporal inferior derecho (AB 20), al aplicar el estímulo CM (4,5 Hz); región del lóbulo temporal inferior derecho (AB 37), al aplicar el estímulo CM (4,5 Hz); región del lóbulo temporal medio derecho (AB 21), al aplicar el estímulo CM (4,5 Hz); región del lóbulo temporal medio derecho (AB 22), al aplicar el estímulo CM (4,5 Hz); región del lóbulo temporal medio izquierdo (AB 20), al aplicar el estímulo CM (9 Hz). (Véase Fig. 53 a-69)

### **5.2.4.- Sobre la Memoria Semántica**

La memoria semántica puede definirse como un almacén de conocimientos sobre el significado de las palabras y la relación entre estos significados [359].

En el procesamiento semántico hay dos áreas que se activan de forma consistente: el córtex prefrontal izquierdo y el córtex temporal ventral. Thompson-Schill SL, et al. [359], han comprobado la activación del giro frontal inferior izquierdo durante una tarea de recuperación de material semántico. De la revisión de los estudios sobre el procesamiento semántico se deduce que la existencia de una gran red distribuida de representaciones semánticas.

En el córtex prefrontal izquierdo, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: frontal medio izquierdo (AB 8), cuando se han utilizado los estímulos CM (4,5 Hz) y CV +M (18 Hz); frontal medio orbital derecho (AB 11), con los estímulos CV (4,5 Hz) y CV + M (4,5 Hz); frontal medio orbital derecho (AB 10), con estímulo CV + M (30 Hz); frontal medio izquierdo (AB 10), con los estímulos CM (9 Hz) y CV + M (4,5 Hz); frontal superior orbital derecho (AB 11), con el estímulo CM (30 Hz); frontal inferior opercular derecho (AB 44), con el estímulo CT (4,5 Hz); frontal medio orbital izquierdo (AB 47), con los estímulo CV + M (4,5 Hz); frontal inferior triangular izquierdo (AB 46), con el estímulo CM (9 Hz).

## **DISCUSION**

En el córtex temporal ventral, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: temporal medio derecho (AB 37), cuando se han utilizado los estímulos CT (4,5 Hz) y CM (4,5 Hz); temporal medio derecho (AB 20), cuando se han utilizado el estímulo CT (4,5 Hz); temporal inferior derecho (AB 20), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz); temporal inferior derecho (AB 37), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz); temporal medio derecho (AB 21), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz); temporal medio derecho (AB 22), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz).

### **5.3.- SOBRE LAS REDES NEURONALES DE LA MEMORIA**

La investigación de la memoria por parte de la Neurociencia cognitiva ha puesto de relieve diferentes tipos de memoria (MLP. MO, memoria declarativa, memoria episódica etc.) que a su vez pueden subdividirse y clasificarse con diversos parámetros. Monk CS et al., [386], utilizando la técnica MRI de eventos relacionados y Curtis CE et al., [411], han encontrado que las regiones MLT son importantes para la formación de la memoria episódica [412], pero no para la MO. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional (PET, RMF y MEG) señalan la importancia de la activación de región temporal medial (RTM) en procesos de aprendizaje y su relación con los procesos mnésicos de la MO.

Varios estudios que han utilizado la técnica MRI de eventos relacionados [324], [326], [414], [385-386], [413], [370], para detectar la contribución de la RTM a los procesos de la MO, coinciden en señalar una activación de la RTM durante la fase de codificación, resultando además que Ranganath et al. [385] y Cabeza et al. [413], también han encontrado actividad de la RTM durante las fases de mantenimiento y recuperación.

Los resultados obtenidos en diversos estudios parecen indicar que las regiones RTL intervienen en procesos y operaciones de un amplio sistema de MO y parecen indicar que tanto el córtex prefrontal como la RTM realizan funciones que son requeridas tanto en tareas de MO como de MLP.

En el lóbulo temporal medio derecho, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: temporal medio derecho (AB 37), cuando se han utilizado los estímulos CT (4,5 Hz) y CM (4,5 Hz); temporal medio derecho (AB 20), cuando se han utilizado el estímulo CT (4,5 Hz); temporal inferior derecho (AB 20), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz); temporal inferior derecho (AB 37), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz); temporal medio derecho (AB 21), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz); temporal medio derecho (AB 22), cuando se han utilizado el estímulo CM (4,5 Hz).

### **5.4.- SOBRE LA ACTIVIDAD OSCILATORIA NEURONAL Y MEMORIA**

Las oscilaciones caracterizan la actividad neuronal [371], pero todavía no se tienen un conocimiento preciso de su significado funcional. Algunos autores han propuesto que las actividades oscilatorias en el cerebro podrían contribuir a codificar la información mediante la correlación entre los disparos de las neuronas y la secuencia temporal de los ciclos de la oscilación del potencial de campo relacionado con el estímulo. Para estos autores [361], [415], [362], las oscilaciones activan distintas funciones cognitivas mediante la sincronización de poblaciones neuronales. Un incremento de la sincronización entre dos neuronas podría inducir potenciación a largo plazo y la formación de nuevas memorias por la asociación entre las propiedades de los estímulos y las neuronas activadas [363].

En estudios, con electrodos intracraneales [365-368] y con MEG [364] [416] sobre las oscilaciones cerebrales y su relación con la realización de tareas de MO se ha demostrado que las oscilaciones theta y gamma ocurren en el cerebro durante la realización de tareas de MO, y algunos autores han asociado ambos tipos de oscilaciones con la organización y mantenimiento transitorio de las representaciones de los ítems en el sistema de MO [367], [372], y con la codificación y el reconocimiento [364], aunque no son específicas de estos procesos [382], ya que también se encuentran asociadas a otras funciones cognitivas [364], [373-375].

## DISCUSION

Las oscilaciones son una característica de la actividad neuronal [361]. Aunque no se conoce de forma muy precisa el significado funcional de las actividades oscilatorias de las distintas regiones del sistema nervioso central, se ha propuesto que las actividades oscilatorias en el cerebro podrían contribuir a codificar la información mediante la correlación entre los disparos de las neuronas y la secuencia temporal de los ciclos de la oscilación del potencial de campo relacionado con el estímulo. La banda  $\Theta$  tradicionalmente se ha relacionado con memoria declarativa, de tal manera que las palabras correctamente recordadas producían un incremento de la potencia de esta banda (Klimesch W et al. 1996) [409]. Un estudio reciente, mediante MEG, ha demostrado que la potencia de las bandas theta y gamma se incrementa durante la aplicación de estímulos que posteriormente son bien recordados, mientras que no aparece este incremento cuando los estímulos no son recordados (Osipova D, et al., 2006), [286]. Fell et al. [387], interpreta esta relación entre las dos bandas diciendo que la coherencia en theta puede estar asociada con una modulación lenta del acoplamiento relacionado con la fase de codificación, la sincronización entre el córtex rinal y el hipocampo en la banda gamma estaría más relacionada con el procesamiento actual de la memoria permitiendo un rápido acoplamiento y desacoplamiento de las dos estructuras. Algunos autores [362], [363], indican que las oscilaciones activan distintas funciones cognitivas mediante la sincronización de poblaciones neuronales. Un incremento de la sincronización entre dos neuronas podría inducir potenciación a largo plazo y la formación de nuevas memorias por la asociación entre las propiedades de los estímulos y las neuronas activadas [364]. En estudios sobre las oscilaciones cerebrales y su relación con la realización de tareas de MO se ha demostrado [365-368], que las oscilaciones theta y gamma ocurren en el cerebro durante la realización de tareas de MO, y algunos autores han asociado ambos tipos de oscilaciones con la organización y mantenimiento transitorio de las representaciones de los ítems en el sistema de MO [367], [369], y con la codificación y el reconocimiento [364], aunque no son específicas de estos procesos [382], ya que también se encuentran asociadas a otras funciones cognitivas [366], [372-374].

Se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral y sincronizaciones en diversas áreas: aplicando el estímulo CT (4,5 Hz), en lóbulo frontal inferior opercular derecho (AB 44); lóbulo temporal medio derecho (AB 20 y AB 37); aplicando el estímulo CM 4,5 Hz, en lóbulo temporal medio derecho (AB 37); lóbulo temporal

inferior derecho (AB 20); lóbulo temporal inferior derecho (AB 37); lóbulo temporal medio derecho (AB 21 y AB 22); lóbulo frontal medio izquierdo (AB 9 y AB 8); aplicando el estímulo CM 9 Hz, lóbulo frontal medio (AB 9 y AB 10); aplicando el estímulo CV+M 4,5 Hz, lóbulo frontal medio orbital derecho (AB 11); aplicando el estímulo CV+M 30 Hz, lóbulo frontal superior derecho (AB 9); frontal medio derecho (AB 10); frontal medio izquierdo (AB 9); frontal medio orbital derecho (AB 10).

Al aplicar el estímulo CT 4,5 Hz se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral sincronizada en las siguientes áreas: AB 4, AB 40, AB 23, AB 44, AB 19, AB 37, AB 4, AB 20 y caudado derecho.

Se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral sincronizada en las siguientes áreas: AB 28 y AB 30 al aplicar el estímulo CT 9 Hz.

Al aplicar el estímulo CM 4,5 Hz se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral sincronizada en las siguientes áreas: AB 3, AB 4, AB 5, AB 7, AB 8, AB 9, AB 19, AB 20, AB 21, AB 22, AB 23, AB 25, AB 27, AB 28, AB 37, AB 40, AB 48, caudado anterior izquierdo, caudado medio izquierdo, tálamo izquierdo, tálamo derecho, amígdala izquierda y caudado izquierdo.

Con el estímulo CV 4,5 Hz se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral sincronizada en las siguientes áreas: AB 7, AB 11, AB 40 y AB 48,

Se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral sincronizada en las siguientes áreas: AB 6, AB 9, AB 10, AB 11, AB 24, AB 27, y AB 32.al aplicar el estímulo CM 30.

De todo lo anterior se puede concluir que los diferentes tipos de memoria no son funciones independientes y que necesitan relacionarse entre si y con otras funciones como las ejecutivas. Las activaciones prefrontales en las diferentes tareas de memoria revela la existencia de un sistema ejecutivo cuya complejidad se desconoce.

La corteza prefrontal dorsolateral es considerada como la región cortical que permite el uso del conocimiento cognitivo. Es una región de asociación polimodal.

La corteza prefrontal dorsolateral propicia la interacción inicial entre la información sensorial procesada y el *input* límbico-paralímbico, lo que explica: que el humor y los impulsos modifiquen las impresiones sensoriales, así como que el pensamiento y la

## **DISCUSION**

experiencia influyan en el humor; que su activación no dependa tanto de las cualidades sensoriales como de la significación conductual del estímulo. Así, pueden presentar una respuesta intensa a un elemento cuando es contingente a un refuerzo, dejando de activarse ante él cuando se asocia a un resultado neutro o aversivo, siendo éste el principio del aprendizaje asociativo.

Estudios actuales sobre neuropsicología y fisiología consideran que la corteza prefrontal es la encargada de la organización de la conducta en el aspecto temporal, siendo esencial para la secuenciación del comportamiento, incluido el habla y el razonamiento lógico [330].

### **5.5.- RELACIÓN ENTRE CEREBRO Y LENGUAJE**

Los estudios realizados con técnica de fMRI, han aportado información sobre la localización de las regiones cerebrales implicadas en determinados procesos en los que están implicados el lenguaje y la actividad cognitiva

La comprensión semántica se implementa en el cerebro mediante una red neuronal compleja y amplia donde están involucradas varias regiones: el giro superior temporal posterior incluyendo el giro angular y supramarginal; la corteza temporal inferior (AB 19, AB 37, AB 20); giro temporal medio (AB 21); giro frontal inferior (AB 44, AB 45, AB 47), [391-395].

En nuestro estudio, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en las regiones: lóbulo temporal medio derecho (AB 20 y AB 37) , aplicando el estímulo CT 4,5 H; en el lóbulo temporal medio derecho (AB 21 y AB 22), y lóbulo occipital inferior derecho (AB 19), aplicando el estímulo CM 4,5 H; precuneus derecho (AB 19), aplicando el estímulo CV+M 18 Hz; lóbulo temporal inferior derecho (AB 20 y AB 37), aplicando el estímulo CM 4,5 Hz; lóbulo occipital inferior derecho (AB 19 y AB 37) y lóbulo fusiforme derecho (AB 19), aplicando el estímulo CM 4,5 Hz; lóbulo frontal inferior opercular derecho (AB 44), aplicando el estímulo CT 4,5 Hz; lóbulo frontal medio orbital izquierdo (AB 47), aplicando el estímulo CV+M 4,5 Hz.

### 5.6.- PROCESAMIENTO FONOLÓGICO DEL LENGUAJE

En estudios con imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) se ha observado que el giro temporal superior se activa en la percepción fonológica, acceso a las representaciones léxicas [417], monitorización de la propia voz y la recuperación de palabras almacenadas en memoria [418,419].

En nuestro estudio, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en el lóbulo frontal superior derecho AB 9 cuando se aplican los estímulos CV +M (4,5 Hz) y en el lóbulo frontal superior orbital derecho AB 11 con el estímulo CV 4,5 Hz.

### 5.7.- PROCESAMIENTO MORFOSINTÁCTICO DEL LENGUAJE

En un estudio reciente con resonancia magnética funcional (RMF) las áreas del cerebro que se más se activaron, al comparar frases con palabras con frases con no palabras, fueron: el giro posterior temporal superior (AB 22, AB 41 y AB 42); la parte media bilateral del área de Broca (AB 45); y parte del giro anterior temporal superior (AB 38 y AB 22), [382].

En nuestro estudio, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: lóbulo temporal medio derecho (AB 22), aplicando el estímulo CM (4,5 Hz).

Estudios recientes con técnicas de neuroimagen (RMf y PET) han encontrado evidencias de un aumento de la actividad cerebral en el lóbulo inferior opercular derecho (AB 44).en el caso de procesamiento de oraciones de diverso tipo [420-424]. En nuestro estudio se ha encontrado un aumento significativo de la actividad cerebral en esa área, aplicando el estímulo CT (4,5 Hz).

### 5.8.- SOBRE LA PRODUCCIÓN DEL HABLA

La producción del habla es el proceso que convierte el material codificado en habla. En este proceso se han identificado dos regiones cerebrales que en la mayoría de los estudio, aparecen sistemáticamente activadas: las áreas basales temporales izquierdas y un conjunto de áreas entre las que se incluyen, la corteza ínsula r anterior izquierda y la región opercular del área de Broca (BA 44) [424]. En los procesos articulatorios parece estar implicado el cerebelo derecho [425].

## DISCUSION

En nuestro estudio, se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: lóbulo temporal izquierdo (AB 20), aplicando el estímulo CM (9 Hz) y en el lóbulo frontal inferior opercular derecho (AB 44).

### 5.9.- LOS CIRCUITOS LECTORES DEL CEREBRO

Actualmente existe gran interés en estudiar las relaciones funcionales entre las distintas regiones cerebrales durante el procesamiento cognitivo [426-429], [375].

Numerosos estudios realizados con técnicas de neuroimagen para determinar las bases neurológicas de la lectura han puesto de manifiesto que en el proceso de lectura intervienen todo un conjunto de áreas cerebrales principalmente del hemisferio izquierdo y se han identificado tres circuitos fundamentales en el proceso lector [430-433]: un circuito dorsal en el que están incluidas áreas del córtex temporoparietal (AB 21 y AB 22) y circonvoluciones angular y supramarginal (AB 39 y AB 40); un circuito ventral que incluye el córtex temporooccidental y giros lingual y fusiforme (AB 19 y AB 37); y un circuito frontal que incluiría el córtex frontal inferior (AB 44, AB 6, AB 45 y AB 47) [375], [426-428].

Se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: lóbulo temporal medio derecho (AB 21 y AB 22), aplicando el estímulo CM (4,5 Hz); lóbulo parietal inferior izquierdo (AB 40), aplicando los estímulos CT (4,5 Hz) y CM (4,5 Hz); lóbulo occipital inferior derecho (AB 19), aplicando los estímulos CT (4,5 Hz) y CM (4,5 Hz); lóbulo fusiforme derecho (AB 19), aplicando el estímulos CT (4,5 Hz); lóbulo temporal inferior derecho (AB 37), aplicando el estímulo CM (4,5 Hz); lóbulo fusiforme derecho (AB 37), aplicando el estímulo CM (4,5 Hz); lóbulo frontal inferior opercular derecho (AB 44), aplicando el estímulo CT (4,5 Hz); lóbulo precentral izquierdo (AB 6), aplicando el estímulo CV (30 Hz); área motora suplementaria izquierda (AB 6), aplicando el estímulo CV+M (30 Hz); y lóbulo frontal medio orbital izquierdo. (Véase Fig.53 a-69).

### 5.10.- LOS CIRCUITOS NEURONALES IMPLICADOS EN LA ESCRITURA

Existen pocos estudios, realizados con la técnica de neuroimagen, dedicados al estudio de los circuitos neuronales implicados en la escritura. Menón y Desmond [434], destacan la importancia de la red frontoparietal implicada en la organización de la ejecución motora y sensoespacial ponen de manifiesto la activación durante la escritura de la parte superior e inferior del lóbulo parietal (AB 5, AB 7, AB 39 y AB 40) así como del córtex premotor y sensoriomotor del hemisferio izquierdo.

Se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: lóbulo parietal superior derecho (AB 5 y AB 7), aplicando el estímulo CM (4,5 Hz); lóbulo parietal inferior izquierdo (AB 40), aplicando los estímulos CT (4,5 Hz), CM (4,5 Hz) y CV (4,5 HZ).

Beeson et al. [435], han puesto de manifiesto en la escritura se activan, además de la red frontoparietal, la región posterior inferior del córtex prefrontal (AB 37 y AB 20), el córtex prefrontal ventral (AB 44, AB 45 y AB 47), y el giro frontal medio (AB 9, AB 10 y AB 46)

Se ha detectado un aumento significativo de la actividad cerebral en: lóbulo temporal medio derecho (AB 37), aplicando los estímulos CV (4,5 Hz) y CM (4,5 Hz) y lóbulo temporal inferior derecho (AB 37), aplicando el estímulo CT (4,5 Hz); lóbulo temporal inferior derecho (AB 20), aplicando el estímulo CM (4,5 Hz); lóbulo frontal inferior opercular derecho (AB 44), aplicando el estímulo CT (4,5 Hz); lóbulo frontal medio orbital izquierdo (AB 47), aplicando el estímulo CV+M (4,5 Hz); lóbulo frontal inferior triangular izquierdo (AB 46), aplicando el estímulo CM (9 Hz); lóbulo frontal superior derecho (AB 9), aplicando el estímulo CV+M (30 Hz); lóbulo frontal medio izquierdo (AB 9), aplicando los estímulos CM (4,5 Hz) y CM (9 Hz); lóbulo frontal medio derecho (AB 10), aplicando el estímulo CV+M (30 Hz); lóbulo frontal medio izquierdo (AB 10), aplicando los estímulos CM (9 Hz) y CV+M (4,5 Hz).

En un estudio, con sujetos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (en inglés Major Depressive Disorder (MDD)), realizado por García-Anaya M, et al., 2011) [436], han utilizado la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) (en inglés rTMS), para explorar tanto el efecto de la EMTr en EEG como la lateralización de los estímulos y han confirmado clínicamente, que resultados muestran que la aplicación de 15 sesiones de EMTr de 5 Hz en el lado izquierdo y de 1 Hz en el lado derecho, sobre la

## DISCUSION

región de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), es suficiente para encontrar respuesta al tratamiento, evaluado por los formularios: Depression Rating Scale 21- (HDRS), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck Depression Inventory 21 (BDI) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). En ambos casos el rTMS pudo inducir un efecto del antidepresivo equivalente. En el estudio también se observó que la estimulación producía una disminución de la potencia del espectro de las bandas de frecuencia alfa y beta, y un aumento de la potencia del espectro de las bandas de frecuencia theta.

### 5.11.- COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE ESTIMULACIÓN

#### 5.11.1.- Banda $\Theta$

El estímulo complejo CM-4,5 Hz es más eficaz que el estímulo CT-4,5Hz para evocar un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$ . El estímulo CM-4,5 Hz evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (13) que el estímulo CT-4,5 Hz (9). En una misma área cada estímulo puede evocar un aumento significativo de la actividad cerebral en varias subregiones. En el área AB 11, el estímulo CT-4,5 Hz evoca un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$  en: Lóbulo frontal superior orbital izquierdo y derecho; Lóbulo frontal medio orbital izquierdo; Rectus derecho e izquierdo; Cíngulo anterior derecho e izquierdo. En el área AB 19, el estímulo CM-4,5 Hz evoca un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$  en: Lóbulo occipital superior izquierdo y Lóbulo occipital medio izquierdo, mientras que en esa misma área el estímulo CT-4,5 Hz evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en el lóbulo occipital inferior izquierdo.

El estímulo complejo CT-4,5 Hz es más eficaz que el estímulo CV-4,5Hz para evocar un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$ . El estímulo CT-4,5 Hz evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (11) que el estímulo CV-4,5 Hz (3).

El estímulo complejo CT-4,5 Hz es más eficaz que el estímulo CM+V-4,5Hz para evocar un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$ . El estímulo CT-4,5 Hz provoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (8) que el estímulo CM+V-4,5 Hz (2).

El estímulo complejo CM-4,5 Hz es más eficaz que el estímulo CV-4,5Hz para evocar un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$ . El estímulo CT-4,5 Hz evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (9) que el estímulo CMV-4,5 Hz (1).

El estímulo complejo CM-4,5 Hz es más eficaz que el estímulo CM+V-4,5Hz para evocar un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$ . El estímulo CM-4,5 Hz evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (9) que el estímulo CM+V-4,5 Hz (4).

El estímulo complejo CM+V-4,5 Hz es más eficaz que el estímulo CV-4,5Hz para evocar un aumento de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$ . El estímulo CM+V-4,5 Hz, evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (2) que el estímulo CV-4,5 Hz (1) (Véase Tablas 23, 24, 25, 26, 27, 28 y 29).

### 5.11.2.- *Banda $\alpha$*

En banda  $\alpha$  el estímulo CT 9Hz, no evoca aumento significativo de la actividad cerebral en comparación con el CV-9 Hz, tampoco el estímulo CV-9 Hz evoca aumento significativo de la actividad respecto al CM-9 Hz (Véase Tablas 30, 31, 32 y 33).

### 5.11.3.- *Banda Beta-1*

En banda beta-1, los estímulos CT-18 Hz y CV-18 Hz evocan un aumento significativo de la actividad cerebral muy parecido ya activan un número muy parecido de áreas cerebrales 3 y 4 respectivamente. El estímulo CM+V evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de áreas (3) que el estímulo CT-18 Hz. El estímulo CM-18 Hz, evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en 10 de áreas, mientras que el estímulo CV-18 Hz no estimula ninguna. El estímulo CM+V 18-Hz, evoca un aumento significativo de la actividad cerebral en un mayor número de

## **DISCUSION**

áreas (7) que el estímulo CV-18-Hz (1). El área AB 8 es estimulada, tanto por el estímulo CT-18 Hz (Lóbulo frontal medio derecho), como por el estímulos CM+V-18 Hz (Lóbulo frontal superior) (Véase Tablas 34, 35, 36, 37, 38 y 39).

### **5.11.4.- Banda Beta-2**

En la comparación entre los estímulos CT-30 Hz y CM-30 Hz, solamente se encuentran diferencias significativas a favor del estímulo CM-30 Hz en la activación de la región del Caudado derecho. En la comparación entre los estímulos CT-30 Hz y CV-30 Hz, solamente se encuentran diferencias significativas a favor del estímulo CV-30 Hz en la activación del área AB 6. Los estímulos CV-30 HZ y CM+V muestran solamente diferencias significativas en las áreas AB 19 y AB 39.

## **6.- CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

**Primera.** Los resultados del experimento confirman que, con diferente grado de eficiencia, todos los estímulos utilizados: CT, CM, CV y CV + M, han sido eficaces de inducir de forma significativa ( $\alpha < 0,05$ ) un aumento de la actividad cerebral en diversas regiones del cerebro. No obstante, tres de las bandas de frecuencia fueron ineficaces (CM 18 Hz, CV 9 Hz y CV + M 9 Hz), lo que podría explicarse por el hecho de que, en estado de reposo, estas bandas de frecuencia tienen un elevado nivel de potencia o/y porque, como ya ha sido demostrado por otros autores, con la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) se produce un aumento de la potencia del espectro de la banda de frecuencias theta y una disminución de la potencia de la banda de frecuencia de alfa y beta.

**Segunda.** Se confirma la hipótesis planteada para esta Tesis Doctoral en concreto el hecho de que la estimulación auditiva con sonidos complejos, aplicados de forma diferenciada a cada oído, puede inducir un aumento significativo de la actividad cerebral en el rango de frecuencias correspondiente a la diferencia frecuencial de los estímulos emitidos a ambos oídos. De forma que los estímulos binaurales complejos, también pueden inducir, en diversas regiones cerebrales, un aumento significativo de la actividad cerebral en las bandas de frecuencias que contienen a la diferencia de frecuencia interaural: 4,5 Hz; 9 Hz, 18 Hz y 30 Hz.

**Tercera.** Los resultados indican que es posible la sincronización de grupos de neuronas utilizando una señal compuesta por varios estímulos (CT, CM, CV y CV + M) que podría inducir, de forma casi simultánea, actividad cerebral en las bandas (4,5, 9, 18 y 30 Hz). Estudios complementarios al presente trabajo podrían ayudar a definir los intervalos entre las bandas de frecuencia a aplicar.

**Cuarta.** El nivel de la potencia del espectro que en estado de reposo tienen las bandas de frecuencia de alfa y beta o el hecho de que un aumento de la potencia espectral de las banda de frecuencia bajas (delta y theta) vaya acompañado de una disminución de la potencia espectral de las bandas de frecuencia (alfa, beta y gamma) podría explicar la ausencia de un aumento significativo de la actividad con los estímulos con diferencia de frecuencia interaural de 9 y 18 Hz.

## CONCLUSIONES

**Quinta.** En el presente estudio se pone de relieve que determinados estímulos sonoros son más eficaces que otros dependiendo de la diferencia de frecuencia interaural. En concreto, los sonidos que se consideran más eficaces de todos los estudiados son los estímulos con diferencias interaurales de 4,5 Hz.

**Sexta.** En este estudio se indica que en diferentes regiones cerebrales (AB 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 25 28, 37,40, 47, Caudado derecho e izquierdo, Caudado anterior izquierdo, Caudado medio izquierdo, Tálamo izquierdo y derecho, Hersch y Amígdala izquierda-Fig.53 a 56) y con diversos tipos de estimulación se produce actividad cerebral significativa en la banda de frecuencias theta , la cual, según diversos estudios previos, se asocia con un incremento del proceso de memoria. Esto permite la utilización de los ritmos binaurales para conformar la señal sonora, de forma que active las regiones que intervienen en la facilitación del recuerdo posterior del contenido de la señal. Esta característica podría tener una notable aplicación en el aprendizaje y también en clínica en la rehabilitación de personas con deterioro cognitivo.

**Séptima.** Los estímulos binaurales de diversa frecuencia, pueden ser una herramienta muy valiosa para el estudio de las redes neuronales que intervienen en los procesos de memorización y en la profundización del conocimiento de las regiones cerebrales que se activan en los procesos del lenguaje y la escritura.

## **7.- LISTA DE FIGURAS**



## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1.- Esquema Anatómico General del Sistema Auditivo. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 2.- Esquema Vía Auditiva. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 3.- Rampa Media Coclear. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 4.- Células Ciliadas. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 5.- Ordenación espacial de la corteza auditiva (A) y sección coronal del cerebro (B). A-I.- Región auditiva primaria. A II.- Región auditiva secundaria. W.- Area de Wernike. B.-Area de Broca. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 6.- Distribución Tonotópica en la Membrana Basilar.
- Fig. 7.- Fases de la Mecánica Coclear. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 8.- Integración de los Estímulos en la Corteza Auditiva. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 9.- Representación Gráfica de la Onda Sonora.
- Fig. 10.- Representación Gráfica de: b) un sonido complejo compuesto de 5 frecuencias (250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz) moduladas en amplitud y a) representación gráfica de su espectro de frecuencia en función de la amplitud.
- Fig. 11.- Rango de Audibilidad. (Pablo E. Gil-Loyzaga).
- Fig. 12.- Representación Gráfica de Ruido Blanco: a.- Análisis del espectro y b.- Representación.
- Fig. 13.- Representación Gráfica de Ruido Rosa: a.- Análisis del espectro y b.- Representación.
- Fig. 14.- Umbrales de Audición.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 15.- Localización Binaural: a) Si  $L1 - L2 = 1,7$  m el desfase es de 5 ms, se escucha un sonido único de intensidad doble de un solo altavoz en la dirección de la bisectriz del ángulo; b) Si  $L1 - L3$  tiene un valor entre 1,7 y 11,9 m, existe un desfase de entre 5 y 35 ms y se escucha un sonido único de intensidad doble que parece venir del altavoz A2; c) Si  $L1 - L4$  tiene un valor entre 11,9 y 17 m, el valor del desfase está comprendido entre 35 y 50 ms, y se oyen separadamente los dos altavoces con menor eco en A2; d) Si  $L1 - L5$  tiene un valor superior a 17 m, el desfase es mayor de 50 ms y se escuchan los dos altavoces en dos direcciones.
- Fig. 16.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal compleja original; canal derecho.
- Fig. 17.- Detalle del Espectro de Frecuencia de la Señal Binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el mismo instante  $i$ .
- Fig. 18.- Esquema para la Adquisición de Datos.
- Fig. 19.- Esquema para el Análisis de Datos.
- Fig. 20.- Representación Gráfica: a) Tono de 250 Hz. b) Tono de 250 Hz modulado en amplitud a 40 Hz.
- Fig. 21.- Representación Gráfica: c) Tono de 500 Hz. d) Tono de 500 Hz modulado en amplitud a 77 Hz. e) Tono de 1000 Hz. f) Tono de 1000 Hz modulado en amplitud a 85 Hz. g) Tono de 2000 Hz. h) Tono de 2000 Hz modulado en amplitud a 93 Hz. i) Tono de 4000 Hz. j) Tono de 4000 Hz modulado en amplitud a 110 Hz.
- Fig. 22.- Representación Gráfica: a) Tono de 250 Hz modulado en amplitud a 40 Hz. b) Tono de 500 Hz modulado en amplitud a 77 Hz. c) Tono de 1.000 Hz modulado en amplitud a 85 Hz. d) Tono de 2.000 Hz modulado en amplitud a 93 Hz. e) Tono de 4.000 Hz modulado en amplitud a 110 Hz.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 23.- Representación Gráfica de la Señal Compleja: a) Espectro de frecuencias. b) Señal monaural compleja.
- Fig. 24.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal compleja original; canal derecho.
- Fig. 25.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal compleja original; canal derecho.
- Fig. 26.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal compleja original; canal derecho.
- Fig. 27.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal compleja trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal compleja original; canal derecho.
- Fig. 28.- Representación Gráfica de la Señal de Voz grabada: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal de voz grabada.
- Fig. 29.- Representación Gráfica de la Señal Monaural de voz: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal monaural.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 30.- Representación Gráfica de la Señal de Voz Binaural con Canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal voz original; canal derecho.
- Fig. 31.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal de voz original; canal derecho.
- Fig. 32.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal de voz original; canal derecho.
- Fig. 33.- Representación Gráfica de la Señal compleja Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal de voz trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal de voz original; canal derecho.
- Fig. 34.- Representación Gráfica de la Señal Monaural de Música: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal monaural.
- Fig. 35.- Representación Gráfica de la Señal de Música de diferencia Binaural con Canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal música original; canal derecho.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 36.- Representación Gráfica de la Señal de Música de diferencia Binaural con Canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal música original; canal derecho.
- Fig. 37.- Representación Gráfica de la Señal de Música de diferencia Binaural con Canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal música original; canal derecho.
- Fig. 38.- Representación Gráfica de la Señal de Música de Diferencia Binaural con Canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal de música trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante  $i$ ; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante  $i$ . c) Señal música original; canal derecho.
- Fig. 39.- Representación Gráfica de la Señal original de Música: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal original.
- Fig. 40.- Representación Gráfica de la Señal Original de Voz: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal original.
- Fig. 41.- Representación Gráfica de la Señal Monaural Original de Voz: a) Espectro de frecuencia de la señal. b) Señal original.
- Fig. 42.- Representación gráfica de la señal de voz trasladada: a) Espectro de frecuencia de la señal; la mayoría de las frecuencias están por encima de 10.000 Hz. b) Señal original de voz trasladada.
- Fig. 43.- Representación gráfica de la edición de la señal monaural de voz y música. a) Señal original de música. b) Señal original de voz trasladada.
- Fig. 44.- Representación gráfica de la señal monaural música y voz. a) Espectro de frecuencias. b) Señal monaural de voz y música.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 45.- Representación gráfica de la señal de voz+música binaural con canales diferenciados en 4,5 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 4,5 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.
- Fig. 46.- Representación gráfica de la señal de música + voz binaural con canales diferenciados en 9 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 9 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.
- Fig. 47.- Representación gráfica de la señal de voz y música binaural con canales diferenciados en 18 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 18 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.
- Fig. 48.- Representación gráfica de la señal de voz y música binaural con canales diferenciados en 30 Hz: a) Señal de voz y música trasladada en frecuencia 30 Hz; canal izquierdo. b) Espectro de frecuencia de la señal binaural; en rojo la frecuencia correspondiente al canal derecho en el instante i; en azul la frecuencia correspondiente al canal izquierdo en el instante i. c) Señal música y voz original; canal derecho.
- Fig. 49.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 50.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\alpha$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 9 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).
- Fig. 51.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_1$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 18 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).
- Fig. 52.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_2$  entre estado de reposo (ER) y cada una de las condiciones de estimulación auditiva a la diferencia interaural de 30 Hz (CT: Estímulo complejo de cinco tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz CV+M: Estímulo complejo de voz y música).
- Fig. 53.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Caudado Derecho.
- Fig. 54.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia binaural de 4,5 Hz. También se ha detectado aumento significativo en: Caudado anterior izquierdo, Caudado medio izquierdo, Tálamo izquierdo, Tálamo derecho, Hesch izquierda, Amígdala izquierdo y Caudado izquierdo.
- Fig. 55.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia binaural 4,5 Hz.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 56.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz+música de diferencia binaural de 4,5 Hz.
- Fig. 57.- Zonas cerebrales en las que ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 9 Hz.
- Fig. 58.- Zonas cerebrales en las que ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia binaural de 9 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Frontal inferior triangular izquierdo.
- Fig. 59.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 18 Hz.
- Fig. 60.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia binaural 18 Hz.
- Fig. 61.- Zonas cerebrales en las que ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz + música de diferencia binaural de 18 Hz. También se ha detectado aumento significativo en Temporal superior derecho.
- Fig. 62.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de tonos de diferencia binaural de 30 Hz.
- Fig. 63.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de música de diferencia binaural de 30 Hz.
- Fig. 64.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz de diferencia binaural de 30 Hz.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 65.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de voz + música de diferencia binaural de 30 Hz.
- Fig. 66.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Tonos con diferencia binaural de: 4,5 Hz (amarillo); 9 Hz (marrón oscuro); 9 y 30 Hz (azul oscuro) y 18 Hz (marrón).
- Fig. 67.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Música con diferencia binaural de: 4,5 Hz (amarillo); 9 Hz (naranja); 4,5 y 9 Hz (rojo); 9 Hz (azul) y 30 Hz (marrón oscuro).
- Fig. 68.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Voz con diferencia interaural de: 4,5 Hz (amarillo); 18 Hz (verde) y 30 Hz (azul).
- Fig. 69.- Zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar un estímulo complejo de Voz + Música con diferencia interaural de: 4,5 (amarillo); 4,5 y 30 Hz (naranja); 18 Hz (verde); y 30 Hz (marrón oscuro).
- Fig. 70.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CM, CV y CV+M a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).
- Fig. 71.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y las condiciones de estimulación auditiva CV y CV+M a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 72.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la condición de estimulación auditiva CV+M a la diferencia interaural de 4,5 Hz (CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).
- Fig. 73.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CM y CV a la diferencia interaural de 9 Hz (CT: Estímulo complejo de tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).
- Fig. 74.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la condición de estimulación auditiva CV a la diferencia interaural de 9 Hz (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).
- Fig. 75.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CV y CV+M con diferencia interaural de 18 Hz. (CT: Estímulo complejo de tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de voz y música).
- Fig. 76.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CM) y la condición de estimulación auditiva CV con diferencia interaural de 18 Hz. (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).
- Fig. 77.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_1$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la condición de estimulación auditiva CV+M con diferencia interaural de 18 Hz. (CV: Estímulo complejo de voz. CV+M: Estímulo complejo de música.+voz).

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 78.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_2$ , entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y las condiciones de estimulación auditiva CM y CV con diferencia interaural de 30 Hz. (CT: Estímulo complejo de tonos. CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).
- Fig. 79.- Vista Coronal, Axial y Sagital de la proyección de PMI de las diferencias significativas de actividad neuronal en la banda  $\beta_2$ , entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la condición de estimulación auditiva CV con diferencia interaural de 30 Hz. (CM: Estímulo complejo de música. CV: Estímulo complejo de voz).



## **8.- LISTA DE TABLAS**



Tabla 1.- Ventajas y limitaciones de los PEA.

Tabla 2.- Ilustración del Diseño Multifactorial.

Tabla 3.- Características Técnicas del Auricular SE-M290.

Tabla 4.- Ilustración de la Secuencia de Estimulación.

Tabla 5.- Resultados de las Audiometrías.

Tabla 6.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CT= Condición Tonos. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

Tabla 7.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CM= Condición Música. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

Tabla 8.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CV= Condición Voz. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

## LISTA DE TABLAS

Tabla 9.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz + música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CV+M = Condición Voz+Música. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 10.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CT= Condición Tonos. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

Tabla 11.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CM= Condición Música. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05$

Tabla 12.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. ER = Estado de reposo, CV= Condición Voz. T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 13.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

## LISTA DE TABLAS

Tabla 14.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 15.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 16.- Media y diferencias significativas (T<sup>2</sup> de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz +música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T<sup>2</sup> de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ .

Tabla 17.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de tonos (CT). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 18.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 19.- Media y diferencias significativas (T2 de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). T2 de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

## LISTA DE TABLAS

Tabla 20.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estado de reposo y durante la estimulación con estímulo complejo de voz + música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA).  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ .

Tabla 21.- Relación de zonas cerebrales en las que se ha detectado aumento significativo de la actividad cerebral al aplicar las diferentes condiciones de estimulación. (X-AB) Modalidad de estímulo y Zona activada.

Tabla 22.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición Tonos; CM Condición música.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 23.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición Tonos; CV Condición voz.  $T^2$

Tabla 24.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de cinco tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CM+V). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición Tonos; CM+V Condición música+voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 25.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música; CV Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 26.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CM+V). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música; CM+V Condición música+voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 27.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\Theta$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CM+V). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CV= Condición voz; CM+V Condición música+voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 28.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda  $\Theta$  con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej. AB 10 es más eficiente el estímulo CM que el CV.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 29.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CM Condición música.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 30.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CV Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 31.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\alpha$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música; CV Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 32.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda  $\alpha$  con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej.- AB 9 es más eficiente el estímulo CT que el CM.

Tabla 33.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CV= Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxel.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 34.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música+voz (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos; CV= Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 35.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de música (CM) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CM= Condición música. CV= Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 36.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta 1$  entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la estimulación con estímulo complejo de voz+música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CV= Condición voz. CV+M= Condición voz+música.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 37.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda Beta-1 con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej.- AB 19 es más eficiente el estímulo CT que el CV.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 38.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$  entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de música (CM). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos. CM= Condición música.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 39.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$ , entre estimulación con estímulo complejo de tonos (CT) y la estimulación con estímulo complejo de voz (CV). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CT= Condición tonos. CV= Condición voz.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 40.- Media y diferencias significativas ( $T^2$  de Hotelling) de las soluciones BMA en banda  $\beta_2$ , entre estimulación con estímulo complejo de voz (CV) y la estimulación con estímulo complejo de voz+música (CV+M). AAL: Anatomical label corresponding to probabilistic MRI atlas of Montreal (PMA). AB: áreas de Brodmann. MI: Máxima Intensidad. CV= Condición voz. CV+M= Condición voz+música.  $T^2$  de Hotelling: Valor del pico de actividad significativa en voxell.  $\alpha < 0.05 = *$ ,  $\alpha < 0.01 = **$ . L=Izquierdo. R=Derecho.

Tabla 41.- Comparación de la capacidad de los diferentes tipos de estímulos para evocar aumentos significativos de la actividad cerebral en la banda Beta-2 con  $\alpha < 0.05 = *$ . En diferentes áreas cerebrales. Tipo de estímulo más eficiente (X). Ej.- AB 6 es más eficiente el estímulo CV que el CT.

## **9.- ABREVIATURAS**



**A**

<b>A</b>	Amplitud.
<b>AB</b>	Área de Brodmann.
<b>ABR/MLR</b>	Respuestas auditivas de latencia media del tronco cerebral.
<b>AI</b>	Área auditiva primaria.
<b>AII</b>	Área auditiva secundaria.
<b>ASSRs</b>	Respuestas auditivas de estado estable.

**B**

<b>BBSP</b>	Broad Band Spectral Parameters (Parámetros espectrales de banda ancha).
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory.
<b>BMA</b>	Modelo Bayesiano promediado.
<b>BOLD</b>	Nivel dependiente del nivel de oxigenación sanguínea.

**C**

<b>CAE</b>	Conducto auditivo externo.
<b>CCEs</b>	Células ciliadas externas.
<b>CCIs</b>	Células ciliadas internas.
<b>eLORETA</b>	LORETA restringido.
<b>CM</b>	Estimulo complejo de música.
<b>CPFDL</b>	Región de la corteza prefrontal dorsolateral.
<b>CT</b>	Estimulo complejo de tonos.
<b>CV</b>	Estimulo complejo de voz.
<b>CV+M</b>	Estimulo complejo de voz y música.

**D**

<b>dB</b>	Decibelios.
<b>DCP</b>	Densidad de corriente primaria.

## ABREVIATURAS

**DWT**            Transformada discreta Wavelet.

### E

**EB**                Línea base/basal.

**EEG**              Electroencefalograma.

**EEGLAB**        Herramienta para el procesamiento de EEG y MEG.

**ELF**              Electric lead field (Campo guía eléctrico).

**EMTr**            Estimulación magnética transcraneal repetitiva.

**EOG**              Electrooculograma.

**EPI**                Imagen eco-planar.

### F

**FFR**                Respuesta de seguimiento de frecuencia.

**FWHM**          Full Width at Half Maximun (**Anchura a media altura**).

### H

**HARS**            Hamilton Anxiety Rating Scale.

**HDRS**            Depression Rating Scale.

**Hz**                Hercios.

**HERA**            Hemispheric encoding-registrieval asymmetry (Asimetría hemisférica codificación-recuperación).

### I

<b>IFC</b>	Córtex frontal inferior izquierdo.
<b>IRMFe</b>	Resonancia magnética funcional relacionada a eventos.
<b>ISO</b>	International Standard Organization.

### K

<b>Khz</b>	Kilohercios.
------------	--------------

### L

<b>LORETA</b>	Low Resolution Tomography (Tomografía de baja resolución).
<b>LTP</b>	Potenciación a largo plazo.

### M

<b>MADRS</b>	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.
<b>MATLAB</b>	Acrónimo de MATrix LABoratory (Programa de cálculo científico y técnico y visualización gráfica).
<b>MCMC</b>	Métodos de Monte Carlo.
<b>MCP</b>	Memoria a corto plazo.
<b>MD</b>	Memoria declarativa.
<b>MDE</b>	Memoria declarativa episódica.
<b>MDS</b>	Memoria declarativa semántica.
<b>ME</b>	Memoria episódica.
<b>MF</b>	Multifrecuencia.
<b>MG</b>	Magnetoencefalografía.
<b>MNLS</b>	Norma de mínimos cuadrados.
<b>MO</b>	Memoria operativa.
<b>MLP</b>	Memoria a largo plazo.
<b>MLT</b>	Regiones mediales del lóbulo temporal.

## ABREVIATURAS

**MTL** Lóbulo temporal medio.

### **P**

**P** Presión.

**PCD** Densidad de corriente primaria.

**PD** Problema directo.

**PE** Potencial evocado.

**PEA** Potenciales evocados auditivos.

**PEAce** Potenciales evocados auditivos de estado estable.

**PEALL** Potenciales evocados auditivos de latencia larga.

**PEALM** Potenciales evocados auditivos de latencia media.

**PEATC** Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.

**PET** Tomografía por emisión de positrones.

**PFVL** Regiones prefrontales ventrolaterales.

**PI** Problema inverso.

**PMI** Proyección de máxima intensidad.

**PMP** Probabilidad a posteriori.

### R

<b>REM</b>	Rapid movement of eyes (Movimiento rápido de ojos).
<b>RM</b>	Resonancia Magnética.
<b>RTL</b>	Región temporal lateral.
<b>RTM</b>	Región temporal medial.
<b>RSMf</b>	Resonancia magnética funcional.

### S

<b>SPL</b>	Nivel de presión sonora.
<b>SNR</b>	Relación señal/ruido.

### T

<b>T</b>	Periodo.
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computarizada.
<b>TDM</b>	Trastorno Depresivo Mayor.
<b>TEC/TMC</b>	Tomografía Eléctrica/Magnética Cerebral.
<b>TF/FT</b>	Transformadas de Fourier.
<b>TRF/FFT</b>	Trasformada Rápida de Fourier.

### W

<b>WT/TW</b>	Trasformada wavelet.
--------------	----------------------



## **10.- REFERENCIAS**



## REFERENCIAS

1. Sappey PC. (1855). Sentido del oído. En: Anatomía descriptiva, tomo cuatro. Madrid: Ed. Carlos Bailly-Bailliere, pp: 128-05.
2. Tillaux B. (1880). Del aparato auditivo. En: Tratado de anatomía topográfica aplicada a la cirugía, 9.ª Edición, tomo I Barcelona, Espasa y Cia Ed, pp 95-167.
3. Testut L, Latarjet A. (1931). Sentido del oído. En: Tratado de Anatomía Humana, tomo tercero. Barcelona. Salvat Edit, pp: 742-94.
4. Rouvière H. (1972). Cadena de huesecillos. En: Rouvière H (Ed.). Anatomía Humana. Madrid: Bailly-Bailliere, S.A. , pp: 381-85.
5. Pérez-Casas A, Bengoechea E. (1967). Morfología, estructura y función de los centros nerviosos. Madrid: Ed, Paz Montalvo.
6. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W (1992). Sistema estato-acústico, En: Sistema nervioso y órganos de los sentidos. Barcelona: Ed. Omega, pp: 334-54.
7. Proctor B. (1989). Surgical anatomy of the ear and the temporal bone. Stuttgart: Thieme, pp: 89-28.
8. Gil-Loyzaga P, Rodríguez Gómez F, Poch Broto J. (2005). Anatomía y Fisiología clínicas del oído. En: Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial. Autor: Joaquín Poch Broto. Editorial Médica Panamericana, pp: 1:1-18.
9. Gil-Loyzaga P. (2005). Fisiología del receptor auditivo. En: suplemento de Actualización en ORL "Fisiología y Fisiopatología de la cóclea" Ed. P. Gil-Loyzaga. Edit. SANED, Suppl, pp: 1:1-7.
10. Gil-Loyzaga P, Merchan M, Collía F. (1987). The ultrastructure of the spiral ligament of the rodent cochlea. Acta Microscopica, 10/3, pp: 399-08.
11. Merchán MA, Merchán JA, Ludeña MD. (1980). Morphology of Hensen's cells. Journal of Anatomy, 31, pp: 519-23.
12. Puiol R, Lenoir M, Ladrech S, Tribillac F, Rebilard G. (1992). Correlation between the length of outer hair cells and the frequency coding of the cochlea. En: Auditory Physiology and Perception. Cazals Y, Demany L, Honer KC (Ed.). Oxford: Pergamon Press, pp: 45-52.

## REFERENCIAS

13. Spoendlin H. (1984). Primary neurons and synapses. En: Friedmann I, Ballantyne JC (Ed). Ultrastructural atlas of the inner ear. London, England: Butterworths, pp: 133-64.
14. Holley MC, Ashmore JF. (1988). A cytoskeletal spring in cochlear outer hair cells. *Nature*,335(6191):635-7
15. Wada H, Kimura K, Gomi T, Sugawara M, Katori Y, Kakehata S, Ikeda K, Kobayashi T. (2004). Imaging of the cortical cytoskeleton of guineapig outer hair cells using atomic force microscopy. *Hearing Research*, 187(1-2):51-62
16. Zheng J, Shen I, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. (2004). Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*, 405(6783):149-55.
17. Prieto J, Merchán J, Gil-Loyzaga P, Rueda J. (1986). Subsurface material in outer hair cells. *Hearing Research*, 21(3):277-80.
18. Gil-Loyzaga P, Brownell W. (1988). Weat germ agglutinin and Helix pomatia agglutinin lectin binding on cochlear hair cells. *Hearing Research*, 15, 34(2):149-55.
19. Slepecky N. (1997). Outer Hair cell morphology related to function. *Ear Nose Throat J*, 76(3):145-50.
20. Gil-Loyzaga P. (1997) Histochemistry of glycoconjugates of the auditory receptor-functional implications. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 32(1):1-80.
21. Gil-Loyzaga P, Pujol R. (2005). Fisiología del Receptor y la Vía Auditiva. En: *Fisiología Humana*. 3ª edición J.A.F. Tresguerres. Edit. McGraw Hill-Interamericana, 16, pp: 254-61.
22. Malmierca MS. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *International Review of Neurobiology*, 56:147-11.
23. Malmierca MS Merchan MA. (2004). Auditory system. In Paxinos G, Ed. *The rat nervous system*. Elsevier, Asterdam, pp: 997-82.

## REFERENCIAS

24. Moller AR. (2000). Hearing: Its physiology and Pathophysiology. San Diego: Academy Press.
25. Pickles JO. (1988). An introduction to the Physiology of Hearing. London: Academic Press.
26. Webster DB FR, Popper AN, Fay RR. (1992). Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology. New York: Springer- Verlag.
27. Blackstad TW, Osen KK, Mugnaini E. (1984). Pyramidal neurons of the dorsal cochlear nucleus: a Golgi and computer reconstruction study in cat. *Neuroscience*, 13(3): 827-54.
28. Osen KK. (1969). Cytoarchitecture of the cochlear nuclei in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 136(4):453-84.
29. Irvine D. (1992). Physiology of the auditory brainstem. En: Popper AN, Fay RR, Ed. *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*. New York: Springer-Verlag, pp: 153-31
30. Adams JC. (1979). Ascending projections to the inferior colliculus. *Journal of Comparative Neurology*, 183 (3): 519-38.
31. Malmierca MS, Saint Marie RL, Merchan MA, Oliver DL. (2005). Laminar inputs from dorsal cochlear nucleus and ventral cochlear nucleus to the central nucleus of the inferior colliculus: two patterns of convergence. *Neuroscience*, 136(3):883-94.
32. Malmierca MS, Blackstad TW, Osen KK, Karagulle T, Mplowny RL. (1993). The central nucleus of the inferior colliculus in rat: A Golgi and computer reconstruction study of neuronal and laminar structure. *Journal of Comparative Neurology*, 333(1):1-27
33. Rietzel HJ, Friauf E. (1998). Neuron types in the rat lateral superior olive and developmental changes in the complexity of their dendritic arbors. *Journal of Comparative Neurology*, 390 (1): 20-40.
34. Oliver DL, Beckius GE, Bishop DC, Kuwada S. (1997). Simultaneous anterograde labeling of axonal layers from lateral superior olive and dorsal

## REFERENCIAS

- cochlear nucleus in the inferior colliculus of cat. *Journal of Comparative Neurology*, 382 (2): 215-29.
35. Batra R, Kuwada S, Fitzpatrick DC. (1997). Sensitivity to interaural temporal disparities of low and high frequency neurons in the superior olivary complex. I. Heterogeneity of responses. *Journal of Neuroscience*, 78 (3): 1222-36.
  36. Palmer A.R, Kuwada S. (2005). Binaural and spatial coding in the inferior colliculus. En: Winer JA, Schreiner CE (Ed). *The inferior culiculus*. New York: Springer, pp: 377-10.
  37. Malmierca MS, Leergaard TB, Bajo VM, Bjaalie JG, Merchan MA. (1998). Anatomic evidence of a three dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the verbal complex of the lateral lemniscus in cat. *Journal of Neuroscience*, 18 (24): 10603-18.
  38. Merchan MA, Malmierca MS, Bajo VM, Bjaalie JG. (1996). The nuclei of the lateral lemniscus old views and new perspectives. En: Syka J (Ed). *Signal processing in the central auditory system*, pp: 211-26.
  39. Oliver DL. (2005) Neuronal organization of the inferior colliculus. En: *The inferior colliculus* (Winer JA, Schreiner CE, Ed), pp: 69–14. New York: Springer.
  40. Malmierca MS, Izquierdo MA, Cristaudo S, Pérez González D, Hernández O Covey E, Oliver DL. (2008). Discontinuous Tonotopic Organization in the Inferior Colliculus of the Rat. *Journal of Neuroscience*, 30, 28(18).
  41. Schreiner CE, Langner G (1997). Laminar fine structure of frequency organization in auditory midbrain. *Nature*, 388 (6640):383-86.
  42. Winer JA, Kelly JB, Larue DT. (1999). Neural architecture of the rat medial geniculate body. *Hearing Research*, 130 (1-2): 19-41.
  43. Winer JA. (1984). The human medial geniculate body. *Hearing Research*, 15(3): 225-47.
  44. Winer JA, Miller LM, Lee CC, Schreiner CE. (2005). Auditory thalamocortical transformation: structure and function. *Trends in Neurosciences*, 28(5): 255-63.

## REFERENCIAS

45. Woods DL, Alain C. (2009). Functional imaging of human auditory cortex. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, 17 (5):407-11.
46. Talavage TM, Sereno MI, Melcher JR, Ledden PJ, Rosen BR, Dale AM. (2004). Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by progressions of frequency sensitivity. *Journal of Neurophysiology*, 91(3):1282-96.
47. Willmore BD, King AJ. (2009). Auditory cortex: representation through sparsification?. *Current Biology*, 19(24):R1123-5.
48. Sally SL, Kelly JB. (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *Journal of Neurophysiology*, 59 (5):1627-38.
49. Rauschecker JP, Tian B. (2000). Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 24, 97(22):11800-6.
50. Tramo MJ, Shah GD, Braida LD. (2002). Functional role of auditory cortex in frequency processing and pitch perception. *Journal of Neurophysiology*, 87(1):122-39.
51. King A, Schnupp JW. (1998). Sensory Neuroscience: visualizing the auditory cortex. *Current Biology*, 5, 8(22):R784-7.
52. Recanzone GH. (2000). Spatial processing in the auditory cortex of the macaque monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 24, 97(22):11829-35.
53. Gil-Loyzaga P. (2005). Estructura y función de la corteza auditiva. Bases de la vía auditiva ascendente. En: *Tratado de Audiología*. Editores: Salesa Valle E, Perelló Scherdel E, Bonavida Estupiñá A. Editorial Masson. (Barcelona). Editorial Masson (Elsevier), Capítulo 2, pp: 23-8.
54. Sánchez Malmierca M, Merchán M. (2007). Estructura y función del cerebro auditivo. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, et al, Ed. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Madrid. Ed. Médica Panamericana. 2ª Ed. Tomo II. Capítulo 75, pp: 969-97

## REFERENCIAS

55. Meredith MA, Allman BL, Keniston LP, Clemo HR. (2009). Auditory influences on non-auditory cortices. *Hearing Research*, 258(1-2):64-71
56. Lorente de Nó, R. (1938). Cerebral cortex: architecture, intracortical connections, motor projections. In *Physiology of the Nervous System*. Ed. J. Fulton Oxford University Press, pp: 288-00.
57. Fritz JB, David SV, Radtke-Schuller S, Yin P, Shamma SA. (2010). Adaptive, behaviorally gated, persistent encoding of task-relevant auditory information in ferret frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 13(8):1011-9.
58. Seldon HL. (1981). Structure of human auditory cortex. I. Cytoarchitectonics and dendritic distributions. *Brain Research*, 229(2): 277-94.
59. Cipolloni PB, Keller A. (1989). Thalamocortical synapses with identified neurons in monkey primary auditory cortex: a combined Golgi/EM and GABA/peptide immunocytochemistry study. *Brain Research*, 492(1-2):347-55.
60. Malmierca MS. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *International Review of Neurobiology*, 56: 147-211.
61. Webster DB FR, Popper AN, Fay RR. (1992). *Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*. New York: Springer-Verlag.
62. Winer JA, Miller LM, Lee CC, Schreiner CE. (2005). Auditory thalamocortical transformation: structure and function *Trends in Neurosciences*, 28(5): 255-63.
63. Guinan JJ, Jr Warr WB, Norris BE. (1983). Differential olivocochlear projections from lateral versus medial zones of the superior olivary complex. *Journal of Comparative Neurology*, 221(3): 358-70.
64. Warr WB. (1980). Efferent components of the auditory system. *Annals of otology, rhinology and laryngology*. Supplement, 89(5 Pt 2):114-20.

## REFERENCIAS

65. Warr WB, Boche JB, Neely ST. (1997). Efferent innervation of the inner hair cell region: origins and terminations of two lateral olivocochlear systems .Hearing Research, 108(1-2): 89-111.
66. Winer JA, Chernock ML, Larue DT, Cheung SW. (2002). Descending projections to the inferior colliculus from the posterior thalamus and the auditory cortex in rat, cat, and monkey. Hearing Research, 168(1-2): 181-195.
67. Winer JA. (2005). Decoding the auditory corticofugal systems. Hearing Research, 207(1-2): 1-9.
68. Warr WB, Beck Boche Je, Ye Y, Kim DO. (2002). Organization of olivocochlear neurons in the cat studied with the retrograde tracer cholera toxin-B. Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 3(4):457-78.
69. Guinann JJ, Jr, Warr WB, Norris BE. (1983). Differential olivocochlear projections from lateral versus medial zones of the superior olivary complex. Journal of Comparative Neurology, 221(3):358-703):3.
70. Warr WB. (1975). Olivocochlear and vestibular efferent neurons of the feline brain stem: their location, morphology and number determined by retrograde axonal transport and acetylcholinesterase histochemistry. Journal of Comparative Neurology, 161(2):159-81
71. Warr WB, Boche JE. (2003). Diversity of axonal ramifications belonging to single lateral and medial olivocochlear neurons. Journal of Comparative Neurology, 153(4):499-13
72. Warr WB, Boche JB, Neely ST. (1997). Efferent innervation of the inner hair cell region: origins and terminations of two lateral olivocochlear systems. Hearing Research, 108(1-2):89-11.
73. Gil-Loyzaga P. (1982). Maduración postnatal del receptor acústico de la rata. Tesis Doctorales. Editorial Complutense de Madrid, 183/82:821-633.
74. Gitter AH. (1990). Eine kurze Geschichte der Hörforschung. I Antiquae. Laryngorhinootologie, 69:442-5.

## REFERENCIAS

75. Gitter AH. (1990). Eine kurze Geschichte der Hörforschung. II Renaissance. *Laryngorhinootologie*, 69:495-00.
76. Gitter AH. (1991c). Eine kurze Geschichte der Hörforschung. III Mikroskopische *Laryngorhinootologie*, 70:417-21.
77. Gil-Loyzaga P. (1997). Histochemistry of glycoconjugates of the auditory receptor. Physiological implications. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, (Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm), 32/1:1-78.
78. Pickles JO. (1988). *An introduction to the Physiology of Hearing*. 3rd edition (2008), 1-367.
79. Uziel A (1985). El oído externo y medio. En: Currier Y, Uziel A (Ed). *Fisiología Neurosensorial en ORL*. Paris: Masson, 66-4.
80. Durrant JD, Lovrinic JH. (1995). *Bases of Hearing Science*. Baltimore: Williams and Wilkins. 3rd Edition.
81. Palomar Garcia V. (1995). Fisiología del oído externo y medio. En: Abelló P, Traserr J (Ed.) *Otorrinolaringología*, 11:49-3.
82. Gil-Loyzaga P, Pujol R. (2005). Fisiología del Receptor y la Vía Auditiva. En: *Fisiología Humana*. 3ª edición J.A.F Tresguerres (Ed.). Edit McGraw Hill-Interamericana, 13: 217-28.
83. Tondorf J, Khanna JM. (1972). Tympanic membrane vibration human cadaver ears studied by time averaged holography. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 52(4):1221-33.
84. Gil-Loyzaga P, Merchán J. (1983). Histogénesis y desarrollo del receptor auditivo. En: *El Oído Interno. Ultraestructura, embriogénesis y algunos aspectos patológicos*. Merchán M. (Ed.). Univ. Salamanca y Univ. Alicante, 3:85-133.
85. Puyol R, Lenoir M, Ladrech S, Tribillac G. (1992). Correlation between the length of outer hair cell and the frequency coding of the cochlea. En: Cazals Y, Demany L, Horner KC (Ed). *Auditory Physiology and Perception*. Pergamon Press, 45-2.

## REFERENCIAS

86. Berlin CHL. (1992). Hearing Science. Recent Advances. Coll Hill Press, 1-499.
87. Aran JM, Harrison RV. (1985). Fisiología de la cóclea. En: Guerrir Y, Uziel A, Ed. Fisiología Neurosensorial en ORL, pp: 75-102. Ed: Masson SA. Barcelona.
88. Kiang NYS, Watanave T, Thomas EC, Clark LF. (1965). Discharge patterns of single fibers in the cat's auditory nerve. MIT Press, 35.
89. Rusell IJ, Sellick PM. 1978). Intracellular studies of hair cells in the mammalian cochlea. J Physiol (Lond), 284:261-290. Journal of Physiology, 284:261-90.
90. Zwislocki JJ. (1986). Analysis of the cochlear mechanics. Hearing research, 22:155-69.
91. Poch Broto J, Gil-Loyzaga P (2003).Fisiología Coclear. En: Vallejo Valdezate LA (Ed). Hipoacusia Neurosensorial. Madrid: Masson, 1-10.
92. Ebalyn M. (1993) Neurotransmitters and neuromodulator of the mammalian cochlea. Physiological Revs, 73(2):309-73.
93. Gil-Loyzaga P. (1995). Neurotransmitters of the olivo-cochlear lateral efferent system with an emphasis on dopamine. Acta Otorinol (Stockh), 115(2):222-6.
94. Rauschecker JP, Scott SK. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. Nature Neuroscience, 12(6):718-24.
95. Rauschecker JP. (1998). Cortical processing of complex sounds. Current Opinion in Neurobiology, 8(4):516-21.
96. Rauschecker JP, Tian B. (2000). Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), 97(22):11800-6.
97. Recanzone GH. (2000). Spatial processing in the auditory cortex of the macaque monkey. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), 97(22):11829-35.
98. Recanzone GH. (2001). Spatial processing in the primate auditory cortex. Audiology and Neurotology. Audiol Neurootol, 6(4):178-81.

## REFERENCIAS

99. Ulanovsky N, Las L, Nelken I. (2003). Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nature Neuroscience*,6(4):391-8
100. Sadagopan S, Wang X. (2009). Nonlinear spectrotemporal interactions underlying selectivity for complex sounds in auditory cortex. *Journal of Neuroscience*, 29:11192–202.
101. Hromádka T, DeWeese MR, Zador AM. (2008). Sparse representation of sounds in the unanesthetized auditory cortex. *Public Library of Science (PLOS)*: 6(1): e16.
102. Willmore BD, King AJ. (2009). Auditory cortex: representation through sparsification?. *Current Biology*,19(24):R1123-5
103. Galambos R (1954). Neural mechanisms of audition. *Physiological Reviews*, 34(3):497-8.
104. Bizley JK, Walker KM. (2010). Sensitivity and selectivity of neurons in auditory cortex to the pitch, timbre, and location of sounds. *Neuroscientist*,16(4):453-69
105. Harris KD, Bartho P, Chadderton P, Curto C, de la Rocha J, Hollender L, Itskov V, Luczak A, Marguet SL, Renart A, Sakata S. (2011). How do neurons work together?. *Lessons from auditory cortex. Hearing Research*, 271(1-2):37-53.
106. Moore DR, Schnupp JWH, King AJ. (2001). Coding the temporal structure of sounds in auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 4(11):1055-6.
107. Lu T, Liang L, Wang X. (2001). Temporal and rate representations of time-varying signals in the auditory cortex of awake primates. *Nature Neuroscience*, 4(11):1131-8.
108. Wang X, Lu T, Liang L. (2001). Temporal processing in the primate auditory cortex. En Houtsma AJM, Kohlraush A, Prijs VF, Schoonhoven R, Ed. *Physiological and psychophysical bases of auditory function. Proceedings of the 12th International Symposium on Hearing*. Maastricht: Shaker Publishing BV.

## REFERENCIAS

109. Elhihali M, Fritz JB, Klein DJ, Simon JZ, Shamma SA. (2004). Dynamics of precise spike timing in primary auditory cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(5):1159-72
110. Maestú F, Ortiz T, Fernández A, Amo C, Martín P, Fernández S, G. Sola R. (2002). Spanish language mapping using MEG: a validation study. *Neuroimage*, 17(3):1579-86
111. Maestú F, Simos PG, Campo P, Fernández A, Amo C, Paul N, González-Marqués J, Ortiz T. (2003). Modulation of brain magnetic activity by different learning strategies. *Neuroimage*, 20(2):1110-21
112. Poch-Broto J, Bhathal B, Iglesias MC, Santiuste M, Fernández A, Ortiz T, Gil-Loyzaga P. (2008). Magnetoencephalography for research of auditory cortex. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 128(5):547-50
113. King AJ, Nelken I. (2009). Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nature. Neuroscience*, 12(6):698-701
114. Hromádka T, Zador A. (2009). Representations in auditory cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(4):430-3
115. Kadia SK, Wang X. (2001). Harmonically related facilitation and inhibition in the auditory cortex of awake primate. *Association of Research in Otolaryngology Abs.* 24.
116. Wiesel TN, Hubel DH. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology*, 26:1003-17.
117. Rauschecker J. (1995). Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends in Neurosciences*, 18(1):36-43
118. Corso JF. (1959). Age and Sex Differences in Pure-Tone Thresholds. *Journal of the Acoustical Society of America*. Volume 31, Issue 4, pp.: 498-07.
119. ISO 7029. (2000) Acoustics-Statistical distribution of hearing thresholds as a function of age.

## REFERENCIAS

120. Recuero López M. (1999). La voz y la audición. Ingeniería acústica. Editorial Paraninfo, pp: 290-7.
121. Chiappa KH, Glasdstone KJ, Young RR. (1979). Brain stem auditory evoked responses. Studies of waveform variations in 50 normal human subjects. Archives of Neurology, 36(2):81-7.
122. Zöllner C. (1978) Elektrische Reaktionsaudiometrie (frühe Potentiale und spätes Potential N<sub>1</sub>) als diagnostisches Hilfsmittel bei Schäden im Bereich des menschlichen akustischen Systems. Habil.-Schrift, Freiburg i. Br.
123. Stockard JE, Stockard JJ, Westmoreland BF, Corfits JL. (1979). Brainstem auditory-evoked responses: Normal variation as a function of stimulus and subject characteristics. Archives of Neurology, 36(13):823-31.
124. Thorton ARD, Coleman MJ. (1975). The adaptation of cochlear and brainstem auditory evoked potentials in humans. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 39(4):399-06.
125. Don M, Allen AR, Starr A. (1977). Effects clic rate on the latency of auditory brainstem responses in human. Annals of Ophthalmology and Otology, 86(2 pt. 1):186-5.
126. Rowel MJ 3rd. (1978). Normal variability of the brainstem auditory evoked response in young and adult subjects. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 44:459-0.
127. Barajas JJ. (1985). Características de la respuesta normal de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral en el diagnostico neurológico. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
128. Regan M, Regan D. (1989). Objective investigation of visual function using a non-destructive zoom-FFT technique for evoked potential analysis. Can Journal of the Neurological Sciences, 16(2):168-79.
129. Regan D. (1982). Comparison of transient and steady-state methods. Annal of the New York Academy of Sciences, 388:45-71.
130. Oster G. (1973). Auditory beats in the brain. Scientific American, 229(4):94-102.

## REFERENCIAS

131. Atwater F.H. (1997). TheHemi-Sync process.<http://www.MonroeInstitute.org/research/>.
132. Hink RF, Kodera K, Yamada O, Kaga K, Suzuki J. (1980). Binaural interaction of a beating frequency following response. *Audiology*, 19(1):36-43.
133. Hiew C. (1995). Hemi-Sync into creativity. *Hemi-Sync Journal*, XIII (1). pp: 3-5.
134. Morris S. (1990). Emi-Sync and the facilitation of sensory integration. *Hemi-Sync Journal*, VIII (4). pp: 5-6.
135. Wilson ES (1990). Preliminary study of the Hemi-Sync sleeps processor. Colorado Association for Psychophysiology Research.
136. Rhodes L. (1993). Use of the Hemi-Sync super sleep tape with a preschool-aged child. *Hemi-Sync Journal*, XI (4), pp: iv-v.
137. Waldkoetter RO, Sanders, GO. (1997). Auditory brain wave stimulation in treating alcoholic depression. *Perceptual and Motor Skills*, 84(1):226.
138. Foster D. S. (1990). EEG and subjective correlates of alfa frequency binaural beat stimulation combined with alfa biofeedback. *Hemi-Sync Journal*, VIII (2), pp: 1-2.
139. Monroe RA. (1985). *Far Journeys*. (New York: Doubleday).
140. Lane JD, Kasian SJ, Owens JE, Marsh GR. (1998). Binaural Auditory Beats Affect Vigilance Performance and Mood. *Behavioral Physiology*, 63(2):249-52.
141. Kennerly RC. (1994). An empirical investigation into the effect of beta frequency binaural beat audio signals on four measures of human memory. (Department of Psychology, West Georgia College, Carrolton, Georgia).
142. Guilfoyle G, Carbone D. (1996). The facilitation of attention utilizing therapeutic sounds. Presented at the New York State Association of Day Service Providers Symposium, October 18, Albany, New York.
143. Webb WB, Dube MG. (1981). Temporal characteristics of sleep. In J. Aschoff (Ed.), *Handbook of Behavioral Neurobiology*. (New York: Plenum Press), pp: 510-517

## REFERENCIAS

144. Rossi EL. (1986). Altered states of consciousness in everyday life: The ultradian rhythms. En: Wolman B, Ullman M (Eds) Handbook of altered states of consciousness. Van Nostrand, New York, pp: 97–132.
145. Shannahoff-Khalsa D. (1991). Lateralized rhythms of the central and autonomic nervous systems. *International Journal of Psychophysiology*, 11(3):225-51.
146. Tart CT. (1975). States of consciousness. New York: E. P. Dutton & Company, pp: 72-73.
147. Bonmassar G., Anami K., Ives J, Belliveau JW. (199). Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T IMRf. *Neuroreport*, 23, 10(9):1893-7.
148. Ogawa S, Lee T.M, Kay AR, Tank DW. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24):9868-72.
149. Ogawa S, Lee TM, Steposki R, Chen W, Zhu XH, Ugurbil K. (2000). An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 26, 97(20):11026-31.
150. Moonen CTW, Bandettini PA (1999). *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin.
151. Elliott LL. (1994). Functional brain imaging and hearing. *Journal of the Acoustical Society of America*, 96(3):1397-408.
152. Kruggel F, Wiggins C.J, Herrmann C.S, von Cramon DY. (2000). Recording of the event-related potentials during functional MRI at 3.0 Tesla field strength. *Magnetic Resonance Med*, 44(2):277-82.
153. Edmister WB, Talavage TM, Ledden PJ, Weisskoff RM. (1999). Improved auditory cortex imaging using clustered volume acquisitions. *Hum. Brain Mapp*, 7(2):89-97
154. Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW. (1999). “Sparse” temporal sampling in auditory IMRf. *Hum. Brain Mapp*, 7(3):213-23.

## REFERENCIAS

155. Scarff CJ, Reynolds A, Goodyear BG, Ponton CW, Dort JC, Eggermont JJ. (2004). Simultaneous 3-T IMRf and high-density recording of human auditory evoked potentials. *Neuroimage*, 23(3):1129-42
156. Shellock, FG, Ziarati M, Atkinson D, Chen DY. (1998). Determination of gradient magnetic field-induced acoustic noise associated with the use of echo planar and three-dimensional, fast spin echo techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 8(5):1154-7
157. Kruggel F, Herrmann CS, Wiggins CJ, von Cramon DY. (2001). Hemodynamic and electroencephalographic responses to illusory figures: recording of the evoked potentials during functional MRI. *NeuroImage*, 14(6):1327-36
158. Pérez Abalo MC, Torres Fortuny A, Savio López G, Eimil Suárez E. (2003). Los potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias y su valor en la evaluación objetiva de la audición. <http://www.auditio.com>. *Revista Electrónica de Audiología*, 2, pp: 41-50.
159. Jewet DL, Romano MN, Wilson JS. (1970). Human auditory evoked potential, Possible brainstem components detected on the scalp. *Science*, 13, 167(3924):1517-8.
160. Jewet DL, Wilson JS. (1971). Auditory-evoked far field averaged from the scalp of humans. *Brain*, 94(4):681-96.
161. Gastone G, Celesia GG, Brigell MG. (1999). *Auditory Evoked Potential. Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins. (Eds) London. Ernest Niedermeyer and Fernando Lopes da Silva Fourth Edition, pp: 994-13.
162. Galambos R, Makeig S, Talmachoff P. (1981). A 40-Hertz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 78(4):2643-7
163. Stapells D, Linden D, Suffield J, Hamel G and Picton T. (1984). Human auditory steady state potentials. *Ear and Hearing*, 5(2):105-13.

## REFERENCIAS

164. Spydell J, Pattee G and Goldie W. (1985). The 40 Hertz auditory event related potential: Normal values and effects of lesions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62(3):193-202.
165. Suzuki T and Kobayashi K. (1984). An evaluation of 40-Hz event-related potentials in young children. *Audiology*, 23(6):599-604.
166. Davis H. (1976). Principles of electric response audiometry. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 85 SUPPL 28(3 Pt3):1-96.
167. Picton TW, Hillyard S, Krausz H and Galambos R. (1974). Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36(2):179-90.
168. Picton TW, Stapells DR, Perrault N, Baribeau-Braun J, Stuss, DT. (1984). Human event-related potentials: Current perspectives. In RH. Nodar C, Barber (Eds.) *Evoked Potentials II*. New York: Butterworth, pp: 3-16.
169. Picton TW. (1995). The neurophysiological evaluation of auditory discrimination. *Ear and Hearing*, 16(1):1-5.
170. Maiste A, Picton TW. (1989). Human auditory evoked potentials to frequency-modulated tones. *Ear and Hearing*, 10(3):153-0
171. Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ (1981). A 40 Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Sciences. (PNAS)*, 78(4):2643-7.
172. Stapells DR, Gravel JS, Martin BA. (1995). Thresholds for auditory brainstem responses to tones in notched noise from infants and young children with normal hearing or sensorineural hearing loss. *Ear and Hearing*, 16(4):361-71
173. Cohen LT, Rickards FW, Clark GM. (1991). A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. *Journal of the Acoustical Society of America*, 90(5):2467-79.
174. Aoyagi M, Kiren, T, Kim, Y, Suzuki, Y, Fuse, T., Koike, Y. (1993). Optimal modulation frequency for amplitude-modulation following response in young children during sleep. *Ear and Hearing*, 65(1-2):253-61.

## REFERENCIAS

175. Levi EC, Folsom RC, Dobie RA. (1993). Amplitude-modulation following response (AMFR): effects of modulation rate, carrier frequency, age, and state. *Ear and Hearing*, 68(1):42-52.
176. Lins OG, Picton TW, Boucher BL, Durieux-Smith A, Champagne SC, Moran LM, Perez-Abalo MC, Martin V, Savio G. (1996). Frequency-specific audiometry using steady-state responses. *Ear and Hearing*, 17(2):81-96.
177. Rickards FW, Tan LE, Cohen, LT, Wilson OJ, Drew JH, Clark, G.M. (1994). Auditory steady state evoked potentials in newborns. *British Journal of Audiology*, 28(6):327-37.
178. Rance G, Rickards FW, Cohen LT, De Vidi S, Clark, G.M. (1995). The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear and Hearing*, 16(5):499-07.
179. Lins OG, Picton PE, Picton TW, Champagne SC, Durieux-Smith A. (1995). Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80 to 110 Hz. *Journal of the Acoustical Society of America (JASA)*, 97(5 Pt 1):3051-63.
180. Galbraith GC, Chae BC, MM de Gindi Ho TN, Kim BS, Mankowski DA, Lunde SE. (2000). Brainstem frequency-following response and simple motor reaction time. *International Journal of Psychophysiology*, 36(1):35-44.
181. Galbraith GC, Jhaveri SP, Kuo J. (1997). Speech-evoked brainstem frequency-following responses during verbal transformations due to word repetition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(1):46-53.
182. Lins OG, Picton TW (1995). Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96(5):420-32.
183. D'Haenens W, Dhooge I, De Vel E, Maes L, Bockstael A, Vinck BM. (2007). Auditory steady-state responses to MM and exponential envelope AM2/FM stimuli in normal-hearing adults. *The International Journal of Audiology*, 46: 399-06.

## REFERENCIAS

184. Liebenthal E, Elingson ML, Spanaki MV, Prieto TE, Ropella KM., Binder JR. (2003). Simultaneous ERP and IMRf of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *NeuroImage*, 19(4):1395-04.
185. Hurschler MA, Liem F, Jäncke L, Meyer M. (2012). Right and left perisylvian cortex and left inferior frontal cortex mediate sentence-level rhyme detection in spoken language as revealed by sparse fMRI. *Hum. Brain Mapp*, 19. doi: 10.1002/hbm.22134.
186. Novitski N, Ahlo, K, Korzyukov, O, Carlson, S., Martinkauppi, S, Escera, C., Rinne, T., Aronen HJ. (2001). Effects of acoustic gradient noise from functional magnetic resonance imaging on auditory processing as reflected by event-related brain potentials. *NeuroImage*, 14(1 Pt 1):244-51.
187. Kruggel F, Wiggins C.J, Herrmann CS, von Cramon DY. (2000). Recording of the event-related potentials during functional MRI at 3.0 Tesla field strength. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(2):277-82.
188. Fuchs M, Wagner M, Kastner J. (2004). Confidence limits of dipole source reconstruction results. *Clinical Neurophysiology*, 115(6):1442-51.
189. Kruggel F, Herrmann CS, Wiggins CJ, von Cramon DY. (2001). Hemodynamic and electroencephalographic responses to illusory figures: recording of the evoked potentials during functional MRI. *NeuroImage*, 14(6):1327-36.
190. Bonmassar G, Anami K., Ives J, Belliveau JW.(1999). Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T IMRf. *NeuroReport*, 23, 10(9):1893-7.
191. Lazeyras F, Zimine I, Blanke O, Perrig SH, Seeck M. (2001). Functional MRI with simultaneous EEG recording: feasibility and application to motor and visual activation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(6):943-8.
192. Lemieux L, Allen, PJ, Franconi, F, Symms, MR, Fish, DR. (1997). Recording of EEG during IMRf experiments: patient safety. *Magnetic Resonance in Medicine*, 38(6):943-52.

## REFERENCIAS

193. Allen, PJ, Josephs O, Turner R. (2000). A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 12(2):230-9.
194. Muri RM, Felblinger J, Rosler KM, B Jung B, Hess CW, Boesch C. (1998). Recording of electrical brain activity in a magnetic resonance environment: distorting effects of the static magnetic field. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(1):18-22.
195. Schomer D.L, Bonmassar G, Lazeyras, F, Seeck M, Blum A, Anami K, Schwartz D, Belliveau J.W. (2000). EEG-linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17(1):43-58.
196. Scherg M. (1990). Fundamentals of dipole source potential analysis. En: Grandori, GG, Romani, GL. (Eds.), *Auditory Evoked Magnetic Fields and Electric Potentials .Advances in Audiology*, 6, (pp: 40-69). Switzerland: Basel, Karger.
197. Liu AK, Belliveau JW, Dale AM. (1998). Spatiotemporal imaging of human brain activity using functional MRI constrained magnetoencephalography data: Monte Carlo simulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 21, 95 (15):8945-50.
198. Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P, Liegeois-Chauvel, C. (2001). Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clinical Neurophysiology*, 112(10):1850-9.
199. Näätänen R, Picton T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24(4):375-425.
200. Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Chauvel P. (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain*, 114 (Pt 1A):139-51.
201. Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel, P. (1994). Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and

## REFERENCIAS

- topography of the middle latency components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92(3):204-14.
202. Ponton C.W, Fuchs M, Wagner M, Kastner J. (2003). The effects of signal-to-noise-ratio on dipole source localization: confidence ellipsoid estimates for auditory evoked potentials. International Evoked Response Audiometry Study Group, Abstract 3 a 2. pp: 113.
203. Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley, Friedman L, Meltze RH, Hedera P, Friedland R. (1993). Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(3):387-92.
204. Menon RS. (2002). Post-acquisition suppression of large-vessel BOLD signals in high-resolution fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(1):1-9
205. Scherg M, Ille N, Weckesser D, Ebert A, Ostendorf A, Boppel T, Schubert S, Larsson PG, Henning O, Bast T. (2012). Fast evaluation of interictal spikes in long-term EEG by hyper-clustering. *Epilepsia*, 53(7):1196-204.
206. Lütkenhöner B, Steinsträter O. (1998). High-precision neuromagnetic study of the functional organization of the human auditory cortex. *Audiology and Neurotology*, 3(2-3):191-13.
207. Scherg M, Ille N, Bornfleth H, Berg P. (2002). Advanced tools for digital EEG review: virtual source montages, whole-head mapping, correlation, and phase analysis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(2):91-112.
208. Presacco A, Bohórquez J, Yavuz E, Özcan Özdamar Ö. (2010). Auditory steady-state responses to 40-Hz click trains: Relationship to middle latency, gamma band and beta band responses studied with deconvolution. *Clinical Neurophysiology*, 121(9):1540-50.
209. Galambos R, Makeig S (1992a). Physiological studies of central masking in man. I: the effects of noise on the 40 Hz steady state response. *J Acoust Soc Am*, 92:2683-90.

## REFERENCIAS

210. Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D. (2003). Human auditory steady-state responses. *International Journal of Audiology Int J Audiol*, 42(4):177-219.
211. Lin YH, Chen PR, Hsu CJ. (2009). Validation of multichannel auditory steady-state response in adults with sensorineural hearing loss. *The Journal of Laryngology and Otology (JLO)*, 123(1):38-44.
212. Lin YH, Ho HC, Wu HP. (2009). Comparison of auditory steady-state responses and auditory brainstem responses in audiometric assessment of adults with sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 36(2):140-5
213. Mkinen VT, May PJ, Tiitinen H. (2004). Human auditory event-related processes in the time-frequency plane. *NeuroReport*, 6,15(11):1767-71
214. Nelken I, Bizley JK, Nodal FR, Bashir A, King AJ, Schnupp JWH. (2008). Responses of Auditory Cortex to Complex Stimuli: Functional Organization Revealed Using Intrinsic Optical Signals. *Journal of Neurophysiology*, 99(4):1928-41
215. Fraiwan L, Lweesy K, Khasawneh N, Fraiwan M, Wenz H, Dickhaus H. (2010). Classification of sleep stages using multi-wavelet time frequency entropy and LDA. *Methods of Information in Medicine*, 49(3):230-7
216. Chou YF, Chen PR, Yu SH, Wen YH, Wu HP. (2011). Using multi-stimulus auditory steady state response to predict hearing thresholds in high-risk infants. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 269(1):73-9.
217. Massoud S, Steve J, Aaron A, Newman J, Phillips DP, Bance M. (2010). Sensitivity of the Human Binaural Cortical Steady State Response to Interaural Level Differences. *Ear and Hearing*, 32(1):114-20.
218. Komazec Z, Lemajić-Komazec S, Jović R, Nadj† C, Jovančević L, Savović S. (2010). Comparison between auditory steady-state responses and pure-tone Audiometry. *Vojnosanitetski pregled*, 67(9):761-5.
219. Song JH, Nicol T, Kraus N. (2011). Test–retest reliability of the speech-evoked auditory brainstem response. *Clinical Neurophysiology*, 122(2):346-55.

## REFERENCIAS

220. Torres Fortuny A, Pérez Abalo M C, Sotero Díaz RC, Rioja Rodríguez L, Rodríguez Dávila E, Galán García L, Eimil Suarez E. (2011). Criterio de parada de la promediación de la respuesta auditiva de estado estable. *Acta Otorrinolaringol Española*, 62 (3):173-180.
221. Cheah LA, Hou M. (2010). Real-time Detection of Auditory Steady-State Responses. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS. Buenos Aires, Argentina.
222. Cortés JA, Cano Garzón HB, Chaves O JA. (2007). Del análisis de Fourier a las Wavelets-Transformada continua Wavelet (CWT). *Scientia Et Technica*, diciembre, año/vol. XIII, número 037. Universidad Tecnológica de Pereira. Colombia, pp:133-38.
223. Murata A. (2005). An Attempt to Evaluate Mental Workload Using Wavelet Transform of EEG. *Human Factors*, 47(3):498-508.
224. Coupillaud P, Grossmann A, Morlet J. (1984). Cycle-octave and related transforms in seismic signal analysis. *Geoexploration*, 23:85-102.
225. Coifman RR, Meyer Y, Quake S, Wickerhauser M.V. (1989). Signal processing and compression with wave packets. *Conference on Wavelets, Marseilles*.
226. DeVore RA, Jawerth B, Lucier, BJ. (1992). Image compressions through wavelet transform coding. *Information Theory, IEEE Transactions*, 38 (2): 779-46.
227. Przybyszewski AV. (1991). An analysis of the oscillatory patterns in the central nervous system with the wavelet method. *Journal of Neuroscience Methods*, 38(2-3):247-57.
228. Mallat, S.G. (1989a). Multiresolution approximations and wavelet orthogonal bases of  $L^2(\mathbb{R})$ . *Transactions of the American Mathematical Society*, 315, 69–87.
229. Argoul F, Arneodo A., Grasseau G, Gagne Y, Hopfinger EJ, Frisch U. (1989). Wavelet analysis of turbulence reveals the multifractal nature of the Richardson cascade. *Nature*, 338:51-52.
230. Weaver JB, Xu Y, Heaty DM, Driscoll JR. (1992). Wavelet-encoded MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 24(2):275-87.

## REFERENCIAS

231. Kadambe S, Boudreaux-Bartels GF. (1992). Application of the wavelet transforms for pitched detection of speech signals, *IEEE Transactions on Signal Processing*, Vol. 39, No. 2, pp: 298-307.
232. Schiff SJ, Aldroubi A, Unser M, Sato S. (1994). Fast wavelet transformation of EEG. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 91(6):442-55.
233. Figliola A, Serrano E. (1997). Analysis of Physiological Time Series Using Wavelet Transforms. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 16(3):74-9.
234. Poza P, Abásolo D, Gómez C, Sánchez CI, López M. (2005). Análisis de Electroencefalogramas con la Transformada Wavelet Discreta. Aplicación a la Enfermedad de Alzheimer. Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática, Universidad de Valladolid, España.
235. Delorme A, Makeig S. (2004) EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1):9-21.
236. Johnson BW, Weinberg H, Ribary U, Cheyne DO, Ancill R. (1998). Topographic distribution of the 40 Hz auditory evoked-related potential in normal and aged subjects. *Brain Topography*, 1(2):117-21.
237. Herdman AT, Lins O, Van Roon P, Stapells DR, Scherg M, Picton TW. (2002). Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topography*, 15(2):69-86.
238. Trujillo-Barreto NJ, Aubert-Vazquez E, Valdés-Sosa PA. (2004). Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging. *NeuroImage*, 21(4):1300-19.
239. Ioannides AA. (1994). Estimates of brain activity using magnetic field tomography and large scale communication within the brain. En: *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. Edited by Ho MW, Popp FA, Warnke U. Singapore, World Scientific, pp: 319–353.
240. Taylor JG, Ioannides AA, Müller-Gärtner HW. (1999). Mathematical analysis of lead field expansions. *IEEE Transactions of Medical Imaging*, 18(2):151-63.

## REFERENCIAS

241. Schmidt AFM (1991). Contribution to the discussion of “Posterior Bayes factors”. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 53, 132–33.
242. Fuchs M., Wagner M, Kohler T, Wischman HA. (1999). Linear and nonlinear current density reconstructions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, 16(3):267-95.
243. Hoeting JA, Raftery AE, Madigan D. (1999). Bayesian simultaneous variable and transformation selection in linear regression. Technical Report 9905, Dept. Statistics, Colorado State Univesity.
244. Gorodnitzky I, George JS, Schtitt HA, Lewis PS. (1992). A weighted iterative algorithm for aeromagnetic imaging. *Proc. IEEE Satellite symp. Neurisci. Technology*. Lyon, France, pp. 60-4.
245. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. (1984). Interpreting measured magnetic fields of the braEn: Estimates of current distributions. Technical Representatives TKK-F-A559. Helsinki University of Technology. Helsinki, Finland.
246. Dale A, Sereno M(1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5: 162-76.
247. Fuchs M, Wagner M, Wischman HA, DosseI O. (1995). Cortical current imaging by morphologically constrained reconstructions. En: Baumgartner C, Deeke L. Stroink G, Williamson SJ. (Eds.), *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Elsevier, IOS Press, Amsterdam, pp: 320- 325.
248. Gorodnistky I, George JS, Rao B. (1995). Neuromagnetic imaging with FOCUS: a recursive weighted minimum-norm algorithm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(4):231-51.
249. Ioannides AA., Bolton JPR, Hasson R, Clarke CJS. (1989). Localized and distributed source solutions for the biomagnetic inverse problem II. In: Wittiamson SJ et al., (Eds), *Advances in Biomagnetism*. Plenum, NewYork, pp: 591-05.

## REFERENCIAS

250. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehman D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity of the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1):49-65
251. Srebro, R (1996). An iterative approach to the solution of the inverse problem *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* *Electroencephalogr*, 98(4):349-62.
252. Valdés-Sosa P, Martí F, García F., Casanova R. (2000). Variable resolution electric-magnetic tomography, *Biomag 96: Proceedings of the Tenth international Conference on Biomagnetism* Cheryl J, Yoshio O, Gerhard S, Stephen J, Swithenby C. Wood C. (Eds), Springer-Verlag, New York, pp: 373-76.
253. Wang JZ, Wiliamson SJ, Kaufman L. (1992). Magnetic source images determined by a lead field analysis-The unique rminimum-norm least squares estimation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(7):665-75.
254. Hamalainen MS, Ilmoniemi RJ. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 32(1):35-42
255. Tikhonov AN, Arsenin VA. (1977). *Solutions of Ill-Posed Problems*. Winston and son (Eds), Washington. DC.
256. Fuchs M, Wagner M, Kohler T, Wischman HA. (1999). Linear and nonlinear current density reconstructions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16(3):267-95.
257. Matsuura K, Okabe Y. (1995). Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42(6):608-15.
258. Vega-Hernández M, Martínez-Montes E, Sánchez-Bornot JM, Lage-Castellanos A, Valdés-Sosa PA. (2008). Penalized Least Squares methods for solving the EEG Inverse Problem. *Cuban Neuroscience Center. Statistica Sinica*, 18 (4): 1535-51.
259. Schmidt DM, George JS, Wood CC. (1999). Bayesian inference applied to the biomagnetic inverse problem. *Human Brain Mapping*, 7(3):195-12.

## REFERENCIAS

260. Geweke J. (1994). Bayesian comparison of econometric models using Monte Carlo integration. *Econometrica*, 57 (6): 1317-40.
261. Green P. (1995). Reversible jump Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. *Biometrika*, 82:711-37.
262. Rafter AE. (1993). Bayesian model selection in structural equation models. En: *Testing Structural Equation Models*. Bolen KA, Long J (Eds). Sage, New Bury Park, California, USA, pp: 163-80
263. Vidalic B. (1998). Nonlinear wavelet shrinkage with Bayes rules and Bayes factors. *Journal of the American Statistical Association*, 93, 173-79.
264. Baillet S, Garnero L. (1997). A Bayesian approach to introducing anatomic-functional priors in the MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, 44(5):374-85.
265. Bosch-Bayard J, Valdés-Sosa P, Virues-Alba E, Aubert-Vazquez E, John R, Harmony T, Riera-Díaz J, Trujillo-Barreto N. (2001). 3D statistical parametric mapping of variable resolution electromagnetic tomography (VARETA). *Clinical Electroencephalography*, 32 (2), 47-66.
266. Clarke CJS. (1991). Probabilistic modeling of continuous current sources. In: Nemonen J, Katila T, Rajala HM. (Eds), *Biomagnetic Localization and 3D Modelling*. Helsinki University of Technology. Department of Technical Physics, Helsinki, pp: 117-25.
267. Everitt, BS, Bullmore E.T. (1999). Mixture model mapping of brain activation in functional magnetic resonance images. *Human Brain Mapping*, 7(1):1-14.
268. Friston KJ, Glaser DE, Henson RNA, Kiebel S, Phillips C. (2002). Ashburner Classical and Bayesian inference in neuroimaging: applications. *Neuroimage*, 16(2):484-512.
269. Friston KJ, Penny W, Phillips C, Kiebel S, Hinton G, Ashburner J. (2002b). Classical and Bayesian inference in neuroimaging: theory. *Neuroimage*, 16, 465-83.

## REFERENCIAS

270. Friston KJ. (2002c). Bayesian estimation of classical systems: an application to fMRI. *Neuroimage*, 16, 513-30.
271. Trujillo-Barreto NJ, Martínez-Montes E, Melie-Gracia L, Valdés-Sosa E. (2001). Asymmetrical Bayesian model for fMRI and EEG/MEG neuroimage fusion. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 3(1).
272. Jasper HA. (1958). The ten-twenty system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, pp: 371-75.
273. Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox N, Nuwer MR. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6):547-58.
274. Carretié LE, Iglesias J (1995). *Psicofisiología: Fundamentos metodológicos*. Pirámide, Madrid.
275. Dobie RA (1980). Binaural interaction in human auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49(3-4):303-13
276. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. En: *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. M.T.P Press, London, pp: 1813-17.
277. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 18(2):192-205.
278. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*, 2(2):89-101.
279. Trujillo-Barreto, N J, Aubet-Vázquez, E, Valdés-Sosa PA (2003). Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging. *NeuroImage*, 21(4):1300-19.
280. Miller GA, Galanter E, Pribram K. (1960). *Plans and the structure of behavior*. New York: Holt, Rinehart and Winston, pp: 65.

## REFERENCIAS

281. Baddeley, A.D. y Logie, R.H. (1999). Working memory: The Multiple-Component model. En A. Miyake y P. Shah (Eds.) (1999). *Models of Working Memory. Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*, pp: 28-61. Cambridge: Cambridge University Press.
282. Miyake A, Friedman Np, Emerson MJ, Wirzki AH, Howerrer A, Wager TD. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex Frontal Lobe, tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1):49-100.
283. Schacter DL, Tulving E. (1994). Whatt are the memory systems of 1994? En: Tulving E, (Eds.) (1994). *Memory Sysrems*. Cambridge: MIT Press, pp: 1-38.
284. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond Je, Glover Gl, Gabrielli JD. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal córtex. *Neuroimage*, 10(1): 15-35.
285. Klimesch W, Doppelmayr M, Ripper B, Russegger H, Pachinger T. (1996). Theta band power it the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport*, 7(7):1235-40.
286. Osipova D, Takashima A, Oostenveld R, Fernardez G, Maris E, Jensen O. (2006). Theta and garnma ocillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *Journal of Neuroscience*, 26(28):7523-31.
287. Fell J, Klaver P, Elfadil H, Schaller C, Elger CE, Fernandez G. (2003). Rhinal-hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization *European Journal of Neuroscience*, 17(5):1082-8.
288. Binder JR. (1997). Neuroanatomy of language processing studied with functional MRI. *Clinical Neurosciences*, 4(2):87-94.
289. Demonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RS. (1994). Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal hurnan subjects. *Neuroscience Letters*, 182(1):25-8.

## REFERENCIAS

290. Price CJ. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197 Pt 3:335-59.
291. Vandenberghe R, Price C, Wise R, Josephs O, Frackowiak RS, (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383(6597):254-6
292. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR. (2000). Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(3):207-13.
293. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR. (2001). Neurobiological studies of reading and reading disability. *Journal of Communication Disorders*, 34(6):479-92.
294. Melon V, Desmond JF. (2001). Left superior parietal cortex involvement in writing: integrating fMRI with lesion evidence. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 12(2):337-40.
295. Münte TF, Rodriguez-Fornells A, Kutas M. (1999). One, two, or many mechanisms? The brain's processing of complex words. *Behavioral and Brain Sciences*, 22 (6): 1031-2.
296. Poldrack RA, Wagner AD (2004). What can neuroimaging tell us about the mind?. Insights from prefrontal cortex. *Current Directions in Psychological Science*, 13(5): 177-81.
297. Rodriguez-Fornells A, Balaguer RD, Munte TF. (2006). Executive control in bilingual language processing. *Language Learning*. 56: 133-90.
298. Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier O et al. (1993). The Cortical Representation of Speech. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5 (4): 467-79.
299. Veltman DJ, Rombourts SA, Dorlan RJ (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMR study. *Neuroimage*. 18(2): 247-56.

## REFERENCIAS

300. Glahn DC, Kim J, Cohen MS, Poutanen VP, Therman S, Bava S. (2002). Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17(1) 201-13
301. D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 41(1):66-86.
302. Johnson MK, Raye CL, Mitchell KJ, Greene EJ, Anderson AW. (2003). FMRI evidence for an organization of prefrontal cortex by both type of process and type of information. *Cerebra C6rtex*, 13(3):265-73.
303. Beeson PM, Racpsak SZ, Plante E, Chargualaf J, Chung A, Johnson SC, Trouard T. (2003). The neuronal substrates of writing: a functional magnetic resonance imaging study. *Aphasiolog*, 17:647-65.
304. Wager TD Smith EE. (2003). Neuroimaging studies of working memory a meta-analysis. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 3(4):255-74.
305. D'Esposito M. (2000). Functional Neuroimaging of Working Memory. En: Kingstone A, Editor. *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*. Cambridge, MA: MIT Press, pp: 293-27.
306. Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355):1347-51.
307. Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz SE, Shayv'itz BA, Fulbright RK, Constable RT. (2000). Network analysis of brain activations in working memory: behavior and age relationships. *Microscopy Reseach and Technique*, 51(1):64-74.
308. Kesinger EA, Clarke RJ, Corkin S. (2003). What neural correlates underlie successful encoding and retrieval? a functional magnetic resonance imaging study using a divided attention paradigm. *The of Journal of Neuroscience*, 23(6):2407-15.
309. Kapur S, Craik FI, Tutving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM. (1994). Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: Levels of processing

## REFERENCIAS

- effect. Proceedings of the National Academy of Sciences Proc Natl Acad Sci USA (PNAS), 15, 91(6):2008-11.
310. Demb JB, Desmond JE, Wagner AD, Vaidya CJ, Glover GH, Gabrieli JD. (1994). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: A functional MRI study of task difficulty and process specificity. *Journal of Neuroscience*, 15(9):5870-8.
311. Gabrieli JDE. (1998). Cognitive Neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49:87-15.
312. Schacter DL. (1985). Multiple forms of memory in human and animals. En: Weinberger NM, McGaugh JL, Lynch G (Eds.). *Memory systems of the brain*. Guilford Press, New York, NY, pp: 351–379.
313. Squire LR (2009). Memory and brain systems: 1969-200. *Journal of Neuroscience*, 29(41):12711-6.
314. Tulving. E (1985). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6(2):67-80
315. Tulving. E (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40:385-98.
316. Tulving. E (1972). Episodic and semantic memory. En: Donaldson W, Editor. *Organization of memory*. New York: Academic Press. pp: 381-403.
317. Graf P, Schacter DL. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, 11(3):501-18.
318. Schacter, DL, Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994?. En: Schacter DL, Tulving E. (Eds.), *Memory Systems 1994*. Cambridge, MA: MIT Press pp:1-38.
319. Sherry DF, Schacter DL. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review*, 94:439 -54.

## REFERENCIAS

320. Hartman M, Steketee MC, Silva S, Lanning K, McCann H. (2002). Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr Reseach*, 59(2-3):99-113.
321. Landau SM, Schumacher EH, Garavan H, Druzgal TJ, D'Esposito M. (2004). A functional MRI study of the influence of practice on component processes of working memory. *Neuroimage*, 22(1):211-21.
322. Cowan N (1999). An embdded-process model of working memory. En: Miyake A Shah P. (Eds.). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp: 62-101). New York, NY: Cambridge University Press.
323. Fuster JM (1998). Distributed memory for both short and long term. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70(1-2):268-74.
324. Ranganath C, DeGutis J, D'Esposito M (2004). Category-specific modulation of inferior temporal activity during working memory encoding and maintenance. *Brain research: Cognitive brain research Cognitive Brain Research*, 20(1):37-45.
325. Campo P, Maestu F, Orriz T, Capilla A, Fernandez S, Fernandez A (2005). Is medial temporal lobe activation specific for encoding long-term, memories? *Neuroimage*, 25(1):34-42.
326. Karlsgodt KH, Shirinyan D, van Erp TG, Cohen MS, Cannon TD (2005). Hippocampal activations during encoding and retrieval in a verbal working memory paradigm. *Neuroimage*, 25(4):1224-31.
327. Halgren E, Boujon C, Clarke J, Wang C, Chauvel P. (2002). Rapid distributed fronto-parieto-occipital processing stages during working memory in humans. *Cerebral Córtext*, 12(7): 770-28.
328. Bedwell JS, Horner MD, Yamanaka K, Li X, Myrick H, Nahas Z, George MS . (2005). Functionaì neuroanatomy of subcomponent cognitive processes involved in verbal working memory. *International Journal of Neuroscience*, 115 (7) :1017-32.

## REFERENCIAS

329. Fernandez G, Tendolkar L. (2001). Integrated brain activity in medial temporal and prefrontal áreas predicts subsequent memory performance: human declarative memory formation at the system level. *Brain Research Bulletin*, 55 (1):1-9.
330. Román Lapuente F, Sánchez López M, Rabadán Pardo MJ. (2010). Funciones ejecutivas. *Neuropsicología*. Marín Librero D. (Ed). Madrid, pp: 35-47.
331. Ranganath. C. (2006). Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal and prefrontal cortex. *Neuroscience*, 28, 139(1): 277-89.
332. Smith EE, Jonides J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. . *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 29, 95 (20) :12061-8.
333. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418):342-5.
334. Fiez JA, Raife EA, Blota DA, Scharz JP, Raichle ME, Petersen SE. (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *Journal of Neuroscience*, 15, 16(2):808-22
335. Vallar G, Di Beta AM, Silveri MC. (1997). The phonological short-term store-rehearsal system: patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychologia*, 35(6):795-812.
336. Vallar G, Papagno C. (1995). Neuropsychological impairments of short-term memory. En: Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN (Eds.). *Handbook of memory disorders*. Chichester: John Wiley and sons, pp: 135–65.
337. Ravizza SM, Delgado MR, Chein JM, Becker JT, Fiez JA. (2004). Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage*, 22(2):562-73.
338. Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider- LG, Haxby JV. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279 (5355): 7347 -51.

## REFERENCIAS

339. Sala JB, Rama P, Courtney SM (2003). Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia*. 41 (3):341-56.
340. Zurowski B, Gostomzyk J, Gron G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, Spitzer M, Reske SN, Walter H. (2002). Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage*, 15(1):45-57.
341. Croize AC, Ragot R, Garnero L, Ducorps A, Pelegrini-Issac M, Dauchot K, Benali H, Burnod Y. (2004). Dynamics of parietofrontal networks underlying visuospatial short-term memory encoding. *Neuroimage*, 23 (3): 787-99.
342. LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage*, 10 (6) :695-04.
343. Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3):508-23.
344. Haxby JV, Petit L, Ungerleider LG, Courtney SM. (2000). Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage*, 11(5 Pt 1):380-91.
345. Fletcher PC, Henson RN. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging, 124(Pt 5):849-81.
346. Cabeza R, Nyberg L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1):1-47.
347. Gruber. O. (2001). Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cerebral Cortex*, 11(11):1047-55.
348. Tulving E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiol*, 6(2):67-80.

## REFERENCIAS

349. Tulving E. (1985). How many memory systems are there?. *American Psychologist*. 40: 385-98.
350. Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK, Constable RT. (2000). Network analysis of brain activations in working memory: behavior and age relationships. *Microscopy Research and Technique* *Microsc*, 51(1):64-74.
351. Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. (1998). Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport*, 9(16):3711-7.
352. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281(5380):1185-7.
353. Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Kourstaal W, Maril A, Dale A, Rosen BR, Buckner RL. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity as predicted by brain activity. *Science*, 281(5380):1188-91.
354. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3):278-85.
355. Strange BA, Otten LJ, Josephs O, Rugg MD, DoIan RJ. (2002). Dissociable human prirhinal, hippocampal and Parahipocampal roles during verbal encoding. *The Journal l of Neuroscienceence*, 22(2):523-8.
356. Castillo EM, Simos PG, Davis RN, BreierJ, Fitzgerald ME, Papanicolaou AC. (2001). Levels of word processing and incidental memory: dissociable mechanisms in the temporal lobe. *Neuroreport*, 12 (16): 3561-6.
357. Campo P, Maestu F, Orriz T, Capilla A, Fernandez S, Fernandez A. (2005). Is medial temporal lobe activation specific for encoding long-term, memories? *Neuroimage*, 25 (1): 34-42.
358. Ruiz-Vargas JM. (1995). *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza editorial.

## REFERENCIAS

359. Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proceeding of the National Academy of Sciences (USA)*, 94(26):14192-7.
360. Schnitzler A, Gross J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4):285-96.
361. Buzsaki G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex*, 6(2): 81-92.
362. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. (2001). The brain web: phase synchronization and large scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2(4):229-29.
363. Axmacher N, Mormann F, Fernandez G, Elger CE, Fell J. (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Research Reviews*, 52(1):170-82.
364. Tesche CD, Karhu J. (2000). Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task human. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97(2): 919-24.
365. Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS, Caplan JB, Kirschen MP, Bourgeois B. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *Journal of Neuroscience*, 21(9):3175-83.
366. Herrmann CS, Munk MH, Engel AK. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(8):347-55
367. Raghavachari S, Lisman JE, Tully M, Madsen JR, Bromfield EB, Kahana MJ. (2006). Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *Journal of Neurophysiology*, 95(3):1630-
368. Rizzuto DS, Madsen JR, Bromfield EB, Schulze-Bonhage A, Seelig D, Aschenbrenner-Scheibe R(2003). Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13):7931-6.

## REFERENCIAS

369. Howard MW, Rizzuro DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R. (2003). Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cerebral*, 13(12):1369-74.
370. Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, prince SE, Budde M, Nyberg L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*,14(4):364-75.
371. Schnitzler A, Gross J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in úre brain. *Nature Reviews Neuroscience Nat Rev Neuroscience*, 6(4):285-96.
372. Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S, Schurmann M (2000). Brain oscillations in perception and memory. *International Journal of Psychophysiology*, 35(2-3): 95-124.
373. Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Naatanen R (1993). Selective attention enhances the auditory 40 Hz transient response in humans. *Nature*,364(6432):59-60.
374. Pulvermuller F, Eulitz C, Pantev C, Mohr B, Feige B, Lutzenberger W, Elbert T Birbaumer N. (1996). High frequency cortical responses reflect lexical processing: an MEG study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(1):76-85.
375. Bokde AL, Tagamets MA, Friedman RB, Horwitz B (2001). Functional interactions of the inferior frontal córtex during the processing of words and words-like stimuli. *Neuron*, 30(2): 609-17.
376. Darnasio AR, Damasio H (1983). The anatomic basis of pure alexia.*Neurology*, 33(12):1573-83
377. Quint DJ, Gilmore JL (1992). Alexia without agraphia. *Neuroradiology*, 34(3):210-4
378. Leff A (2004). Alexia. *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*, 4 (3): 18-22.

## REFERENCIAS

379. Cohen L, Henry, Dehaene S, Martinaud O, Lehericy S, Lemer C, Ferrieux S. (2004). The pathophysiology of letter-by-letter reading *Neuropsychologia*, 42(13):1768-80.
380. Cohen L, Dehaene S. (2004). Specialization within the ventral stream: the case for the word form area. *Neuroimage*, 22(1): 466-76
381. Tan LH, Liu HL, Perfetri CA, Spinks JA, Fox PT, Gao JH. (2001). The neural system underlying Chinese logograph, reading. *Neuroimage*, 13(5): 836-46.
382. Braddley A (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11):417-423.
383. Braddley A, Hitch G. (2000). Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged?. *Journal of Experimental Child Psychology*, 77(2):128-37.
384. Ranganarh C, D'Esposito M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, 31(5):865-73.
385. Ranganath C, Cohen MX, Dan, D'Esposito . (2004). Inferior, temporal, prefrontal and hippocampal contribution to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *Journal of Neuroscience*, 24 (16):3917-25.
386. Monk CS, Zhuang J, Curtis WJ, Ofenloch IT, Toctenham N, Nelson CA. (2002). Human hippocampal activation in the delayed matching and nonmatching to-sample memory tasks: an event-related functional MRI approach, 116(4):716-21
387. Halgren E, Boujon C, Clarke J, Wang C, Chauvel P. (2002). Rapid distributed fronto-parieto-occipital processing stages during working memory in humans. *Cerebral cortex*, 12(7): 710-28.
388. Bedrvell JS, Horner MD, Yamanaka K, Li X, Myrick H, Nahas Z. (2005). Functional neuroanatomy of subcomponent cognitive processes involved in verbal working memory. *International Journal of Neuroscience*, 115 (7):1017-32.

## REFERENCIAS

389. Fernandez G, Tendolkar I. (2001). Integrated brain activity in medial temporal and prefrontal areas predicts subsequent memory performance: human declarative memory formation at the system level. *Brain Research Bulletin*, 55(1): 1-9.
390. Zurowski B, Gostomzyk J, Gron G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, Spitzer M, Reske SN, Walter H. (2002). Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage*, 15(1):45-57.
391. Gruber O, von Cramon DY. (2001). Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 297 (1):29-32.
392. Glahn DC, Kim J, Cohen MS, Poutanen VP, Therman S, Bava S. (2002). Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17(1):201-13.
393. Paller KA, Wagner AD. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(2):93-102.
394. Otten LJ, Rugg MD. (2001). Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI. *Cerebral Cortex*, 11(12):1150-60.
395. Blumenfeld RS, Ranganath C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*, 13(3):280-91.
396. Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Science*, 11(9):379-86.
397. Stark OA, Saksida LM, Bussey TJ. (2009). Mind the gap: binding experiences across space and time in the human hippocampus. *Neuron*, 63(2):267-76
398. Hanslmayr S, Volberg G, Wimber M, Raabe M, Greenlee MW, Bäuml KHT. (2011). The Relationship between Brain Oscillations and BOLD Signal during

## REFERENCIAS

- Memory Formation: A Combined EEG–fMRI Study. *Journal of Neuroscience*, 31(44):15674-80
399. Klimesch W. (1999). EEG alfa and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 29(2-3):169-95
400. Düzel E, Penny WD, Burgess N. (2010). Brain oscillations and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2):143-9
401. Nyhus E, Curran T. (2010) Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,34(7):1023-35
402. Klimesch W, Doppelmayr M, Russeger H, Pachinger T. (1996). Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport*, 7(7):1235-40.
403. Weiss S, Rappelsberger P. (2000). Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Brain research: Cognitive brain research*, 9(3):299-12.
404. Sederberg PB, Kahana MJ, Howard MW, Donner EJ, Madsen JR. (2003). Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *Journal of Neuroscience*, 23(34):10809-14.
405. Hanslmayr S, Staudigl T, Aslan A, Bäuml KH. (2010). Theta oscillations predict the detrimental effects of memory retrieval. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 10(3):329-38
406. Axmacher N, Mormann F, Fernández G, Elger CE, Fell J. (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Research Reviews*, 52 (1):170-82.
407. Rutishauser U, Ross IB, Mamelak AN, Schuman EM. (2010). Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature*, 464 (7290) :903-7
408. Summerfield C, Mangels JA. (2005). Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. *Neuroimage*, 24(3):692-703

## REFERENCIAS

409. Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, Ripper B. (1997 b). Brain oscillations and human memory performance: EEG correlates in the upper alpha and theta bands. *Neuroscience Letters Neuroscience Lett*, 238(1-2):9-12.
410. Poe GR, Walsh CM, Bjorness TE. (2010). Cognitive Neuroscience of sleep. *Progress in brain research*, 185:1-19.
411. Curtis CE, Zald DH, Lee JT, Pardo JV. (2000). Object and spatial alternation tasks with minimal delays activate the right anterior hippocampus proper in humans. *Neuroreport*, 11(10):2203-7.
412. Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L. (2002). Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage*, 16(2):317-30.
413. Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14(4):364-75.
414. Ranganath C, D'Esposito M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, 31(5):865-73.
415. Buzsaki G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3):325-40.
416. Kaiser I, Ripper B, Birbaumer N, Luøenberger W (2003). Dynamics of gamma band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *Neuroimage*, 20(2):816-27.
417. Howard D, Paterson K, Wise R, Brown WD, Friston K, Weiller C. (1992). The cortical localization of the lexicons. Positron emission tomography evidence. *Brain*, 115 ( Pt 6):1769-82.
418. Wise RJ, Scott SK, Blank SC, Mummery CJ, Murphy K, Watburton EA (2001). Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. *Brain*. 124 ( Pt 1):83-95.
419. Caplan D, Watters GS. (1999). Verbal working memory and sentence comprehension. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(1):77-94.

## REFERENCIAS

420. Caplan D, Alpert N, Waters G. (1998). Effects of syntactic structure and propositional number on patterns of regional cerebral blood flow. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(4):541-52.
421. Caplan D, Alpert N, Waters G, Olivieri A. (2000). Activation of Broca's area by syntactic processing under conditions of concurrent articulation. *Human Brain Mapping*, 9(2):65-71.
422. Just MA, Carpenter PA, Keller TA, Eddy WF, Thulborn KR. (1996). Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science*, 274(5284):114-6.
423. Stromswold I, Caplan D, Alpert N, Rauch S. (1996). Localization of syntactic comprehension by positron emission tomography. *Brain and Language*, 52(3):452-73.
424. Démonet JF, Thierry G, Cardebat D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiological Reviews*, 85(1):49-95.
425. Ackermann H, Wildgruber D, Daun I, Grodd W. (1998). Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans. *Neuroscience Letters*, 247(2-3):187-90.
426. Friston KJ. (1998). Imaging Neuroscience: principles or maps?. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3):796-02.
427. Honvitz B, Rumsey JM, Donohue BC. (1998). Functional connectivity of the left angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95: 8939-44.
428. Mechelli A, Crinion JT, Long S, Friston KJ, Lambon Ralph MA, Patterson K. (2005). Dissociating reading processes on the basis of neuronal interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(11):1753-1765
429. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, et al. (2000). Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental

## REFERENCIAS

- dyslexia).. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(3):207–13.
430. Pugh KR, Mencl E, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR. (2001). Neurobiological studies of reading and reading disability. *Journal of Communication Disorders*, 34:479-92.
431. Fiebach CJ, Friederici AD, Muller K, von Cranon DY. (2002). fMRI evidence for dual routes to the mental lexicon in visual word recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(1), 11–23.
432. Heirn S, Alter K, Ischebeck AK, Amunts Eickoff SB, Mohlberg H. (2005). The role of the left Brodmann's areas 44 and 45 in reading words and pseudowords. *Brain research: Cognitive brain research*, 25:982-93.
433. Gitelman DR, Nobre AC, Sonty S, Parrish TB, Mesulam M. (2005). Language network specializations: an analysis with parallel task designs and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 26:975-85.
434. Menon V, Desmond JE. (2001). Left superior parietal cortex involvement in writing: integrating fMRI with lesion evidence. *Brain research: Cognitive brain research*, 12(2):337-40.
435. Beeson PM, Rapcsak SZ, Plante E, Chargualaf J, Chung A, Johnson SC. (2003). The neural substrates of writing: a functional magnetic resonance imaging study. *Aphasiology*, 17:647-65.
436. García-Anaya M, González-Olvera J, Ricardo-Garcell J, Armas G, Miranda E, Reyes E, Gloria Adelina Otero G (2011). Clinical and electrophysiological effect of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Salud Mental*, 34 (4): 291-9. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. México.